

Lösung von Natrium-Oxymethylen-aceton allmählich zugefügt. Es fällt rasch ein hellgelber voluminöser Niederschlag aus, der, mit Wasser gewaschen, trocken ein hell orangefarbenes Pulver bildet, das sich in organischen Mitteln kaum löst.

Die entsprechend mit Natrium-Formyl-essigsäure-äthylester hergestellte Stibinsäure fällt als dicker, gelblicher Niederschlag aus. Trocken bildet sie ein grünlich-gelbes Pulver.

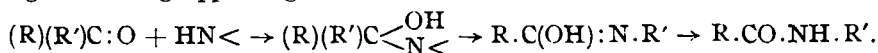
331. Julius v. Braun und Werner Keller: Synthese von Tetrazol-Verbindungen aus Säurenitrilen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 26. September 1932.)

Blausäure und einige einfache Cyanverbindungen, wie Bromcyan¹⁾, Cyan-ameisensäure-ester¹⁾, Dicyan²⁾ und Cyan-amide³⁾, sind bekanntlich imstande, freie Stickstoffwasserstoffsäure an die Cyangruppe anzulagern, und durch Ringschluß der gebildeten Gruppe $-C(N_3):NH$ zu $-C-NH$ tritt dann hinterher leicht Tetrazol-Bildung ein. Bei den Nitrilen der gewöhnlichen organischen Säuren ist diese Reaktion unseres Wissens noch nie durchgeführt worden, und der Grund dafür wurde uns klar, als wir vor einiger Zeit einige dahingehende Versuche mit Nitrilen substituierter Fettsäuren unternahmen, um so zu monoalkylierten, im Alkylrest substituierten Tetrazolen zu gelangen, die uns von pharmakologischen Gesichtspunkten aus interessierten: weder Nitrile von gechlorten, noch von phenoxylierten aliphatischen Säuren ließen sich mit N_3H in Reaktion bringen, ja auch die gewöhnlichen Säurenitrile zeigten kein Aufnahme-Vermögen für Stickstoffwasserstoffsäure.

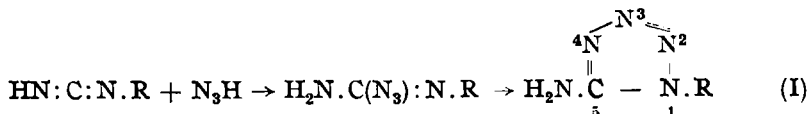
Vor nicht langer Zeit zeigte nun K. F. Schmidt⁴⁾, daß Carbonylverbindungen, die N_3H auch nicht an der $C:O$ -Gruppe addieren, imstande sind, sich mit Leichtigkeit mit dem unter dem Einfluß einer Reihe von Reagenzien, wie Schwefelsäure, Zinntetrachlorid usw., aus der N_3H unter N_2 -Bildung entstehenden Spaltstück $HN<$ zu vereinigen; der Vereinigung folgt eine Umgruppierung zu einem Säure-amid:



Sollte es gelingen, die Reaktion bei Säurenitrilen durchzuführen, so war mit der Bildung von Carbodiimiden zu rechnen:



und da diese, wie Stollé⁵⁾ und Oliveri-Mandalá⁶⁾ gleichzeitig fanden, leicht ein weiteres Molekül N_3H addieren und dann unter Ringschluß Tetrazole bilden, so war auch hier ein weiterer Reaktionsverlauf nach der Gleichung:



¹⁾ Oliveri-Mandalá, Gazz. chim. Ital. **41**, I 60 [1911].

²⁾ Oliveri-Mandalá u. Passalacqua, Gazz. chim. Ital. **41**, II 430 [1911], **43**, II 465 [1913]. ³⁾ Stollé u. Henke-Stark, Journ. prakt. Chem. [2] **124**, 261 [1930].

