

HANS BEHRINGER und HANS JOACHIM FISCHER

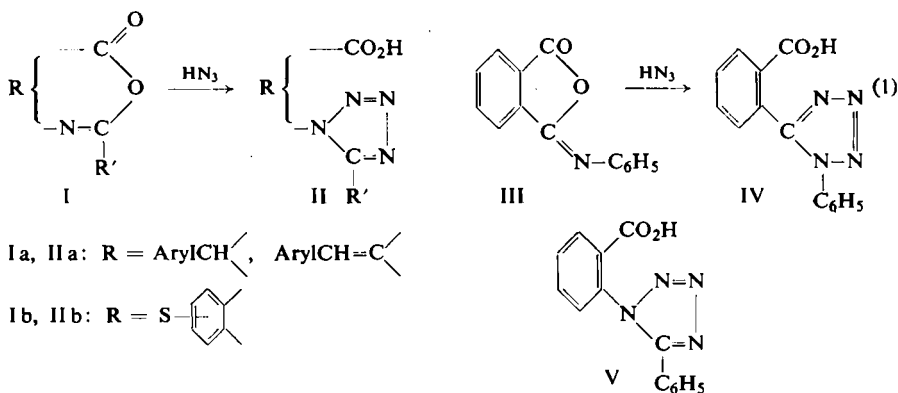
Tetrazole, IV¹⁾Synthese und thermische Zersetzung von 1-Phenyl-5-[*o*-carboxyphenyl]-tetrazol

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München

(Eingegangen am 27. März 1961)

Phthalisoanil (III) lagert Stickstoffwasserstoffsäure unter Ringöffnung zum 1-Phenyl-5-[*o*-carboxyphenyl]-tetrazol (IV) an. Letzteres liefert bei der Thermolyse unter Wiederabspaltung von HN_3 als Hauptprodukt *N*-Phenyl-phthalimid (VI), daneben 3-Phenyl-2.4-dioxo-tetrahydrochinazolin (VII) und elementaren Stickstoff.

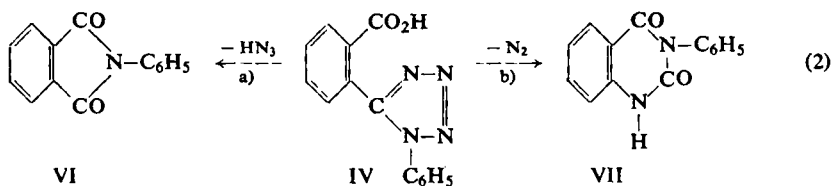
Cyclische *O*-Acylimidoäther wie z. B. Oxazolone-(5) (Ia) oder 3.1-Benzoxazinone-(4) (Ib) addieren überaus glatt Stickstoffwasserstoffsäure unter Ringöffnung und Bildung von *N*-1-substituierten Tetrazolcarbonsäuren (IIa bzw. IIb)¹⁾. In gleicher Weise reagiert auch Phthalisoanil (III) zu über 80% zum 1-Phenyl-5-[*o*-carboxyphenyl]-tetrazol (IV), isomer mit dem in der III. Mittel.¹⁾ beschriebenen 1-[*o*-Carboxyphenyl]-5-phenyl-tetrazol (V). Beigemengt findet sich *N*-Phenyl-phthalimid (VI), das sich schon „bei längerem Aufbewahren“²⁾ aus Phthalisoanil bilden kann.



Wie sein Isomeres V spaltet auch IV bei der Thermolyse ohne Lösungsmittel ab 165 bis 170° Stickstoffwasserstoffsäure ab. Erhitzt man innerhalb von 3 Stdn. von 170 auf 230°, so lassen sich 52% d. Th. an HN_3 mit Stickstoff aus dem Thermolyseansatz herauspülen, während eine fast äquivalente Menge Phthalanil (VI) isoliert werden konnte (2a). Die andere Hälfte des Tetrazols ging unter Stickstoffentbindung in 3-Phenyl-2.4-dioxo-tetrahydrochinazolin (VII) über (2b):

¹⁾ III. Mittel.: H. BEHRINGER und H. J. FISCHER, Chem. Ber. **94**, 1572 [1961].

