

## Zur physikalisch-chemischen Charakterisierung von 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazolen: Elektronische Molekülparameter aus der thermischen Isomerisierung zu 5-Arylamino-1*H*-tetrazolen

Thomas Schelenz\* und Wieland Schäfer

Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie

Eingegangen am 29. Oktober bzw. 23. November 1999

### On the Physicochemical Characterization of 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazoles: Electronic Molecule Parameters from the Thermal Isomerization into 5-Arylamino-1*H*-tetrazoles

**Keywords:** Acidity, Heterocycles, Isomerizations, Linear free energy relationships, Substituent effects, Tetrazoles

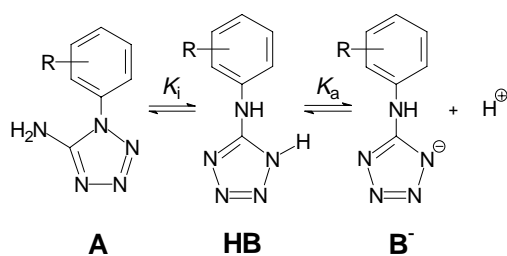
**Abstract.** The known thermal isomerization of 5-amino-1-aryl-1*H*-tetrazoles (**A**) into corresponding 5-arylamino-1*H*-tetrazoles (**HB**) was used to derive physicochemical parameters characterizing the electronic substituent effect on isomerism and dissociation equilibria. For a series of 26 tetrazoles **A** as starting materials the equilibrium constants ( $pK_i$ ) of isomerization in boiling ethylene glycol at 197 °C and the dissociation constants ( $pK_a$ ) of the NH-acidic tetrazoles **HB**

were determined by potentiometric titration of rapidly cooled equilibrium mixtures in water and ethanol/water with KOH at 25 °C. The  $pK$  values are closely correlated with Hammett's electronic substituent constants  $\sigma$  and can be used as electronic molecule parameters in QSAR or QSPR (QSAR = quantitative structure-activity relationship; QSPR = quantitative structure-property relationship) studies.

Die Untersuchung quantitativer Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Aktivität von Wirkstoffen setzt die Kenntnis direkter Moleküldescriptoren, geeigneter Substituentenkonstanten oder physikalisch-chemischer Meßgrößen zur Molekülbeschreibung voraus.

Für eine Serie algistisch wirksamer 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazole [1] wurde bisher über ihre Octan-1-ol/Wasser-Verteilungskoeffizienten [2], -Transportgeschwindigkeiten [3] und Wasserlöslichkeiten [4] als Indikatoren der hydrophil-hydrophoben Eigenschaften dieser Verbindungen berichtet.

Elektronische Molekülparameter lassen sich in effizienter Weise aus der bekannten [5, 6] thermischen Isomerisierung von 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazolen (**A**) zu entsprechenden 5-Arylamino-1*H*-tetrazolen (**HB**) ableiten.



**Schema 1** Isomerie- und Dissoziationsgleichgewichte von 5-Amino-1-aryl-1*H*-tetrazolen (**A**) bzw. 5-Arylamino-1*H*-tetrazolen (**HB**)

Die Lage der fixierten Isomeriegleichgewichte kann durch potentiometrische Bestimmung der Gleichgewichtskonzentrationen der NH-aciden **HB** erfaßt werden. Dieses Verfahren ermöglicht darüber hinaus die simultane Ermittlung der Säurekonstanten der isomeren Tetrazolform **HB**.

In der vorliegenden Publikation werden Gleichgewichtskonstanten ( $pK_i$ ) für die Isomerisierung in Ethylenglykol bei 197 °C sowie in Wasser und Ethanol/Wasser bei 25 °C bestimmte Säurekonstanten ( $pK_a$ ) für 26 Arylamino-tetrazole vorgestellt und hinsichtlich ihrer Eignung als elektronische Molekülparameter für QSAR- oder QSPR-Untersuchungen diskutiert.