⁴⁾ B. **57**, 704 [1924]. ⁵⁾ B. **55**, 1289 [1922]. ⁶⁾ Gazz. chim. Ital. **52**, II 139 [1923].

wahrscheinlich. Im Endresultat war also durch Anwendung von mindestens 2 Mol. N_3H auf 1 Mol. Nitril die Bildung von 1-Alkyl- (bzw. -Aryl)-5-amino-tetrazolen zu erwarten.

Die Versuche zeigten, daß unsere Überlegung richtig war. Wir führten die Versuche aus mit Önanthensäurenitril als einem Vertreter der aliphatischen, mit Benzonitril und *p*-Tolunitril als Vertretern der aromatischen und mit Benzylcyanid als einem Vertreter der fettaromatischen Reihe und konnten so leicht zum 1-*n*-Hexyl-, 1-Phenyl-, 1-*p*-Tolyl- und 1-Benzyl-5-amino-tetrazol kommen. Es ist kaum zu zweifeln, daß die Anwendung passend substituierter Säurenitrile Tetrazole der Formel I ergeben wird, in denen der Rest R die angewandten, noch weiteren Umformungen zugänglichen Substituenten (wie z. B. NO_2 , OC_6H_5 usw.) tragen wird. Eine andere Möglichkeit für die Gewinnung solcher im Kohlenwasserstoffrest noch eine charakteristische Gruppe tragender Tetrazolkörper ergibt sich durch Verwendung von Dinitrilen: wie wir am Beispiel des Sebacinsäurenitrils, $CN.[CH_2]_8.CN$, feststellten, läßt sich die Reaktion so leiten, daß sie auch einseitig eintritt, und durch Verseifung des cyanierten Tetrazolkörpers erhält man I mit $R = -[CH_2]_8.CO_2H$.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung des 1-*n*-Hexyl-5-amino-tetrazols übergießt man Önanthensäurenitril mit einer ca. 10-proz. benzolischen Lösung von 2.5 Mol. N_3H^7) und läßt bei 35–40° die 4-fache Gewichtsmenge konz. H_2SO_4 (auf das Nitril bezogen) zutropfen. Die Reaktion wird in einem Gefäß vorgenommen, in dessen gut mit einem Stopfen verschlossenen Hals sich ein Thermometer, ein Rührer, ein Tropftrichter und ein zu einem gut ziehenden Abzug durch ein Waschfläschchen führendes Ableitungsrohr befinden. Die N_2 -Entwicklung beginnt alsbald, und die Temperatur steigt bis auf 45°. Nachdem die Reaktion, deren Geschwindigkeit sich durch mehr oder weniger schnelles Zutropfen der Schwefelsäure regulieren läßt, vorüber ist, wird die Benzol-Schicht, in der sich in der Regel nur ganz geringfügige Mengen des Nitrils befinden, abgetrennt, die schwefelsaure Schicht mit Eis versetzt und mit Alkali weitgehend neutralisiert. Dabei fällt ein etwas Alkalisulfat enthaltender Niederschlag aus, der nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol mit rund 60% d. Th. das farblose Hexyl-amino-tetrazol vom Schmp. 162° liefert.

0.1240 g Subst.: 0.2260 g CO_2 , 0.0993 g H_2O . -- 0.1010 g Subst.: 37.1 ccm N (21°, 742 mm).

$C_7H_{18}N_4$. Ber. C 49.70, H 8.87, N 41.42. Gef. C 49.72, H 8.96, N 41.65.

Die Verbindung ist leicht löslich in Holzgeist und Äthylalkohol, wird etwas von heißem, schwer von kaltem Wasser, leichter von Säuren aufgenommen und besitzt selber schwach saure Eigenschaften (Übergang der Gruppe $-N:C(NH_2)-$ in $-NH.C(:NH)-$). Durch längeres Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbade erhält man die Acetylverbindung, die ähnliche Löslichkeits-Eigenschaften besitzt und bei 106° schmilzt.

