

## Synthese von 5-substituierten 2-Phenyl-tetrazolen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren

Von

Eberhard Lippmann, Andreas Könnecke<sup>2</sup> und Gerhard Beyer<sup>2</sup>

Aus der Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig,  
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen am 29. Oktober 1974;  
in endgültiger Form am 7. Januar 1975)

*Synthesis of 5-substituted 2-Phenyl-tetrazoles. <sup>1</sup>H-NMR- and  
Mass Spectra*

The synthetical accessibility of the 2-phenyl-tetrazoles via 2-phenyl-tetrazole-5-carboxylic acid has been preparatively secured and a reaction is reported, which could be useful to get some more interesting results in the chemistry of these compounds. The <sup>1</sup>H-NMR- and mass spectrometral behavior of the 2-phenyltetrazoles is examined and discussed.

Das Reaktionsverhalten der Tetrazole ist im allgemeinen gut untersucht<sup>3</sup>. Eine Ausnahme bilden hierbei die 2-Aryltetrazole. Diese wurden in erster Linie auf ihr thermisches Verhalten hin geprüft<sup>4</sup>, die entstehenden Nitrilimine<sup>5</sup> zeigten in vielerlei Hinsicht interessante synthetische Aspekte.

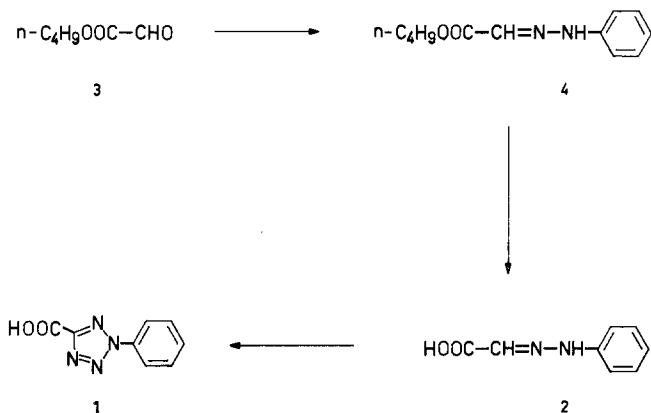
Die für unsere Untersuchungen benötigte 2-Phenyl-tetrazol-5-carbonsäure (**1**) erhielten wir nach *Dimroth* und *Merzbacher* durch Umsetzung von Glyoxylsäurephenylhydrazon (**2**) mit 1-Azido-2,4,6-tribrombenzol<sup>6</sup>. Eine wesentliche Verbesserung brachte ein neues Darstellungsverfahren für **2**, das bisher aus Dichloressigsäure und Phenylhydrazin erhalten wurde<sup>7</sup>.

Wir wählten den leicht zugänglichen Glyoxylsäure-n-butylester (**3**) und setzten ihn zum Glyoxylsäure-n-butylesterphenylhydrazon (**4**) um. Durch milde alkalische Hydrolyse von **4** entsteht **2** in sehr reiner Form.

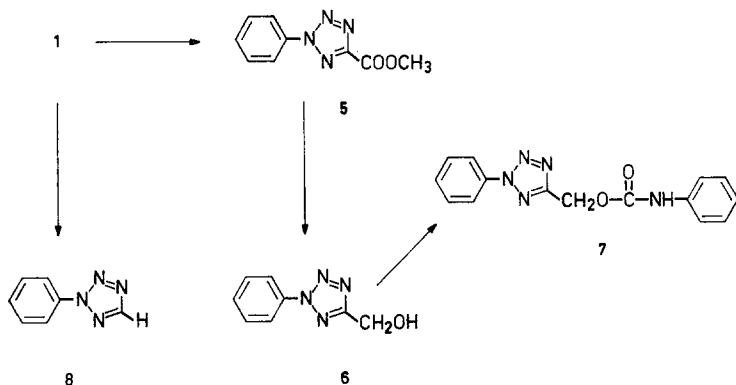
Auf diesem Wege hergestelltes **2** ergibt **1**, frei von Nebenprodukten, in 81—88% Ausbeute.

