

Synthese und Reaktionen des 2-Phenyl-tetrazol-5-carbaldehyds¹

Von

Eberhard Lippmann, Andreas Könnecke² und Gerhard Beyer²

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 and Reactions of 2-Phenyl-tetrazole-5-carbaldehyde

The title compound is obtained from 2-phenyl-5-chloromethyl-tetrazole by *Kröhnke* reaction. It undergoes the typical aldehyde reactions. Characteristic differences in the behavior of isomeric N-substituted tetrazoles are explained.

Die 1-substituierten Tetrazol-5-carbaldehyde³ sind auf Grund der leichten Zugänglichkeit der entsprechenden Chlormethylverbindungen umfassend beschrieben worden. 2-substituierte 5-Chlormethyl-tetrazole konnten hingegen noch nicht nach einem allgemeinen Reaktionsschema erhalten werden. Über die Alkylierung geeigneter 5-substituierter Tetrazole und anschließende Variation des 5-Substituenten ist der bisher einzige Aldehyd dieser Reihe, der 2-Methyl-tetrazol-5-carbaldehyd, in Form seines Semicarbazons⁴ erhalten worden.

Die Arylierung von Tetrazol gelang hingegen nicht⁵. Auch eigene Versuche zur Arylierung 5-substituierter Tetrazole unter *Ullmann*-Bedingungen ergaben nicht das erhoffte Resultat.

Ausgehend vom 2-Phenyl-5-hydroxymethyl-tetrazol (1)⁶ konnten wir den 2-Phenyl-tetrazol-5-carbaldehyd (5) darstellen. Aus 1 erhielten wir mit Thionylchlorid in guter Ausbeute 2-Phenyl-5-chlormethyl-tetrazol (2). Dieses ließ sich ebenso wie die 1-substituierten 5-Chlormethyl-tetrazole³ nicht durch eine *Sommelet*-Reaktion⁷ in 5 überführen. Die Anwendung der *Kröhnke*-Reaktion⁸ führte jedoch auch hier zum Ziel.

2 ergibt mit Pyridin in nahezu quantitativer Ausbeute das Pyridiniumsalz (3). 3 läßt sich mit 4-Nitroso-N,N-dimethyl-anilin in glatter Reaktion zum zugehörigen Nitron (4) umsetzen, dessen saure Hydrolyse den Aldehyd 5 in guter Ausbeute liefert.

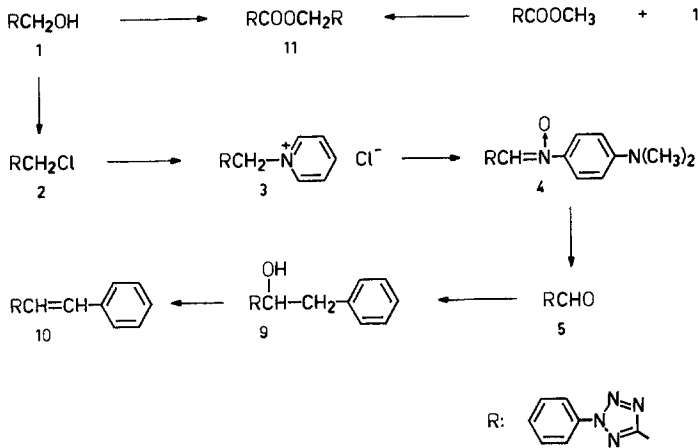
Die Struktur von 5 ergibt sich eindeutig an Hand der Spektren. Im IR-Spektrum ist die Carbonylschwingung bei 1719 cm⁻¹ und die

C—H-Streckschwingung der Formylgruppe bei 2885 cm^{-1} zu finden. Das NMR-Signal bei $\delta = 10,55\text{ ppm}$ bestätigt dies.

5 fällt im Gegensatz zum isomeren 1-Phenyl-tetrazol-5-carbaldehyd³ nicht als stabiles Hydrat an, was einer deutlich verminderten Carbonylaktivität gleichkommt. Die Ursache dafür ist in der unterschiedlichen elektronischen Struktur der Tetrazolringe zu suchen.

