

**386. Hans Behringer und Karl Kohl: Über Tetrazole, I. Mitteil.: Die Synthese des 5-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-tetrazols und einiger Tetrazolyl-(5)-methylderivate\*)**

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität München]

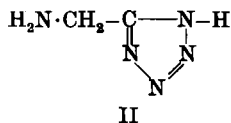
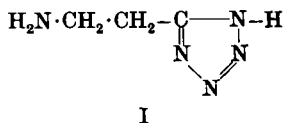
(Eingegangen am 24. August 1956)

Die Darstellung von 5-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-tetrazol (I), von 5-Hydroxy-, 5-Chlor- und 5-Aminomethyl-tetrazol sowie einiger funktio-neller Abkömmlinge durch „Azidierung“ der entsprechenden Nitrile mit Aluminiumazid wird beschrieben.

Die pharmakologische Untersuchung von Derivaten des Tetrazols erstreckte sich bisher, wie die Literatur zeigt, fast ausschließlich auf disubstituierte Abkömmlinge.

Cardiazol und einige seiner Homologen sind bekanntlich zentrale Kreislaufanaleptika<sup>1)</sup>, während andere 1,5-disubstituierte Tetrazole, darunter 5-Amino-tetrazole, sedative und selbst anästhetische Eigenschaften<sup>2)</sup> besitzen. 1-Phenyl-tetrazolyl-(5)-sulfonamid ist ein Inhibitor der Kohlensäureanhydrase<sup>3)</sup>. Das 1-Phenyl-5-dimethylaminoäthoxy-methyl-tetrazol wirkt, wie kürzlich von Ch. E. Cosgrove und R. A. La Forge<sup>4)</sup> festgestellt wurde, anhaltend blutdrucksenkend, während andererseits in 5-Stellung substituierte Tetrazole mit einer Dimethylaminoäthylgruppe am Ringstickstoff wiederum keine besonderen pharmakologischen Wirkungen erkennen ließen<sup>5)</sup>. U. W. sind bislang lediglich einige *N*(5)-Acylderivate des 5-Amino-tetrazols geprüft worden; ihnen soll am isolierten Herzen ein positiv inotroper und chronotroper Effekt zukommen<sup>6)</sup>.

Verbindungen, die den Tetrazolring über sein Kohlenstoffatom mit den „pharmakodynamischen Gruppen“<sup>7)</sup>  $-N-C-C-N-$  und  $-O-C-C-N-$  kombiniert enthalten (wobei eine C-N-Gruppierung auch als Ringelement fungieren kann) und am Ringstickstoff keine Substituenten tragen, sind bisher noch nicht hergestellt worden. Insbesondere sind die dem Histamin und seinen Derivaten entsprechenden Verbindungen vom Typ des 5-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-tetrazols (I) und auch des 5-Aminomethyl-tetrazols (II) noch unbekannt.



\* ) Der Inhalt der vorliegenden Abhandlung bildet einen Teil der Diplomarbeit von K. Kohl, München 1956.

<sup>1)</sup> B. Issekutz, M. Leinzinger u. E. Novak, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 177, 397 [1935]; E. G. Gross u. R. M. Featherstone, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 87, 291 [1946]; K. F. Schmidt (E. Bilhuber Inc.), Amer. Pat. 2029799 (vergl. auch C. 1935 I, 1738).

2) E. G. Gross u. R. M. Featherstone, J. Pharmacol. exp. Pathol. Pharmacol. 88, 353 [1946]; 92, 323, 330 [1948].

<sup>3</sup>) W. H. Miller, A. M. Dessert u. R. O. Roblin jr., J. Amer. chem. Soc. **72**, 4893 [1950]. <sup>4</sup>) J. org. Chemistry **21**, 196 [1956].

<sup>5</sup>) B. Elpern, J. Amer. chem. Soc. **75**, 661 [1953].

<sup>6</sup>) V. Ettel u. J. Nosek, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. **15**, 535 [1950] (C. 1951 II, 2600). <sup>7</sup>) P. P. Koelzer, Z. Naturforsch. **5b**, 1 [1950].