Unser Syntheseweg hat zudem noch den Vorteil, daß **4** — im Gegensatz zu der leicht zersetzlichen Säure **2** — stabil ist.

**1** läßt sich nach *Bladin*<sup>8</sup> glatt in den Methylester (**5**) überführen. Mit  $\text{LiAlH}_4$  gelang es uns, **5** zum 2-Phenyl-5-hydroxymethyl-tetrazol (**6**) zu reduzieren, ohne daß dabei der Tetrazolring angegriffen wurde. Mit Phenylisocyanat ist aus **6** das Phenylurethan **7** leicht erhältlich.



Die Decarboxylierung von **1** liefert das 2-Phenyl-tetrazol (**8**)<sup>8-10</sup>, das von uns erstmals in reinem Zustand erhalten werden konnte.

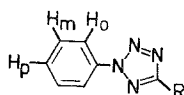


### <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

Die chemischen Verschiebungen der Protonen der Verbindungen **1**, **5**, **6** und **8** sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Wie bei den von *Fraser* und *Haque*<sup>11</sup> untersuchten 5-Phenyltetrazolen sind auch bei den 2-Phenyl-tetrazolen die orthoständigen Phenylprotonen ( $\text{H}_o$ ) gegenüber denen in meta- und para-Stellung ( $\text{H}_{m/p}$ ) um ca. 0,6 bis 0,7 ppm nach tieferem Feld verschoben. Die numerischen

Verschiebungswerte der Phenylprotonen beider Verbindungsklassen liegen in gleicher Größenordnung. Die Gründe für die Verschiebung der  $H_o$  nach tiefem Feld sind in der Anisotropie des Tetrazolrings und in der Stickstoff-Anisotropie zu suchen, wobei die Koplanarität beider aromatischer Ringe Voraussetzung für das Auftreten dieses Effekts sein muß. Dies trifft auch für die 2-Phenyl-tetrazole zu. Geringe Unterschiede im Vergleich zu den 5-Phenyl-tetrazolen werden jedoch durch die verschiedene Bindung des Phenylrings verursacht. Vergleicht man **8** mit dem isomeren 5-Phenyl-tetrazol, so ist in **8**  $H_o$  um 0,03 und  $H_{m/p}$  um 0,07 ppm

Tabelle 1.  $^1\text{H-NMR-Spektren von 2-Phenyl-tetrazolen}^a$ 

Verbindung	R	$H_o$	$H_{m/p}$	weitere Protonensignale
<b>1</b>	— COOH	8,13	7,49	9,03 (OH)
<b>5</b>	— COOCH <sub>3</sub>	8,13	7,50	4,02 (CH <sub>3</sub> )
<b>6</b>	— CH <sub>2</sub> OH	8,04	7,44	4,97 (CH <sub>2</sub> ), 3,39 (OH)
<b>8</b>	— H	8,01	7,38	8,57 (CH)

<sup>a</sup> Die Signale der Phenylprotonen sind Multipletts, deren chemische Verschiebung am Schwerpunkt bestimmt wurde; durchschnittliche Breite in halber Höhe:  $H_o$  12 Hz,  $H_{m/p}$  9—10 Hz.

nach höherem Feld verschoben. Dies kann mit einem geringen Donor-effekt über das tertiäre Stickstoffatom erklärt werden.

### Massenspektren

Die Intensitäten einiger signifikanter Fragment-ionen der Massenspektren der Verbindungen **1**, **5**, **6** und **8** sind Tab. 2 zu entnehmen.

Ebenso wie die 2-substituierten 5-Phenyl-tetrazole<sup>11</sup> zeigen die untersuchten Verbindungen nur schwache Molekülionen; bei **1** war ein solches nicht registrierbar.

