

Ilse Hagedorn und Hans-Dieter Winkelmann

1-Amino-tetrazol

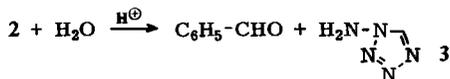
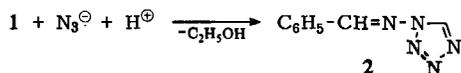
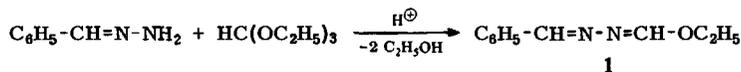
Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 13. August 1965)

1-Amino-tetrazol (3) entsteht praktisch quantitativ durch hydrolytische Spaltung von 1-Benzylidenamino-tetrazol (2), das aus Benzaldehyd-[2-äthoxymethylen-hydrason] (1) und Natriumazid in Eisessig leicht zugänglich ist. Auf die gleiche einfache Weise wie 2 läßt sich auch, von *N*-Phenyl-formimidsäure-äthylester ausgehend, 1-Phenyl-tetrazol (13) darstellen.



Benzaldehyd-[2-äthoxymethylen-hydrason] (1), früher aus Benzaldehyd-formyl-hydrason mit Phosphoroxychlorid in Äthylat hergestellt¹⁾, erhält man einfacher und wesentlich ergiebiger durch säurekatalysierte Kondensation des Benzaldehyd-hydrasons mit Orthoameisensäure-triäthylester²⁾.



1 läßt sich mit Aminen leicht in Formamidin-Derivate umwandeln; ebenso substituiert das stark nucleophile Azid-Ion den Äthoxyrest der Formimidsäureester-Gruppierung und addiert sich cyclisierend zu 1-Benzylidenamino-tetrazol (2). Die Umsetzung erfolgte mit Natriumazid in Eisessig.

Die Hydrolyse von 2 zur erwünschten Grundverbindung, dem 1-Amino-tetrazol (3), durch Kochen mit 5*n* HCl gelingt nur, wenn der freigesetzte Benzaldehyd mit Wasserdampf dem Gleichgewicht entzogen wird. Aus der zurückbleibenden sauren Lösung ist 3 dann nach Neutralisation quantitativ mit Essigester extrahierbar.

Auch bei kurzem Erwärmen mit Phenylhydrazin in 50-proz. Essigsäure gelingt die Zerlegung von 2 unter quantitativer Bildung von Benzaldehyd-phenylhydrazon und 3.

3 ist eine farblose, i. Vak. destillierbare Flüssigkeit. Die Bestimmung des Stickstoffgehalts und des Molekulargewichts verlief komplikationslos; die C,H-Analyse

¹⁾ I. Hagedorn und U. Eholzer, *Angew. Chem.* **74**, 499 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 75 (1962).

²⁾ H.-D. Winkelmann, *Diplomarb. Univ. Freiburg i. Br.* 1964.

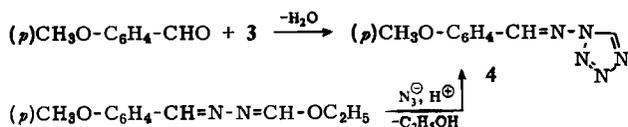
mit einer Mindesteinwaage von 4 mg aber war wegen der Brisanz nicht möglich. Den Saarbrückener Analytikern gelang es jedoch, die für **3** berechneten Werte durch exakte C,H-Daten zu bestätigen *).

Die primäre Aminogruppe von **3** wurde durch Umwandlung mit Chloroform und Alkali in das entsprechende *N*-Isonitril **5**¹⁾ nachgewiesen, leicht erkennbar an der IR- β -Bande bei 2110/cm und dem penetranten Geruch.

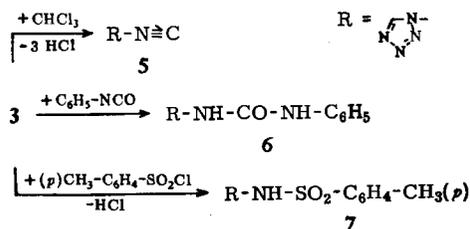
Der quasiaromatische Charakter von **3** kommt in der Bildung eines Diazoniumsalzes, das mit β -Naphthol zu einem orangeroten Farbstoff koppelt, zum Ausdruck.