7) P. P. Koelzer, Z. Naturforsch. **5b**, 1 [1950].

Zum Aufbau solcher 5-Alkyl-tetrazole, welche im Alkylrest noch weitere Substituenten tragen, stand für präparative Zwecke bisher nur die Umsetzung geeignet substituierter aliphatischer Nitrile mit Stickstoffwasserstoffsäure im Bombenrohr bei Temperaturen von 150° nach J. S. Mihina und R. M. Herbst<sup>8)</sup> zur Wahl. Die zur Darstellung von 5-Aryl-tetrazolen bewährte Methode, welche sich der Reaktion der Hydrazine mit Salpetriger Säure bedient, läßt sich in der aliphatischen Reihe nicht mehr zufriedenstellend anwenden. Die Herstellung der Ausgangsamidrazone aus den Iminoäthern ist, wie aus den Angaben von W. Oberhammer<sup>9)</sup> hervorgeht, von mehreren, hier in hohem Maße störenden Nebenreaktionen begleitet. Die von J. v. Braun und W. Rudolph<sup>10)</sup> an vielen Beispielen erprobte Reaktion von Imidchloriden (vorzugsweise) mit (freier) Stickstoffwasserstoffsäure ist bis jetzt ausschließlich zur Synthese von 1,5-Diaryl-, Dialkyl- und Alkylaryl-tetrazolen angewandt worden, obwohl v. Braun, allerdings ohne nähere Beschreibung, die Umsetzung von *N*-Dichlorphosphoryl-imidchloriden von der Art des Chlor- und Dichlor-acetimidchlorids,  $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CCl}(\text{N}-\text{POCl}_2)$ , mit  $\text{HN}_3$  zu entsprechenden Tetrazolen mit unbesetzter 1-Position gefunden hat<sup>11)</sup>.

Wir haben zur Synthese der eingangs erwähnten Klasse von 5-substituierten Tetrazolen mit freier 1-Stellung von der, im hiesigen Laboratorium von E. Wiberg und H. Michaud<sup>12)</sup> \*) am Beispiel des 5-Phenyl-tetrazols aufgefundenen, „Azidierung“ von Nitrilen mit Aluminiumazid Gebrauch gemacht. Mit diesen Untersuchungen soll gleichzeitig auch der Anwendungsbereich des neuen Verfahrens abgegrenzt werden.

Gegenüber der Darstellungsweise der Tetrazole aus Nitrilen und freier Stickstoffwasserstoffsäure vermeidet man bei der neuen Synthese das unbequeme Arbeiten mit der giftigen Säure, die hohe Reaktionstemperatur und die überaus langen Reaktionszeiten. Der Nachteil des Azidierungsverfahrens, daß nur ein Drittel der Azidreste des  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$  ausnutzbar ist, ließ sich deshalb tragen, zumal das Aluminiumazid in einfachster Weise in situ aus Aluminiumchlorid und Natriumazid erzeugt wird und in Tetrahydrofuran gefahrlos gehandhabt werden kann.

5-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-tetrazol (I) erhielten wir als Hydrochlorid durch Azidierung von  $\beta$ -Phthalimido-propionitril und nachfolgender Abspaltung des Phthalylrestes nach H. R. Ing und R. H. F. Manske<sup>13)</sup>, 5-Aminomethyl-tetrazol-hydrochlorid auf die gleiche Weise aus Acetursäurenitril durch einfache saure Verseifung des zuerst entstehenden Acetaminomethyl-tetrazols in guten Ausbeuten.

Zur Darstellung des 5-Chlormethyl-tetrazols (welches J. v. Braun schon in Händen gehabt zu haben scheint (vergl. dazu l. c. <sup>11)</sup>)) wurde zunächst 5-Hydroxymethyl-tetrazol aus Methoxyacetonitril über Methoxymethyl-tetrazol und Spaltung des letzteren mit Bromwasserstoffsäure hergestellt. Ging man vom Acetoxy-acetonitril aus, so fiel bei der Aufarbeitung der Azidierungsansätze mit verdünnten Säuren unmittelbar der gesuchte Alkohol an, der mit Thionylchlorid glatt das 5-Chlormethyl-tetrazol lieferte.