### Ergebnisse und Diskussion

Die Lage des Isomeriegleichgewichts zwischen den Tetrazolformen **A** und **HB** wird quantitativ durch die Gleichgewichtskonstante (Isomeriekonstante)  $K_i$  beschrieben (ideales Verhalten):

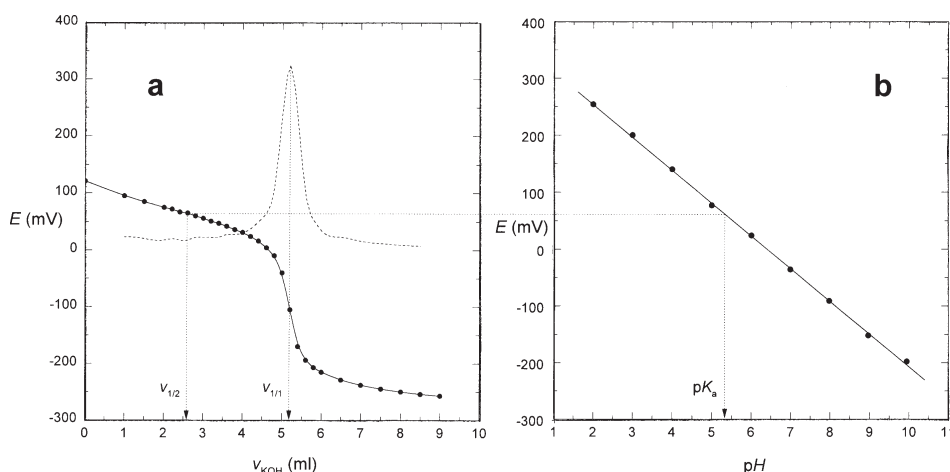
$$K_i = \frac{n_{\text{HB,eq}}}{n_{\text{A,eq}}} = \frac{n_{\text{HB,eq}}}{n_{\text{A,0}} - n_{\text{HB,eq}}} \quad (1)$$

Sie läßt sich aus der zur eingesetzten Masse gehörenden Anfangsstoffmenge an **A** ( $n_{\text{A,0}}$ ) und der aus dem um die Acidität des Lösungsmittels korrigierten Verbrauch an Maßlösung bei vollständiger Neutralisation bekannten Gleichgewichtsstoffmenge an **HB** ( $n_{\text{HB,eq}}$ ) berechnen (Abb. 1).

Die  $pK_a$ -Werte des nachgelagerten Dissoziationsgleichgewichts sind entsprechend der Henderson-Haselbalch-Gleichung (2) aus den für definierte Umsätze ( $n_B/n_{HB}$ ) im Halbneutralisationsgebiet der Titrationskurven gemessenen Potentialen  $E$  über eine pH- $E$ -Kalibrierfunktion zugänglich (Abb. 1).

$$pK_a = pH - \log \frac{n_B}{n_{HB}} \quad (2)$$

In Tabelle 1 sind die auf diese Weise ermittelten  $pK_i$ - und  $pK_a$ -Werte zusammengestellt. Sie unterscheiden sich nicht wesentlich von den für einige Verbindungen bereits publizierten Daten (vgl. Tab. 1) und korrespondieren hinsichtlich der Abstufung der Säurestärke in ver-



**Abb. 1** Nach thermischer Isomerisierung von 5-Amino-1-phenyl-1H-tetrazol (**A**, R = H,  $n_{A,0} = 0,486$  mmol) erhaltene Titrationskurve mit ihrer ersten Ableitung (**a**) zur experimentellen Ermittlung von  $pK_i$  aus  $v_{1/1}$  und  $pK_{a(w)}$  aus dem zu  $v_{1/2}$  gehörenden Potential  $E$  über eine pH- $E$ -Kalibrierfunktion (**b**)

**Tab. 1** Thermodynamische Parameter zur Beschreibung der Isomerie- ( $pK_i$ ) und Dissoziationsgleichgewichte ( $pK_a$ ) von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen (**A**) bzw. 5-Arylamino-1H-tetrazolen (**HB**)