Identifizierte Derivate resultierten aus der Kondensation von **3** mit Benzaldehyd zu **2**, mit Aceton, 2,5-Dimethoxy-terephthalaldehyd und 4-Methoxy-benzaldehyd zu den entsprechenden Azomethinen.

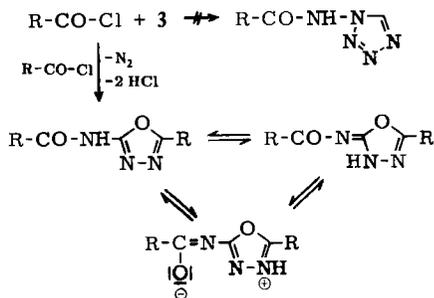
Die Struktur des letztgenannten (**4**) erhielt eindeutig Bestätigung durch Darstellung aus 4-Methoxy-benzaldehyd-[2-äthoxymethylen-hydrazon]³⁾ und Natriumazid in Eisessig.



3 addiert sich bei kurzem Erwärmen an Phenylisocyanat zum *N*-Phenyl-*N'*-[tetrazolyl-(1)]-harnstoff (**6**), und Acylierung mit Tosylchlorid ergibt das Sulfonamid **7**.



Trotz variiertter Bedingungen ist es bisher nicht gelungen, mit Carbonsäure-chloriden oder -anhydriden nur die primäre Aminogruppe von **3** zu acylieren: Mit Acetylchlorid, Benzoesäureanhydrid oder 3,5-Dinitro-benzoylchlorid in Pyridin oder ohne Lösungsmittel resultierten unter N_2 -Entwicklung die 1,3,4-Oxdiazol-Derivate **8**.

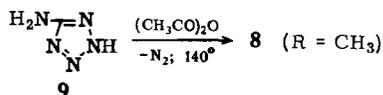


*) Herrn Doz. Dr. W. Walisch danken wir sehr herzlich für die Ausführung der genannten Analyse, Herrn Prof. Dr. B. Eistert für das hilfreiche Angebot.

3) I. Hagedorn, Habilitationsarb. Univ. Freiburg i. Br. 1962.

Der Strukturbeweis von **8** ($R = \text{CH}_3$) gestaltete sich insofern relativ einfach, als dieses Oxdiazol-Derivat von *Stollé* auf anderem, übersichtlichen Weg synthetisiert⁴⁾ und von uns nach seinen Angaben dargestellt worden ist. In Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum erwiesen sich beide Stoffe als identisch.

Die Umwandlung eines Aminotetrazols durch Acetanhydrid in ein Oxdiazol-Derivat hat erstmals *Stollé* am 5-Amino-tetrazol (**9**) beobachtet⁵⁾, jedoch besteht ein graduel-ler Unterschied zu **3** darin, daß dieses sich schon bei Raumtemperatur zu **8** umlagert,

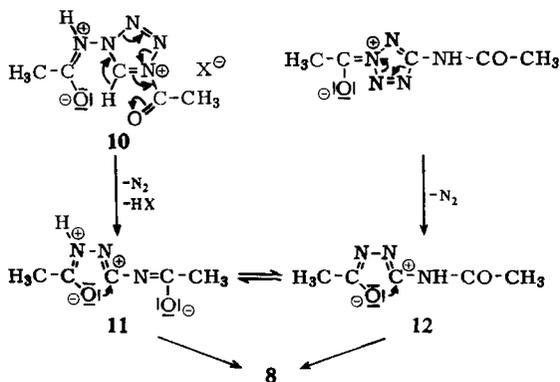


ein Mono-acetyl-Produkt nicht faßbar ist, **9** aber unter diesen Bedingungen nur an der Aminogruppe acyliert wird; zur Oxdiazol-Bildung kommt es erst bei 140° .