<sup>8)</sup> J. org. Chemistry 15, 1082 [1950]; vergl. das Übersichtsreferat von F. R. Benson, Chem. Reviews 71, 1 [1947]. <sup>9)</sup> Mh. Chem. 63, 285 [1933].

<sup>10)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 264 [1941]. <sup>11)</sup> Angew. Chem. 47, 615 [1934].

<sup>12)</sup> Z. Naturforsch. 9b, 496 [1954].

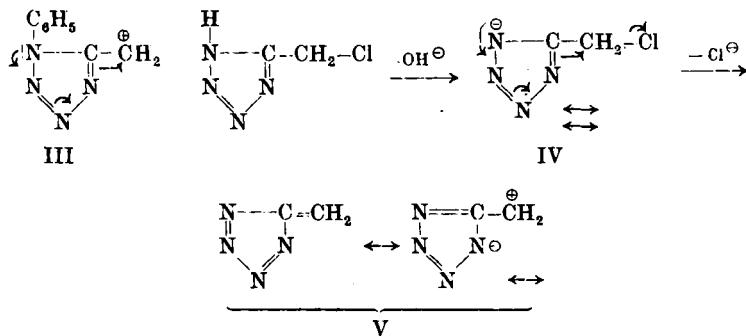
\*) Herrn Prof. Dr. E. Wiberg danken wir für das freundliche Interesse an diesen Arbeiten. <sup>13)</sup> J. chem. Soc. [London] 1926, 2348.

Die gelungene Azidierung von Cyanameisensäure-äthylester und von Acetoxymandelsäurenitril zeigt, daß nicht nur Amidnitrile sondern auch Nitrilester der Azidierungsreaktion zugänglich sind. Im ersteren Fall erhielten wir Tetrazol-carbonsäure-(5)-äthylester, neben Tetrazol. Letzteres entsteht aus der instabilen Tetrazol-carbonsäure-(5) bei der Aufarbeitung. Das Mandelsäurenitril-Derivat liefert das Phenyl-tetrazolyl-(5)-carbinol.

Im 5-Chlormethyl-tetrazol läßt sich mit Natriumjodid das Chlor leicht gegen Jod austauschen, überschüssige wäßrige Natronlauge liefert 5-Hydroxymethyl-tetrazol zurück. Mit den Natriumalkoholaten des Dimethyl- und Diäthylaminoäthanol erhielten wir die zugehörigen, möglicherweise pharmakologisch interessanten Dialkylaminoäthyläther des 5-Hydroxymethyl-tetrazols. Damit dürfte aber die Verwendung der Halogenmethyltetrazole für die Herstellung noch anderer Tetrazolyl-(5)-methyl-Derivate nicht erschöpft sein.

Hinsichtlich der Richtung der Spaltung des 5-Methoxymethyl-tetrazols mit HBr und der rasch erfolgenden Substitution des Chlors mit Alkalijodid besteht völlige Übereinstimmung mit den analogen Reaktionen der entsprechenden 1-phenylsubstituierten Verbindungen, welche letztere von R. M. Herbst<sup>14)</sup> und E. D. Amstutz<sup>15)</sup> genauer verfolgt wurden. Der Chemismus der erwähnten Reaktionen gleicht ganz dem typischer Alkyläther bzw. Alkylhalogenide und nicht dem von Benzyläthern oder Benzylhalogeniden. Amstutz sieht den Grund für diesen auffallenden Unterschied der von ihm untersuchten 1-Phenyl-tetrazolymethyl-Derivate, gegenüber den strukturell doch so ähnlichen Benzylderivaten, in der dem Tetrazolringsystem fehlenden Tendenz, Elektronen zur Stabilisierung eines Carboniumkations (III) zur Verfügung zu stellen. Er nimmt deshalb an, daß z. B. die Substitutionsreaktion durch Jodid einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus gehorcht.