Verb.	R	$pK_i(\text{exp.})^a$	$pK_i(\text{ber.})^b$	$pK_i(\text{Lit.})^c$	$pK_{a(w)}(\text{exp.})^d$	$pK_{a(w)}(\text{ber.})^e$	$pK_{a(E)}(\text{exp.})^f$	$pK_{a(E)}(\text{ber.})^g$	$pK_{a(E)}(\text{Lit.})^c$
1	H	-0,099	-0,044	-0,09	5,289	5,288	5,863	5,876	5,81
2	3-F	-0,516	-0,505		4,944	4,955	5,573	5,528	
3	3-Cl	-0,538	-0,555	-0,57	4,924	4,919	5,535	5,491	5,42
4	3-Me	-0,020	0,051	-0,01	5,300	5,357	5,901	5,947	5,94
5	3-NO <sub>2</sub>	-1,109	-1,016	-0,75	4,540	4,586	5,065	5,143	5,17
6	3-OH	-0,040	-0,210		5,133	5,169	5,747	5,751	
7	3-OMe	-0,191	-0,201	-0,18	5,214	5,175	5,802	5,757	5,78
8	4-F	-0,141	-0,129		5,229	5,227	5,805	5,812	
9	4-Cl	-0,450	-0,355	-0,42	5,063	5,064	5,624	5,641	
10	4-Br	-0,371	-0,362		5,054	5,059	5,544	5,636	
11	4-Me	0,105	0,189	0,12	5,444	5,457	6,046	6,051	5,95
12	4-NO <sub>2</sub>	-1,216	-1,109	-1,18	4,109	4,062	4,644	4,596	4,87
13	4-OH	0,497	0,463	0,47	5,724	5,655	6,319	6,257	
14	4-OMe	0,282	0,323	0,28	5,576	5,554	6,105	6,152	6,00
15	4-OEt	0,330	0,285		5,510	5,526	6,209	6,123	
16	3,4-Cl <sub>2</sub>	-0,660	-0,865				5,278	5,256	
17	3-Cl-4-Me	-0,229	-0,322				5,668	5,666	
18	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-0,100	-0,101	-0,21			5,788	5,832	
19	2-Cl	-0,456		-0,63	4,890		5,298		5,27
20	2-Me	0,349		0,33	5,589		6,029		6,08
21	2-OMe	-0,157		-0,16	5,337		5,789		5,71
22	2,4-Cl <sub>2</sub>	-0,666					5,019		
23	2,5-Cl <sub>2</sub>	-0,818					5,328		
24	2,5-Me <sub>2</sub>	0,453			5,586		6,148		
25	2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0,079					5,898		
26	2,4,5-Cl <sub>3</sub>	-0,947					4,784		

<sup>a)</sup> Experimentell ermittelte negative dekadische Logarithmen der Gleichgewichtskonstanten für die Isomerisierung von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen zu 5-Arylamino-1H-tetrazolen in Ethylenglykol bei 197 °C ± 1 K; den Werten liegen mindestens drei unabhängige Messungen zugrunde.

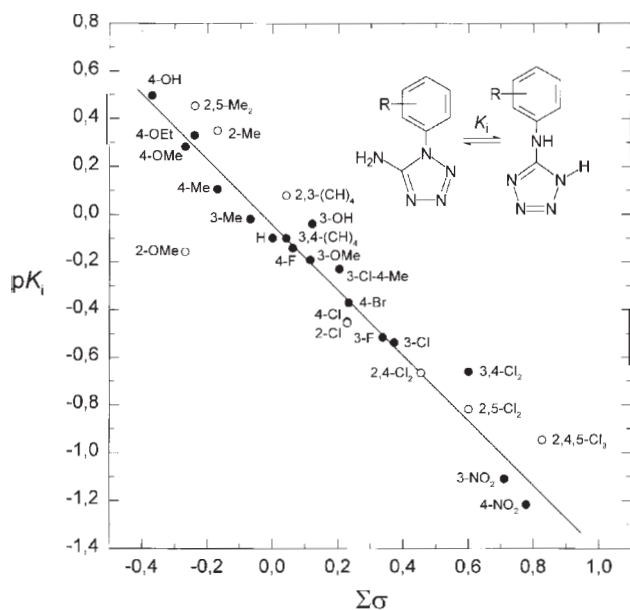
<sup>b)</sup> Nach Gl. (3) berechnete  $pK_i$ -Werte. <sup>c)</sup> Aus [6]. <sup>d)</sup> Bisher nicht beschriebene negative dekadische Logarithmen der Säurekonstanten von 5-Arylamino-1H-tetrazolen bei 25 °C in Wasser (Molenbrüche der Komponenten des Lösungsmittelsystems:  $x(\text{Wasser}) = 0,970$ ,  $x(\text{Ethanol}) = 0,024$ ;  $x(\text{Ethylenglykol}) = 0,006$ ; vgl. Beschreibung der Versuche). <sup>e)</sup> Nach Gl. (5.1) berechnete  $pK_{a(w)}$ -Werte. <sup>f)</sup> Experimentell ermittelte negative dekadische Logarithmen der Säurekonstanten von 5-Arylamino-1H-tetrazolen bei 25 °C in Ethanol/Wasser (Molenbrüche der Komponenten des Lösungsmittelsystems:  $x(\text{Wasser}) = 0,729$ ,  $x(\text{Ethanol}) = 0,262$ ;  $x(\text{Ethylenglykol}) = 0,009$ ; vgl. Beschreibung der Versuche). <sup>g)</sup> Nach Gl. (5.2) berechnete  $pK_{a(E)}$ -Werte.

schiedenen Lösungsmittelsystemen mit den für Methanol/Wasser (50:50, v/v) bestimmten  $pK_a$ -Werten [5].

