

# HEINZ A. STAAB und GERHARD WALTHER

## *N*-Trifluoracetyl- und *N*-Trichloracetyl-imidazol

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 5. März 1962)

Synthesen und Reaktionen von *N*-Trifluoracetyl-imidazol und *N*-Trichloracetyl-imidazol werden beschrieben.

*N*-Trifluoracetyl-imidazol, das als Trifluoracetylierungsmittel im Zusammenhang mit der Verwendung des Trifluoracetylrestes als Schutzgruppe bei Peptidsynthesen<sup>1)</sup> interessierte, und *N*-Trichloracetyl-imidazol wurden aus den betreffenden Carbonsäuren und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol<sup>2)</sup> dargestellt. Obgleich die Umsetzung von Anhydriden mit Imidazol zur Darstellung von Imidazoliden<sup>3)</sup> nicht allgemein anwendbar ist, lassen sich die beiden genannten Verbindungen auch aus den Anhydriden und Imidazol in Tetrahydrofuran oder Benzol erhalten, da die gleichzeitig gebildeten Imidazoliumsalze der Trifluor- und Trichloressigsäure in diesen Lösungsmitteln unlöslich sind. Diese Transacylierung ist umkehrbar, wie die in der nachstehenden Arbeit<sup>4)</sup> beschriebene Umsetzung von *N*-Trifluoracetyl-imidazol mit Trifluoressigsäure zu Trifluoracetanhydrid zeigt.

*N*-Trifluoracetyl- und *N*-Trichloracetyl-imidazol sind erwartungsgemäß äußerst wirksame Acylierungsmittel. Sie acylieren Amino- und Hydroxylgruppen unter sehr milden Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten (Tabellen 1 und 2) und werden bei Raumtemperatur durch Wasser augenblicklich unter starker Wärmetönung hydrolysiert. Beide Verbindungen lassen sich als Reagentien zur Darstellung symmetrischer Carbonsäureanhydride aus Carbonsäuren verwenden<sup>4)</sup>.

Tab. 1. Trifluor- und Trichloressigsäureester

Ester	Ausb. (%)	Sdp. (Schmp.)	<i>n</i>
Trifluoressigsäure-cyclohexylester *)	73	148—149°	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.3839
Trifluoressigsäure-isoamylester	74	119—120°	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.3513
Trifluoressigsäure-tert.-butylester	73	83°	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.3302
Trifluoressigsäure-phenylester	75	48—49°/16 Torr	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.4187
Trichloressigsäure-cyclohexylester **)	81	122.5—123.5°/14 Torr	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.4805
Trichloressigsäure-isoamylester	84	97.5—98°/15 Torr	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.4520
Trichloressigsäure-tert.-butylester	78	(25—26°)	—
Trichloressigsäure-phenylester	79	124.5—125°/14 Torr	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1.5253

\*) Analysenwerte: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (196.2) Ber. C 48.98 H 5.65 Gef. C 49.21 H 5.87

\*\*) Analysenwerte: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (245.5) Ber. C 39.14 H 4.52 Cl 43.34 Gef. C 39.15 H 4.72 Cl 43.25

1) Siehe F. WEYGAND, G. KLIPPING und D. PALM, Chem. Ber. 93, 2619 [1961]; dort Hinweise auf frühere Arbeiten.

2) H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 [1957].

3) H. A. STAAB, M. LÜKING und F. H. DÜRR, Chem. Ber. 95, 1275 [1962]; dort weitere Literaturhinweise.

4) H. A. STAAB, G. WALTHER und W. ROHR, Chem. Ber. 95, 2073 [1962], nachstehend.

Tab. 2. Trifluor- und Trichloressigsäureamide

Amid	Ausb. (%)	Schmp. (Sdp.)
N-Trifluoracetyl-diäthylamin *)	74	(157—158°)
N-Trifluoracetyl-anilin	83	89—90°
N-Trifluoracetyl- $\beta$ -naphthylamin	83	146—147.5°
N-Trifluoracetyl-p-nitranilin	84	151—153°
N-Trifluoracetyl-glycin-äthylester	51	51°
N-Trichloracetyl-diäthylamin	82	26—27°
N-Trichloracetyl-anilin	90	94.5—95.5°
N-Trichloracetyl-N-methyl-anilin	87	72—72.5°

\*)  $n_D^{20}$  1.3784

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

## N-Trifluoracetyl-imidazol

a) Zu 20.5 g (126 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol<sup>2)</sup> in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran ließ man 28.8 g (252 mMol) *Trifluoressigsäure* in 80 ccm Tetrahydrofuran eintropfen. Nach mehrstdg. Stehenlassen in der Kälte wurde das ausgefallene *Imidazolium-trifluoracetat* abgetrennt. Schmp. (aus Tetrahydrofuran) 136—137°.

