

## 2-Substituierte 5-Tetrazolcarbaldehyde

*Dietrich Moderhack*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,  
D-3300 Braunschweig, Beethovenstraße 55

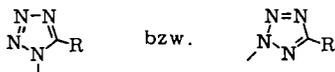
Eingegangen am 3. September 1974

Die bisher unbekannte Aldehydklasse **6** ist in befriedigender Ausbeute durch Anwendung der *Kröhnke*-Reaktion auf **4** zugänglich. Die typischen Aldehydeigenschaften von **6** werden durch spektroskopische Daten, Derivate und Standardreaktionen belegt. Beim Vergleich mit den kürzlich beschriebenen 1-Isomeren fallen Unterschiede auf, von denen die wesentlich geringere Tendenz zur Hydratbildung und das normalere Verhalten gegenüber Basen hervorgehoben seien.

### 2-Substituted 5-Tetrazolecarbaldehydes

The new class of aldehydes **6** can be prepared in fair yields from **4** by use of the *Kröhnke* method. The compounds **6** exhibit typical aldehyde properties which are verified by spectroscopic data, derivatives, and standard reactions. As compared to the 1-isomers recently described emphasis is laid on differences as to much lower tendency of hydrate formation and to more common behaviour toward bases.

Verschiedenen Beobachtungen<sup>1-5)</sup> zufolge hängt die Reaktivität funktioneller Gruppen (R) am Kohlenstoff eines *N*-substituierten Tetrazolsystems davon ab, ob sich der „Pyrrrolstickstoff“ in Ringposition 1 oder 2 befindet:



Derartig bedingte Reaktivitätsunterschiede zeigten sich beispielsweise bei der Decarboxylierung von 5-Tetrazolcarbonsäuren<sup>1)</sup>, bei der Kondensation von 5-Aminotetrazolen mit Benzaldehyd<sup>2)</sup>, bei der Cycloaddition von 5-Vinyltetrazolen mit Nitroxiden<sup>3)</sup>, bei der Bromierung von 5-Tetrazolyhydrasonen<sup>4)</sup> sowie der Diazotierung von 5-Aminotetrazolen<sup>5)</sup>.

In der vorliegenden Arbeit, die sich mit Synthese und Eigenschaften der bisher nicht beschriebenen<sup>6)</sup> Titelverbindungen befaßt, wird diese Abhängigkeit erneut sichtbar.

1) C. R. Jacobson, A. B. Kerr jr. und E. D. Amstutz, J. Org. Chem. **19**, 1909 (1954).

2) R. A. Henry und W. G. Finnegan, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 923 (1954).

3) M. S. Chang und J. U. Lowe jr., J. Org. Chem. **32**, 1577 (1967).

4) J. C. Tobin, A. F. Hegarty und F. L. Scott, J. Chem. Soc. **B** 1971, 2198.

5) K. Hattori, E. Lieber und J. P. Horwitz, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 411 (1956).

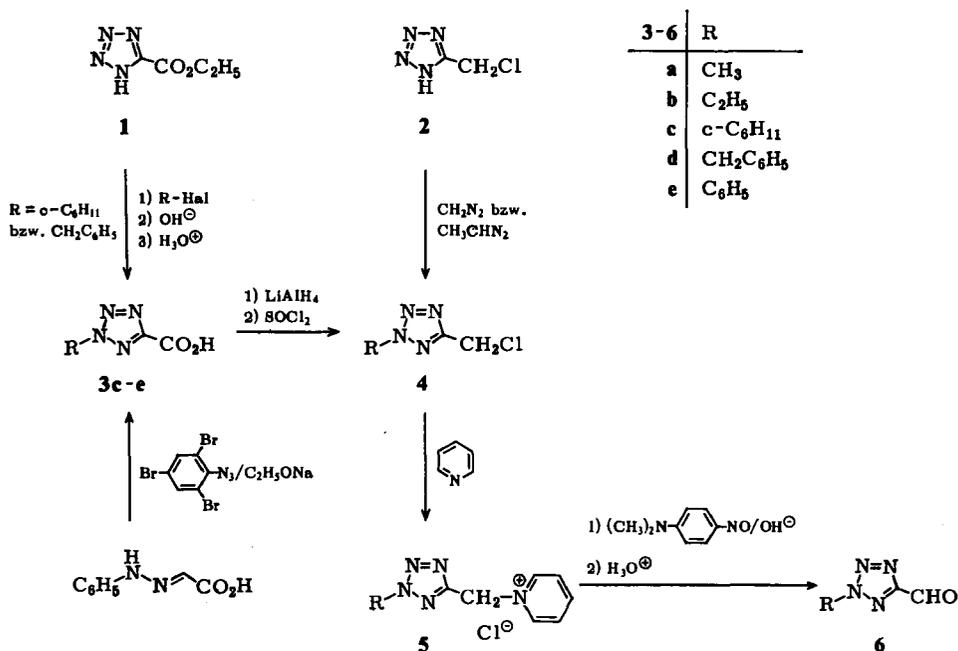
6) Erwähnt wurde lediglich ein Derivat, und zwar das Semicarbazon von **6a** [O. Gryszkiewicz-Trochimowski, C. R. Acad. Sci. **246**, 2627 (1958)].