Als elektronisch beeinflusste Molekülparameter korrelieren die  $pK_i$ -Daten *meta*- und *para*-substituierter Verbindungen (1-18) zufriedenstellend mit Hammett-Konstanten ( $\sigma$ -Werte aus [7], Abb. 2):

$$pK_i = -1,369(\pm 0,142) \Sigma\sigma - 0,044(\pm 0,050) \quad (3)$$

$$n = 18, r = -0,981, s = 0,090, F = 417,3^1)$$



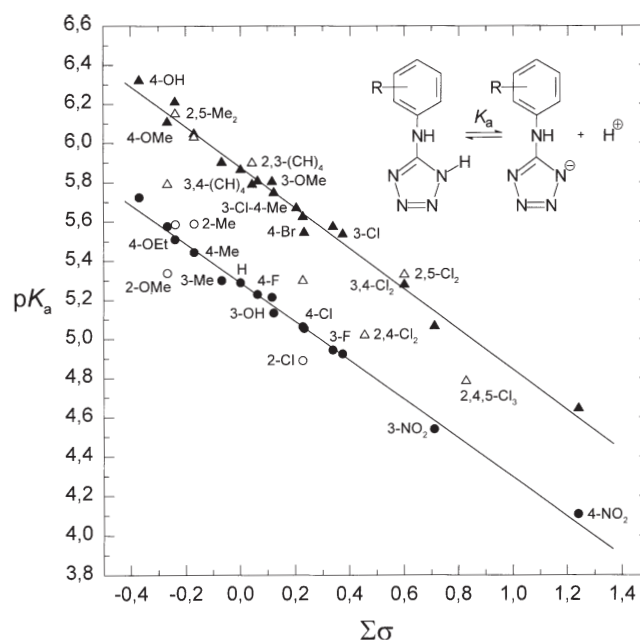
**Abb. 2** Hammett-Beziehung für die Isomerisierung von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen zu 5-Arylamino-1H-tetrazolen; für *ortho*-Substituenten (O) wurden die entsprechenden  $\sigma_p$ -Werte verwendet; eingezeichnet ist die Regressionsgerade zu Gl. (3) für *meta*- und *para*-substituierte Verbindungen (●)

Diese Beziehung erfährt durch die Nutzung weiterer Sätze einfacher und dualer elektronischer Substituentenparameter [8–10] keine Verbesserung.

Die in Gl. (3) ausgewiesene Richtung des Substituenteneinflusses stützt den in [6] postulierten Isomerisierungsmechanismus, der einen durch Heterolyse der N(1)–N(2)-Bindung entstehenden tautomeren und mesomeren Intermediärzustand mit Guanylazidstruktur einschließt. Dessen Konstitution und Ladungsverteilung wird durch Elektronenakzeptoren zugunsten der sich nach erneuter Cyclisierung bildenden Tetrazolform **HB** beeinflusst [6]. Ein zusätzlicher sterischer Substituenteneinfluss auf die Gleichgewichtslage ist durch multiple lineare Regressionsanalyse mit konventionellen  $E_s$ -Konstanten [11] oder den die Substituentengeometrie beschreibenden Verloop-Parametern [12] als weitere Regressoren nicht zweifelsfrei nachweisbar.

Die Säurestärke der 5-Arylamino-1H-tetrazole (**HB**) wird in erwarteter Weise durch Substituenteneffekte beeinflusst, wobei diese in beiden Lösungsmittelsystemen (Wasser und Ethanol/Wasser) in etwa gleicher Art und Stärke wirksam werden.

Elektronenakzeptoren verursachen über die Verringerung der Elektronendichte am NH-aciden Ringstickstoff und die dadurch begünstigte Abspaltung des Protons eine Erhöhung der Acidität, weshalb die ermittelten  $pK_a$ -Werte bei negativen Reaktionskonstanten ( $\rho = -1,193$  und  $\rho = -1,211$ ) mit Hammett-Konstanten korrelieren (Abb. 3).



