

SUBSTITUENTENEFFEKTE AUF AZIDO-TETRAZOLO-GLEICHGEWICHTE ELEKTRONISCHE UND STERISCHE EFFEKTE BEI s-TRIAZOLO[4,3-c]TETRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINEN¹

ANDREAS KÖNNECKE*

Sektion Biochemie der Karl-Marx-Universität Leipzig, DDR-701 Leipzig,
 Talstrasse 33, DDR

und

RONALD DÖRRE, ERICH KLEINPETER und EBERHARD LIPPMANN

Sektion Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig, DDR-701 Leipzig,
 Liebigstrasse 18, DDR

(Received in Germany 5 October 1978)

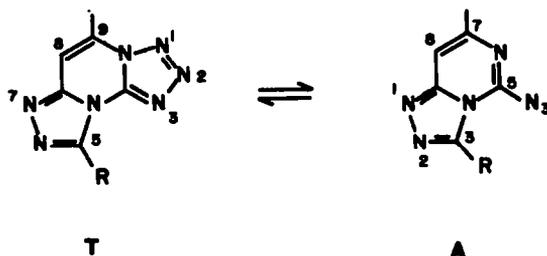
Zusammenfassung—Die Azido-Tetrazol-Valenzisomerie von zwanzig verschiedenen 5-substituierten 9-Methyl-s-triazolo [4,3-c]tetrazolo [1,5-a]pyrimidinen wurde ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Im kristallinen Zustand und in (CD₃)₂SO liegen alle Verbindungen in der Tetrazoloform vor; in CF₃COOH stehen Azido- und Tetrazoloform miteinander im Gleichgewicht. Aus den ermittelten Gleichgewichtskonstanten K und aus thermodynamischen Daten folgt, dass in dieser Reihe K sowohl von elektronischen Effekten als auch vom Raumbedarf des 5-Substituenten bestimmt wird. Bei 5-Arylderivaten besteht ein linearer Zusammenhang zwischen K und σ , da ΔS° nahezu konstant ist, und der Substituent hauptsächlich ΔH° beeinflusst.

Abstract—The azido tetrazolo valence isomerism of twenty 9-methyl-s-triazolo(4,3-c)tetrazolo(1,5-a)pyrimidines with different substituents at position 5 has been studied by means of ¹H NMR spectroscopy. All the compounds have been found to be tetrazoles in the solid state and in (CD₃)₂SO solution; in CF₃COOH azido and tetrazolo isomers are in equilibrium. From equilibrium constants K and thermodynamic data determined it is concluded that in this series K depends on both electronic effects and steric requirements of the 5-substituents. A linear relation between K and σ was found for 5-arylderivatives because ΔS° keeps approximately constant and the substituent mainly operates on ΔH° .

EINLEITUNG

Zur Problematik der Azido-Tetrazol-Valenzisomerie bei Tetrazoloheterocyclen liegen zahlreiche Arbeiten vor, die sich mit dem Einfluss des dem Tetrazolring ankondensierten Heterocyclus auf die Gleichgewichtslage K zwischen cyclischer Tetrazoloform und der valenzisomeren offenkettigen Azidoform befassen.^{2,3} Der Einfluss von Substituenten fand dabei nur gelegentlich Beachtung. Den destabilisierenden Einfluss elektronenziehender Substituenten auf die Tetrazoloisomeren wies Wentrup⁴ bei fünf Tetrazolo[1,5-a]pyrimidinen nach, in der [1,5-c]-Reihe ist der Effekt umgekehrt.⁴ Bei 1-substituierten 2-Azidoimidazolen setzten Rull und Vilarrasa K einerseits mit den σ -Konstanten der Substituenten,⁵ andererseits mit deren Raumbedarf in Beziehung.⁶ Faure *et al.*⁷ fanden Korrelationen von log K und σ bei 4- und 5-substituierten 2-Azidothiazolen, bezogen aber nur je vier Derivate ein, deren Substituentenmuster dem für derartige Untersuchungen anzustrebenden Mindestsatz von Substituenten⁸ kaum entspricht.

Aus unseren Arbeiten zur synthetischen Verwendbarkeit 5-substituierter Tetrazole⁹⁻¹³ ergab sich ein einfacher Zugang zu dem neuen¹⁴ s-Triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidin-Ringsystem,^{9,10,12-14} wobei die Variabilität des Syntheseverfahrens die Einbringung verschiedenster Substituenten gestattet. Die verfügbare Palette von zwanzig 5-substituierten 9-Methyl-s-triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidinen (1-20) gab, im Zusammenhang mit der Struktursicherung der neuen Tricyclen,^{14,15} den Anstoß zur näheren Untersuchung des Substituenteneinflusses auf die Azido-Tetrazol-Valenzisomerisierungen in dieser Reihe.¹⁶



- 1: R = H
- 2: R = CH₃
- 3: R = CH₂CO₂C₂H₅
- 4: R = CH₂C₆H₅
- 5: R = SCH₃
- 6: R = COC₂H₅
- 7: R = CO₂C₂H₅
- 8: R = SO₂CH₃
- 9: R = N=NC₆H₄N(CH₃)₂(4)
- 10: R = C₆H₅
- 11: R = C₆H₄OCH₂(4)
- 12: R = C₆H₄(OCH₃)₂(3, 4)
- 13: R = C₆H₄Me(4)
- 14: R = C₆H₄Cl(4)
- 15: R = C₆H₄CN(4)
- 16: R = C₆H₄NO₂(4)
- 17: R = C₆H₄NO₂(3)
- 18: R = C₆H₄NO₂(2)
- 19: R = Pyridyl(2)
- 20: R = Chloro(2)

ERGEBNISSE

Im kristallinen Zustand liegen die Tetrazolo-Isomeren 1T-20T vor, da die IR-Spektren in KBr oder Nujol keine Azido-absorptionen im Bereich von 2100–2200 cm^{-1} zeigen. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch lassen sich in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ -Lösung bei Raumtemperatur ebenfalls nur 1T-20T nachweisen. Hochtemperaturmessungen in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ oder Chinolin ergaben bis 420 K keine Anhaltspunkte für eine Ringöffnung zu den Aziden 1A-20A.

In CF_3COOH -Lösung kommt es schon bei Raumtemperatur zur Bildung eines Gleichgewichts zwischen den Valenzisomeren A und T. Die Gleichgewichtseinstellung erfolgt sehr schnell, unmittelbar beim Lösen von 1-20 in CF_3COOH , sodass kinetische Daten mittels $^1\text{H-NMR}$ nicht erfassbar waren. In den Tabellen 1 und 2 sind die entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen 1-20 zusammengefasst.

Zur Zuordnung der Protonenresonanzen zu A bzw. T wurde neben den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Methylprotonensignale ($\delta_9\text{-Me(T)}$ in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 2.79–2.88 ppm, in CF_3COOH 2.72–2.80 ppm; $\delta_7\text{-Me(A)}$ in CF_3COOH 2.31–2.44 ppm) der Betrag der Allylkopplungskonstanten $^4J_{7/9\text{-Me,H8}}$ ($^4J_{9\text{-Me,H8(T)}}$) 1.0–1.3 Hz; $^4J_{7\text{-Me,H8(A)}}$ 0.5–0.7 Hz) herangezogen. Nach Arbeiten von Temple *et al.*¹⁷ ist 4J in Tetra-

zolopyrimidinen grösser als in den isomeren Azidopyrimidinen, was auch bei 1-20 zu finden ist. Die Richtigkeit der so getroffenen Zuordnung von A und T fand kürzlich eine Bestätigung durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren.¹⁴ Der Befund $^4J(\text{A}) < ^4J(\text{T})$ kann durch einen grösseren π -Beitrag zur Kopplung¹⁸ infolge stärker lokalisierter Doppelbindung zwischen C8 und C9 in T erklärt werden. Generell ist $\delta \text{H8(T)}$ um 0.15–0.35 ppm grösser als $\delta \text{H8(A)}$.

Durch die Valenzisomerisierung werden auch die Protonenresonanzen von R charakteristisch beeinflusst. Alkylgruppensignale von T sind gegenüber A tieffeldverschoben; H, 0.70 ppm; CH_3 , 0.31; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 0.27; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 0.26; SCH_3 , 0.22; SO_2CH_3 , 0.09; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 0.09 und 0.03. Dies ist, ebenso wie die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der 7/9-Methylgruppen,¹⁴ auf lokale Anisotropieänderungen zurückführbar. Der gerichtete Effekt des lone-pairs am N3 der Tetrazoloisomeren entfällt bei der Ringöffnung zur Azidoform.

Die Differenz der chemischen Verschiebungen der Arylprotonen $\Delta = \delta\text{H}2' - \delta\text{H}3'$ von 11, 13-15 verringert sich beim Übergang von T nach A um 0.3–0.4 ppm. Dafür mögen neben den oben erläuterten Anisotropieänderungen mehr konformative Unterschiede zwischen den Valenzisomeren verantwortlich sein. Bei phenylsub-

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 5-R-9-methyl-s-triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidine 1T-20T in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ bei ca. 298 K; δ_{DSS} in ppm, J in Hz