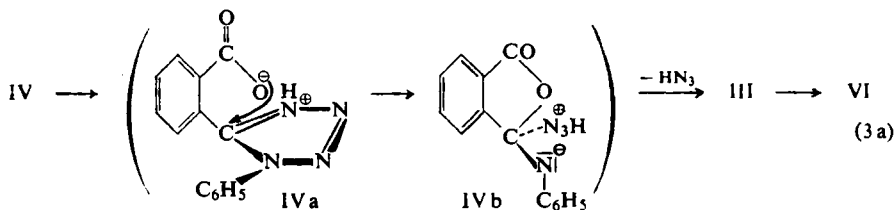
²⁾ R. PUMMERER und G. DORFMÜLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 292 [1912].



Führte man die Spaltung des Tetrazols IV in Chloroformlösung bei 165 bis 170° aus, so entstand Phthalanil in 98-proz. Ausbeute (bezogen auf einen Umsatz von 76% d. Th.); VII konnte nicht isoliert werden.

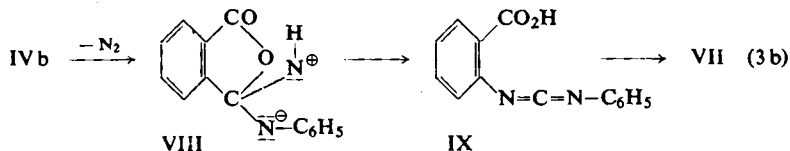
Die unter solchen Bedingungen freigesetzte Stickstoffwasserstoffsäure wurde in einem zweiten Ansatz mit Hilfe des schon früher¹⁾ benutzten 6-Nitro-2-methyl-3.1-benzoxazinons-(4) (5-Nitro-acetantranil)* zu 52% (bezogen auf 62% umgesetztes Ausgangstetrazol IV) abgefangen. Dieser Versuch lieferte außerdem noch rund 5% VII.

Wie bei seinem Stellungsisomeren V läßt sich auch für IV die leichte Aufspaltung des heterocyclischen Ringes unter Eliminierung von Stickstoffwasserstoffsäure auf den „Nachbargruppen“-Effekt des Carboxyls zurückführen:



Demgemäß sollte nach Abspaltung der HN_3 aus IVb zuerst das instabilere Phthalisolanil (III) entstehen, das sich bei der hohen Reaktionstemperatur irreversibel in das stabilere Isomere VI umwandelt (3 a).

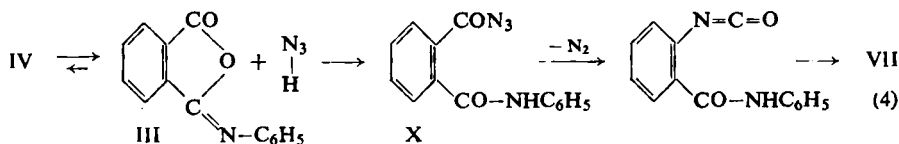
Auch die Bildung des Chinazolinderivats VII könnte über IVb erfolgen. Im Sinne des von P. A. S. SMITH und E. LEON³⁾ für die thermische Zersetzung von 1.5-Diaryl-tetrazolen angenommenen Verlaufs könnte unter Eliminierung von elementarem Stickstoff und N-Sextett-Umlagerung des „Imidazens“ VIII das Carbodiimid IX gebildet werden, aus dem dann in bekannter Weise VII entsteht (3 b):



*) Dieses Benzoxazinon (Ib, R = c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]) liefert mit HN_3 1-[2-Carboxy-phenyl]-tetrazol (IIb, R entspr.), das bei 165–170° weitgehend thermostabil ist¹⁾.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. **80**, 4647 [1958].

