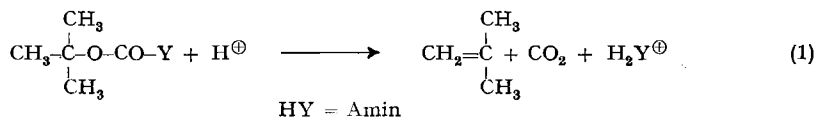


266. t-Butyloxycarbonyl-imidazol und t-Butyloxycarbonyl-hydrazin

von W. Klee und M. Brenner

(6. X. 61)

Die t-Butyloxycarbonyl-Gruppe (im folgenden als BOC bezeichnet) ist ein Acylrest, der in der Peptidchemie gerne als Aminoschutzgruppe verwendet wird^{1) 2)}, weil er schon bei milder Einwirkung von Säuren unter Rückbildung der Aminogruppe zerfällt^{1) 2) 3)} (1):



Zur Einführung der t-Butyloxycarbonyl-Gruppe in Aminfunktionen kann man die Verbindungen BOC-Cl⁴⁾, BOC-OC₆H₄-NO₂(p)²⁾ oder BOC-N₃^{3) 5)} benützen; eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung von t-Butanol mit Isocyanaten^{1) 2)}. Diese Verfahren sind aber oft unbefriedigend: BOC-Cl ist schwer zu erhalten und unbeständig^{1) 2)}, BOC-OC₆H₄-NO₂(p) soll ausbeutemässig unzuverlässig sein⁶⁾, das Isocyanat-Verfahren erfordert einen hohen Arbeitsaufwand²⁾ und die Herstellung von BOC-N₃ ist ebenfalls langwierig, weil das benötigte BOC-NHNH₂ nach den Verfahren von CARPINO^{3) 5)} ohne käufliches COS nur mühsam zugänglich ist; BOC-N₃ besitzt ausserdem unangenehme physiologische Eigenschaften⁷⁾.

Nun hat man in den letzten Jahren bei Untersuchungen über die Imidazol-Katalyse⁸⁾ in den Acylimidazolen eine neue Klasse von Acylierungsmitteln⁹⁾ erkannt. Im Hinblick auf die vorstehenden Ausführungen erschien es interessant, das unseres Wissens bisher unbekannte t-Butyloxycarbonyl-imidazol (IIa) – im folgenden als BOC-Im bezeichnet – herzustellen und auf seine Brauchbarkeit zur t-Butyloxycarbonylierung von Aminogruppen zu prüfen. Die potentielle Nützlichkeit von IIa wurde insbesondere durch eine STAAB'sche Beobachtung bestätigt, wonach aus Äthoxycarbonyl-imidazol (IIb) und Äthanol in erwarteter Weise Diäthylcarbonat entsteht¹⁰⁾.

1) F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, J. Amer. chem. Soc. 79, 4686 (1957); ST. GUTTMANN, Helv. 44, 721 (1961); R. SCHWYZER & W. RITTEL, Helv. 44, 159 (1961); B. ISELIN & R. SCHWYZER, Helv. 44, 169 (1961).

2) G. W. ANDERSON & A. C. MCGREGOR, J. Amer. chem. Soc. 79, 6180 (1957).

3) L. A. CARPINO, J. Amer. chem. Soc. 79, 4427 (1957).

4) A. R. CHOPPIN & J. W. ROGERS, J. Amer. chem. Soc. 70, 2967 (1948).

5) L. A. CARPINO, CH. A. GIZA & BARBARA A. CARPINO, J. Amer. chem. Soc. 81, 955 (1959); L. A. CARPINO *ibid.* 82, 2725 (1960).

6) R. SCHWYZER, P. SIEBER & H. KAPPELER, Helv. 42, 2622 (1959).

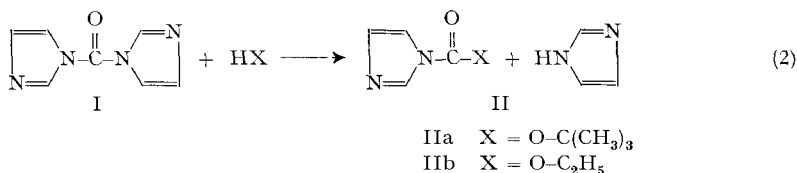
7) Fussnote 34 in 3).