Das schon durch die Versuche von Stollé und Oliveri-Mandalá (l. c.) bekannte 1-Phenyl-5-amino-tetrazol kann mit Hilfe von Benzonitril

⁷⁾ Bezüglich der Darstellung vergl. A. 490, 125 [1931].

in gleicher Weise und mit gleicher Ausbeute gewonnen werden. Schmp. 159° (Ber. C 52.17, H 4.35. Gef. C 52.40, H 4.49); es wurde weiterhin durch die Acetylverbindung vom Schmp. 211° identifiziert.

Bei Verwendung von *p*-Tolunitril wurden 5% Cyanverbindung unverändert aus dem Benzol zurückgewonnen; aus der Schwefelsäure wurde durch Verdünnen und Neutralisieren ein Niederschlag erhalten, dem durch Ausziehen mit heißem Xylol ein kleiner Teil entzogen werden konnte. Dieser entpuppte sich nach dem Befreien von Xylol und Umkrystallisieren aus Alkohol und dann aus heißem Wasser als das durch Nitril-Verseifung gebildete *p*-Toluylsäure-amid (Schmp. 167°). Der vom Xylol ungelöste Teil konnte leicht aus verd. Alkohol umkrystallisiert oder durch Lösen in Aceton und Fällen mit Petroläther gereinigt werden und stellte das reine 1-*p*-Tolyl-5-amino-tetrazol dar.

0.1205 g Sbst.: 0.2440 g CO₂, 0.0580 g H₂O. — 0.1004 g Sbst.: 34.4 ccm N (23°, 766 mm).

C₈H₈N₅. Ber. C 54.86, H 5.14, N 40.0. Gef. C 55.23, H 5.37, N 39.82.

Den Schmp. fanden wir nicht unwesentlich höher (190°), als ihn Stollé (l. c.) angibt (176°).

Die Umsetzung von Benzylcyanid mit Stickstoffwasserstoffsäure lieferte auch nur einen kleinen Bruchteil (6%) der Cyanverbindung unverändert zurück und aus der schwefelsauren Lösung einen Niederschlag, der durch etwas Phenyl-acetamid verunreinigtes 1-Benzyl-5-amino-tetrazol enthielt. Das Amid wurde auch hier größtenteils mit Xylol entfernt (die Verseifung zur Phenyl-essigsäure würde voraussichtlich auch gut zum Ziele führen) und die Tetrazolverbindung aus heißem Wasser umkrystallisiert. Feine Nadelchen vom Schmp. 187°.

0.1220 g Sbst.: 0.2464 g CO₂, 0.0574 g H₂O. — 0.1037 g Sbst.: 35.3 ccm N (21°, 764 mm).

C₈H₈N₅. Ber. C 54.86, H 5.14, N 40.0. Gef. C 55.10, H 5.27, N 39.73.

Die Acetylverbindung schmilzt bei 107°.

Aus 1.8-Dibrom-octan dargestelltes Sebacinsäurenitril, von dem bei der Umsetzung nur ein winziger Bruchteil unverändert blieb, ergab aus der schwefelsauren Lösung einen Niederschlag, der, außer etwas anorganischem Salz und Sebacinsäure-amid, sowohl das Bis-tetrazol NH₂.N₄C.[CH₂]₈.N₄C.NH₂ als auch das cyan-haltige Tetrazol NH₂.N₄C.[CH₂]₈.CN enthielt. Es war uns noch nicht möglich, die beiden Stoffe aus dem Gemisch sauber herauszuarbeiten. Das Ganze wurde daher mit der 5-fachen Menge konz. HCl mehrere Stunden auf 120–130° erhitzt und der klare, gelb-rote Rohr-Inhalt schwach alkalisch gemacht. Das dabei abgeschiedene, in Alkohol und heißem Wasser sehr schwer, in Eisessig leichter lösliche Bis-tetrazol, welches das Hauptreaktionsprodukt darstellte, wurde aus 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert und so rein vom Schmp. 250° erhalten.

0.1035 g Sbst.: 0.1634 g CO₂, 0.0696 g H₂O. — 0.0948 g Sbst.: 42.0 ccm N (27°, 753 mm).

C₁₀H₂₀N₁₀. Ber. C 42.85, H 7.14, N 50.0. Gef. C 42.99, H 7.52, N 49.96.