Für die Bildung des 3-Phenyl-2,4-dioxo-tetrahydrochinazolins (VII) läßt sich noch eine weitere Möglichkeit diskutieren, welche sich an die Entstehung von *N*-Benzoyl-*o*-phenylenharnstoff bei der thermischen Zersetzung des isomeren 1-[*o*-Carboxy-phenyl]-tetrazols V anlehnt¹⁾. In Analogie hierzu könnte die bei der Thermolyse von IV gemäß (2a) freiwerdende HN₃ mit dem entstandenen Phthalisoanil — noch vor dessen Umlagerung zum thermodynamisch stabileren Phthalanil^{*)} — gemäß (4) rasch zum Phthal-anilsäure-azid (X) abreakieren, das dann bei der hohen Reaktionstemperatur (bei der die Nebenreaktion offensichtlich erst richtig zum Zug kommt) schnell nach CURTIUS zu VII abgebaut wird:



Eine Entscheidung zwischen (3b) und (4) kann bisher nicht getroffen werden, weil eine Untersuchung der Teilreaktion X → VII scheiterte; es gelang uns nicht, das Phthalsäure-anilid-azid (X) herzustellen.

Schon bei der Veresterung der *N*-Phenyl-phthalamidsäure mit Diazomethan trat bevorzugt Ringschluß zu *N*-Phenyl-phthalimid ein, und der dabei als Nebenprodukt entstehende Ester gab mit Hydrazin nicht das Hydrazid, sondern *N,N'*-Phthalyl-hydrazin.

Eine Unterscheidung der beiden Chemismen ist mit Hilfe eines 1-Phenyl-5-[*o*-carboxy-phenyl]-tetrazols, in dem der Tetrazolkohlenstoff ¹⁴C-indiziert ist, möglich.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE schulden wir für materielle Unterstützung Dank, Frau S. SCHOLZ und den Herren H. SCHULZ und G. WANDINGER für die Ausführung von Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE**)

1-Phenyl-5-[o-carboxy-phenyl]-tetrazol (IV): Im Druckkolben wurden 22.3 g (0.1 Mol) *Phthalisoanil* mit einer Lösung von 5.2 g (0.12 Mol) *Stickstoffwasserstoffsäure* in Chloroform übergossen, wobei unter Erwärmung klare Lösung eintrat. Nach 1stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur begannen farblose abgestumpfte Spieße auszukristallisieren. Nach 4 Tagen wurden 17.3 g des bereits sehr reinen Tetrazols abfiltriert (Schmp. 163–166°) (Zers.). Der Rückstand des Filtrats wurde mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt und in Säure- und Neutralteil zerlegt. Der neutrale Anteil (3.12 g) wurde als *N-Phenyl-phthalimid* identifiziert. Aus dem Säureteil wurden nach Ansäuern mit halbkonz. Salzsäure restliche 4.6 g Tetrazolcarbonsäure ausgefällt. Die zuerst ölig-salbenartige Masse kristallisierte nach mehrstdg. Aufbewahren im Kühlschrank. Umkristallisieren aus Amylacetat lieferte die Säure analysenrein, Schmp. 164–166° (Zers.). Das IR-Spektrum zeigte keine Azidbande bei 4.6 μ. Gesamtausbeute 21.9 g (82% d. Th.).

C₁₄H₁₀N₄O₂ (266.3) Ber. C 63.15 H 3.79 N 21.04 Gef. C 63.35 H 4.09 N 20.99

^{*)} Phthalanil reagiert weder bei Raumtemperatur noch bei 165–170° mit Stickstoffwasserstoffsäure.

