

absol. Alkohol auf und fällt das Hydrochlorid mit alkohol. Salzsäure. Man kann aus Alkohol/Äther oder aus Alkohol/Hexan umlösen. Ausb. 3 g (78% d. Th.). Schmp. 168°.

$C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$  (384.9) Ber. C 71.75 H 7.60 N 7.28 Cl 9.21  
Gef. C 71.45 H 7.60 N 7.59 Cl 9.73

*1-Benzyl-2-methyl-3-morpholinomethyl-5-methoxy-indol (XXXI):* 3.6 g *XVII* werden wie bei *XXX* reduziert. Man nimmt das rohe Amin in einigen ccm absol. Äthanol auf und versetzt mit etwas mehr als der theoretischen Menge einer alkohol. Pikrinsäurelösung. Das sich ausscheidende Pikrat wird abgesaugt und mit Alkohol gut ausgewaschen. Zum Umkristallisieren löst man in wenig Benzol, filtriert und gibt in eine Abdampfschale. Im gleichen Maße, wie das Benzol verdunstet, setzt man der Lösung absol. Alkohol zu. Man erhält das *Pikrat* als ein gelbliches Pulver. Ausb. 4.5 g (78% d. Th.). Schmp. 136°.

$C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (579.6) Ber. C 58.02 H 5.04 N 12.09  
Gef. C 58.42 H 5.63 N 12.43

ROLF HUISGEN, JÜRGEN SAUER, HANS JÜRGEN STURM<sup>1)</sup> und  
JOHN H. MARKGRAF

Ringöffnungen der Azole, II<sup>2)</sup>

## Die Bildung von 1.3.4-Oxdiazolen bei der Acylierung 5-substituierter Tetrazole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 7. Mai 1960)

Die Einwirkung von Carbonsäure-chloriden oder -anhydriden auf 5-substituierte Tetrazole führt zu Derivaten des 1.3.4-Oxdiazols in vorzüglicher Ausbeute. Die als Zwischenstufen nachweisbaren *N*-Acyl-tetrazole erleiden im Einklang mit theoretischen Überlegungen schon bei 60–130°, je nach der Natur der Substituenten, eine Ringsprengung. Die Abgabe von Stickstoff führt zu *N*-Acyl-nitriliminen als hypothet. Zwischenstufen, die sich durch Schließung des Oxdiazol-Ringes stabilisieren. In über 50 Beispielen wird der Anwendungsbereich dieser Synthese 2.5-disubstituierter 1.3.4-Oxdiazole abgesteckt.

Die erst kürzlich erschlossene Verbindungsklasse der *Aryl-pentazole*<sup>3)</sup> ist notorisch thermolabil. Obwohl die Zerfallsenthalpie eine hohe aromatische Mesomerie des nur aus Stickstoffatomen bestehenden Ringes nahelegt<sup>4)</sup>, vollzieht sich der Übergang des Phenyl-pentazols in Phenylazid und molekularen Stickstoff schon bei 0° in Methanol mit einer Halbwertszeit von nur 13 Minuten<sup>3)</sup>. Die theoretische Diskussion brachte die Fragwürdigkeit des vielfach

1) Diplomarb. H. J. STURM, Univ. München 1958; Dissertat. Univ. München 1960.

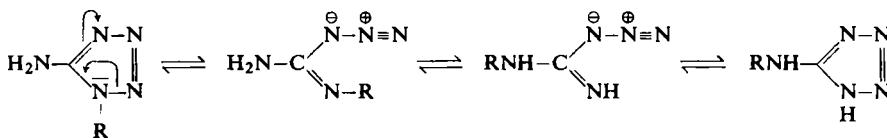
2) I. Mitteil.: R. HUISGEN, Angew. Chem. **72**, 359 [1960].

3) R. HUISGEN und I. UGI, Angew. Chem. **68**, 705 [1956]; Chem. Ber. **90**, 2915 [1957].

4) I. UGI, H. PERLINGER und L. BEHRINGER, Chem. Ber. **91**, 2324 [1958].

vermuteten Zusammenhangs von aromatischem Charakter und thermischer Stabilität an den Tag<sup>2)</sup>.

Die Derivate des *Tetrazols* sind wesentlich thermostabiler; der Unterschied gegenüber den *Pentazolen* ist allerdings nur gradueller Art, wenn man die Abkömmlinge des Benzols oder Pyridins als Vergleichsobjekte wählt. Die Zerfallsneigung der *Tetrazole* hängt charakteristisch von der Substitution ab. Während 1,5-Dialkyl-*tetrazole* noch oberhalb von 200° stabil sind, wird in Lösungen des 5-*Phenyl-tetrazole* schon bei 170–180° Stickstoff freigesetzt. Substituierte 5-Amino-*tetrazole* setzen sich schon bei 140° mit den offenkettigen *Guanylaziden* ins Gleichgewicht; die wechselseitigen Isomerisierungen der 1-Alkyl- und 1-Aryl-5-amino-*tetrazole* zu den 5-Alkylamino- bzw. -Arylamino-*tetrazolen* finden damit eine zwanglose Erklärung<sup>5)</sup>:



Die Ringöffnung eines *Azols* erfolgt umso leichter, je besser der Verlust an aromatischer Mesomerieenergie bereits im Übergangszustand kompensiert wird. Zu den fördernden Faktoren gehört die Freigabe von mesomeren Substituenteneffekten, die im Grundzustand des *Azols* unterdrückt werden. Eine „konkurrierende Mesomerie“ im Grundzustand erwies sich seinerzeit für die unterschiedlichen Zerfallsgeschwindigkeiten der *Aryl-pentazole* verantwortlich<sup>6)</sup>.

Die planmäßige Anwendung dieses Prinzips der *Freigabe mesomerer Substituenteneffekte* im Zuge der Ringöffnung führte zu neuen Thermolysen des *Tetrazolringes*, die sich zum Teil unter überraschend milden Bedingungen vollziehen. Die 2-Acyl-*tetrazole* erleiden schon bei 60–130° eine Ringöffnung mit Stickstoff-Abspaltung; die Folgereaktionen bieten einen eleganten und ergiebigen Weg zum 1,3,4-Oxidiazol-System<sup>7)</sup>. In der vorliegenden Arbeit werden die Umsetzungen 5-substituierter *Tetrazole* mit Carbonsäurechloriden und -anhydriden beschrieben.

#### A. ZUR DARSTELLUNG VON 5-ARYL- UND 5-ALKYL-TETRAZOLEN

Die Behandlung der Carbonsäure-amidrazone mit salpetriger Säure lieferte auf mehrstufigem Wege 5-substituierte *Tetrazole*<sup>8)</sup>; in den Ausbeuten befriedigt diese Synthese nicht. Die Umsetzung von Nitrilen mit Stickstoffwasserstoffssäure mit und ohne Lösungsmittel<sup>9)</sup> erfordert zuweilen extreme Bedingungen. Auch ist die Handhabung der wasserfreien  $\text{HN}_3$  beim Arbeiten in größerem Maßstab nicht ungefährlich.

5) W. G. FINNEGAR, R. A. HENRY und E. LIEBER, J. org. Chemistry **18**, 779 [1953]; W. L. GARBRECHT und R. M. HERBST, ebenda **18**, 1269 [1953]; R. A. HENRY, W. G. FINNEGAR und E. LIEBER, J. Amer. chem. Soc. **76**, 88 [1954]; **77**, 2264 [1955].

6) I. UGI und R. HUISGEN, Chem. Ber. **91**, 531 [1958].

7) Vorläuf. Mitteil.: R. HUISGEN, J. SAUER und H. J. STURM, Angew. Chem. **70**, 272 [1958].

8) A. PINNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 984 [1894]; **30**, 1871 [1897]; Liebigs Ann. Chem. **297**, 221 [1897]; **298**, 1 [1897]; A. PINNER und N. CARO, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 3273 [1894]; W. OBERHUMMER, Mh. Chem. **63**, 285 [1933].

9) A. HANTZSCH und A. VAGT, Liebigs Ann. Chem. **314**, 339 [1901]; O. DIMROTH und G. FESTER, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2219 [1910]; J. S. MIHINA und R. M. HERBST, J. org. Chemistry **15**, 1082 [1950].

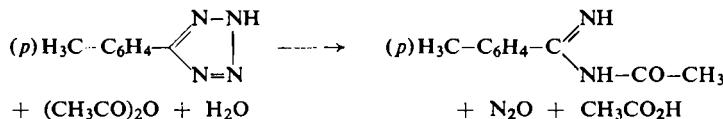
Die glatte Tetrazolbildung aus Nitrilen und dem kovalenten Aluminiumazid<sup>10)</sup>, aus Natriumazid und Aluminiumchlorid in Tetrahydrofuran bereitet, bedeutet einen wesentlichen Fortschritt. Der Darstellung 5-substituierter Tetrazole in größeren Quantitäten stehen der Bedarf an großen Mengen wasserfreien Tetrahydrofurans und die Nutzung nur eines Azidrestes des  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$  entgegen.

Bei systematischen Versuchen zeichnete sich die Reaktion von Nitrilen mit *Lithiumazid* in Methylglykol (Äthylenglykol-monomethyläther) durch Einfachheit und Wirtschaftlichkeit aus. Aus *aromatischen* Nitrilen erhielten wir nach 120 stdg. Kochen mit je 1.5 Moläquivv. Natriumazid und Lithiumchlorid im techn. Lösungsmittel 76–92% der reinen 5-Aryl-tetrazole (Tab. 5, S. 2118); diese liegen im Reaktionsmedium in Form der sehr stabilen Anionen vor. Auch 5-Benzyl- und 5-Benzhydryl-tetrazol sind auf diesem Weg zugänglich. Jedoch setzen sich gewöhnliche *aliphatische* Nitrile nicht mit Lithiumazid um.