Verbindung	9- CH_3^a	H8 ^b	R
1	2.83 (1.3)	7.64 ^c	9.94(d, H5, J _{5,8} 0.75±0.02)
2	2.79 (1.2)	7.53	2.96(d, 5- CH_3 , J _{5-CH_3, 8} ca. 0.2)
2	2.82 (1.2)	7.64	4.58(s, CH_2); 4.18(q), 1.21(t), J _{7, CH_2CH_3}
4	2.79 (1.3)	7.58	7.44-7.24(m, C_6H_5); 4.83(br. s, CH_2)
5 ^d	2.79 (1.3)	7.41	2.85(s, CH_3)
6	2.89 (1.1)	7.68	8.41(m), 7.81(m), C_6H_5
7	2.86 (1.2)	7.75	4.59(q), 1.46(t), CH_2CH_3 , J ₇
8	2.89 (1.2)	7.87	3.81(s, CH_3)
10	2.84 (1.3)	7.67	8.09(m, H2'); 7.67(m, H3'/4')
11 ^d	2.83 (1.2)	7.51	8.10(d, H2'); 7.18(d, H3'), J _{2', 3'} 9.5; 3.91(s, OCH_3)
12	2.83 (1.2)	7.64	7.82-7.68(m, H2', H6'); 7.24(d, J _{8, H5'}); 3.91 und 3.87(s, OCH_3)
13	2.83 (1.3)	7.66	8.01(d, H2'); 7.48(d, H3'), J _{2', 3'} 8.5; 2.50(s, CH_3)
14	2.84 (1.2)	7.69	8.16(d, H2'); 7.75(d, H3'), J _{2', 3'} 9.0
15	2.86 (1.2)	7.75	8.37(d, H2'); 8.15(d, H3'), J _{2', 3'} 9.0
16 ^d	2.88 (1.3)	7.61	8.45(s, H2'/3')
17	2.87 (1.2)	7.74	9.04(m, H2'); 8.64-8.45(m, H4', H6'); 7.99(t-artig, J ca. 8, H5')
18	2.85 (1.2)	7.76	8.64-8.44(m), 8.19-7.89(m), H3'-H6'
19	2.84 (1.2)	7.72	8.87(m, H6'); 8.19-8.04(m, H3', H4'); 7.73(m, H5'), J _{5', 6', 5}
20	2.87 (1.1)	7.72	8.96(d, H4'); 8.20(d, H3'), J _{3', 4'} 9.0; 8.25-7.81 (m, H5'-H8')

^aDublett, Allylkopplungskonstante 4J in Klammern; ^bQuartett mit J = J_{9, CH_3} ; ^cMultiplett; ^dbei 393 K, 9 war zu gering löslich.

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten der T = A-Gleichgewichte bei 1-20 in CF₃COOH bei 298 K

Verbindung	Tetraazolo-Isomer T		Azido-Isomer A	
	M ^a 5-R	7-CH ₃	M ^a 3-R	7-CH ₃
1	-	-	-	-
1 ^b	2.97 (1.2)	7.56	9.75(d,H ₃ ,J _{3,8} 0.8)	8.67(d,H ₃ ,J _{3,8} 0.8)
2	2.74 (1.1)	7.86	2.96(br.o,CH ₃)	2.65 (0.7)
2	2.77 (1.1)	7.36	4.51(o,CH ₂)	4.25(o,CH ₂)
2	2.72 (1.1)	7.28	6.92(br.o,C ₆ H ₅)	6.92(br.o,C ₆ H ₅)
2	2.72 (1.2)	7.29	2.62(o,CH ₃)	2.40(o,CH ₃)
2	2.79 (1.1)	7.99	7.99-7.38(m,C ₆ H ₅), darunter HB	7.99-7.38(m,C ₆ H ₅), darunter HB
2	2.74 (1.0)	7.45	4.43(q), 1.16(t), J7,CH ₂ CH ₃	4.34(q), 1.13(t), J7,CH ₂ CH ₃
2	2.72 (1.1)	7.42	3.47(o,CH ₃)	3.36(o,CH ₃)
2	2.69 (1.2)	7.89	7.89(d,H ₂ '), 17.26-7.00(m,H ₃ '), 3.40	7.65(d,H ₂ '), 17.26-7.00(m,H ₃ '), 3.39
10	2.75 (1.1)	7.34	7.80-7.63(m), 0.6H ₅	7.80-7.63(m), 0.6H ₅
11	2.73 (1.1)	7.27	7.77(d,H ₂ '), 16.92(d,H ₃ '), J _{2,3} , 9.0; 3.67	7.33(d,H ₂ '), 16.81(d,H ₃ '), J _{2,3} , 9.1; 3.67
12	2.75 (1.1)	7.32	7.53(d,H ₆ '), 17.48(d,H ₂ '), 16.93(d,H ₃ '), J _{5,6}	7.36 (0.6)
11	2.74 (1.2)	7.32	7.62(d,H ₂ '), 17.20(d,H ₃ '), J _{2,3} , 9.2; 1.8(o,CH ₃)	2.35 (0.5)
11	2.76 (1.1)	7.38	7.71(d,H ₂ '), 17.33(d,H ₃ '), J _{2,3} , 9.0	2.35 (0.6)
11	2.79 (1.1)	7.46	8.02(d,H ₂ '), 17.72(d,H ₃ '), J _{2,3} , 8.8	2.37 (0.5)
16	2.80 (1.1)	7.55	8.27-7.97(m,H ₂ ')	2.38 (0.5)
17	2.80 (1.1)	7.49	8.71(m), 8.33-7.36(m), H ₂ /'-6'	2.37 (0.5)
18	2.77 (1.2)	7.38	8.28-8.06(m), 17.78-7.32(m), H ₃ '-H ₆ '	2.44 (0.5)
18	2.75 (1.0)	7.50	9.56-7.95(m), H ₃ '-H ₆ '	2.44 (0.5)
20	2.79 (1.0)	7.55	8.50-7.69(m), H ₃ '-H ₆ '	2.44 (0.5)

^aJe nach Population der Isomeren Quartett (mit J = J_{H₃-CH}) bis unauflösbares breites Singulett; ^bm (CD)₂SO/CF₃COOH (ca. 1:1 v/v), K ca. 1; *Signal(e) verdeckt.

