Посвящается светлой памяти проф. Мороженко Ю.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

на правах рукописи

Александрова Надежда Владимировна

ИССЛЕДОВАНИЕ АЗИДО-ТЕТРАЗОЛЬНОЙ ТАУТОМЕРИИ В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗИДОПИРИМИДИНОВ

1.4.4 – физическая химия

диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., в.н.с. Маматюк Виктор Ильич

Новосибирск – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. АЗИДО-ТЕТРАЗОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ (Литературный обзор) 11
1.1 Теоретическое рассмотрение азидо-тетразольной таутомерии 12
1.2 Экспериментальные методы исследования азидо-тетразольной 15
таутомерии 15
1.3 Общие положения азидо-тетразольной таутомерии в азинах 16
1.4 Азидо-тетразольная таутомерия в ряду азидопиримидина 18
1.4.1 Таутомерия в ряду 2-азидопиримидина 19
1.4.1.1. Параметры спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C в идентификации структур таутомеров 21
1.4.1.2 Параметры спектров ЯМР ^{15}N в идентификации структур таутомеров 24
1.4.2 Таутомерия в ряду 4-азидопиримидина 31
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 36
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ АЗИДО-ТЕТРАЗОЛЬНОЙ ТАУТОМЕРИИ В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗИДОПИРИМИДИНОВ 45
3. 1 Таутомерия 4-азидопиримидинов 45
3.1.1 Строение таутомеров 4-азидопиримидинов 46
3.1.2 Термодинамические и кинетические параметры таутомерии 4-азидопиримидинов 49
3.2 Таутомерия 2-азидопиримидинов 58
3.2.1 Строение таутомеров 2-азидопиримидинов 58
3.2.2 Термодинамические и кинетические параметры таутомерии 2-азидопиримидинов 69
ГЛАВА 4 . ИЗОМЕРИЯ 2-АЗИДОПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНОВ. 75
ГЛАВА 5 . ПРЕВРАЩЕНИЯ В ДМСО 2-АЗИДО-6-ФЕНИЛ-4-ХЛОРПИРИМИДИН-5-КАРБАЛЬДЕГИДА. 80

5.1 Структура 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида и продуктов его превращения в ДМСО. 81
5.2 Изучение перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида методом ^{13}C изотопного мечения. 84
ВЫВОДЫ 89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЯМР − ядерный магнитный резонанс

ДЯМР − динамический ядерный магнитный резонанс

NOESY/EXSY − Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY / EXchange SpectroscopY

ДМСО − диметилсульфоксид

HMBC − Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC − Heteronuclear Single-Quantum Coherence

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

РСА – рентгеноструктурный анализ

ΔG^0 − изменение стандартной энергии Гиббса химической реакции

$\Delta G^{\neq}$ – стандартное изменение энергии Гиббса активированного комплекса

МО – молекулярные орбитали

НЭП − неподеленная электронная пара

J – константа спин-спинового взаимодействия

δ – химический сдвиг

ΔH^0 – изменение стандартной энтальпии химической реакции

ТФК − трифторуксусная кислота

k – константа скорости химической реакции

ΔS^0 – изменение стандартной энтропии химической реакции

E_a – энергия активации

lgA – логарифм предэкспоненциального множителя в уравнении Аррениуса

ДМФА −диметилформамид

ε – диэлектрическая проницаемость

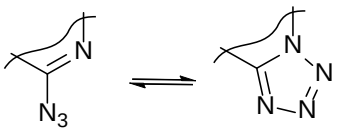
τ – время смешивания в спектре NOESY/EXSY

ВВЕДЕНИЕ

<u>Актуальность и степень разработанности темы исследования.</u>

Спецификой гетероциклических соединений с азидной группой в α-положении к атому азота является возможность азидо-тетразольной таутомерии, которая регулируется как структурными, так и внешними факторами [1−3] (схема 1). Этой таутомерии посвящено большое число работ экспериментального [4,5] и теоретического характера [6−8], ведь для понимания химии гетероароматических азидов важно учитывать её особенности. Понимание факторов, влияющих на смещение равновесия в сторону тетразольной или азидной формы, дает возможность контролировать химические реакции, протекающие как по аннелированному тетразольному кольцу, так и по азидной группе.

Схема 1



Азидо-тетразольная таутомерия в ряду 2- и 4-азидопиримидинов известна давно [9,10], однако расширяющееся практическое применение азидопиримидинов и тетразолопиримидинов как в органическом синтезе, так и в медицине [11−13] обуславливает возрастающее внимание к проблеме их таутомерных превращений [14−25]. В фокусе внимания исследователей, как правило, оказываются строение таутомеров и термодинамические характеристики процесса, а кинетические аспекты названной таутомерии остаются малоизученными [26−28]. Определение активационных характеристик таких таутомерных превращений представляет довольно сложную задачу. Измерения кинетики таутомеризации, основанные на изменении интенсивностей сигналов в спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР), требуют создания неравновесных начальных концентраций соответствующих форм в растворах, что весьма трудно обеспечить, поскольку время жизни форм сопоставимо со временем растворения и установления температуры. Применение же метода динамического ядерного магнитного резонанса (ДЯМР) для

равновесных соотношений требуют иногда достаточно высоких температур, поскольку этим методом исследуются довольно быстрые процессы. В то же время из обменных спектров (NOESY/EXSY) наиболее точно можно определить константы скорости таутомерных превращений, относительно медленных в шкале времени ЯМР.

Интерес к таутомерии азидопиримидинов объясняется, среди прочего, тем, что эти системы являются модельными для исследования влияния структурных факторов на характеристики спектров ЯМР [29−37].

Несмотря на наличие значительного объема литературы, посвященной азидо-тетразольной таутомерии, кинетические характеристики данного процесса в настоящее время практически не исследованы. Эта ситуация подчеркивает важность изучения активационных параметров таутомерных превращений среди замещенных азидопиримидинов.

В литературе встречаются случаи, когда продукт реакции определяется превращением таутомера, который не фиксируется современными физическими методами исследования из-за своей низкой концентрации. Так, тетразолопиримидины, благодаря азидо-тетразольной таутомерии, участвуют в клик-реакции, свойственной азидопиримидинам [18,38,39]. Поэтому представляется ценным дополнить эти примеры найденной нами новой каскадной реакцией 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида, которая изначально инициируется азидо-тетразольным равновесием.

Цель настоящей работы – определение термодинамических и кинетических параметров азидо-тетразольной таутомерии 2- и 4-азидопиримидинов, а также изучение влияния природы заместителей на эти характеристики. Кроме того, цель данной работы заключается в исследовании обнаруженной каскадной химической реакции 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида, который теоретически может проявлять азидо-тетразольную таутомерию.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- определение строения таутомеров азидопиримидинов на основании данных спектров ЯМР;

- нахождение из спектров NOESY/EXSY констант скоростей таутомерных превращений и вычисление активационных параметров из температурных зависимостей полученных констант скоростей;

- рассмотрение химических трансформаций 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида в растворе диметилсульфоксидеа (ДМСО) и исследование их механизма ^{13}С-меткой.

Научная новизна работы

Впервые проведены кинетические измерения таутомерных превращений в ряду 2- и 4-азидопиримидинов при различных температурах с применением обменной спектроскопии (NOESY/EXSY). Получены активационные параметры этих превращений и исследовано влияние заместителей на эти величины.

Впервые было установлено, что 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид в неабсолютном ДМСО неустойчив и подвергается каскадной реакции. Он превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид с последующей изомеризационной рециклизацией в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он. С применением изотопномеченых (^{13}С) соединений исследован механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида, предшественником которого является 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Работа уточняет на количественном уровне структурно-реакционные зависимости азидо-тетразольной таутомерии в ряду замещенных 2- и 4-азидопиримидинов, что значительно обогащает теоретические знания о данном процессе. Полученные результаты имеют практическое значение, поскольку позволяют предсказать направление и скорость перегруппировки в зависимости от структуры 2(4)-азидопиримидинов.

Обнаруженная каскадная реакция 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида в неабсолютном ДМСО открывает достаточно простой способ для синтеза и модификации биологически активных соединений, основанных на тетразоло[1,5-*a*]пиримидинах.

Методология и методы исследования.