**Abb. 3** Zusammenhänge zwischen den in Wasser (●, O) bzw. Ethanol/Wasser (▲, Δ) gemessenen  $pK_a$ -Werten von 5-Arylamino-1H-tetrazolen und elektronischen Substituentenkonstanten  $\sigma$ ; für *ortho*-Substituenten (O, Δ) wurden die entsprechenden  $\sigma_p$ -Konstanten, für R = 4-NO<sub>2</sub> der  $\sigma^-$ -Wert verwendet; eingezeichnet sind die Regressionsgeraden zu Gl. (5.1) und (5.2) für *meta*- und *para*-substituierte Verbindungen (●, ▲); der Übersichtlichkeit halber wurden die Daten nur für jeweils ein Lösungsmittelsystem bezeichnet

$$pK_{a(W)} = -1,193(\pm 0,153) \Sigma\sigma + 5,283(\pm 0,053) \quad (4.1)$$

$$n = 15, r = -0,978, s = 0,089, F = 283,6$$

$$pK_{a(E)} = -1,211(\pm 0,154) \Sigma\sigma + 5,876(\pm 0,054) \quad (4.2)$$

$$n = 18, r = -0,972, s = 0,098, F = 277,7$$

Diese linearen Freien-Enthalpie-Beziehungen (LFEB) können durch Nutzung des  $\sigma^-$ -Wertes für R = 4-NO<sub>2</sub> (Möglichkeit der direkten Konjugation mit der Amino-

<sup>1</sup>) Bei Mehrfachsubstitution wird Additivität der Substituentenparameter vorausgesetzt ( $\Sigma\sigma$ ); in Klammern sind die Konfidenzintervalle zur Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 0,05$  angegeben;  $n$  = Stichprobenumfang,  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $s$  = Standardabweichung der Regression,  $F$  = Testgröße zur Prüfung der Regressionsgleichung auf Signifikanz.

tetrazolylfunktion,  $\sigma^-$  aus [8]) wie folgt verbessert werden:

$$pK_{a(W)} = -0,989(\pm 0,050) \Sigma\sigma + 5,288(\pm 0,021) \quad (5.1)$$

$$n = 15, r = -0,997, s = 0,035, F = 1857,2$$

$$pK_{a(E)} = -1,032(\pm 0,067) \Sigma\sigma + 5,876(\pm 0,028) \quad (5.2)$$

$$n = 18, r = -0,993, s = 0,051, F = 1066,3$$

Die in [5] für R = H, 3-NO<sub>2</sub> und 4-NO<sub>2</sub> angegebenen pK<sub>a</sub>-Werte im Lösungsmittelsystem Methanol/Wasser korrelieren vergleichbar mit elektronischen Substituentenparametern und bestätigen damit die hier gefundenen Struktur-Aciditäts-Beziehungen. Dagegen wird ein "normaler" Substituenteneinfluß der 4-NO<sub>2</sub>-Gruppe auf die in Ethanol/Wasser und Dimethylsulfoxid/Wasser bestimmte Acidität von 5-Phenyl-1H-tetrazolen beobachtet [13].

*Ortho*-substituierte Verbindungen (19–26) weichen in individueller Weise (Abb. 2 und 3) von den berechneten Zusammenhängen ab (*ortho*-Effekt). Auf Versuche ihrer Einbeziehung durch Nutzung von Korrekturen wurde verzichtet.

Die statistisch gesicherten LFEB (3), (5.1) und (5.2) für *meta*- und *para*-substituierte Verbindungen können dagegen als Schätzggleichungen zur Berechnung von pK<sub>f</sub>- und pK<sub>a</sub>-Werten herangezogen werden. Diese sind in Tab. 1 den experimentellen Daten des gegebenen Substituentenmusters gegenübergestellt.

Die gefundenen Regressionsgleichungen ermöglichen darüber hinaus eine hinreichend genaue Abschätzung der pK-Werte weiterer Verbindungen, die als experimentelle elektronische Molekülparameter für die Untersuchung quantitativer Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und quantitativer Struktur-Eigenschafts-Beziehungen innerhalb dieser Substanzgruppe von Interesse sein können.

Für die Durchführung eines Teils der experimentellen Arbeiten sei Frau K. Karl herzlich gedankt.

