

2-Phenylmercapto-7H-azepin (IX): 2.0 g *Dibenzamil* (IV, 10.9 mMol) wurden in der Lösung von 1.40 g Ätznatron (35 mMol) und 6 ccm *Thiophenol* (59 mMol) in 50 ccm Alkohol 10 Stdn. unter N₂ rückfließend gekocht. Nach 2tägig. Aufbewahren im Kühlschrank wurde der Alkohol i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Wasser durchgerieben und abgesaugt. Aus Äthanol kristallisierten 1.66 g fast farbl. Nadeln (76% d. Th.), die nach mehrfachem Umlösen aus Alkohol/Essigester bei 117–118° schmolzen.

C₁₂H₁₁NS (201.3) Ber. C 71.60 H 5.51 N 6.96 S 15.93
Gef. C 71.37 H 6.02 N 6.85 S 16.50

Von den UV-Maxima (in Äthanol) bei 205 mμ (log ε = 4.24) und 255 mμ (log ε = 3.86) ist das letztere gegenüber IV beachtlich nach kürzeren Wellen verschoben.

HANS BEHRINGER und WOLFRAM GRIMME¹⁾

Tetrazole, II²⁾

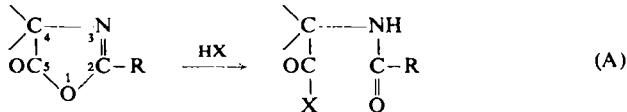
Über die Azidolyse der Oxazolone-(5)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 29. Juni 1959)

Bei der Ringaufspaltung gesättigter und ungesättigter Azlactone mit Stickstoffwasserstoffsäure entstehen α-[Tetrazolyl-(1)-propion- bzw. -acrylsäuren (XIV bzw. VII), deren Konstitution sichergestellt wird. Bei 2-Aryl-4-arylidenoazolonen-(5) mit *para*-ständigen Nitrogruppen in den aromatischen Ringen tritt diese Reaktion zugunsten einer anderen zurück.

Bei einer Vielzahl von Reaktionen gesättigter und ungesättigter Azlactone mit nucleophilen Partnern greifen diese am Carbonylkohlenstoffatom an; unter Ringöffnung entstehen funktionelle Derivate von α-Acylaminocarbonsäuren³⁾. Auch für die meisten Umsetzungen der den Azlactonen entsprechenden konjugierten Säuren trifft dies zu.



Bei 4-Alkyliden- und 4-Arylidenoazolonen-(5) I (R = Alkyl, Aryl, R' = Aryl) wird u. U. daneben auch die seitenständige Methingruppe attackiert⁴⁾.

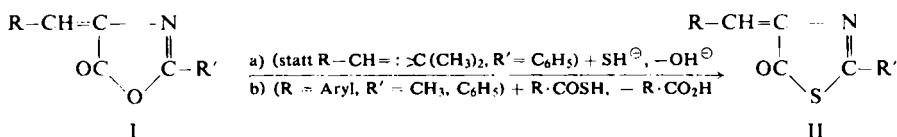
¹⁾ Teil der Diplomarb. W. GRIMME Univ. München 1958.

²⁾ I. Mitteil.: H. BEHRINGER und K. KOHL, Chem. Ber. 89, 2648 [1956].

³⁾ Vgl. R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, S. 351, New York, Wiley & Sons, London, Chapman & Hall, 1957.

⁴⁾ z. B. bei der Reaktion mit Grignard-Verbindungen (L. HORNER und H. SCHWAHN, Liebigs Ann. Chem. 591, 99 [1955]; R. FILLER und J. D. WISMAR, J. org. Chemistry 22, 853 [1957]; mit Benzylmercaptid (A. H. COOK, G. HARRIS und SIR IAN HEILBRON, J. chem. Soc. [London] 1948, 1060); nach Friedel-Crafts (R. FILLER und L. M. HEBRON, J. org. Chemistry 1815 [1958]).

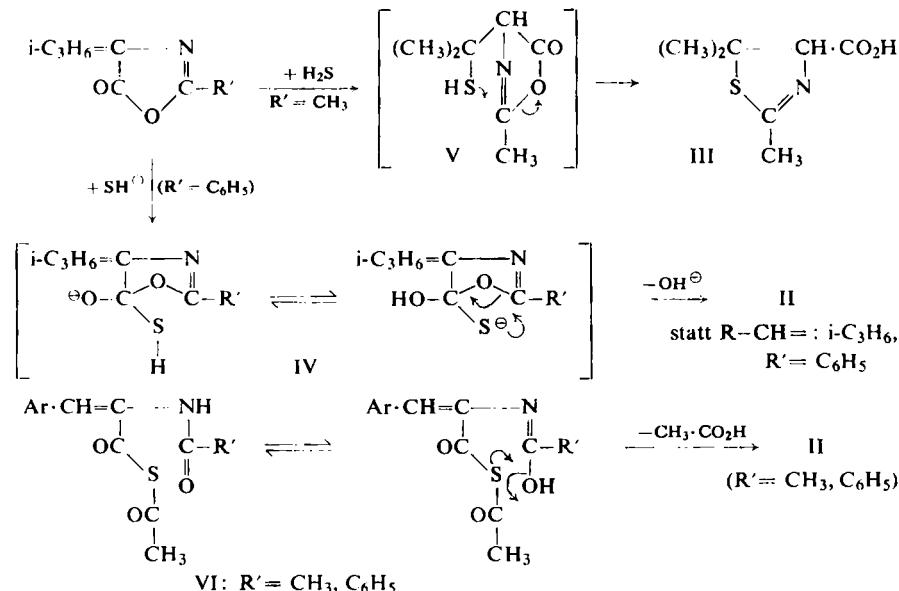
Jedoch sind u. W. bisher nur sehr wenige Reaktionen von Azlactonen mit anioniden Reagenzien bekannt geworden, bei welchen ein *primärer* Angriff am C-Atom 2 des Ringes angenommen werden könnte. Es sind dies die Umsetzungen von 4-Iso-propyliden-oxazolon-(5) mit Natriumhydrogensulfid in alkoholischer Lösung⁵⁾ (a) bzw. die Reaktion von 4-Arylidien-oxazolonen-(5) mit Thiolsäuren⁶⁾ (b), wobei unter Austausch des Ringsauerstoffs gegen Schwefel die zugehörigen Thiazolone (II) entstehen:



und ferner die Reaktion des 2-Methyl-4-isopropyliden-oxazolons-(5) mit Schwefelwasserstoff in Methanol, welche 2.5.5-Trimethyl-thiazolin-carbonsäure-(4) (III) liefert⁷⁾.

Bei diesen Reaktionen ist aber die Annahme eines primären Angriffs der anionischen Schwefelfunktionen keineswegs zwingend.

So könnte die Reaktion mit SH^\ominus auch über das instabile Anion IV ablaufen, und die Umsetzung mit Thioessigsäure ließe sich ebenso durch eine zuerst eintretende Öffnung des Ringes



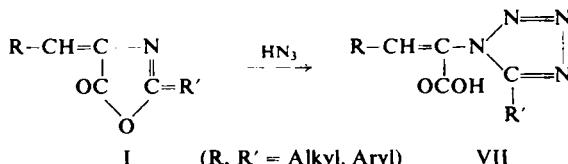
⁵) The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press 1949, ed. by H. T. Clarke, J. R. Johnson und Sir R. Robinson, S. 791 (E. P. ABRAHAM, W. BAKER, E. CHAIN und R. ROBINSON).

6) H. BEHRINGER und H.W. STEIN, Chem. Ber. **82**, 209 [1949]; H. BEHRINGER und J. B. JEPSON, Chem. Ber. **85**, 138 [1952].

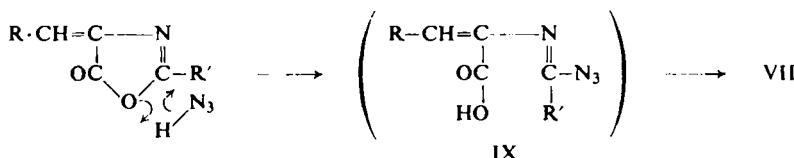
7) I.C.S., S. 791, W. R. BOON, H. G. CARRINGTON, J. S. DAVIES, P. GAUBERT, W. G. JONES, G. R. RAMAGE und W. S. WARING.

im Sinne von Schema A und anschließende Eliminierung von Essigsäure aus dem gemischten Anhydrid VI erklären. Die zuletzt erwähnte Bildung des Thiazolinderivats III wurde bereits über eine primäre Anlagerung von H₂S an die exocyclische Doppelbindung zu V interpretiert⁷⁾.

Wir haben nun an einer Anzahl von Beispielen festgestellt, daß die Umsetzung von ungesättigten Azlactonen I ($R, R' = \text{Alkyl, Aryl}$) mit Stickstoffwasserstoffsäure, in manchen Fällen auch mit Aluminiumazid, nicht gemäß Schema A zu Aziden von α -Acylamino-acrylsäuren, sondern zu Tetrazolen, nämlich zu α -[Tetrazolyl-(1)]-acrylsäuren VII führt:



Da die aus Hydraziden von α -Acylamino-zimtsäuren darstellbaren Säureazide, wie z. B. VIII, schon unter sehr milden Bedingungen — beim Erwärmen in alkoholischer Lösung oder beim Aufbewahren in Pyridin — Azlactone zurückbilden⁸⁾, können diese Azide nicht auf dem Bildungsweg der Tetrazole liegen. Die von uns aufgefundenen Azidierungsreaktionen der Azlactone kann daher am einfachsten als primäre „Azidolyse“ der Ringbindung O—C-2 aufgefaßt werden. Die Azlactone reagieren hier als cyclische O -Acyliminoäther, wobei die Stufe des Imidazids IX durchlaufen wird, welches sich sofort zur Tetrazol-carbonsäure stabilisiert:



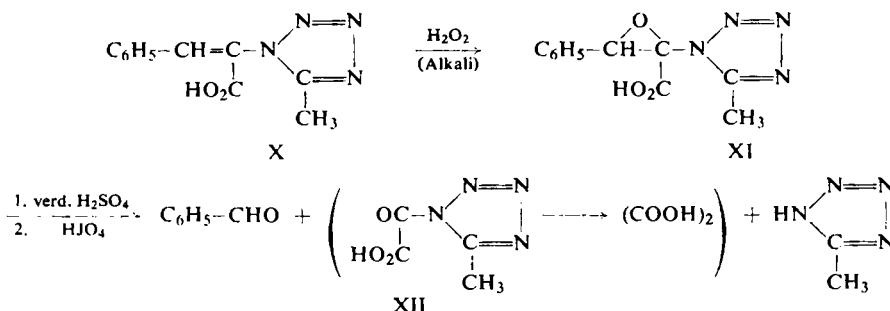
Gegenüber dem anderen möglichen Produkt der Azidolyse des Ringes (zwischen O-C-5), dem Säureazid-amid VIII⁹⁾, dürfte das substituierte Tetrazol VII sicher thermodynamisch bevorzugt sein. Unseren orientierenden Beobachtungen zufolge kommt die zum Säureazid führende Ringaufspaltung bei solchen 4-Arylidien-2-aryl-oxazolonen-(5) zum Zuge, welche in den Arylresten p -ständige negative Substituenten aufweisen. Wir hoffen, darüber bald berichten zu können.

Um die oben angenommene Konstitution der Azi-
dierungsprodukte ungesättigter Azlactone zu beweisen,
haben wir am Beispiel der α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]-zimtsäure (X) die am Stickstoff
haftende Seitenkette schrittweise abgebaut. X wurde mit alkalischem Hydroperoxyd
in das Epoxyd XI übergeführt. Durch Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure entstand da-
raus die in Wasser leicht lösliche α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]- β -phenyl-glycerinsäure,

⁸⁾ I.C.S.), S. 780, 781, J. P. WILSON, E. P. ABRAHAM, W. BAKER, E. CHAIN und R. ROBINSON.

9) Auch unter unseren Versuchsbedingungen dürfte diese so verlaufende Azidolyse reversibel sein.

welche ohne Isolierung mit Perjodsäure gespalten wurde. Als Reaktionsprodukte waren dabei Benzaldehyd und [5-Methyl-tetrazolyl-(1)]-glyoxylsäure (XII) zu erwarten. Letztere mußte, als *N*-Acylderivat eines Tetrazols, schon unter den Reaktionsbedingungen der Hydrolyse anheimfallen, wobei 5-Methyl-tetrazol entstehen sollte. Benzaldehyd wurde aus dem Reaktionsgemisch mit Wasserdampf abgeblasen und als 2,4-Dinitrophenylhydrazone ausgewogen, das 5-Methyl-tetrazol über sein Kupfersalz isoliert und durch Mischprobe und IR-Spektrum identifiziert.



Die Umsetzung mit freier Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroformlösung bei Raumtemperatur, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, erschien als das Verfahren der Wahl für Azidolyse-Versuche an anderen Azlactonen (Tabelle). Die Ausbeuten

Azidolyse 2,4-disubstituierter Oxazolone-(5) mit Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform

Nr.	4-Substituent	2-Substituent	Dauer	Reaktions-Temperatur	Umsatz in % ^{a)}	Ausb. in % d. Th. ^{b)}
1	Benzal	Methyl	10 Stdn.	Raumtemp.	100	95
2	<i>p</i> -Methoxy-benzal	Methyl	10 Stdn.	Raumtemp.	100	79
3	<i>p</i> -Chlor-benzal	Methyl	10 Stdn.	Raumtemp.	100	70
4	Isobutyliden	Methyl	10 Stdn.	Raumtemp.	100	91
5	Benzal	Phenyl	5 Tage	Raumtemp.	82	68
	Benzal	Phenyl	5 Stdn.	110/115°	100	58
6	<i>p</i> -Methoxy-benzal	Phenyl	10 Tage	Raumtemp.	76 ^{c)}	99.5
	<i>p</i> -Methoxy-benzal	Phenyl	2 Stdn.	110/115°	71	88
7	<i>p</i> -Chlor-benzal	Phenyl	48 Stdn.	Raumtemp.	74	53
8	3-Fluor-4-methoxy-benzal	Phenyl	5 Stdn.	110/115°	88	98
9	<i>m</i> -Nitro-benzal	Phenyl	8 Tage	Raumtemp.	44	74
	<i>m</i> -Nitro-benzal	Phenyl	5 Stdn.	110/115°	~100	78
10	<i>p</i> -Nitro-benzal	Phenyl	15 Tage	Raumtemp.	27	mehr als 27
	<i>p</i> -Nitro-benzal	Phenyl	10 Stdn.	110/115°	91	mehr als 26
11	Benzal	<i>p</i> -Nitro-phenyl	30 Tage	Raumtemp.	12.5	69
	Benzal	<i>p</i> -Nitro-phenyl	5 Stdn.	110°	60	-

a) Berechnet aus dem zurückerhaltenen Ausgangsmaterial.

b) Bezogen auf Umsatz.

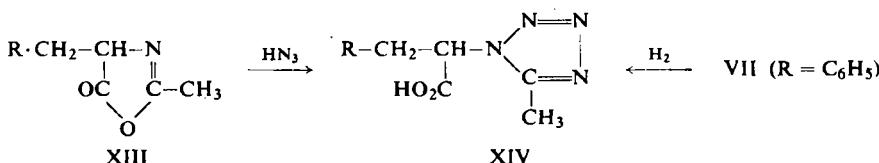
c) Nach 4 Tagen war erst eine Ausbeute von 35% d. Th. erreicht.

an den so darstellbaren komplizierten substituierten Tetrazolen sind im allgemeinen sehr befriedigend. Die neue Synthese gewinnt noch an präparativer Bedeutung, weil Azlactone leicht zugänglich und in großer Zahl bekannt sind.

Die Stabilität des Azlactonringes hängt u. a. stark von der Natur des 2-ständigen Substituenten ab. Z. B. werden 2-Alkyl-4-arylidene-oxazolone bei der Solvolyse viel leichter aufgespalten als die entsprechenden 2-Aryl-Derivate. Diese Regel gilt, wie der Vergleich der Beispiele 1, 2 und 3 mit 5, 6 und 7 zeigt, auch für die zu Tetrazolen führende Azidolyse des Ringes.

Bei der Azidierung des 2-Phenyl-4-[*p*-nitro-benzal]-oxazolons-(5) mit Stickstoffwasserstoffsäure gehen die Ausbeuten an der zugehörigen Tetrazolzimtsäure zurück. Zum Teil nimmt die Umsetzung einen anderen Verlauf. Beim 2-[*p*-Nitro-phenyl]-4-benzal-oxazolon-(5) ließ sich das gesuchte Tetrazolderivat nur im Versuch bei Raumtemperatur, nicht aber bei 110° isolieren. Anscheinend findet sich die neu auftretende Reaktion auch schon beim 2-Phenyl-4-[*m*-nitro-benzal]-oxazolon-(5): Während beim Versuch bei Raumtemperatur noch ein großer Teil Ausgangsmaterial zurückerhalten wurde, ließ sich bei 110–115°, neben viel öligem Nebenprodukt, nur mehr eine sehr kleine Menge Azlacton wieder zurückgewinnen.

Die Azidierungsreaktion wurde auch auf gesättigte Azlactone übertragen, und zwar 2-Methyl-4-benzyl- und 2-Methyl-4-isobutyl-oxazolon-(5) (XIII, R = C₆H₅, iso-C₃H₇). Eine Nebenreaktion führt dabei zu nicht identifizierten ölichen Produkten. Die Ausbeuten an den α-[Tetrazolyl-(1)]-propionsäuren XIV liegen deshalb nur zwischen 30 und 40% d. Th. Sie lassen sich aber aus den entsprechenden α-[Tetrazolyl-(1)]-acrylsäuren durch katalytische Hydrierung leicht und quantitativ gewinnen.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir ergebenst für die gewährte Sachbeihilfe, der RHEINPREUSSEN AG. FÜR BERGBAU UND CHEMIE und dem Leiter ihrer Analytischen Abteilung, Herrn Dr. H. SCHMITZ, für die Ausführung eines Teils der Analysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

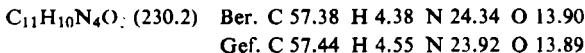
1. *α*-(*S*-Methyl-tetrazolyl-(1))-zimtsäure (X). Die Arbeitsweisen mit Aluminiumazid¹⁰⁾ und HN₃ seien hier gegenübergestellt.

a) In 250 ccm trockenem Tetrahydrofuran wurden 18.7 g (0.1 Mol) 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5) und 29 g (0.45 Mol) Natriumazid suspendiert und langsam mit 20 g (0.15 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid (in 250 ccm Tetrahydrofuran) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Stdn. auf dem Wasserbad gerührt; nach dem Abkühlen wurden unter Röhren portionsweise 125 ccm 6 n HCl hinzugefügt und noch 1 Stde. weitergerührt, dann die Tetrahydrofuranphase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das zurückbleibende rotbraune Öl kristallisierte über Nacht. Zur Reinigung wurde das Natriumsalz in Wasser mit Tierkohle aufgekocht und im Filtrat die Säure

*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

¹⁰⁾ K. KOHL, Dissertat. Univ. München 1957.

durch Zusatz von Salzsäure wieder ausgefällt. Ausb. 7–9 g (30–35 % d. Th.). Schmp. 198° (Zers.) (aus Methylisopropylketon oder Dimethylformamid/Wasser 1:10).

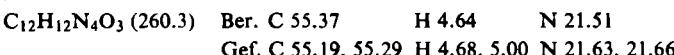


b) 6.22 g 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5) wurden in 43 ccm einer 1.13 mol. Lösung von Stickstoffwasserstoffssäure in Chlороform eingetragen. Die rotbraune Lösung blieb nur kurze Zeit klar, beim Schütteln schied sich bald ein hellgelber Niederschlag auf der Chloroformlösung ab. Das Reaktionsgemisch stand 10 Stdn. bei Raumtemperatur, dann wurde das Ausgeschiedene abfiltriert und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Ausb. 7.2 g (95 % d. Th.), Schmp. 198° (Zers.). Nach der Mischprobe und dem IR-Spektrum (CO-Bande bei 1680/cm, C=C-Bande bei 1640/cm) identisch mit dem unter a) erhaltenen Produkt.

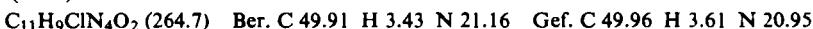
Weitere Azidolyse-Versuche mit Lithiumazid in Dimethylformamid unter Borfluorid-Diätherat- bzw. Ammoniumchlorid-Katalyse¹¹⁾ oder mit Lithiumchlorid/Natriumazid in Äthylenglykol-monomethyläther¹²⁾ gaben weniger günstige Resultate.

Zur Azidierung der anderen in der Tab. (Seite 2970) aufgeführten Oxazolone-(5) wurden diese mit Stickstoffwasserstoffssäure (1.1 bis 1.3 Mol) in Chloroform unter Verschluß bei Raumtemp. aufbewahrt. Waren sie in der HN_3 /Chloroform-Lösung nur teilweise löslich, wurde mit Chloroform verdünnt und maschinell geschüttelt oder im Bombenrohr erhitzt. Die Aufarbeitung war sehr einfach: Man dunstete die Chloroformlösung ab, zog aus dem Rückstand die Tetrazolyl-acrylsäuren mit Natriumhydrogencarbonat aus und kristallisierte den neutralen Anteil (nicht umgesetztes Oxazolon oder andere Produkte) nach dem Waschen und Trocknen zur Identifizierung aus entsprechenden Lösungsmitteln um. Aus der gegebenenfalls mit Aktivkohle behandelten Natriumhydrogencarbonat-Lösung schieden sich beim Ansäuern die Tetrazolyl-acrylsäuren meist kristallin ab. Zunächst ölig anfallende Säuren werden beim Aufbewahren der sauren, wäßrigen Phase im Eisschrank fast immer rasch fest. Zur Analyse wurde aus passenden Lösungsmitteln umkristallisiert und i. Hochvak. bei 80° getrocknet, da die Produkte oft hartnäckig Feuchtigkeit oder Lösungsmittel festhielten.

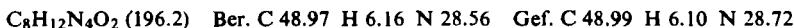
2. α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]-4-methoxy-zimtsäure: 2.95 g 2-Methyl-4-[*p*-methoxy-benzal]-oxazolon-(5) lieferten 2.8 g (79 % d. Th.) farbl. Nadeln (aus 20-proz. Alkohol) vom Schmp. 186° (Zers.).



3. α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]-4-chlor-zimtsäure: Aus 0.6 g 2-Methyl-4-[*p*-chlor-benzal]-oxazolon-(5) wurden 0.50 g (70 % d. Th.) farbl. Blättchen (aus 20-proz. Äthanol) vom Schmp. 189° (Zers.) erhalten.



4. α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]- γ . γ -dimethyl-crotonsäure: 4.0 g 2-Methyl-4-isobutyliden-oxazolon-(5)¹³⁾ ergaben 4.6 g (91 % d. Th.) farbl. Spieße von eigenartigem, kräuterähnlichem Geruch. Aus Wasser Schmp. 164° (Zers.).



5. α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-zimtsäure

a) Nach 5-tägiger Einwirkung bei Raumtemperatur wurden aus 5.0 g 4-Benzal-2-phenyl-oxazolon-(5) 4.13 g der gesuchten Zimtsäure, neben 0.91 g des Ausgangsmaterials, erhalten.

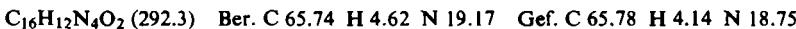
¹¹⁾ W. G. FINEGAN, R. A. HENRY und R. LOFQUIST, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3908 [1958].

¹²⁾ R. HUISGEN und H. J. MARKGRAF, unveröffentl.; vgl. R. HUISGEN, J. SAUER und H. J. STURM, Angew. Chem. **70**, 272 [1958].

¹³⁾ D. G. DOHERTY, J. E. TIETZMANN und M. BERGMANN, J. biol. Chemistry **147**, 617 [1943].

b) Wurde der gleiche Ansatz wie bei a) im Bombenrohr auf 110–115° erhitzt, so isolierte man 3.44 g der Tetrazolyl-zimtsäure, daneben noch 1.39 g eines N-haltigen, neutralen Produkts vom Schmp. 184.5–185.5° (aus Methanol), das noch nicht näher untersucht wurde.

Die α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-zimtsäure wurde zur Analyse aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 191–192° (Zers.).

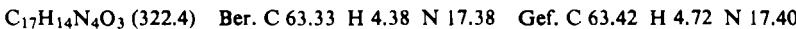


Die Säure gibt mit alkoholisch-wäßr. Silbernitratlösung ein in Wasser schwerlösliches krist. Silbersalz, aus welchem die Säure mit Schwefelwasserstoff wieder regeneriert wird.

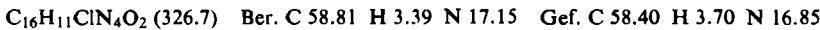
6. α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-4-methoxy-zimtsäure

a) 3.0 g 4-[*p*-Methoxy-benzal]-2-phenyl-oxazolon-⁽⁵⁾ wurden, wie üblich, mit 15 ccm HN_3 /Chloroform-Lösung (0.50 g HN_3) azidiert und aus dem Ansatz nach vierätigem Aufbewahren bei Raumtemperatur 2 ccm entnommen und aufgearbeitet. Neben 190 mg Ausgangs-Azlacton wurden 80 mg der gesuchten Zimtsäure isoliert. Zur restlichen Lösung wurden nochmals 20 ccm frischer HN_3 -Lösung (= 1.04 g HN_3) hinzugefügt und noch weitere drei Tage stehengelassen. Die Aufarbeitung lieferte 2.36 g α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-4-methoxy-zimtsäure neben 0.71 g Ausgangsmaterial.