В ходе данной работы был проведен анализ и обобщение существующих и полученных данных, касающихся структурных аспектов, термодинамических и кинетических параметров азидо-тетразольной таутомерии в 2- и 4-азидопиримидинах. Основным методом установления структур таутомеров в растворах служила спектроскопия ЯМР высокого разрешения, включая двумерную корреляционную спектроскопию HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) и HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Coherence) на различных ядрах. Константы скоростей были рассчитаны из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР. В ходе работы также применялись физические методы исследования: инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия), масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ (РСА).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Природа заместителя в положении 2 кольца 4-азидопиримидина существенно влияет на активационный барьер таутомерных превращений, а природа заместителя в положении 6 практически не оказывает влияния на него.
2. Фенильные заместители в положениях 4 или 6 кольца 2-азидопиримидина приводят к ускорению таутомерных превращений, а электроноакцепторная CF_3 – группа в этих положениях оказывает противоположный эффект.
3. Изомерный состав 7-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-она в кристаллической фазе зависит от способа выделения. 7-Фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он преобладает при выделении из слабокислого водного раствора, а его таутомерная форма − 5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он преобладает после перекристаллизации из этанола.
4. 2-Азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид в среде неабсолютного ДМСО первоначально превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид, а затем претерпевает рециклизацию в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он.

Личный вклад автора состоял в проработке литературы по теме диссертационной работы. Автором выполнен основной объем работ по регистрации спектров ЯМР, их обработке и установлению структур таутомеров, а также выполнен расчет и анализ кинетических и термодинамических параметров таутомерных превращений азидопиримидинов, обнаружены новые химические трансформации 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида в ДМСО, выдвинут предполагаемый механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он и предложен способ его подтверждения. При непосредственном участии автора осуществлялась интерпретация полученных результатов и подготовка научных публикаций по диссертационной работе. Автор представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Синтез всех изучаемых соединений осуществляла Николаенкова Елена Борисовна.

Степень достоверности. Достоверность полученных в работе результатов следует из согласованности кинетических данных, полученных методами ДЯМР и извлеченных из спектров NOESY/EXSY. Механизм перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида подтвержден экспериментальными данными, полученными с использованием изотопномеченых ^{13}C−соединений.

Достоверность также подтверждается экспертизой опубликованных статей в рецензируемом научном журнале «Известия академии наук. Серия химическая» и апробацией на конференциях.

Структура диссертации

Работа изложена на 111 страницах машинописного текста, содержит 29 схем, 22 рисунка и 25 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, главы 1 (литературный обзор), главы 2 (экспериментальная часть), главы 3 (обсуждения результатов по кинетике и термодинамике азидо-тетразольной таутомерии в ряду 2- и 4-азидопиримидинов), главы 4 (обсуждения результатов по исследованию изомерии 2-азидопиримидин-4(3*H*)-онов), главы 5 (обсуждение результатов по

исследованию превращений 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида в ДМСО), выводов, списка цитируемой литературы (107 литературных источников) и приложения.

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемом научном журнале, 4 доклада на российских и международных конференциях.

Апробация работы.

Результаты диссертационной работы были представлены на кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013 г.), III School for young scientists «Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics» (Novosibirsk, 2014), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017 г.), WSOC-2020 Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школе-конференции молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (Красновидово, 2020 г.).

Благодарности

Автор выражает благодарность и глубокую признательность своему научному руководителю, Маматюку Виктору Ильичу, за формулировку исследовательских задач и помощь в их реализации. Также автор благодарит Кривопалова Виктора Петровича и Николаенкову Елену Борисовну за предоставленные образцы, синтез ^{13}C-меченого 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида и помощь в написании статей, Сальникова Георгия Ефимовича за содействие в изучении метода спектроскопии ЯМР, Генаева Александра Михайловича за проведение квантово-химических расчетов, Гатилова Юрия Васильевича за выполнение рентгеноструктурного анализа. Автор искренне благодарит весь коллектив бывшей Лаборатории физических методов исследования за создание дружелюбной рабочей обстановки.

Работа выполнялась при поддержке гранта РФФИ мол_а 18-33-00172 «Исследование новой перегруппировки тетразоло[1,5-*a*]пиримидинов по типу Димрота».

ГЛАВА 1. АЗИДО-ТЕТРАЗОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ (Литературный обзор)

Таутомерия – подвижное равновесие между взаимопревращающимися структурными изомерами [40]. Взаимопревращение изомеров (таутомеров) включает разрыв одних связей и образование других, а также, в большинстве случаев, перенос атома или группы атомов, посредством внутри- и межмолекулярных перегруппировок. Таутомерия, которая сопровождается открытием и замыканием цикла, называется кольчато-цепной таутомерией [41]. Явление таутомерии играет большую роль в химии, поскольку она может определять как направление, так и скорость химического процесса.

Чтобы различать таутомерные превращения и изомерные перегруппировки, применяются термодинамический и кинетический критерии [41,42]. Для реакции типа $A \rightleftharpoons T$ они представлены неравенствами 1 и 2:

$\Delta G^0_{298} < 6$ ккал·моль$^{-1}$ (25.2 кДж·моль$^{-1}$) (1)

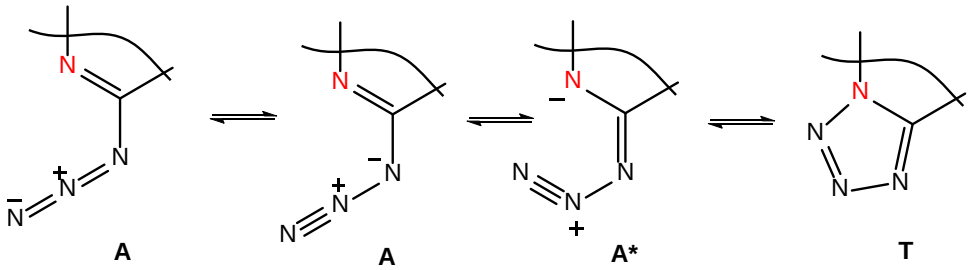
$\Delta G^{\neq}_{298} < 25$ ккал·моль$^{-1}$ (105 кДж·моль$^{-1}$) (2)

Согласно неравенству 1 при нормальных условиях разность энергий таутомеров не должна превышать 6 ккал·моль$^{-1}$, чтобы современными методами наблюдения удалось зафиксировать присутствие минорного таутомера. Согласно неравенству 2 энергия активации внутримолекулярного взаимопревращения не должна превышать 25 ккал/моль, чтобы отличить таутомерные перегруппировки от более медленных превращений, в которых время жизни изомеров достаточно велико, чтобы сделать возможным препаративное разделение A и T [41,42]. Часто разница в энергиях таутомеров превышает допустимый предел, и в экспериментальных условиях можно наблюдать только те таутомеры, которые имеют более низкую энергию. Тем не менее, эту разницу можно уменьшить, изменяя растворитель и температуру. Таким образом, приведенные значения термодинамического и кинетического критериев можно рассматривать как ориентировочные.

1.1 Теоретическое рассмотрение азидо-тетразольной таутомерии

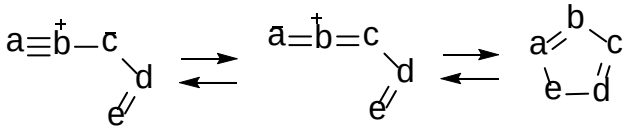
В научной литературе взаимопревращения между азидоазометиновым фрагментом и тетразолом обозначаются как азидо-тетразольная таутомерия (схема 2). Основное состояние азидов характеризуется практически линейным расположением трех атомов азота. Однако, согласно расчетам по методу молекулярных орбиталей (МО), различие в энергиях между линейной (**A**) и изогнутой (**A***) формами невелико. А для первого возбужденного состояния расчеты МО предсказывают предпочтительность изогнутой формы **A*** [43].

Схема 2



Азидо-тетразольная таутомерия представляет собой хорошо изученный пример 1,5-диполярной циклизации 1,3-диполей, относящихся к пропаргил-алленильному типу (схема 3) [44].

Схема 3



пропаргил аллил

1,5-Диполярная циклизация 1,3-диполей пропаргил-алленильного типа является электроциклической реакцией. Согласно определению, к этому классу реакций относятся процессы циклизации, при которых система с n π-электронами преобразуется в систему с (n-2) π-электронами и 2 σ-электронами. Принцип сохранения симметрии взаимодействующих молекулярных орбиталей, предложенный Вудвордом и Гофманом, является ключевым методом для описания таких реакций [45]. Согласно современным представлениям, добавление атомов азота в систему

полиенов или кумуленов изменяет электроциклический механизм реакции на гетероэлектроциклический (также известный как псевдоэлектроциклический). В этом случае образование новой σ-связи происходит за счет взаимодействия неподеленной электронной пары гетероатома с вакантной орбиталью в реакционных центрах [46]. Псевдоэлектроциклические реакции могут происходить независимо от количества вовлеченных электронов и не всегда следуют правилам Вудворда-Гоффмана. Они также имеют низкие активационные барьеры. Согласно данным из литературы, переходное состояние в гетероэлектроциклических реакциях не проявляет ароматичности и отличается более высокой полярностью и планарностью по сравнению с электроциклическими реакциями [47].