Die unter Stickstoffabspaltung entstehenden Primärfragment-ionen sind jeweils der letzte relativ intensive Peak der Spektren. Die weitere Fragmentierung dieses Ions erfolgt hauptsächlich an der N—N-Bindung der Atome N-1 und N-2 des ursprünglichen Tetrazolrings unter Bildung von  $m/e$  91, das in jedem Falle als Ion der höchsten Intensität auftritt und dem wahrscheinlich Azepiniumstruktur zukommt. Es zerfällt weiter unter Abspaltung von HCN zu  $m/e$  64.

Der diskutierte Hauptzerfallsweg der 2-Phenyl-tetrazole wird durch die entsprechenden metastabilen Übergänge gestützt und von weiteren Derivaten gleichfalls befolgt<sup>12</sup>. Der der thermolytischen Abspaltung von Stickstoff aus 2,5-disubstituierten Tetrazolen<sup>4, 5</sup> analoge primäre Zerfallsschritt wurde von *Fraser* und *Haque*<sup>11</sup> als Charakteristikum der 2-substituierten 5-Phenyl-tetrazole gefunden und führte dabei zu den Ionen der höchsten Intensität.

Tabelle 2. *Massenspektrometrische Daten der 2-Phenyltetrazole in % I und in (%<sub>0</sub>, Σ<sub>29</sub>)*

<i>m/e</i>	1	Verbindung 5	6	8
204	—	0,2 (0,09) <sup>a</sup>		
176		15,0 (6,52) <sup>b</sup>	0,3 (0,10) <sup>a</sup>	
162	5,2 (2,10) <sup>b</sup>			
148			14,6 (4,71) <sup>b</sup>	
146				0,7 (0,22) <sup>a</sup>
118	14,7 (5,92)		1,2 (0,39)	25,7 (7,79) <sup>b</sup>
117		2,4 (1,04)		
93	30,9 (12,46)		2,1 (0,68)	2,1 (0,64)
92	10,8 (4,35)	7,1 (3,09)	8,5 (2,74)	8,0 (2,42)
91	100,0 (40,30)	100,0 (43,35)	100,0 (32,25)	100,0 (30,34)
77	11,8 (4,74)	5,1 (2,22)	6,6 (2,13)	4,5 (1,36)
66	4,2 (1,69)	11,8 (5,13)	1,3 (0,42)	5,6 (1,70)
65	4,8 (1,94)	26,0 (11,30)	10,3 (3,32)	11,7 (3,54)
64	8,2 (3,31)	7,0 (3,44)	31,7 (10,22)	52,9 (16,00)
63	2,5 (1,01)	1,6 (0,70)	10,6 (3,42)	19,3 (5,85)
52	1,4 (0,56)	3,2 (1,39)	4,5 (1,45)	6,2 (1,88)
51	3,7 (1,49)	7,1 (3,90)	10,0 (3,23)	12,9 (3,91)
50	1,3 (0,52)	2,4 (1,04)	3,7 (1,19)	7,1 (2,15)

<sup>a</sup> *M*<sup>+</sup>.

<sup>b</sup> *M*—28.

### Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden an einem Mikroheiztisch *Boetius* bestimmt und sind korrigiert. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT CH 6 aufgezeichnet; 70 eV bei 200° Ionenquellentemp. und direkter Probenzuführung (außer 8). Zur Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren diente ein Varian-HA 100 unter Benutzung von *HMDs* als interner Standard (δ-Werte in ppm). Sämtliche Proben wurden in CDCl<sub>3</sub> vermessen. UV-Spektren von Äthanol. Lösungen wurden mit einem Beckman DK-2A, IR-Spektren von KBr-Preßlingen mit einem UR 20 erhalten.