## Synthese

In der Frage der Zugänglichkeit der gesuchten Aldehyde des Typs **6** boten die Erfahrungen bei der Herstellung der 1-substituierten Vertreter<sup>7)</sup> nützliche Anhaltspunkte. Dort hat sich die 5-ständige Chlormethylgruppe im Fall einer Anwendung der *Kröhnke-Reaktion*<sup>8)</sup> als geeignete Ausgangsfunktion erwiesen, nachdem frühere Umsetzungen mit der Methylgruppe<sup>9)</sup> wie auch die direkte Oxidation der Hydroxymethylgruppe<sup>1)</sup> nicht gelungen waren. Die vor einiger Zeit begonnene Untersuchung entsprechender Tetrazole der 2,5-Reihe ergibt nunmehr folgendes Bild:

Alle Versuche, 5-Methyl-2-phenyltetrazol mit Selenoxid oder *N,N*-Dimethyl-4-nitrosoanilin zur Reaktion zu bringen, verlaufen wie beim 1-Isomeren<sup>9)</sup> erwartungsgemäß negativ. Demgegenüber läßt sich — anders als der entsprechende Vertreter der 1,5-Reihe<sup>1)</sup> — 5-Hydroxymethyl-2-phenyltetrazol (**10b**), das in 60–70proz. Ausbeute durch Lithiumalanat-Reduktion der aus Glyoxylsäure-phenylhydrazon und

Schema 1



Tribromphenylazid leicht herstellbaren<sup>10)</sup> Säure **3e** zugänglich ist, mit Bleitetraacetat zum Aldehyd **6e** oxidieren. Präparativ befriedigt diese Methode jedoch wenig. Wesentlich glatter vollzieht sich die gewünschte Umwandlung der Hydroxymethylgruppe nämlich, wenn man sie nach Überführung in die Chlormethylgruppe (**4e**) der *Kröhnke-Reaktion* unterwirft<sup>11)</sup>.

7) D. Moderhack, Liebigs Ann. Chem. **758**, 29 (1972).

8) F. Kröhnke, Angew. Chem. **75**, 317 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 380 (1963).

9) C. R. Jacobson und E. D. Amstutz, J. Org. Chem. **18**, 1183 (1953).

10) O. Dimroth und S. Merzbacher, Ber. Deut. Chem. Ges. **43**, 2899 (1910).

Zur Herstellung der übrigen, gleichfalls unbekannt (Chlormethyl)tetrazole **4a** – **d** geht man folgendermaßen vor: Die niederen Homologen **4a** und **b** bereitet man durch Einwirkung der betreffenden Diazoalkane auf **2**, das durch Anwendung des von *Wiberg* und *Michaud*<sup>12)</sup> aufgefundenen und von *Behringer* und *Kohl*<sup>13)</sup> weiter untersuchten Verfahrens aus Chloracetonitril und Aluminiumazid in rund 70proz. Ausbeute erhältlich ist. Die Abtrennung von den bei der Alkylierung mitgebildeten 1-Isomeren gelingt leicht durch Destillation. Da die Gewinnung von isomerenfreiem **4d** auf diesem Weg dagegen schwierig ist, setzt man vorteilhafterweise als eindeutig<sup>14)</sup> substituierte Vorstufe die Säure **3d** ein. Ihre Herstellung erfolgt durch Benzylierung von 5-Tetrazolcarbonsäure-äthylester (**1**), der hier nicht wie bisher in langwieriger Druckreaktion aus Äthylcyanformiat und Stickstoffwasserstoffsäure<sup>6,15)</sup> oder mit Hilfe von Aluminiumazid<sup>13)</sup> gewonnen wird, sondern wesentlich einfacher unter Normaldruck bei 20°C in Gegenwart von Pyridin. Das Tetrazol **1** dient auch als Ausgangsmaterial für **4c**, das man wie **4d** und **e** über die betreffende Carbonsäure (**3c**) erhält.

Bei der Durchführung der *Kröhnke*-Reaktion wird deutlich der schwächer ausgeprägte Elektronenzug<sup>16)</sup> des 2-substituierten Heterocyclus sichtbar: die Pyridinomethyl-Verbindungen **5** zeigen eine geringere Protonenbeweglichkeit als ihre 1-Isomeren<sup>7)</sup>, insbesondere die aliphatisch substituierten Vertreter **5a** – **c**. Zur Umsetzung mit *N,N*-Dimethyl-4-nitrosoanilin benötigt man hier daher in der Regel Alkalilauge. Nur mit **5e** läuft die Reaktion auch unter den in der 1,5-Reihe<sup>7)</sup> angewandten Bedingungen (Alkalicarbonat in wäßrigem Pyridin) noch genügend rasch ab; die Reaktivität von **5d** nimmt dabei eine Mittelstellung ein<sup>17)</sup>.

## Eigenschaften

Der verschieden aktivierende Einfluß des Heterocyclus je nach Position des „Pyrrolstickstoffs“, der schon bei der Herstellung beider Aldehydklassen auffällt, beeindruckt vor allem bei einem Vergleich ihrer Eigenschaften. Während die 1-substituierten Vertreter eine ausgeprägte Neigung zur Bildung stabiler Hydrate besitzen und bereits an der Luft ziemlich rasch Wasser addieren<sup>7)</sup>, ist entsprechendes in der vorliegenden Aldehydreihe kaum zu beobachten. So ergibt **6a** beim Stehenlassen an der Luft erst nach mehreren Tagen ein mit wenig Säure **3a** verunreinigtes Festprodukt, dessen <sup>1</sup>H-NMR-Daten (s. Experimenteller Teil) auf das Halbhydrat **6'a** hindeuten<sup>18)</sup>.

