

## Thermische Stabilität und aromatischer Charakter: Ringöffnungen der Azole

Von Prof. Dr. R. HUISGEN

Institut für Organische Chemie der Universität München

Die vom Benzol und kondensierten Systemen her bekannte Temperaturstabilität ist nicht allen aromatischen Verbindungen eigen. Es kommt zur Ringöffnung, wenn der Verlust an Bindungsenergie — dieser ist auch die aromatische Mesomerieenergie zuzurechnen — im Übergangszustand durch die Energie neuer Bindungen und neuer Mesomerieentfaltung ausreichend kompensiert wird. Ausgehend von den spontanen Ringöffnungen der jüngst entdeckten Pentazole wurden in unserem Laboratorium neue Ringsprengungen in der Tetrazol- und 1.2.3-Triazol-Reihe studiert, denen präparativ-synthetisches Interesse zukommt. Die Diskussion bezieht frühere Erfahrungen mit ein.

### A. Zur Temperaturstabilität aromatischer Verbindungen

#### B. Pentazole

1. Darstellung und konstitutionelle Sicherung des Phenyl-pentazols
2. Spontanzerfall der Aryl-pentazole

#### C. Tetrazole

1. Wechselbeziehungen zwischen Imidaziden und Tetrazolen
2. Acylierung 5-substituierter Tetrazole
  - a) Reaktionen mit Carbonsäure-chloriden und -anhydriden zu 1.3.4-Oxdiazolen
  - b) Kinetik des Zerfalls der 2-Acyl-tetrazole
  - c) Reaktionen mit anderen Acylierungsmitteln
3. Thermolyse 2.5-disubstituierter Tetrazole
  - a) Zerfall des 2.5-Diphenyl-tetrazols in Verbindungen HX

- b) 1.3-Dipolare Additionen des Diphenyl-nitrilimins an Mehrfachbindungen
- c) Thermolysen des 2-Phenyl-5-methyl- und 2-Methyl-5-phenyl-tetrazols

4. Thermische Spaltungen des 5-Phenyl-tetrazols

5. Ringöffnungen 1-substituierter oder 1.5-disubstituierter Tetrazole

#### D. 1.2.3-Triazole und andere Azole

1. Tautomerie von 5-Hydroxy- oder 5-Amino-1.2.3-triazolen mit Diazoalkanen
2. Thermolysen in der 1.2.3-Triazol-Reihe unter Stickstoff-Freisetzung
3. Ringöffnungen in der Thiotriazol-Reihe
4. Andere Azole

### A. Zur Temperaturstabilität aromatischer Verbindungen

Der organischen Chemie sind enge Temperaturgrenzen gesetzt. Die Zahl der existenzfähigen organischen Verbindungen nimmt mit steigender Temperatur wohl nach einer Exponentialfunktion ab. Das Zahlenverhältnis von Aliphaten zu Aromaten verschiebt sich dabei immer stärker

zugunsten der letzteren. Für die Aromatisierung bei der Thermolyse aliphatischer Verbindungen bildet die trockene Destillation der Steinkohle ein industriell bedeutsames Beispiel; auch auf das viel diskutierte Auftreten polycyclischer Aromaten im Zigarettenrauch sei hingewiesen.

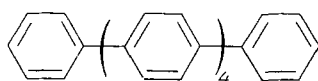
Sowohl die einfache Verknüpfung von Benzol-Kernen in den Polyphenylen als auch die Kernkondensation, die man

als beginnende „Graphitisierung“ betrachten kann, führen zu ungewöhnlich hoher thermischer Stabilität des Kristallgitters; dies sei mit den Schmelzpunkten einiger polycyclischer Systeme belegt<sup>1)</sup>.

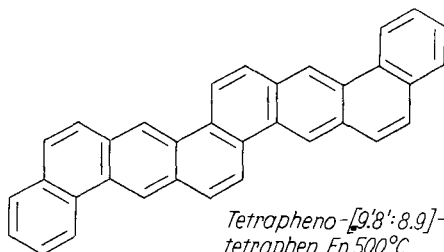
Als Beispiel der heterocyclischen Reihe sei die Fähigkeit des Kupfer- oder Platin-phthalocyanins, bei dunkler Rotglut unzersetzt zu sublimieren, angeführt.

Ist der sich hier aufdrängende Zusammenhang zwischen Temperaturbeständigkeit und aromatischem Bindungssystem theoretisch begründbar? Darf man in der thermischen Stabilität gar ein Kriterium des aromatischen Charakters erblicken? Das Ergebnis ist enttäuschend: Bei dem erwähnten Zusammenhang handelt es sich lediglich um eine verbreitete Denkgewohnheit; in seiner Verallgemeinerung liegt ein irreführender Schluß.

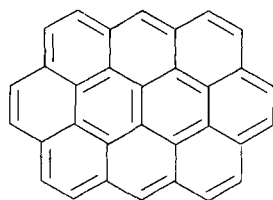
<sup>1)</sup> E. Clar: Aromatische Kohlenwasserstoffe, 2. Aufl., Springer-Verlag 1952.



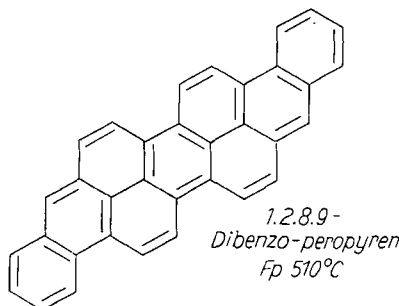
Sexiphenyl  
Fp 475°C



Tetrapheno-[9.8':8.9]-  
tetraphen Fp 500°C



Ovalen  
Fp 473°C



1.2.8.9-  
Dibenzo-peropyren  
Fp 510°C

Neben den thermodynamischen Gegebenheiten ist für die thermische Stabilität vor allem ein kinetisches Phänomen verantwortlich: Die Geschwindigkeit der Veränderungsreaktionen! Zweifellos verfügen die Aromaten über ein System hoher Bindungsenergie. Es gibt jedoch keine Beziehung allgemeiner Gültigkeit, die für Reaktionen, welche von einer Verbindung niedrigen absoluten Energieniveaus starten, hohe Aktivierungsenergien und kleine Wahrscheinlichkeitsfaktoren voraussagt.

Vielmehr ist die Aktivierungsenergie nur die Differenz der Energiespiegel von Grund- und Übergangszustand. Handelt es sich etwa um eine Ringöffnungsreaktion, dann tritt über die Notwendigkeit eines thermodynamisch möglichen und erreichbaren Produkts hinaus die Frage nach dem Reaktionsmechanismus auf: Erfolgt bereits im Übergangszustand der Ringöffnung, d. h. also auf dem Gipfel des Aktivierungsberges, eine ausreichende Entschädigung für den Verlust an Bindungsenergie, speziell aromatischer Mesomerieenergie? Die Überwindung von Aktivierungsschwellen in Höhe der Benzol-Mesomerie mit 36 kcal würde schon recht hohe Temperaturen erfordern, wobei der Energieaufwand für die Bindungslösung im  $\sigma$ -System noch hinzutritt. Erst die weitgehende Kompensation durch eine neue Bindungs- und Mesomerieenergie des Übergangszustandes kann die Aktivierungsenergie so weit senken, daß die Ringöffnung bei niedriger Temperatur eintritt. Nicht die Bindungsenergie des stabilen Produkts einer mehrstufigen Reaktionsfolge, sondern die Thermodynamik und Kinetik der ersten Reaktionsstufe sind für die Öffnung eines aromatischen Rings entscheidend.

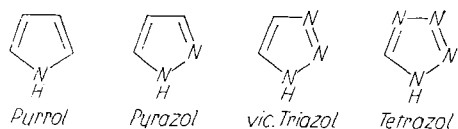
Uns sind keine spontanen Ringsprengungen von Derivaten des Benzols oder kondensierter Aromaten im Bereich bis 400 °C bekannt. Die Kavitationskräfte des Ultraschalls können extremen Temperaturen entsprechen. Wäßrige Emulsionen von Benzol und -Derivaten liefern bei der Ultraschallung bis zu 20% Acetylen; der Pyridin-Stickstoff findet sich als Cyanwasserstoff wieder<sup>2)</sup>.

In der Reihe der Azole, also der 5-gliedrigen, N-haltigen Aromaten, wird dagegen der Widerstand der hier keineswegs geringeren Mesomerieenergie zuweilen in der thermischen Reaktion glatt überwunden. Ausgehend von der erstaunlich leichten Ringöffnung des Pentazol-Systems schon unterhalb Raumtemperatur wurde in unserem Laboratorium diese Eigenheit der Azole systematisch untersucht. Die überraschenden neuen Ringöffnungen der Tetrazole beanspruchen nicht nur theoretisches, sondern auch präparatives Interesse.

Den „echten“ Ringöffnungen der Aromaten – nur diese werden hier behandelt – seien diejenigen gegenübergestellt, denen die Schaffung eines tetraedrischen Ringglieds vorausgeht. So werden etwa die bekannten Ringspaltungen quartärer Pyridinium-Salze von einer Basen-Addition in der  $\alpha$ -Stellung eingeleitet; es wird also ein nicht mehr aromatischer Ring geöffnet.

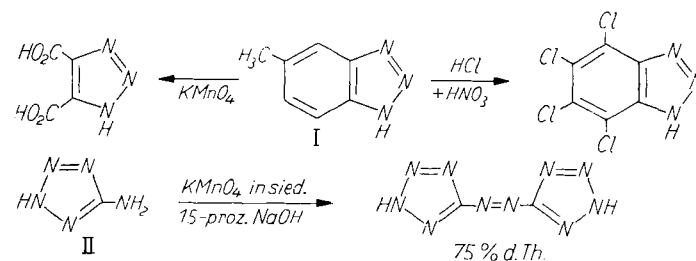
## B. Pentazole

In den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde die Reihe der fünfgliedrigen Aromaten mit Stickstoff als Heteroatomen erschlossen. Mit zunehmender Zahl der Stickstoffatome beobachtete man in der Reihe

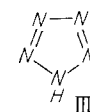


<sup>2)</sup> L. Zechmeister u. L. Wallcave, J. Amer. chem. Soc. 77, 2853 [1955]; L. Zechmeister u. E. F. Magoon, ebenda 78, 2149 [1956]; D. L. Currell u. L. Zechmeister, ebenda 80, 205 [1958].

eine wachsende Stabilität gegenüber Säuren und Oxydationsmitteln. Die Permanganat-Oxydation des 5-Methylbenzotriazols (I)<sup>3)</sup>, bei welcher der Benzolkern „abgebrannt“ wird, sowie die Resistenz des gleichen Ringsystems gegenüber siedendem Königswasser<sup>4)</sup> sind eindrucksvolle Belege. Die Oxydation des 5-Amino-tetrazols (II)<sup>5)</sup> zeigt die Widerstandsfähigkeit dieses Heterocyclus.



Der Wunsch, zum Endglied dieser Aromaten-Reihe, dem Pentazol (III), vorzustoßen, ist leicht verständlich. Den lebhaften Bemühungen von A. Hantzsch, O. Dimroth, J. Lifschitz, Th. Curtius<sup>6)</sup>, u. a. um dieses „missing link“, das den Kohlenstoff seiner Sonderstellung beim Aufbau aromatischer Systeme berauben würde, war kein Erfolg beschieden. Wenngleich heute im Borazol ein C-freier aromatischer Ring bekannt ist, beansprucht das Pentazol als „homocyclisches“ System dieser Art immer noch hohes Interesse.



## 1. Darstellung und konstitutionelle Sicherung des Phenyl-pentazols

In der Hoffnung, Phenyl-pentazol zu erhalten, setzte A. Hantzsch<sup>6)</sup> Benzol-diazoniumchlorid mit Natriumazid in Wasser um; er erhielt lediglich Phenylazid und Stickstoff.

Wenn man mit Lithiumazid in Methanol umsetzt, läßt sich diese Reaktion im homogenen System studieren. Obwohl die hohen Ausbeuten, 98,5% Phenylazid und 100% molekularen Stickstoffs, einen eindeutigen Ablauf nahelegen, läßt sich kinetisch eine Reaktionsverzweigung beweisen<sup>7,8)</sup>.

Vereint man die Komponenten im Kältethermostaten bei –39,5 °C, so werden in einer raschen Primärreaktion 76% des nach dem Bruttoablauf zu erwartenden Stickstoffs freigesetzt. Dann „schläft“ die Reaktion ein, um erst nach dem Aufwärmen auf 0 °C die restlichen 24% des molekularen Stickstoffs freizugeben (Abb. 1). Das getrennte Auftragen der sog. primären und sekundären Stickstoff-Entwicklung im logarithmischen Diagramm gegen die Zeit lehrt, daß beide dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung folgen und Halbwertszeiten von 4,6 min (Primär-N<sub>2</sub> bei –39,5 °C) und 13,7 min (Sekundär-N<sub>2</sub> bei –0,8 °C) zeigen.

Die Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten sind unabhängig von der Konzentration des Lithiumazids, solange dieses im Überschuß vorhanden ist. Offensichtlich vereinigen sich Benzol-diazonium-Ion und Azid-Ion unmeßbar rasch schon bei tiefer Temperatur. Das Produkt tritt in zwei Parallelreaktionen ein: Zu 76% entstehen bei –39,5 °C Phenylazid + Stickstoff (Primär-N<sub>2</sub>); zu 24% wird eine Stufe X gebildet, die bei –39,5 °C stabil ist, aber bei 0 °C in die gleichen Produkte zerfällt und für den Sekundär-Stickstoff verantwortlich ist. Das Verhältnis der Geschwin-

<sup>3)</sup> J. A. Bladin, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 545, 2736 [1893].

<sup>4)</sup> Th. Zincke u. H. Arzberger, Liebigs Ann. Chem. 249, 350, 370 [1888].

<sup>5)</sup> J. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 303, 57 [1898].

<sup>6)</sup> A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2056 [1903]; O. Dimroth u. G. de Montmollin, ebenda 43, 2904 [1910]; J. Lifschitz, ebenda 48, 410 [1915]; Th. Curtius, A. Darapsky u. E. Müller, ebenda 48, 1614 [1915].

<sup>7)</sup> R. Huisgen u. I. Ugi, Angew. Chem. 68, 705 [1956].

<sup>8)</sup> R. Huisgen u. I. Ugi, Chem. Ber. 90, 2914 [1957].