#### *Glyoxylsäure-n-butylester-phenylhydrazon (4)*

65 g **3**<sup>13</sup> in 200 ml 50proz. Äthanol werden unter Rühren mit 54 g (0,5 Mol) Phenylhydrazin in 50 ml Äthanol versetzt, worauf die Mischung zu einem Kristallbrei erstarrt. Man rührt noch 50 ml Wasser ein und kühlt

2 Stdn. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man 107 g (98%) **4**, das aus Benzol/*P* $\ddot{A}$  (50—80°) umgelöst werden kann. Schwach gelbgrünliche Schuppen, Schmp. 108°.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ . Ber. N 12,72. Gef. N 12,32.

#### *Glyoxylsäure-phenylhydrazon (2)*

Zu einer Suspension von 87 g **4** in 400 ml Äthanol wird eine kalte Lösung von 30 g KOH in 50 ml Wasser gegeben. Die Mischung färbt sich sofort tiefrot und wird unter leichter Erwärmung homogen. Nach Stehen über Nacht verdünnt man mit Wasser auf 1,8 l und filtriert, falls nötig. Dann wird mit halbkonz. HCl angesäuert, die gelbroten Nadelchen abgesaugt und zweimal mit wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknen im Vak. über KOH werden 61 g (93%) **2** erhalten. Schmp. 134—137° (Lit.<sup>7</sup>: Schmp. unscharf gegen 138°).

#### *2-Phenyl-tetrazol-5-carbonsäure (1)*

49,2 g (0,3 Mol) **2** und 110 g (0,31 Mol) 1-Azido-2,4,6-tribrombenzol werden in 200 ml absol. Äthanol unter Rühren heiß gelöst und auf einmal mit einer Äthylatlösung aus 14 g Na in 500 ml absol. Äthanol, die auf ca. 50—60° erwärmt ist, versetzt. Anschließend wird 3 Stdn. unter Rückfluß und Rühren erhitzt, dann die homogene Lösung noch heiß in 2 l Wasser gegossen und das ausgefallene Tribromanilin abgesaugt. Das rote alkalische Filtrat wird unter kräftigem Rühren langsam mit halbkonz. HCl angesäuert (pH 3—4), so daß sich die Säure sofort kristallin abscheidet. Einengen der Mutterlauge um ca. die Hälfte ergibt weiteres Produkt. Nach dem Entfernen des Kristallwassers im Vak. über KOH verbleiben 46—50 g (81—88%) **1**; mehrmaliges Umlösen aus Wasser ergab eine farblose Säure, Schmp. 138 bis 139° (Lit.<sup>8</sup>: 137—138°, Lit.<sup>10</sup>: Schmp. 138°).

IR: 1210, 1752  $cm^{-1}$  (CO), 2940—3000  $cm^{-1}$  (OH).

UV:  $\lambda_{max}$  258 nm, lg  $\epsilon$  4,11 (Lit.<sup>14</sup> 258; 4,13).

#### *2-Phenyl-tetrazol-5-carbonsäuremethylester (5)*

wurde in der von *Bladin*<sup>8</sup> angegebenen Weise in guter Ausbeute erhalten. Aus Methanol schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 116—117° (Lit.<sup>8</sup>: Schmp. 116°).

IR: 1160, 1230, 1740  $cm^{-1}$  (CO), 1367, 1429, 2972  $cm^{-1}$  (CH<sub>3</sub>).

UV:  $\lambda_{max}$  259 nm, lg  $\epsilon$  4,24.

#### *2-Phenyl-5-hydroxymethyl-tetrazol (6)*

5,1 g (25 mMol) **5** werden in 100 ml absol. Äther suspendiert und unter Rühren 0,6 g (16 mMol) LiAlH<sub>4</sub> zugesetzt. Die Reduktion kommt rasch unter Erwärmung in Gang, wonach noch 3 Stdn. im gelinden Sieden gehalten wird. Anschließend hydrolysiert man mit 70 ml 2*n*-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, trennt die Ätherlösung ab und arbeitet auf. Aus Benzol 4 g (91%) farbl. Kristalle, Schmp. 107°.