11) Tosylierung von **10b** mit nachfolgender Anwendung der *Kröhnke*-Reaktion liefert eine niedrigere Gesamtausbeute. — Versuche mit der *Sommelet*-Reaktion [*S. J. Angyal*, *Org. Reactions* **8**, 197 (1954)] schlugen zwar nicht gänzlich fehl wie in der 1,5-Reihe<sup>7)</sup>, ergaben jedoch nur unerhebliche Mengen an **6**.

12) *E. Wiberg* und *H. Michaud*, *Z. Naturforsch.* **9 B**, 496 (1954).

13) *H. Behringer* und *K. Kohl*, *Chem. Ber.* **89**, 2648 (1956).

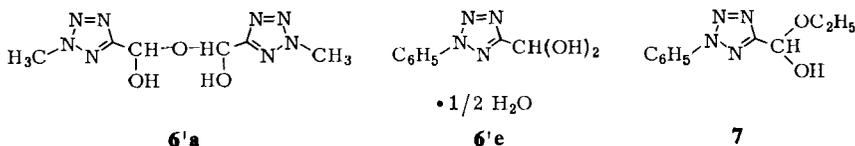
14) 1-Substituierte Tetrazolcarbonsäuren spalten bei Raumtemperatur Kohlendioxid ab (vgl. Lit.<sup>1)</sup>).

15) *E. Oliveri-Mandalà*, *Gazz. Chim. Ital.* **41**, I, 59 (1911).

16) Vgl. *M. A. Schroeder* und *R. A. Henry*, Abstracts of the 156th National Meeting of the American Chemical Society, Atlantic City, N. J., Sept. 1968, ORGN 80.

17) Auf die Isolierung der Nitrone, die sich meist schlechter abscheiden als ihre 1-Isomeren<sup>7)</sup>, wurde im Interesse besserer Gesamtausbeuten an **6** verzichtet.

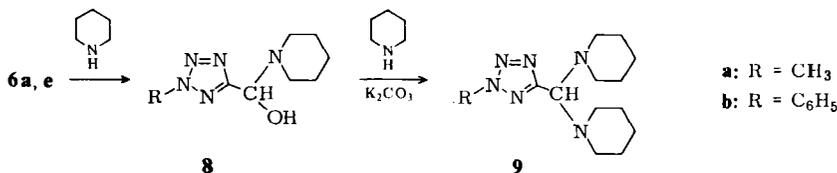
18) Hydrate dieser Struktur treten auch in der 1,5-Reihe bevorzugt bei kleinen Substituenten auf<sup>7)</sup>.



Eine wäßrige Lösung von **6b** liefert dagegen den freien Aldehyd beim Einengen zurück. Aus **6e** erhält man bei Behandlung mit Wasser, nicht schon beim Aufbewahren an der Luft, das kristalline Hydrat **6'e**. Eine orientierende Untersuchung des Hydratisierungsgleichgewichts bei beiden methylsubstituierten Aldehyden hat ferner ergeben, daß **6a** in 95proz. Dioxan nur zu rund 50% als Hydrat vorliegt, während es beim 1-Isomeren etwa 80% sind. Außerdem ist die Geschwindigkeit der Wasseraddition bei **6a** bedeutend niedriger, solange der geeignete Katalysator fehlt<sup>19)</sup>. — Ein kristallines Halbacetal **7** läßt sich von **6e** erhalten, offenbar jedoch nicht auch von **6c** wie in der 1,5-Reihe<sup>7)</sup>.

Ganz wesentlich unterscheiden sich beide Aldehydklassen in ihrem Verhalten gegenüber Alkali. Während es bei den 1-Isomeren schon mit verdünnter Lauge zur Abspaltung der Formylgruppe als Formiat kommt<sup>7)</sup>, läuft bei den Aldehyden des Typs **6** primär die *Cannizzaro*-Reaktion ab. Wie Untersuchungen an **6e** bei verschiedenen Alkalikonzentrationen zeigen, treten erst bei hoher Laugenstärke in geringem Umfang 2-Phenyltetrazol und Formiat auf, während **3e** und **10b** auch unter diesen Bedingungen Hauptprodukt sind.

Versuche, aus 1-substituierten Aldehyden Aminale herzustellen, lieferten formyliertes Amin und 1-substituiertes Tetrazol<sup>7)</sup>. In der Reihe der Aldehyde **6** treten bei der Aminoalbildung, und zwar bei dem Schritt von **8** nach **9**, keine derartigen Schwierigkeiten auf. Entsprechend der bei **6** kaum vorhandenen Tendenz, die Formylgruppe auf



Nucleophile zu übertragen, sind hier im Gegensatz zu den 1-Isomeren<sup>7)</sup> auch alkali-katalysierte Aldolreaktionen möglich. Beispielsweise erhält man aus **6a** und Acetophenon das tetrazolanaloge Chalkon **11**<sup>20)</sup> neben geringen Mengen der *Michael*-Additionsverbindung **12**<sup>21)</sup>. In den Rahmen dieser Ergebnisse paßt schließlich die von *Gryszkiewicz-Trochimowski*<sup>6)</sup> durchgeführte Hydrolyse von 5-Dichlormethyl-2-methyltetrazol zu **6a**<sup>22)</sup>, ein Verfahren, das in der 1,5-Reihe völlig versagt hat<sup>7)</sup>.