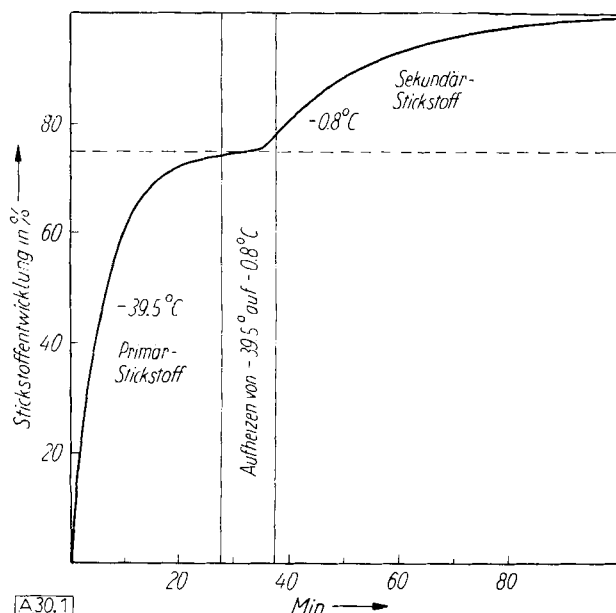
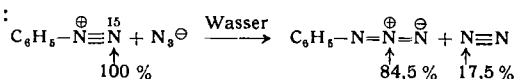


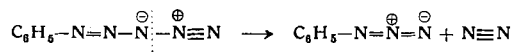
Abb. 1. Volumetrische Verfolgung der Stickstoff-Entbindung bei der Reaktion des Benzol-diazoniumchlorids mit Lithiumazid in Methanol<sup>9)</sup>

digkeits-Konstanten der beiden Konkurrenz-Reaktionen ist dabei mit dem Ausbeuteverhältnis von Primär- und Sekundär-Stickstoff gleichzusetzen.

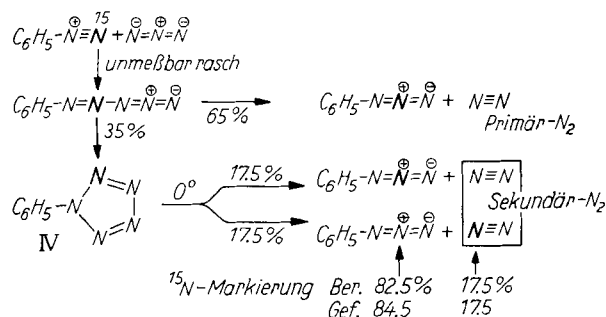
Dieses Verhältnis hängt ein wenig vom Solvens ab. Der Wert 65:35 für Wasser läßt sich graphisch aus einem 0°C-Versuch extrapolieren. Diese Relation in Wasser steht in interessanter Beziehung zu den schönen Versuchen von K. Clusius und H. Hürzeler<sup>9)</sup>. Die Markierung des äußeren Stickstoffs des Diazonium-Ions mit dem Isotop 15 tritt in beiden Produkten auf, was eine Reaktionsverzweigung anzeigt:



Als Hauptweg gibt sich eine Ablösung der Stickstoff-Molekel aus dem Benzol-diazo-azid zu erkennen; die primäre „Kupplung“ des Diazonium-Ions mit dem nucleophilen Azid-Ion ist gut verständlich.



Welcher Art ist die zweite Reaktion, die uns 17,5% des äußeren Diazostickstoffs in der N<sub>2</sub>-Molekel wiederfinden läßt? Andere Markierungsversuche lehren, daß es sich nicht um eine Reaktion des Sandmeyer-Typs handeln kann. Auf Grund der Proportionen, rund 83:17 bei der <sup>15</sup>N-Verteilung und 65:35 bei den kinetisch differenzierbaren Parallelreaktionen, postulierten R. Huisgen und I. Ugi 1956 das Phenyl-pentazol (IV) als Zwischenstufe X<sup>7,8)</sup>.



<sup>9)</sup> K. Clusius u. H. Hürzeler, Helv. chim. Acta 37, 798 [1954]. Die Prozentzahlen sind reale Analysenresultate und wurden nicht auf die Summe 100 korrigiert.

Das unmeßbar schnell aus den Ionen gebildete Benzol-diazo-azid geht in zwei Parallelreaktionen ein. Neben den zu 65% beteiligten Zerfall in Phenylazid und Stickstoff, der bei -40°C in Methanol als unimolekulare Reaktion meßbar ist, tritt ein zweiter Weg: Die offene Stickstoff-Kette des Benzol-diazo-azids rollt sich ein<sup>10)</sup> und schließt den Ring zum Phenyl-pentazol. Während dieses nur aus N-Atomen bestehende Ringsystem bei -40°C (in Methanol) recht stabil ist, erreicht es bei 0°C bereits die Grenze der Existenzfähigkeit.

Beim Zerfall in Phenylazid + Stickstoff sind die Ringpositionen 2 und 5 des Pentazols nicht länger zu unterscheiden. Die eingebrachte Isotopenmarkierung wird hälftig im Phenylazid verbleiben, während die andere Hälfte mit dem molekularen Stickstoff den Pentazol-Ring verläßt. Die Hälfte der insgesamt 35% Sekundär-Stickstoff, also 17,5%, sollten somit die gleiche Markierung aufweisen wie das Produkt der Hauptreaktion. Die Übereinstimmung der auf Grund des kinetischen Resultats erwarteten und der gefundenen Isotopen-Verteilung ist vortrefflich.

In einem *experimentum crucis* wurde die Isotopenmarkierung mit dem getrennten Auffangen des Primär- und Sekundär-Stickstoffs bei unterschiedlichen Temperaturen kombiniert<sup>11)</sup>. In klarer Bestätigung des obigen Formelschemas erweist sich der Primär-Stickstoff als frei von Markierung (<sup>15</sup>N-Gehalt des natürlichen Stickstoffs), während sich im Sekundär-Stickstoff die <sup>15</sup>N-Markierung mit dem Dreifachen an gewöhnlichem Stickstoff verdünnt findet (im Formelschema eingerahmt). Wenn man von sehr gewagten Konstruktionen absieht, erfüllt nur das Phenyl-pentazol die strengen Symmetrieforderungen, die dieses Experiment an die Zwischenstufe X stellt.

Die bis dahin indirekte Erschließung des Phenyl-pentazols als Zwischenstufe gründet sich auf Kinetik und Isotopenmarkierung. Nachdem die Geschwindigkeits-Daten bereits die Temperaturgrenzen der Pentazol-Stabilität anzeigten, gelang es I. Ugi, H. Perlinger und L. Behringer<sup>12)</sup> leicht, Phenyl- und andere Aryl-pentazole zu isolieren und zu kristallisieren. Die Untersuchung der reinen Präparate machte mit den Eigenschaften der Pentazole vertraut; wenn der zusätzliche Beitrag zur konstitutionellen Sicherung nicht sonderlich groß war, dann nur, weil der elegante, indirekte Konstitutionsbeweis kaum noch der Ergänzung bedurfte.

Das kristallisierte, farblose Phenyl-pentazol läßt sich über Trockeneis bequem aufbewahren und verpufft bei Raumtemperatur gelinde. p-Äthoxy- und p-Dimethylaminophenyl-pentazol zeigen mit Halbwertszeiten von 38,5 bzw. 69 min in Methanol bei 0°C eine höhere Stabilität als Phenyl-pentazol mit 13,7 Minuten. Die blaßgelben Blättchen des p-Dimethylamino-Abkömmlings kristallisieren sofort aus, wenn man das Diazoniumchlorid mit Lithiumazid in eiskaltem Methanol umsetzt; mit diesem substituierten Diazoniumsalz ausgeführt, hätte der oben erwähnte Versuch von A. Hantzsch<sup>6)</sup> schon 1903 den gewünschten Erfolg gehabt.

Die UV-Spektren der reinen Aryl-pentazole sind denen der 1-Aryl-tetrazole sehr ähnlich<sup>12)</sup>. Die kryoskopische Molekulargewichts-Bestimmung des p-Äthoxyphenyl-pentazols führte zum richtigen Wert<sup>13)</sup>. Die Zerfallsgeschwin-

<sup>10)</sup> Die freien Elektronenpaare führen zu einer Winklung der Stickstoffkette im Benzol-diazo-azid. Nach quantenmechanischen Rechnungen von J. D. Roberts ist die zum Ringschluß geeignete Konfiguration der Kette energetisch schwer erreichbar; Herrn Prof. Roberts, Pasadena (USA), sei für diese freudl. Privatmittel, bestens gedankt.

<sup>11)</sup> I. Ugi, R. Huisgen, K. Clusius u. M. Vecchi, Angew. Chem. 68, 753 [1956].

<sup>12)</sup> I. Ugi, H. Perlinger u. L. Behringer, Chem. Ber. 91, 2324 [1958].

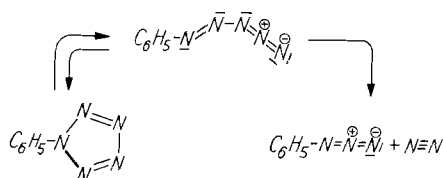
<sup>13)</sup> I. Ugi, H. Perlinger u. L. Behringer, Chem. Ber. 92, 1864 [1959].

digkeit des Phenyl-pentazols wird weder von Säuren noch von Laugen beeinflusst; das Fehlen der Basizität teilt das Pentazol mit dem Tetrazol-System. Die Chemie der Pentazole ist insofern eintönig, als es noch nicht gelungen ist, dem Zerfall mit irgendwelchen Umsetzungen Konkurrenz zu bieten.

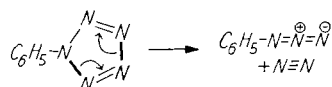
## 2. Spontanzerfall der Aryl-pentazole

Die Bildung von p-Äthoxyphenyl-azid und Stickstoff aus p-Äthoxyphenyl-pentazol ist mit der Freisetzung von nur 5,4 kcal verbunden<sup>12)</sup>. Eine Reaktion, die das Stickstoff-Molekül mit seiner 226 kcal betragenden Bindungsenergie liefert, ist nur mit 5,4 kcal exotherm! Das weist dem aromatischen Pentazol-Ring eine hohe Mesomerie-Energie zu; die Angabe eines Zahlenwertes entbehrt des Sinns, da die Energiewerte der NN-Einfach- und -Doppelbindung zu unsicher sind.

Die spontane Ringsprengung des Phenyl-pentazols hat eine Aktivierungsschwelle von 21,4 kcal zu überwinden<sup>8)</sup>. Zwei Chemismen sind zu diskutieren. Beim ersten führt die Öffnung einer Bindung unter Umkehr der Bildungsreaktion zum Benzol-diazo-azid zurück, das auf zweiter Stufe, wie auf S. 361 beschrieben, vom Kettenende her N<sub>2</sub> abspaltet.



Wenngleich das Prinzip der mikroskopischen Reversibilität die Möglichkeit dieses zweistufigen Mechanismus fordert, könnte sehr wohl das Herausbrechen der Stickstoff-Molekel ohne Zwischenstufe rascher sein. Im Rahmen eines Mehrzentren-Prozesses mit gleichzeitiger Lösung zweier Bindungen würde der Pentazol-Zerfall unmittelbar von der hohen Bildungstendenz der N<sub>2</sub>-Molekel energetisch profitieren.



Die Zerfallsgeschwindigkeit des Phenyl-pentazols ist vom Lösungsmittel abhängig; beim Übergang von n-Hexan zur Ameisensäure wird die Geschwindigkeits-Konstante um den Faktor 20 vermindert<sup>12)</sup>. Der Übergangszustand ist somit schwächer polar als der Grundzustand des Phenyl-pentazols.

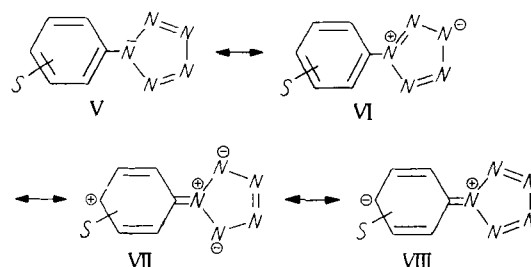
Substituent S	Halbwertszeit in min	% Reaktion über Aryl-pentazol
p-NO <sub>2</sub> .....	1,96	14
p-NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ..	2,26	—
m-NO <sub>2</sub> .....	3,2	18
m-Cl .....	5,0	23
p-Cl .....	9,5	22
H .....	13,7	24
m-CH <sub>3</sub> .....	15,2	28
m-OH .....	16,3	33
p-CH <sub>3</sub> .....	20,6	35
p-OH .....	36	34
p-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> .....	39	35
p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ..	69	46
p-O <sup>-</sup> .....	127	—

Tabelle 1. Kinetik des Zerfalls m- und p-substituierter Phenyl-pentazole in Methanol bei 0°C<sup>14)</sup>

<sup>14)</sup> I. Ugi u. R. Huisgen, Chem. Ber. 91, 531 [1958].

Die Zerfallsbereitschaft substituierter Phenyl-pentazole wird erheblich vom Substituenten beeinflusst (Tabelle 1); die k<sub>1</sub>-Werte erstrecken sich über zwei Zehnerpotenzen. Die Lebensdauer des Phenyl-pentazols findet sich in der p-Phenolat-Verbindung immerhin verzehnfacht. Die kinetischen Daten erfüllen die bekannte Hammett-Beziehung mit ρ = + 1,01. Elektronen-anziehende Substituenten beschleunigen den Zerfall, während elektronen-liefernde das Pentazol-System stabilisieren. In der gleichen Folge wächst auch der Anteil des Aryl-pentazols im Parallelsystem der Wechselwirkung von Diazoniumsalzen mit Azid (S. 361).

Wie bei den übrigen Azolen läßt sich der Grundzustand des aromatischen Pentazols mit einer neutralen (V) und mehreren zwitterionischen Grenzformeln (vom Typus VI)



wiedergeben; in all den letzteren kommt dem den substituierten Phenyl-Rest bindenden Stickstoff-Atom Ammonium-Charakter zu. Vom Aryl-Rest her gesehen gibt sich damit der Pentazol-Ring als elektronen-anziehend zu erkennen; gleiches ist für den Tetrazolyl-(1)-Rest geläufig. Der stark bathochrome Effekt in der Lichtabsorption des p-Dimethylaminophenyl-pentazols<sup>12)</sup> legt sogar die Bedeutung von Grenzformeln des Typs VII nahe. Dagegen wird der beiden Ringen gemeinsame „Quasi-Ammonium-Stickstoff“ wenig bereit sein, in der Grenzformel VIII Elektronen in den Benzolkern zu schicken. Daraus ergibt sich, daß elektronen-liefernde Substituenten S die Bindungsenergie des Grundzustandes erhöhen, also das Energieniveau senken; mit umgekehrten Vorzeichen gilt Entsprechendes für Substituenten, die Elektronen anziehen.

