

## 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

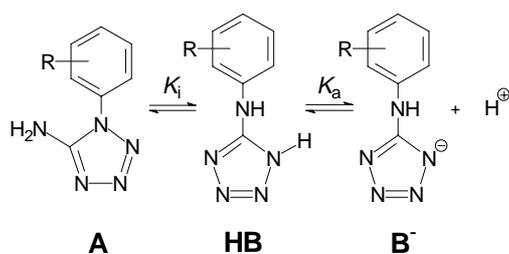
**Abstract.** The known thermal isomerization of 5-amino-1-aryl-1*H*-tetrazoles (**A**) into corresponding 5-arylamino-1*H*-tetrazoles (**HB**) was used to derive physicochemical parameters characterizing the electronic substituent effect on isomerism and dissociation equilibria. For a series of 26 tetrazoles **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-1*H*-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):

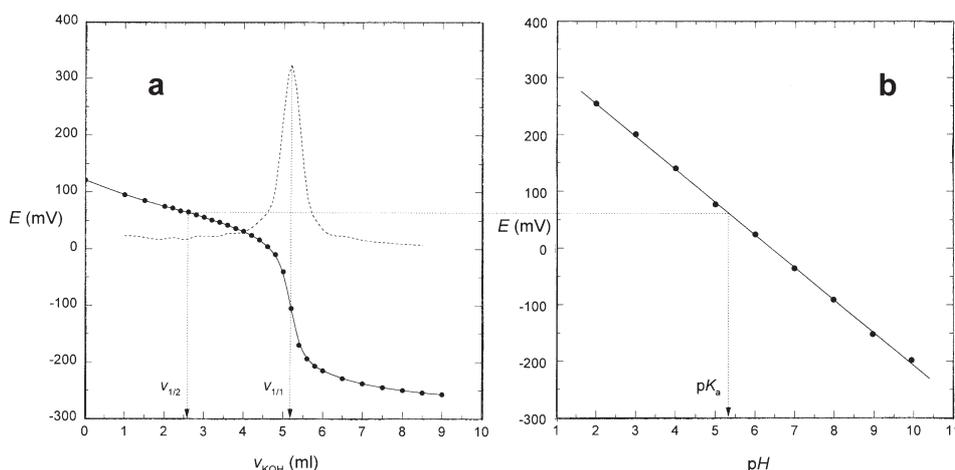
$$K_i = \frac{n_{\text{HB,eq}}}{n_{\text{A,eq}}} = \frac{n_{\text{HB,eq}}}{n_{\text{A,0}} - n_{\text{HB,eq}}} \quad (1)$$

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.

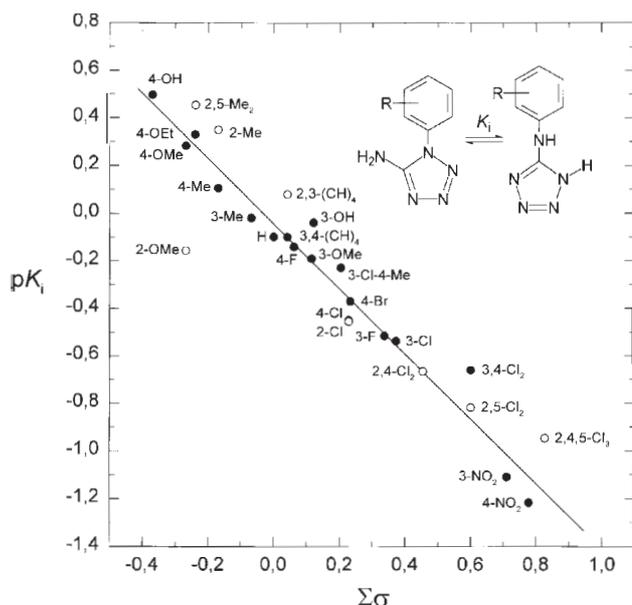
<sup>b)</sup> Nach Gl. (3) berechnete  $pK_i$ -Werte. <sup>c)</sup> Aus [6]. <sup>d)</sup> Bisher nicht beschriebene negative dekadische Logarithmen der Säurekonstanten von 5-Arylamino-1H-tetrazolen bei 25 °C in Wasser (Molenbrüche der Komponenten des Lösungsmittelsystems:  $x(\text{Wasser}) = 0,970$ ,  $x(\text{Ethanol}) = 0,024$ ;  $x(\text{Ethylenglykol}) = 0,006$ ; 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):

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

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



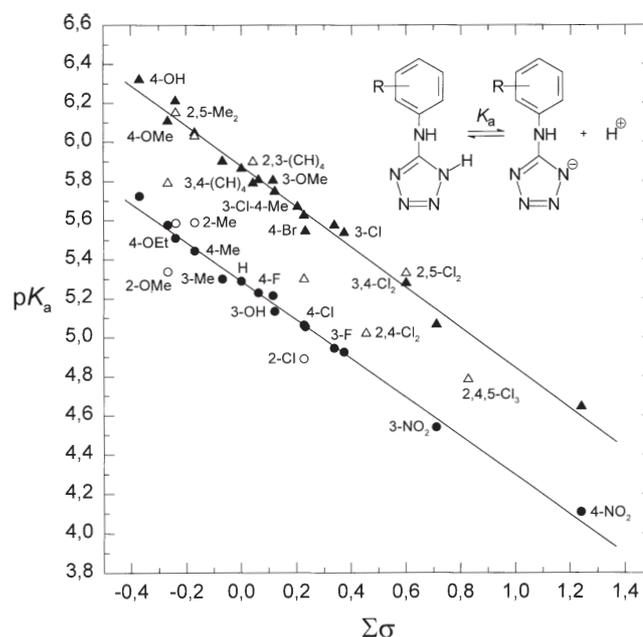
**Abb. 2** Hammett-Beziehung für die Isomerisierung von 5-Amino-1-aryl-1H-tetrazolen zu 5-Arylamino-1H-tetrazolen; für *ortho*-Substituenten (O) wurden die entsprechenden  $\sigma_p$ -Werte verwendet; eingezeichnet ist die Regressionsgerade zu Gl. (3) für *meta*- und *para*-substituierte Verbindungen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

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-1*H*-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