8) E. A. BARNARD & W. D. STEIN, *Advances Enzymol.* 20, 51 (1958); M. L. BENDER, *Chem. Rev.* 60, 53 (1960).

9) Vgl. z. B. H. A. STAAB, *Angew. Chem.* 68, 754 (1956); G. W. ANDERSON & R. PAUL, J. Amer. chem. Soc. 80, 4423 (1958).

10) H. A. STAAB, *Liebigs Ann. Chem.* 609, 83 (1957).

STAAB hat das Äthoxycarbonyl-imidazol (II b) aus Chlorameisensäure-äthylester und Imidazol erhalten¹⁰⁾ Eine analoge Verwendung von BOC-Cl kam aus den oben diskutierten Gründen^{1) 2)} für uns nicht in Frage. Bessere Aussichten als Ausgangsmaterial bot Carbonyl-bis-imidazol^{9) 11)} (I), das mit Carbonsäuren^{9) 12)}, Phosphorsäuren¹³⁾ und sekundären Aminen¹⁴⁾ unter Verdrängung von einem Imidazol-Rest primär nach (2) zu Produkten der Formel II reagiert, die im Falle von X = Carboxylat oder Phosphat unter schliesslichem Verlust von CO₂ in Imidazolide übergehen.



Mit Alkoholen und Carbonyl-bis-imidazol erhielt STAAB nicht Verbindungen vom Typus II, sondern durch Reaktion mit einer zweiten Molekel Alkohol direkt Kohlen-säure-diester¹¹⁾. In Gegenwart von 0,05 Äquivalent Alkoholat als Katalysator entstehen die Diester schon bei Zimmertemperatur in exothermer Reaktion¹⁵⁾.

Es stellte sich somit die Frage, wie sich *t*-Butanol gegenüber Carbonyl-bis-imidazol verhalten würde. Der Versuch zeigte, dass die Umsetzung hier auf der Stufe II a stehen bleibt. Aus äquimolaren Mengen der Ausgangsmaterialien entsteht nach (2) in über 80% Ausbeute das gewünschte *t*-Butyloxycarbonyl-imidazol (II a).

Die relative Reaktionsträgheit von II a gegenüber *t*-Butanol lässt darauf schliessen, dass II a kein sehr energisches Acylierungsmittel darstellt. Trotzdem haben wir beim Umsatz von II a mit Glycin bzw. Glycin-Anion oder Phenylalanin-Anion in 25- bzw. 45-proz. Ausbeute BOC-Aminosäure erhalten. Die Versuche in dieser Richtung gehen weiter. Mit dem nucleophileren Hydrazin hingegen entsteht in glatter Reaktion das auf andere Weise eher schwer zugängliche^{3) 5)} BOC-Hydrazin. Dieses wird in neuerer Zeit gerne für Peptid-Synthesen verwendet¹⁾. Die im experimentellen Teil beschriebene Herstellungsweise aus *t*-Butyloxycarbonyl-imidazol ist deshalb für das Laboratorium von einer gewissen praktischen Bedeutung.

Der eine von uns (W. K.) dankt für ein «postdoctoral fellowship of the Division of General Medical Sciences of the United States Public Health Service». Im übrigen standen uns Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes und seitens der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Experimentelles

t-Butyloxycarbonyl-imidazol. Man kocht 16,4 g (0,1 Mol) Carbonyl-bis-imidazol¹⁶⁾ und 9,4 ml (0,1 Mol) trockenes *t*-Butanol in 200 ml wasserfreiem Hexan 90 Min. unter Rückfluss und kräftigem Rühren, lässt unter fortdauerndem Rühren langsam erkalten, impft noch warm mit etwas Imidazol, um die Kristallisation des geschmolzenen Imidazols zu beschleunigen, filtriert nach

¹¹⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. 609, 75 (1957).

¹²⁾ H. A. STAAB, Angew. Chem. 71, 194 (1959).

¹³⁾ H. A. STAAB, H. SCHALLER & F. CRAMER, Angew. Chem. 71, 736 (1959); L. GOLDMAN, J. W. MARSICO & G. W. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. 82, 2969 (1960).