Der Pentazol-Kern erlaubt somit den Substituenten S die Entfaltung elektronen-liefernder Effekte, unterdrückt dagegen die Elektronen-Anziehung seitens S. Die Produkte der Ringöffnung, Benzol-diazo-azid oder Phenylazid, gestatten dagegen die Ausspielung von Substituenten-Effekten beiderlei Vorzeichens. Die Zerfallsgeschwindigkeiten der Tabelle 1 werden damit klar; die rasche Ringöffnung der p-Nitro-Verbindung profitiert bereits von der beginnenden Freigabe des unterdrückten mesomeren Effekts der Nitro-Gruppe. Leider ermöglicht der Substituenteneinfluß keine Entscheidung obiger mechanistischer Alternative.

Der Einfluß der elektronen-anziehenden Substituenten läßt sich auch anschaulich auf eine „konkurrierende Mesomerie“ im Grundzustand zurückführen, die bei der Ringöffnung gelöst wird. Dabei schwächt die „Anilin-Mesomerie“ gemäß Grenzformel VIII wegen Übernahme des Elektronenpaars die Pentazol-Mesomerie V ↔ VI.

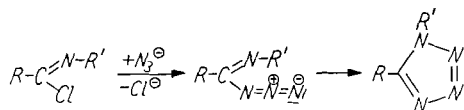
Warum kommt es trotz hoher aromatischer Mesomerie so ungemein leicht zur Ringsprengung des Pentazols? Die gute Mesomeriestabilisierung des Benzol-diazo-azids bietet schon im Übergangszustand der Ringöffnung eine teilweise Entschädigung für den Verlust an Pentazol-Resonanz. Im Rahmen des obigen einstufigen Mehrzentren-Prozesses tritt neben der Phenylazid-Mesomerie die Bildung des N<sub>2</sub>-Moleküls als thermodynamisches Faktum auf, welches die Öffnung des Ringes „durchreißt“. Die Mesomerie der ring-offenen Produkte wiederum ist eine Funktion der zahlreichen freien Elektronenpaare der ehemaligen Ringglieder.

Hier liegt die Ursache für die so große Stabilität des Benzolrings; mangels freier Elektronenpaare gebricht es eventuellen Ringöffnungsprodukten an der stabilisierenden Mesomerie.

### C. Tetrazole

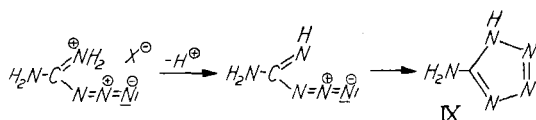
#### 1. Wechselbeziehungen zwischen Imidaziden und Tetrazolen

Die Reaktion der Imidchloride mit Stickstoffwasserstoffsäure oder Natrium-azid liefert anstelle der Imidazide sofort die Tetrazol-Abkömmlinge als Folgeprodukte<sup>15)</sup>:



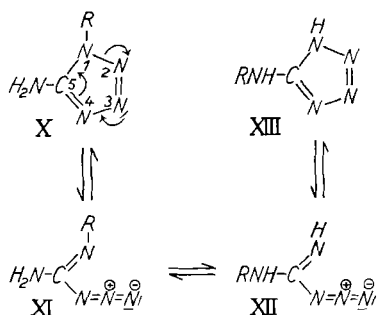
Ob auch die Tetrazol-Synthese aus Nitrilen und  $HN_3$ <sup>16)</sup> oder anorganischen Aziden<sup>17)</sup> die Stufe des Imidazids passiert, sei dahingestellt.

Bei der Diazotierung des Amino-guanidins läßt sich das Guanyl-azid als Oniumsalz isolieren; die freie Base isomerisiert sich nach J. Thiele<sup>18)</sup> zur „Amidotetrazolsäure“, dem 5-Aminotetrazol (I X), wobei eine Aktivierungsschwelle von 17,8 kcal überwunden wird<sup>19)</sup>.



In den Verbrennungswärmen erweist sich das Guanyl-azid-nitrat als um 11 kcal energiereicher als 5-Amino-tetrazol-nitrat<sup>20)</sup>.

1-Alkyl- oder 1-Aryl-5-amino-tetrazole (X) setzen sich mit den in der 5-Amino-Gruppe substituierten Tetrazolen XIII in ein thermisches Gleichgewicht<sup>21)</sup>.



Die Vermutung, daß sich die wechselseitige Isomerisierung über eine Gleichgewichts-Einstellung mit den ringoffenen, tautomeren Guanyl-aziden XI und XII vollzieht, wurde in schönen kinetischen Studien von R. A. Henry, W. G. Finnegan und E. Lieber<sup>19, 22)</sup> gestützt (Tabelle 2).

<sup>15)</sup> G. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3356 [1909]; J. v. Braun u. W. Rudolph, ebenda 74, 264 [1941].

<sup>16)</sup> O. Dimroth u. G. Fester, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2219 [1910]; A. Hantzsch u. A. Vagt, Liebigs Ann. Chem. 314, 339 [1901]; J. S. Mihina u. R. M. Herbst, J. org. Chemistry 15, 1082 [1950]; R. M. Herbst u. K. R. Wilson, ebenda 22, 1142 [1957].

<sup>17)</sup> Aluminium-azid: E. Wiberg u. H. Michaud, Z. Naturforsch. 9b, 496 [1954]; Lithium-azid: R. Huisgen u. J. H. Markgraf, unveröffentl. Versuche 1956/57; Ammonium-azid: W. G. Finnegan, R. A. Henry u. R. Lofquist, J. Amer. chem. Soc. 80, 3908 [1958].

<sup>18)</sup> J. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 270, 1, 54 [1892]; A. Hantzsch u. A. Vagt, ebenda 314, 339 [1901].

<sup>19)</sup> R. A. Henry, W. G. Finnegan u. E. Lieber, J. Amer. chem. Soc. 77, 2264 [1955].

<sup>20)</sup> W. S. McEwan u. M. W. Rigg, J. Amer. chem. Soc. 73, 4725 [1951].

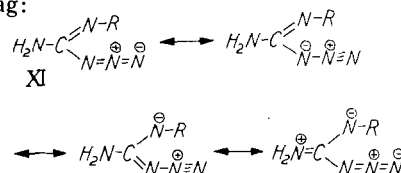
<sup>21)</sup> W. G. Finnegan, R. A. Henry u. E. Lieber, J. org. Chemistry 18, 779 [1953]; W. L. Garbrecht u. R. M. Herbst, ebenda 18, 1269 [1953].

<sup>22)</sup> R. A. Henry, W. Finnegan u. E. Lieber, J. Amer. chem. Soc. 76, 88 [1954].

R	Geschwindigkeits-Konstanten (10 <sup>3</sup> k <sub>1</sub> /min)		Gleichgewicht XIII/X
	X → XIII	XIII → X	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	.....	5,64	0,049
pCH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3,50	5,43	0,59
pCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	5,04	.....	0,98
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	8,17	3,73	1,87
pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	17,58	.....	4,96

Tabelle 2. Kinetik der thermischen Gleichgewichts-Einstellung von substituierten 5-Amino-tetrazolen X und XIII in Äthylenglykol bei 137°C<sup>19, 22)</sup>

Da es sich bei den Guanyl-aziden um energiereichere Zwischenstufen handelt, liegt in dem Übergang X → XI der geschwindigkeitsbestimmende Akt der Isomerisierung X → XIII; der Übergangszustand der Ringöffnung steht vermutlich schon dem Guanyl-azid nahe. Das Guanyl-azid XI sollte energetisch umso leichter erreichbar sein, je besser der Substituent R eine negative Ladung zu stabilisieren vermag:

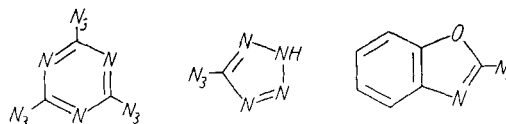


Diese Erwartung steht im Einklang mit der zunehmenden Geschwindigkeit der Ringöffnung in Tabelle 2. Die Mesomerie-Energie des Tetrazol-Ringes ist zweifellos recht hoch<sup>23)</sup>. Ähnlich wie bei den Pentazolen macht auch hier die wirkungsvolle Mesomerie des ringoffenen Guanyl-azids XI die Ringöffnung, wenn auch erst bei höherer Temperatur, möglich.

Die Lebensdauer der Guanyl-azide ist offensichtlich genügend groß, um das Tautomerie-Gleichgewicht zwischen XI und XII einzustellen und durch Rotation um die Achse C-N<sub>3</sub> wieder die zum Ringschluß geeignete Konformation zu erlangen.

Die Betrachtungen in der Pentazol-Reihe (S. 362) bieten den Schlüssel zu den Gleichgewichtslagen X ⇌ XIII. Die „konkurrierende Mesomerie“ zwischen R und dem Tetrazol-Ring um das Elektronenpaar des N-1 in X wird beim Übergang in XIII aufgehoben. Mit steigender Elektronen-Anziehung durch R verschiebt sich das Gleichgewicht zunehmend zur Seite von XIII.

Zweifellos erleichtert die Amidin-Mesomerie der Guanyl-azide die Ringöffnung der 5-Amino-tetrazole im Vergleich mit den 5-Alkyl- oder 5-Aryl-tetrazolen, welche denn auch thermisch beständiger sind. Eine extreme Stabilisierung erfährt die Imidazid-Struktur durch Einbeziehung der CN-Doppelbindung in den aromatischen Ring von stark elektronen-anziehenden Heterocyclen. So sind denn das Cyanur-triazid und viele andere „Imidazide“ nur in der ringoffenen Form bekannt<sup>24)</sup>.

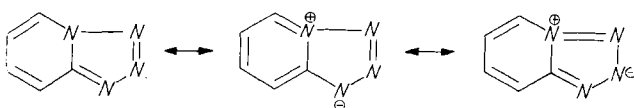


Der Tetrazol-Ringschluß würde den aromatischen Charakter des ankondensierten Ringes nicht zum Erlöschen bringen, sondern nur stark schwächen. Vom Tetrazolo-tetrazol würde es nur noch zwitterionische Strukturen ge-

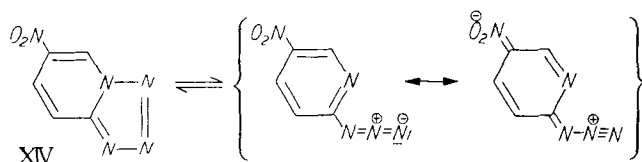
<sup>23)</sup> Die von W. S. McEwan u. M. W. Rigg<sup>20)</sup> angegebene Mesomerie-energie von 55–70 kcal für Tetrazole ist mit Skepsis zu betrachten. Die Bindungsenergie des resonanz-freien Systems läßt sich nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit berechnen.

<sup>24)</sup> Vgl. die Übersicht bei J. H. Boyer u. F. C. Canter, Chem. Rev. 54, 23 [1954]; G. A. Reynolds, J. A. v. Allan u. J. F. Tinker, J. org. Chemistry 24, 1205 [1959].

ben; beim Pyrido-tetrazol tritt an die Stelle der Mesomerie zwischen äquivalenten *Kekulé*-Strukturen die weniger wirksame zwischen einer neutralen und mehreren dipolaren Grenzformeln.



Während das Pyrido-tetrazol nur in der ringgeschlossenen Form bekannt ist, liegt dessen 5-Nitro-Derivat XIV im Kristall als Tetrazol, in der Chloroform-Lösung dagegen als 5-Nitro-pyridyl-(2)-azid vor, wie jüngst J. H. Boyer und E. J. Miller<sup>25)</sup> nachwiesen. Das Gleichgewicht scheint schon bei Raumtemperatur mobil zu sein.



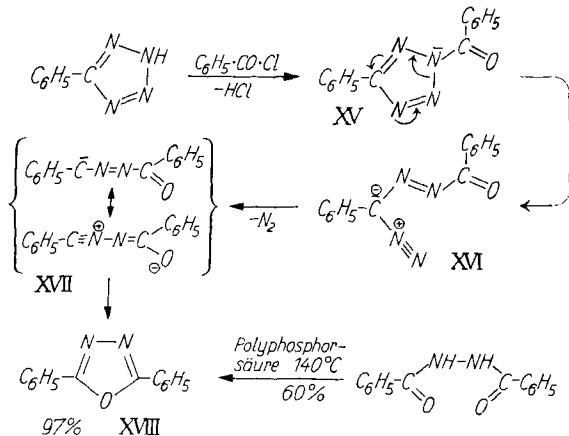
## 2. Acylierung 5-substituierter Tetrazole

In den N-Acyl-tetrazolen (z. B. XV) begegnen uns die Carbonamid-Mesomerie und die aromatische Resonanz des Tetrazols in der Konkurrenz um ein und dasselbe Elektronenpaar des gemeinsamen Stickstoff-Atoms. N-Acylierte Tetrazole sind folglich hochaktive Acylierungsmittel<sup>26)</sup>. Diese N-Acylierung sollte die Neigung zur Ringöffnung erhöhen, da in deren Ablauf die volle Carbonamid-Mesomerie freigegeben wird. Wir fanden unsere Erwartung erfüllt.

### a) Reaktionen mit Carbonsäure-chloriden und -anhydriden zu 1.3.4-Oxdiazolen

Die Acylierung der Tetrazole wurde relativ wenig untersucht. Die Bildung des Dibenzoyl-harnstoffs aus dem Grundkörper mit Benzoylchlorid<sup>27)</sup> weist bereits auf Ringöffnung und N<sub>2</sub>-Ablösung hin. Der angebliche Übergang des 5-p-Tolyl-tetrazols mit siedendem Acetanhydrid in N-Acetyl-p-tolu-amidin<sup>28)</sup> — formal müßte N<sub>2</sub>O das zweite Spaltstück sein — stellte sich als revisionsbedürftig heraus (vgl. unten).

Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf 5-Phenyl-tetrazol in Pyridin wird bereits bei 60–70 °C ein Moläquivalent Stickstoff entbunden. Die zu 97% d. Th. isolierte Verbindung C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O — bei der glatten Reaktion tritt nicht einmal Verfärbung der Pyridin-Lösung auf — erweist sich als 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxdiazol (XVIII)<sup>29)</sup>.



<sup>25)</sup> J. H. Boyer u. E. J. Miller, J. Amer. chem. Soc. 81, 4671 [1959].

<sup>26)</sup> H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 [1956].

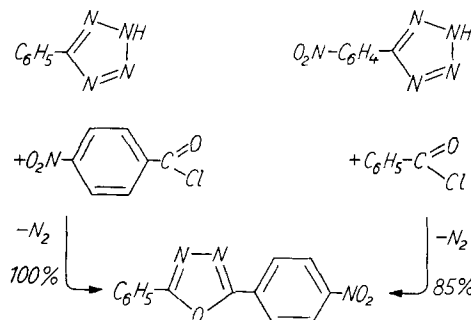
<sup>27)</sup> G. Heller, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 114 [1907].

<sup>28)</sup> A. Pinner, Liebigs Ann. Chem. 298, 1, 8 [1897].

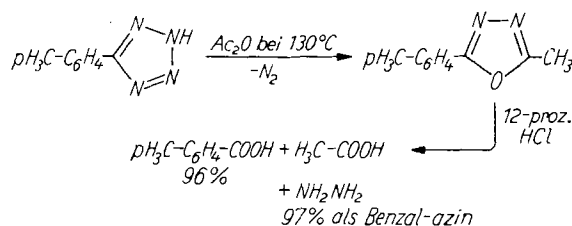
<sup>29)</sup> R. Huisgen, J. Sauer u. H. J. Sturm, Angew. Chem. 70, 272 [1958].

Der Acylierung in 2-Stellung folgt eine neuartige Ringöffnung. XVI ist ein durch Mesomerie hochstabilisiertes Diazoalkan, das als „Azologes“ eines Diazoketons betrachtet werden kann. Das bei der Stickstoff-Abgabe zurückbleibende elektrophile Zentrum in XVII führt einen Valenzausgleich durch Ringschluß zu XVIII herbei.

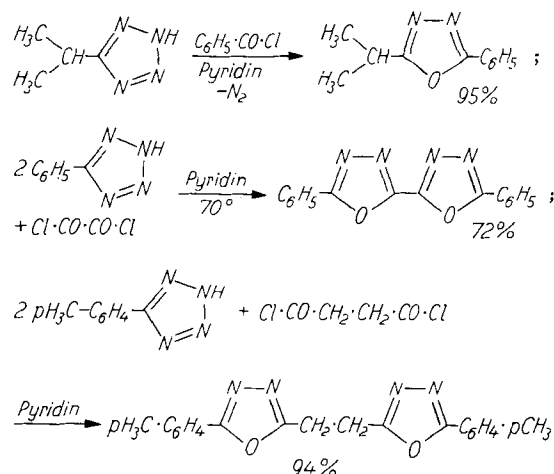
Nach diesem Chemismus sind in dem symmetrischen Oxdiazol-Derivat XVIII die Bruchstücke des Acylierungsmittels und des 5-Phenyl-tetrazols inkorporiert. Als Beweis sei die Synthese des 2-Phenyl-5-[p-nitrophenyl]-1.3.4-oxdiazols aus korrespondierenden Komponenten-Paaren angeführt.



Auch siedendes Acetanhydrid setzt ein Moläquiv. Stickstoff aus 5-[p-Tolyl]-tetrazol frei; das zu 94% d. Th. erhaltene 2-[p-Tolyl]-5-methyl-1.3.4-oxdiazol läßt sich auf durchsichtigem Weg abbauen:



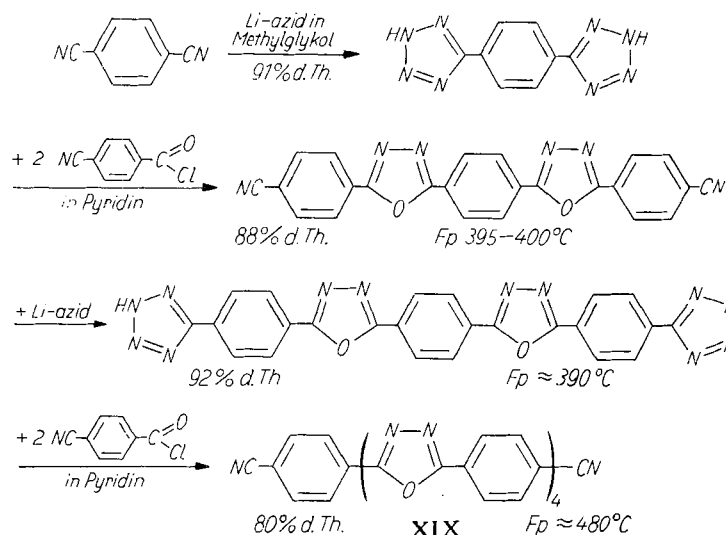
Die Umsetzung läßt sich in weiten Grenzen verallgemeinern. Sie beansprucht nicht nur als Öffnung des Tetrazol-Ringes unter milden Bedingungen theoretisches Interesse, sondern erscheint als einfache Synthese disubstituierter 1.3.4-Oxdiazole präparativ bedeutsam. Aus einem großen Versuchsmaterial<sup>30)</sup> seien einige Beispiele skizziert.



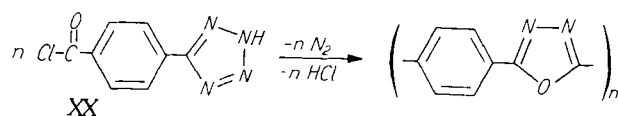
Ausgehend vom Terephthalsäure-dinitril, läßt sich das Syntheseprinzip zu einem eleganten Duplikationsverfahren zur Synthese linearer Polyaryle definierter Molekülgröße ausbauen. In vier Stufen wird in vortrefflicher Ausbeute die nonacyclische Verbindung XIX mit alter-

<sup>30)</sup> R. Huisgen u. H. J. Sturm, unveröffentl.; Diplomarbeit H. J. Sturm, Univers. München 1958.

nierenden Benzol- und Oxdiazol-Kernen erreicht<sup>30)</sup>. Die völlige Unlöslichkeit von XIX verhindert die weitere Umsetzung mit Azid.



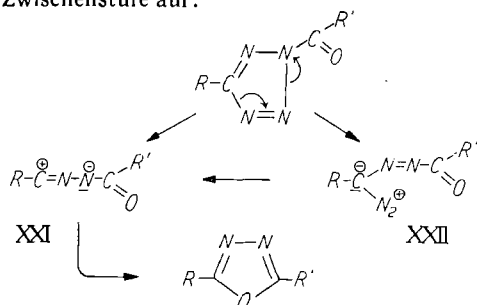
Das 4-[Tetrazolyl-(5)]-benzoylchlorid (XX) vereinigt die beiden funktionellen Gruppen in einer Molekel. Den beim Erwärmen entstehenden, unlöslichen Polyaromaten-Gemischen kommen auf Grund der nur schwachen infraroten Carbonyl-Bande höhere Molekulargewichte zu<sup>30)</sup>.



#### b) Kinetik des Zerfalls der 2-Acyl-tetrazole

Die volumetrisch verfolgte Stickstoff-Entwicklung bei der Reaktion des Benzoylchlorids mit 5-Phenyl-tetrazol in Pyridin folgt dem Geschwindigkeits-Gesetz der ersten Ordnung und ist unabhängig von der Höhe des Säurechlorid-Überschusses. Folglich muß die Ringöffnung des 2-Acyl-Derivats der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Unter geeigneten Bedingungen lassen sich die 5-Phenyl-2-acyl-tetrazole gut isolieren; beim Erhitzen liefern sie nahezu quantitativ die 1.3.4-Oxdiazol-Abkömmlinge.

Wie der Zerfall der Pentazole bietet auch der der 2-acylierten Tetrazole im Chemismus eine Alternative. Die als N-Acyl-nitrilimin aufzufassende Zwischenstufe XXI (vgl. auch die Grenzformeln für XVII) kann unter einstufigem Herausbrechen des Stickstoff-Moleküls aus dem 2-Acyl-tetrazol (die Pfeile kennzeichnen die Elektronenverschiebung) hervorgehen. Dagegen tritt auf dem S. 364 schon formulierten Weg das substituierte Diazoalkan XXII als weitere Zwischenstufe auf:



Wenn man die Grenzformeln XXI und XXII auf Grund des Erfahrungsmaterials repräsentativ erachtet, dann sollte ein elektronen-liefernder Substituent R das N-Acyl-nitrilimin, ein elektronen-anziehender dagegen das Diazo-

alkan stabilisieren. Ein elektronen-anziehendes R' im Acyl-Rest würde den Tetrazol-Zerfall im Rahmen beider Chemismen begünstigen.

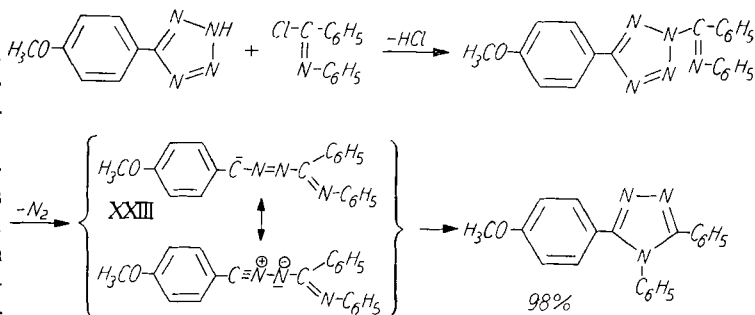
R-CN <sub>4</sub> H	R'-CO-Cl	10 <sup>4</sup> ·k <sub>1</sub> sec <sup>-1</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	pNO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	69,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	7,42
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	pCH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2,76
pNO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2,26
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	7,42
pCH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	10,6

Tabelle 3. Kinetik des Zerfalls der 5-Aryl-2-acyl-tetrazole in Pyridin bei 70 °C<sup>30)</sup>

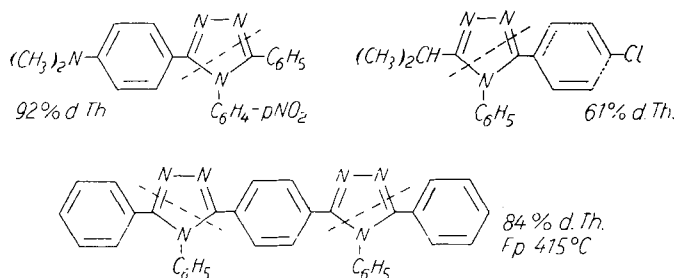
Der Gang der Geschwindigkeits-Konstanten bei Acyl-Variation entspricht der Erwartung (Tabelle 3). Die nicht sonderlich große Abhängigkeit von der Natur des 5-ständigen Aryls sei, mit Vorbehalt, als Argument für die unmittelbare Bildung von XXI im Mehrzentrenprozeß betrachtet. Der geringe Einfluß des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit<sup>30)</sup> dürfte ebenfalls gegen XXII als Zwischenstufe sprechen. Die kinetischen Daten lassen indes die nicht sehr attraktive Möglichkeit offen, daß im Übergang XXII → XXI die langsamste Stufe liegt. Jedenfalls erscheint das N-Acyl-nitrilimin XXI als Zwischenstufe kaum vermeidbar; daß es sich hier um eine neue Verbindungsklasse handelt, sei vermerkt.

#### c) Reaktionen mit anderen Acylierungsmitteln

Die analoge Behandlung der 5-substituierten Tetrazole mit Carbonsäure-imidchloriden vollzieht sich in siedendem Pyridin rasch und liefert trisubstituierte 1.2.4-Triazole in sehr guter Ausbeute<sup>31)</sup>. Die Öffnung des Tetrazol-Ringes dürfte gleichartig ablaufen. Die Elektronenlücke des Nitrilium-amidins XXIII tritt in Wechselwirkung mit dem Imino-Stickstoff, wobei der aromatische Triazol-Ring geschlossen wird.



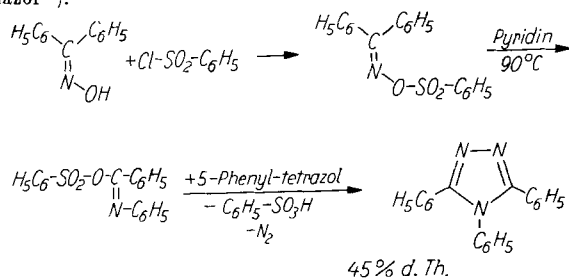
Einige weitere Beispiele zeigen den Anwendungsbereich; durch Strichelung ist jeweils der Aufbau aus den Komponenten kenntlich gemacht.



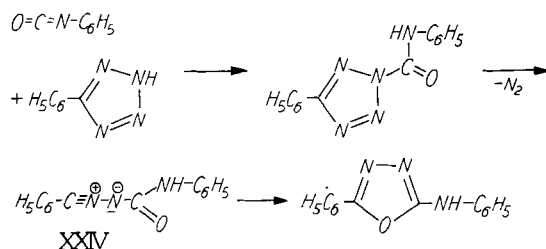
Es gelingt sogar, die entsprechende Umsetzung des Imido-sulfonats mit dessen Bildung durch Beckmann-Umlagerung zu ver-

<sup>31)</sup> R. Huisgen, J. Sauer u. M. Seidel, Chem. and Ind. 1958, 1114.

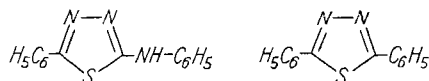
knüpfen. Aus Benzophenon-oxim, Benzol-sulfochlorid und 5-Phenyl-tetrazol erhält man im „Eintopf“ das 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol<sup>31)</sup>.



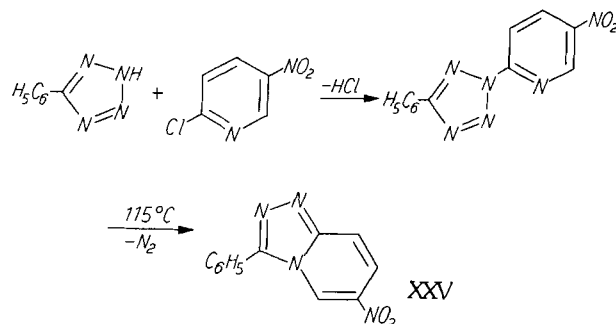
Beim Erwärmen des 5-Phenyl-tetrazols mit Phenyl-isocyanat war schwer vorzusagen, ob der Nitrilium-harnstoff XXIV den Ringschluß zum Triazol- oder Oxdiazol-Abkömmling wählen würde; nur der letztere wird zu 91% d. Th. isoliert<sup>32)</sup>.



