

ROLF HUISGEN, JÜRGEN SAUER und MICHAEL SEIDEL¹⁾

Ringöffnungen der Azole, IV²⁾

Die Synthese von 1.2.4-Triazolen aus 5-substituierten Tetrazolen und Carbonsäure-imidchloriden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 25. Juli 1960)

Herrn Prof. Dr. R. Kuhn zum 60. Geburtstag in Verehrung zugeeignet

5-Substituierte Tetrazole erleiden, ähnlich wie mit Carbonsäurechloriden, auch mit Carbonsäure-imidchloriden eine Ringsprengung. Die zwitterionische, hypothet. Zwischenstufe stabilisiert sich durch Schließung des 1.2.4-Triazolringes. In 19 Beispielen werden gute bis sehr gute Ausbeuten an den 3.4.5-trisubstituierten 1.2.4-Triazolen erzielt.

Die Einwirkung aromatischer und aliphatischer Carbonsäurechloride sowie von Säureanhydriden auf 5-substituierte Tetrazole löst unter erstaunlich milden Bedingungen eine Stickstoffabspaltung aus dem heterocyclischen System aus; die Reaktionsprodukte, 2,5-disubstituierte 1,3,4-Oxdiazole, ließen sich in meist 90% d. Th. übersteigenden Ausbeuten isolieren³⁾. Bezüglich des Mechanismus und der treibenden Kräfte der Ringöffnung sei auf die vorausgehenden Mitteilungen^{3,4)} verwiesen. Die Erwartung, daß entsprechende Reaktionsfolgen auch mit anderen Acylierungsmitteln ablaufen und zu anderen Ringen als dem 1,3,4-Oxdiazolsystem führen, bestätigte sich.

A. 5-PHENYL-TETRAZOL UND BENZOESÄURE-PHENYLMID-CHLORID

Die Einwirkung von Benzoësäure-phenylimid-chlorid auf 1.5–2.0 Äquiv. 5-Phenyl-tetrazol in siedendem, wasserfreiem Pyridin führte rasch zur Entbindung eines Moläquival. Stickstoff. In Parallelversuchen wurden 81–84% d. Th. einer Verbindung $C_{20}H_{15}N_3$ gewonnen, die als das in der Lit. gut charakterisierte 3,4,5-Triphenyl-1,2,4-triazol (III) identifiziert werden konnte. Ein Arbeiten mit Tetrazol-Überschuß erwies sich als günstig, da die Überschuß-Komponente dank ihres Säurecharakters vom neutralen Triazol-Derivat leicht abzutrennen und zurückzugewinnen ist.

Wie für die Umsetzung mit Carbonsäurechloriden postulieren wir auch für die mit *Imidchloriden* eine Acylierung des 5-Phenyl-tetrazols in der Position 2 zu I. Eine „konkurrierende Mesomerie“ des Amidinsystems und des Tetrazolkerns in I um das Elektronenpaar am N-2 begünstigt die Sprengung des Azolringes; mit der Ringöffnung zu II kommt die vorher unterdrückte Amidin-Mesomerie voll zum Zug.

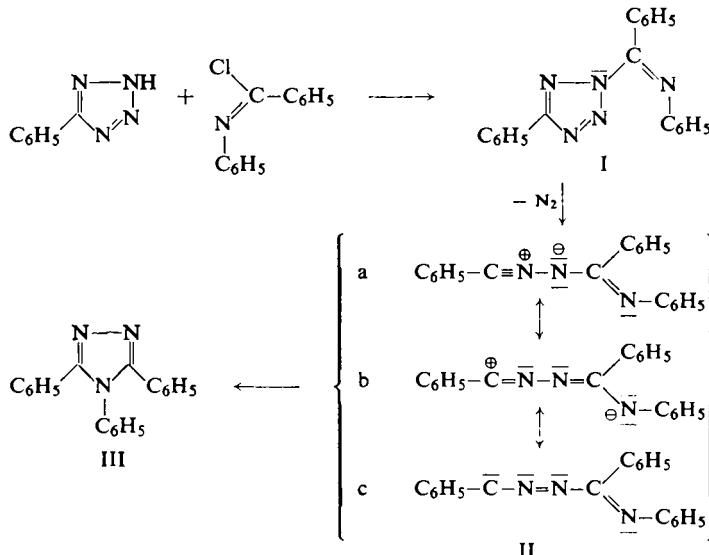
¹⁾ Diplomarb. M. SEIDEL, Univ. München 1959; Dissertat. Univ. München 1960.