Dieses überraschende Phänomen — Bildung von **8** ($R = \text{CH}_3$) sowohl aus dem *N*- als auch aus dem *C*-Amino-tetrazol — läßt vermuten, daß durch N_2 -Eliminierung unter dem Einfluß von Carbonsäurehalogeniden oder -anhydriden aus **3** und **9** das gleiche cyclisierungsbestrebte Zwischenprodukt entsteht, wie es in der folgenden Formulierung zum Ausdruck kommt.

In der Projektion der Konformation **10** eines Kalottenmodells des NH_2 -acetylierten und *N*⁴-quaternierten **3** ist die für Protonen- und Elektronen-Verschiebungen günstige Atomanordnung offensichtlich.

N_2 -Abspaltung aus **10** sollte formal zu **11** führen, der tautomeren Form des aus dem diacylierten **9** auf gleiche Weise entstehenden Fragments **12**.



Aus beiden, sowohl aus **11** wie aus **12**, kann durch Cyclisierung **8** entstehen.

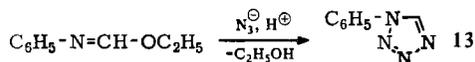
Diese hypothetische Formulierung des Reaktionsgeschehens macht auch den graduellen Unterschied in der Reaktivität der beiden Aminotetrazole gegenüber Acylierungsmitteln verständlich: **9** wird unterhalb von 100° durch Acetanhydrid nur an der primären Aminogruppe acetyliert, weil der Angriff eines zweiten Acylrestes, die sekun-

⁴⁾ R. *Stollé* und K. *Fehrenbach*, J. prakt. Chem. [2], **122**, 311 (1929).

⁵⁾ R. *Stollé*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1118 (1929).

däre Aminogruppe des Ringes in ein Säureamid umwandelnd, kinetisch benachteiligt ist. **3** aber erfährt eine *Quartärsalzbildung*, die sowohl rascher verläuft als auch, auf Grund des stärkeren Elektronenzugs des positivierten Stickstoffatoms, die Fragmentierung des Ringes beschleunigt, so daß aus **3** schon bei Raumtemperatur **8** ($R = CH_3$) entsteht.

Entsprechend der Reaktion $1 \rightarrow 2$ läßt sich auch *N*-Phenyl-formimidsäure-äthylester⁶⁾ mit Natriumazid in Eisessig bei Raumtemperatur erwartungsgemäß in 1-Phenyl-tetrazol (**13**) überführen. In dieser Analogie liegt ein zusätzlicher Konstitutionsbeweis für **2**, endlich auch für **3**.



Auf diese Weise ist **13** präparativ wesentlich einfacher darstellbar als nach *Freund*⁷⁾ (aus Phenylsenföhl durch Umsetzung mit Hydrazin, Diazotierung und oxydative Entschwefelung). Auch im Vergleich mit der Synthese 1-substituierter Tetrazole aus Isonitrilen und Stickstoffwasserstoffsäure⁸⁾ empfiehlt sich der Formimidsäureester als Ausgangssubstanz durch äußerst einfache Darstellung und vor allem durch angenehmen, schwachen Geruch.

Wir danken den *Farbenfabriken Bayer AG* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Benzaldehyd-[2-äthoxymethylen-hydrizon] (**1**): 12.0 g (0.1 Mol) *Benzaldehyd-hydrizon* werden langsam zu 59.3 g (0.4 Mol) *Orthoam:eisensäure-triäthylester* und einem Tropfen konz. H_2SO_4 bei 140° getropft. Das entstehende Äthanol wird dabei herausdestilliert. Nach Zugabe von einer Spatelspitze Na_2CO_3 und Abziehen des überschüss. Orthoesters wird i. Vak. destilliert. Ausb. 15.2 g (86.5%). Hellgelbes Öl. Sdp._{0.2} $90-92^\circ$; Schmp. $28-29^\circ$.