stituierten N-Heterocyclen ist das Aufspaltungsmuster der Phenylprotonen indikativ für deren Konformation,^{19,22} falls sich mindestens ein Ringstickstoffatom in Nachbarschaft zu dem Kohlenstoffatom befindet, das den Phenylring trägt. Koplanare Derivate weisen tieffeldverschobene H²-Resonanzen und hohe Δ -Werte auf, bei verdrehten Verbindungen sinkt Δ rasch auf Null ab, wofür wiederum Anisotropieeffekte der Ring stickstoffatome ursächlich sind. In A drehen sich die Arylringe infolge sterischer Wechselwirkungen mit der Azidogruppe aus der Molekülebene heraus (siehe Diskussion), womit die Änderungen der Δ -Werte zwischen A und T (zumindest teilweise) verständlich werden.

Durch Integration oder Planimetrieren der Methylprotonensignale von A und T sind die Gleichgewichtskonzentrationen [A] und [T] bei 1–20 in CF₃COOH-Lösung bestimmbar (vgl. Exp. Teil) und daraus die Gleichgewichtskonstanten $K = [A] \times [T]^{-1}$ erhältlich, die in Tabelle 3 aufgelistet sind.

Die ¹H-NMR-Spektren von 1–20 in CF₃COOH sind temperaturabhängig. Aus der Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten K wurden für einige ausgewählte Verbindungen nach Grundbeziehungen der Thermodynamik die thermodynamischen Parameter ΔH° und ΔS° berechnet (Tabelle 4).

DISKUSSION

In saurer Lösung begünstigt die Protonierung von Tetrazoloheterocyclen die Ringöffnung zu den isomeren protonierten Aziden, wogegen in dipolar-aprotischen Lösungsmitteln bevorzugt die Tetrazoloförmigen vorliegen.^{2,4} Demgemäss ist das Gleichgewicht T \rightleftharpoons A bei 1–20 in CF₃COOH ($H_0 - 2.8$)²⁰ exakt als Gleichgewicht zwischen protonierten Spezies zu formulieren. Eine Aussage über die Protonierungsstelle liess sich mit herkömmlichen NMR-Methoden^{21,22} nicht erhalten; die Analogie zu ähnlichen Systemen^{21,23} legt N7-Protonierung von T und N1-Protonierung von A nahe.

Ein erster Blick auf die Gleichgewichtskonstanten K bzw. die komplementären, besser vergleichbaren Cyclisierungsgrade C (Tabelle 3) weist einen starken Substituenteneinfluss aus. Formal können die Verbindungen 1–20 in drei Gruppen unterteilt werden: (1) Verbindungen 1–10, (2) arylsubstituierte (10–18) und (3) hetarylsubstituierte (19, 20) Verbindungen.

Für quantitative Studien des Substituenteneinflusses auf K sind die Verbindungen der 2. Gruppe am geeignetsten, da der Substituent in erster Näherung die Molekülgeometrie nicht ändert und folglich nur dessen elektronische Effekte berücksichtigt werden müssen (auszuschliessen ist das 2-Nitrophenylderivat 18).

Tabelle 3. Gleichgewichtskonstanten K, Cyclisierungsgrade C^a und ΔG_T° -Werte der T \rightleftharpoons A-Gleichgewichte von 1–20^b

Verbindung	Temperatur (K)	K	C	ΔG_T° (kJmol ⁻¹)
1	297	>30	<0.024	<-8.40
2	298	3.17	0.240	-2.86
3	297	2.63	0.276	-2.39
4	296	2.03 ₄	0.330	-1.75
5	298	1.87	0.348	-1.55
6	296	1.41	0.415	-0.85
7	297	1.07	0.483	-0.17
8	298	0.84 ₅	0.542	0.42
9	297	0.48	0.676	1.82
10	298	5.00	0.167	-3.99
11	298	1.30	0.435	-0.65
12	298	1.23	0.449	-0.51
13	298	1.19	0.457	-0.43
14	298	0.64	0.610	1.11
15	298	0.37	0.730	2.47
16	298	0.22	0.818	3.76
17	298	0.20	0.834	4.02
18	298	0.16	0.862	4.54
19	297	0.46	0.686	1.91
20	297	0.36	0.736	2.54

^aCyclisierungsgrad C definiert als $[T] \times ([A] + [T])^{-1}$; ^bInnerhalb der drei Gruppen (vgl. Text) wurde nach fallenden K-Werten (steigendem C) geordnet.