Beim Betrachten der mesomeren Grenzstrukturen isomerer di-substituierter Tetrazole findet man als positivierte Zentren jeweils das

Schema 1



C-5 und das tertiäre N-Atom, die anderen N-Atome als negative Ladungsträger. Dies wurde schon zur Deutung der großen Dipolmomentunterschiede derartiger Verbindungen⁹ herangezogen. Demzufolge haben 1-substituierte Tetrazole am C-5 ein stärkeres Elektronendefizit als die 2-substituierten Isomeren. NMR-Untersuchungen bestätigen dies. Im 1-Phenyl-tetrazol fanden wir das C—H-Signal des Tetrazolrings bei $\delta = 9,09\text{ ppm}$, im isomeren 2-Phenyl-tetrazol⁶ hingegen bei nur $8,57\text{ ppm}$. Sehr aufschlußreich ist auch die Lage der Resonanzsignale der Phenylprotonen beider Verbindungen. Sie liegen beim 1-Phenyltetrazol für H_o bei $\delta = 7,67$ und für $H_{m/p}$ bei $\delta = 7,50\text{ ppm}$, $\Delta\delta = \delta H_o - \delta H_{m/p} = 0,17\text{ ppm}$. Im 2-Phenyl-tetrazol beträgt der $\Delta\delta$ -Wert dagegen $0,63\text{ ppm}$ ⁶.

Ein Einklang hiermit stehen die von Palmer, Findlay und Gaskell¹⁰ für die beiden tautomeren Formen des Tetrazols berechneten Elektronendichten. Bei den isomeren 5-substituierten N-Phenyl-tetrazolen scheinen die Unterschiede noch ausgeprägter zu sein, wie das Verhalten der iso-

meren N-Phenyl-5-chlormethyl-tetrazole¹ und das der isomeren N-Phenyltetrazol-5-carbaldehyde gegenüber Nucleophilen zeigt.

Der Aldehyd **5** zeigt ein normales chemisches Verhalten. Im Gegensatz zum 1-Phenyl-tetrazol-5-carbaldehyd und anderen 1-substituierten Tetrazol-5-carbaldehyden, die leicht der Formiatpaltung unterliegen³, ist bei **5** eine normale alkalikatalysierte Aldolreaktion möglich. Mit Acetophenon gelangt man zum Tetrazolanalogen (**6**) des Chalkons.

Phenylhydrazin kondensiert sich leicht mit **5** zum entsprechenden Phenylhydrazon (**7**).

Die *Knoevenagel*-Reaktion verläuft mit **5**, genau wie beim isomeren Aldehyd, recht leicht. Mit Malonsäure entsteht unter spontaner Decarboxylierung die zugehörige substituierte Acrylsäure (**8**).

Die ungesättigten Verbindungen **6** und **8** ergeben im NMR-Spektrum die erwarteten *AB*-Spektren und liegen (nach der Größe der Kopplungskonstanten) als *trans*-Isomere vor. Die Umsetzung des Aldehyds **5** mit Benzylmagnesiumchlorid in Äther führt glatt zum Carbinol **9**.

Die Dehydratisierung von **9** gelang mit Phosphorsäure und ergab das tetrazolanaloge Stilben **10**, welches auf Grund der Aussage des NMR-Spektrums überwiegend in der *cis*-Form vorliegt.

Wie eingangs erwähnt, scheiterten verschiedene Versuche, den Aldehyd **5** auf anderem Wege darzustellen. Ein ungewöhnliches Resultat ergab die Oxydation von **1** mit Bleitetraacetat in Pyridin. Dabei erhielten wir den Ester (**11**). Seine Bildung läßt sich so deuten, daß zunächst entstandener Aldehyd **5** unter den Reaktionsbedingungen mit **1** zum Halbacetal reagiert, das dann weiter zu **11** oxydiert wird.

