

E. Reimann und I. Langwieler¹⁾

Die Darstellung des (4-Bromphenyl)-trimethylsilans

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 10. Januar 1975)

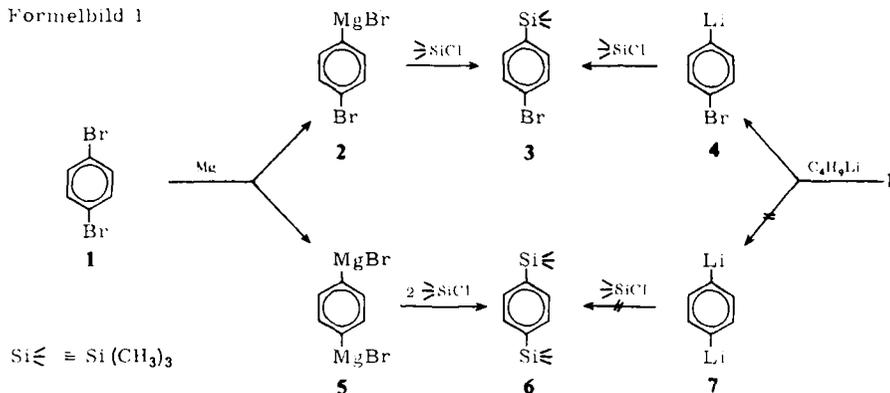
Die Titelsubstanz **3** wird, ausgehend von *p*-Dibrombenzol, nach einem modifizierten *Gilman*-Verfahren gewonnen.

The Preparation of (4-Bromophenyl)-trimethylsilane

The title compound **3** is prepared by a modified *Gilman* process, starting from *p*-dibromobenzene.

Zur Synthese siliciumhaltiger Analoga bekannter Arzneimittelgruppen benötigen wir u.a. die Titelverbindung **3** als Ausgangsstoff. Sie ist nach bekannten Literaturvorschriften durch Umsetzung von Chlortrimethylsilan mit Organomonometallverbindungen, wie Grignard- oder lithium-organischen Reagentien (**2** bzw. **4**), darstellbar²⁻⁵⁾.

Formelbild 1



1 Teil der geplanten Dissertation von I. Langwieler, Univ. Bonn.

2 C.A. Burkhard, J. Amer. chem. Soc. 68, 2103 (1946).

3 H. Gilman, H.W. Melvin und J.J. Goodman, J. Amer. chem. Soc. 76, 3219 (1954).

4 K.A. Andrianov, V.E. Nikitenkov und N.H. Solokov, Bull. Acad. Sci. USSR Chem. Div. 5, 1134 (1960).

5 K. Torssell, J. Goldman und T.E. Petersen. Liebigs Ann. Chem. 1973, 231.

Nach *Eaborns*⁶⁾ Vermutung, *Andrianovs*⁴⁾, *Torssels*⁵⁾ und unseren eigenen Feststellungen enthalten die nach diesem Verfahren hergestellten Produkte größere Mengen nur schwer entfernbare Verunreinigungen, die Folgereaktionen stören können. Identifizierung dieser unerwünschten Beimengungen und erstmalige Reindarstellung der Titelsubstanz in präparativem Maßstab sind Gegenstand dieser Arbeit.

Bei der Nacharbeitung der von *Burkhard*²⁾ gegebenen Vorschrift zur Darstellung von **3** über **2** mußten wir feststellen, daß sich während des Fraktionierens des Rohprodukts im Kolonnenkopf, im Kühler und in den Vorlagen ein voluminöser kristalliner Niederschlag abschied, der den Fortgang der Destillation erheblich beeinträchtigte.

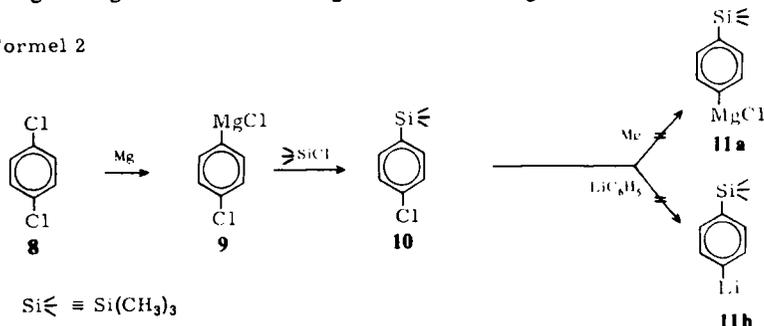
Nach Schmelzpunkt und ¹H-NMR-Spektrum besteht das beobachtete Nebenprodukt aus 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol (**6**); es kann gaschromatographisch in Mengen von 10–16 % im Rohprodukt bestimmt werden. Dieser Befund stimmt mit der Annahme von *Eaborn*⁶⁾ und dem Ergebnis von *Andrianov*⁴⁾ überein, der bei der Synthese von **3** über das Grignard-Reagens **2** 11,8 % **6** ermittelte, jedoch keine nähere Aussage über die Art seiner quantitativen Bestimmung macht.