Aus der alkalischen Lösung wurde durch Ansäuern in einer viel geringeren Menge als das Bis-tetrazol die dem cyanierten Tetrazol entsprechende Carbonsäure NH₂.N₄C.[CH₂]₈.CO₂H gefällt und durch mehrmaliges Um-

krystallisieren aus Wasser von etwas beigemengter Sebacinsäure getrennt. Farblose Blättchen vom Schmp. 152°.

0.1188 g Sbst.: 0.2178 g CO₂, 0.0879 g H₂O.

C₁₀H₁₈O₂N₅. Ber. C 49.79, H 7.88. Gef. C 50.01, H 8.27.

Die Säure läßt sich leicht mit HCl und Alkohol verestern. Der in Äthylalkohol leicht lösliche Äthylester schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 116°.

0.1162 g Sbst.: 0.2290 g CO₂, 0.0930 g H₂O. — 0.1050 g Sbst.: 24.4 ccm N (25°, 753 mm).

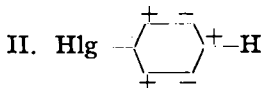
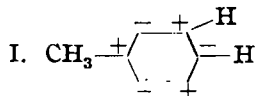
C₁₂H₂₂O₂N₅. Ber. C 53.53, H 8.55, N 26.02. Gef. C 53.76, H 8.96, N 26.37.

332. Julius v. Braun und August Friedsam: Substituierbarkeit aromatisch gebundener Wasserstoffatome (II. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 27. September 1932.)

Aus dem Betrag, in welchem Säurechloride der Formel CH₃·C₆H₄·CH₂·CH(CO·Cl)·CH₂·C₆H₅, CH₃·C₆H₄·CH(CH₂·CO·Cl)·C₆H₅ und CH₃·C₆H₄·CH(CH₂·CH₂·CO·Cl)·C₆H₅ mit zur CO·Cl-haltigen Seitenkette *ortho*-, *meta*- und *para*-ständiger Methylgruppe unter dem Einfluß von Aluminiumchlorid den 5- bzw. 6-gliedrigen Ring nach jeder der zwei möglichen Richtungen schließen, haben kürzlich v. Braun, Manz und Reinsch¹⁾ die Umsetzungsfähigkeit der im Benzol und im Toluol *para*- und *meta*-ständig zu CH₃ gebundenen H-Atome verglichen und festgestellt, daß am leichtesten bei der Friedel-Craftsschen Reaktion das zu CH₃ *p*-ständige H-Atom, am wenigsten leicht das *m*-ständige H-Atom sich umsetzt, während ein Wasserstoffatom des Benzols eine Mittelstellung einnimmt. Das Resultat erscheint verständlich vom Standpunkt der elektronischen Auffassung der Bindungen, wie ein Blick auf die Verteilung der Ladungen in I ergibt: der



Rest R·CO⁺ in R·CO·Cl wird mit dem zu CH₃ *para*-ständigen C-Atom leichter als mit dem positiveren *meta*-ständigen C-Atom in Beziehung treten. Bei einer Substitution des Benzols durch Halogen liegen die Verhältnisse etwas komplizierter: es überlagert sich²⁾ die rein induktive Wirkung, die zu einer Verteilung der Ladungen nach II führt mit einer durch den Raum hindurch wirkenden, Elektronen anziehenden und dem sog. Tautomerie-Effekt, der zu einer Verteilung der Ladungen nach I strebt; daraus folgt aber eines, daß nämlich das zu Halogen *para*-ständige C-Atom nicht in dem Maße stark negativ sein kann, wie ein zu CH₃ *para*-ständiges, d. h. daß die Reaktionsfähigkeit eine geringere sein muß.

Wir haben, um diesen Schluß experimentell zu prüfen, das Chlorid der Benzyl-[*m*-chlor-benzyl]- und Benzyl-[*m*-brom-benzyl]-essig-

¹⁾ A. 468, 277 [1929].

²⁾ vergl. Ingold, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 797 [1929].