²⁾ III. Mitteil.: J. SAUER, R. HUISGEN und H. J. STURM, Tetrahedron, im Druck.

³⁾ R. HUISGEN, J. SAUER, H. J. STURM und J. H. MARKGRAF, Chem. Ber. 93, 2106 [1960].

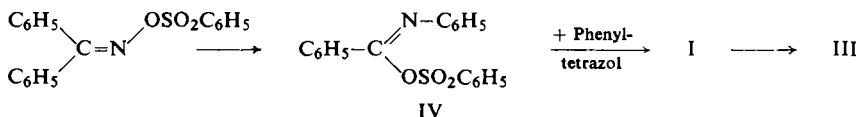
⁴⁾ R. HUISGEN, Angew. Chem. 72, 359 [1960].

Das Produkt der Stickstoffablösung lässt sich nur mit zwitterionischen Oktett-Grenzformeln, z. B. IIa wiedergeben. Es gehört der Klasse der Nitrilimine an; im speziellen Fall handelt es sich um das Benzonitrilium-diphenylamidid. Die Sextett-Grenzformeln II b und c demonstrieren die elektrophile Aktivität des zentralen Kohlenstoffs. Die Cyclisierung zu III hat einen Ausgleich der Ladungen zur Folge. Der



Einfachheit halber haben wir das Herausbrechen des Stickstoffs einstufig formuliert. Den Zweistufenprozeß über ein Diazoalkan als Zwischenstufe — vgl. die Ausführungen zur Oxdiazolbildung³⁾ — schließen wir jedoch nicht aus.

Anstelle des Benzoesäure-phenylimid-chlorids lässt sich auch das entsprechende *Imido-benzolsulfonat IV* verwenden. Solche Imido-sulfonate, wenngleich schlecht charakterisiert, sind als Zwischenstufen der BECKMANN-Umlagerung von Ketoxim-sulfonaten gut gesichert⁵⁾. Benzophenonoxim-benzolsulfonat, aus dem Oxim mit Benzolsulfochlorid in Pyridin bereitet, erlitt beim Eintropfen in die auf 90–100° erhitzte Lösung des 5-Phenyl-tetrazols in Pyridin die Umlagerung zu IV, der sich die Wechselwirkung mit dem Tetrazolwasserstoff anschloß. Die Vielstufenfolge im „Eintopf“ gab



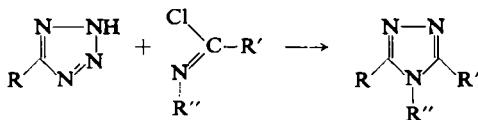
45% d. Th. an reinem 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol; angesichts der bekannten Unbeständigkeit der Imido-sulfonate, die u. a. leicht Sulfonsäureanhydrid abspalten, ist das Ergebnis befriedigend.

⁵⁾ M. KUHARA, K. MATSUMIYA und N. MATSUNAMI, Mem. Coll. Sci., Kyoto Imp. Univ. 1, 25, 105 [1914]; M. KUKARA und H. WATANABE, ebenda 1, 349 [1914]; P. OXLEY und W. F. SHORT, J. chem. Soc. [London] 1948, 1514; R. HUISGEN und J. WITTE, Chem. Ber. 91, 972 [1958].

B. REAKTIONEN DER 5-ALKYL- UND 5-ARYL-TETRAZOLE MIT CARBONSÄURE-IMIDCHLORIDEN

Das neuartige Prinzip zur Synthese 3,4,5-trisubstituierter 1,2,4-Triazole erwies sich als verallgemeinerbar⁶⁾. Tab. 1 zeigt die bislang genutzten Variationsmöglichkeiten. Wir haben uns im wesentlichen auf die bequemer zugänglichen Imidchloride mit zwei Arylresten beschränkt, die hohe Ausbeuten an Triazolen liefern. Das empfindliche Benzoesäure-methylimid-chlorid diente als Beispiel für *N*-alkylierte Typen; Imidchloride einfacher aliphatischer Carbonsäuren sind nicht beständig und in reinem Zustand nicht bekannt. Mit Ausnahme der Nr. 1 finden sich die Triazole der Tab. 1 noch nicht beschrieben.

