

Richard Neidlein und Jürgen Tauber

Tetrazolylmercaptomethyl-isocyanate und ihre Derivate

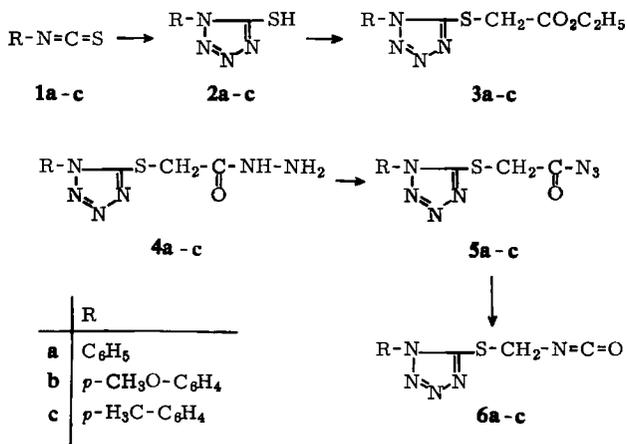
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 5. September 1966)

Die Synthese der Tetrazolylmercapto-essigsäure-azide **5a–c** und Tetrazolylmercaptomethyl-isocyanate **6a–c** wird beschrieben.

Aus *N*-[Halogen-methylmercapto-methylen]-sulfonamiden und Natriumazid konnten die *N*-[Azido-alkylmercapto-methylen]-sulfonamide¹⁾ erhalten werden, die trotz zahlreicher Versuche nicht in die entsprechenden 1-Sulfonyl-5-mercapto-tetrazole umgelagert werden konnten. 5-Sulfonylamino-tetrazole²⁾ hingegen können durch intramolekulare Umlagerung der aus Sulfonyl-carbodiimiden und Stickstoffwasserstoffsäure zugänglichen *C*-Azido-*N*-sulfonyl-formamide³⁾ gewonnen werden.

Im Rahmen von weiteren Untersuchungen über das chemische Verhalten substituierter Tetrazole sowie deren pharmakologische Eigenschaften bemühten wir uns um die Darstellung von Tetrazolylmercaptomethyl-isocyanaten.



Die aus aromatischen Isothiocyanaten (**1**) und Natriumazid erhaltenen 5-Mercapto-1-aryl-tetrazole **2**^{4,5)} ließen sich mit Chloressigester in die Tetrazolylmercapto-essigsäure-ester **3** überführen, deren Hydrazide **4** mit salpetriger Säure in die entsprechenden Azide **5** umgewandelt werden konnten. Diese Tetrazolylmercapto-essigsäure-azide

¹⁾ R. Neidlein und W. Haussmann, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 5401.

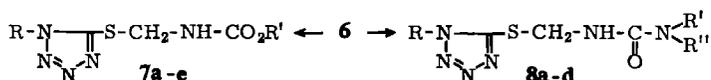
²⁾ R. Neidlein und E. Heukelbach, *Arch. Pharmaz.* **299**, 944 (1966).

³⁾ R. Neidlein und E. Heukelbach, *Angew. Chem.* **78**, 548 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 520 (1966).

⁴⁾ M. Freund und H. Hempel, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **28**, 78 (1895).

⁵⁾ R. Stollé und F. Henke-Stark, *J. prakt. Chem.* [2] **124**, 261 (1930).

sind beständige und lagerfähige Verbindungen. Die IR-Spektren enthalten die N_3 -Absorptionsbanden zwischen 2160 und 2170/cm und die Carbonylbanden im Bereich 1710–1740/cm. Werden die Azide **5** zum Curtius-Abbau in wasserfreiem Benzol etwa 1 Stde. auf 70–80° erhitzt, so kristallisieren nach dem Erkalten die Tetrazolylmercaptomethyl-isocyanate **6** aus. Die infraroten Isocyanatbanden liegen zwischen 2260 und 2270/cm. Aus den Verbindungen **6**, die unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit längere Zeit haltbar sind, werden die Urethane **7a–7e** und die Harnstoffderivate **8a–8d** hergestellt.



	R	R'		R	R'	R''
a	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	a	C ₆ H ₅	H	c-C ₆ H ₁₁
b	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	b	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	c-C ₆ H ₁₁
c	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	c	C ₆ H ₅	} 	
d	C ₆ H ₅	CH ₃	d	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄		
e	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃				

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. bestimmte man im Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korrigiert); IR-Spektren wurden mit dem Photometer 221 (Perkin-Elmer) aufgenommen und C, H- sowie N-Analysen mit den Mikroautomaten von Heraeus und Coleman ermittelt.