Nach Abschluß unserer Versuche wurden weitere vorteilhafte Varianten dieses Syntheseprinzips bekannt. Die Behandlung von Nitrilen mit je 1.3-Moläquiv. Natriumazid und Essigsäure in siedendem *n*-Butanol lieferte gute Ausbeuten an 5-Aryl-tetrazolen<sup>11</sup>). Selbst aliphatische Nitrile lassen sich mit Ammoniumazid in Dimethylformamid bei 100–120° in die Tetrazole überführen<sup>12</sup>).

## B. 5-PHENYL-TETRAZOL UND BENZOYLCHLORID

Über die Einwirkung von Acylierungsmitteln auf Tetrazole bietet die Literatur nur spärliche Angaben. Der Grundkörper geht mit Benzoylchlorid in Pyridin in *N,N*-Dibenzoylharnstoff über<sup>13)</sup>. Aus 5-*p*-Tolyl-tetrazol und siedendem Acetanhydrid erhielt A. PINNER<sup>14)</sup> eine als *N*-Acetyl-*p*-tolu-amidin angesprochene Verbindung; formal müßte sich diese Ringöffnung unter Stickoxydul-Freisetzung vollziehen:



Wie weiter unten gezeigt, kommt dem Produkt eine um 2 H ärmere Formel und eine ganz andere Konstitution zu.

R. STOLLÉ<sup>15)</sup> beschrieb die analoge Einwirkung von Acetanhydrid auf 5-Amino-tetrazol, die unter Stickstoff-Entwicklung zum 2-Acetamino-5-methyl-1,3,4-oxdiazol (II) führte. STOLLÉ interpretierte die Reaktion über eine Carbodiimid-Zwischenstufe I, wobei letztlich der 5-Amino-Stickstoff in den Kern des 1,3,4-Oxdiazols eingebaut wird.

Dieses einzige Beispiel eines Oxdiazol-Ringschlusses bei der Tetrazol-Acylierung wurde somit als Sonderreaktion der 5-Amino-Verbindung angesprochen und deshalb wohl nicht verallgemeinert.

Wir ließen Benzoylchlorid auf 5-Phenyl-tetrazol in Pyridin einwirken. Schon bei 60° trat innerhalb weniger Stunden 1.0 Moläquiv. Stickstoff aus. Die Aufarbeitung

10) E. WIBERG und H. MICHAUD, Z. Naturforsch. 9b, 495 [1954]; H. BEHRINGER und K. KOHL, Chem. Ber. 89, 2648 [1956].

11) R. M. HERBST und K. WILSON, J. org. Chemistry 22, 1142 [1957].

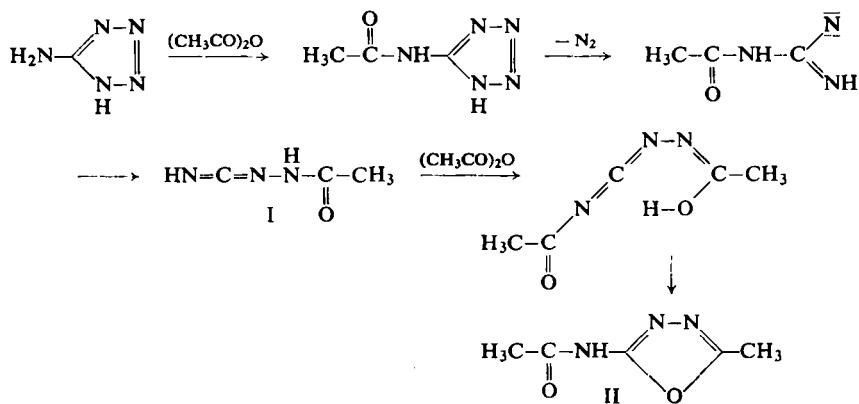
12) W. G. FINNEGAN, R. A. HENRY und R. LOFQUIST, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3908 [1958].

13) G. HELLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 114 [1907].

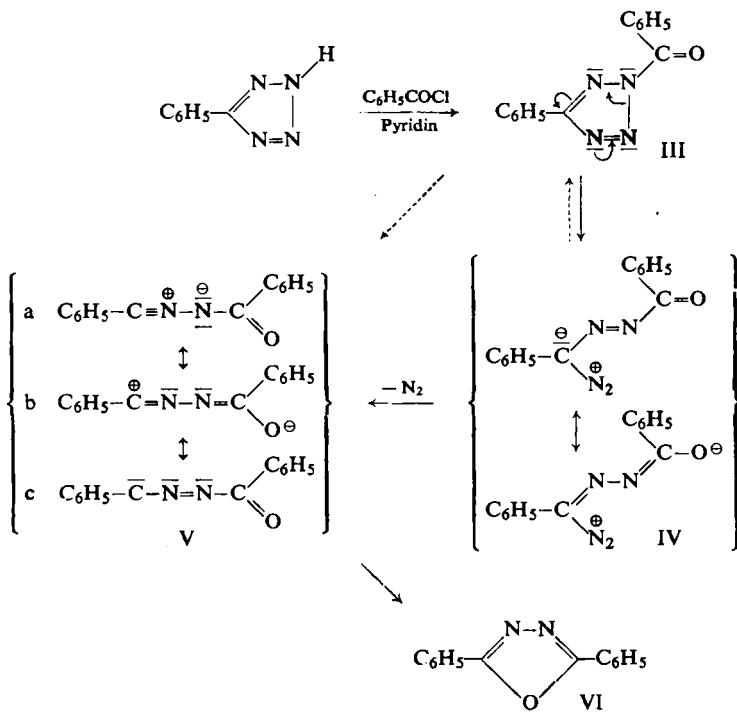
14) Liebigs Ann. Chem. 298, 1, 8 [1897]. 15) Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1118 [1929].

15) Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1118 [1929].

der farblosen Reaktionslösung ergab 97% d. Th. eines kristallisierten Neutralkörpers  $C_{14}H_{10}N_2O$ , der sich in Analyse und unabhängiger Synthese als 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxdiazol (VI) erwies.



Wie hat man sich die Sprengung des Tetrazol-Ringes unter so milden Bedingungen und die glatte Schließung eines neuen Heterocyclus vorzustellen? In dem aus der Acylierung hervorgehenden 2-Benzoyl-5-phenyl-tetrazol (III) treten Carbonamid-Mesomerie und aromatische Tetrazol-Resonanz „in Konkurrenz“ um das freie



Elektronenpaar des Stickstoffs der 2-Position. Die geschwächte Amid-Mesomerie verrät sich in der Aktivität der *N*-Acyl-tetrazole als Acylierungsmittel<sup>16)</sup>. Mit der Ringöffnung zu IV, dem „Azologen“ eines Diazoketons, kommt das Vermögen der Carbonylgruppe zur Elektronenaufnahme voll zur Entfaltung. Die reichen Mesomeriemöglichkeiten von IV kompensieren wohl schon im Übergangszustand der Ringöffnung den Verlust an Tetrazol-Mesomerie weitgehend. Die Abgabe einer Stickstoff-Molekel führt zur Zwischenstufe V, die aufgrund der zwitterionischen Oktett-Grenzformel V a als *C*-Phenyl-*N*-benzoyl-nitrilimin bezeichnet sei. Die Sextett-Strukturen V b und V c lassen die Stabilisierung durch Schließung des 1.3.4-Oxidiazol-Ringes zu VI verständlich erscheinen.

Als mechanistische Alternative ist das einstufige Herausbrechen des molekularen Stickstoffs aus III unmittelbar zu V zu erwägen. Die Diskussion der beiden Möglichkeiten anhand kinetischer Resultate<sup>17)</sup> sei einer späteren Arbeit vorbehalten.

Das 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxidiazol wurde von R. STOLLÉ<sup>17)</sup> aus *N,N'*-Dibenzoyl-hydrazin bei 240° erhalten. Wir fanden Polyphosphorsäure bei 140° für die Wasserabspaltung zu VI geeignet.

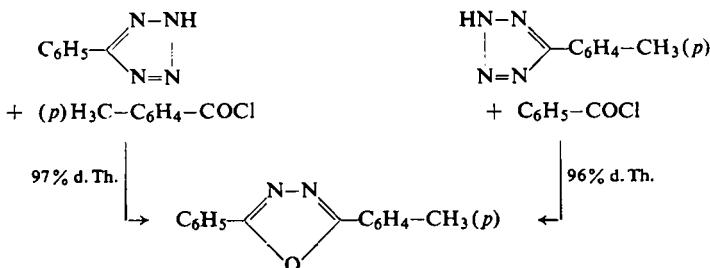
#### C. DIE REAKTIONEN DER 5-ALKYL- UND 5-ARYL-TETRAZOLE MIT AROMATISCHEN SÄURE-CHLORIDEN IN PYRIDIN

Die Ringöffnung der 5-substituierten 2-Acyl-tetrazole ließ sich in weiten Grenzen verallgemeinern. 5-Aryl-tetrazole mit Elektronen-aufnehmenden oder -abgebenden Substituenten waren der Umsetzung ebenso zugänglich wie Tetrazole mit prim. oder sek. *Alkyl*-gruppe oder *Amino*-Funktion in Stellung 5. Tab. 1 (S. 2112) bietet 32 Beispiele für die Einwirkung aromatischer Carbonsäure-chloride in Pyridin. Das „Eintopfverfahren“ lieferte die wohlkristallisierten 1.3.4-Oxidiazol-Derivate in meist 90% d. Th. übersteigenden Ausbeuten. Die Überlegenheit der neuen, eleganten Synthese tritt vor allem bei den Oxidiazol-Abkömmlingen zutage, die in 2 und 5 verschiedene Substituenten tragen; die für die Synthese nach STOLLÉ<sup>17)</sup> benötigten, gemischten Diacyl-hydrazine sind nicht bequem zu erhalten. Auf das neuerliche Interesse der Farbstoffindustrie an diesem heterocyclischen System<sup>18)</sup> sei hier nur beiläufig hingewiesen.