¹⁴⁾ H. A. STAAB & W. BENZ, Angew. Chem. 73, 66 (1961).

¹⁵⁾ H. A. STAAB, W. ROHR & A. MANNSCHRECK, Angew. Chem. 73, 143 (1961).

¹⁶⁾ H. A. STAAB & K. WENDEL Chem. Ber. 93, 2902 (1960).

beendeter Kristallisation vom Imidazol ab und dampft das durch feinste Öltröpfchen schwach getrübe Filtrat bei 40°/15 Torr vorsichtig ein (BOC-Im ist flüchtig!). Es hinterbleibt ein farbloses Öl, das beim Stehen spontan kristallisiert (13,6 g, 81%): farblose Platten, Smp. 36–39°; Smp. nach Kristallisation aus Pentan, unter Zusatz von etwas Aluminiumoxid, 44–46°, nach Sublimation bei 35–40°/0,1 Torr 46–47°, Sintern ab 42°. BOC-Im besitzt einen charakteristischen Geruch.

$C_9H_{12}O_2N_2$ Ber. C 57,13 H 7,19 N 16,66% Gef. C 56,83 H 7,56 N 15,93%

t-Butyloxycarbonyl-hydrazin. Man mischt 1,68 g (10 mMol) *t*-Butyloxycarbonyl-imidazol mit 0,32 ml (10 mMol) wasserfreiem Hydrazin. Es setzt sofort starke Erwärmung ein, gefolgt von Imidazol-Kristallisation. Nach 14stdg. Stehen bei 40° ist auf dem Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel G, $CHCl_3$ - CH_3OH 2:1 (*v/v*), Chlor-Tolidin-Test) kein BOC-Im mehr nachweisbar. Zur Anfarbung wird kochend in 50 ml Hexan aufgenommen. Öliges Imidazol bleibt ungelöst und kristallisiert beim langsamen Erkalten (animpfen, rühren). Man filtriert vom Imidazol ab und dampft das Filtrat bei 35°/15 Torr vorsichtig ein (BOC-Hydrazin ist sehr flüchtig!). Das zurückbleibende Öl (1,08 g, 82%) ist praktisch Imidazol-frei und kristallisiert spontan: Smp. 28–33°. Zur Reinigung kann man nach CARPINO⁵) umkristallisieren oder bei 50° sublimieren: Smp. 36–38°; hygroskopisch. CARPINO⁵) gibt als Smp. 40–42° an. Um die Verluste beim Eindampfen der Hexanlösung zu vermeiden, kann man die weitere Umsetzung von BOC-NHNH₂ gegebenenfalls in Gegenwart des Hexans vornehmen, oder das Hexan nur teilweise verdampfen, das BOC-NHNH₂ aus der übersättigten Lösung zur Kristallisation bringen, filtrieren, und die Mutterlauge für einen folgenden Ansatz verwenden.

Orientierende Versuche zur t-Butyloxycarbonylierung von Aminosäuren. Man erwärmt 490 mg (5 mMol) Na-Glycinat und 840 mg (5 mMol) *t*-Butyloxycarbonyl-imidazol in einem zugeschmolzenen Röhrchen 15 Std. auf 110°, löst den erkalteten Inhalt in 10 ml Wasser, bringt durch Zusatz von 2N HCl vorsichtig auf pH 2, extrahiert 3 mal mit 20 ml Äther, trocknet, verdampft im Vakuum und kristallisiert den Rückstand (400 mg, 46%) aus Essigester/Petroläther um; Smp. 87–89° (Lit.²) 88,5–89°. In gleicher Weise wird in 25% Ausbeute (350 mg) BOC-DL-Phenylalanin erhalten, Smp. 142–144° (Lit.²) 144,5–145°.

SUMMARY

t-Butyloxycarbonyl-imidazole, a potential butyloxycarbonylation reagent, is easily obtained from 1,1'-carbonyldiimidazole and *t*-butanol. With hydrazine it forms *t*-butyloxycarbonyl-hydrazine in good yield, providing a convenient route for the synthesis of this important intermediate in the preparation of peptides.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel