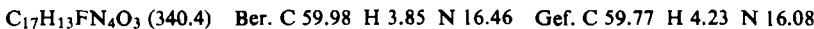
b) Bei einem Versuch mit der gleichen Menge Azlacton wie unter a) und 15 ccm HN_3 -Lösung (= 0.50 g HN_3) bei 115° im Bombenrohr (2 Stdn.) hinterblieben 0.87 g Azlacton (aus absol. Äthanol) und 2.33 g Tetrazolyl-zimtsäure (aus Isopropylalkohol oder absol. Äthanol und einigen Tropfen Dioxan) vom Schmp. 181.5–182.5° (Zers.).



7. α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-4-chlor-zimtsäure: Aus 1.72 g 2-Phenyl-4-[*p*-chlor-benzal]-oxazolon-⁽⁵⁾ wurden nach zweitätigem Aufbewahren bei Raumtemperatur neben 0.45 g Ausgangsmaterial 0.77 g der Tetrazolyl-zimtsäure gewonnen. Aus 80-proz. Äthanol kleine farbl. Polyeder vom Schmp. 188° (Zers.).

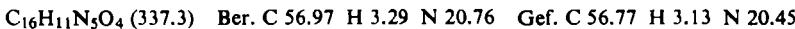


8. α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-3-fluor-4-methoxy-zimtsäure: Aus 2.33 g 2-Phenyl-4-[3-fluor-4-methoxy-benzal]-oxazolon-⁽⁵⁾, welche in der HN_3 /Chloroform-Lösung suspendiert wurden, wurden nach 5 stdg. Erhitzen im Bombenrohr auf 115°, neben 0.26 g Ausgangsmaterial, 2.34 g der Tetrazolyl-zimtsäure erhalten. Aus absol. Äthanol (unter Zusatz von Dioxan und nach Anspritzen mit Wasser) Schmp. 194.5–195.5° (Zers.).



9. α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-3-nitro-zimtsäure

a) 5.64 g fein gepulvertes 2-Phenyl-4-[*m*-nitro-benzal]-oxazolon-⁽⁵⁾, in der berechneten Menge Stickstoffwasserstoffssäure/Chloroform-Lösung aufgeschlämmt, blieben im verschlossenen Gefäß unter gelegentlichem Umschütteln 8 Tage bei Raumtemperatur stehen. Die Aufteilung in Säure- und Neutralteil ergab 3.24 g unverändertes Ausgangsmaterial und 2.05 g Säure, welche zur Analyse dreimal aus wenig absol. Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 163–164° (Zers.).

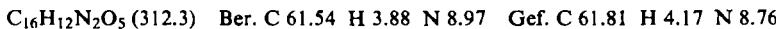


b) Derselbe Ansatz wie unter a) wurde 5 Stdn. im Bombenrohr auf 115° erhitzt und mit Natriumhydrogencarbonat in Säure- und Neutralteil zerlegt. Der ölig-zähe, neutrale Anteil wurde mit Xylool extrahiert, aus welchem nur sehr wenig Azlacton auskristallisierte. Der rohe Säureteil (5.09 g), aus Äthanol umkristallisiert, war identisch mit der Säure vom Schmp. 163–164° (Zers.).

10. α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-4-nitro-zimtsäure

a) 5.64 g 2-*Phenyl*-4-[*p*-nitro-benzal]-oxazolon-(5) wurden in 20 ccm Chloroform suspendiert und mit 15 ccm HN_3 /Chloroform-Lösung (76 g HN_3/l) versetzt und im zugeschmolzenen Rohr 8 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und danach die Suspension 1 Woche lang tagsüber geschüttelt. Die wie üblich durchgeführte Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat ergab 4.1 g Neutral-Teil (Ausgangsmaterial, aus Xylool Schmp. 239.5 bis 240.5°) und 1.36 g Gesamtsäureanteil (76% d. Th., bezogen auf umgesetztes Azlacton und berechnet für $C_{16}H_{11}N_5O_4$, vgl. aber w. u.). Das Natriumsalz der α -[5-Phenyl-tetrazolyl-(1)]-4-nitro-zimtsäure ist in Wasser mäßig, in gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung schlecht löslich, weshalb der mit Hydrogencarbonat behandelte Neutralteil gut ausgewaschen werden muß. Hier wurden der $NaHCO_3$ -Auszug und die Waschwässer (in 2 Portionen getrennt aufgefangen) für sich verarbeitet.

Aus dem $NaHCO_3$ -Extrakt wurden 0.22 g Säure isoliert, welche zuerst aus Alkohol unter Zusatz von einigen Tropfen Dioxan, zur Analyse sodann aus Dioxan umkristallisiert wurden: Büschel seiner Nadeln vom Schmp. 250 – 252° (Zers.). Der Analyse entsprechend handelt es sich um die α -Benzoylamino-4-nitro-zimtsäure.



Das Azlacton erwies sich gegenüber $1\frac{1}{2}$ stdg. Einwirkung von Natriumhydrogencarbonatlösung als stabil. Es ist möglich, daß die Benzoylaminozimtsäure aus primär entstandenem α -Benzoylamino-4-nitro-zimtsäureazid bei der Einwirkung von Hydrogencarbonatlösung gebildet wird.