В исследовании [6], с использованием квантово-химических методов расчета была изучена изомеризация азидоазометина (**1A**) в 1*H*-тетразол (**1T**). В соответствии с данной работой, во время реакции циклизации тяжелые атомы остаются в одной плоскости. Образование активированного комплекса происходит благодаря перемещению неподеленной электронной пары (НЭП) на атоме азота N1 к концевому атому азота N5 (рисунок 1). В то же время одна НЭП образуется на центральном атоме азота азидной группы за счет $\pi_{N\text{-}N}$–связи. Авторы акцентируют внимание на том, что ключевую роль в этом процессе играет НЭП на атоме азота N1, которая позволяет сформировать новую σ_{15}–связь.

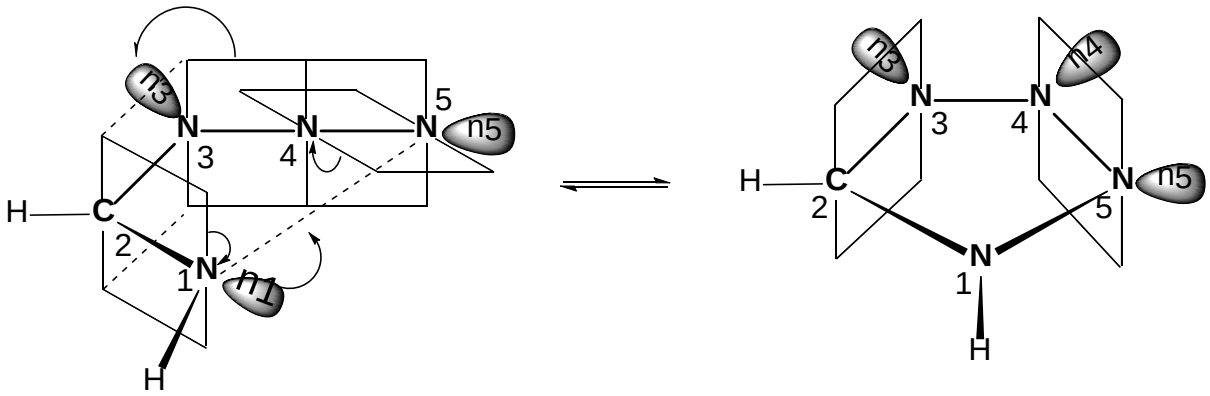
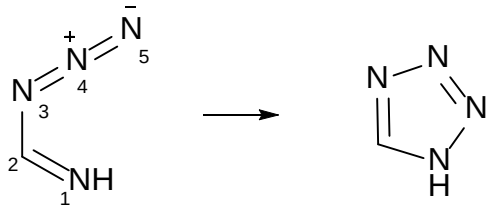


Рисунок 1 – Перераспределение связей в ходе изомеризации азидоазометин (**1A**) ⇌ 1*H*-тетразол (**1T**).

Для модельного соединения азидоазометина (**1A**) были выполнены квантово-химические расчеты реакции циклизации с образованием 1*H*-тетразола (**1T**) (схе-

ма 4) [47]. Показано, что в переходном состоянии с плоской геометрией происходит перенос электронной плотности неподеленной пары электронов атома азота N1 на вакантную орбиталь гетерокумулена. Кроме того, было установлено, что концевые фрагменты молекулы не вращаются. Таким образом, был определён гетероэлектроциклический характер орбитальной картины переходного состояния для циклизации азидоазометина в 1*H*-тетразол. Авторы исследования столкнулись с трудностями при оценке ароматического характера переходного состояния.

Схема 4



(1A) **(1T)**

Развитие квантово-химических методов расчета позволило теоретически рассматривать азидо-тетразольную таутомерию. В частности определять термодинамически более выгодные структуры таутомеров и активационные параметры таутомерных процессов, а также более детально подойти к механизму самой перегруппировки. Преимуществом такого метода является возможность исследования систем, которые реализуемы только в теории. Например, в статье [15] авторы определили термодинамические и активационные параметры для перехода 2-азидопиридина в тетразолопиридин хотя экспериментально установлено, что равновесие в растворах для этой системы полностью смещено в сторону тетразолопиридина. 2-Азидопиридин обнаруживается лишь в газовой фазе в условиях флэш-фотолиза.

1.2 Экспериментальные методы исследования азидо-тетразольной таутомерии

Основной задачей при исследовании любой таутомерной системы является определение структуры существующих таутомеров. В области азидо-тетразольной таутомерии наибольшее применение нашли физические методы анализа, такие как ЯМР и ИК-спектроскопия, а также РСА. Преимуществом последнего метода является его однозначность и возможность применения даже к сложным структурам. Однако метод РСА позволяет определять строение лишь в кристаллическом состоянии, в то время как наибольший интерес представляет установление строения таутомерных форм в растворе [48]. В отличие от РСА, метод ИК-спектроскопии можно использовать также для растворов. Он основан на регистрации характерной для азидо-группы полосы поглощения 2100-2200 см$^{-1}$ в инфракрасном спектре. Определение количественного содержания таутомерных форм в растворе с помощью ИК-спектроскопии невозможно, что является одним из недостатков данного метода. Еще одним недостатком является низкая информативность при изучении многокомпонентных таутомерных систем, таких как несимметрично 4,6-замещенные 2-азидопиримидины и 2,4-диазидопиримидины. В первом случае теоретически может быть достигнуто трехкомпонентное равновесие, а во втором – пятикомпонентное. Метод спектроскопии ЯМР не имеет указанных недостатков. Он позволяет количественно исследовать таутомерные системы, а разработанные методы для анализа констант спин-спинового взаимодействия (J) дают возможность точно определить структуры таутомеров в многокомпонентных системах [28−37].

Ультрафиолетовые (УФ) спектры и методы масс-спектрометрии обладают меньшей информативностью по сравнению с ранее рассмотренными методами, поэтому их использование в исследовании азидо-тетразольной таутомерии не стало распространённым.

Таким образом, в настоящее время метод спектроскопии ЯМР является основным инструментом для экспериментального изучения азидо-тетразольной таутомерии.

Использование метода спектроскопии ЯМР основывается на различном воздействии азидной группы и тетразольного кольца на химические сдвиги (δ) и константы спин-спинового взаимодействия различных ядер в спектрах ЯМР изучаемых соединений. Из-за более высокой электроноакцепторности тетразольного кольца по сравнению с азидной группой, сигналы протонов, относящихся к тетразольному таутомеру, располагаются в более слабых полях, чем сигналы соответствующих протонов азидных таутомеров. Кроме того, эндотермичность перехода тетразольной формы в азидную позволяет различать сигналы в спектрах ЯМР для этих форм. При повышении температуры наблюдается увеличение интенсивности сигналов азидных таутомеров [3].

Наиболее доступными являются методы спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C [29−31]. Спектроскопия ЯМР ^{15}N также может быть использована, поскольку значения химических сдвигов атомов ^{15}N колеблются в широком диапазоне [49]. Однако, низкое природное содержание изотопа ^{15}N (0.3%) и значительная ширина линий в спектрах ЯМР ^{14}N создают серьезные трудности для спектроскопии ЯМР на азотных ядрах. Ситуацию можно улучшить с помощью обогащения изотопом ^{15}N, а также регистрацией спектров в инверсном режиме, при котором наблюдение за магнитным ядром ^{15}N происходит косвенно через протоны [33−37].

1.3 Общие положения азидо-тетразольной таутомерии в азинах

Таутомерия характерна для гетероциклических соединений. Одним из наиболее известных примеров таутомерии в гетероциклах является азидо-тетразольная [2,3,14]. Участвовать в подобной таутомерии могут азины с азидной группой в α-положении: пиридины, пиразины, пиридазины, пиримидины и триазины.

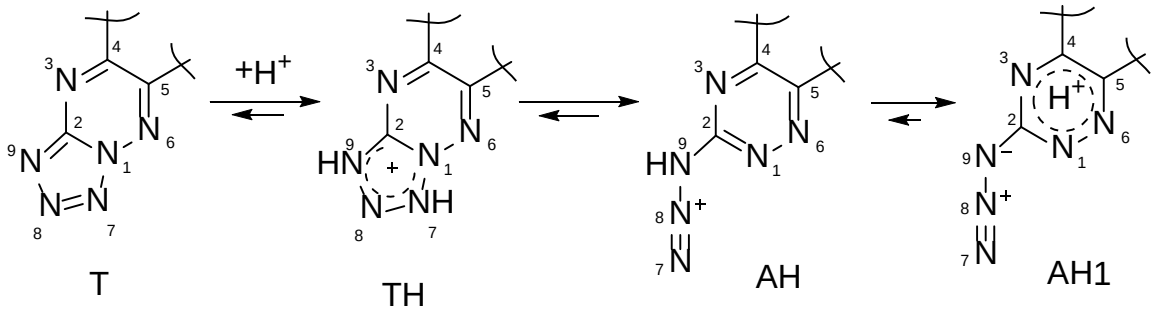
Электронная плотность на атоме азота в азиновом кольце, участвующем в замыкании цикла (выделен красным на схеме 2), в основном определяет легкость

циклизации и стабильность тетразольной формы. Чем ниже электронодонорные свойства азинового кольца, тем слабее связь N-N, что делает тетразольную форму менее стабильной. Значительная делокализация отрицательного заряда в азине (с одним или двумя дополнительными атомами азота, особенно в мета-положении относительно мостикового атома азота) способствует стабилизации азидной формы [43].