Wenn der Chemismus von S. 2109 zutrifft, enthält das symmetrische 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxidiazol (VI) die Bausteine des 5-Phenyl-tetrazols und des Acylierungsmittels. Die einfachste Möglichkeit des Beweises boten „Kreuzversuche“ folgender Art. Die Umsetzung des 5-Phenyl-tetrazols mit *p*-Toluylsäure-chlorid und die der korrespondierenden Komponenten lieferten ein und dasselbe 2-Phenyl-5-*p*-tolyl-1.3.4-oxidiazol (VII):

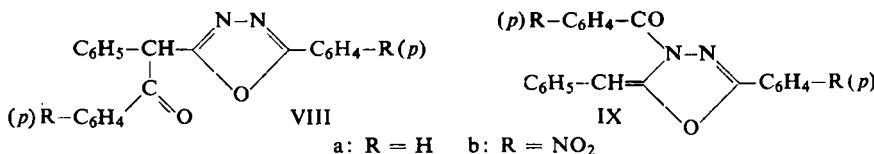
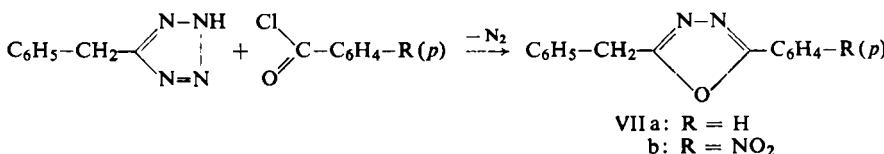
<sup>16)</sup> H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927 [1956]. <sup>17)</sup> J. prakt. Chem. [2] **69**, 145, 157 [1904].

<sup>18)</sup> F. B. STILMAR, DuPont de Nemours, Amer. Pat. 2464831 und 2511019 (C. A. **43**, 4484a [1949]; **45**, 10 604c [1951]); P. L. BELSHAW und A. C. ROBSON, Imp. Chem. Ind., Engl. Pat. 705929 (C. A. **48**, 10 353a [1954]); H. W. SCHWECHTEN und J. SINGER, Farbenfabriken Bayer AG, Dtsch. Bundes-Pat. 825111 (C. A. **49**, 630a [1955]); F. EBEL und R. RANDEBROCK, Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG, Dtsch. Bundes-Pat. 924631 (C. A. **51**, 12976d [1957]); M. L. SEIDENFADEN, Farbwerke Hoechst AG, Dtsch. Bundes-Pat. 929498 (C. A. **52**, 4994b [1958]).



Analog wurde 2-Phenyl-5-[*p*-nitro-phenyl]-1,3,4-oxadiazol aus den beiden Komponenten-Paaren zu 100 bzw. 86% d. Th. erhalten.

Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid oder *p*-Nitrobenzoylchlorid auf 5-Benzyl-tetrazol überstiegen die Rohausbeuten die theoretische Erwartung. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol ließen sich von dem üblichen Hauptprodukt, dem 2-Benzyl-5-aryl-1,3,4-oxadiazol (VII) hellgelbe Nadeln  $C_{22}H_{16}N_2O_2$  bzw. paprikarote Kristalle  $C_{22}H_{14}N_4O_6$  abtrennen. Bei diesen zu 7 bzw. 15% d. Th. anfallenden Verbindungen handelt es sich um Produkte der Weiteracylierung von VII. Tatsächlich ergab VIIa bei der erneuten Behandlung mit Benzoylchlorid in Pyridin bei 100° 11% der um einen Benzoylrest reicherer Verbindung  $C_{22}H_{16}N_2O_2$  neben 83% zurückgewonnenem VIIa.

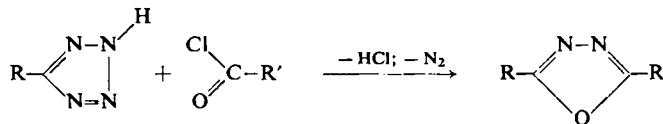


Da weder 5-Aryl- noch 5-Methyl-tetrazol mit Benzoylchlorid analoge 1:2-Produkte liefern, muß die aktive Methylengruppe in VII für die Folgereaktion verantwortlich sein. Gegen die Keton-Formeln VIIIa und b spricht die im Vergleich zu VII sehr stark bathochrom verschobene Lichtabsorption. Das fließend konjugierte System der zugehörigen Enolform – allerdings verrät  $\omega, \omega$ -Diphenyl-acetophenon im Spektrum<sup>19)</sup> keine Enolisierung – würde zwar dem UV-Spektrum gerecht; jedoch weist das IR-Spektrum keine OH-Valenzschwingung auf. Ein Dublett scharfer Banden bei 1672 und 1648/cm bzw. 1670 und 1648/cm befindet sich mit IXa und b im Einklang. Die Banden wären der Amidgruppe und der CN-Doppelbindung des cyclischen Hydrazidsäureesters zuzuschreiben; im gleichen Bereich (1640–1648/cm) fanden wir früher die betreffende Schwingung der Hydrazidester-Gruppe im sechsgliedrigen Ring<sup>20)</sup>. Nach diesem Formelvorschlag leiten sich die Produkte der Weiteracylierung (IX) von einem 2-Methylen-1,3,4-oxadiazolin ab.

<sup>19)</sup> H. LEY und W. MANECKE, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 777 [1923].

<sup>20)</sup> R. HUISGEN und R. FLEISCHMANN, Liebigs Ann. Chem. **623**, 47 [1959].

Tab. 1. Umsetzungen 5-substituierter Tetrazole mit aromatischen Säurechloriden (2–3 Äquiv.) in Pyridin



Nr.	R	R'	2,5-Disubstituiertes 1,3,4-Oxidiazol		
			Ausb. % d. Th.	Rein-Schmp. °C	Farbe
1	Phenyl	Phenyl	96–97	137–138	farbl.
2	Phenyl	<i>o</i> -Nitro-phenyl	100	121–122	schwach gelb
3	Phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	100	206.5–208	gelbbraun
4	Phenyl	3,5-Dinitro-phenyl	100	228–229	cremefarben
5	Phenyl	<i>p</i> -Tolyl	96	125–126	farbl.
6	Phenyl	<i>p</i> -Cyan-phenyl	96	191–191.5	farbl.
7	Phenyl	<i>o</i> -Chlor-phenyl	100	98–99	farbl.
8	<i>p</i> -Tolyl	Phenyl	97	125.5–126	farbl.
9	<i>p</i> -Tolyl	<i>o</i> -Nitro-phenyl	98	124–125	schwach gelb
10	<i>p</i> -Tolyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	98–99	229–230	hellgelb
11	<i>p</i> -Tolyl	3,5-Dinitro-phenyl	95	255–256.5	ockerfarben
12	<i>p</i> -Tolyl	<i>p</i> -Tolyl	95–97	175–176	farbl.
13	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	Phenyl	97	149–149.5	farbl.
14	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	<i>o</i> -Nitro-phenyl	100	138.5–139.5	gelb
15	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	100	229–230	gelb
16	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	3,5-Dinitro-phenyl	98	224–225.5	ockerfarben
17	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	<i>p</i> -Tolyl	99	149.5–150	farbl.
18	<i>p</i> -Dimethylamino-phenyl	Phenyl	98	142–144	farbl.
19	<i>p</i> -Dimethylamino-phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	100	245–246	rot
20	<i>p</i> -Nitro-phenyl	Phenyl	86	206.5–208	gelbbraun
21	<i>p</i> -Nitro-phenyl	<i>o</i> -Nitro-phenyl	92	224–225	gelbbraun
22	<i>p</i> -Nitro-phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	92–95	309–310	gelbbraun
23	<i>p</i> -Nitro-phenyl	3,5-Dinitro-phenyl	95	277.5–278	gelbbraun
24	Methyl	Phenyl	79	65–66	farbl.
25	Isopropyl	Phenyl	95	Sdp. <sub>1</sub> 118–119	farbl.
26	n-Hexyl	Phenyl	91	Sdp. 0.01 149–150	farbl.
27	Benzyl	3,5-Dinitro-phenyl	98	147.5–148.5	hellbraun
28	Benzyl	<i>p</i> -Tolyl	90	95–96	farbl.
29	Diphenyl-methyl	Phenyl	95	132.5–133.5	farbl.
30	Amino *)	Phenyl	91	205–206	farbl.
31	<i>p</i> -Carbomethoxy-phenyl	Phenyl	84	166	farbl.
32	<i>p</i> -Carbomethoxy-phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	79	224–228	blaßgelb

\*) Reaktionsprodukt: 2-Benzoylamino-5-phenyl-1,3,4-oxidiazol

## D. 5-SUBSTITUIERTE TETRAZOLE UND ALIPHATISCHE SÄURECHLORIDE

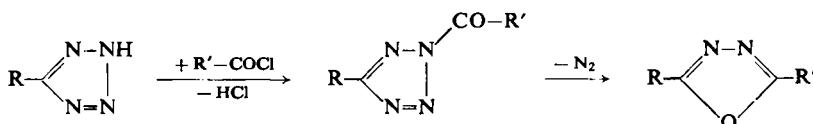
Daß die *N*-Acyl-tetrazole definierte Zwischenstufen der Oxidiazol-Synthese (S. 2109) sind, läßt sich leicht beweisen. Die 5-substituierten Tetrazole lösen sich in siedendem Acetylchlorid unter HCl-Entwicklung, jedoch ohne N<sub>2</sub>-Abgabe. Nach Abdestillieren des überschüssigen Säurechlorids blieben die kristallisierten *N*-Acetyl-tetrazole in nahezu quantitativer Ausbeute zurück. Die sehr hohen Wellenzahlen der infraroten Carbonylschwingung (1780–1800/cm) sowie die leichte Übertragung des Acetyl-

restes auf Anilin sprechen für starke Acylierungsmittel (S. 2110). Die 2-Stellung des Acetylrestes wurde nicht bewiesen, sondern nur aus dem Chemismus der Oxdiazol-Bildung erschlossen. Komplexe Hydride lösten den Acetylrest reduktiv ab.

Aus den Xylo-Suspensionen der 5-substituierten *N*-Acetyl-tetrazole wurde bei 110–140° 1 Moläquiv. Stickstoff entbunden. Die Aufarbeitung ergab die 2-Aryl- bzw. 2-Alkyl-5-methyl-1.3.4-oxdiazole (Tab. 2). Tetrazol selbst lieferte zwar glatt das *N*-Acetyl-Derivat; die Thermolyse des letzteren in Xylo oder Dimethylformamid vollzog sich unter Stickstoff-Entwicklung, jedoch ließ sich das erwartete 2-Methyl-1.3.4-oxdiazol nicht fassen.

Die *N*-Acyl-tetrazole mit aliphatischen Acylresten erleiden die Ringöffnung und Stickstoffabgabe erst bei höherer Temperatur als die Derivate der aromatischen Carbonsäuren. Es bedurfte längeren Erhitzens in siedendem Pyridin, um etwa das *N*-Acetyl-5-phenyl-tetrazol in 2-Phenyl-5-methyl-1.3.4-oxdiazol überzuführen. Im höhersiedenden Lösungsmittel ließen sich die aliphatischen Säurechloride glatt nach der „Eintopfmethode“ mit Tetrazolen umsetzen. Beim Erwärmen in Xylo, beispielsweise mit Phenylacetylchlorid, wurde zunächst die HCl-Freisetzung und erst in der Siedehitze die Stickstoff-Abspaltung beobachtet. Zweckmäßig arbeitet man mit geringem Überschuß der Tetrazol-Komponente, da sich diese mit Alkali leicht vom neutralen Oxdiazol-Derivat trennen lässt. Neben der Elementaranalyse dienten wiederum die identischen Produkte von Kreuzversuchen der konstitutionellen Sicherung (Tab. 2).

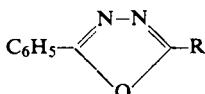
Tab. 2. Reaktionen aliphatischer Carbonsäurechloride mit 5-subst. Tetrazolen zu 2,5-disubstituierten 1.3.4-Oxdiazolen



Nr.	R	R'	2,5-Disubstituiertes 1,3,4-Oxdiazol		
			Ausb. % d. Th.	Rein-Schmp. °C	Identisch mit
33	Phenyl	Benzyl-	91	101–102.5	VII a
34	Benzyl	Benzyl-	92	98–99.5	
35	p-Tolyl	Benzyl-	85	95–96	28 (Tab. 1)
36	p-Nitro-phenyl	Benzyl-	86	141–141.5	VII b
37	Phenyl	Methyl-	75–79	65–66	24 (Tab. 1)
38	p-Nitro-phenyl	Methyl-	96	172–173.5	
39	p-Methoxy-phenyl	Methyl-	92	91–92	
40	p-Tolyl	Methyl-	93	103.5–104.5	
41	Benzyl	Methyl-	70	Sdp. <sub>12</sub> 163–164	
42	Phenyl	Carbäthoxy-	97	71	

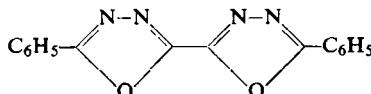
Oxalsäure-äthylester-chlorid gab mit 5-Phenyl-tetrazol in siedendem Xylo 97% d. Th. an 2-Phenyl-1.3.4-oxdiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (X). Im Anschluß an die schonende alkalische Hydrolyse ließ sich die Carbonsäure XI bei 100° decarboxy-

lieren; das 2-Phenyl-1.3.4-oxdiazol (XII) war mit dem Produkt aus *N*-Benzoyl-*N'*-formyl-hydrazin<sup>21)</sup> identisch.



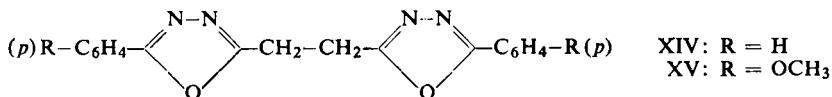
X: R = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

XI: R = CO<sub>2</sub>H XII: R = H



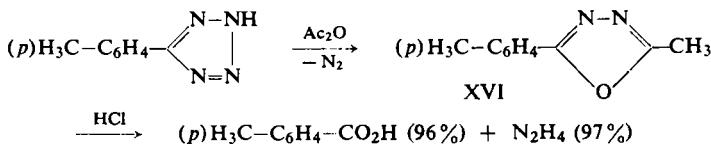
XIII

Die Verwendung von Dicarbonsäure-chloriden bietet eine zu mehrkernigen Oxdiazol-Derivaten führende Variante. Aus der Umsetzung von 2 Äquiv. 5-Phenyl-tetrazol mit Oxalylchlorid gingen 72% des farblosen Bis-[2-phenyl-1.3.4-oxdiazolyls-(5)] (XIII) hervor. Mit überschüssigem Oxalylchlorid entstand das 2-Phenyl-1.3.4-oxdiazol-carbonsäure-(5)-chlorid, dessen Äthanolyse zu X führte. Noch ergiebiger waren die Reaktionen des Bernsteinsäure-dichlorids mit 5-Phenyl- oder 5-[*p*-Methoxy-phenyl]-tetrazol, die 95% d. Th. XIV bzw. 94% d. Th. XV lieferten.



#### E. RINGÖFFNUNGEN 5-SUBSTITUIERTER TETRAZOLE MIT CARBONSÄUREANHYDRIDEN

Beim Rückflußkochen des 5-*p*-Tolyl-tetrazols in Acetanhydrid — der Nacharbeitung des Versuchs von PINNER<sup>14)</sup> — wurde rasch ein Moläquiv. Stickstoff freigesetzt. Daß es sich bei dem in 94-proz. Ausbeute isolierten Produkt um 2-Methyl-5-*p*-tolyl-1.3.4-oxdiazol (XVI, Nr. 40 der Tab. 2) handelte, ließ sich durch Hydrolyse mit 4 *n* HCl zeigen; nahezu quantitativ wurden *p*-Tolylsäure und Hydrazin, letzteres als Benzalazin gewogen, gefaßt.

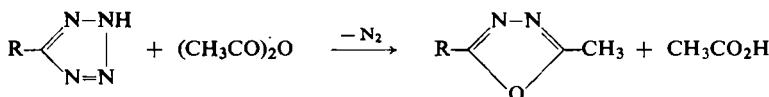


Auch diese Methode zur Öffnung des Tetrazol-Ringes ist variationsfähig, wie die Tab. 3 lehrt. Benzoesäure-anhydrid reagierte erst bei recht hoher Temperatur; im Lösungsmittel Benzonitril bei 160° wurde 5-Phenyl-tetrazol zu 91% d. Th. in 2.5-Diphenyl-1.3.4-oxdiazol (VI) übergeführt.

Eine Wechselwirkung mit Phthalsäure-anhydrid wurde erst im Temperaturbereich des Eigenzerfalls des 5-Phenyl-tetrazols beobachtet. Dagegen erfolgte die Umsetzung mit 1.5 Moläquiv. Bernsteinsäure-anhydrid oberhalb des Schmelzpunktes (120°); die Aufarbeitung des neutralen und sauren Anteils lieferte 17–21% der β-[2-Phenyl-1.3.4-oxdiazolyl-(5)]-propionsäure (XVII) und 31% d. Th. des 2:1-Pro-

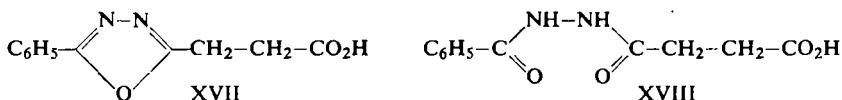
<sup>21)</sup> E. MÜLLER und D. LUDSTECK, Chem. Ber. 88, 921 [1955].

Tab. 3. Umsetzungen 5-substit. Tetrazole mit siedendem Acetanhydrid



Nr.	Tetrazol R =	2-Substituiertes 5-Methyl-1,3,4-oxdiazol		
		Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Identisch mit
43	Phenyl	77.5	65 – 66	24 (Tab. 1); 37 (Tab. 2)
44	<i>p</i> -Tolyl	94	103.5 – 104.5	40 (Tab. 2)
45	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	80	91 – 92	39 (Tab. 2)
46	<i>p</i> -Nitro-phenyl	87 – 89	172 – 173.5	38 (Tab. 2)
47	Benzhydryl	89	115.5 – 117	

duktes XIV. Daß im Schoß der Reaktion zu 16–17% eine Hydrolyse von XVII zu XVIII stattfindet, ist überraschend.



Wie kommt es zur Bildung des Hauptproduktes XIV? XVII könnte in eine Umanhydrisierung mit überschüssigem Succinanhydrid eintreten, der dann die erneute Acylierung des 5-Phenyl-tetrazols folgt. Aber auch eine direkte Reaktion der Carboxylgruppe mit dem Tetrazol-Derivat ist denkbar. Beim Erhitzen von 5-Phenyl-tetrazol mit Chloressigsäure in Benzonitril erhielten wir nämlich 42% d. Th. an 2-Chlormethyl-5-phenyl-1.3.4-oxdiazol. Neben einer direkten Acylierung durch die Carbonsäure erscheint es möglich, daß sich zunächst Chloressigsäure und Benzonitril zum *N*-Chloracetyl-benzamid vereinigen; dieses sollte in der Chloracetylierung des Phenyl-tetrazols aktiv sein.

Bei Verwendung bifunktioneller Komponenten lässt sich die Einwirkung der Säurechloride auf Tetrazole zum Aufbau hochmolekularer Verbindungen nutzen. Darüber hinaus haben wir, ausgehend vom Terephthalsäure-dinitril, ein elegantes Duplikationsverfahren entwickelt, welches definierte Polyaryle mit alternierenden Benzol- und 1,3,4-Oxiazol-Kernen aufzubauen gestattet. Hierüber wird demnächst an anderer Stelle berichtet werden.

## F. DIE LICHTABSORPTION DER 1,3,4-OXIDIAZOL-DERivate

Das 1,3,4-Oxiazol-System ist in den Elektronenspektren dem Benzolkern überraschend *gleichwertig*. Abbild. 1 zeigt bei drei Paaren korrespondierender Oxiazol- und Benzol-Abkömmlinge die weitgehende Übereinstimmung der UV-Absorption; bei nahezu gleicher Extinktion sind die Maxima der Oxiazol-Derivate etwas hypochrom verschoben.

In der Tab. 4 findet sich der Einfluß von Substituenten auf das langwellige Absorptionsmaximum des 2-Phenyl- und 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxdiazols, dem 200- $\mu$ -Maximum des Benzols bzw. 248- $\mu$ -Maximum des Biphenyls entsprechend, aufgeführt. Von der Fähigkeit des Oxdiazol-Systems zur konjugativen Leitung von Substituenteneffekten überzeugen die Spektren der Abbild. 2; das 2-[*p*-Nitro-phenyl]-5-[*p*-dimethylamino-phenyl]-1,3,4-oxdiazol ist leuchtend rot.

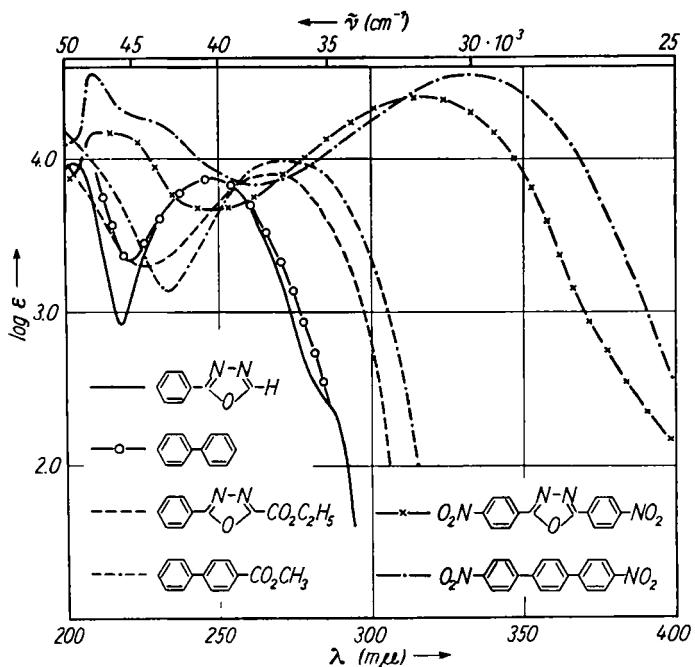


Abbildung 1. UV-Spektren von 2-Phenyl-1,3,4-oxdiazol (Äthanol), Biphenyl (Cyclohexan), 2-Phenyl-1,3,4-oxdiazol-carbonsäure-(5)-äthylester (Äthanol), Biphenyl-carbonsäure-(4)-methylester (Äthanol), 2,5-Bis-[p-nitro-phenyl]-1,3,4-oxdiazol (Dioxan) und p,p'-Dinitro-p-terphenyl (Dioxan)

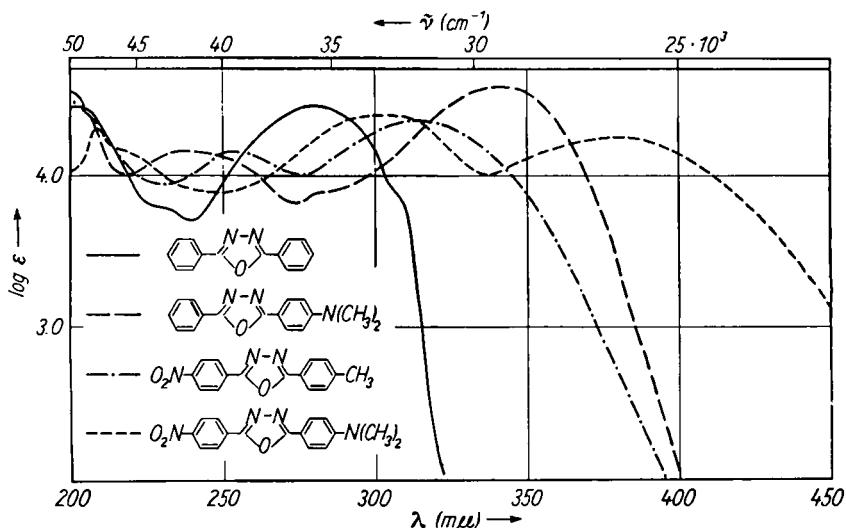
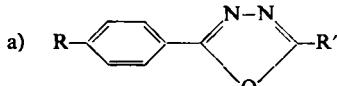
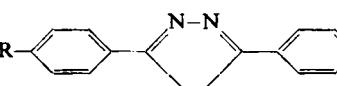


Abbildung 2. UV-Absorption des 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxdiazols und einiger Derivate. Als Lösungsmittel diente Äthanol für die ersten drei Verbindungen, Dioxan für die letzte

Tab. 4. Einfluß von Substituenten auf die UV-Absorption von 2-Phenyl- und 2,5-Diphenyl-1,3,4-oxdiazol (langwelliges Maximum)

R	R'	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$	Lösungsmittel
a) 				
H	H	247.5	18 550	Äthanol
H	CH <sub>3</sub>	250	18 400	Äthanol
H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	251	19 000	Äthanol
H	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	266	19 540	Äthanol
H	NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	281	19 700	Äthanol
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	257.5	22 400	Äthanol
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	270	23 850	Äthanol
NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	286	17 310	Äthanol
NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	287.5	18 600	Äthanol
b) 				
H	H	280	27 800	Äthanol
CH <sub>3</sub>	H	285	29 100	Äthanol
CH <sub>3</sub> O	H	296	31 500	Äthanol
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	H	340	36 100	Äthanol
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	290	31 400	Äthanol
NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	317.5	22 450	Dioxan
NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	317.5	25 300	Dioxan
NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O	326	21 800	Äthanol
NO <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	377.5	17 610	Dioxan

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für Sachbeihilfen. Herrn H. HUBER sei für die Aufnahme der UV-Spektren mit dem Zeiss-Gerät PMQ II gedankt. J. H. M. schuldet der FULBRIGHT COMMISSION für eine Fellowship im Jahre 1956/57 großen Dank.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

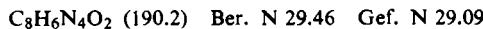
### Darstellung der 5-substituierten Tetrazole

**5-Phenyl-tetrazol:** 51.5 g Benzonitril (500 mMol) wurden mit 48.8 g Natriumazid (750 mMol) und 31.8 g Lithiumchlorid (750 mMol) in 500 ccm frisch destilliertem Methylglykol 120 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 1500 ccm Wasser eine klare Lösung erzielt. Nach Zusatz von 430 ccm 2 n HCl (Abzug!) schied sich das 5-Phenyl-tetrazol in feinen Nadeln aus. Nach Aufbewahren über Nacht im Kühlschrank wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 70.0 g vom Schmp. 212–214°. Umlösen aus Äthanol führte unter Aufarbeitung der Mutterlauge zu 67.1 g farbl., glänzenden Nadeln (92% d. Th.) mit Schmp. 214–215° (Zers.) (Lit.<sup>22</sup>: 212–213°).

Bei größeren Ansätzen kann man den Azid-Überschuß sicher stark reduzieren. Der obige Versuch mit äquival. Mengen, also mit je 500 mMol Natriumazid und Lithiumchlorid, lieferte 90% rohes und 79% d. Th. umkristallisiertes 5-Phenyl-tetrazol. Natriumazid allein reagierte langsamer (Tab. 5).

<sup>22</sup> W. LOSSEN und C. LOSSEN, Liebigs Ann. Chem. 263, 73 [1891].

Analoge Azidierungen anderer Nitrile mit Lithiumazid finden sich in Tab. 5 unter a) aufgeführt. Analyse des 5-[*p*-Carboxy-phenyl]-tetrazols:



Die Darstellung der 5-Alkyl-tetrazole mittels Aluminiumazids folgte der Vorschrift von H. BEHRINGER und K. KOHL<sup>23)</sup>, 5-Amino-tetrazol<sup>15)</sup>.

Tab. 5. Darstellung 5-substituierter Tetrazole

Nitril mMol	R—C≡N R	Azid in mMol	Ausb. % d. Th.	5-Substituiertes Tetrazol Schmp.	Lit.-Schmp.
a) Mit Lithiumazid in Äthylenglykol-monomethyläther					
500	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	750 NaN <sub>3</sub> + 750 LiCl	92	214—215° (Z.)	212—213 <sup>22)</sup>
500	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	500 NaN <sub>3</sub> + 500 LiCl	79	214—215° (Z.)	
400	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	600 NaN <sub>3</sub>	62	214—215° (Z.)	
500	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	750 NaN <sub>3</sub> + 750 NaCl	69	214—215° (Z.)	
300	(p)CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	450 NaN <sub>3</sub> + 450 LiCl	88	240—242° (Z.)	234° <sup>24)</sup> ; 248° <sup>25)</sup>
300	(p)CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	450 NaN <sub>3</sub> + 450 LiCl	84	226° (Z.)	228° <sup>26)</sup>
200	(p)O <sub>2</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	300 NaN <sub>3</sub> + 300 LiCl	92	219° (Z.)	219° <sup>27)</sup>
68	(p)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	245 LiN <sub>3</sub>	76	225—226° (Z.)	
150	(p)HO <sub>2</sub> C—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	225 NaN <sub>3</sub> + 225 LiCl	87	301—303° (Z.)	
300	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub> —	450 NaN <sub>3</sub> + 450 LiCl	58	121—123°	120—122° <sup>23)</sup>
200	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH—	400 NaN <sub>3</sub> + 400 LiCl	77	165°	162—163° <sup>23)</sup>
b) Mit Aluminiumazid in wasserfreiem Tetrahydrofuran					
250	CH <sub>3</sub> —	750 NaN <sub>3</sub> + 260 AlCl <sub>3</sub>	61	143°	145° <sup>23)</sup>
180	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	600 NaN <sub>3</sub> + 200 AlCl <sub>3</sub>	89	107—108°	104° <sup>23)</sup>
250	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> —	750 NaN <sub>3</sub> + 260 AlCl <sub>3</sub>	79	37—39°	

### Reaktionen mit aromatischen Säurechloriden

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von 3.50 mMol des 5-substituierten Tetrazols in 10 ccm wasserfreiem Pyridin wurde in der Kälte mit 7—10 mMol des reinen Säurechlorids versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem Nitrometer verbunden und auf dem Dampfbad erwärmt, wobei innerhalb von 10—30 Min. 3.5 mMol Stickstoff austraten. Nach dem Erkalten hydrolysierte man durch Zusatz einiger Tropfen Wasser das überschüssige Säurechlorid; 15 Min. später wurde in 200—250 ccm Wasser eingegossen. Nach mehrstdg. Stehenlassen wurde das 1,3,4-Oxidiazol-Derivat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 24 Std. im Vakuumexsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Die Ausbeuteangaben der Tab. 1 beziehen sich auf dieses Rohprodukt, das sich vom mehrfach umkristallisierten, analysenreinen Präparat häufig kaum noch im Schmp. unterscheidet, wie einige Beispiele zeigen mögen:

Nr. (Tab. 1)	1	3	8	10	12	24
roh	136—137°	206—208°	125—126°	226—228°	173—175°	60—64°
rein	137—138°	206.5—208°	125.5—126°	229—230°	175—176°	65—66°

<sup>23)</sup> Dissertation. K. KOHL, Univ. München 1957.

<sup>24)</sup> A. PINNER und N. CARO, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 3273 [1894].

<sup>25)</sup> W. LOSSEN und C. KIRSCHNICK, Liebigs Ann. Chem. 298, 105 [1897]; R. STOLLÉ, H. NETZ, O. KRAMER, S. ROTHSCHILD, H. ERBE und O. SCHICK, J. prakt. Chem. [2] 138, 1 [1933].

<sup>26)</sup> W. LOSSEN und J. COLMAN, Liebigs Ann. Chem. 298, 107 [1897].

<sup>27)</sup> A. PINNER, Liebigs Ann. Chem. 298, 1, 50 [1897].

Die analytischen Daten der so bereiteten 1,3,4-Oxdiazole zeigt Tab. 6. Bekannte Vertreter wurden mit Lit.-Schmp. aufgeführt; die anderen Oxdiazole sind neu. Die Verbindungen 31 und 32 wurden nach alkalischer Verseifung als freie Carbonsäuren analysiert. Nr. 31: Farbl. glänzende Blättchen mit Schmp. 302–304° (Zers.), Nr. 32: Blaßgelbe, bei 364–366° unter Zers. schmelzende Blättchen.

Tab. 6. Analysen der 2,5-disubstituierten 1,3,4-Oxdiazole  
(Die Nummern beziehen sich auf Tab. 1)

Nr.	Literatur-Schmp.	Umgelöst aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalysen		
				C	H	N
1	138° <sup>17)</sup> ; 135° <sup>28)</sup>	Äthanol	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O (222.2)	Ber.	75.67	4.54
2	—	Methanol/Wasser	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (267.2)	Gef.	75.74	4.56
3	209° <sup>29)</sup>	Aceton	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (267.2)	Ber.	62.92	3.39
4	—	Benzol/Cyclohexan	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (312.2)	Gef.	63.05	3.36
5	126° <sup>30)</sup>	Äthanol	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (236.2)	Ber.	11.86	
6	—	Äthanol	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O (247.2)	Gef.	72.62	3.67
7	—	Methanol/Wasser	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O (256.8)	Ber.	65.47	3.53
8	identisch mit 5	Äthanol	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (236.2)	Gef.	65.89	3.56
9	—	Methanol/Wasser	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (281.3)	Ber.	64.05	3.94
10	—	Benzol	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (281.3)	Gef.	63.72	3.96
11	—	Xylool	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (326.3)	Ber.	55.22	3.09
12	175–176° <sup>31)</sup>	Äthanol	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (250.3)	Gef.	55.22	3.28
13	—	Äthanol	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (252.3)	Ber.	11.11	
14	—	Methanol/Wasser	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (297.3)	Gef.	60.62	3.73
15	—	Benzol	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (297.3)	Ber.	60.54	3.88
16	—	Benzol/Cyclohexan	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (342.3)	Gef.	60.62	3.73
17	—	Äthanol	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (266.3)	Ber.	14.14	
18	—	Methanol	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (265.3)	Gef.	61.42	3.68
19	—	Xylool	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (310.3)	Ber.	52.63	2.94
20	identisch mit 3	Aceton	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (267.2)	Gef.	53.01	3.09
21	—	Methanol/Wasser	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (312.2)	Ber.	15.73	
				Gef.	53.70	2.85
						17.90

<sup>28)</sup> E. GÜNTHER, Liebigs Ann. Chem. **252**, 44, 61 [1889].

<sup>29)</sup> R. STOLLÉ und K. O. LEVERKUS, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 4076 [1913].

<sup>30)</sup> R. STOLLÉ und E. MÜNCH, J. prakt. Chem. [2] **70**, 393 [1904].

<sup>31)</sup> R. STOLLÉ und H. P. STEVENS, J. prakt. Chem. [2] **69**, 366 [1904].

Nr.	Literatur-Schmp.	Umgelöst aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalysen C    H    N
22	302 <sup>32)</sup>	Dimethylformamid	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (312.2)	
23	—	Dimethylformamid/Wasser	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> (357.2)	Ber. 47.07 1.97 19.61 Gef. 47.26 2.27 19.34
24	67 <sup>33)</sup>	Petroläther	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O (160.2)	Ber. 67.52 5.03 Gef. 67.40 5.52
25	—	flüssig	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (188.2)	Ber. 70.19 6.42 Gef. 70.38 6.63
26	—	flüssig	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O (230.3)	Ber. 73.01 7.87 Gef. 73.24 7.85
27	—	Äthanol/Wasser	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (326.3)	Ber. 55.22 3.09 Gef. 55.56 2.99
28	—	Methanol	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O (250.3)	Ber. 76.77 5.63 Gef. 76.38 5.82
29	—	Äthanol	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O (312.3)	Ber. 80.76 5.16 Gef. 79.84 5.25
30	203 <sup>34)</sup>	Äthanol	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (265.3)	Ber. 67.91 4.18 15.84 Gef. 68.19 4.12 15.60
31	—	Äthanol	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (266.3)	Ber. 10.51 Gef. 10.36
32	—	Dimethylformamid	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (311.2)	Ber. 13.51 Gef. 13.20

*5-Benzyl-tetrazol und Benzoylchlorid:* 3.50 mMol des Tetrazols entwickelten mit 1.01 ccm Benzoylchlorid auf siedendem Wasserbad innerhalb 1 Stde. die erwartete Menge Stickstoff. Die Aufarbeitung wie oben lieferte in 2 Versuchen 0.86 bzw. 0.87 g (Ber. für VIIa 0.83 g) gelbes Kristallpulver. Einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol gab 90 bzw. 80 mg intensiv gelber Nadeln, die nach mehrfachem Umlösen aus Äthanol bei 190.5–191.5° schmolzen. Es handelt sich vermutlich um *2-Benzyliden-3-benzoyl-5-phenyl-1,3,4-oxdiazolin* (IXa). Das UV-Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 236 mμ (log ε = 4.40) und bei 326 mμ (log ε = 4.28); die letztere breite Bande besitzt noch bei 400 mμ einen log ε = 3.60.

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (340.4) Ber. C 77.63 H 4.74 N 8.23 Gef. C 77.69 H 4.74 N 8.46

Der krist. Rückstand der Mutterlauge enthielt das *2-Phenyl-5-benzyl-1,3,4-oxdiazol* (VIIa), das aus Benzol/Cyclohexan in farbl. Prismen vom Schmp. 101–102.5° kam.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (236.3) Ber. C 76.23 H 5.12 N 11.86 Gef. C 75.96 H 5.17 N 11.94

2.11 mMol VIIa wurden mit 3 mMol *Benzoylchlorid* in 10 ccm Pyridin 2 Stdn. auf siedendem Wasserbad erwärmt. Aus der tiefgelben Lösung schieden sich auf vorsichtigen Wasserzusatz hin 75 mg Kristalle aus, die sich in Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit obiger Verbindung IXa identisch erwiesen. Eingießen der Mutterlauge in Eiswasser gab 415 mg VIIa mit Schmp. 92–98° zurück.