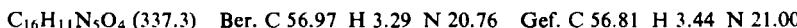
Aus der ersten Portion der Waschwässer wurden 0.67 g eines Säuregemisches erhalten, aus welchem sich wieder reine α -Benzoylamino-4-nitro-zimtsäure isolieren ließ; daneben fand sich noch die gesuchte lichtempfindliche α -[5-*Phenyl*-tetrazolyl-(1)]-4-nitro-zimtsäure. Letztere konnte aus der zweiten Waschwässer-Portion leicht rein gewonnen werden (0.48 g); glänzende, schwach gelbstichige, lichtempfindliche Polyeder vom Schmp. 200 – 202° (Zers.), einige Grade vorher Braunfärbung und Sintern (aus Methanol).



b) 5.64 g Azlacton wurden in 30 ccm Chloroform suspendiert, mit 15 ccm der obigen HN_3 /Chloroform-Lösung versetzt und anschließend im Bombenrohr $10\frac{1}{2}$ Stdn. auf 110 – 115° erhitzt. Nach dem Abkühlen blieb eine fast klare, schwach braun gefärbte Lösung zurück. Nach der Aufarbeitung mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und gutem Auswaschen wurden 0.46 g Neutralteil (Ausgangsmaterial, Schmp. 237 – 239° aus Xylool, Mischprobe), entspr. 91% Umsatz, und 3.47 g Rohsäure isoliert. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden daraus 1.52 g reine α -[5-*Phenyl*-tetrazolyl-(1)]-4-nitro-zimtsäure gewonnen. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurde sie durch das IR-Spektrum mit der nach a) erhaltenen Säure identifiziert. In den Mutterlaugen befanden sich vermutlich noch andere Säuren.

11. α -[*p*-Nitro-phenyl]-tetrazolyl-(1)-zimtsäure

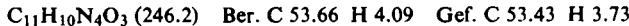
a) 4.23 g 2-[*p*-Nitro-phenyl]-4-benzal-oxazolon-(5) wurden mit 0.76 g HN_3 in 10 ccm Chloroform in ein Bombenrohr eingeschmolzen und 1 Tag maschinell geschüttelt und dann noch 1 Monat bei Raumtemperatur stehengelassen. Wie üblich mit Hydrogencarbonat aufgearbeitet, ergaben sich 3.70 g Neutralteil (Ausgangsmaterial, Schmp. 234 – 235°, aus Dioxan), entspr. einem Umsatz von nur 12.5%, und 0.43 g Säureteil (Ausb. 69% d. Th., bezogen auf umgesetztes Azlacton), der nach einmaligem Umkristallisieren aus Dioxan bei 247 – 248° (Zers., einige Grade vorher Verfärbung) schmolz.



b) 5.64 g *Azlacton* wurden mit 1.0 g *HN₃* in 16 ccm Chloroform 5 Stdn. im Bombenrohr auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen hatten sich 2.35—2.40 g Kristalle abgeschieden, die sich größtenteils als Ausgangsmaterial erwiesen. Nach dem Abdunsten der Chloroformlösung hinterblieb eine dunkle Masse, die in Äther aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung in Neutral- (1.40—1.55 g zähes braunes Harz) und Säureteil (0.63—0.69 g Kristalle) zerlegt wurde. Die Säure ließ sich aus absol. Äthanol umkristallisieren, Schmp. 218—220°, starke Depression in der Mischprobe mit der nach a) erhaltenen α -[5-(*p*-Nitro-phenyl)-tetrazolyl-(1)]-zimtsäure.

Abbau von α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]-zimtsäure (X)

3-Phenyl-2-[5-methyl-tetrazolyl-(1)]-2-carboxy-oxiran (XI): Zu 0.7 g (17.4 mMol) Ätznatron in 50 ccm Wasser wurden 1.1 ccm (9.7 mMol) einer 30-proz. Hydroperoxydlösung gegeben und darin 1 g (8.7 mMol) X gelöst. Das Gemisch blieb 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, danach war mit Jodid-Stärkepapier kein H₂O₂ mehr nachzuweisen. Es wurde dann mit 2 n HCl angesäuert und die ausfallende Epoxy-Säure aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 153° (Zers.).



Spaltung und Oxydation des Epoxyds XI: 1.0 g (4.05 mMol) XI wurden in 25 ccm 2 n H₂SO₄ suspendiert. Nach 1 stdg. Erwärmen war eine klare Lösung entstanden. Diese wurde nach dem Abkühlen mit 200 ccm 0.182 n (Oxyd.-Äquival.) Perjodsäure versetzt und auf 250 ccm aufgefüllt. Nach Stehenlassen über Nacht waren 5.3 mMol des Oxydationsmittels verbraucht worden, was einem Umsatz von 65 % d. Th. der eingesetzten Epoxydsäure entspricht.

230 ccm der schwefelsauren Oxydationslösung wurden mit Wasserdampf geblasen, bis das Kondensat klar ablief. Aus dem Destillat wurde mit einer alkoholisch-schwefelsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung das entsprechende *Benzaldehyd-hydrazon* ausgefällt: 386 mg (= 56 % d. Th.). Aus Alkohol Schmp. und Misch-Schmp. 238—239°.