$C_8H_8N_4O$ . Ber. C 54,54, H 4,58, N 31,80.

Gef. C 54,09, H 4,78, N 31,39.

IR: 3355  $cm^{-1}$  (OH), 2945, 1465  $cm^{-1}$  (CH<sub>2</sub>).

UV:  $\lambda_{max}$  254 nm, lg  $\epsilon$  4,12.

*Phenylurethan von 6 (7)*

350 mg (2 mMol) **6** und 1 ml Phenylisocyanat werden 3 Min. auf 130° erhitzt, die erkaltete Lösung mit 5 ml Benzol verdünnt und mit wenig *P* $\ddot{A}$  gefällt. Aus Benzol/*n*-Hexan 370 mg (63%) farbl. Kristalle, Schmp. 133°.

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 61,00, H 4,44, N 23,71.

Gef. C 60,63, H 4,84, N 23,44.

IR: 1222, 1738 cm<sup>-1</sup> (CO), 3290 cm<sup>-1</sup> (NH).

UV:  $\lambda_{\max}$  237 nm, lg  $\epsilon$  4,43;  $\lambda$  255 nm (Schulter), lg  $\epsilon$  4,23.

*2-Phenyl-tetrazol (8)*

38 g **1** werden bei 155° innerhalb von 25 Min. decarboxyliert. Der dunkle ölige Rückstand wird mit Wasserdampf destilliert, wobei 1,8 l Destillat aufgefangen werden. Das als Öl abgeschiedene Tetrazol wird mit viermal je 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Vak. fraktioniert (Bad max. 130°). 22 g (76%) **8** grünlich gefärbtes, leicht bewegliches Öl; Sdp. 110—111°/10 Torr,  $n_{20}^D$  1,5748. Beim Abkühlen erstarrt es zu farblosen Kristallen, Schmp. 15—16°.

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 38,34. Gef. N 38,36.

UV:  $\lambda_{\max}$  252 nm, lg  $\epsilon$  4,01 (Lit.<sup>14</sup> 252; 4,05).

**Literatur**

- <sup>1</sup> VII. Mitt. über Tetrazole; VI. Mitt., E. Lippmann und D. Reifegerste, Z. Chem. (im Druck).
- <sup>2</sup> Aus der Diplomarbeit A. Könnecke und G. Beyer, Karl-Marx-Universität, Leipzig 1974.
- <sup>3</sup> F. R. Benson, The Tetrazoles, in Heterocyclic Compounds (R. C. Elderfield, Hrsg.), Bd. 8, New York: Wiley 1967.
- <sup>4</sup> R. Huisgen, J. Sauer und M. Seidel, Chem. Ber. **94**, 2503 (1961).
- <sup>5</sup> J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen und R. Sustmann, Chem. Ber. **100**, 60 (1967).
- <sup>6</sup> O. Dimroth und S. Merzbacher, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2899 (1910).
- <sup>7</sup> M. Busch, F. Achterfeldt und R. Seufert, J. prakt. Chem. [2] **92**, 1 (1915).
- <sup>8</sup> J. A. Bladin, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2908 (1885).
- <sup>9</sup> E. Wedekind, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 942 (1898).
- <sup>10</sup> O. Dimroth und O. Dienstbach, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 4055 (1908).
- <sup>11</sup> R. R. Fraser und K. E. Haque, Canad. J. Chem. **46**, 2855 (1968).
- <sup>12</sup> A. Könnecke und G. Beyer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- <sup>13</sup> F. J. Wolf und J. Weijlard, Org. Synth. **35**, 18 (1955).
- <sup>14</sup> R. Huisgen und H.-J. Koch, Ann. Chem. **591**, 200 (1955).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. E. Lippmann

Sektion Chemie

Karl-Marx-Universität Leipzig

Liebigstraße 18

DDR-701 Leipzig

Deutsche Demokratische Republik