5-Mercapto-1-phenyl-tetrazol (**2a**)⁵⁾: In einer Lösung von 27.0 g (0.2 Mol) *Phenylisothiocyanat* (**1a**) in 250 ccm absol. Äthanol werden 39 g (0.6 Mol) *Natriumazid* suspendiert und unter intensivem Rühren Kohlendioxid durchgeleitet. Das nach kurzer Zeit erstarrende Reaktionsgemisch versetzt man mit Eiswasser und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Das noch feuchte Reaktionsprodukt und 26.0 g (0.4 Mol) *Natriumazid* werden unter Eiskühlung und Rühren in eine äthanolische Lösung von *Natriumäthylat* gegeben — hergestellt aus 9.2 g Natrium und 200 ccm Äthanol. Nach Zugabe von Wasser wird filtriert und das Filtrat zunächst mit Essigsäure angesäuert, um die Nebenprodukte zu entfernen. Das neue Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert, wodurch sich ein kristalliner Niederschlag bildet. Ausb. 12.1 g (34%); Schmp. 149–150° (Lit.⁵⁾: 151°).

C₇H₆N₄S (178.2) Ber. C 47.18 H 3.40 N 31.44 Gef. C 46.76 H 3.31 N 31.19

Die Darstellung der Verbindungen **2b** und **2c** erfolgt analog **2a**:

-tetrazol	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	S
5-Mercapto- 1-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]- (2b)	152–153° (38)	C ₈ H ₈ N ₄ OS (208.3)	Ber. 46.13 Gef. 46.08	3.87 4.06	26.90 27.56	15.40 14.96
5-Mercapto- 1- <i>p</i> -tolyl- (2c)	155–156° (29)	C ₈ H ₈ N ₄ S (192.3)	Ber. 49.96 Gef. 49.64	4.19 4.26	29.13 29.31	

[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercapto]-essigsäure-äthylester (**3a**): 3.56 g (20 mMol) **2a** werden in 20 ccm 1 *n* NaOH gelöst, filtriert und mit 2.45 g (20 mMol) *Chloressigsäure-äthylester* unter Rühren versetzt. Nach einer Stde. wird mit Eis/Kochsalzmischung gekühlt, die abgeschiedenen farblosen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (91%); Schmp. 87–88°.

C₁₁H₁₂N₄O₂S (264.3) Ber. C 50.00 H 4.55 N 21.21 S 12.13
Gef. C 50.10 H 4.63 N 21.22 S 12.67

Die Darstellung der Verbindungen **3b** und **3c** erfolgt analog **3a**:

-essigsäure- äthylester	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	S
[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)- tetrazolyl-(5)-mercapto]- (3b)	63–64° (98)	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (294.3)	Ber. 48.97 Gef. 48.79	4.79 5.00	19.04 19.25	10.90 11.54
[1- <i>p</i> -Tolyl-tetrazolyl- (5)-mercapto]- (3c)	75–76° (83)	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S (278.3)	Ber. 51.79 Gef. 50.62	5.07 5.14	20.13 20.33	11.52 12.10

[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercapto]-essigsäure-hydrazid (**4a**): 2.64 g (10 mMol) **3a** werden in 30 ccm Äthanol aufgeschlämmt, mit 0.5 g (10 mMol) *Hydrazinhydrat* versetzt und 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert das *Hydrazid* in langen farblosen Nadeln. Ausb. 2.3 g (92%); Schmp. 161–162°.

C₉H₁₀N₆OS (250.3) Ber. C 43.19 H 4.03 N 33.58 S 12.81
Gef. C 43.32 H 3.96 N 33.59 S 13.04

Die Darstellung der Verbindungen **4b** und **4c** erfolgt analog **4a**:

-essigsäure- hydrazid	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	S
[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)- tetrazolyl-(5)- mercapto]- (4b)	175–176° (86)	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₂ S (280.3)	Ber. 42.84 Gef. 42.72	4.31 4.35	29.99 29.69	11.43 12.06
[1- <i>p</i> -Tolyl-tetrazolyl-(5)- mercapto]- (4c)	178–179° (96)	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ OS (264.3)	Ber. 45.44 Gef. 45.32	4.57 4.49	31.80 31.61	12.13 12.71

[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercapto]-essigsäure-azid (**5a**): 2.5 g (10 mMol) **4a** werden in 20 ccm 1 *n* HCl gelöst, mit 20 ccm Wasser und 40 ccm Äthanol versetzt und dann unter Eiskühlung mit 0.8 g (12 mMol) *Natriumnitrit* in 5 ccm Wasser versetzt. Das sich abscheidende *Azid* wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, über Kieselgel und dann über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausb. 2.1 g (80%); Schmp. 62–63°.

C₉H₇N₇OS (261.3) Ber. C 41.36 H 2.70 N 37.53 S 12.27
Gef. C 40.95 H 2.79 N 37.28 S 12.39

Die Darstellung der Verbindungen **5b** und **5c** erfolgt analog **5a**:

-essigsäure- azid	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
			C	H	N	S	
[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)- tetrazolyl-(5)-mercapto]- (5b)	73–74° (90)	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S (291.3)	Ber.	41.23	3.13	33.66	11.01
			Gef.	41.23	3.57	32.97	12.46
[1- <i>p</i> -Tolyl-tetrazolyl-(5)- mercapto]- (5c)	87–88° (84)	C ₁₀ H ₉ N ₇ OS (275.3)	Ber.	43.62	3.30	35.62	11.65
			Gef.	43.09	3.20	35.43	11.65

[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercaptomethyl]-isocyanat (6a): 1.3 g (5 mMol) 5a werden in 4 ccm wasserfreiem Benzol langsam auf 60–70° und dann 1 Stde. auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten fallen farblose Kristalle aus. Ausb. 0.4 g (35%); Schmp. 151–152°.