Bei 298 K besteht für 10–17 eine lineare Beziehung zwischen K und σ der Arylsubstituenten²⁴ folgender Form:

$$K^{298} = 1.16\sigma + 0.409, \quad (r = 0.997, n = 8)$$

Demnach stabilisieren elektronenziehende Substituenten die offenkettigen Azidoisomeren und Donorsubstituenten die Tetrazoloformen, übereinstimmend mit allgemeinen Trends.^{2,4-7} Dieses Resultat stützt offensichtlich die theoretisch abgeleitete Schlüsselrolle des lone-pairs am Iminostickstoffatom des Imidazid-Molekülteils bei der Bildung der neuen σ -Bindung im Übergangszustand der Cyclisierung zum Tetrazol.²⁵ Setzt man die Gültigkeit des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität voraus, so bestimmt dieses lone-pair ebenfalls die Gleichgewichtslage. Vereinfachend kann die Problematik auf die Elektronendichte an diesem lone-pair reduziert werden: je höher sie ist, desto mehr liegt das Gleichgewicht auf Seiten von T und umgekehrt. Die Ergebnisse (Tabelle 3) veranschaulichen, dass schon geringe Elektronendichteänderungen, bedingt durch relativ weit vom Reaktionszentrum entfernte Substituenten, einen erheblichen und zielgerichteten Einfluss auf K ausüben können.

Etwas unerwartet handelt es sich bei der gefundenen linearen Beziehung um keine echte Lineare-Freie-Enthalpie-Beziehung (LFER) vom Hammett-Typ⁸ $\log K$ vs σ . Die Ursache dafür suchen wir darin, dass die Grundzustandsentropien ΔS° von 10–17 in geringem Ausmass vom Substituenten abhängig und nicht stets identisch sind, wie einer LFER fordert⁸ ($\Delta\Delta S^\circ = 0$). Die ΔH° - und ΔS° -Werte von vier Verbindungen (Tabelle 4) zeigen, dass zwar der Haupteinfluss des Substituenten auf ΔH° entfällt, ΔS° jedoch ebenfalls beeinflusst wird. Die 4-Methoxyphenylverbindung 11 besitzt dabei den grössten ΔS° -Wert. Bei der Öffnung des Tetrazolringses zum Azid kommt es zu verstärkten sterischen Wechselwirkungen zwischen Arylring und Azidogruppe, in deren Folge sich der Arylring aus der Molekülebene herausdreht. Die Bereitwilligkeit zu diesem Herausdrehen, mit dem eine Verminderung mesomerer Wechselwirkungen einhergeht, dürfte von den Konjugationseigenschaften (σ_R) der Substituenten abhängen. Folglich sollten zu ausgeprägten Resonanzwechselwirkungen befähigte Substituenten, dazu zählt die Methoxygruppe,²⁶ zu erhöhten Grundzustandsentropien ΔS° führen.

Ganz im Gegensatz zu den 5-Arylderivaten stehen die Gleichgewichtskonstanten der Verbindungen der 1. Gruppe (1–10) in keinem Zusammenhang mit den elektronischen Effekten (σ_m , σ_p , σ_I , σ_R , σ_p^+ , \mathcal{F} , \mathcal{R})^{8,24,26,27} der Substituenten R. Verbindung 1 (R = H) liegt nahezu völlig als Azid vor, 10 (R = C₆H₅) weist den geringsten Anteil an Azidoform im Gleichgewicht auf und ist am Ende der Reihe der K-Werte (Tabelle 3) zu finden. Hingegen liegen die K-Werte von Derivaten mit Substituenten von ausgeprägtem elektronischen Einfluss, wie 5 (R = SCH₃), 6 (R = COC₆H₅) oder 8 (R = SO₂CH₃), zwischen den Extremwerten von 1 und 10. Die thermodynamischen Parameter von 2, 4, 6, 7, 9 und 10 (Tabelle 4) weisen aus, dass in dieser Gruppe die Substituenten sowohl ΔH° als auch ΔS° unterschiedlich beeinflussen. Es ist jedoch anhand dieser Daten nicht abzusehen, in welchen der beiden Terme der stärkere Substituenteneffekt eingetht.

Das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen K und den elektronischen Eigenschaften von R sowie die Inkonstanz von ΔS° in dieser Gruppe legt nahe, das Hauptaugenmerk auf sterische Effekte zu lenken. Im Di-s-triazolo[4,3-b:3,4-f]pyridazin-System, einem strukturell verwandten Hetero-Tricyclus, wurden röntgenographisch erhebliche sterische Wechselwirkungen zwischen Substituenten in 3- und 6-Stellung nachgewiesen, die sogar eine Deformation des Moleküls nach sich ziehen.²⁸ Demnach könnte bei den hier untersuchten Verbindungen der Raumbedarf des 5-Substituenten für die unterschiedliche Gleichgewichtslage verantwortlich gemacht werden. "Kleine" Substituenten, wie H, geben zu den geringsten sterischen Wechselwirkungen zwischen Azidogruppe und 5-Substituenten in den Azidoisomeren Anlass und begünstigen deren Ausbildung. Raumbfüllende "grosse" Substituenten, wie CO₂C₂H₅ und C₆H₅, sollten zu starken Behinderungen mit der Azidogruppe in A führen und diese in die Tetrazoloform "zudrücken". Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde K bzw. C von 1–10 mit sterischen Parametern der Substituenten verglichen. Dabei tritt hinderlich in Erscheinung, dass quantitative Daten zum Raumbedarf von Substituenten je nach Methodik ihrer Bestimmung recht unterschiedlich ausfallen und meist nur für einige Substituenten verfügbar sind.²⁹

Eine qualitativ gute Beziehung besteht zwischen den Taft'schen E_s-Werten³⁰ bzw. Charton's ν -Konstanten³¹