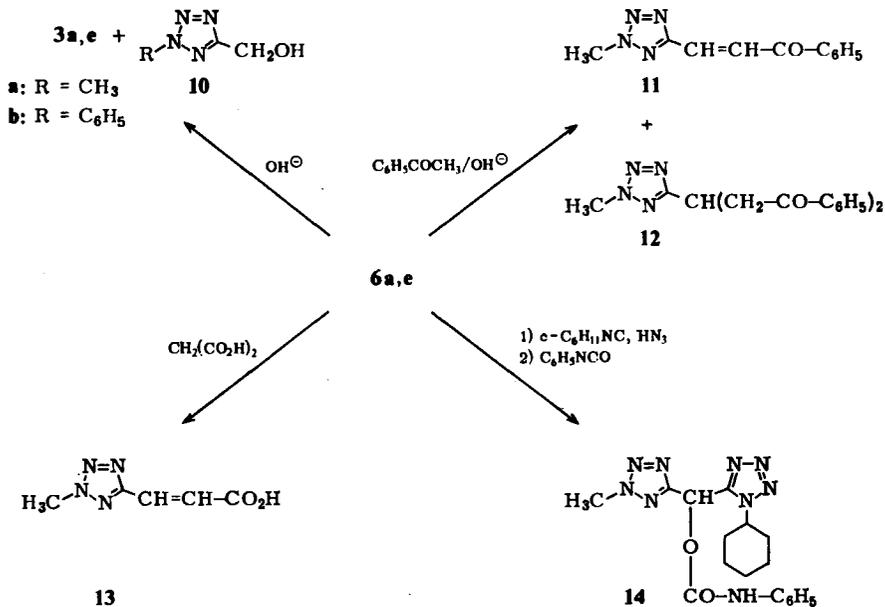
<sup>19)</sup> Veröffentlichung in Vorbereitung.

<sup>20)</sup> Das in der 1,5-Reihe aufgetretene Aldoladdukt<sup>7)</sup> ließ sich hier auch beim Arbeiten in Eisessig nicht fassen.

<sup>21)</sup> Eine Zusammenstellung von Literaturbeispielen für die Bildung derartiger Diketone bei Aldolreaktionen enthält die Übersicht von *A. T. Nielsen* und *W. J. Houlihan*, *Org. Reactions* **16**, 1 (1968), dort S. 66.

<sup>22)</sup> Einer Nacharbeitung zufolge liegt die Ausbeute an **6a** jedoch weit unter der mit der *Kröhnke*-Methode erzielten. — In Lit.<sup>6)</sup> fehlen Ausbeuteangaben.

## Schema 2



Zur weiteren Illustration der typischen Aldehydeigenschaften von **6** sei auf spektroskopische Daten und übliche Derivate (s. Experimenteller Teil) sowie auf die übrigen Reaktionen im Formelschema 2 verwiesen.

Der *Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung*, Braunschweig-Stöckheim, danke ich für die Aufnahme der  $^1\text{H-NMR}$ - und MS-Spektren.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop, unkorrigiert; Brechungsindices: Zeiss-Abbe-Refraktometer, Modell A; IR-Spektren: Leitz-Unicam-Gerät SP 200 G;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian-Gerät HA 100 (TMS innerer Standard); Massenspektren: AEI MS 9-Gerät, 70 eV.

*5-Tetrazolcarbonsäure-äthylester (1)*: Zu 1 Liter einer 8proz. Lösung von  $\text{HN}_3$  in Chloroform gab man 99.1 g (1 mol) Cyanameisensäure-äthylester und anschließend unter Eiskühlung 80 ml Pyridin. Bis zum Abklingen der schwach exothermen Reaktion nach ca. 30 min wurde gelegentlich gekühlt und gerührt. Nach weiteren 1.5 h engte man ein, löste den kristallinen Rückstand in 400 ml Wasser und versetzte mit  $\text{NaHCO}_3$  bis zum Aufhören der Gasentwicklung. Anschließend entfernte man das Pyridin i. Wasserstrahlvak., verdünnte auf 1 Liter und setzte überschüss.  $\text{KHSO}_4$  hinzu. Darauf wurde kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Einengen resultierte ein farbloses Öl, das vollständig kristallisierte. Ausb. 140 g (99%), Schmp.  $90-93^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>13</sup>)  $87-88^\circ\text{C}$ , Lit.<sup>15</sup>)  $85-86^\circ\text{C}$ ). — IR (KBr): 3470 bis 2450 (NH, breit),  $1750\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

*5-(Chlormethyl)tetrazol (2)*: Unter Anlehnung an das in Lit.<sup>13</sup>) ausführlich beschriebene Verfahren wurden 0.5 mol *in situ* bereitetes Aluminiumazid mit 0.5 mol Chloracetonitril in 1 Liter absol. THF umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 25stdg. Rückflußkochen

durch vorsichtige Zugabe von 500 ml halbkonz. Salzsäure, Einengen auf ein Drittel, Abtrennen vom anorganischen Material und kontinuierliche Extraktion mit Methylenchlorid. Ausb. nach Umkristallisieren aus 1,2-Dichloräthan 41.5 g (70%), Schmp. 87–88°C (Lit.<sup>13</sup>) 85°C).