$C_3H_4N_2 \cdot C_2HF_3O_2$  (182.1) Ber. C 32.92 H 2.76 N 15.38 Gef. C 32.72 H 2.95 N 15.53

Aus dem Filtrat wurden durch Destillation i. Vak. 14.4 g (70% d. Th.) *Imidazolid* vom Sdp.<sub>14</sub> 45—46° erhalten;  $\nu_{CO}$  1782/cm.

$C_3H_3F_3N_2O$  (164.1) Ber. C 36.60 H 1.84 N 17.07 Gef. C 36.40 H 1.88 N 17.09

b) Eine Lösung von 25.8 g (380 mMol) *Imidazol* in 120 ccm absol. Tetrahydrofuran ließ man unter Eiskühlung zu 39.9 g (190 mMol) *Trifluoracetanhydrid* in 50 ccm Tetrahydrofuran eintropfen. Abtrennung des ausgefallenen *Imidazolium-trifluoracetates* und Isolierung des *Imidazolids* wie vorstehend. Ausb. 24.8 g (80% d. Th.).

## N-Trichloracetyl-imidazol

a) Aus 39.1 g (240 mMol) *Trichloressigsäure* und 19.5 g (120 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in Benzol wurden analog der Umsetzung mit Trifluoressigsäure 18.5 g (72.5% d. Th.) *Imidazolid* (Sdp.<sub>0.001</sub> 60—62°; Schmp. 38.5—40°;  $\nu_{CO}$  1755/cm) erhalten.

$C_3H_3Cl_3N_2O$  (213.5) Ber. C 28.13 H 1.41 N 13.12 Gef. C 28.14 H 1.30 N 13.07

Daneben entsteht *Imidazolium-trichloracetat* vom Schmp. (aus Chlf.) 93—94.5° (Zers.).

$C_3H_4N_2 \cdot C_2HCl_3O_2$  (231.5) Ber. C 25.94 H 2.18 Cl 45.95 N 12.14

Gef. C 26.00 H 2.06 Cl 45.95 N 11.93

b) Wie bei der Umsetzung mit Trifluoracetanhydrid ließ man unter Eiskühlung zu 13.8 g (203 mMol) *Imidazol* in 120 ccm Benzol 31.3 g (101 mMol) *Trichloracetanhydrid* eintropfen. Aufarbeitung wie vorstehend ergab 82% d. Th. des *Imidazolids*.

c) Umsetzung von 23.8 g (130 mMol) *Trichloracetylchlorid* und 17.8 g (260 mMol) *Imidazol* in 170 ccm Benzol ergab nach Abtrennung des *Imidazolium-chlorids* und Destillation i. Vak. 21.7 g (77% d. Th.) *Trichloracetyl-imidazol*.

*Trifluor- und Trichloressigsäureester: Imidazolide und Alkohole* wurden in äquimolarem Verhältnis bei Raumtemperatur in Äther oder Tetrahydrofuran umgesetzt. Die sonst bei Veresterungen nach der Imidazolidmethode angewandte Basenkatalyse<sup>5)</sup> ist hier wegen der besonders großen Reaktionsfähigkeit der Imidazolide unnötig. Ergebnisse s. Tab. 1.

5) H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK, Chem. Ber. 95, 1284 [1962].

*Trifluor- und Trichloressigsäureamide: Imidazole und Amine* wurden in äquimolarem Verhältnis in Tetrahydrofuran oder Äther bei Raumtemperatur unter Kühlung zusammengegeben. Die Abtrennung des gebildeten Imidazols geschah nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. durch Waschen mit kaltem Wasser. Ergebnisse s. Tab. 2.

*N-Trifluoracetyl-p-amino-benzoesäure*: Umsetzung von 4.12 g (30 mMol) *p-Amino-benzoesäure* und 10 g (~60 mMol) *N-Trifluoracetyl-imidazol* in Äther bei Raumtemperatur ergab 5.5 g (77.5% d. Th.) *N-Trifluoracetyl-p-amino-benzoesäure*. Umsetzung in äquimolarem Verhältnis ergab nur 38% Ausb. Die Substanz schmilzt bei schnellem Erhitzen im Schmelzpunktapparat — wie in der Lit.<sup>6)</sup> angegeben — bei 284–285°; sie erstarrt jedoch kurz oberhalb des Schmp. wieder zu einer festen Substanz, die bis 350° nicht erneut schmilzt. Analyse und IR-Spektrum der für 1 Stde. auf 300° erhitzten Verbindung zeigen, daß unter Abspaltung von Trifluoressigsäure ein Polyamid der *p*-Amino-benzoesäure entstanden ist.

<sup>6)</sup> F. WEYGAND und E. LEISING, Chem. Ber. 87, 248 [1954].