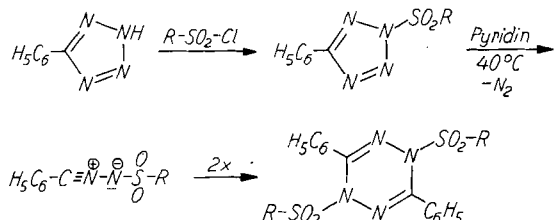
Die Acylierung mit Phenyl-senföl oder Thiobenzoylchlorid führt zu folgenden 1.3.4-Thiodiazol-Derivaten:



Das leicht nucleophil substituierbare 5-Nitro-2-chlorpyridin verhält sich gegenüber 5-Phenyl-tetrazol wie ein Acylierungsmittel. Der in siedendem Pyridin zu 72% d. Th. erhaltene Pyrido-triazol-Abkömmling XXV ist mit dem Präparat einer unabhängigen Synthese identisch<sup>30)</sup>.



Die Einwirkung des Toluol- oder Methan-sulfochlorids auf Tetrazole sollte nach dem Herausbrechen der Stickstoff-Molekel zu Nitrilium-sulfamiden führen. Darf man erwarten, daß auch die geringe nucleophile Aktivität des Sulfonyl-Sauerstoffs noch ausreicht, um eine Stabilisierung der kurzlebigen Zwischenstufe durch Ringschluß zu erzwingen? Die Produkte haben die Eigenschaften der aus

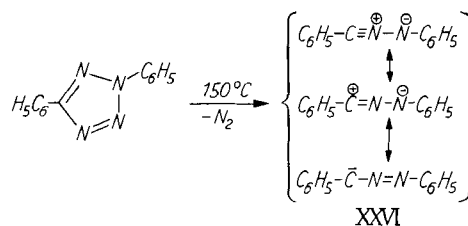


<sup>32)</sup> R. Huisgen u. M. Seidel, unveröffentl.; Dissertation M. Seidel, Univers. München 1960.

einer Kopf-Schwanz-Dimerisation hervorgehenden 1.4-Di-sulfonyl-3.6-diphenyl-1.4-dihydro-1.2.4.5-tetrazine.

### 3. Thermolyse 2.5-disubstituierter Tetrazole zu Nitrilimin

Erhitzt man 2.5-Diphenyl-tetrazol in hochsiedenden Lösungsmitteln auf 150°C, dann wird mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Stunde ein Moläquivalent Stickstoff freigesetzt.



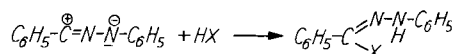
Der Übergangszustand der Sprengung des aromatischen Tetrazol-Kerns profitiert offensichtlich bereits von der Mesomeriestabilisierung des entstehenden Diphenyl-nitrilimins XXVI<sup>33)</sup>. Ein zweistufiger Zerfall über ein substituiertes Diazoalkan kann allerdings experimentell noch nicht ausgeschlossen werden.

Wie weiter unten gezeigt, bietet die Tetrazol-Thermolyse einen allgemeinen Zugang zu C.N-disubstituierten Nitrilimin. Über diese interessante Verbindungsklasse bietet die Literatur nicht sonderlich viel. Der einzige bekannte Vertreter ist die Stammverbindung, das von E. Müller und Mitarb.<sup>34)</sup> in schönen Arbeiten zugänglich gemachte „Isodiazomethan“. Die Synthese durch De- und Reprotonisierung von Diazomethan ist für diese Namensgebung verantwortlich; dieses Syntheseprinzip scheint sich jedoch nicht verallgemeinern zu lassen<sup>35)</sup>. Die auffallende Eigenschaft des einfachsten Nitrilimins, die basenkatalysierte Tautomerisierung zum Diazomethan, fehlt natürlich bei den N-substituierten Vertretern.

Die von uns vorgeschlagene Bezeichnung „Nitrilimine“ betont die enge reaktive Beziehung zu den bekannten Nitriloxiden. Diese Analogie hat nebenbei zu einer wohl noch bequemeren, neuen Synthese der Nitrilimine geführt, die letzte Zweifel an der Konstitution beseitigt<sup>36)</sup>.

#### a) Zerfall des 2.5-Diphenyl-tetrazols in Verbindungen HX

Die zwitterionische Verbindung XXVI ist bei der Temperatur der Thermolyse nicht mehr stabil. Leicht gelingt es jedoch, das Diphenyl-nitrilimin mit Reagentien HX abzufangen und in 1.3-Addukten festzulegen:



Die gewählte Grenzformel mit Elektronen-Sextett am Kohlenstoff soll nicht als „Reaktionsformel“ mißverstanden werden. Sie diene nur als Kurzsymbol für die beispiellose Fähigkeit dieser Verbindungsklasse zur 1.3-Addition. Der Zerfall des Generators, des 2.5-Diphenyl-tetrazols, in Anilin liefert 75% d. Th. N.N'-Diphenyl-benz-hydrazidin, der in p-Thiokresol gar 94% des N-Phenyl-benz-hydrazido-p-thiokresylesters<sup>32)</sup>.

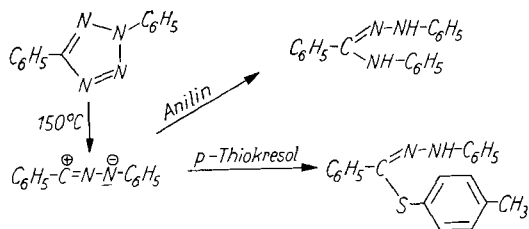
<sup>33)</sup> Vorläuf. Mittell.: R. Huisgen, M. Seidel, J. Sauer, J. W. McFarland u. G. Wallbillich, J. org. Chemistry 24, 892 [1959].

<sup>34)</sup> E. Müller u. W. Kreutzmann, Liebigs Ann. Chem. 512, 264 [1934]; E. Müller u. D. Ludsteck, Chem. Ber. 87, 1887 [1954]; E. Müller u. W. Rundel, ebenda 90, 1302, 2673 [1957].

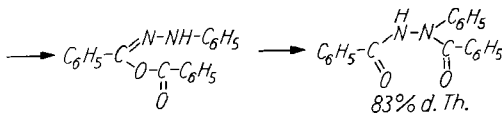
<sup>35)</sup> Schon das Diazoäthan reagiert mit Methyl-lithium andersartig nach E. Müller u. W. Rundel, Chem. Ber. 89, 1065 [1956]. Eigene Versuche, Phenyl-diazomethan in C-Phenyl-nitrilimin überzuführen, waren erfolglos.

<sup>36)</sup> R. Huisgen u. G. Wallbillich, unveröffentl.; Diplomarbeit G. Wallbillich, Univers. München 1959.

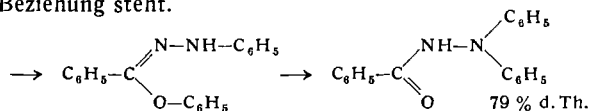




Bei der Thermolyse in Benzoesäure schließt sich an die Addition eine intramolekulare Acyl-Wanderung zum N,N'-Dibenzoyl-phenylhydrazin an<sup>37)</sup>.



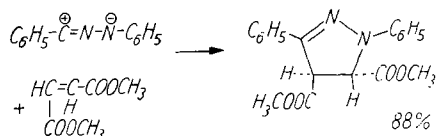
Auch der Phenol-Addition folgt eine Isomerisierung, die zur Chapman-Umlagerung der Imido-phenylester in enger Beziehung steht.



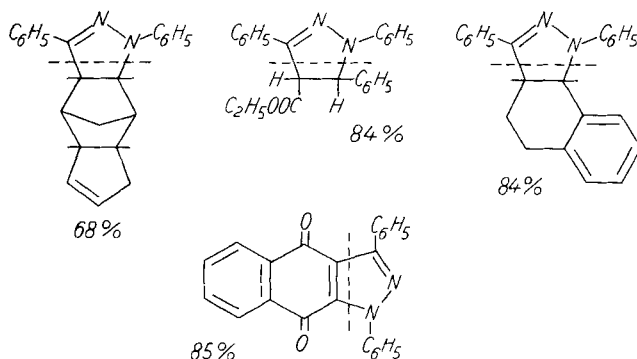
#### b) 1.3-Dipolare Additionen des Diphenyl-nitrilimins an Mehrfachbindungen

Die im Münchener Laboratorium 1958 gefundenen 1.3-Additionen der Nitrilimine an Mehrfachbindungen verschiedenster Art scheinen als elegante Synthese 5-gliedriger Heterocyclen Aufmerksamkeit zu verdienen. Da dieses „1.3-Dipolare Addition“ genannte Syntheseprinzip weit über den Rahmen der Nitrilimine hinausreicht, seien nur einige wenige Beispiele geschildert.

Beim Erhitzen von 2.5-Diphenyl-tetrazol in Fumarsäuredimethylester auf 160 °C treten innerhalb 3 h 0,94 Mol-äquiv. Stickstoff aus. Die Aufarbeitung führt zu 88 % zum Diphenyl-nitrilimin-Addukt, dem 1.3-Diphenyl-Δ<sup>2</sup>-pyrazolin-dicarbonsäure(4.5)-dimethylester<sup>32)</sup>.



Nach dem gleichen Schema nehmen nicht nur α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen und Chinone, sondern auch CC-konjugierte Olefine verschiedenster Art das Diphenyl-nitrilimin auf. Besonders aktiv sind die „gespann-

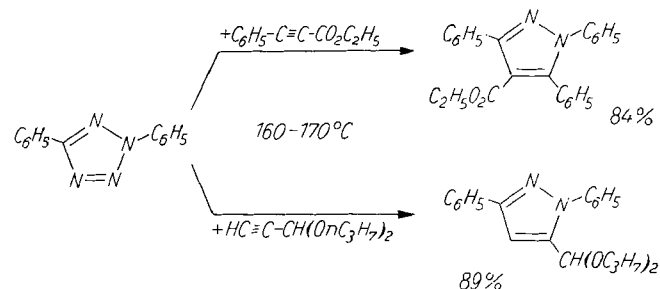


ten“ Doppelbindungen der Bicyclo-[2.2.1]-hepten-Abkömmlinge<sup>33)</sup>, deren Energiereichtum sich in einer anomal großen Hydrierungswärme kundtut. Eine bewährte Arbeitsmethode bietet die Thermolyse des Generators im

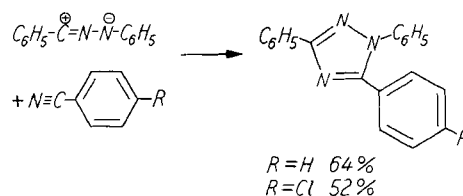
<sup>37)</sup> Die Umsetzung des Isodiazomethans mit Carbonsäure wurde von E. Müller u. D. Ludsteck, Chem. Ber. 87, 1887 [1954], studiert.

Überschuß des Mehrfachbindungssystems; dabei wird das Nitril-imin in situ abgefangen. Einige weitere Addukte, aus einem umfangreichen Material<sup>32)</sup> herausgegriffen, finden sich vorstehend mit Ausbeuteangaben aufgeführt.

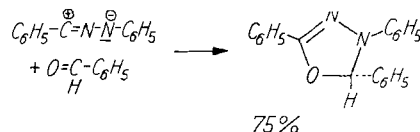
Die Additionsfähigkeit der CC-Dreifachbindung sei mit zwei Beispielen illustriert:



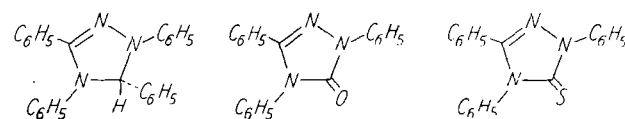
Das Vermögen, Nitrilimine zu addieren, ist nicht auf CC-Mehrfachbindungen beschränkt. Der Zerfall des 2.5-Diphenyl-tetrazols in Benzonitril liefert 1.3.5-Triphenyl-1.2.4-triazol<sup>32, 33, 38)</sup>.



Die Thermolyse in Benzaldehyd und seinen kernsubstituierten Derivaten führt zu Vertretern eines bislang unbekannten Ringgerüsts, des Δ<sup>2</sup>-1.3.4-Ox Diazolins<sup>32, 33)</sup>.

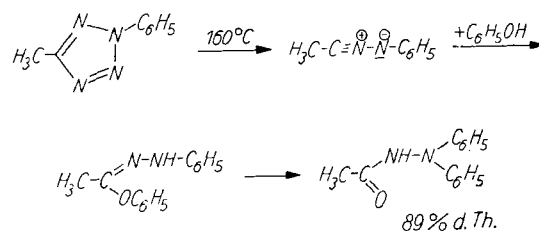


Den Addukten an Benzal-anilin (48%), Phenyl-isocyanat (73%) und Phenyl-senföl kommen nachstehende Konstitutionen zu<sup>32)</sup>.



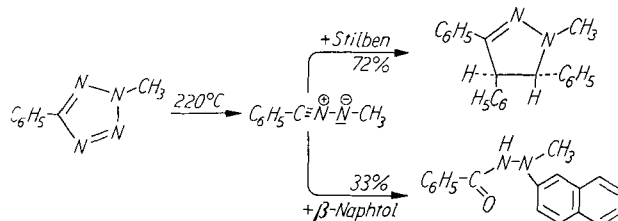
#### c) Thermolysen des 2-Phenyl-5-methyl- und 2-Methyl-5-phenyl-tetrazols

Beim Austausch des 5-ständigen Phenyls gegen Methyl wird der Temperaturbereich der spontanen Ringöffnung kaum verändert. Das entstehende C-Methyl-N-phenyl-nitrilimin vereinigt sich mit Benzonitril zu 1.5-Diphenyl-3-methyl-1.2.4-triazol; auch der Zerfall in Phenol entspricht der Erwartung<sup>32)</sup>.