^{**)} Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Thermolyse-Versuche

a) *Thermische Spaltung von IV ohne Lösungsmittel*: 2.66 g (0.01 Mol) IV wurden, wie bei¹⁾ näher beschrieben, im CO₂-freien Stickstoffstrom zersetzt. Die Badtemperatur wurde im Abstand von 30 Min. jeweils um 10° von 170° auf 230° (Reaktionsdauer 3 Stdn.) erhöht. Die Rücktitration der vorgelegten *n*/₁₀ NaOH ergab einen Verbrauch von 52 ccm, entspr. 52% d. Th. an HN₃. In den kalten Teil der Zersetzungsapparatur waren 0.31 g *N-Phenyl-phthalimid* (VI) vom Schmp. und Misch-Schmp. 206–209° sublimiert. Bei der Aufarbeitung des Rückstandes im Thermolysekolben konnte kein Ausgangstetrazol mehr gefunden werden. Mit Äther behandelt, lieferte das neutrale Zersetzungsprodukt einen unlöslichen Anteil (1.09 g, Roh-Schmp. 230–270°), der nach dem Umkristallisieren aus Methylisopropylketon in farblosen, flaumigen Nadelchen anfiel. Zur Analyse wurde nochmals aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert, Schmp. 278–280°.

C₁₄H₁₀N₂O₂ (238.2) Ber. C 70.57 H 4.24 N 11.77 Gef. C 70.72 H 4.31 N 11.65

Die Mischprobe mit nach F. KUNDEL⁴⁾ hergestelltem *3-Phenyl-2.4-dioxo-tetrahydrochinazolin* (VII) ergab keine Depression. Ausb. 46% d. Th. Der ätherlösliche Anteil hinterließ nach dem Eindunsten noch 0.81 g VI vom Schmp. und Misch-Schmp. 208–210°. Gesamtausbeute an VI 1.12 g = 50% d. Th.

b) *Thermische Spaltung in Chloroform-Lösung bei 165–170°*: 2.66 g (0.01 Mol) IV wurden in 60 ccm Chloroform im Bombenrohr 3 Stdn. auf 165–170° erhitzt. Beim Öffnen des erkalteten Rohres wurde nur ein sehr geringer Gasdruck festgestellt. Der nach dem Abdunsten des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde, wie üblich, mit NaHCO₃-Lösung zersetzt; man erhielt als Neutralteil 1.65 g VI (97.6% d. Th.), ferner 0.635 g nicht umgesetztes IV.

Eine feingepulverte Mischung von 2.66 g (0.01 Mol) der *Tetrazolylcarbonsäure IV* und 2.06 g (0.01 Mol) frisch sublimiertem *5-Nitro-acetantranil*¹⁾ wurde nach Zugabe von 60 ccm Chloroform im Bombenrohr 3 Stdn. auf 165–170° erhitzt. Die Aufarbeitung der fast klaren, gelbstichigen Reaktionslösung (wie im entsprechenden Versuch der III. Mitteil.) ergab 0.98 g VI (70.5% d. Th.), aus Methylisopropylketon Schmp. und Misch-Schmp. 278–280°; 1.01 g nicht umgesetztes IV; 0.78 g *1-[4-Nitro-2-carboxy-phenyl]-5-methyl-tetrazol* (Zers.-P. des Rohproduktes 169–176°, aus Amylacetat Schmp. und Misch-Schmp. 183–185°); 0.07 g *3-Phenyl-2.4-dioxo-tetrahydrochinazolin* (VII) (4.7% d. Th.), aus Methylisopropylketon Schmp. und Misch-Schmp. 278–280°, und 1.21 g *5-Nitro-anthranilsäure*, Schmp. 272–275° (aus 48-proz. Äthanol).

Methylester der N-Phenyl-phthalamidsäure: Nachdem Versuche, den Methylester aus der Säure in Methanol mit Chlorwasserstoff zu erhalten, völlig unbefriedigend verliefen (Ausbeute an Ester 5–8% d. Th., Hauptprodukt ist Phthalanil), wurde wie folgt verfahren:

Einer Suspension von 24.1 g (0.1 Mol) *N-Phenyl-phthalamidsäure*⁵⁾ in 300 ccm absol. Äther ließ man unter Feuchtigkeitsausschluß, Rühren und Eiskühlung innerhalb von 40 Min. eine Lösung von 5.3 g *Diazomethan* (0.12 Mol) in 250 ccm absol. Äther zutropfen. Nach 2 Stdn. wurde der Äther abgedampft und der feste Rückstand mit Isopropyläther heiß ausgezogen. Dabei gingen 9.8 g (38.7% d. Th.) in Lösung und schieden sich beim Einengen, nach dem Abkühlen in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 108–110° ab.