Die Struktur von **11** ließ sich mit spektroskopischen Methoden nicht eindeutig festlegen. Das Massenspektrum zeigte auch bei 12 eV keinen Molekülpeak. Wir konnten aber **11** unabhängig durch Umesterung von 2-Phenyl-tetrazol-5-carbonsäuremethylester⁶ mit **1** gewinnen und somit die Struktur sicherstellen.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden an einem Mikroheiztisch Boetius bestimmt und sind korrigiert. Massenspektren wurden mit einem Varian-MAT CH 6 bei 200 °C Ionenquellentemperatur und direkter Probenezuführung aufgezeichnet. Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian-HA 100 unter Benutzung von *HMDs* als interner Standard (δ -Werte in ppm). UV-Spektren von äthanol. Lösungen wurden mit einem Beckman DK-2A, IR-Spektren von KBr-Preßlingen mit einem UR 10 erhalten.

2-Phenyl-5-chlormethyl-tetrazol (**2**)

Die Suspension von 3,52 g (20 mMol) **1**⁶ in 15 ml absol. Benzol wird mit 8 ml SOCl₂ versetzt, wobei sich die Mischung unter einsetzender Gasentwicklung homogenisiert. Dann wird 2,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt,

im Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus $P\ddot{A}$ (30—50) bei -30° umgelöst. Ausb. 3,34—3,54 g (86—91%) **2**, farbl. Kristalle, Schmp. 65—67°.

$C_8H_7N_4Cl$. Ber. C 49,37, H 3,63, N 28,79, Cl 18,22.
Gef. C 49,45, H 3,80, N 28,64, Cl 18,52.

NMR ($CDCl_3$): 8,06 (m, H_0), 7,47 (m, $H_{m/p}$), 4,80 (s, CH_2).
UV: λ_{max} 255 nm, $lg \epsilon$ 4,18.

N-[2-Phenyl-tetrazolyl-(5)-methyl]-pyridinium-chlorid (**3**)

3,89 g **2** und 4 ml Pyridin werden in 40 ml Nitromethan 4 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Beim Erkalten erhält man, nach Waschen mit Äther, 4,20 g **3**; aus der Mutterlauge fallen mit Äther weitere 1,15 g aus. Gesamtausb. 98%. Aus Äthanol/Äther farbl. Kristalle, Schmp. 200—203° (Zers.).

$C_{13}H_{12}N_5Cl$. Ber. C 57,05, H 4,42, N 25,59.
Gef. C 57,04, H 4,42, N 25,47.

2-Phenyl-5-(4-dimethylaminophenylnitroso-methyl)-tetrazol (**4**)

2,73 g (10 mMol) **3** werden in 2,5 ml Wasser gelöst und 1,5 g (10 mMol) 4-Nitroso-N,N-dimethyl-anilin in 10 ml Pyridin zugegeben. Bei 5° setzt man unter Rühren langsam 1,4 g K_2CO_3 in 12 ml Wasser zu, verdünnt nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. mit 50 ml Wasser und läßt über Nacht stehen. Nach Kühlen, Absaugen und Waschen mit Wasser 2,86 g (93%) **4**; aus Äthanol: Schmp. 143—144°.

$C_{16}H_{16}N_6O$. Ber. C 62,33, H 5,23, N 27,26.
Gef. C 62,38, H 5,24, N 27,07.

2-Phenyl-tetrazol-5-carbaldehyd (**5**)

3,08 g (10 mMol) **4** werden mit 20 ml 5*n*- H_2SO_4 und 100 ml Äther bis zur völligen Gelbfärbung geschüttelt, die Ätherlösung abgetrennt und nachgeäthert. Nach Waschen mit Wasser wird über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther entfernt; man erhält 1,58 g (91%) rohen Aldehyd vom Schmp. 68—71°. Durch Sublimation bei $45^\circ/0,01$ Torr entstehen daraus 1,52 g reiner Aldehyd **5**, hellgelbe Kristalle, Schmp. 72—72,5°.

$C_8H_6N_4O$. Ber. C 55,17, H 3,47, N 32,17.
Gef. C 54,91, H 3,42, N 32,09.