Aus diesen Beobachtungen ist zu schließen, daß bei der Herstellung des Grignard-Reagens **2** auch die Organodimetallverbindung **5** entstanden ist, die dann mit Chlortrimethylsilan **6** ergibt. *Andrianovs*⁴⁾ und unsere Resultate weichen von den Ergebnissen *Pinks*⁷⁾ und *Gilman*⁸⁾ insofern ab, als diese die Bildung von **5** aus p-Dibrombenzol und Magnesium unter den üblichen Grignard-Bedingungen für vernachlässigbar gering halten; allerdings können nach ihren Untersuchungen unter forcierten Bedingungen oder mit aktiviertem Magnesium bis zu 23,5 % **5** erhalten werden.

Neben dem Disilylbenzol **6** zeigt unser Gaschromatogramm als zweite Beimengung im rohen **3** noch 12–15 % unumgesetztes p-Dibrombenzol (**1**) an.

Benutzt man anstelle von **1** p-Dichlorbenzol (**8**) als Ausgangsstoff, so erhält man über das Grignard-Reagens **9** in guter Ausbeute GC-reines, nebenproduktfreies (4-Chlorphenyl)-trimethylsilan (**10**), das jedoch nicht zu den für Folgereaktionen benötigten Organometallverbindungen wie **11a**, **b** umgesetzt werden kann.

Formel 2



6 C. Eaborn, J. chem. Soc. (London) 1956, 4858.

7 H.S. Pink, J. chem. Soc. (London) 1923, 3418.

8 H. Gilman, N.J. Beaber und H.L. Jones, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 48, 597 (1929).

Bei Aufbewahrung des destillierten **3** im Kühlschrank fällt von den beiden gefundenen Begleitstoffen entgegen den Angaben von *Torssell*⁵⁾ nicht **1**, sondern immer nur **6** teilweise aus. Auch bei tiefen Temperaturen (Trockeneis/Aceton) kristallisiert kein **1**. Der Niederschlag besteht ausschließlich aus **6** (Schmp., GC). Eine Reinigung durch Ausfrieren der unerwünschten Substanzen ist daher nicht durchführbar.

Die Reindarstellung von **3** gelingt indessen säulenchromatographisch an Aluminiumoxid mit Hexan als Elutionsmittel. Als Hauptfraktion erhält man in etwa 35 % Ausbeute ein gaschromatographisch einheitliches Produkt, dessen elementaranalytische Daten die bisher in der Literatur verzeichneten an Genauigkeit übertreffen. Des weiteren können nunmehr auch der bisher in weiten Grenzen schwankende Siedepunkt und der Brechungsindex durch reproduzierbare Konstanten ersetzt werden.

Als geeignete Methode zur Darstellung von reinem **3** hat sich schließlich das von uns bezüglich der Aufarbeitung modifizierte *Gilman*-Verfahren erwiesen³⁾. Hierbei führt der Brom-Lithium-Austausch zwischen **1** und Butyllithium ausschließlich zur *Mono*-Lithiumverbindung **4**. Das daraus mit Chlortrimethylsilan dargestellte **3** enthält lediglich, sehr wahrscheinlich von der Genauigkeit der Butyllithium-Gehaltsbestimmung⁹⁾ abhängig, wechselnde Mengen von nicht umgesetztem **1** (3–8 %). Dessen Entfernung gelingt ebenfalls nur säulenchromatographisch, wonach wir erstmals in über 75 % Ausbeute GC-einheitliches **3** in die Hand bekommen haben.