Tab. 1. Umsetzungen 5-substituierter Tetrazole (6 mMol) mit aromatischen und gemischt aromatisch-aliphatischen Carbonsäure-imidchloriden (3 mMol) in Pyridin zu 3,4,5-trisubstituierten 1,2,4-Triazolen

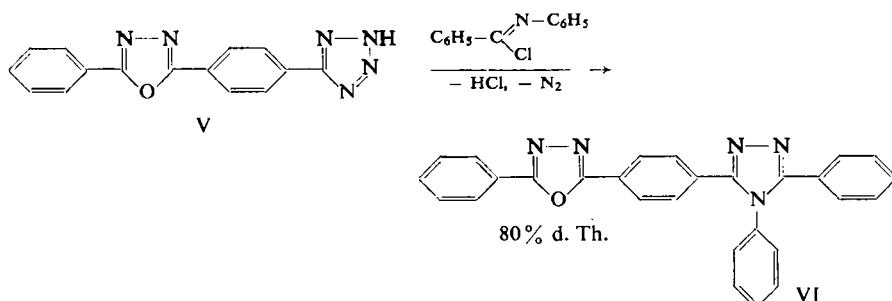


Nr.	R	R'	R''	3,4,5-trisubstituiertes 1,2,4-Triazol		
				Ausb. % d. Th.	Rein-Schmp. °C	Farbe
1	Phenyl	Phenyl	Phenyl	81—84	296—297	farbl.
2	Phenyl	Phenyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	87	256—258	farbl.
3	Phenyl	Phenyl	Methyl	32	237—240	farbl.
4	Phenyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	Phenyl	77	242—244	farbl.
5	Phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	Phenyl	81	268—270	farbl.
6	<i>p</i> -Tolyl	Phenyl	Phenyl	90	258—260	farbl.
7	<i>p</i> -Tolyl	Phenyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	79	217—218	farbl.
8	<i>p</i> -Tolyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	Phenyl	79	264—266	farbl.
9	<i>p</i> -Tolyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	Phenyl	75	224—225	farbl.
10	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	Phenyl	Phenyl	98—99	251—253	farbl.
11	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	Phenyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	74	169—171	farbl.
12	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	Phenyl	76	230—232	farbl.
13	<i>p</i> -Methoxy-phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	Phenyl	74	222—225	gelb
14	<i>p</i> -Dimethyl-aminophenyl	Phenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	92	260—262	orange
15	<i>p</i> -Dimethyl-aminophenyl	<i>p</i> -Nitro-phenyl	Phenyl	78	234—236	ziegel-rot
16	<i>p</i> -Nitro-phenyl	Phenyl	Phenyl	68	267—268	farbl.
17	Isopropyl	<i>p</i> -Chlor-phenyl	Phenyl	61	171—173	farbl.

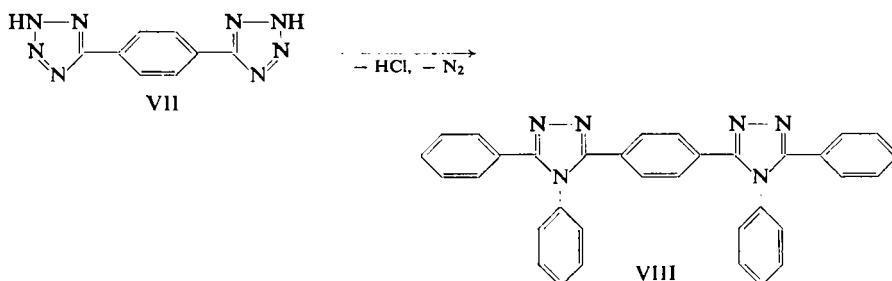
6) Vorläuf. Mitteil.: R. HUISGEN, J. SAUER und M. SEIDEL, Chem. and Ind. 1958, 1114.

5-Phenyl-tetrazol + *p*-Nitrobenzoësäure-phenylimid-chlorid (Nr. 5 der Tab. 1) sowie 5-[*p*-Nitro-phenyl]-tetrazol + Benzoesäure-phenylimid-chlorid (Nr. 16) führten als korrespondierende Komponentenpaare zu ein und demselben 3,4-Diphenyl-5-[*p*-nitro-phenyl]-1,2,4-triazol.