Bei Reaktionen in basischem Milieu ergibt sich zwischen dem am Ringstickstoff substituierten Verbindungen und den freien NH-Säuren eine Verschiedenheit, insofern bei den letzteren Tetrazolat-Anionen (IV) vorliegen müssen. Eine bimolekulare, nucleophile Substitution an diesen hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Es ist gut möglich, daß statt dessen die gegenüber IV reaktionsfähige Zwischenstufe des „Methylentetrazols“ (V) durchlaufen wird:



<sup>14)</sup> E. K. Harvill, R. M. Herbst u. E. G. Schreiner, J. org. Chemistry 17, 1597 [1952].

<sup>15)</sup> C. R. Jacobson, A. B. Kerr jr. u. E. D. Amstutz, J. org. Chemistry 19, 1909 [1954]; C. R. Jacobson u. E. D. Amstutz, ebenda 18, 1183 [1953].

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir ergebenst für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen, Herrn H. Geyer und Fr. D. Graff für die Ausführung der Analysen.

### Beschreibung der Versuche\*)

#### 1. Hydrochlorid des 5-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-tetrazols (I)

a)  $\beta$ -Phthalimido- $\alpha$ -tetrazolyl-(5)-äthan: Zur kräftig gerührten Suspension von 50 g  $\beta$ -Phthalimido-propionitril (0.25 Mol) und 50 g Natriumazid (0.75 Mol) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran fügte man 35 g wasserfreies Aluminiumchlorid (0.26 Mol), gelöst in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran, und kochte 18 Stdn. unter Rückfluß und Rühren. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ccm verd. Salzsäure versetzt, noch 2 Stdn. weitergerührt, i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft und der feste Rückstand mit Aceton extrahiert. Es empfiehlt sich zwischendurch abzufiltrieren, da die Substanz in Aceton nur mäßig löslich ist und so starkes Stoßen eintritt. Aus Amylacetat wurden farblose Nadelchen vom Schmp.  $241^\circ$  erhalten. Ausb. 48 g (80% d. Th.).

$C_{11}H_9O_2N_5$  (243.2) Ber. C 54.32 H 3.73 N 28.79 Gef. C 54.86 H 3.67 N 27.78

b) 5-[ $\beta$ -Amino-äthyl]-tetrazol-hydrochlorid: 24.3 g  $\beta$ -Phthalimido- $\alpha$ -tetrazolyl-(5)-äthan (0.1 Mol) wurden mit 7 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat (0.11 Mol) und 200 ccm absol. Alkohol  $2\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Lösung des Tetrazols schied sich alsbald eine farblose Kristallmasse aus. Hierauf wurde der Alkohol i. Vak. größtenteils abdestilliert, 100 ccm verd. Salzsäure zugefügt und  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgefallenen Phthalazin abgenutscht und das gelbe, sauer reagierende Filtrat auf dem Wasserbade i. Vak. zur Trockene verdampft. Zur Entfernung des überschüss. Hydrazin-hydrochlorids wurde mehrere Male aus absol. Alkohol umkristallisiert. Schmp.  $132^\circ$ ; Ausb. 12.7 g (85% d. Th.).

$C_3H_7N_5 \cdot HCl$  (149.6) Ber. C 24.09 H 5.39 N 46.82 Gef. C 24.13 H 5.32 N 46.27

#### 2. Hydrochlorid des 5-Aminomethyl-tetrazols (II)

a) 5-Acetaminomethyl-tetrazol: 1.75 g Acetursäurenitril (0.018 Mol) wurden mit 4 g Natriumazid (0.06 Mol) und 20 ccm absol. Tetrahydrofuran wie oben verrührt, dazu die Lösung von 3 g wasserfreiem Aluminiumchlorid (0.22 Mol) in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben, 18 Stdn. unter Rühren auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten mit 10 ccm verd. Salzsäure versetzt, i. Vak. zur Trockene eingedampft und anschließend mit Aceton extrahiert. Nach dem Verdampfen des Acetons wurde der feste Rückstand dreimal aus Amylacetat umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp.  $164^\circ$ ; Ausb. 2.1 g (84% d. Th.).