**2-Cyclohexyl-5-tetrazolcarbonsäure (3c):** Eine Lösung von 82.1 g (0.5 mol) Natriumsalz von **1** und 85.0 g Cyclohexylbromid (ca. 5proz. Überschuß) in 250 ml trockenem DMSO wurde unter Rühren 24 h auf 100°C erhitzt. Der nach dem Abkühlen kristallin erstarrende Ansatz wurde mit 300 ml Wasser versetzt, die org. Phase abgetrennt und die wäßr. Schicht kontinuierlich mit Äther extrahiert. Das nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen erhaltene Öl wurde i. Vak. weitgehend vom DMSO befreit, in 150 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 50 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser 45 min rückfließend erhitzt. Nach Abdestillieren des Äthanol wurde mit Wasser auf 300–400 ml verdünnt, zweimal mit wenig Äther gewaschen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Darauf extrahierte man mehrmals mit Methylenchlorid, engte nach Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Trocknung ein und verteilte den Rückstand zwischen wäßr. NaHCO<sub>3</sub> und Äther. In der Ätherphase wurde mit Hilfe von authent. Material<sup>23</sup> durch DC die Anwesenheit von wenig *1-Cyclohexyltetrazol* erkannt. Aus der angesäuerten wäßr. Phase wurde ein hellbraunes Öl gewonnen, das durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther (40°C) 12.0 g (12%) farblose Nadeln mit Schmp. 132–133°C lieferte. — IR (KBr): (3380), 3060, 2730, 2590 (OH); 1725 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (196.2) Ber. C 48.97 H 6.16 N 28.56 Gef. C 48.94 H 6.18 N 28.81

**2-Benzyl-5-tetrazolcarbonsäure (3d):** 35.5 g (0.25 mol) **1** wurden in 75 ml Wasser gelöst. Nach portionsweiser Zugabe von 21.0 g (0.25 mol) NaHCO<sub>3</sub> verdünnte man mit 150 ml Äthanol und erhitzte nach Zusatz von 31.5 g (0.25 mol) Benzylchlorid 2.5 h zum Sieden. Nach Abkühlen versetzte man mit 75 g 50proz. Natronlauge, kochte erneut 45 min und verfuhr dann, wie bei **3c** beschrieben. Ausb. 17.5 g (34%), farblose Kristalle mit Schmp. 128°C (aus Methylenchlorid/Petroläther). — IR (KBr): (3460), 2930, 2690, 2530 (OH); 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (204.2) Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44 Gef. C 53.13 H 4.19 N 27.37

Ausb. an *1-Benzyltetrazol* 8.0 g (20%), Schmp. 57–58°C (Lit.<sup>24</sup>) 59–60°C).

#### 2-Substituierte 5-(Chlormethyl)tetrazole **4**

**4a, b:** Jeweils 0.2 mol **2** in 250 ml Äthanol/Äther (1 + 1) wurden bei –5 bis +2°C innerhalb 20 min mit überschüss. äther. Diazomethan- bzw. Diazoäthanlösung versetzt. Man ließ 4 h bei Raumtemp. stehen, gab Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion hinzu und arbeitete destillativ auf. Weitere Angaben s. Tab. 1.

Tab. 1. Daten der (Chlormethyl)tetrazole **4**

4	Ausb. [%]	Sdp./Torr (Schmp.) [°C]	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Bruttoformel (Mol.-Masse)	Analyse		
					C	H	N
a	71 <sup>a)</sup>	74–75/1.5–2	1.4856	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>4</sub> (132.6)	Ber. 27.18	3.80	42.27
					Gef. 26.91	3.91	41.63
b	75 <sup>b)</sup>	67–68/1–1.5	1.4791	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> (146.6)	Ber. 32.78	4.81	38.22
					Gef. 32.88	4.90	38.66
c	72	81–82/0.1	1.5060	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> (200.7)	Ber. 47.88	6.53	27.92
					Gef. 47.78	6.64	28.03
d	55	117/0.3	1.5543	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> (208.7)	Ber. 51.81	4.35	26.85
					Gef. 51.65	4.34	26.75
e	70	(69–70) <sup>c)</sup>	—	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> (194.6)	Ber. 49.37	3.63	28.79
					Gef. 49.44	3.66	28.71

a) Neben 23% *5-Chlormethyl-1-methyltetrazol*, Schmp. 60–62°C (Lit.<sup>25</sup>) 65–66.5°C).

b) Neben 20% *1-Äthyl-5-(chlormethyl)tetrazol*, isoliert als Pyridinderivat entsprechend den Angaben in Lit.<sup>7</sup>).

c) I. Vak. sublimiert, dann aus Äthanol kristallisiert.

4c – e: Eine Lösung von jeweils 0.1 mol 3c, d bzw. e<sup>10)</sup> in 200–250 ml absol. Äther wurde in eine siedende Suspension von 8 g LiAlH<sub>4</sub> in 150 ml Äther getropft. Danach rührte man 10 h unter Rückfluß. Die Aufarbeitung begann durch vorsichtige Zugabe von halbkonz. Salzsäure. Nach Abtrennung der org. Phase extrahierte man die wäßr. Schicht wiederholt mit Äther und wusch die vereinigten Auszüge mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser. Die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete Ätherlösung wurde zur Reduktion geringer Mengen an 6 kurze Zeit mit LiAlH<sub>4</sub> nachbehandelt und entsprechend aufgearbeitet<sup>26)</sup>. Das Rohprodukt löste man in 75 ml Chloroform, versetzte unter Eiskühlung mit 75 ml Thionylchlorid und erhitze nach einigem Stehenlassen bei Raumtemp. 2 h zum Sieden. Anschließend engte man ein, wusch mit wäßr. NaHCO<sub>3</sub> säurefrei und destillierte oder kristallisierte um. Weitere Angaben s. Tab. 1.

#### 2-Substituierte 5-(Pyridinimethyl)tetrazol-chloride 5

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 60 mmol 4 und 9 ml Pyridin in 15 ml Äthanol wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man engte ein und erhielt durch Kristallisation aus Äthanol/THF farblose, z. T. stark hygroskopische Kristalle. Weitere Angaben s. Tab. 2.