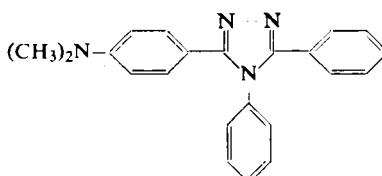
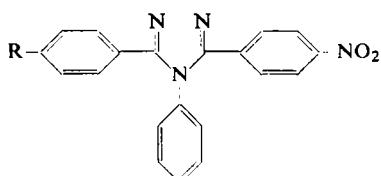
Auch höhersubstituierte Tetrazole gehen die Umwandlung ein, wie das Beispiel des vierkernigen Systems V lehrt. 1,4-Di-[tetrazolyl-(5)]-benzol²⁾ (VII) setzte sich glatt



mit 2 Äquivalenten Benzoesäure-phenylimid-chlorid um, wobei 84 % d. Th. des bei 414–415° schmelzenden siebenkernigen Bis-triazols VIII resultierten; das extrem schwerlösliche VIII ließ sich nur noch aus siedendem Nitrobenzol umlösen. Es ist



vorauszusehen, daß sich die Umsetzung der 5-Aryl-tetrazole mit geeignet substituierten Imidchloriden in ähnlicher Weise zu einem Duplikationsverfahren zur Darstellung von Polarylen ausbauen läßt, wie wir das kürzlich für die Reaktion mit Säurechloriden beschrieben.²⁾



IX: R = N(CH₃)₂ X: R = OCH₃

XI NO₂

Das ziegelrote 3-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-4-phenyl-5-[*p*-nitro-phenyl]-1,2,4-triazol (IX) (Nr. 15, Tab. 1) sowie die gelbe Methoxyverbindung X (Nr. 13) verraten die Fähigkeit des 1,2,4-Triazolsystems zur Leitung von mesomeren Substituenteneffekten.

Dagegen ist XI nur wenig farbstärker als *p*-Nitranilin; der N-4 kann eine Konjugationsbeziehung von Substituenten in den Positionen 3 und 4 nicht vermitteln, wie die Betrachtung der Grenzformeln lehrt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die Unterstützung der Arbeit bestens gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Carbonsäure-imidchloride

Die Suspension des Carbonamids bzw. -aryliids in 2 Äquivv. Thionylchlorid wurde unter Rückfluß gekocht, bis klare Lösung erzielt war. Nach weiteren 30 Min. bei Siedetemperatur wurde überschüssiges Thionylchlorid abgezogen, der Rückstand in wenig Petroläther aufgenommen und der Kristallisation überlassen. Die nicht kristallisierenden Vertreter wurden durch Vakuumdestillation gereinigt. Schon J. v. BRAUN und W. PINKERNELLE⁷⁾ betonten die Vorteile des Thionylchlorids als Chlorierungsmittel. Lediglich das *Benzoesäure-[p-nitrophenylimid]-chlorid* wurde noch nicht beschrieben: Farbl. Nadeln mit Schmp. 114–116°. Die folgende Übersicht zeigt die Ausbeuten und Reaktionszeiten bei der Darst. von R'-C(Cl)=N-R'':

R'	R''	Rk.-Stdn.	% d. Th.	Lit.
C ₆ H ₅	CH ₃	1	76	7)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	88	7)
C ₆ H ₅	(<i>p</i>)Cl-C ₆ H ₄	2	82	8)
C ₆ H ₅	(<i>p</i>)NO ₂ -C ₆ H ₄	6	88	
(<i>p</i>)Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2	62	9)
(<i>p</i>)NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	5	97	10)

5-Phenyl-tetrazol und Benzoesäure-phenylimid-chlorid

Die in der Kälte bereitete Lösung von 3.0 mMol des Imidchlorids und 5.0 mMol 5-Phenyltetrazol in 10 ccm wasserfreiem, feinfractioniertem Pyridin wurde langsam auf dem Drahtnetz erwärmt. Schon unterhalb der Siedetemperatur trat rasche Stickstoffentwicklung auf, die mittels eines angeschlossenen Nitrometers geschwindigkeitsmäßig verfolgt wurde. Nach einigen Min. Rückflußkochen war die Umsetzung vollständig; das nach dem Erkalten abgelesene N₂-Volumen entsprach nahezu 3 mMol, also einem Moläquivalent. Beim Erkalten kristallisierten aus der orangefarbenen Lösung farbl. Nadeln, deren Menge sich beim Eingießen in 100 ccm Wasser vermehrte. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen wurden 0.72 g (81% d. Th.) 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol (III) mit Schmp. 296–297° (Lit.¹¹⁾ 292° erhalten; Umlösen aus Äthanol steigerte den Schmp. nicht mehr. Die Mischung mit einem authent. Präparat¹¹⁾ schmolz ohne Depression. Analyse Tab. 2.