NMR (d_6 -Aceton): 10,55 (s, CHO), 8,40 (m, H_0), 7,90 (m, $H_{m/p}$).
IR: 1719, 2885 cm^{-1} (CHO).
UV: λ_{max} 255 nm, $lg \epsilon$ 3,97.

2-Phenyl-5-(2-benzoyl-vinyl)-tetrazol (**6**)

174 mg (1 mMol) **5** und 120 mg (1 mMol) Acetophenon werden in 3 ml Methanol gelöst und 1 Tr. 10proz. $NaOCH_3$ -Lösung. zugesetzt. Nach Stehen über Nacht wird mit 4 ml Wasser gefällt und aus wäßr. Methanol umgelöst. 185 mg (67%) gelbgrüne Prismen, Schmp. 149—150°.

$C_{16}H_{12}N_4O$. Ber. C 69,55, H 4,36, N 20,28.
Gef. C 69,87, H 4,41, N 19,97.

NMR (d_6 -Aceton): 8,11 (m, H_0), 7,59 (m, $H_{m/p}$); Methinprotonen nicht exakt zuzuordnen, da die Signale unter den Phenylmultipletts liegen. AB-Spektrum teilweise erkennbar.

IR: 1628, 1679 cm^{-1} (*trans*- α,β -ungesätt. Keton).
UV: λ_{max} 291,5 nm, $lg \epsilon$ 4,39.

2-Phenyl-tetrazol-5-carbaldehyd-phenylhydrazon (7)

Aus äquimolaren Mengen **5** und Phenylhydrazin in Äthanol. Aus Äthanol fast farblos. Kristalle, Schmp. 175—176,5°.

$C_{14}H_{12}N_6$ (264,3). Ber. C 63,62, H 4,58, N 31,80.

Gef. C 63,62, H 4,71, N 31,87.

MS (70 eV): 264 (M^+ , 20,4%), 236 ($M-28$, 67,6%), 210 (1,3%), 209 (2,6%), 183 (4,3%), 182 (3,3%), 167 (2,1%), 159 (4,6%), 145 (23,0%), 131 (13,8%), 130 (16,8%), 118 (20,2%), 117 (6,2%), 116 (6,7%), 105 (9,5%), 93 (22,0%), 92 (48,5%), 91 (100%), 77 (50,2%), 65 (55,2%), 64 (50,2%).

NMR (d_6 -Aceton): 8,08 (m, H_o), 7,58 (m, $H_{m/p}$), 6,80 (breit, NH), Methinproton unter Phenylmultiplett.

IR: 1547, 3282 cm^{-1} (NH), 1596 cm^{-1} (C=N).

UV: λ_{max} 345 nm, $lg \epsilon$ 4,44.

2-Phenyl-5-(2-carboxy-vinyl)-tetrazol (8)

174 mg (1 mMol) **5** und 350 mg (3,4 mMol) Malonsäure werden in 2 ml absol. Pyridin mit 40 mg Piperidin 1 Stde. auf 80° erwärmt, wobei anfangs lebhaft CO_2 entwickelt wird. Nach Stehen über Nacht wird im Vak. zur Trockne gebracht, der zurückbleibende Kristallbrei mit 2 ml Wasser versetzt und mit 1 ml konz. HCl angesäuert. **8** wird mit $CHCl_3$ extrahiert. Aus $CHCl_3$ 93 mg (43%) schwach gelbliche Rhomben, Schmp. 171,5—173,5° (Zers.).

$C_{10}H_8N_4O_2$. Ber. C 55,55, H 3,73, N 25,91.

Gef. C 55,97, H 3,89, N 25,56.

NMR (d_6 -DMSO): 8,10 (m, H_o), 7,59 (m, $H_{m/p}$), 7,82 und 6,96 (d, —CH=, AB-System mit $J_{AB} = 16$ Hz).

IR: 952 cm^{-1} (*trans* —CH=CH—), 1662 cm^{-1} (Schulter, C=C), 1700 cm^{-1} (CO), 2560—3090 cm^{-1} (OH).

UV: λ_{max} 275,5 nm, $lg \epsilon$ 4,29.