Tab. 2. Daten der Pyridiniumsalze 5

5a)	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Bruttoformel (Mol.-Masse)	Analyse Cl
a	98	158	[C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> ]Cl (211.7)	Ber. 16.75 Gef. 16.45
c	91	199	[C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> ]Cl (279.8)	Ber. 12.67 Gef. 12.77
d	80	50–54	[C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> ]Cl (287.8)	Ber. 12.32 Gef. 12.24
e	98	221–224 (Zers.)	[C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> ]Cl (273.7)	Ber. 12.95 Gef. 12.96

a) Bei dem extrem hygroskopischen Salz 5b wurde auf die Ermittlung von Daten verzichtet.

#### 2-Substituierte 5-Tetrazolcarbaldehyde 6

Allgemeine Vorschrift: Man löste 30 mmol 5 in 7–8 ml Wasser. Nach Zugabe von 4.5 g (30 mmol) *N,N*-Dimethyl-4-nitrosoanilin in 40 ml Äthanol wurde bei 10°C mit 30 ml 1 N NaOH versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann fügte man 30 ml 5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hinzu, entfernte den Alkohol bei möglichst tiefer Temp. und extrahierte die rote Lösung mit Äther (bei 6a und b kontinuierlich). Einengen der mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge lieferte ein dunkles Öl, das im Fall 6a–d destillativ gereinigt wurde. Der rohe Aldehyd 6e wurde in 250 ml heißem Wasser gelöst (Kohlezusatz). Beim Abkühlen schieden sich farblose bis schwach grüngelbe Blättchen (6'e, s. u.) ab, aus denen durch Vakuumsublimation und nachfolgende Kristallisation aus Petroläther (40°C) 6e in reiner Form gewonnen wurde. Weitere Angaben s. Tab. 3.

Aldehydhydrate 6': 6a wurde beim Aufbewahren an der Luft innerhalb 8–14 d fest; Schmp. 100–105°C. Bei dem stets mit wenig 3a<sup>27)</sup> verunreinigten Produkt handelt es sich

<sup>23)</sup> G. Opitz und W. Merz, Liebigs Ann. Chem. **652**, 158 (1962).

<sup>24)</sup> D. M. Zimmerman und R. A. Olofson, Tetrahedron Lett. **1969**, 5081.

<sup>25)</sup> E. K. Harvill, R. M. Herbst und E. G. Schreiner, J. Org. Chem. **17**, 1597 (1952).

<sup>26)</sup> Im Fall 3e kann das Reduktionsprodukt 10b (s. S. 896) bei Bedarf durch Kristallisation aus Chloroform/Petroläther (40°C) leicht isoliert werden.

<sup>27)</sup> E. Oliveri-Mandalà und T. Passalacqua, Gazz. Chim. Ital. **43**, II, 465 (1913).

Tab. 3. Daten der Aldehyde 6

6	Ausb. [%]	Sdp./Torr (Schmp.) [°C]	$n_D^{20}$	IR <sup>a)</sup> (C=O) [cm <sup>-1</sup> ]	Bruttoformel (Mol.-Masse)	Analyse		
						C	H	N
a	74	73/1	1.4838	1730	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O (112.1)	Ber. 32.15 Gef. 31.74	3.60 3.63	49.98 49.41
b <sup>b)</sup>	75 <sup>c)</sup>	58/0.5	1.4763	1728	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O (126.1)	Ber. 38.09 Gef. 38.28	4.80 5.12	44.42 44.58
c	86	95–96/0.4	1.5046	1724	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O (180.2)	Ber. 53.32 Gef. 53.00	6.71 6.77	31.09 31.15
d	79	102–103/0.05	1.5588	1727	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O (188.2)	Ber. 57.44 Gef. 57.50	4.28 4.32	29.77 30.05
e	74	(73–74)	—	1720	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O (174.2)	Ber. 55.17 Gef. 55.07	3.47 3.45	32.17 32.02

a) 6a–d in CHCl<sub>3</sub>, 6e in KBr.

b) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.22 ppm (s, CHO).

c) Bezogen auf 4b.

wahrscheinlich um 6'a; eine analysenreine Probe war nicht zu erhalten. — IR (Nujol): 3440, 3320 cm<sup>-1</sup> (OH); keine Aldehydbande. — <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 5.99 ppm (t, J = 7 Hz, CH), 6.72 (d, J = 7 Hz, OH), 10.14 (s, CHO) im Verhältnis 1:2:1; daneben relativ schwach: 6.32 (d, J = 8.5 Hz, CH), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, OH) im Verhältnis 1:1<sup>28)</sup>.

6e kristallisierte aus Wasser (s. o.) in Blättchen der Zusammensetzung 6'e mit Schmp. 87–91°C. — IR (Nujol): 3520, 3170 cm<sup>-1</sup> (OH); keine Aldehydbande.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (201.2) Ber. C 47.76 H 4.51 N 27.85  
Gef. C 47.95 H 4.45 N 27.92

Tab. 4. Daten der 2,4-Dinitrophenylhydrazone von 6

6	Schmp. <sup>a)</sup> [°C]	Bruttoformel (Mol.-Masse)	Analyse		
			C	H	N
a	212	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (292.2)	Ber. 36.99 Gef. 37.18	2.76 2.78	38.35 38.70
b	153–154	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (306.2)	Ber. 39.22 Gef. 39.23	3.29 3.36	36.59 36.53
c	203–204	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (360.3)	Ber. 46.67 Gef. 46.59	4.48 4.40	31.10 31.03
d	181–183	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (368.3)	Ber. 48.92 Gef. 48.68	3.28 3.39	30.42 30.30
e	207–210 (Zers.)	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> (354.3)	Ber. 47.46 Gef. 47.29	2.85 2.96	31.63 31.00

a) Aus Essigester.