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176.2) Ber. C 68.16 H 6.86 N 15.90 Gef. C 68.41 H 6.89 N 16.19

1-Benzylidenamino-tetrazol (**2**): 8.8 g (0.05 Mol) **1** und 13 g (0.2 Mol) *Natriumazid* in 70 ccm Eisessig werden 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 150 ccm Wasser wird abgesaugt. Ausb. 4.1 g (48%). Farblose Kristalle aus Benzol/Petroläther ($60-70^\circ$). Schmp. $92-93^\circ$.

$C_8H_7N_5$ (173.2) Ber. C 55.47 H 4.07 N 40.45
Gef. C 55.36 H 4.31 N 40.52 Mol.-Gew. 183 (Tetrahydrofuran*)

1-Amino-tetrazol (**3**): 5.2 g (0.03 Mol) **2** werden in 20 ccm Wasser und 10 ccm konz. *HCl* mit Wasserdampf destilliert, bis die Lösung klar ist. Nach Neutralisation und Abziehen des Wassers im Rotationsverdampfer wird **3** mit Essigester extrahiert. Ausb. 2.3 g (90%). Farbloses Öl. Sdp._{0.01} $118-120^\circ$.

CH_3N_5 (85.1) Ber. C 14.12 H 3.55 N 82.33
Gef. C 14.20 H 3.58 N 82.20 Mol.-Gew. 90

*) Alle Molekulargewichte wurden im Dampfdruck-Osmometer (Knauer, Berlin) in Tetrahydrofuran oder Benzol bestimmt.

6) *L. Claisen*, Liebigs Ann. Chem. **287**, 365 (1895).

7) *M. Freund* und *Th. Paradies*, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 3110 (1901).

8) *I. Ugi* und *R. Meyr*, Chem. Ber. **94**, 2229 (1961).

Aceton-[tetrazolyl-(1)-imid]: 1.7 g (0.02 Mol) **3** werden in absol. *Aceton* und einem Tropfen konz. H_2SO_4 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Neutralisation des Rückstands wird i. Vak. destilliert. Ausb. 1.75 g (70%). Farbloses Öl. Sdp._{0.2} 87–88°.

$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5$ (125.1) Ber. C 38.40 H 5.64 N 55.98 Gef. C 38.11 H 5.59 N 55.87

2,5-Dimethoxy-terephthalaldehyd-bis-[tetrazolyl-(1)-imid]: 0.21 g (2.5 mMol) **3** und 0.39 g (2.0 mMol) *2,5-Dimethoxy-terephthalaldehyd* werden 2 Stdn. in Äthanol gekocht, die ausgefallenen gelben Kristalle abgesaugt und, wegen besonderer Schwerlöslichkeit, nur mit Äthanol ausgekocht. Ausb. 0.27 g (67%). Schmp.: Ab 235° Zers.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_2$ (328.3) Ber. C 43.89 H 3.69 N 42.67 Gef. C 43.69 H 3.85 N 42.86

4-Methoxy-benzaldehyd-[tetrazolyl-(1)-imid] (**4**)

a) 0.42 g (5 mMol) **3** und 0.68 g (5 mMol) *Anisaldehyd* werden auf 110° erhitzt. Nach wenigen Minuten ist der Kolbeninhalt erstarrt. Ausb. 0.82 g (86%). Hellgelbe Kristalle aus Äthanol oder Essigester. Schmp. 144–145°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ (203.2) Ber. C 53.19 H 4.46 N 34.47

Gef. C 53.20 H 4.17 N 34.73 Mol.-Gew. 207

b) 3.10 g (15 mMol) *Anisaldehyd-[2-äthoxymethylen-hydrizon]³⁾* und 3.90 g (60 mMol) *Natriumazid* werden in 30 ccm Eisessig 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wird abgesaugt. Ausb. 1.50 g (50%).