2-Phenyl-5-(1-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-tetrazol (9)

Zu 10 mMol Benzylmagnesiumchlorid in 20 ml Äther gibt man unter Rühren bei 0° eine Suspension von 1,4 g (8 mMol) **5** in 40 ml Äther, wobei sich spontan das Magnesiumsalz von **9** bildet. Es wird 30 Min. unter Rückfluß gerührt und dann über Nacht stehengelassen. Nach Hydrolyse mit 20 ml 2*n*- H_2SO_4 wird die Ätherphase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Äthers gibt 1,58 g (74%) Rohprodukt, das an 15 g neutr. Al_2O_3 , Akt. I, chromatographiert wird ($CHCl_3/n$ -Hexan 1 : 3). **9** wird als goldgelbes Öl erhalten, Spuren von **5** sind nur schwer zu entfernen.

$C_{15}H_{14}N_4O$. Ber. C 67,65, H 5,30, N 21,04.

Gef. C 67,28, H 5,61, N 19,82.

NMR ($CDCl_3$): 8,04 (m, H_o), 7,42 (m, $H_{m/p}$), 5,31 (CH), 4,58 (CH_2), 2,85 (OH).

IR: 2955 cm^{-1} (CH_2), 3430 cm^{-1} (OH).

2-Phenyl-5-(2-phenyl-vinyl)-tetrazol (10)

1,06 g (4 mMol) rohes **9** werden mit 12 ml 85proz. H_3PO_4 1,5 Stdn. auf 135° erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 50 ml Wasser und

extrahiert mit CHCl_3 . Eindampfen gibt 0,78 g (79%) einer bräunlichen viskosen Masse, die auch nach chromatographischer Reinigung keine Kristallisationstendenz zeigte. Sie wird in heißem CHCl_3 gelöst und vorsichtig *PÄ* bis zur Trübung zugesetzt. Nach mehrtäg. Stehen klärt sich die Lösung, doch **10** fällt wiederum als zähes Produkt an. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und **10** im Vak. getrocknet; die Substanz hält hartnäckig das Lösungsmittel (*PÄ*) fest.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Ber. C 72,56, H 4,78, N 22,56.

Gef. C 73,64, H 5,32, N 21,42.

NMR (CDCl_3): 8,03 (m, H_0), 7,32 (m, $\text{H}_{m/p}$), 5,80 und 3,82 (d, $-\text{CH}=\text{)$ mit J_{AB} 6 Hz.

IR (CHCl_3): 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

Oxydation von 2-Phenyl-5-hydroxymethyl-tetrazol (**1**) mit Bleitetraacetat

2,7 g (15,5 mMol) **1**⁶ wurden in 50 ml absol. Pyridin gelöst und unter Rühren bei Raumtemp. 7 g (15,7 mMol) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ eingetragen. Dann wurde 5 Stdn. gerührt, wobei nach ca. 3 Stdn. aus der Suspension eine homogene rote Lösung entstanden war, am Ende wurde sie hellgelb. Nach Entfernen des Pyridins im Vak. (60° Badtemp.) wurde der Rückstand mit 100 ml absol. CHCl_3 aufgenommen, wobei Bleiacetat ausfiel, das abgetrennt wurde. Die Chloroformlösung wurde schnell mit $2n\text{-HCl}$, dann mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt 2,2 g (81%) wurde langsam viskoser und kristallisierte bald vollständig. Nach Aufbewahren über P_2O_5 im Vak.: Schmp. 98—116°.

Das IR-Spektrum zeigte eine geringe Menge **5** an. Nach dreimaligem Umlösen aus *DMF* mit etwas Wasser ist kein **5** mehr nachzuweisen und der Schmp. liegt bei 147,5—148,5°, schwach gelbe Kristalle.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_8\text{O}_2$ (348,3). Ber. C 55,17, H 3,47, N 32,17.

Gef. C 55,35, H 3,49, N 32,23.