2-Methyl-5-tetrazolcarbaldehyd-oxim (Oxim von 6a): Eine Lösung von 0.56 g (5 mmol) 6a, 0.7 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 3 ml Pyridin in 5 ml absol. Äthanol wurde 1 h rückfließend erhitzt. Man engte ein und erhielt ein Öl, das beim Abkühlen langsam kristallisierte. Nach 5 d wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.30 g (47%) Nadeln mit Schmp. 138–139°C.

C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O (127.1) Ber. C 28.35 H 3.97 N 55.10 Gef. C 28.29 H 3.96 N 55.18

<sup>28)</sup> 6'a zerfällt in DMSO wie sein 1-Isomeres<sup>7)</sup> weitgehend in je 1 Äquiv. 6a und geminales Diol.

**2-Methyl-5-tetrazolcarbaldehyd-semicarbazon** (Semicarbazon von **6a**): Bei Zugabe von 0.25 g **6a** zu 10 ml einer nach Lit.<sup>29)</sup> bereiteten Semicarbazidacetat-Lösung erfolgte sofort Kristallabscheidung. Man erwärmte noch 20 min auf 70°C, saugte ab und kristallisierte aus Äthanol um; Schmp. 255–260°C (Zers.) (Lit.<sup>6)</sup> 225–230°C.

C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O (169.1) Ber. C 28.40 H 4.16 N 57.97 Gef. C 28.39 H 4.15 N 57.81

**5-(Äthoxyhydroxymethyl)-2-phenyltetrazol (7)**: Man löste **6'e** in wenig warmem Äthanol. Beim Abkühlen kristallisierte das Halbacetal in reichlicher Menge aus, Schmp. 76–80°C. — IR (KBr): 3430 cm<sup>-1</sup> (OH); keine Aldehydbande.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.51 H 5.53 N 25.50

**2-Substituierte 5-(Hydroxypiperidinomethyl)tetrazole 8**: Jeweils 10 mmol **6a** bzw. **e** in 10–20 ml absol. Benzol wurden mit 0.9 g Piperidin in wenig Benzol versetzt. Nach 1–2 h gab man 40 ml Petroläther (40°C) hinzu, kühlte auf 0°C und saugte nach 24 h ab. Umkristallisiert wurde aus Methylenchlorid/Petroläther (40°C). Weitere Angaben s. Tab. 5.

**2-Substituierte 5-(Dipiperidinomethyl)tetrazole 9**: Jeweils 5 mmol **8a** bzw. **b** wurden zusammen mit 0.8 g Piperidin und etwas K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 15 ml absol. Benzol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtrierte man, trennte im Fall **9a** etwas Ausgangsverbindung ab und kristallisierte aus wenig Petroläther (40°C). Weitere Angaben s. Tab. 5.

Tab. 5. Daten der Halbaminalen **8** und der Aminale **9**

Verb.	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	IR (KBr) (OH) [cm <sup>-1</sup> ]	Bruttoformel (Mol.-Masse)	Analyse		
					C	H	N
<b>8a</b>	93	90–100	3400–2500	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O (197.2)	Ber. 48.72	7.67	35.51
					Gef. 48.19	7.62	35.30
<b>8b</b>	77	80–100	3440, 3350	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O (259.3)	Ber. 60.22	6.61	27.01
					Gef. 59.68	6.64	26.89
<b>9a</b>	68	83–86	—	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> (264.4)	Ber. 59.06	9.15	31.79
					Gef. 59.10	9.09	32.10
<b>9b</b>	92	78–81	—	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> (326.4)	Ber. 66.23	8.03	25.74
					Gef. 66.51	8.46	25.45

#### Cannizzaro-Reaktion

a) Mit **6a**: Zu einer Lösung von 5.6 g (50 mmol) **6a** in 7 ml Wasser gab man unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise 3 ml 45proz. Natronlauge und ließ auf Raumtemp. kommen. Nach weiterem 2stdg. Rühren säuerte man mit konz. Salzsäure an, engte zur Trockne ein, digerierte den Rückstand mehrmals mit warmem absol. Äthanol und engte die vereinigten Extrakte ein. Anschließend Behandlung des zurückbleibenden Gemisches mit 50 ml Methylenchlorid/Benzol (3 + 1) bei Raumtemp. lieferte ein schwach gefärbtes Öl, aus dem durch Destillation ca. 2.0 g (70%) **10a** gewonnen wurden; Sdp. 97°C/0.7 Torr (Lit.<sup>6)</sup> 106–107°C/4 Torr),  $n_D^{20} = 1.4840$ . — IR (Film): 3400 cm<sup>-1</sup> (OH, breit).

C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O (114.1) Ber. C 31.58 H 5.30 N 49.10 Gef. C 31.72 H 5.42 N 48.92

**2-Methyl-5-(phenylcarbamoyloxymethyl)tetrazol (N-Phenylurethan von 10a)**: Schmp. 127–129°C (aus Methylenchlorid/Petroläther). — IR (KBr): 1730 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (233.2) Ber. C 51.50 H 4.75 N 30.03 Gef. C 51.57 H 4.71 N 30.11

<sup>29)</sup> Organikum, 3. Aufl., S. 356, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.