Tabelle 4. Thermodynamische Parameter ΔH° und ΔS° einiger ausgewählter Verbindungen

Verbindung	$-\Delta H^\circ$ (kJmol ⁻¹)	$-\Delta S^\circ$ (JK ⁻¹ mol ⁻¹)	ΔG_{298}° (kJmol ⁻¹) ^a
<u>2</u>	9.58	35.3	-0.94
<u>4</u>	14.26	48.3	-0.13
<u>6</u>	10.23	39.5	-1.54
<u>7</u>	13.09	37.9	1.80
<u>9</u>	3.68	11.0	0.40
<u>10</u>	15.80	44.8	2.45
<u>11</u>	19.39	51.8	3.96
<u>14</u>	13.69	41.9	1.20
<u>16</u>	10.52	38.0	-0.80

^aBerechnet aus ΔH° und ΔS° .

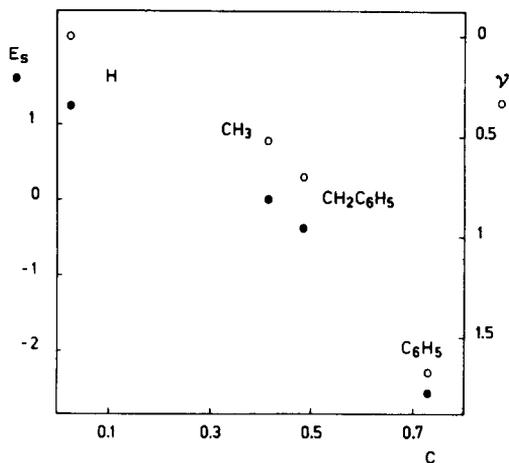


Abb. 1.

und C von 1, 2, 4 und 10 (Abb. 1). Dabei handelt es sich um Substituenten mit ähnlichen elektronischen Eigenschaften (H, CH₃, CH₂C₆H₅, C₆H₅), und es kann geschlossen werden, dass unter dieser Voraussetzung die Gleichgewichtslage wesentlich vom Raumbedarf von R diktiert wird. Bei den verbleibenden Derivaten mit Substituenten unterschiedlicher elektronischer Natur, für die keine E_s- bzw. ν-Konstanten vorliegen, muss angenommen werden, dass K sowohl sterisch und elektronisch kontrolliert wird. Auch "through-space"-Wechselwirkungen elektrostatischer Natur könnten in einigen Fällen zu berücksichtigen sein.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Am Beispiel substitutologer s-Triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidine ist gezeigt worden, dass sowohl sterische und elektronische Substituenteneffekte die Azido-Tetrazol-Valenzisomerie erheblich beeinflussen. Bisher ist zur Interpretation derartiger Gleichgewichte die Möglichkeit einer sterischen Beeinflussung kaum in Betracht gezogen worden.⁶ Demnach kann die Lage des Azido-Tetrazol-Gleichgewichts neben dem Einfluss des betrachteten Stammheterocyclus von folgenden Faktoren abhängen, deren Wirkung jeweils separat analysiert werden sollte: (i) Lösungsmittel, (ii) Temperatur, (iii) elektronischen und (iv) sterischen Substituenteneffekten.

EXPERIMENTELLES

Schmelzpunkte wurden an einem Mikroheiztisch Boetius bestimmt und sind korrigiert. Zur Aufnahme der IR-Spektren in KBr oder Nujol stand in UR 20-IR-Spektrometer (Zeiss Jena) zur Verfügung. Die Elementaranalysen führte Herr Dipl.-Chem. R. Martin im Mikroanalytischen Laboratorium der KMU aus.

Verbindungen

Die s-Triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidine 1,¹⁴ 2-9,¹³ 10,¹⁰ 11,¹⁰ 14,¹⁰ 16,¹⁰ 18,¹² 19,¹⁵ 20,³² wurden wie in der Literatur beschrieben synthetisiert. Die verbleibenden Derivate waren analog Lit.¹⁰ durch Umsetzung von 5-Chlor-7-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidin mit den jeweiligen 5-Aryltetrazolen in Chlorbenzol/Triethylamin zugänglich.

5 - (3,4 - Dimethoxyphenyl) - 9 - methyl - s - triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidin (12). Ausb. 99%, Schmp. 250–251.5° (Zers.) aus Chlorbenzol. C₁₄H₁₃N₇O₂ (311) Gef.: C, 54.4; H, 4.3; N, 31.2. Ber.: C, 54.02; H, 4.21; N, 31.50%.

9-Methyl - 5(4 - methylphenyl) - s - triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidin (13). Ausb. 96%, Schmp. 258–260° (Zers.) aus

DMF/H₂O. C₁₃H₁₁N₇ (265) Gef.: C, 58.8; H, 4.5; N, 36.7. Ber.: C, 58.70; H, 4.44; N, 36.86%.

5 - (4 - Cyanophenyl) - 9 - methyl - s - triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidin (15). Ausb. 91%, Schmp. 256–257° (Zers.) aus DMF/H₂O. C₁₃H₈N₈ (276) C, 56.52; H, 2.92; N, 40.56%.