### Beschreibung der Versuche

Die in Tab. 1 aufgeführten Verbindungen wurden nach Angaben in [14, 15] durch Diazotierung entsprechender 1-Amino-3-aryl-guanidinium-nitrate und Cyclisierung der intermediären Guanylazide synthetisiert. Die dazu erforderlichen Aminoguanidine waren nach ebenfalls bekannten Verfahren [14–17] aus den Thioharnstoffen [18, 19] über die jeweiligen 1-Aryl-2-methyl-isothiuronium-iodide zugänglich.

Die Isomerisierungen erfolgten nach [6] in Ethylenglykol bei Siedetemperatur. Dazu wurden berechnete Massen von 20 bis 500 mg an A in jeweils 5 ml Ethylenglykol gelöst und substituentenabhängig 5 bis 30 min unter Rückflußkühlung

bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels (197 °C ± 1 K) gehalten. Nach Fixieren des sich einstellenden Gleichgewichts durch schnelles Abkühlen in einem Eisbad wurden die Mischungen quantitativ in 25-ml-Maßkolben überführt und mit Ethanol aufgefüllt. Je 5 ml dieser Lösungen wurden in 50 ml Wasser sowie eine Ethanol/Wasser-Mischung (50:50, v/v) gegeben und bei 25 °C potentiometrisch (pH-Meßgerät MV-870, Glaselektrode, SCE) mit 0,01 M KOH titriert.

Aus der rechnergestützten Auswertung der Titrationskurven  $E = f(v_{\text{KOH}})$  und der durch Potentialmessungen an Pufferlösungen erhaltenen pH-*E*-Kalibrierfunktion waren die pK<sub>f</sub>- und pK<sub>a</sub>-Werte der Isomerie- und Dissoziationsgleichgewichte zugänglich.

### Literatur

- [1] Th. Schelenz, J. Prakt. Chem., im Druck
- [2] Th. Schelenz, W. Schäfer, J. Prakt. Chem. **1999**, *341*, 499
- [3] Th. Schelenz, J. Prakt. Chem. **2000**, *342*, 87
- [4] Th. Schelenz, W. Schäfer, J. Prakt. Chem. **2000**, *342*, 91
- [5] W. L. Garbrecht, R. M. Herbst, J. Org. Chem. **1953**, *18*, 1269
- [6] R. A. Henry, W. G. Finnegan, E. Lieber, J. Am. Chem. Soc. **1954**, *76*, 88
- [7] D. H. McDaniel, H. C. Brown, J. Org. Chem. **1958**, *23*, 420
- [8] O. Exner, The Hammett Equation – the Present Position, in *Advances in Linear Free Energy Relationships* (N. B. Chapman, J. Shorter, Eds.), Plenum Press, London and New York 1972, pp. 1–69
- [9] C. G. Swain, E. C. Lupton, J. Am. Chem. Soc. **1968**, *90*, 4328
- [10] T. M. Krygowski, W. R. Fawcett, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2** **1977**, 2033
- [11] R. W. Taft, Separation of Polar, Steric, and Resonance Effects in Reactivity, in *Steric Effects in Organic Chemistry* (M. S. Newman, Ed.), Wiley, New York 1956, pp. 556–675
- [12] A. Verloop, W. Hoogenstraaten, J. Tipker, Development and Application of New Steric Substituent Parameters in Drug Design, in *Drug Design*, Vol. VII (E. J. Ariens, Ed.), Academic Press, New York 1971, pp. 165–207
- [13] J. Kaczmarek, H. Smagowski, Z. Grzonka, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2** **1979**, 1670
- [14] W. G. Finnegan, R. A. Henry, E. Lieber, J. Org. Chem. **1953**, *18*, 779
- [15] T. Enkoji, C. D. Bossinger (Amour Pharm. Comp., USA), US-Pat. 3374145, 1968; Chem. Abstr. **1968**, *69*, 43917. GB-Pat. 1209880, 1970; Chem. Abstr. **1971**, *74*, 141818
- [16] S. Birtwell (Imperial Chem. Ind. Ltd., UK), GB-Pat. 800869, 1958; Chem. Abstr. **1959**, *53*, 7098
- [17] F. Kurzer, J. Chem. Soc. **1961**, II, 1617
- [18] F. Kurzer, Org. Synth. **1951**, *31*, 21
- [19] L. Frank, P. V. Smith, Org. Synth. **1948**, *28*, 89

Korrespondenzanschrift:

Dr. Th. Schelenz

Institut für Physikalische Chemie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Kurt-Mothes-Straße 2

D-06120 Halle (Saale)

Fax: Internat. code (0)345 5527028

e-Mail: schelenz@chemie.uni-halle.de