C₉H₇N₅OS (233.3) Ber. C 46.33 H 3.03 N 30.02 S 13.74
Gef. C 45.74 H 3.76 N 30.12 S 13.92

Die Darstellung der Verbindungen 6b und 6c erfolgt analog 6a:

-isocyanat	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
			C	H	N	S	
[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)- tetrazolyl-(5)-mercapto- methyl]- (6b)	177–178° (45)	C ₁₀ H ₉ N ₅ O ₂ S (263.3)	Ber.	45.60	3.45	26.60	12.18
			Gef.	45.78	4.03	25.41	12.39
[1- <i>p</i> -Tolyl-tetrazolyl-(5)- mercaptomethyl]- (6c)	186–187° (33)	C ₁₀ H ₉ N ₅ OS (247.3)	Ber.	48.56	3.67	28.32	12.96
			Gef.	48.23	4.27	28.34	12.92

N-[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercaptomethyl]-urethan (7a): 1.3 g (5 mMol) 5a werden 1 Stde. in 20 ccm Ligroin erhitzt, anschließend mit 10 Tropfen Äthanol versetzt und 1 Stde. weiter erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf –20° fallen farblose Kristalle aus. Ausb. 0.4 g (28%); Schmp. 69–70°.

C₁₁H₁₃N₅O₂S (279.3) Ber. C 47.30 H 4.69 N 25.07 S 11.48
Gef. C 46.73 H 4.82 N 25.10 S 12.53

Die Darstellung der Verbindungen 7b–7e erfolgt analog 7a:

Verbindung	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
			C	H	N	S	
<i>N</i> -[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)- tetrazolyl-(5)-mercapto- methyl]-carbamidsäure- äthylester (7b)	76–77° (23)	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₃ S (309.4)	Ber.	46.58	4.89	22.63	
			Gef.	46.36	4.88	22.79	
<i>N</i> -[1- <i>p</i> -Tolyl-tetrazolyl-(5)- mercaptomethyl]- carbamidsäure- äthylester (7c)	157–158° (24)	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₂ S (293.4)	Ber.	49.12	5.15	23.87	
			Gef.	49.40	5.27	24.05	
<i>N</i> -[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)- mercaptomethyl]- carbamidsäure- methylester (7d)	103–104° (23)	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₂ S (265.3)	Ber.	45.27	4.18	26.40	12.08
			Gef.	44.66	4.21	25.41	13.20
<i>N</i> -[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)- tetrazolyl-(5)-mercapto- methyl]-carbamidsäure- methylester (7e)	111–112° (35)	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₃ S (295.3)	Ber.	44.73	4.44	23.72	10.86
			Gef.	44.61	4.31	23.51	11.63

N-[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercaptomethyl]-*N'*-cyclohexyl-harnstoff (**8a**): 1.3 g (5 mMol) **5a** werden in 4 ccm wasserfreiem Benzol 1 Stde. erhitzt und anschließend mit 0.5 g (5 mMol) wasserfreiem *Cyclohexylamin* versetzt. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Ausb. 0.4 g (39%); Schmp. 179–180°.

$C_{15}H_{20}N_6OS$ (332.5) Ber. C 54.18 H 6.06 N 25.28 S 9.65

Gef. C 54.02 H 6.11 N 25.68 S 9.81

Die Darstellung der Verbindungen **8b–8d** erfolgt analog **8a**:

-harnstoff	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
			C	H	N	S
<i>N</i> -[1-(<i>p</i> -Methoxy-phenyl)-tetrazolyl-(5)-mercaptomethyl]- <i>N'</i> -cyclohexyl- (8b)	195–196° (24)	$C_{16}H_{22}N_6O_2S$ (362.5)	Ber. 53.01 Gef. 52.55	6.12 6.78	23.18 22.27	
<i>N</i> -[1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-mercaptomethyl]- <i>N'.N'</i> -[3-oxa-pentamethylen]- (8c)	124–125° (25)	$C_{13}H_{16}N_6O_2S$ (320.4)	Ber. 48.73 Gef. 48.62	5.03 5.18	26.23 26.48	10.01 9.47
<i>N</i> -[1- <i>p</i> -Tolyl-tetrazolyl-(5)-mercaptomethyl]- <i>N'.N'</i> -[3-oxa-pentamethylen]- (8d)	148–149° (16)	$C_{14}H_{18}N_6O_2S$ (334.4)	Ber. 50.28 Gef. 49.00	5.43 5.33	25.13 25.47	

[363/66]