Das nach Abtrennung von **10a** erhaltene Festprodukt bestand aus **3a**; Ausb. 2.9 g (91%), Schmp. 205–208°C (Zers., kristallisiert aus Essigester) (Lit.<sup>27</sup>) 204–205°C). — IR (KBr): (3480), 2940, 2700, 2550 (OH); 1750 cm<sup>-1</sup> (C=O).

b) Mit **6e**: 2.01 g (10 mmol) **6'e** wurden zunächst mit 1.4 ml Wasser, dann mit 0.6 ml 45proz. Natronlauge verrieben. Nach 2.5 h nahm man mit 50 ml Wasser auf und extrahierte wiederholt mit Äther. Die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge lieferten nach Einengen und Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther (40°C) 0.83 g (94%) *5-Hydroxymethyl-2-phenyltetrazol* (**10b**) mit Schmp. 106–107°C. — IR (KBr): 3350 cm<sup>-1</sup> (OH).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O (176.2) Ber. C 54.54 H 4.58 N 31.80 Gef. C 54.40 H 4.49 N 32.01

Aus der angesäuerten wäbr. Phase wurden durch Extraktion mit Äther 0.90 g (95%) **3e** mit Schmp. 137–142°C (aus Äther/Petroläther) (Lit.<sup>30</sup>) 137–138°C) gewonnen.

Die Durchführung der Reaktion mit 10 mmol **6'e** und 3 ml 45proz. Natronlauge ergab 0.66 g (75%) **10b** und 0.79 g (83%) **3e**. Aus der Mutterlauge von **10b** wurden durch Destillation ca. 0.2 g eines schwach grüngelben Öls erhalten, das mit Hilfe von authent. Material<sup>30</sup>) als *2-Phenyltetrazol* identifiziert wurde (IR-Spektrum); Ausb. 14%.

*Umsetzung von 6a mit Acetophenon*: 2.24 g (20 mmol) **6a** in 4–5 ml Äthanol wurden mit 2.4 g (20 mmol) Acetophenon sowie 0.4 g 15proz. Kalilauge versetzt. Nach 1 h wurde mit Eisessig angesäuert und 12 h auf 0°C gekühlt. Anschließend saugte man ab und kristallisierte aus Äthanol um. Ausb. 2.2 g (51%) *5-(2-Benzoylviny)-2-methyltetrazol* (**11**), derbe schwach grüngelbe Kristalle mit Schmp. 107–108°C. — IR (KBr): 1668 (C=O), 1628 cm<sup>-1</sup> (C=C).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O (214.2) Ber. C 61.68 H 4.71 N 26.15 Gef. C 61.42 H 4.60 N 25.97

Aus der Mutterlauge von **11** wurden 0.35 g (10%) *5-[Bis(phenacyl)methyl]-2-methyltetrazol* (**12**) isoliert; farblose Nadeln mit Schmp. 130–131°C. — IR (KBr): 1685 cm<sup>-1</sup> (C=O). — MS (70 eV, 125°C): *m/e* = 334 (10%, M<sup>+</sup>), 306 (28%), 229 (46%), 120 (7%), 115 (56%), 105 (100%), 77 (100%).

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (334.4) Ber. C 68.25 H 5.43 N 16.76 Gef. C 68.63 H 5.47 N 16.83

*2-Methyl-5-tetrazolacrylsäure* (**13**): 0.45 g (4 mmol) **6a** wurden mit 0.52 g (5 mmol) Malonsäure und 0.05 g Piperidin in 4 ml Pyridin auf 80–90°C erwärmt. Nach 40 min wurde abgekühlt, eingeeengt und mit etwas Wasser sowie konz. Salzsäure versetzt. Man bewahrte 12 h bei 0°C auf, saugte ab und wusch mit kaltem Wasser. Ausb. 0.55 g (89%); farblose Kristalle mit Schmp. 201°C (aus Äthanol). — IR (KBr): 3075, 2860, 2700, 2575 (OH); 1685 (C=O), 1645 cm<sup>-1</sup> (C=C).

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (154.1) Ber. C 38.97 H 3.92 N 36.36 Gef. C 39.19 H 3.99 N 36.98

*5-[(1-Cyclohexyl-5-tetrazolyl)(phenylcarbamoyloxy)methyl]-2-methyltetrazol* (**14**): Zu einer Lösung von 56 mg HN<sub>3</sub> in 8.5 ml Chloroform wurden nacheinander 1.12 g (10 mmol) **6a** sowie 1.2 ml (10 mmol) Cyclohexylisocyanid getropft<sup>31</sup>). Der Ansatz wurde bis zum Abklingen der exothermen Reaktion gelegentlich gekühlt und blieb dann noch 3 d stehen. Das nach dem Einengen resultierende Öl, das innerhalb eines Monats nicht kristallisierte, löste man in 10 ml Methylenchlorid, erwärmte nach Zugabe von 1.25 g Phenylisocyanat 1 h zum Sieden und engte ein. Ausb. 0.90 g (23%) farblose Kristalle mit Schmp. 197–204°C (aus Methylenchlorid/Petroläther). — IR (KBr): 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (383.4) Ber. C 53.26 H 5.52 N 32.88 Gef. C 53.16 H 5.57 N 33.45

<sup>30</sup>) J. A. Bladin, Ber. Deut. Chem. Ges. **18**, 2907 (1885).

<sup>31</sup>) Unter Anlehnung an I. Ugi und R. Meyer, Chem. Ber. **94**, 2229 (1961).