MS (70 eV): 320 (*M*—28, 20,6%), 292 (1,3%), 291 (0,78%), 264 (1,0%), 263 (4,4%), 262 (1,2%), 247 (0,7%), 219 (0,6%), 215 (2,1%), 187 (2,8%), 175 (0,9%), 173 (1,5%), 159 (1,4%), 148 (1,5%), 147 (4,8%), 145 (4,8%), 143 (1,6%), 131 (20,8%), 118 (2,6%), 117 (7,3%), 115 (3,7%), 105 (28,9%), 103 (37,4%), 92 (11,4%), 91 (100%), 77 (45,8%), 65 (16,8%), 64 (32,4%).

MS (12 eV): 320 (*M*—28, 100%), 292 (5,3%), 291 (3,4%), 264 (4,6%), 263 (23,2%), 262 (4,2%), 247 (1,4%), 219 (2,6%), 215 (2,9%), 187 (16,7%), 175 (2,0%), 173 (3,4%), 159 (8,0%), 148 (5,2%), 147 (16,4%), 145 (3,9%), 143 (3,7%), 131 (35,4%), 118 (4,9%), 117 (1,0%), 115 (4,8%), 105 (58,4%), 103 (11,4%), 93 (16,8%), 92 (8,1%), 91 (45,5%), 77 (13,5%).

NMR (CDCl_3): 8,10 (m, H_0), 7,48 (m, $\text{H}_{m/p}$), 5,80 (s, CH_2); Die Phenylmultipletts sind gegenüber anderen Verbindungen schwach verbreitert.

IR: 1150, 1190, 1756 cm^{-1} (CO), 2970 cm^{-1} (CH_2).

UV: λ_{max} 258 nm, $\lg \epsilon$ 4,355.

Das als Rohprodukt anfallende Öl ergibt mit Phenylhydrazin in Äthanol in guter Ausb. ein nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit **7** identisches Produkt.

2-Phenyl-5-[2-phenyl-tetrazolyl-(5)-methoxycarbonyl]-tetrazol (**11**)

1,02 g (5 mMol) 2-Phenyl-tetrazol-5-carbonsäuremethylester⁶ und 0,855 g (5 mMol) **1** werden innig mit 30 mg K_2CO_3 vermischt und bei 12 Torr auf 100° erhitzt. Nach 10 Min. erstarrt die Schmelze, worauf man die Temp. alle

5 Min. um 5° bis auf 140° steigert. Anschließend nimmt man mit 12 ml siedendem *DMF* auf und spritzt mit 2,5 ml Wasser aus. 1,28 g (73,5%) schwach gelbe Kristalle, Schmp. 146—147,5°. Der Mischschmp. mit der oben erhaltenen Verbindung zeigt keine Depression, die IR-Spektren sind identisch.

Literatur

- ¹ IX. Mitt. über Tetrazole; VIII. Mitt.: *E. Lippmann, A. Könnecke und G. Beyer*, Z. Chem. (im Druck).
- ² Aus der Diplomarbeit *A. Könnecke und G. Beyer*, Karl-Marx-Universität, Leipzig, 1974.
- ³ *D. Moderhack*, Ann. Chem. **758**, 29 (1972).
- ⁴ *O. Gryszkiewicz-Trochimowski*, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **246**, 2627 (1958).
- ⁵ *J. C. Kauer und W. A. Sheppard*, J. Org. Chem. **32**, 3580 (1967).
- ⁶ *E. Lippmann, A. Könnecke und G. Beyer*, Mh. Chem. **106**, 437 (1975).
- ⁷ *S. J. Angyal*, Org. Reactions **8**, 197 (1954).
- ⁸ *F. Kröhnke*, Angew. Chem. **75**, 317 (1963).
- ⁹ *M. H. Kaufmann, F. M. Ernsberger und W. S. McEwan*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4197 (1956).
- ¹⁰ *M. H. Palmer, R. H. Findlay und A. J. Gaskell*, J. chem. Soc. Perkin Transact. II, **1974**, 420.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. E. Lippmann
Sektion Chemie
Karl-Marx-Universität Leipzig
Liebigstraße 18
DDR-701 Leipzig
Deutsche Demokratische Republik