Как и в случае с другими равновесиями, на азидо-тетразольную таутомерию азинов оказывают влияние растворитель и температура. Согласно имеющимся литературным данным, переход тетразольной формы в азидную является эндотермическим процессом и сопровождается величиной энтропии (ΔH^0) от 4 до 30 кДж·моль$^{-1}$ [3]. Тетразольная группа обладает большей полярностью по сравнению с азидной, что приводит к смещению азидо-тетразольной таутомерии в полярных растворителях, таких как ДМСО, в сторону тетразольной формы. В неполярных растворителях, соответственно, стабилизируется менее полярная форма азида.

При растворении тетразолоазинов в трифторуксусной кислоте (ТФК) наблюдается изомеризация в азидную форму, несмотря на значительную полярность данной кислоты. Данное явление можно объяснить протонированием атомов азота в аннелированном тетразоле в кислых условиях. Так, для производных триазина Деев и его коллеги [37] описали процесс раскрытия тетразольного кольца в среде ТФК через многоступенчатое протонирование (схема 5).

Схема 5



Авторы выяснили, что тетразолотриазин в первую очередь протонируется по азоту N9. Это приводит к ослаблению связи N1-N7 и раскрытию тетразольного кольца, в результате чего образуется нестабильный протонированный азид, кото-

рый затем подвергается быстрой прототропной таутомерии. В результате положительный заряд распределяется по азиновому кольцу, что приводит к снижению его электронодонорной способности.

1.4 Азидо-тетразольная таутомерия в ряду азидопиримидина

Замещенные пиримидины являются важными молекулярными структурами в сфере биологически активных соединений [50,51], синтетической химии [52,53], координационной химии [54,55]. Модификация пиримидинов с помощью азидной группы является практически ценной, так как эта группа обладает фотохимической и химической активностью. Под воздействием света азидо-группа разлагается, образуя промежуточные высокореакционные частицы и выделяя молекулярный азот. Существует много исследований, посвященных фотохимии азидопиримидинов [9,56−58]. Благодаря своей фотоактивности, азидопиримидины используются в биохимических исследованиях в качестве фотоаффинных меток [59]. Химически активная азидная группа в пиримидиновом кольце легко преобразуется в амино-группу в результате восстановления [60]. Также она вступает в клик-реакцию с образованием триазолов [61], вследствие чего широко используется в биоортогональной химии [62], исследовании полимеров [63] и медицинской химии [64].

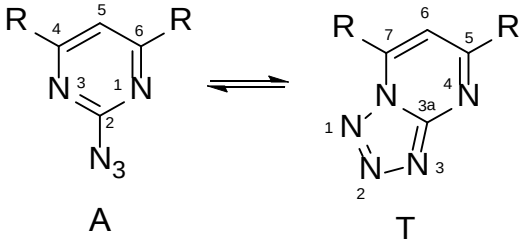
2- и 4-Азидопиримидины могут проявлять азидо-тетразольную таутомерию, что открывает уже путь к тетразоло[1,5-*a*] и [1,5-*c*]пиримидинам. Тетразолы не обладают фотоактивностью и не участвуют в клик-реакциях. Тем не менее, при наличии равновесия между азидом и тетразолом, тетразолопиримидины могут проявлять свойства, характерные для азидной группы, даже если азидный таутомер не фиксируется. В работах [17,25,38,39] приведены примеры клик-реакций, где с алкинами взаимодействуют производные тетразолопиримидина. Кроме того, тетразолопиримидины при проведении реакции флэш-фотолиза формируют продукты, аналогичные продуктам азидопиримидинов, что обусловлено образованием азидной формы при повышенной температуре [57]. Таким образом, азидо-

тетразольная таутомерия имеет значение при изучении химических свойств азидопиримидинов и тетразолопиримидинов.

1.4.1 Таутомерия в ряду 2-азидопиримидина

Первое упоминание в 1964 году об азидо-тетразольной таутомерии в ряду 2-азидопиримидина было в работах C. Temple и J. Montgomery [65−67]. Авторы детально изучили таутомерию родоначальника (**2**) и диметилзамещенного азидопиримидина (**3**) (схема 6). Методом спектроскопии ЯМР ^{1}H определены структуры таутомеров и их процентное содержание в различных растворителях (таблица 1). При отнесении сигналов в спектре ЯМР ^{1}H брали во внимание различное влияние тетразольной (слабопольный сдвиг) и азидной (сильнопольный сдвиг) групп на величины δ ^{1}H. Согласно результатам этих исследований, стабилизирующее воздействие на тетразольную форму оказывает присутствие донорных метильных заместителей в пиримидиновом кольце, а также высокая полярность растворителя.

Схема 6



2: R=H
3: R=CH_3

Таблица 1 − Константы равновесия для соединений **2** и **3**.

растворитель	соединение **2**	соединение **3**
	K [a]	K [a]
DMSO-d_6	0.07	только **3T**
CF_3COOH	только **2A**	только **3A**
пиридин	-	0.14
$CDCl_3$	только **2A**	0.36
ацетон-d_6	0.37	0.08
CD_3OD	-	0.12

[a] Отношение интегральных интенсивностей сигналов изомера A к изомеру T

Также в серии этих работ были экспериментально определены термодинамические характеристики таутомерных процессов. Для перехода 5,7-диметилтетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**3T**)→4,6-диметил-2-азидопиримидин (**3A**) в $CDCl_3$ ΔH^0 = 6.8±0.5 ккал·молль$^{-1}$ (29±2 кДж·моль$^{-1}$). Для **2T**→ **2A** в ДМСО-d_6 ΔH^0 = 5.1±0.1 ккал·молль$^{-1}$ (21.4±0.4 кДж·моль$^{-1}$). Было установлено, что переход тетразола в азид является эндотермическим процессом и сопровождается значительным энтропийным вкладом. Расширение объектов исследования азидо-тетразольной таутомерии в ряду 2-азидопиримидина / тетразоло[1,5-*a*]пиримидина позволило сформулировать закономерности влияния заместителей на протекающие взаимопревращения. Установлено, что тетразоло[1,5-*a*]пиримидины с электронодонорными группами в положении 5 не демонстрируют значительной склонности к таутомеризации в азиды. В то же время, наличие электроноакцепторной группы в том же положении способствует образованию азидной формы [10].

Для родоначальника тетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**2**) квантово-химически рассчитана свободная энергия реакции превращения азидной формы в тетразольную при 298 К в газовой фазе [15]. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Теоретические данные таутомерии тетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**2**).

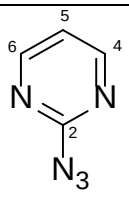
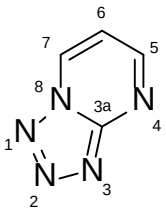
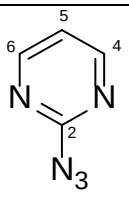
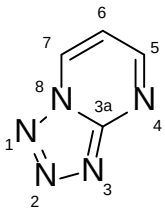
	Метод расчета		
	B3LYP /6-31G(d)	B3LYP /6-311++G(d,p)	G3B3
ΔG, кДж/моль	22.5	36.0	19.9
$\Delta G^{\neq}$, кДж/моль	95.3	103.5	99.8

Дальнейшее развитие методов ЯМР спектроскопии позволило исследовать азидо-тетразольную таутомерию более сложных азидопиримидинов. Таутомерные системы несимметрично 4,6-замещенных 2-азидопиримидинов и 2,4-диазидопиримидинов, в которых реализуются многокомпонентные равновесия, возможно исследовать только с привлечением данных спектроскопии ЯМР ^{13}C, ^{15}N и двумерных спектров $^{1}H-^{13}C/^{15}N$ HSQC/HMBC.