$C_4H_7ON_5$  (141.1) Ber. N 49.63 Gef. N 49.00

b) 5-Aminomethyl-tetrazol-hydrochlorid: 3.5 g 5-Acetaminomethyl-tetrazol (0.025 Mol) wurden mit 30 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß gekocht und anschließend i. Vak. zur Trockene eingedampft. Die hinterbliebene gelbe, glasig-feste Masse wurde mit Äther angerieben und schließlich einige Male aus absol. Alkohol umkristallisiert. Die schwach bräunlichen Kristalle schmolzen bei  $143^\circ$ . Ausb. 2.95 g (85% d. Th.).

$C_2H_5N_5 \cdot HCl$  (135.6) Ber. C 17.72 H 4.46 N 51.66 Gef. C 18.00 H 4.34 N 51.87

#### 3. 5-Chlormethyl-tetrazol

a) 5-Methoxymethyl-tetrazol: Wie unter 1a) beschrieben, aus 35.5 g Methoxy-acetonitril (0.5 Mol), 38 g Natriumazid (1.5 Mol) in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran und 70 g  $AlCl_3$  (0.52 Mol) in 550 ccm absol. Tetrahydrofuran. Nach 25stdg. Kochen wurde mit 100 ccm verd. Salzsäure versetzt und noch 1 Stde. weitergerührt. Der Aceton-extrakt hinterließ ein allmählich kristallisierendes Öl, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform bei  $99-100^\circ$  schmolz. Ausb. 53 g (93% d. Th.).

$C_3H_6ON_4$  (114.1) Ber. N 49.10 O 14.02 Gef. N 48.76 O 13.75

\*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

## b) 5-Hydroxymethyl-tetrazol

α) 11.4 g 5-Methoxymethyl-tetrazol (0.1 Mol) wurden mit 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure (*d* 1.49) versetzt, die gelbe Lösung 30 Min. schwach im Sieden gehalten, dann die überschüss. Bromwasserstoffsäure i. Vak. abdestilliert, wobei ein gelbes Öl hinterblieb, das bald zu einer rotbraunen krist. Masse erstarrte. Diese lieferte, mehrmals aus Amylacetat umkristallisiert, weiße Nadelchen vom Schmp. 175°. Ausb. 4.9 g (49% d. Th.).

$C_2H_4ON_4$  (100.1) Ber. C 24.00 H 4.03 N 55.98 Gef. C 23.89 H 3.98 N 55.87, 56.23

β) Wie unter 1a) beschrieben, wurden zu 69.3 g Acetoxyacetonitril (0.7 Mol), 146 g Natriumazid (2.25 Mol) und 200 ccm absol. Tetrahydrofuran, 107 g  $AlCl_3$  (0.8 Mol) in 1000 ccm absol. Tetrahydrofuran auf einmal zugegeben. Nach 24stdg. Erhitzen wurde kalt mit Salzsäure (1:1) stark angesäuert, 1–2 Stdn. gerührt, i. Vak. zur Trockene gedampft und der feste Rückstand zur Entfernung der anorgan. Salze im Soxhlet mit Essigester erschöpfend extrahiert (etwa 1–2 Tage). Zur Weiterverarbeitung fiel dann ein bereits genügend reines Produkt an. Der Misch-Schmp. mit der vorher beschriebenen Substanz war ohne Depression. Ausb. 55 g (79% d. Th.).

c) 5-Chlormethyl-tetrazol: 25 g 5-Hydroxymethyl-tetrazol (0.25 Mol) gaben mit 150 ccm Thionylchlorid  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Wasserbade bei 50–60° unter starker HCl- und  $SO_2$ -Entwicklung eine gelbbraune klare Lösung. Das überschüss. Thionylchlorid wurde i. Vak. auf dem Wasserbad abdestilliert, wobei ein braunes Öl hinterblieb, das sehr schnell zu einer hellbraunen Kristallmasse erstarrte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle vom Schmp. 85°; Ausb. 21.8 g (74% d. Th.).