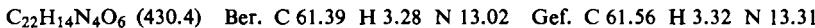
*5-Benzyl-tetrazol und p-Nitrobenzoyl-chlorid:* Die Umsetzung von 8 mMol des Tetrazols mit 16 mMol Säurechlorid in 25 ccm Pyridin führte in 2 Versuchen zu 2.44 bzw. 2.46 g rotbraunen Rohproduktes. Mit Äthanol konnten jeweils 0.54 g einer paprikaartigen Komponente abgetrennt werden. Das vermutliche *2-Benzyliden-3-[p-nitro-benzoyl]-5-[p-nitro-phenyl]-1,3,4-oxdiazolin* (IXb) schmolz nach dem Umlösen aus Dimethylformamid bei 276–277°.

<sup>32)</sup> R. STOLLÉ und A. BAMBACH, J. prakt. Chem. [2] 74, 13 [1906].

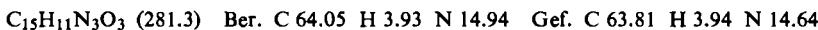
<sup>33)</sup> R. STOLLÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 273 [1912].

<sup>34)</sup> R. STOLLÉ und K. FEHRENBACH, J. prakt. Chem. [2] 122, 289 [1929].

Neben einem Maximum bei  $280 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4.50$ ) weist die Lichtabsorption eine breite Bande mit Maximum bei  $381 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3.97$ ) auf, die noch bei  $500 \text{ m}\mu$   $\log \epsilon = 2.77$  zeigt.



Der Rückstand der alkohol. Mutterlauge lieferte aus Benzol/Cyclohexan das 2-*p*-*Nitrophenyl*-5-*benzyl*-1,3,4-*oxdiazol* (VII b) in blaßgelben, bei  $141 - 141.5^\circ$  schmelzenden Stäbchen.



### Umsetzungen mit aliphatischen Säurechloriden

*5-Phenyl-tetrazol und Acetylchlorid.* a) 3.0 g des Tetrazols wurden in 15 ccm frisch destilliertem Acetylchlorid unter Feuchtigkeitsabschluß rückfließend gekocht, wobei innerhalb von 2 Stdn. eine klare Lösung entstand. Nach weiteren 2 Stdn. wurde das Acetylchlorid, zuletzt unter verminderter Druck, abgezogen. Nach Entfernen der letzten Reste über festem KOH i. Vak. blieben 3.65 g *N-Acetyl-5-phenyl-tetrazol* zurück, das bei  $95 - 97^\circ$  unter Gasentwicklung schmolz.

Wegen der extremen Hydrolysenempfindlichkeit verzichteten wir hier wie bei den anderen *N-Acetyl-tetrazolen* der Tab. 7 auf die Elementaranalyse. Die Freisetzung von 1 Moläquiv. Stickstoff und die Bildung des gut charakterisierten 2-*Phenyl-5-methyl-oxdiazols* erlauben den sicheren Rückschluß auf die Konstitution.

b) 3.50 mMol 5-Phenyl-tetrazol entwickelten bei der Reaktion mit 1 ccm Acetylchlorid in 10 ccm siedendem Pyridin innerhalb von 2 Stdn. 0.93 Moläquivv. Stickstoff. Die erkaltete dunkle Lösung wurde mit eiskalter starker Natronlauge hydrolysiert. Die Pyridinschicht wurde abgehoben und vom Lösungsmittel befreit. Die Destillation i. Hochvak. gab 0.44 g 2-*Phenyl-5-methyl-1,3,4-oxdiazol* (78 % d. Th.) vom Schmp.  $62 - 63^\circ$ . Reinpräparat vgl. Nr. 37 der Tab. 2 und 7.

Tab. 7. 2,5-Disubstituierte 1,3,4-Oxdiazole aus 5-substituierten Tetrazolen und Carbonsäure-chloriden (Die Nummern beziehen sich auf Tab. 2)

Nr.	Schmp. des <i>N-Acyl-tetrazols</i>	Umgelöst aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalysen		
				C	H	N
33	—	Benzol/ Cyclohexan	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (236.3)	Ber. 76.25	5.12	11.86
34	—	Cyclohexan	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (250.3)	Gef. 75.96	5.17	11.94
35	—	Methanol	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (250.3)	[Lit.-Schmp. $98^\circ$ <sup>32)</sup>		
36	—	Methanol	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (281.3)	Ber. 64.05	3.93	14.94
37	$95 - 97^\circ$ (Zers.)	Cyclohexan	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (160.16)	Ber. 67.52	5.03	
38	$132 - 134^\circ$ (Zers.)	Benzol	$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ (205.2)	Gef. 67.40	5.52	
39	$116 - 117^\circ$ (Zers.)	Cyclohexan	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. 52.70	3.44	20.48
40	$82 - 83^\circ$	Cyclohexan	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174.2)	Gef. 53.34	3.44	20.28
41	Flüssigkeit	Farbl. Flüss. $n_D^{25} 1.5364$	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174.2)	Ber. 63.15	5.30	14.73
42	—	Äthanol	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (218.2)	Gef. 62.72	5.35	14.58
				Ber. 68.95	5.78	16.08
				Gef. 69.13	5.90	16.16
				Ber. 68.90	5.67	15.90
				Gef. 68.01	4.64	12.74

*N-Acetyl-tetrazol:* 1.5 g Tetrazol lösten sich innerhalb von 4 Stdn. in siedendem *Acetylchlorid*. Die Entfernung des Säurechlorids wie oben ließ die *N-Acetylverbindung* als blaß-

gelbes Kristallpulver mit Schmp. 54–57° zurück. Nach der Vak.-Subl. schmolz das Präparat bei 58–60° (Lit.<sup>16</sup>: 58–59°). Auch die von H. A. STAAB<sup>16</sup> beschriebene Transacetylierung ließ sich mit Anilin in Benzol glatt erzielen.

*2-Methyl-5-[p-nitro-phenyl]-1,3,4-oxdiazol* (Nr. 38 der Tabb. 2 und 7) sei als Beispiel beschrieben. Die aus 1.0 g 5-[*p*-Nitro-phenyl]-tetrazol und 10 ccm *Acetylchlorid* bereitete, scharf getrocknete *N-Acetylverbindung* wurde in 10 ccm absol. Xylool suspendiert. Bei etwa 125° Badtemp. trat Stickstoff-Entwicklung ein (Halbwertszeit etwa 15 Min.), die nach Entbindung von 1 Moläquiv. ihren Abschluß fand. Das Xylool wurde im Wasserstrahlvak. abgezogen, der feste Rückstand in warmer Natriumcarbonatlösung digeriert, gewaschen und getrocknet: 0.84 g (96% d. Th.) vom Schmp. 166.5–168°.

*2-Phenyl-5-benzyl-1,3,4-oxdiazol* (Nr. 33 der Tabb. 2 und 7) charakterisiert als Beispiel die Arbeitsweise ohne Isolierung des *N-Acyl-tetrazols*. 13 mMol 5-*Phenyl-tetrazol* wurden mit der Lösung von 15 mMol *Phenyl-acetylchlorid* in 20 ccm trockenem Xylool langsam erwärmt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht; die Gasentwicklung war dann abgeschlossen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit wenig kaltem Cyclohexan digeriert und abgesaugt: 2.79 g blaßgelbes Rohprodukt (91% d. Th.) mit Schmp. 100–102°. Umlösen aus Cyclohexan führte zu farbl. Nadeln vom Schmp. 101.5–102.5°.

Noch vorteilhafter ist es, das Tetrazol in 10-proz. Überschuß einzusetzen; der Überschuß läßt sich im Anschluß an die Oxdiazol-Bildung leicht der Xyollolösung mit 2 n NaOH entziehen und zurückgewinnen.

#### *2-Phenyl-1,3,4-oxdiazol (XII)*

*2-Phenyl-1,3,4-oxdiazol-carbonsäure-(5) (XII)*: 2.18 g des Äthylesters X (Nr. 42 der Tabb. 2 und 7) wurden mit währ. NaOH bei 30° verseift. Aus der mit Eis/Kochsalz gekühlten Lösung schieden sich auf Zusatz von 2 n HCl hin 1.48 g der sehr säureempfindlichen Carbonsäure aus.

Im Anschluß an die Decarboxylierung bei 100–110° wurde das *2-Phenyl-oxdiazol* (XII) bei 70–75° (Badtemp.)/0.01 Torr übergetrieben. Das Destillat (70% d. Th.) schmolz bei 37° (Lit.<sup>21</sup>: 36–37°). Noch einfacher gelangte man auf folgendem Weg zu XII: 1 stdg. Erwärmen von 2.18 g X mit 2 n NaOH auf 60° und Ansäuern mit 2 n HCl bis  $p\text{H}$  4 bei 40–50° gab unter  $\text{CO}_2$ -Entwicklung 0.88 g XII (60% d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$  (146.2) Ber. C 65.72 H 4.14 N 19.16 Gef. C 66.03 H 4.65 N 19.34

Die Hydrolyse von XII mit siedender 4 n HCl erlaubte eine nahezu quantitative Erfassung der Spaltprodukte Benzoesäure (98% d. Th.) und Hydrazin (93% d. Th. als Benzalazin). Die Benzoylierung von 2-Phenyl-oxdiazol in Pyridin lieferte 90% *N,N'-Dibenzoyl-hydrazin*.