1.4.1.1. Параметры спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C в идентификации структур таутомеров

В Новосибирском институте органической химии в конце 1980-ых годов Денисовым А. Ю. под руководством Маматюка В. И. велись работы по разработке критериев использования параметров спектров ЯМР ^{13}C и ^{1}H для изучения азидо-тетразольной таутомерии азидопиримидинов [29,30]. В качестве эталонных соединений были выбраны 2-азидопиримидин (**2**), 2,4-диазидопиримидин (**4**) и 4,6-диазидопиримидин (**5**) (схемы 7, 8). Спектральные параметры, полученные для соединения **2,** представлены в таблице 3. Согласно данным этой таблицы при переходе от азидной формы **2A** к тетразольной форме **2T** наиболее значительные изменения фиксируются для химических сдвигов протона H6 (1.2 м.д. в слабое поле) и углерода C6 (24.1 м.д. в сильное поле), также констант $^{3}J_{H5H6}$ (2.1 Гц), $^{1}J_{C6H6}$ (15.0 Гц), $^{2}J_{C5H6}$ (4.4 Гц), $^{3}J_{C2H6}$ (9.3 Гц).

Таблица 3 – Химические сдвиги ^{1}H, ^{13}C и константы спин-спинового взаимодействия ^{1}H –^{1}H и ^{13}C –^{1}H в 2-азидопиримидине (**2A**) и тетразоло[1,5-*a*]пиримидине (**2T**).

δ H, δ C, м.д., J_{HH}, Гц	 **2A**[a]	δ H, δ C, м.д., J_{HH}, Гц	 **2T**[б]	J_{CH}, Гц	 **2A**[a]	J_{CH}, Гц	 **2T**[б]
H4	8.615	H5	9.214	C2H4	12.5	C3aH5	14.97
H5	7.076	H6	7.677	C2H5	-0.7	C3aH6	-0.71
H6	8.615	H7	9.812	C2H6	12.5	C3aH7	3.22
				C4H4	182.7	C5H5	188.78
C2	162.43	C3a	154.38	C4H5	3.39	C5H6	3.08
C4	159.15	C5	159.79	C4H6	5.73	C5H7	6.20
C5	117.00	C6	113.30	C5H4	7.44	C6H5	9.53
C6	159.15	C7	135.06	C5H5	170.34	C6H6	176.47
				C5H6	7.44	C6H7	3.08
H4H5	4.85	H5H6	4.12	C6H4	5.73	C7H5	6.25
H4H6	2.72	H5H7	1.76	C6H5	3.39	C7H6	4.58
H5H6	4.85	H6H7	6.92	C6H6	182.70	C7H7	197.68

[a] для 0.3 М раствора таутомеров в $CDCl_3$; [б] для 1 М раствора таутомеров в ДМСО-d_6.

Схема 7*

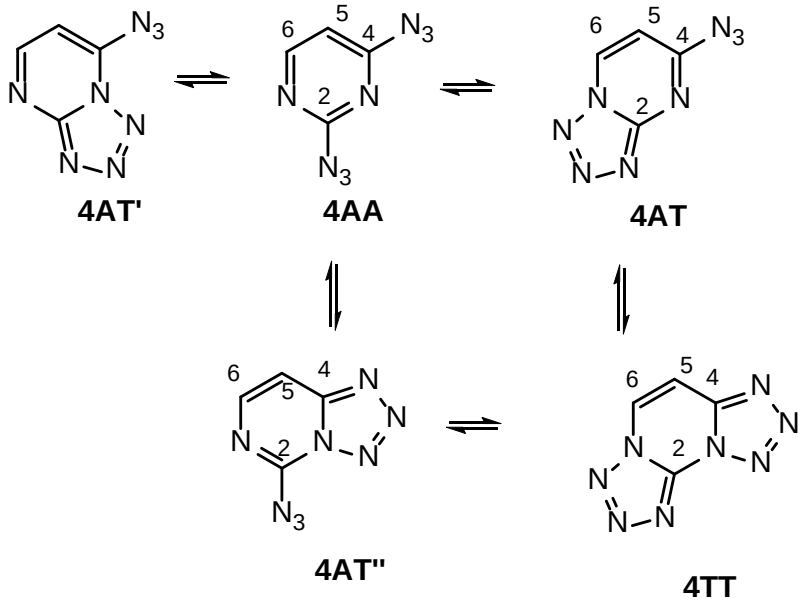
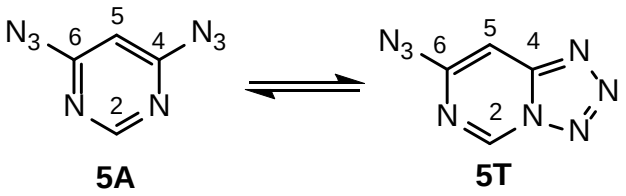


Схема 8†



Для 2,4-диазидопиримидина (**4AA**) Денисов и его коллеги выявили трехкомпонентное равновесие **4AA** ⇌ **4AT** ⇌ **4TT** в растворе ДМСО-d_6, а также двухкомпонентное равновесие **4AA** ⇌ **4AT** в растворе $CDCl_3$ (схема 7). При переходе от формы **4AA** к **4AT** можно наблюдать значительные изменения для δ H6 (1.2 м.д.), δ C6 (24.3 м.д.) и $^3J_{H5H6}$ (1.8 Гц), $^1J_{C6H6}$ (15.3 Гц), $^2J_{C5H6}$ (4.1 Гц), $^3J_{C2H6}$ (9.5 Гц). При переходе от **4AT** к **4TT** наблюдаются характерные изменения δ H5 (1.1 м.д.), δ C2 (9.0 м.д.) и $^2J_{C4H5}$ (3 Гц) и значительный сдвиг на 12 м.д. в сильное поле сигнала C4 (таблица 4). Также авторами измерены термодинамические и кинетические параметры обнаруженных равновесий [26], которые суммированы в таблице 5.

* Нумерация атомов не соответствует ИЮПАК
† Нумерация атомов не соответствует ИЮПАК

Таблица 4 – Параметры спектров ЯМР для соединений **4** и **5**.

ЯМР параметр[а]	Таутомер			ЯМР параметр[а]	Таутомер	
	4AA[б]	**4AT**[в]	**4TT**[в]		**5AA**[б]	**5AT**[в]
δ C2	162.12	154.05	145.04	δ C2	158.62	140.87
$^4J_{C2H5}$	-0.3	-	-0.9	$^1J_{C2H2}$	205.81	225.29
$^3J_{C2H6}$	13.4	3.9	4.6	$^4J_{C2H5}$	1.22	0.64
δ C4	164.0	162.39	149.40	δ C4	163.62	150.91
$^2J_{C4H5}$	-	-	2.97	$^3J_{C4H2}$	11.11	3.46
$^3J_{C4H6}$	8.3	8.4	9.39	$^2J_{C4H5}$	-1.22	1.92
δ C5	106.51	106.66	103.48	δ C5	98.92	95.34
$^1J_{C5H5}$	173.37	179.59	184.57	$^4J_{C5H2}$	-1.10	-1.61
$^2J_{C5H6}$	7.89	3.75	4.05	$^1J_{C5H5}$	173.22	180.16
δ C6	160.01	136.74	130.20	δ C6	163.62	151.65
$^2J_{C6H5}$	2.90	3.72	3.48	$^3J_{C6H2}$	11.11	11.41
$^1J_{C6H6}$	183.14	198.48	201.75	$^2J_{C6H5}$	-1.22	-2.18
δ H5	6.54	7.18	8.25	δ H2	8.65	10.26
δ H6	8.41	9.64	9.58	δ H5	6.25	7.78
$^3J_{H5H6}$	5.46	7.29	7.80	$^5J_{H2H5}$	1.07	1.41

[а] Нумерация атомов не соответствует ИЮПАК; [б] в $CDCl_3$; [в] в ДМСО-d_6.

Таблица 5 − Термодинамические и кинетические параметры таутомеризации соединения **4** в ДМФА-d_7

Процесс	ΔH^0, кДж·моль$^{-1}$	ΔS^0, Дж·моль$^{-1}$· К$^{-1}$	T, °C	k, с$^{-1}$	$\Delta H^{\neq}$, кДж·моль$^{-1}$
4AA ⇌ **4AT**	-20.3±0.3	-54.0±0.9	22	(5.8±0.3)·10^{-4}	94.7±1.2
			110	5.3±0.3	
4TT ⇌ **4AT**	9.8±0.2	42.0±0.7	-10	(2.5±0.2)·10^{-4}	79.1±1.2
			80	4.4±0.3	
4AA ⇌ **4AT**[а]	-12.7±0.8	-60.0±2.5			

[а] В $CDCl_3$

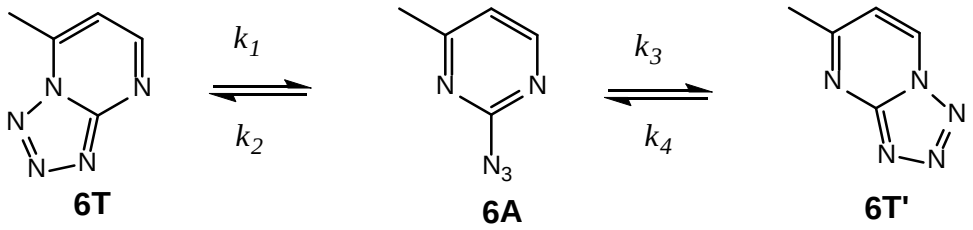
С помощью метода спектроскопии ЯМР ^{1}H было установлено, что в растворах соединение **5** находится в равновесной смеси **5AA** и **5AT** (схема 8). При переходе от формы **5AA** к **5AT** фиксируются характерные изменения δ C2

с 158.6 до 140.9 м.д. в ДМСО, а также $^3J_{C4H2}$, которые изменяются с 11.2 до 3.5 Гц (таблица 4).