$C_2H_3N_3Cl$  (118.5) Ber. C 20.26 H 2.55 N 47.27 Gef. C 20.30 H 2.73 N 47.02, 47.82

5-Hydroxymethyl-tetrazol aus 5-Chlormethyl-tetrazol: 1.2 g 5-Chlormethyl-tetrazol (0.01 Mol), in 10 ccm Wasser gelöst, wurden mit einer Lösung von 1 g NaOH (0.025 Mol) in 10 ccm Wasser auf dem Dampfbade erhitzt, wobei gelindes Sieden eintrat. Dann wurde noch 1 Stde. weitererhitzt, anschließend die gelbe, alkalisch reagierende, klare Flüssigkeit mit 3 ccm konz. Salzsäure angesäuert und i. Vak. auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft. Der farblose Rückstand wurde mit Isoamylacetat ausgekocht. Die ausfallenden, farblosen Nadelchen erwiesen sich nach dem Umkristallisieren aus Isoamylacetat, nach Schmp. und Misch-Schmp., als identisch mit 5-Hydroxymethyl-tetrazol. Ausb. 530 mg (53% d. Th.).

5-Methoxymethyl-tetrazol aus 5-Chlormethyl-tetrazol: 2.4 g (0.02 Mol) 5-Chlormethyl-tetrazol, in 10 ccm Methanol gelöst, wurden mit einer Lösung von 5.6 g KOH (0.1 Mol) in 40 ccm Methanol  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht, die gelbe Lösung vom ausgeschiedenen KCl heiß abgenutscht und das gelbe Filtrat i. Vak. bei Zimmertemperatur eingedampft. Die hinterbleibende gelbe, stark alkalisch reagierende Flüssigkeit wurde mit verd. Salzsäure auf  $p_H$  5 gebracht und die klare, gelbe Lösung mehrmals ausgeäthert. Die farblose Ätherschicht hinterließ nach dem Abdampfen Nadeln, die, aus Benzol umkristallisiert, sich nach Schmp. und Misch-Schmp. als 5-Methoxymethyl-tetrazol erwiesen.

4. Tetrazol-carbonsäure-(5)-äthylester: Zu 4.95 g Cyanameisensäure-äthylester (0.05 Mol) und 15 g Natriumazid (0.23 Mol) in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran wurde unter Rückfluß und heftigem Rühren die Lösung von 7.5 g wasserfreiem Aluminiumchlorid (0.05 Mol) in 70 ccm absol. Tetrahydrofuran gegeben und 20 Stdn. gekocht; nach dem Erkalten wurde mit 100 ccm 2*n* HCl versetzt und bei ca. 50° noch 1 Stde. weitergerührt. Die rote Lösung wurde anschließend mit Äther längere Zeit perfortiert. Der Äther hinterließ nach dem Verjagen Kristalle, die i. Hochvak. sublimiert wurden. Auf diese Weise wurde das gebildete Tetrazol und der Tetrazolcarbonsäureester vom Nebenprodukt Oxalsäuremonoamid, das zurückblieb, getrennt. Letzteres, aus Alkohol umkristallisiert, schmolz, wie in der Literatur angegeben, bei 210°. Das Sublimat wurde dann mit Benzol ausgekocht, aus welchem sich farblose Kristalle vom Schmp. 77–80° abschieden. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Benzol und anschließender Hochvak.-Sublimation schmolzen sie bei 87–88°. Es handelte sich also um Tetrazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

$C_4H_6O_2N_4$  (142.1) Ber. C 33.80 H 4.25 N 39.43 Gef. C 33.56 H 4.02 N 40.85

Der in Benzol unlösliche Rückstand des Sublimats erwies sich nach der Reinigung nach Schmp. und Misch-Schmp. als Tetrazol.