Das überschüssige 5-Phenyl-tetrazol befindet sich als Pyridinsalz im währ. Filtrat und lässt sich durch Ansäuern zurückgewinnen.

5-Phenyl-tetrazol und Benzoesäure-phenylimid-benzolsulfonat: Die Lösung von 1.97 g Benzophenon-oxim (10 mMol) in 10 ccm Pyridin wurde bei –10° tropfenweise mit 1.27 g Benzol-

7) Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1218 [1934].

8) H. LEY, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 240 [1898].

9) R. C. SHAH, J. Indian chem. Soc. **27**, 111 [1950].

10) R. C. SHAH und J. S. CHAUBAL, J. chem. Soc. [London] **1932**, 651.

11) R. STOLLÉ und K. THOMÄ, J. prakt. Chem. [2] **73**, 288 [1906]; M. BUSCH und C. SCHNEIDER, ebenda **89**, 310 [1924].

sulfochlorid versetzt. Nach 60 Min. Aufbewahren bei -10° hatten sich die feinen Nadeln des Pyridin-hydrochlorids ausgeschieden. Das eiskalte, das Benzophenon-oxim-benzolsulfonat enthaltende Reaktionsgemisch ließen wir langsam in die auf $90-100^{\circ}$ erwärmte Lösung von 2.19 g 5-Phenyl-tetrazol (15 mMol) in 10 ccm Pyridin einfließen; aus der tieforangeroten Lösung wurden 245 ccm Stickstoff freigesetzt. Beim anschließenden Rückflußkochen (10 Min.) setzte die Kristallisation von III ein. Nach dem Erkalten wurde mit gleichem Volumen Wasser verdünnt und nach kurzem Aufbewahren abgesaugt. Die blaßrosa gefärbten Nadeln wurden zuerst mit Wasser, dann mit kaltem Alkohol gewaschen und getrocknet: 1.35 g (45 % d. Th.) mit Schmp. $292-296^{\circ}$. Misch-Schmp. und IR-Spektrum bewiesen die Identität mit dem oben dargestellten 3.4.5-Triphenyl-1.2.4-triazol.

5-Substituierte Tetrazole und Carbonsäure-imidchloride

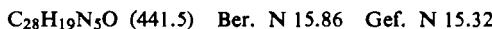
Die Umsetzungen der Tab. 1 folgten im wesentlichen der für III gegebenen Vorschrift. Die neu dargestellten 1.2.4-Triazole kristallisierten meist in verfilzten Nadeln. Physikalische Daten und Elementaranalysen sind den Tabb. 1 und 2 zu entnehmen. Die Ausbeuten beziehen

Tab. 2. Analysen der 3.4.5-trisubstituierten 1.2.4-Triazole
(Die Nummern beziehen sich auf Tab. 1)

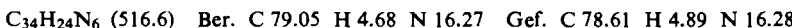
Nr.	Umgelöst aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalysen		
			C	H	N
1	Äthanol	$C_{20}H_{15}N_3$ (297.3)	Ber.	80.78	5.08
			Gef.	80.83	5.14
2	Essigester/Methanol	$C_{20}H_{14}ClN_3$ (331.8)	Ber.	72.40	4.25
			Gef.	72.00	4.50
3	Essigester/Methanol	$C_{15}H_{13}N_3$ (235.3)	Ber.		17.86
			Gef.		17.90
4	Essigester/Methanol	$C_{20}H_{14}ClN_3$ (331.8)	Ber.	72.40	4.25
			Gef.	72.40	4.16
5	Essigester/Methanol	$C_{20}H_{14}N_4O_2$ (342.4)	Ber.		16.37
			Gef.		16.29
6	Äthanol	$C_{21}H_{17}N_3$ (311.4)	Ber.	81.00	5.50
			Gef.	81.00	5.75
7	Essigester/Methanol	$C_{21}H_{16}ClN_3$ (345.8)	Ber.		12.15
			Gef.		12.38
8	Essigester/Methanol	$C_{21}H_{16}ClN_3$ (345.8)	Ber.		12.15
			Gef.		12.00
9	Essigester/Methanol	$C_{21}H_{16}N_4O_2$ (356.4)	Ber.	70.77	4.52
			Gef.	70.85	4.65
10	Essigsäure/Wasser	$C_{21}H_{17}N_3O$ (327.4)	Ber.	77.04	5.23
			Gef.	76.66	5.54
11	Essigester/Methanol	$C_{21}H_{16}ClN_3O$ (361.8)	Ber.		11.61
			Gef.		11.41
12	Essigester/Methanol	$C_{21}H_{16}ClN_3O$ (361.8)	Ber.		11.61
			Gef.		11.28
13	Essigester/Methanol	$C_{21}H_{16}N_4O_3$ (372.4)	Ber.	67.73	4.33
			Gef.	68.05	4.29
14	Essigester/Methanol	$C_{22}H_{19}N_5O_2$ (385.4)	Ber.		18.18
			Gef.		17.71
15	Essigester/Methanol	$C_{22}H_{19}N_5O_2$ (385.4)	Ber.		18.18
			Gef.		17.71
16	Äthanol	$C_{20}H_{14}N_4O_2$ (342.4)	Ber.	70.16	4.12
			Gef.	69.81	4.20
17	Benzol/Cyclohexan	$C_{17}H_{16}ClN_3$ (297.8)	Ber.		14.11
			Gef.		13.56