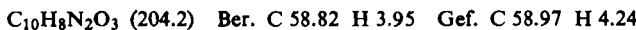
#### *Reaktionen mit Dicarbonsäurechloriden*

*Bis-[2-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-(5)] (XIII)*: 12 mMol 5-*Phenyl-tetrazol* entwickelten beim 3 stdg. Rückflußkochen mit 3 mMol *Oxalychlorid* in 15 ccm Xylool 5.4 mMol  $\text{N}_2$ . Nach Abdestillieren des Xylools i. Vak. wurde der feste Rückstand mit 2 n NaOH verrieben, der ungelöste Anteil abgesaugt, gewaschen und getrocknet: 638 mg (72% d. Th.) mit Schmp. 269–275°. Umlösen aus Dimethylformamid gab farbl., bei 276° schmelzende Nadeln. R. STOLLÉ und E. MÜNCH<sup>30</sup> erhielten die gleiche Verbindung aus dem Quecksilbersalz des Glyoxal-bis-benzoylhydrazons mit Jod; Schmp. 270°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  (290.3) Ber. C 66.18 H 3.47 Gef. C 66.20 H 3.64

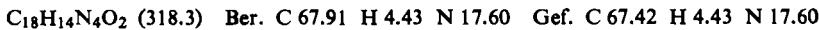
*2-Phenyl-1,3,4-oxdiazol-carbonsäure-(5)-chlorid*: Bei 2 stdg. Erwärmen von 1.17 g 5-*Phenyl-tetrazol* (8 mMol) mit 10 ccm *Oxalychlorid* wurden 209 ccm Stickstoff freigesetzt. Nach Abziehen des überschüssigen Oxalychlorids i. Vak. blieben 1.54 g blaßgelben krist. Rückstandes

vom Schmp. 48–50°. Die exotherme Umsetzung mit *Methanol* führte zu den farbl. Nadeln des bei 116° schmelzenden *2-Phenyl-1,3,4-oxdiazol-carbonsäure-(5)-methylesters*.

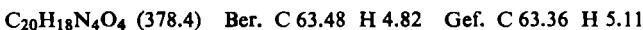


Die Äthanolyse des Säurechlorids führte zu dem bei 71° schmelzenden *Äthylester*, identisch mit Nr. 42 von Tabb. 2 und 7.

*1,2-Bis-[2-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-(5)]-äthan (XIV)*: 6 mMol *5-Phenyl-tetrazol* wurden mit 3 mMol *Bernsteinsäure-dichlorid* in 10 ccm *Xylool* 2 Stdn. gekocht. Die Aufarbeitung wie oben führte zu 0.91 g *XIV* (95% d. Th.); nach Umlösen aus *Dioxan* schmolzen die farbl., glänzenden Nadeln bei 196–196.5°.



Die analoge Umsetzung des *5-[p-Methoxy-phenyl]-tetrazols* mit *Bernsteinsäure-dichlorid* lieferte die farbl. Nadeln des *1,2-Bis-[2-(p-methoxy-phenyl)-1,3,4-oxdiazolyl-(5)]-äthans* (XV) in 94-proz. Ausbeute. Schmp. 200–201° (*Dioxan*).



#### Umsetzungen mit Carbonsäure-anhydriden

*2-Methyl-5-[p-tolyl]-tetrazol (XVI, Nr. 44 der Tab. 3)* sei als Beispiel beschrieben. 2.70 g *5-[p-Tolyl]-tetrazol* kochte man in 10 ccm feinfraktioniertem *Acetanhydrid* bis zum Abschluß der  $\text{N}_2$ -Entwicklung unter Rückfluß. Nach Abziehen des Säureanhydrids i. Vak. wurde der feste Rückstand mit 30 ccm 2 n *NaOH* in der Wärme digeriert. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen fielen 2.76 g (94% d. Th.) rohes XVI mit Schmp. 101–103° an. Einmaliges Umlösen aus *Cyclohexan* ergab farbl. Nadeln vom Schmp. 103.5–104.5°. Der Misch-Schmp. und das IR-Spektrum bewiesen die Identität mit Nr. 40 der Tabb. 2 und 7.

*Strukturbeweis*: 2.76 g XVI wurden durch 3 stdg. Rückflußkochen mit 10 ccm konz. Salzsäure und 15 ccm Wasser hydrolysiert. Schon in der Hitze begann die Abscheidung der *p-Toluylsäure*, die nach Aufbewahren im Kühlschrank abgesaugt wurde: 2.07 g (96% d. Th.) mit Schmp. 178–179°; in der Mischung mit einem authent. Präparat keine Depression. Die salzaure Mutterlauge hinterließ beim Einengen *Hydrazin-hydrochlorid*. Die Lösung in wenig Wasser wurde mit 1 ccm konz. Ammoniak und 4 ccm *Benzaldehyd* geschüttelt: 3.22 g gelbe kristalline Flocken (97% d. Th.), die mit *Benzal-azin* in Schmp. und Misch-Schmp. übereinstimmten.

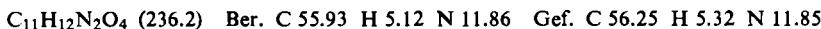
Von den Verbindungen der Tab. 3 wurde nur die Nr. 47 nicht schon oben beschrieben. Das *2-Methyl-5-[diphenyl-methyl]-1,3,4-oxdiazol* kristallisierte aus *Cyclohexan* in farbl. derben Prismen vom Schmp. 115.5–117°.



*5-Phenyl-tetrazol und Bernsteinsäure-anhydrid*: Das innig verriebene Gemisch von 20.6 mMol des Tetrazols und 30.9 mMol frisch dest. *Bernsteinsäure-anhydrid* wurde geschmolzen und vorsichtig auf dem Drahtnetz erhitzt. Die rasch einsetzende  $\text{N}_2$ -Entwicklung wurde durch gelegentliches Kühlen gemäßigt. Nach Abschluß der Gasentbindung versetzte man den glasig erstarrenden, gelbbraunen Rückstand mit 2 n *NaOH*. Das Produkt ging nur teilweise in Lösung; das Ungelöste wurde abgesaugt und mit wenig Wasser ausgewaschen. Der über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknete gelbliche Festkörper ließ sich im Hochvak. sublimieren. In Parallelversuchen wurden 1.01 und 1.02 g (31% d. Th.) erhalten, die aus *Dioxan* in farbl. Nadeln mit Schmp. 196–196.5° kristallisierten. Laut Misch-Schmp. und IR-Spektrum handelt es sich um das *1,2-Bis-[2-phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-(5)]-äthan* (XIV) (s. diese Seite, oben).

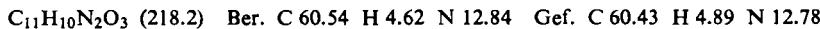
Ansäuern des alkalischen Auszugs lieferte einen sauren Anteil, der in *Methylenchlorid* eingeschüttelt wurde. Die wäßrige Phase schied beim mehrtägigen Aufbewahren im Kühl-

schrank farbl. Kristalle ab. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge wurden 0.78 bzw. 0.85 g *N-Benzoyl-N'-[β-carboxy-propionyl]-hydrazin* (XVIII) erhalten. Je nach Geschwindigkeit des Erhitzen schmolz die Verbindung zwischen 165 und 173°. Oberhalb von 175° traten Gasentwicklung, erneutes Erstarren und Schmelzen bei 219–220° ein.



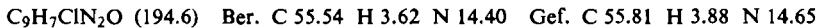
Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit authent. Material (s. u.) zeigte die Identität beider Verbindungen.

Die Methylenchlorid-Lösung hinterließ einen Rückstand, der beim Anreiben mit Essigester/Cyclohexan kristallisierte: 0.77 bzw. 0.97 g (17 und 22% d. Th.) *β-[2-Phenyl-1.3.4-oxdiazolyl-(5)]-propionsäure* (XVII), die nach Umlösen bei 138–140° schmolz.



*N-Benzoyl-N'-[β-carboxy-propionyl]-hydrazin* (XVIII): 1.7 g *Succinanhydrid* reagierten mit 2.04 g *Benzhydrazid* in 8 ccm wasserfreiem Pyridin unter Selbsterwärmung; anschließend wurde noch 30 Min. auf 100° erhitzt. Mit Wasser und Salzsäure wurden 2.25 g XVIII ausgefällt, die das gleiche Schmelzverhalten wie das oben beschriebene Nebenprodukt zeigten. Versuche, mit Polyphosphorsäure, Diphosphorpanoxyd oder Thionylchlorid den Oxdiazolring zu XVII zu schließen, blieben erfolglos.

*S-Phenyl-tetrazol und Chloressigsäure in Benzonitril*: 2.0 g *5-Phenyl-tetrazol* (13.7 mMol) wurden in 28 ccm reinem Benzonitril mit 2.0 g *Chloressigsäure* (21.2 mMol) auf 157° erhitzt; nach 3 Stdn. hatte sich mit 345 ccm die berechn. Menge Stickstoff entwickelt. Die rote Lösung wurde nach Erkalten mit Äther verdünnt und mit 2 n NaOH von sauren Produkten befreit. Abziehen des Lösungsmittels und Digerieren des neutralen Rückstandes mit Cyclohexan gab ein farbl. Kristallgemisch. Umlösen aus Benzol führte zu 0.80 g Benzamid, durch Schmp. und IR-Spektrum identifiziert. Der Mutterlaugen-Rückstand lieferte aus Äthanol in 2 Fraktionen 1.12 g *2-Chlormethyl-5-phenyl-1.3.4-oxdiazol* (42% d. Th.), das aus Methanol in farbl. Blättchen mit Schmp. 116–117.5° kam.



Das UV-Spektrum mit Maximum bei 254 mμ (ε = 19 500) ist typisch für das chromophore System des Phenyl-1.3.4-oxdiazols.