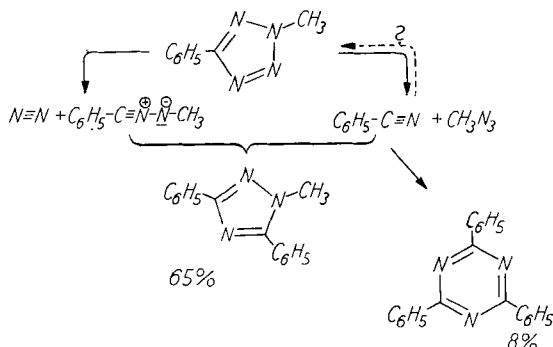


<sup>38)</sup> E. Müller u. D. Ludsteck, Chem. Ber. 88, 921 [1955], erhielten aus Diazomethyl-lithium mit Benzonitril das 3-Phenyl-1.2.4-triazol und mit Benzoylbromid oder Äthyl-benzoat das 2-Phenyl-1.3.4-oxdiazol. Möglicherweise bezieht sich die Analogie nicht auf den Chemismus der Ringschlußreaktion, da von den Autoren die Lithium-Verbindung verwendet wurde.

Dagegen erfordert die Thermolyse des 5-Phenyl-2-methyl-tetrazols eine um ca. 65 °C höhere Temperatur. Es ist nicht allzu überraschend, daß die Stabilisierung der anionischen Ladung auf dem Nitrilimin-Stickstoff durch benachbartes Phenyl energetisch bedeutsamer ist als die des Elektronen-Sextetts auf dem Kohlenstoff; trägt doch der zentrale Nitrilium-Stickstoff den größten Teil der positiven Ladung! Auch das C-Phenyl-N-methyl-nitrilimin ist noch aktiv in der 1.3-Addition, jedoch weisen zuweilen geringere Ausbeuten auf Nebenreaktionen<sup>32)</sup>.



Tatsächlich konkurriert mit der Nitrilimin-Bildung bei der recht hohen Temperatur von 220–230 °C bereits ein zweiter Zerfallsweg. Die Zersetzung des 2-Methyl-5-phenyl-tetrazols ohne Lösungsmittel führt nämlich zu 1-Methyl-3.5-diphenyl-1.2.4-triazol und 2.4.6-Triphenyl-1.3.5-triazin (Kyaphenin). Das letztere kann nur aus der Trimerisation des Benzonitrils hervorgegangen sein. Der unten formulierte Dualismus in der Thermolyse trägt auch der Bildung des Triazol-Körpers aus den Bruchstücken der beiden Zerfallsweg Rechnung<sup>32)</sup>.



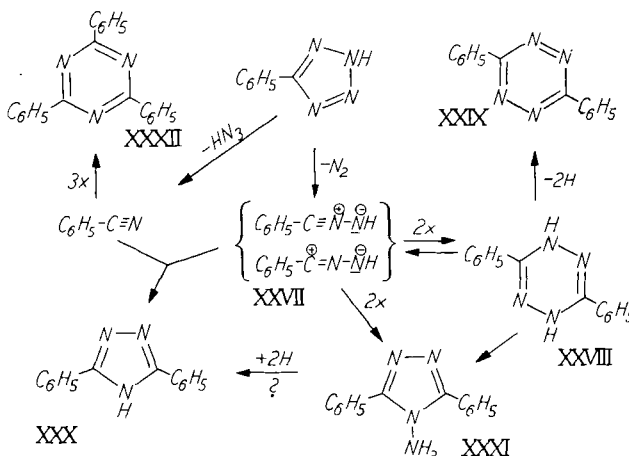
#### 4. Thermische Spaltungen des 5-Phenyl-tetrazols

Wenngleich die Acylierungsreaktionen von S. 364 den nucleophilen Charakter der Tetrazole dartun, treten die basischen Eigenschaften doch ganz hinter den sauren zurück, solange noch N-gebundener Wasserstoff vorhanden ist. Tetrazole sind Säuren etwa gleichen  $pK_a$ -Bereichs wie Carbonsäuren. Während das Kaliumsalz des 5-Phenyl-tetrazols noch bei 240 °C stabil ist, verpufft die freie Säure bei raschem Erhitzen auf 220 °C unter Feuererscheinung<sup>39)</sup>. W. Lossen und F. Statius<sup>40)</sup> beobachteten bei vorsichtigem Erwärmen der „Benzenyltetrazotsäure“ über den Schmelzpunkt (218 °C) eine Stickstoff-Entwicklung sowie Bildung von 3.5-Diphenyl-1.2.4-triazol (XXX) neben wenig 3.6-Diphenyl-1.2.4.5-tetrazin (XXIX).

Die Bearbeitung der Thermolyse des 5-Phenyl-tetrazols in verschiedenen Lösungsmitteln durch J. Sauer und M. Seidel in unserem Laboratorium<sup>41)</sup> brachte recht komplizierte Verhältnisse an den Tag; die völlige Entwirrung ist noch nicht gelungen. Es seien einige wesentliche Reaktionsabläufe diskutiert.

Eine Thermolyse in siedendem Mesitylen (78 h) als inertem Solvens gestattet die Isolierung von 28% 3.6-Diphenyl-dihydro-1.2.4.5-tetrazin (XXVIII), 26% 3.5-Diphe-

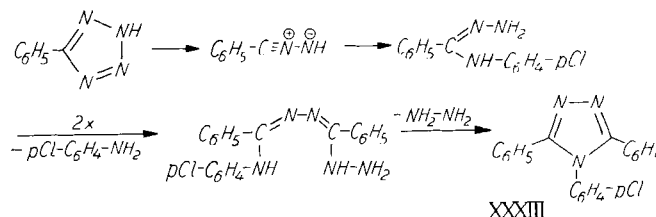
nyl-triazol (XXX), 12% Kyaphenin (XXXII) und 3% 3.6-Diphenyl-tetrazin (XXIX). Beim Zerfall in Phenoläthern oder basischen Lösungsmitteln treten daneben noch Stickstoffwasserstoffsäure und 4-Amino-3.5-diphenyl-1.2.4-triazol (XXXI) auf. Wenn man auch hier mit dem C-Phenyl-nitrilimin als Primärprodukt rechnet, führen zwei Wege der



Dimerisation zu XXVIII und XXXI; bei der Säurebehandlung geht XXVIII übrigens in XXXI über. Angesichts der Stabilität des Amino-triazols XXXI erscheint eine Reduktion zu XXX im Verlauf der Reaktion zweifelhaft. Eine 1.3-dipolare Addition von XXVII an Benzonitril würde der Bildung des Hauptprodukts XXX besser Rechnung tragen. Auch das Auftreten des Kyaphenins ist mit einem zweiten Weg der Tetrazol-Thermolyse, zu  $\text{HN}_3$  + Benzonitril führend, vereinbar.

Daß auch die Thermolyse des Diphenyl-dihydro-tetrazins XXVIII 31% Kyaphenin (XXXII), 6% Benzonitril und 27% 3.5-Diphenyl-triazol (XXX) zu fassen erlaubt, nimmt den oben skizzierten Schema die Eindeutigkeit. Selbst die Synthese von XXX in einer 1.3-Addition von XXVII an Benzonitril wird in Frage gestellt durch die Beobachtung, daß sich die Bildung von XXX beim Zerfall des 5-Phenyl-tetrazols in p-Tolunitril nur teilweise zugunsten des 3-Phenyl-5-p-tolyl-1.2.4-triazols unterdrücken läßt.

Die Thermolyse des 5-Phenyl-tetrazols in Anilin führt zu 63% d. Th. zu 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol. Die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel wird klar, wenn man p-Chloranilin wählt; für die Entstehung von 41% 3.5-Diphenyl-4-p-chlorphenyl-1.2.4-triazol (XXXIII) erscheint folgender Reaktionsweg möglich:



Weitere Experimente zur Klärung des Thermolysen-Ablaufs lohnen umso mehr, als die interessanten Wechselbeziehungen zwischen Amidinen, Triazolen und Tetrazinen seit 50 Jahren nicht mehr systematisch untersucht wurden. Die Arbeiten der alten Meister der organischen Stickstoff-Chemie sind ein Bergwerk, dessen Schätze der modernen theoretischen Chemie reichen Gewinn versprechen.

#### 5. Ringöffnungen 1-substituierter und 1.5-disubstituierter Tetrazole

R. Stollé und F. Henke-Stark<sup>42)</sup> beobachteten, daß das gegenüber Säuren sehr stabile 1-Phenyl-tetrazol in siedender 10-proz. Natronlauge rasch unter Stickstoff-Entbindung zerfällt; Ansäuern ergibt 83% d. Th. an N-Phenyl-

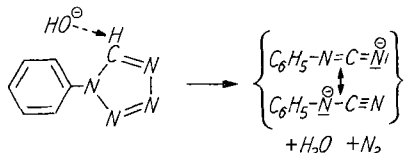
<sup>39)</sup> W. Lossen u. C. Lossen, Liebigs Ann. Chem. 263, 101 [1891].

<sup>40)</sup> W. Lossen u. F. Statius, ebenda 298, 91 [1897].

<sup>41)</sup> R. Huisgen, J. Sauer u. M. Seidel, unveröffentl.

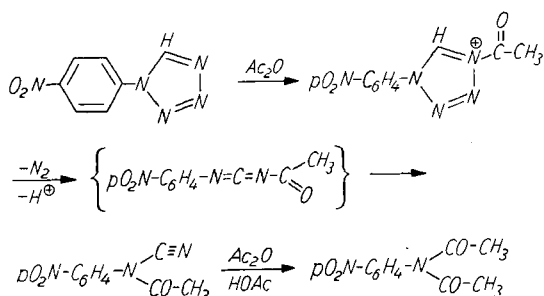
<sup>42)</sup> R. Stollé u. F. Henke-Stark, J. prakt. Chem. [2] 124, 261, 287, 290 [1930].

cyanamid. Die Thermolyse in siedendem Pyridin liefert das Cyanamid-Derivat sogar in 98% Ausbeute<sup>30)</sup>.

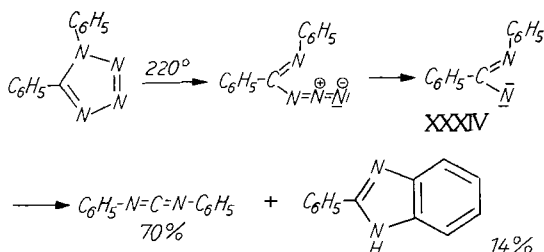


Wenn man annimmt, daß die Umwandlung mit dem Entzug des 5-ständigen Protons einsetzt, ist die Analogie mit dem Zerfall des Phenyl-pentazols vollkommen. Im Anion des Phenyl-cyanamids erkennt man ein Isosteres des Phenylazids.

Das Auftreten von 40% N-Phenyl-N'-acetyl-harnstoff nach Kochen des 1-Phenyl-tetrazols mit „wohl essigsäurehaltigem“ Acetanhydrid<sup>42)</sup> — die Nacharbeitung gelang uns allerdings nicht — spricht für eine N-Acyl-carbodiimid-Zwischenstufe. Versuche von H. J. Sturm<sup>30)</sup> stützen das intermediäre Auftreten dieser noch unbekannten Verbindungsklasse. 1-[p-Nitro-phenyl]-tetrazol liefert mit Acetanhydrid N-[p-Nitro-phenyl]-N-acetyl-cyanamid sowie als Folgeprodukte N-Acetyl- und N-Diacetyl-p-nitranilin. Die Stabilisierung des intermediären Carbodiimid-Abkömmlings wird somit durch Acyl-Wanderung erzielt:

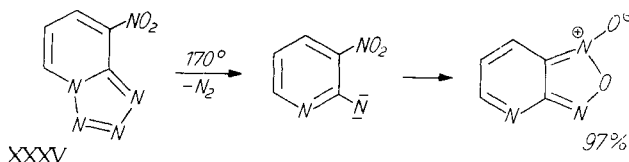


Nach P. A. S. Smith und E. Leon<sup>43)</sup> erleiden 1.5-Diaryl-tetrazole bei 220 °C einen interessanten Zerfall in Diaryl-carbodiimide und 2-Aryl-benzimidazole. Ob sich die Öffnung der beiden Bindungen des Tetrazol-Kerns gleichzeitig oder nacheinander vollzieht, harrt ebenso der Klärung wie das Auftreten des „Imido-azens“ XXXIV als definierter Zwischenstufe. Die treibende Kraft für die Abwanderung des Aryls vom Kohlenstoff an den Stickstoff ist die gleiche wie die der Beckmann-Umlagerung sowie des Hofmann- und Curtius-Abbaus, die auch formal vom Elektronen-Sextett am Stickstoff erzwungen werden.

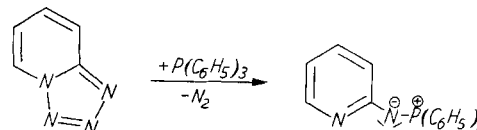


Die Säure-Katalyse bietet einen Anhaltspunkt für den primären Übergang in das Imidazid; wird doch bekanntlich die Stickstoff-Abgabe aus Aziden durch Säure beschleunigt. Erhitzen der 1.5-Diaryl-tetrazole in 85-proz. Phosphorsäure auf 165–200 °C liefert primäre Amine neben N<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>, vermutlich über das Carbodiimid bzw. dessen Protonaddukt als Zwischenstufe<sup>44)</sup>.

Im Pyrido-tetrazol XXXVI oder dem Pyrimido-tetrazol XXXVII begegnen uns 1.5-disubstituierte Tetrazol-Abkömmlinge, in denen der angelegierte aromatische Kern die Umlagerung zum Carbodiimid im Zuge der Thermolyse verhindert. Bei dem Pyrido-2.3-furoxan, das aus XXXV

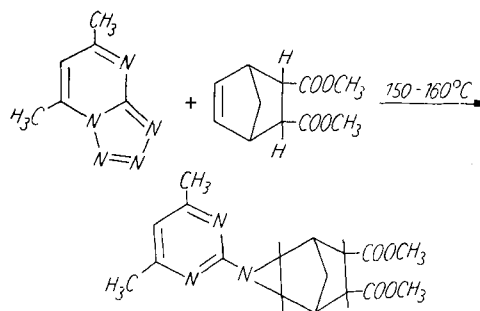
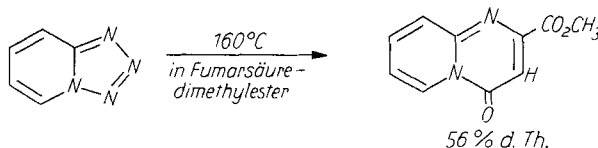
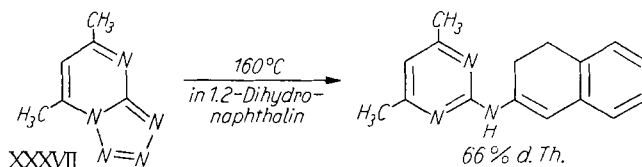


hervorgeht<sup>45)</sup> dürfte es sich um ein Stabilisierungsprodukt des intermediären „Imido-azens“ handeln. W. Kirmse fing die Zwischenstufe beim Zerfall des Grundkörpers XXXVI mit Triphenyl-phosphin<sup>46)</sup> ab.