5. Phenyl-tetrazolyl-(5)-carbinol: 35 g Acetoxymandelsäurenitril (0.2 Mol) und 40 g Natriumazid (0.6 Mol) wurden mit 120 ccm absol. Tetrahydrofuran verrührt und dazu die Lösung von 28 g  $\text{AlCl}_3$  (0.2 Mol), in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran, gegeben, dann 1 Stde. bei Normaltemperatur gerührt, wobei unter schwacher Erwärmung allmählich Verfärbung eintrat. Nun wurde unter kräftigem Rühren noch 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten mit 100 ccm verd. Salzsäure versetzt und noch 1 Stde. bei Zimmertemperatur weitergerührt, die orange Lösung (mit anorg. Bodenkörper) dann i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht. Zur Abtrennung von den anorganischen Beimengungen wurde einmal mit 500 und zweimal mit je 250 ccm Aceton ausgekocht. Die heiß filtrierte, roten Acetonlösungen hinterließen eine braune Masse, die aus einem Gemisch gleicher Teile Essigester und Ligroin mehrmals umkristallisiert wurde; Schmp.  $159^\circ$ . Ausb. 28 g (80% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{ON}_4$  (176.2) Ber. C 54.53 H 4.58 N 31.80 Gef. C 54.40 H 4.76 N 31.10

6. 5-Jodmethyl-tetrazol: Zu der Lösung von 6 g 5-Chlormethyl-tetrazol (0.05 Mol) in 50 ccm Methanol wurden 10.5 g NaJ (0.07 Mol) gegeben. Die fast klare Lösung kochte man 3 Stdn. auf dem Dampfbade unter Rückfluß, filtrierte nach Erkalten vom ausgeschiedenen Kochsalz und brachte i. Vak. auf dem Dampfbade zur Trockene; aus Benzol Schmp.  $140^\circ$ . Ausb. 6.5 g (60% d. Th.).

$\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4\text{J}$  (210.0) Ber. C 11.44 H 1.44 N 26.68 Gef. C 11.57 H 1.43 N 26.59

7. 5-[ $\beta$ -Dimethylamino-äthoxymethyl]-tetrazol-hydrochlorid: Zu 2.25 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthanol (0.025 Mol) in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran wurden 0.5 g Natrium (0.022 Mol) gegeben; zur völligen Umsetzung wurde zuletzt noch einige Zeit auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt, wobei sich das farblose Natriumalkoholat flockenartig ausschied. Nach beendeter Wasserstoff-Entwicklung ließ man im Verlaufe von 70 Min. eine Lösung von 1.2 g 5-Chlormethyl-tetrazol (0.01 Mol) in 35 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran zum siedenden Reaktionsgemisch zutropfen und erhitzte die entstandene milchige Suspension noch weitere 4 Stdn. auf dem Dampfbad unter Rückfluß. Das gelbe Gemisch (mit Bodenkörper) gab nach dem Versetzen mit 25 ccm Wasser eine klare Lösung, bei weiterem Wasserzusatz bildete sich schließlich eine farblose Tetrahydrofuranschicht und eine schwere, alkalisch reagierende wäßrige Schicht. Das Ganze wurde öfters mit je 20 ccm Äther ausgeschüttelt, um das überschüssige  $\beta$ -Dimethylamino-äthanol zu entfernen. Nach dem Ansäuern mit 5 ccm konz. Salzsäure wurde i. Vak. zur Trockene eingedampft und der farblose Rückstand mehrmals mit Isopropylalkohol ausgekocht. Nach dem Einengen schieden sich Kristalle aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol farblose Nadelbüschel bildeten. Schmp.  $151-152^\circ$ ; Ausb. 1.4 g (65% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}_5 \cdot \text{HCl}$  (207.7) Ber. N 33.81 Gef. N 34.96

8. 5-[ $\beta$ -Diäthylamino-äthoxymethyl]-tetrazol-hydrochlorid wurde mit 3 g  $\beta$ -Diäthylamino-äthanol (0.025 Mol), wie unter 7. beschrieben, dargestellt. Nach weiterem 5stdg. Kochen wurde wie dort aufgearbeitet. Farblose Kristalle vom Schmp.  $121^\circ$  (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}_5 \cdot \text{HCl}$  (235.8) Ber. C 40.76 H 7.70 N 29.71 Gef. C 40.35 H 7.54 N 29.15