4-Methoxy-benzaldehyd-[2-äthoxymethylen-hydrizon]³⁾: 8.6 g (0.05 Mol) *4-Methoxy-benzaldehyd-formylhydrizon* werden zu einer Lösung von 12 g (0.3 Grammäquivv.) Kalium in 130 ccm Äthanol gegeben und bei 0° unter lebhaftem Turbinieren 15.3 g (0.1 Mol) *Phosphoroxychlorid* zugetropft. Nach halbstdg. Rühren bei 30–40° wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Petroläther extrahiert. Der Auszug hinterläßt einen Kristallbrei, der nach Ausrühren mit Wasser aus Petroläther (60–80°) umkristallisiert wird. Ausb. 3.07 g (30%). Gelbe Kristalle. Schmp. 53–54°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (206.2) Ber. C 64.07 H 6.84 N 13.57 Gef. C 64.50 H 6.84 N 13.29

N-Phenyl-N'-[tetrazolyl-(1)]-harnstoff (**6**): 0.21 g (2.5 mMol) **3** und 1.19 g (10 mMol) *Phenylisocyanat* werden 2 Stdn. auf 80° erhitzt. Das überschüss. Phenylisocyanat wird an der Ölpumpe abgezogen und der Rückstand aus Essigsäure-äthylester/ CHCl_3 umkristallisiert. Ausb. 0.25 g (49%). Schmp. 178–179°.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_6\text{O}$ (204.2) Ber. C 47.05 H 3.95 N 41.16

Gef. C 46.93 H 4.18 N 41.54 Mol.-Gew. 204

l-[p-Tosylamino]-tetrazol (**7**): 0.85 g (0.01 Mol) **3** werden in 20 ccm 10-proz. NaOH gelöst und in der Wärme teilweise mit 1.91 g (0.01 Mol) *p-Toluolsulfochlorid* versetzt. Wenn die Lösung geruchlos ist, wird neutralisiert und abgesaugt. Ausb. 0.83 g (35%). Farblose Kristalle aus Wasser. Schmp. 161–162°.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (239.3) Ber. C 40.16 H 3.79 N 29.27 S 13.41

Gef. C 40.12 H 3.89 N 29.46 S 13.37 Mol.-Gew. 235

5-Acetamino-2-methyl-1,3,4-oxdiazol (**8**): 0.42 g (5 mMol) **3** werden in 2 ccm *Acetanhydrid* unter Rückfluß 3 Stdn. erhitzt. Nach Abziehen des überschüss. Acetanhydrids wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.32 g (45%). Schmp. 180–181° (Lit.⁴⁾: 180°).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (141.1) Ber. C 42.56 H 5.00 N 29.78 Gef. C 42.84 H 5.24 N 30.08

5-Benzoylamino-2-phenyl-1.3.4-oxdiazol: 0.21 g (2.5 mMol) **3** und 1.13 g (5 mMol) *Benzoessäureanhydrid* werden 2 Stdn. auf 140° erhitzt. Ausb. 0.26 g (39%). Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 201—202° (Lit.⁴): 203°. Mol.-Gew. 270 (265.3).

5-[3.5-Dinitro-benzoylamino]-2-[3.5-dinitro-phenyl]-1.3.4-oxdiazol: Zu 0.21 g (2.5 mMol) **3** in 15 ccm Pyridin werden unter Rühren und Eiskühlung 0.57 g (2.5 mMol) *3.5-Dinitro-benzoylchlorid* gegeben. Die auskristallisierende, schwerlösliche Substanz wird mit Äthanol ausgekocht. Ausb. 0.22 g (40%; bez. auf Säurechlorid). Farblose Kristalle. Zersetzung über 290°.

C₁₅H₇N₇O₁₀ (445.3) Ber. C 40.46 H 1.59 N 22.02 Gef. C 40.74 H 1.78 N 22.38

1-Phenyl-tetrazol (**13**): 3.73 g (25 mMol) *N-Phenyl-formimidsäure-äthylester*⁶) und 6.5 g (100 mMol) *Natriumazid* werden in 30 ccm Eisessig 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser wird abgesaugt. Ausb. 2.55 g (70%). Farblose Kristalle aus Benzol/Petroläther (60—70°). Schmp. 64—65° (Lit.⁷): 65—66°.

C₇H₆N₄ (146.2) Ber. C 57.52 H 4.14 N 38.34

Gef. C 57.51 H 4.07 N 38.17 Mol.-Gew. 148

[397/65]