XXXVI

Versuche des eigenen Laboratoriums zeigen die Fähigkeit der Zwischenstufe, mit ungesättigten Verbindungen in Wechselwirkung zu treten<sup>47)</sup>:



#### D. 1.2.3-Triazole und andere Azole

##### 1. Tautomerie von 5-Hydroxy- oder 5-Amino-1.2.3-triazolen mit Diazoalkanen

O. Dimroth<sup>48)</sup> entdeckte 1904, daß sich der aus Phenylazid und Malonester zugängliche 1-Phenyl-5-hydroxy-1.2.3-triazol-carbonsäureester-(4) (XXXVIII) und analoge Verbindungen zu gelben Neutralkörpern isomerisieren; letztere lassen sich mit Natriumalkoholat wieder in die Salze der 5-Hydroxy-triazole überführen. Die Neutralkörper

Dimethyl-tetrazols mit konz. Salzsäure bei 200 °C in 2 Methylamin + N<sub>2</sub> + CO<sub>2</sub>. Zur säurekatalysierten Thermolyse von 5-Amino-tetrazolen vgl. E. Lieber, R. A. Henry u. W. G. Finnegan, J. Amer. chem. Soc. 75, 2023 [1953].

<sup>45)</sup> J. H. Boyer, D. I. McCane, W. J. McCarville u. A. T. Tweedie, J. Amer. chem. Soc. 75, 5298 [1953].

<sup>46)</sup> W. Kirmse, Angew. Chem. 71, 537 [1959].

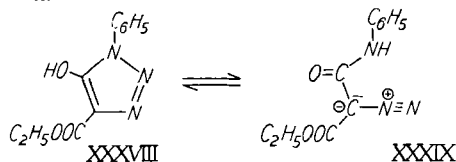
<sup>47)</sup> H. J. Sturm, u. R. Huisgen, unveröffentl.

<sup>48)</sup> O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. 335, 1 [1904]; 338, 143 [1905]; 373, 336 [1910].

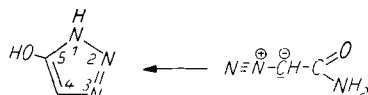
<sup>43)</sup> P. A. S. Smith u. E. Leon, J. Amer. chem. Soc. 80, 4647 [1958]; J. Vaughan u. P. A. S. Smith, J. org. Chemistry 23, 1909 [1958]. Vgl. W. Kirmse, Angew. Chem. 71, 537 [1959].

<sup>44)</sup> P. A. S. Smith, J. Amer. chem. Soc. 76, 436 [1954]. K. F. Schmidt, Friedländer 15, 333 [1930], beobachtete den Zerfall des 1.5-

wurden zunächst als Triazolone formuliert, später aber als offenkettige Abkömmlinge der Diazo-malonsäure gemäß XXXIX erkannt.



Das Gleichgewicht der Ring-Ketten-Tautomerie ist schon bei Raumtemperatur mobil. Seine Lage wird klar von der Mesomerie-Stabilisierung der aliphatischen Diazo-Verbindung diktiert. Das Diazo-acetamid geht zwar glatt in 5-Hydroxy-triazol über<sup>49)</sup> nach

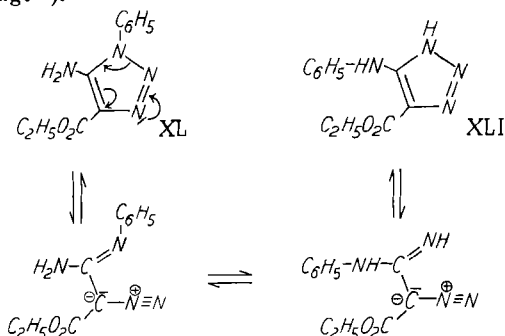


jedoch gelingt die Umkehrreaktion weder hier noch bei den 1-Phenyl- oder 1.4-Diphenyl-5-hydroxy-triazolen. Erst eine Carbonamid- oder, noch besser, eine Carbonester-Gruppe in Position 4 erzeugt ein freies Energie-Gefälle zugunsten der Diazo-Verbindung. Elektronen-anziehende Reste am Stickstoff des Diazo-malonester-amids steigern diesen Vorzug noch weiter. Die Tabelle 4 zeigt darüber hinaus noch die klare Korrelation zwischen Ringöffnungs-Geschwindigkeit und Gleichgewichtslage.

R	R'	$10^6 k_1$	$K = k_1/k_1'$
H—	—CO·NH <sub>2</sub>	3	2.26
H—	—CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,6	36
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub> —	—CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	26	118
pCH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	—CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	9400	120
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	—CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	10000	300
pBr—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	—CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	46000	555
pNO <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	—CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	600000	sehr groß

Tabelle 4. Tautomerie substituierter 5-Hydroxy-triazole mit offenkettigen Diazo-malonamiden in Äthanol bei 25 °C<sup>48)</sup>

Bei merklich höherer Temperatur (130 °C) setzt sich 1-Phenyl-5-amino-1.2.3-triazol-carbonsäureester-(4) (XL) mit der isomeren 5-Anilino-Verbindung XLI ins Gleichgewicht; auch die Abkömmlinge, die in Stellung 4 Wasserstoff, Phenyl oder Methyl tragen, sind zu dieser Tautomerie befähigt<sup>50)</sup>.



In Messungen dieses Tautomerie-Gleichgewichts fand eine berühmte Arbeit von O. Dimroth<sup>51)</sup> eine experimentelle Bestätigung der von van't Hoff abgeleiteten linearen Beziehung zwischen dem Konzentrations- und Löslichkeits-Verhältnis von Tautomeren bei Wechsel des Lösungsmittels.

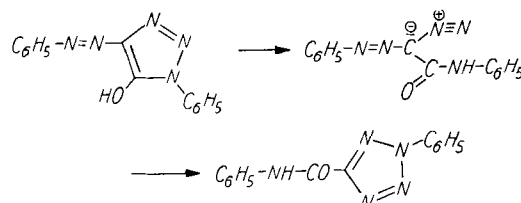
<sup>49)</sup> Th. Curtius u. J. Thompson, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 4140 [1906].

<sup>50)</sup> O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. 364, 183 [1908]; E. Lieber, T. S. Chao u. C. N. R. Rao, J. org. Chemistry 22, 654 [1957].

<sup>51)</sup> O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. 377, 127 [1910].

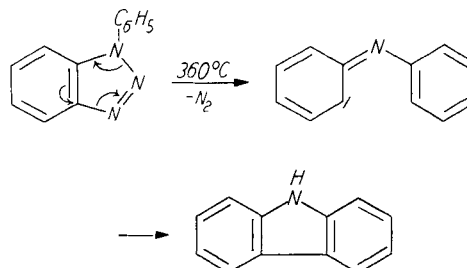
Der Chemismus der Isomerisierung steht in enger Beziehung zu der der 5-Hydroxy-triazole. O. Dimroth und W. Michaelis<sup>52)</sup> erkannten, daß eine wohl nur bescheidene Gleichgewichts-Konzentration an den Diazoalkanen, welche Amidin-Tautomerie zeigen, die Isomerisierung vermittelt. Die völlige Analogie zur Tautomerie der substituierten 5-Amino-tetrazole (S. 363) fand ihre Bestätigung in kinetischen Messungen von E. Lieber, C. N. R. Rao und T. S. Chao<sup>53)</sup>; auch der Substituenten-Einfluß ist gleichartig. Die Reaktion zeigt Säurekatalyse, da die Bildung des Amidinium-Kations die Ringöffnung erleichtert<sup>54)</sup>.

Die Isomerisierung des 1-Phenyl-4-benzolazo-5-hydroxy-triazols zum 2-Phenyl-tetrazol-carbonsäureanilid-(5) in siedendem Eisessig wird von C. Pedersen<sup>55)</sup> ebenfalls mit einer primären Ringöffnung interpretiert.

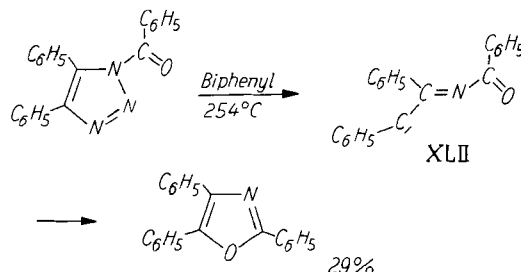


## 2. Thermolysen in der 1.2.3-Triazol-Reihe unter Stickstoff-Freisetzung

Der thermischen Spaltung der 1-Aryl-benzotriazole folgt eine intramolekulare elektrophile Kernsubstitution<sup>56)</sup>. Die drastischen Temperaturbedingungen dieser Graebe-Ullmannschen Carbazol-Synthese lehren, daß der Verlust an aromatischer Mesomerie bei der Öffnung des Triazol-Ringes nur schwach kompensiert wird.



Es erscheint verlockend, auch die so leichte Ringsprengung der 2-Acyl-tetrazole (S. 364) auf die 1.2.3-Triazol-Reihe zu übertragen. Erst bei um 200 °C höherer Temperatur gibt das 1-Benzoyl-4.5-diphenyl-triazol Stickstoff ab in Analogie zur 1.3.4-Oxiazol-Synthese wird hier 2.4.5-Triphenyl-oxazol gebildet<sup>32)</sup>.



Man wird nicht fehlgehen, die geringere Neigung zur Ringöffnung auf die im Vergleich zum N-Acyl-nitrilimin (XVII und XXI) kleinere Mesomerie-Stabilisierung des intermediären Acylimino-carbens (XLII) zurückzuführen; am Grundzustand von XLII sind nur Grenzformeln mit

<sup>52)</sup> O. Dimroth u. W. Michaelis, ebenda 459, 39 [1927].

<sup>53)</sup> E. Lieber, C. N. Rao u. T. S. Chao, J. Amer. chem. Soc. 79, 5962 [1957].

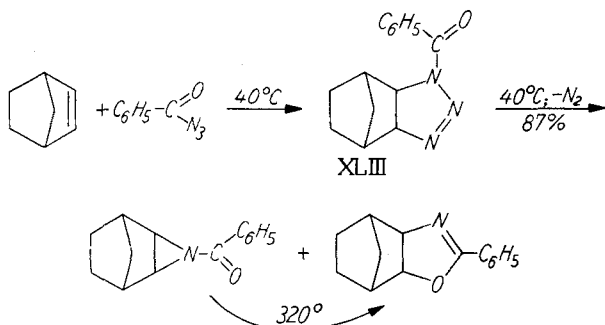
<sup>54)</sup> B. R. Brown, D. L. Hammick u. S. G. Heritage, J. chem. Soc. [London] 1953, 3820.

<sup>55)</sup> C. Pedersen, Acta chem. scand. 12, 1236 [1958].

<sup>56)</sup> C. Graebe u. F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. 297, 16 [1896].

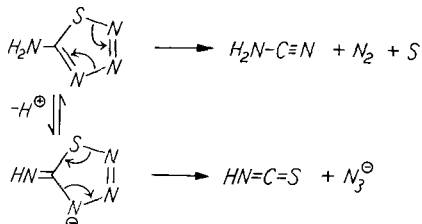
Sextett-Kohlenstoff beteiligt. Die Kompensation für den Verlust an Tetrazol-Mesomerie ist nur sehr unvollständig.

1-Benzoyl-4,5-dihydro-1,2,3-triazoline vom Typ XLIII, denen nur Acyl-triazolen-Mesomerie zukommt, zerfallen schon wenig oberhalb Raumtemperatur in N-Acyl-äthylenimine und die zugehörigen Oxazoline<sup>57</sup>).



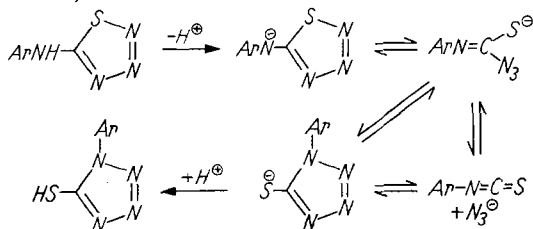
### 3. Ringöffnungen in der Thiotriazol-Reihe

Das von M. Freund und A. Schander<sup>58</sup>) bei der Diazotierung des Thiosemicarbazids erhaltene 5-Amino-thiotriazol zerfällt beim Erhitzen — in wässrigem Medium vollzieht sich die Umsetzung schon bei Raumtemperatur — in Schwefel, Stickstoff und Cyanamid.



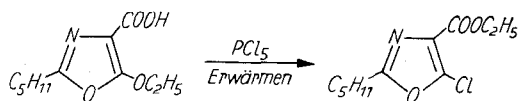
In Natronlauge oder auch beim Erwärmen in Benzylamin<sup>59</sup>) kommt daneben noch ein anderer, zu Rhodanwasserstoff und Azid-Ion führender Zerfall zum Zug.

Die aus Aryl-senfölen mit Stickstoffwasserstoffsäure gebildeten 5-Arylamino-thiotriazole gehen nach E. Lieber in alkalischem Medium zu 24–37% d.Th. in die 1-Aryl-tetrazol-5-thiole über; möglicherweise verläuft diese Isomerisierung über Senföle und Azid-Anion als Bruchstücke<sup>60, 61</sup>).

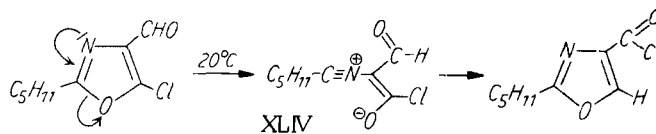


### 4. Andere Azole

Ohne Vollständigkeit anzustreben, seien einige weitere Öffnungs-Prinzipien von Azol-Ringen aufgezeigt. Nach der Behandlung der 2-Amyl-5-äthoxy-oxazol-carbonsäure-(4) mit Phosphorpentachlorid erhält man an Stelle des Säurechlorids den kernchlorierten Carbonester<sup>62</sup>).