sich auf das aus Pyridin/Wasser isolierte Rohprodukt auf der Basis des eingesetzten Imidchlorids. Die Verbindungen der Nrr. 6 und 16 sowie VI wurden von Herrn H. J. STURM¹²⁾ bereitet.

3-[4-(2-Phenyl-1,3,4-oxdiazolyl-(5))-phenyl]-4,5-diphenyl-1,2,4-triazol (VI): 2.5 mMol 2-*Phenyl-5-[4-(tetrazolyl-(5))-phenyl]-1,3,4-oxdiazol* (V)²⁾ wurden mit 3.5 mMol *Benzoesäure-phenylimid-chlorid* in 20 ccm wasserfreiem, siedendem Pyridin zur Reaktion gebracht. Die übliche Aufarbeitung gab 1.20 g gelbes Rohprodukt. Die Kristallisation aus viel Äthanol führte zu 0.97 g (80% d. Th.) mit Schmp. 257–265°. Aus Dimethylformamid kamen farbl. bei 266° schmelzende Blättchen.



1,4-Bis-[3,4-diphenyl-1,2,4-triazolyl-(5)]-benzol (VIII): 0.64 g *1,4-Di-[tetrazolyl-(5)]-benzol*²⁾ (VII) (3.0 mMol) wurden mit 2.6 g *Benzoesäure-phenylimid-chlorid* (12 mMol) wie oben umgesetzt. Das mit Wasser gefällte braune Rohprodukt ließ beim Auskochen mit 70 ccm Äthanol 1.30 g des gelben, schwerlöslichen VIII mit Schmp. 414.5–415.5° zurück (84% d. Th.). Zur Analyse wurde eine Probe aus siedendem Nitrobenzol umgelöst.



¹²⁾ Diplomarb. H. J. STURM, Univ. München 1958.

RUDOLF CRIEGEE, SHEAFFERS S. BATH und
BERND VON BORNHAUPT

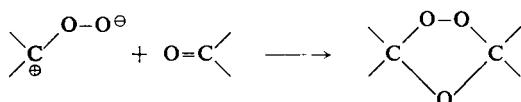
Darstellung einiger aliphatischer Ketozoneide¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 1. August 1960)

Richard Kuhn zum 60. Geburtstag

Während aliphatische tetrasubstituierte Äthylene normalerweise keine Ozonide bilden, entstehen solche in z.T. guten Ausbeuten, wenn wenigstens einer der Substituenten eine elektronenanziehende Gruppe enthält. Trimethylacrolein und Mesityloxyd geben das gleiche Ozonid.

Monomere Ozonide bilden sich bei der Ozonspaltung von Olefinen nach einer 1953 zum ersten Mal begründeten Hypothese²⁾ durch Anlagerung eines peroxydischen Zwitterions an eine Carbonylgruppe:



¹⁾ XII. Mitteil. über den Verlauf der Ozonspaltung; XI. Mitteil.: R. CRIEGEE und G. SCHRÖDER, Chem. Ber. 93, 689 [1960].

²⁾ R. CRIEGEE und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 583, 1 [1953].