Zur Herstellung von reinem **3** in präparativem Maßstab haben wir eine weitgehend automatisierte Chromatographieranalyse benutzt, mit der 30-g-Chargen des Rohprodukts gereinigt worden sind (Abb. 1). Zurzeit wird eine Apparatur für 100-120-g-Chargen erprobt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Stiftung *Villigst* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorr.): Opfer-Schaum-Gerät. - ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60-A in CDCl₃ gegen Tetramethylsilan als inneren Standard. - UV-Spektrum: Beckman Spektralphotometer DB-GT. - Gaschromatographische Analysen (GC): Gerät Becker 406; Detektorsystem: WLD; Trägergas: H₂; Säulen: Stahlsäulen 1 m lang, 1/8 Zoll Durchmesser, 10 % SE 30/Chromosorb. WHP 80–100.

(4-Bromphenyl)-trimethylsilan (**3**)

A) Aus der Grignard-Verbindung **2** und Chlortrimethylsilan: Darstellung nach Lit.²⁾ aus 18,8 g (0,78 g-Ät) Magnesium/300 ml Äther, 177 g (0,75 Mol) p-Dibrombenzol und 81 g (0,75 Mol) Chlortrimethylsilan. Das erhaltene Rohprodukt (140–145 g) enthält (GC): 21 % nicht identifizierte Substanzen, 12–14 % p-Dibrombenzol (**1**), 52–55 % **3** (42 % d. Th.) und 14 % 1,4-Bis-(trimethylsilyl)benzol (**6**).

9 S. dazu: U. Schöllkopf, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie Bd. 13/1, S. 22, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

B) Aus der lithiumorganischen Verbindung 4 und Chlortrimethylsilan: Nach dem von Gilman³⁾ angegebenen Verfahren erhält man aus 0,1–0,2 molaren Ansätzen und anschließender einfacher Destillation der Rohprodukte Destillate (Sdp.₁₆: 95–110°) der Zusammensetzung (GC): 5–10 % nicht identifizierte Anteile, 3–8 % p-Dibrombenzol (1) und 82–92 % 3.

(4-Chlorphenyl)-trimethylsilan (10)

Darstellung der Grignard-Verbindung 9 nach Lit.¹⁰⁾, Umsetzung mit Chlortrimethylsilan und Aufarbeitung wie voranstehend. Sdp._{0,5}: 40–41° (Lit.^{11,6)} Sdp._{1–2}: 42°, Sdp.₇₆₀: 211,5°. $n_D^{20} = 1,5095$ (Lit.⁶⁾ $n_D^{20} = 1,5097$, GC einheitlich.

Apparatur

Die zur Reinigung der nach A) und B) gewonnenen Rohprodukte benutzte Apparatur ist in der Abb. 1 skizziert: Sie besteht aus den üblichen, zur automatisierten Säulenchromatographie benutzten Teilen 1–4; anstelle eines Fraktionssammlers tritt der Rotationsverdampfer 5. Das Eluat gelangt über Einleithahn a und Einleitrohr b in den Verdampferkolben c, das abdestillierende Elutionsmittel wird mit Hilfe einer Membranpumpe 6 über ein Glasrohr (3 mm lichte Weite) in das Vorratsgefäß 1 zurückgepumpt (Schlauchpumpen sind wegen starker Aufquellung der Schläuche und bemerkenswertem Elutionsmittelverlust durch Diffusion ungeeignet). Alle anderen Verbindungen sind mit Teflonschlauch (innerer Durchmesser 1,2 mm, äußerer Durchmesser 1,8 mm) hergestellt.

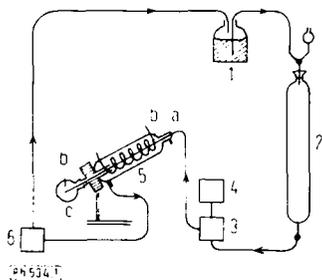


Abb. 1: Chromatographieranlage zur Reinigung von 3

- 1 Elutionsmittel – Vorratsgefäß
- 2 Säule (Durchm. 5 cm, Länge 120 cm, 2 kg Al₂O₃)
- 3 UV-Durchflußphotometer (LKB Uvicord III)
- 4 Schreiber (Colora 6-Kanal-Punktschr.)
- 6 Membranpumpe (Pro Minent electronic 0304 T, Chemie u. Filter GmbH, Heidelberg)

Reinigung der Rohprodukte 3

Das nach A) erhaltene Rohprodukt wird i. Wasserstrahlvak. destilliert und der zwischen Sdp.₁₄: 98–110° übergehende Anteil gesammelt: 95 g Destillat (25 g Vorlauf, 22 g wachsartiger Rückstand). Dieses wird in Chargen zu jeweils 30 g n-Hexan als Elutionsmittel chromatographiert; Tropfgeschwindigkeit: 20–23 Tropfen/10 s.