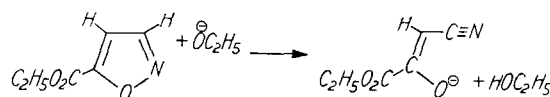


Einzelne solcher Umlagerungen vollziehen sich schon bei Raumtemperatur spontan:

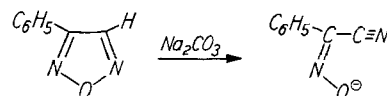


Man darf wohl das ringoffene, mit reichen Mesomerie-Möglichkeiten ausgestattete Nitrilium-Salz XLIV als Zwischenstufe vermuten<sup>63</sup>).

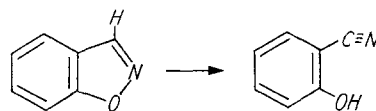
Der Gewinn an Bindungsenergie bei der Bildung der Nitril-Gruppe ist für weitere Ringsprengungen mitverantwortlich. Die Öffnung des Isoxazol-Ringes mit Alkalien führt zum Anion von  $\alpha$ -Cyan-Ketonen<sup>64</sup>); vielleicht findet die Heterolyse der NO-Bindung — der Verlust an  $\sigma$ -Bindungsenergie ist dabei recht klein — gleichzeitig mit dem Entzug eines Protons statt.



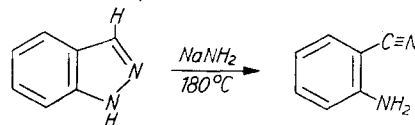
Die analoge Ringöffnung der Furazane führt zu Cyan-ketoximen<sup>65</sup>).



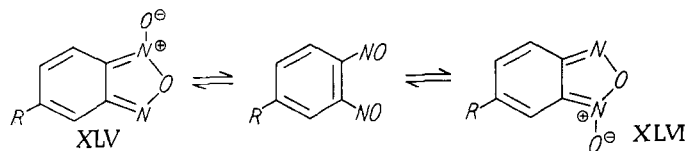
Bei dem kondensierten System des 4,5-Benz-isoxazols ist die Alkaliempfindlichkeit so groß, daß die Darstellung des Stammkörpers erst relativ spät gelang<sup>66</sup>); schon thermisch vollzieht sich die Isomerisierung zum Salicyl-nitril.



Selbst im Indazol findet sich, wenn auch in vermindertem Ausmaß, die Neigung zur Ringöffnung unter Bildung von o-Amino-benzonitril<sup>67</sup>):



Die Mißerfolge bei Versuchen zur Isolierung isomerer Benz-furoxane des Typs XLV und XLVI<sup>68</sup>) dürften wohl auf einer raschen Gleichgewichtseinstellung über die Dinroso-Verbindung beruhen<sup>69</sup>). Hier kompensieren also die mesomeren Effekte der Nitroso-Gruppen den Verlust an Furazan-Mesomerie.



Die bekannte Aufspaltung des Imidazol- und Benzimidazol-Kerns bei der Behandlung mit Benzoylchlorid und Natronlauge<sup>70</sup>)

<sup>58</sup>) M. J. S. Dewar: The Electronic Theory of Organic Chemistry, Clarendon Press, Oxford 1949, S. 87.

<sup>64</sup>) A. Quilico, Atti Accad. Naz. Lincei 15, 357 [1953]. Nach A. Quilico und C. Musante, Gazz. chim. ital. 72, 399 [1942], überführt schon Diäthylamin das 4-Nitro-5-methyl-isoxazol in das Salz des 1-Nitro-1-cyan-acetons.

<sup>65</sup>) A. Russanow, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3497 [1891].

<sup>66</sup>) H. Lindemann u. H. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 449, 63 [1926].

<sup>67</sup>) R. Huisgen, F. Wimmer u. K. Bast, unveröffentl.

<sup>68</sup>) Übersicht: J. V. R. Kaufman u. J. P. Picard, Chem. Reviews 59, 429 [1959].

<sup>69</sup>) D. L. Hammick, W. A. M. Edwardes u. E. R. Steiner, J. chem. Soc. [London] 1931, 3308.

<sup>70</sup>) E. Bamberger u. E. Berlé, Liebigs Ann. Chem. 273, 342 [1893].

<sup>57</sup>) R. Huisgen u. G. Müller, unveröffentl.

<sup>58</sup>) M. Freund u. A. Schander, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2500 [1896].

<sup>59</sup>) E. Lieber u. C. N. Pillai, J. org. Chemistry 22, 1054 [1957].

<sup>60</sup>) E. Lieber, C. N. Pillai u. R. D. Hites, Canad. J. Chemistry 35, 832 [1957].

<sup>61</sup>) E. Lieber u. J. Ramachandran, ebenda 37, 101 [1959].

<sup>62</sup>) J. W. Cornforth in: "The Chemistry of Penicillin", Princeton University Press, 1949, S. 721.

gehört wohl nicht zu den „echten“ Öffnungen aromatischer Ringe. Nach den Studien von O. Gerngross<sup>71)</sup> geht der Ringöffnung eine Hydroxyl-Addition an die Stellung 2 des 1.3-Dibenzoyl-imidazolium-Ions voraus.

Obwohl die Anregung mit ultraviolettem Licht den Energiebedarf selbst hoher Aktivierungsschwellen zu decken vermag, ist die Zahl der bekannten photochemischen Öffnungen aromatischer Ringe sehr begrenzt. Zu den wenigen Beispielen gehört die Photolyse der 1.2.3-Thiodiazole unter Stickstoff-Entbindung; W. Kirmse und L. Horner<sup>72)</sup> isolierten Umwandlungsprodukte eines intermediären Carbens.

<sup>71)</sup> O. Gerngross, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 1913 [1913].

<sup>72)</sup> W. Kirmse u. L. Horner, Liebigs Ann. Chem. 614, 4 [1958].

Mit aufrichtigem Dank an die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der chemischen Industrie für die Förderung der Arbeiten unseres Laboratoriums darf ich den an tüchtige Mitarbeiter verbinden: Dr. I. Ugi hat sich des Pentazol-Problems mit großer Selbständigkeit angenommen. Die Ringöffnungen in der Tetrazol- und Triazol-Reihe wurden mit Fleiß und großem Geschick von Dr. J. Sauer, M. Seidel und H. J. Sturm untersucht. Den European Research Associates, Brüssel, gebührt Dank für die Gewährung eines Stipendiums.

Eingegangen am 29. Februar 1960 [A 30]

## Lipoide der Mycobakterien\*)

### Chemische Struktur und biologische Wirkung

Von Prof. Dr. E. LEDERER

Institut de Biologie physicochimique, Paris

Bei den Lipiden der Mycobakterien lassen sich drei große Gruppen unterscheiden: Fette, Phospholipoide und Wachse. Es sind vor allem Ester verzweigter Fettsäuren mit Zuckern, Zuckeralkoholen, Glycerin und höhermolekularen, verzweigten, aliphatischen Alkoholen. Besonders interessante Substanzen sind der toxisch wirkende Cord-Faktor und die D-Wachse. Die Struktur des Cord-Faktors konnte durch Abbau und Synthese gesichert werden. Es handelt sich um ein Trehalose-6.6'-dimycolat. Molekulargewicht und Zusammensetzung der D-Wachse variieren mit dem Bakterienstamm, aus dem sie isoliert werden. Sie bestehen je zur Hälfte aus Mycolsäuren und einem stickstoffhaltigen Polysaccharid. Die D-Wachse humaner Stämme zeigen Adjuvanswirkung.

#### 1. Einleitung

Wird ein gesundes Tier mit Tuberkulose-Bakterien (*Mycobacterium tuberculosis*) infiziert, so treten nach einiger Zeit pathologische Veränderungen auf: die Bildung von Tuberkeln, eine verzögerte oder Tuberkulin-Allergie, Vergiftungs-Erscheinungen, vermehrte Bildung von Antikörpern und Resistenz gegen Neuinfektion. Der größte Teil dieser pathologischen Veränderungen geht auf Lipoid-Substanzen in den Bakterien zurück, deren chemische Struktur wir durch unsere 1947 begonnenen Untersuchungen teilweise aufklären konnten<sup>1)</sup>.

#### 2. Chemie der Lipide aus Mycobakterien

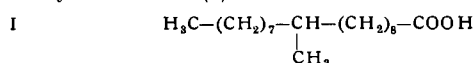
R. J. Anderson<sup>2)</sup> beschrieb zwischen 1926 und 1946 eine große Anzahl aus Tuberkel-Bakterien isolierter Lipide. Das wichtigste Ergebnis war dabei, daß die Mycobakterien im Gegensatz zu anderen niederen und höheren Organismen Fettsäuren mit langen, verzweigten Kohlenstoffketten synthetisieren.

#### Substanzen mit Methyl-Seitenketten

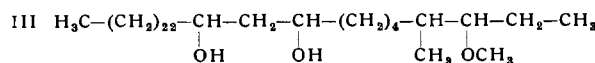
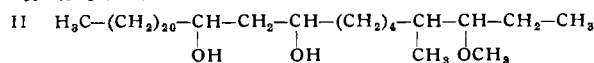
Die wichtigsten Verbindungen mit einer einzigen Methyl-Verzweigung sind Tuberculostearinsäure und Phthiocerol. Beiden schreibt man heute keine biologische Aktivität zu.

Die Tuberculostearinsäure ( $C_{19}H_{38}O_2$ ,  $F_p = 11^\circ C$ ) wurde von Anderson und Chargaff<sup>3)</sup> im humanen Stamm H 37 entdeckt. Sie findet sich in allen Mycobakterien-Stämmen. Nach Arbeiten von Spielman<sup>4)</sup>, Stållberg-Stenhagen<sup>5)</sup>, Prout, Cason, Ingersoll<sup>6)</sup> und

Linstead, Lunt, Weedon<sup>7)</sup> hat sie die Struktur einer  $\alpha(-)$ -10-Methyl-stearinsäure (I).



Das Phthiocerol ( $F_p = 72^\circ C$ ,  $[\alpha]_D = -5^\circ$ ) wurde 1934 von Stendal<sup>8)</sup> entdeckt. An seiner Strukturklärung arbeiteten Stodola und Anderson<sup>9)</sup>, Stenhagen und Stållberg-Stenhagen<sup>10)</sup>, Polgar<sup>11)</sup> und – in unserem Laboratorium – Demarteau-Ginsburg<sup>12)</sup>. Zunächst nahm man an, Phthiocerol sei einheitlich; eine genaue Analyse der Oxydationsprodukte ließ aber vermuten, daß es sich um ein Gemisch zweier homologer Glykole,  $C_{34}H_{70}O_3$  (II) und  $C_{36}H_{74}O_3$  (III), handelt.



Diese Vermutung ließ sich bestätigen, denn Phthiocerol konnte zu einem Kohlenwasserstoff, Phthioceran, reduziert werden, dessen Gaschromatogramm zwei Komponenten anzeigte: Die erste war identisch mit 4-Methyl-dotriacontan,  $C_{33}H_{68}$ , die zweite mit 4-Methyl-tetratriacontan,  $C_{35}H_{72}$ . Beide Verbindungen konnten durch Gaschromatographie isoliert und ihr Molekulargewicht durch Massenspektroskopie bestimmt werden<sup>13,14)</sup>.

Phthiocerol wird häufig von einigen ähnlichen Verbindungen begleitet, die wir Phthiocerolon, Phthiodiolon und Phthiotriol genannt haben<sup>15)</sup>. Phthiocerolon,  $C_{36}H_{74}O_3$ , besitzt eine Methoxyl-, eine Hydroxyl- und eine Carbonyl-Gruppe. Unveröffentlichte Versuche von Stenhagen zeigten, daß es die Gruppierung

<sup>7)</sup> R. P. Linstead, J. C. Lunt u. B. L. C. Weedon, J. chem. Soc. [London] 1950, 3331.

<sup>8)</sup> N. Stendal, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 198, 1549 [1936].

<sup>9)</sup> F. H. Stodola u. R. J. Anderson, J. biol. Chemistry 174, 467 [1936].

<sup>10)</sup> R. Ryhage, E. Stenhagen u. E. v. Sydow, Acta chem. scand. 10, 158 [1956]. S. Stållberg-Stenhagen u. E. Stenhagen, J. biol. Chemistry 173, 383 [1948].

<sup>11)</sup> J. A. Hall, J. W. Lewis u. N. Polgar, J. chem. Soc. [London] 1956, 3971; N. Polgar, ebenda 1954, 1011.

<sup>12)</sup> H. Demarteau-Ginsburg, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 243, 2169 [1956]; H. Demarteau-Ginsburg u. E. Lederer, ebenda 240, 815 [1955].

<sup>13)</sup> H. Demarteau-Ginsburg, E. Lederer, R. Ryhage, S. Stållberg-Stenhagen u. E. Stenhagen, Nature [London] 183, 1117 [1959].

<sup>14)</sup> E. Stenhagen, S. Stållberg-Stenhagen, R. Ryhage, L. Ahlquist u. E. v. Sydow, Ark. Kemi 14, 211, 247, 259 [1959].

<sup>15)</sup> H. Demarteau-Ginsburg, A. Ginsburg u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 12, 587 [1953].

\*) Erweiterte Fassung eines Vortrages beim Symposium der Academia dei Lincei, Varenna, Sept. 1958.

<sup>1)</sup> E. Lederer: Sur quelques problèmes chimiques concernant la tuberculose. Exposés de Biochimie médicale. Masson, Paris 1958.

<sup>2)</sup> R. J. Anderson, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 3, 145 [1939]; Harvey Lectures 35, 271 [1939]; Chem. Reviews 29, 225 [1941]; Yale J. Biol. Med. 15, 311 [1943].

<sup>3)</sup> R. J. Anderson u. E. Chargaff, J. biol. Chemistry 85, 77 [1929].

<sup>4)</sup> M. A. Spielman, J. biol. Chemistry 106, 87 [1934].

<sup>5)</sup> S. Stållberg-Stenhagen, Ark. Kemi, Mineralog. Geol., Ser. A 26, Nr. 12 [1948].

<sup>6)</sup> F. S. Prout, J. Cason u. A. W. Ingersoll, J. Amer. chem. Soc. 69, 1233 [1947]; 71, 298 [1949].