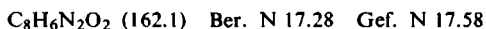
C₁₅H₁₃NO₃ (255.3) Ber. N 5.49 Gef. N 5.49

Der in Isopropyläther unlösliche Anteil (12.4 g, 56% d. Th.) vom Schmp. 209–211° bestand aus *N-Phenyl-phthalimid*.

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1237 [1910].

⁵⁾ P. H. VAN DER MEULEN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 15, 347 [1896].

Versuche, den auf die obige Weise hergestellten Ester mit wasserfreiem Hydrazin in absol. Methanol bei Raumtemperatur in das zugehörige Hydrazid überzuführen, ergaben immer nur *N.N'*-Phthalyl-hydrazin⁶⁾, das quantitativ in farblosen, sehr feinen Nadeln vom Schmp. 344–347° (Zers.) aus Äthanol anfiel.



⁶⁾ TH. CURTIUS und A. DAVIDS, J. prakt. Chem. [2] 54, 72 [1896].

KUNDA RAMKRISHNA KUTUMBE und MADHAV GAJANAN MARATHEY

Reaktivität von Pyridin, III¹⁾

Bildung von 6-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavon

Aus dem Department of Chemistry, Vidarbha Mahavidyalaya, Amravati, Maharashtra State,
Indien

(Eingegangen am 28. März 1961)

α,β -Dibrom-4-methoxy-2'-hydroxy-4'-methyl-chalkon (I) liefert beim Erwärmen mit Pyridin 6-Brom-7-methyl-4'-methoxy-flavon (III). Es wird gezeigt, daß diese Reaktion wahrscheinlich über die Zwischenstufen II und IV verläuft.

α,β -Dibrom-chalkone des Typs $\text{Ar}\cdot\text{CO}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{Ar}'$ (wobei Ar' in der *p*-Stellung eine Alkoxygruppe trägt) liefern bekanntlich²⁾ mit kaltem oder heißem alkoholischem Alkali Flavone oder Benzyliden-cumaranone, wobei die Zwischenstufe eines β -Alkoxyderivats durchlaufen wird³⁾. Man kann die β -Alkoxyderivate und aus ihnen die Benzyliden-cumaranone auch in der Kälte erhalten je nach Einwirkungszeit des Alkohols auf das Dibromid⁴⁾. FITZGERALD und Mitarbb.⁵⁾ wiesen Benzyliden-cumaranone als Zwischenprodukte der Flavonbildung aus α,β -Dibrom-chalkonen nach, wenn man die letzteren mit äthanolischem Kaliumcyanid behandelte. Auch die Entstehung eines α -Bromderivats bei der Einwirkung von Pyridin auf solche Dibromide ist beschrieben worden^{6,7)}.

Untersuchungen unseres Laboratoriums erwiesen, daß Pyridin auch anders reagieren kann und daß es, mit einem α,β -Dibrom-chalkon umgesetzt, unter Entbromierung das entsprechende Chalkon zurückliefert⁸⁾. Bei dieser Reaktion wurde auch

¹⁾ II. Mittel.: B. J. GHIYA und M. G. MARATHEY, J. Sci. and Ind. Res., im Druck.

²⁾ K. AUWERS und K. MÜLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 4233 [1908].

³⁾ R. P. DODWADMATH und T. S. WHEELER, Proc. Indian Acad. Sci. 2A, 439 [1935].

⁴⁾ M. G. MARATHEY, J. Uni. Poona 2, 7 [1952].

⁵⁾ D. M. FITZGERALD, J. F. O'SULLIVAN, E. M. PHILBIN und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] 1955, 860.

⁶⁾ G. V. DESHMUKH und T. S. WHEELER, J. chem. Soc. [London] 1939, 98.

⁷⁾ V. G. KULKARNI und G. V. JADHAV, J. Indian chem. Soc. 32, 97 [1955].

⁸⁾ M. G. MARATHEY, Science and Culture Indien, im Druck.