Созданные спектральные критерии впоследствии были применены для исследования таутомерии 2-азидо-4-метилпиримидина (**6**), где было обнаружено трехкомпонентное равновесие в растворах [27].

Для случая таутомерии 2-азидо-4-метилпиримидина (**6**), показанного на схеме 9, были определены константы скоростей (*k*). Соединение **6**, согласно данным ИК-спектроскопии (отсутствие поглощения азидогруппы в диапазоне 2100-2200 см$^{-1}$), в кристаллическом состоянии существует в тетразольной форме. В спектре ЯМР ^{1}H сразу после растворения в $CDCl_3$ фиксируются сигналы таутомера **6T**, затем

Схема 9



появляются сигналы второго таутомера **6A** и третьего минорного **6T'** [27]. Кинетические измерения были выполнены на приборе Bruker WP-200 SY при температуре 20 ºС. Для этого исследуемое соединение быстро растворяли в ампуле с $CDCl_3$ непосредственно перед измерением и сразу помещали в датчик ЯМР спектрометра. Скорость таутомерных превращений определялась методом ЯМР путем наблюдения за изменением относительной интенсивности метильных сигналов таутомеров **6T**, **6A** и **6T'** во времени. Прямые и обратные константы (в с$^{-1}$) таутомеризации 2-азидо-4-метилпиримидина составили: k_1 = (1.77±0.01)·10^{-4}, k_2 = (1.71±0.02)·10^{-4}, k_3 = (0.97±0.07)·10^{-4}, k_4 = (4.03±0.39)·10^{-4}.

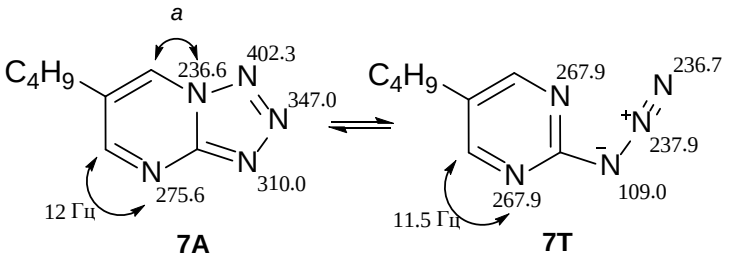
1.4.1.2 Параметры спектров ЯМР ^{15}N в идентификации структур таутомеров

В работе 1980 года [68] описаны химические сдвиги ^{15}N и J_{NH} для таутомерной системы 2-азидо-5-*н*-бутилпиримидин (**7A**) / 6-бутилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин (**7T**) (схема 10). Благодаря жидкому агрегатному состоянию соединения, реги-

страция спектров ЯМР образца проводилась без использования растворителя, что дало возможность получить все сигналы в одномерном спектре ЯМР от редкого изотопа ^{15}N на его природном содержании.

Сопоставление сигналов, полученных в спектре ЯМР ^{15}N, с тетразольной и азидной формами основывалось на различных интегральных интенсивностях. Более интенсивные сигналы были отнесены к тетразольной форме, составляющей 86% в таутомерной смести. В данной работе отнесение сигналов ^{15}N к определенному атому в тетразольной и азидной формах основывалось только на сравнении полученных значений $\delta^{15}N$ с известными литературными значениями для тетразолов, пиридинов, азидов, и на основании значений $^{2}J_{NH}$, которые больше (11-12 Гц) для пиридинового типа атома N, чем для атома пиррольного типа (в случае соединения **7** эта константа оказалась не разрешена (схема 10)). Таким образом, правильность отнесения сигналов с $\delta^{15}N$ 402.3, 347.0 и 310.0 м.д. в соединении **7A** вызывает сомнения. Об этом также свидетельствуют данные работ [33−37].

Схема 10



[a] не разрешен

Недавно был предложен новый подход для определения положения азидо-тетразольного равновесия и типа соединения азольного и азинового фрагментов, основанный на комплексном анализе J_{CN} и J_{HN}. Этот метод стал возможен благодаря «селективному включению изотопов ^{15}N» в структуру 2-азидопиримидинов и их структурных аналогов тетразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

В работе [33] Деев С. Л. и соавторы предложили методы синтеза тетразоло[1,5-*a*]пиримидина, меченого изотопом ^{15}N. Первый метод включает получение меченого азида, который затем изомеризуется в тетразол, через реакцию гетарилгидразина (**8**) с меченой азотистой кислотой, полученной из $K^{15}NO_2$. В результате этого процесса образуется смесь изотопомеров $^{15}N\gamma$ и $^{15}N\beta$ из-за протекающей пе-

регруппировки Димрота (схема 11). Второй метод, основанный на конденсации меченого 5-аминотетразола (**9**) с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном (**10**), также приводит к образованию смеси тех же изотопомеров (схема 12).

Схема 11

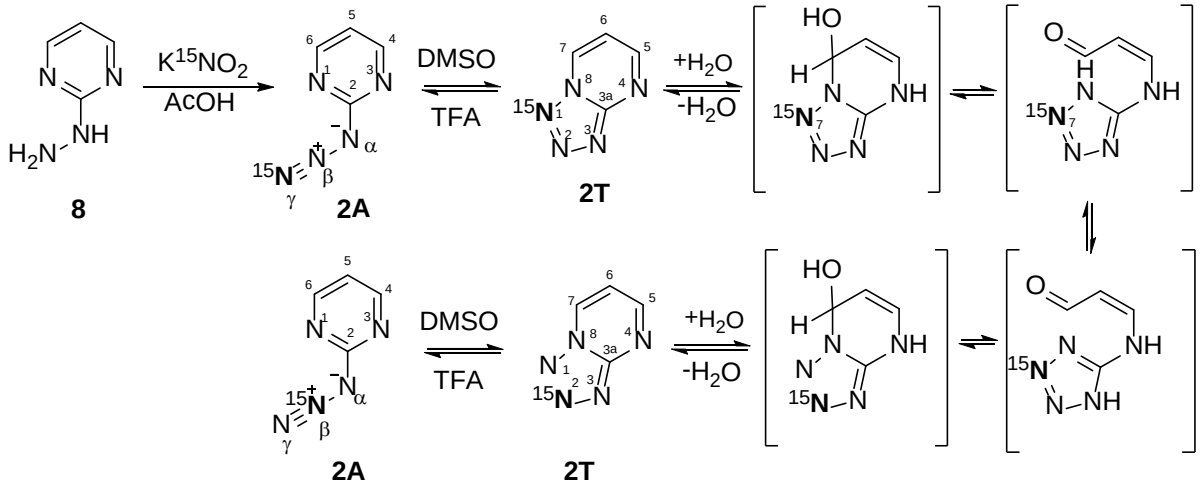
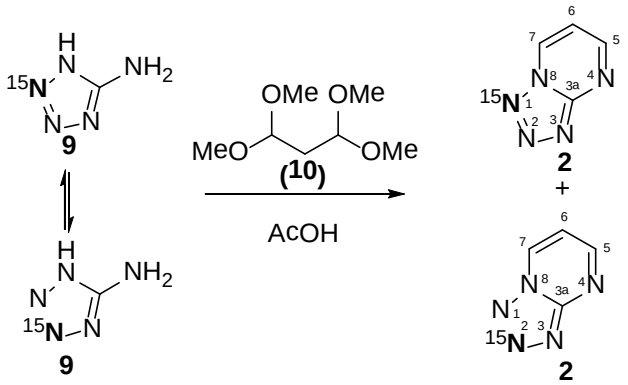


Схема 12



Таким образом, для 2-азидопиримидина/тетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**2**), меченных отдельно в позициях γ, β и 1, 2 соответственно, были определены химические сдвиги ^{15}N и J_{CN} (таблица 6). Наличие J_{CN} для ядер C6 и C7 подтверждает образование аннелированного тетразола. В азидном таутомере наблюдается только J_{C2N}.