Die vom Benzaldehyd befreite schwefelsaure Oxydationslösung wurde mit Natriumacetat auf pH 3 gebracht, dann bei 50° mit wäßriger Kupfersulfatlösung langsam bis zum deutlichen Überschuß versetzt. Der sich bildende flockige, grüne Niederschlag — teilweise aus Kupferjodat bestehend — wurde am anderen Tag abgesaugt, gewaschen, in kochendem Wasser suspendiert und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Filtrat des Kupfersulfid/Schwefel-Niederschlags wurde auf dem Wasserbad eingeengt und die letzten 2 ccm der jodwasserstoffsauren Lösung über Ätznatron im Exsikkator entfernt. Der in Nadeln kristallisierende Rückstand wurde bei 95° (Badtemperatur) und 10⁻³ Torr sublimiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit 5-Methyl-tetrazol 145°. Auch das IR-Spektrum war das des 5-Methyl-tetrazols.

α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]- β -phenyl-propionsäure

a) 2-Methyl-4-benzyl-oxazolon-(5)¹⁴⁾ (6.0 g, 31.8 mMol) wurde mit 19 ccm 2 m Stickstoffwasserstoffsaure in Chloroform übergossen. Bei 10 stdg. Einwirkung bei Raumtemperatur färbte sich die Reaktionslösung rotbraun. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedunstet und der glasige, rotbraune Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt. Die wäßr. Phase wurde vom zurückbleibenden Öl abgegossen und angesäuert. Die sich ausscheidende Säure wurde aus Wasser umkristallisiert: Farbl. Blättchen vom Zers.-P. 178°. Ausb. 2.8 g (38 % d. Th.).

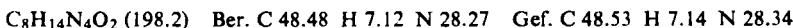


b) 401 mg *α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]-zimtsäure* (1.74 mMol) nahmen in 12 ccm 85-proz. Methanol mit 10 mg Platinoxyd bei Raumtemperatur 47.3 ccm Wasserstoff auf (ber. 42.5 ccm).

¹⁴⁾ M. BERGMANN, F. STERN und C. WITTE, Liebigs Ann. Chem. 449, 277 [1926].

Aus der abfiltrierten Lösung wurden nach Umkristallisieren der Substanz aus Wasser 391 mg (97% d. Th.) farbl. Blättchen vom Zers.-P. 176° erhalten, identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

α -[5-Methyl-tetrazolyl-(1)]- γ , γ -dimethyl-buttersäure: 5.3 g 2-Methyl-4-isobutyl-oxazolon-(5)¹³⁾ wurden mit 21 ccm 2 m Stickstoffwasserstoffsäure in Chloroform übergossen, 10 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und dann, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 2.2 g (32% d. Th.) farbl. Spieße (aus Wasser) vom Schmp. 127° (Zers.).



HORST BÖHME und HORST ELLENBERG

Über α -halogenierte Amine, VII¹⁾

Über die Spaltung von α -Dialkylamino-äthern mit Halogenwasserstoffen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)
(Eingegangen am 30. Juni 1959)

Durch Umsetzung von α -Dialkylamino-äthern und überschüssigem Halogenwasserstoff in indifferenten Lösungsmitteln erhält man α -halogenierte Amine in guten Ausbeuten.

Aminale, die aus Aldehyden und sekundären Aminen unter Wasseraustritt entstehenden Diaminomethanderivate, zerfallen bei der Einwirkung von Halogenwasserstoffen in Dialkyl-ammoniumhalogenide und α -halogenierte Amine²⁾. Ähnlich werden Acetale durch Chlorwasserstoff unter Bildung α -halogenierter Äther gespalten³⁾. Wir untersuchten deshalb die Einwirkung von Halogenwasserstoff auf α -Dialkylamino-äther, die zwischen den Acetalen und Aminalen stehen, und deren einfachste Vertreter durch Kondensation von Formaldehyd, sekundären Aminen und Alkoholen in Gegenwart wasserentziehender Mittel, wie Kaliumcarbonat, leicht zugänglich sind⁴⁾.

Einzelne Vertreter der in erster Phase bei dieser Umsetzung entstehenden Ammoniumsalze der Aminoäther wurden bereits durch Einwirkung äquimolarer Mengen Halogenwasserstoff auf Aminoäther in ätherischer Lösung als farblose, bei Feuchtigkeitssausschluß beständige Kristalle gewonnen⁵⁾. Aus Diäthylaminomethyl-äthyl-äther

¹⁾ VI. Mitteil.: H. BÖHME, H. ELLENBERG, O.-E. HERBOTH und W. LEHNERS, Chem. Ber. 92, 1608 [1959].

²⁾ H. BÖHME und W. LEHNERS, Dtsch. Bundes-Pat. 1012304 der FARBWERKE HOECHST AG. v. 3. 8. 1955 (C. 1958, 558); H. BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. 91, 340 [1958].

³⁾ H. BÖHME, H. FISCHER und R. FRANK, Liebigs Ann. Chem. 563, 54 [1949].

⁴⁾ C. M. MCLEOD und G. M. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1921, 1470; T. D. STEWART und W. E. BRADLEY, J. Amer. chem. Soc. 54, 4172 [1932].

⁵⁾ H. BÖHME und N. KREUTZKAMP, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, 3 [1953].