9 - Methyl - 5(3 - nitrophenyl) - s - triazolo[4,3-c]tetrazolo[1,5-a]pyrimidin (17). Ausb. 90%, Schmp. 215–216° aus Toluol. C₁₂H₈N₆O₂ (296) C, 48.65; H, 2.72; N, 37.82%.

Die benötigten 5-Aryltetrazole wurden aus entsprechenden Arylnitrilen und NH₄N₃ in DMF in Anlehnung an Lit.³³ in Ausbeuten > 80% gewonnen:

5 - (3,4 - Dimethoxyphenyl)tetrazol: aus 1-Cyano-3,4-dimethoxy-benzol, Schmp. 211–213° aus MeOH. C₉H₁₀N₄O₃ 1206 Gef.: N, 27.0. Ber.: N, 27.17%.

5-(4 - Methylphenyl)tetrazol: aus 1-Cyano-4-methylbenzol, Schmp. 248° (Zers.) aus EtOH (Lit.³⁴ 248°).

5-(4-Cyanophenyl)tetrazol: aus 1,4-Dicyanobenzol, Schmp. 192° (Zers.) aus H₂O (Lit.³³ > 300° aus H₂O, möglicherweise Druckfehler in³³).

5-(3-Nitrophenyl)tetrazol: aus 1-Cyano-3-nitrobenzol, Schmp. 156–157° aus H₂O. C₇H₅N₃O₂ (191) Gef.: N, 36.8. Ber.: N, 36.64%.

¹H-NMR-Messungen

Die ¹H-NMR-Spektren wurden an einem Tesla BS 487C-80MHz-Spektrometer aufgenommen, wobei Probenkonzentrationen von 10 ± 2% (w/v) gewählt wurden, um ein gutes S/N-Verhältnis zu garantieren. Als interne Referenzsubstanzen fanden DSS für (CD₃)₂SO-Lösungen und HMDS für CF₃COOH-Lösungen Verwendung, in letzterem Falle wurde gemäß δ_{TMS} = δ_{HMDS} + 0.06 auf TMS-Standard korrigiert. Die Genauigkeit der chemischen Verschiebungen beträgt ± 0.01 ppm, die der Allylkopplungskonstanten ± 0.1 Hz.

Zur Bestimmung von K wurden die Methylgruppensignale bei 100 Hz Sweepweite aufgezeichnet, und die Signalfächen mit Hilfe eines Kompensations-Polarplanimeters oder durch maschinen-interne Integration bestimmt. Für K ≈ 1 stimmen die Ergebnisse beider Methoden überein, ansonsten wurde die planimetrische Auswertungsmethode bevorzugt. Bei sorgfältiger Beachtung möglicher Fehlerquellen—wie störende Seitenbänder oder Basislinienschwankungen—liegt die Reproduzierbarkeit der Messwerte im Bereich 0.3 < K < 3 bei ± 3–5%, entsprechend einer logarithmischen Abweichung Δ log K 0.0265–0.0435 (ΔΔG₂₉₈ 150–250 Jmol⁻¹). Weicht K stärker von 1 ab, so steigt der Fehler bis ca. ± 10% an (Δ log K 0.087, ΔΔG₂₉₈ 500 Jmol⁻¹). Bei einer Nachweisgrenze von etwa 3% ist K im Bereich 0.03 < K < 30 erfassbar.

Zur Ermittlung der thermodynamischen Parameter ΔH° und ΔS° wurde K bei 6–7 verschiedenen Temperaturen im Bereich 290–333 K vermessen. Die Probentemperatur liess sich auf ± 1 K genau ermitteln, was ungünstigenfalls Δ log K 0.03 und somit der Messgenauigkeit von K entspricht. Um der Addition beider Messfehler vorzubeugen, wurden jeweils 2–4 Messwerte gemittelt. Die Auftragung von ln K gegen T⁻¹ ergab Geraden mit Korrelationskoeffizienten r > 0.995. Die Abweichungen der daraus berechneten ΔH°- und ΔS°-Werte betragen etwa ± 0.5 kJmol⁻¹ bzw. ± 2 JK⁻¹ mol⁻¹.

Danksagung—Frau Chem.-Ing. B. Heinrich danken wir für die sorgfältige Aufnahme eines Grossteils der ¹H-NMR-Spektren.

LITERATUR

¹Tetrazole XXXIII.; Teil XXXII. siehe Lit.¹⁵

²Übersichten: R. N. Butler, *Adv. Hetero. Chem.* 21, 323 (1977); V. Ya. Pochinok, L. F. Avramenko, T. F. Grigorenko und V. N. Skopenko, *Uspechi Chim.* 44, 1028 (1975); *Ibid.* 45, 354 (1976); M. Tisler, *Synthesis* 123 (1973); R. N. Butler, *Chem. Ind.* 371 (1973).