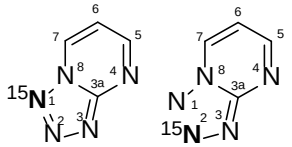
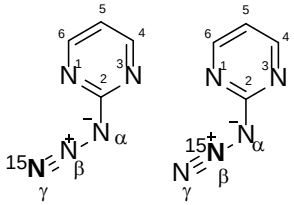
Халымбаджа И. А. [34,35] с соавторами разработали метод селективного введения сразу двух меток ^{15}N в тетразольный цикл. С помощью этого подхода был синтезирован 7-метил-5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин (**11**), в котором изотоп ^{15}N был введен одновременно в положения 1 и 2 (таблица 7). В дальнейшем были исследованы таутомерные превращения этого соединения в 2-азидо-4-метил-6-

фенилпиримидин с использованием метода ЯМР в растворах ДМСО-d_6 и ТФК-d, которые в данном случае полностью смещали равновесие в сторону тетразольного изомера или азидной формы соответственно.

В спектре ЯМР ^{15}N 7-метил-5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**11**), полученном в ДМСО-d_6, были зафиксированы два дублета с J = 16.8 Гц. Сигналы ядер ^{15}N1 (δ 344.6 м.д.) и ^{15}N2 (δ 402.2 м.д.) наблюдались в области, типичной для тетразолов.

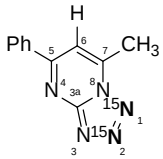
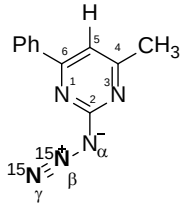
В ^{1}H–^{15}N HMBC спектре также были зафиксированы кросс-пики между мечеными атомами азота и протонами фрагмента азина, что обусловлено наличием дальних J_{NH} и подтверждает циклическую структуру соединения. Точное строение соединения **11T** было определено на основе анализа J_{NH}. Были обнаружены дальние J_{NH} между протонами метильной группы и двумя мечеными атомами азота ($^{4}J_{N1CH3}$ ~ 0.20 Гц, $^{5}J_{N2CH3}$ ~ 0.08 Гц). В случае структуры **11T'** гетероспиновые взаимодействия, такие как $^{6}J_{N1CH3}$ и $^{6}J_{N2CH3}$, должны отсутствовать. Химические сдвиги сигналов ^{15}Nγ (δ 248.9 м.д.) и ^{15}Nβ (δ 228.3 м.д.) в растворе ТФК-d указывают на полную перегруппировку тетразольного изомера **11T** в открытую форму **11A**. Отсутствие J_{NH} в спектре ЯМР ^{15}N и наличие единственной константы J_{NC} в спектре ЯМР ^{13}C однозначно свидетельствуют о структуре азида **11A**. Полученные коллективом авторов экспериментальные данные приведены в таблице 7.

Таблица 6 − Химические сдвиги ядер $^{15}N^{a}$, ^{13}C и J тетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**2T**) и 2-азидопиримидина (**2A**).

Соединение	растворитель	δ C3a, м.д.	δ C5/C7, м.д.	δ C6, м.д.	δ ^{15}N1, м.д.	δ ^{15}N2, м.д.	δ ^{15}N, м.д. [б]
	ДМСО-d$_6$	154.91 $^{2}J_{CN1}$ 2.3 $^{2}J_{CN2}$ 2.5	160.25(C5) 135.51(C7) $^{2}J_{C7N1}$ 3.8 $^{3}J_{C7N2}$ <0.3	113.74 $^{3}J_{CN1}$ 1.0 $^{4}J_{CN2}$ 0.5	348.7	402.8	337.5 N3 276.2 N4 238.2 N8
		δ C2, м.д.	δ C4/C6, м.д.	δ C5, м.д.	δ ^{15}Nγ, м.д.	δ ^{15}Nβ, м.д.	
	ДМСО-d$_6$	161.80 $^{3}J_{CN\gamma}$ 0.6	160.10(C4/6)	118.30			
	ТФК-d	157.35 $^{3}J_{CN\gamma}$ 0.5 $^{2}J_{CN\beta}$ 0.7	158.40(C4/6)	116.98	250.9	226.9	

[a]Относительно внешнего стандарта жидкого аммиака;
[б]Сигналы получены на природном содержании изотопа ^{15}N из спектра ^{1}H-^{15}N HMBC, отнесение проводилось на основании ранее опубликованных данных [31,32].

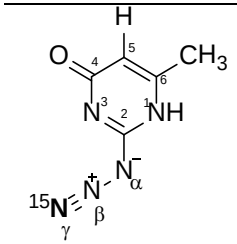
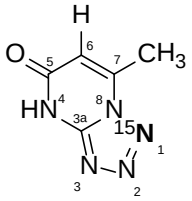
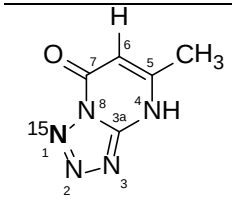
Таблица 7 − Химические сдвиги ядер ^{1}H, ^{15}N, ^{13}C и J 7-метил-5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидина (**11T**) и 2-азидо-4-метил-6-фенилпиримидина (**11A**).

Соединение	^{1}H (δ, м.д., J^{a}, Гц)		^{15}N[б](δ, м.д., J, Гц)		^{13}C (δ, м.д., J, Гц)			
	H5	CH$_3$	N1, N2	Другие сигналы[в]	C3a	C6	C7	CH$_3$
	8.15 $^{4}J_{N1H}$ 0.82 $^{5}J_{N2H}$0.09	2.99 $^{4}J_{N1H}$ 0.20 $^{5}J_{N2H}$ 0.08 $^{4}J_{H5CH3}$ 1.0	344.6 (N1) 402.2 (N2) $^{1}J_{N1N2}$ 16.8	239.4 (N8) 253.5 (N4)	155,5 $^{2}J_{CN1}$ 2.6 $^{2}J_{CN2}$ 2.5	110.02 $^{3}J_{CN1}$ 0.6 $^{4}J_{CN2}$ 0.5	147.16 $^{2}J_{CN1}$3.1	17.24 $^{3}J_{CN1}$ 0.7 $^{4}J_{CN2}$ 0.2
	H5	CH$_3$	Nγ, Nβ	Другие сигналы[в]	C2	C5	C4	CH$_3$
	7.70	2.65	248.9 (Nγ) 228.3 (Nβ) $^{1}J_{N\gamma N\beta}$ 5.7	165.8 (N1) 243.6 (N3)	156.42 $J_{CN\gamma}$ 0.6 $J_{CN\beta}$ 0.7	111.89	162.46	18.09

[a] J_{NH} были измерены используя 1D ^{1}H эксперименты, включающие амплитудно-модулированное спиновое-эхо с селективной инверсией ядра ^{15}N. Экспериментальная ошибка J_{NH} не превышает 0.03 Гц.[б] Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{15}N проводилось на основании ранее опубликованных данных [31-33], $\delta^{15}{}_{N}$ относительно внешнего стандарта жидкого аммиака.[в] Сигналы получены на природном содержании изотопа ^{15}N из спектра ^{1}H-^{15}N HMBC.

В исследовании [36] был получен азид (**12A**) в результате реакции гетарилгидразина с меченой азотистой кислотой $H^{15}NO_2$, который циклизуется в смесь тетразольных таутомеров. Синтез селективно меченого соединения позволил провести изучение азидо-тетразольной таутомерии с использованием дальних взаимодействий J_{NH} и J_{CN}. Установлено, что при аннелировании тетразола в направлении метильной группы наблюдаются спин-спиновые взаимодействия между протоном H6 и протонами метильной группы с атомом ^{15}N. При циклизации в обратном направлении была зафиксирована единственная связь $^4J_{NH6}$ = 0.6 Гц. В данной работе строения тетразольных таутомеров были подтверждены с помощью анализа J_{CN} (см. таблицу 8). Для изомера **12T'** наблюдались спин-спиновые взаимодействия меченого ядра $^{15}N1$ с ядрами C3a ($^2J_{CN}$ = 2.4 Гц), C7 ($^2J_{CN}$ = 2.1 Гц), C6 ($^3J_{CN}$ = 0.8 Гц), C5 ($^4J_{CN}$ = 0.4 Гц), тогда как для изомера **12T** взаимодействия фиксировались только с C7 ($^2J_{CN}$ = 3.4 Гц) и CH_3 ($^3J_{CN}$ = 0.8 Гц). Идентификация азидного таутомера в растворе проводилась на основе спин-спинового взаимодействия между ядром C2 и селективно меченым Nγ ($^3J_{CN}$ = 0.6 Гц), принимая во внимание значение химического сдвига сигнала $^{15}N\gamma$ 249.2 м.д., характерного для азидоазинов.

Таблица 8 − Химические сдвиги ядер ^{1}H, ^{15}N и J_{HN} в 5-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-оне (**12**).