Eine typische Auftrennung ergibt:

1. Fraktion (1, 4–1, 5 l Eluat): 4,4 g flüss. Rückstand, daraus kristallisieren 2,3 g 6 als lange

10 J.R. Leebrick und H.E. Ramsden, J. org. Chemistry 23, 935 (1957).

11 G.S. Popeleva, K.A. Andrianov und S.A. Golubtsov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1966, 478 (C.A. 65, 7208h (1966)).

Nadeln vom Schmp. 96–97° (Lit.¹²) 97–98°; ¹H-NMR-Spektrum: δ = 0,21 ppm (s, SiCH₃), 7,48 (s, arom. H) im Verhältnis 9 : 2.

2. Fraktion (4–4,5 l Eluat): 20 g (34 % d. Th., bezogen auf die Gesamtausbeute) GC-einheitliches 3 vom Sdp.₁₆: 107° und n_D²⁰ = 1,5294 (Lit.^{2,4}) Sdp.₅₀: 146–148° und Sdp.₁₀: 100°; n_D²⁰ = 1,5302 und 1,5309; ¹H-NMR-Spektrum: δ = 0,21 ppm (s, SiCH₃), 7,23 und 7,41 (je ein Dublett eines AB-Systems, arom. H); UV-Spektrum (n-Hexan): λ_{max} = 227,5 nm, log ε = 3,13 (Schultern bei 209 nm, log ε = 2,91 und 235 nm, log ε = 3,08).

C₉H₁₃BrSi (229,2) Ber.: C 47,16 H 5,71 Br 34,86 Si 12,25; Gef.: C 47,11 H 5,59 Br 34,73 Si 12,16; Gef.²: C – H – Br 34,2 Si –; Gef.⁴: C 47,30 H 5,90 Br 34,94 Si 11,90; Gef.⁴: C 47,53 H 5,92 Br 34,98 Si 12,10.

3. Fraktion (5,5–6 l Eluat): 4,4 g kristallines p-Dibrombenzol (I) vom Schmp. 86–87° (Lit.¹³) 87,2°).

Die Säule kann für weitere 8–10 30-g-Chargen verwendet werden.

Eine typische Auftrennung von 34,6 g nach B) erhaltenem Destillat ergibt:

1. Fraktion: 34,4 g n-hexan-haltige Flüssigkeit, aus der sich durch Vak.-Destillation 29,5 g (76 % d. Th.) GC-reines 3 gewinnen lassen, Sdp.₁₂: 104°, n_D²⁰ = 1,5298.

2. Fraktion: 2,3 g flüss. Rückstand, daraus kristallisieren 1,4 g (4 % d. Th., bezogen auf die Gesamtausbeute) p-Dibrombenzol (I).

12 R.L. Merker und M.J. Scott, J. Polymer Sci. A2, 15 (1964); C.A. 60, 9366f/g (1964).

13 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, E II, Bd. 5, S. 163, Springer Verlag, Berlin 1943.

Anschrift: Prof. Dr. E. Reimann, 53 Bonn 1, Kreuzbergweg 26

[Ph 534]

Kurzmitteilungen

V. Stoek* und W. Schunack

Imidazolsynthesen, 9. Mitt.¹⁾

N-Alkylsubstituierte 4-(2-Hydroxyäthyl)-imidazole

Ein geeignetes Verfahren zur Darstellung N-substituierter 4-Imidazoläthanole 7, die als wichtige Ausgangsprodukte vielfältiger Synthesen anzusehen sind, steht u.W. nicht zur Verfügung. Nach Sawa et al.²⁾ entsteht bei der Vinylierung von 4-Imidazoläthanol neben wenig 1,5-Isomer N-Vinyl-4-(2-hydroxyäthyl)-imidazol, aus dem durch

* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation V. Stoek, Mainz.

1 8. Mitt.: V. Stoek und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) (Ph 599).

2 N. Sawa, S. Okamura und M. Hoda, Nippon Kagaku Zasshi 89, 1239 (1968); ref.: C. A. 70, 77865 (1969).