³Neuere Arbeiten: R. Granados, M. Rull und J. Villarrasa, *J. Hetero. Chem.* 13, 281 (1976); G. Hajos und A. Messmer, *Ibid.* 13, 881 (1976); R. M. Claramunt, J. Elguero, A. Fruchier und M. J. Nye, *Afinidad* 34, 545 (1977); M. M. Goodman und W. W. Paudler, *J. Org. Chem.* 42, 1886 (1977); *J. Hetero. Chem.* 14,

- 1221 (1977); A. Petric, B. Stanovnik und M. Tisler, *Ibid.* 14, 1045 (1977); R. M. Charamunt und J. Elguero, *Chem. Lett.* 1441 (1977); R. Faure, J.-P. Galy, E.-J. Vincent, J.-P. Fayet, P. Mauret, M.-C. Vertat und J. Elguero, *Can. J. Chem.* 55, 1728 (1977); A. Könnecke und E. Lippmann, *Z. Chem.* 18, 92 (1978).
- ⁴C. Wehrup, *Tetrahedron* 26, 4969 (1970).
- ⁵M. Rull und J. Vilarrasa, *J. Hetero. Chem.* 14, 33 (1977).
- ⁶M. Rull und J. Vilarrasa, *Tetrahedron Letters* 4175 (1976).
- ⁷R. Faure, J.-P. Galy, E.-J. Vincent und J. Elguero, *J. Het. Chem.* 14, 1299 (1977).
- ⁸R. T. C. Brownlee, S. Ehrenson und R. W. Taft, *Progr. Phys. Org. Chem.* 10, 1 (1973); O. Exner, In *Advances in Linear Free Energy Relationships* (Hrsg. N. B. Chapman und J. Shorter). Plenum Press, New York (1972).
- ⁹A. Könnecke und E. Lippmann, *Tetrahedron Letters* 2187 (1977).
- ¹⁰A. Könnecke und E. Lippmann, *Z. Chem.* 18, 175 (1978).
- ¹¹A. Könnecke, P. Lepom und E. Lippmann, *Ibid.* 18, 214 (1978).
- ¹²A. Könnecke, R. Dörre und E. Lippmann, *Tetrahedron Letters* 2071 (1978).
- ¹³A. Könnecke, C. Richter und E. Lippmann, *Z. Chem.* 19, 101 (1979).
- ¹⁴A. Könnecke, E. Kleinpeter und E. Lippmann, *Org. Magn. Reson.* im Druck.
- ¹⁵A. Könnecke, P. Lepom, R. Dörre und E. Lippmann, *Org. Mass Spectrom.* 14, 227 (1979).
- ¹⁶A. Könnecke, R. Dörre, E. Kleinpeter und E. Lippmann, *Tetrahedron Letters* 1311 (1978).
- ¹⁷C. Temple und J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.* 30, 826 (1965); C. Temple, R. L. McKee und J. A. Montgomery, *Ibid.* 30, 829 (1965).
- ¹⁸M. Barfield, R. L. Spear und S. Sternhell, *Chem. Rev.* 76, 593 (1976).
- ¹⁹M. Begtrup, *Acta Chem. Scand.* 27, 3101 (1973); R. N. Butler, *Can. J. Chem.* 51, 2315 (1973); A. Könnecke, E. Lippmann und E. Kleinpeter, *Tetrahedron Letters* 533 (1976); *Tetrahedron* 32, 499 (1976); A. Könnecke, S. Behrendt und E. Lippmann, *J. Prakt. Chem.* 319, 408 (1977); und jeweils zit. Lit.
- ²⁰Übersicht: H. Förster und F. Vögtle, *Angew. Chem.* 89, 443 440 (1976).
- ²¹M. Liler, *Advan. Phys. Org. Chem.* 11, 267 (1975).
- ²²A. Könnecke, E. Lippmann und E. Kleinpeter, *Tetrahedron* 33, 1399 (1977).
- ²³J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky und P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles, Adv. Hetero. Chem., Suppl. Vol.* 1 (1976).
- ²⁴H. H. Jaffé, *Chem. Rev.* 53, 191 (1953); für 12 wurde σ_p -0.16 verwendet.
- ²⁵L. A. Burke, J. Elguero, G. Leroy und M. Sana, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 1685 (1976).
- ²⁶O. Exner und M. Kalfus, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 41, 569 (1976); und zit. Lit.
- ²⁷O. Exner, *Ibid.* 31, 65 (1966); C. G. Swain und E. C. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4328 (1968).
- ²⁸B. K. Sadybakasov, T. V. Timofeeva, V. E. Shklover, Yu. N. Struchkov, I. Ya. Postovskii, I. B. Lundina und Yu. N. Sheinker, *Zh. Strukt. Khim.* 18, 756 (1977).
- ²⁹Übersicht: H. Förster und F. Vögtle, *Angew. Chem.* 89, 443 (1977).
- ³⁰R. W. Taft, In *Steric Effects in Organic Chemistry* (Hrsg. M. S. Newman). Wiley, New York (1956); J. Shorter, In *Advances in Linear Free Energy Relationships* (Hrsg. N. B. Chapman und J. Shorter). Plenum Press, New York (1972).
- ³¹M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1552 (1975).
- ³²A. Könnecke, E. Lippmann, R. Dörre und P. Lepom, *Tetrahedron Letters*, 3687 (1978).
- ³³W. G. Finnegan, R. A. Henry und R. Lofquist, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 3908 (1958).
- ³⁴W. Lossen und C. Kirschnick, *Liebigs Ann. Chem.* 298, 105 (1897).