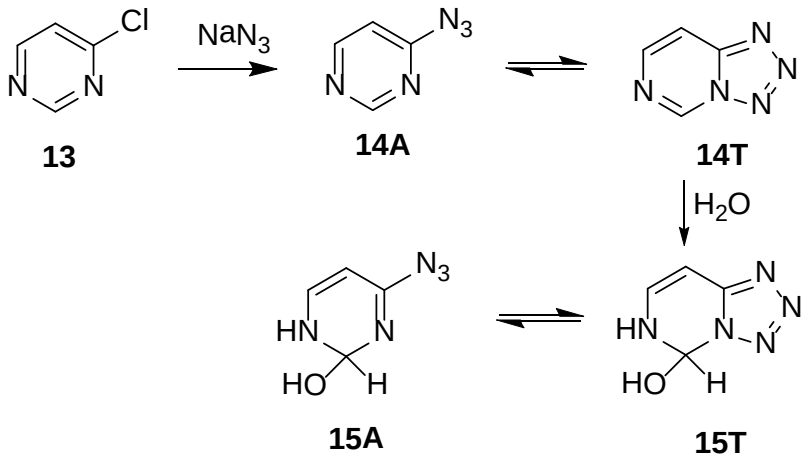
Соединение		δ ^{15}N, м.д. [a]	^{1}H (δ, м.д., *J*, Гц)		^{13}C (δ, м.д., *J*, Гц).				
			H5	CH_3	C2	C4	C5	C6	CH_3
 **12A**	ДМСО-d_6/ТФК-d (2:3)	245.8 (Nγ)	6.34	2.24	157.26	173.55	103.81	160.73	17.54
	ТФК-d	249.2 (Nγ)	6.33	2.24	157.61 $^{3}J_{CN}$ =0.6	173.10	102.86	160.84	16.91
			H6	CH_3	C3a	C5	C6	C7	CH_3
 **12T**	ДМСО-d_6	348.5 (N1), 224.7 (N8)	6.30, $^{4}J_{NH}$=0.6	2.62, $^{4}J_{NH}$=0.2	150.98	161.27	109.10	145.31 $^{2}J_{CN}$= 3.4	16.33 $^{3}J_{CN}$ =0.8
	ДМСО-d_6/ ТФК-d (3:1)	345.4 (N1)	6.17	2.56	150.78	160.99	108.91	145.06 $^{2}J_{CN}$ =3.4	15.77 $^{3}J_{CN}$ =0.8
	ДМСО-d_6/ ТФК-d (2:3)	346.0 (N1)	6.05, $^{4}J_{NH}$=0.6	2.47, $^{4}J_{NH}$=0.2	149.64	161.58	108.15	146.15	14.99
	ТФК-d	347.3 (N1) 225.3 (N1)	6.22, $^{4}J_{NH}$=0.6	2.51, $^{4}J_{NH}$=0.2	-	-	108.34	148.31	14.35
 **12T'**	ДМСО-d_6	346.4 (N1)	5.94, $^{4}J_{NH}$=0.6	2.38	151.53 $^{2}J_{CN}$=2.4	154.96 $^{4}J_{CN}$= 0.4	98.66 $^{3}J_{CN}$= 0.8	154.38 $^{2}J_{CN}$= 2.1	19.27
	ДМСО-d_6/ ТФК-d (3:1)	346.4 (N1)	5.81	2.33	151.31 $^{2}J_{CN}$= 2.4	154.54 $^{4}J_{CN}$ =0.4	98.39 $^{3}J_{CN}$ =0.8	154.24 $^{2}J_{CN}$ =2.1	18.65
	ДМСО-d_6/ ТФК-d (2:3)	345.7 (N1)	5.67, $^{4}J_{NH}$=0.6	2.22	150.59	154.70	98.31	154.47	17.90

[a] Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{15}N проводилось на основании ранее опубликованных данных [31-33], δ^{15}_{N} относительно внешнего стандарта жидкого аммиака.

1.4.2 Таутомерия в ряду 4-азидопиримидина

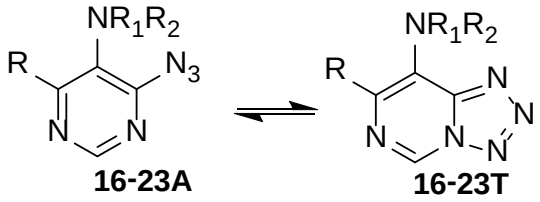
Первые исследования азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов, также как и 2-азидопиримидинов, были выполнены C. Temple и соавторами в работе 1965 года [69]. Взаимодействием 4-хлорпиримидина (**13**) и азида натрия в среде диметилформамида (ДМФА) была получена смесь 4-азидопиримидина (**14A**) и тетразоло[1,5-*c*]пиримидина (**14T**), в которой последний компонент преобладал. Эта смесь легко реагировала с водой, образуя ковалентный гидрат (**15**) (схема 13).

Схема 13



В исследовании [67] авторы рассмотрели ряд 3-аминопроизводных 4-азидопиримидинов (схема 14). Установлено, что в твердом состоянии соединение **16**

Схема 14

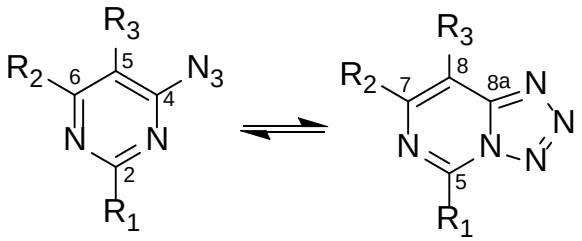


	R	R_1	R_2		R	R_1	R_2
16	Cl	H	H	**20**	Cl	H	CH_3CO
17	Cl	C_2H_5OCH=	C_2H_5OCH=	**21**	N_3	H	CH_3CO
18	OH	H	H	**22**	N_3	H	CF_3CO
19	NH_2	H	H	**23**	NH_2	H	CH_3CO

существует в тетразольной форме, тогда как в растворе ТФК, в результате протонизации, оно полностью переходит в азидную форму. Превращение амино-группы в соединении **16** либо в этоксиметиленоамино-группу, либо в ацетамидо-группу приводит к дестабилизации тетразольного таутомера. Наличие ацетильной или трифторацетильной группы на амино-группе в соединениях **21** и **22** способствует образованию диазидных структур. Количество таутомера **23A** в ДМСО оказалось выше, чем в случае соединений **21** и **22**. Авторы работы предположили, что данный неожиданный результат можно объяснить снижением электронодонорных свойств амино-группы из-за образования водородных связей.

Следом за работой C. Temple вышла статья C. Wentrup [9], где был расширен круг заместителей (схема 15). Автор пришел к выводу, что в тетразоло[1,5-*c*]пиримидинах наблюдается противоположный эффект по сравнению с [1,5-*a*] – аналогами. В результате, электронодонорные группы в положении 5 и 7 способствуют стабилизации азидной формы, тогда как в положении 8 – тетразольной. Также стоит отметить, что в целом тетразоло[1,5-*c*]пиримидины имеют несколько меньшую стабильность по сравнению с тетразоло[1,5-*a*]пиримидинами.

Схема 15

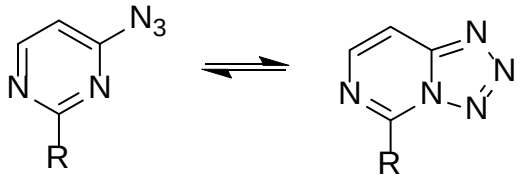


24-29 A **24-29 T**

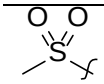
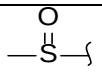
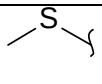
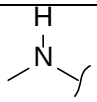
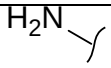
	R_1	R_2	R_3		R_1	R_2	R_3
24	CH_3	CH_3	CH_3	**27**	SCH_3	CH_3	H
25	CH_3	CH_3	H	**28**	N_3	CH_3	H
26	OCH_3	OCH_3	H	**29**	N_3	H	CH_3

В исследовании [23] было проанализировано, как природа заместителей в положении 2 пиримидинового цикла влияет на азидо-тетразольную таутомерию 4-азидопиримидина. Выбор заместителей основывался на их различных электронных и стерических эффектах. Авторы показали, что электронодонорные группы способствуют стабилизации тетразольной формы, в то время как электроноакцепторные группы смещают равновесие в сторону азидного таутомера. Также было установлено, что стерически затрудненные заместители могут подавлять образование циклического изомера, даже если у этих заместителей имеются сильные электронодонорные свойства (таблица 9).

Таблица 9 – Влияние заместителей в положении 2 на константу равновесия азидо-тетразольной таутомерии в ряду 4-азидопиримидина.



30-38A **30-38T**

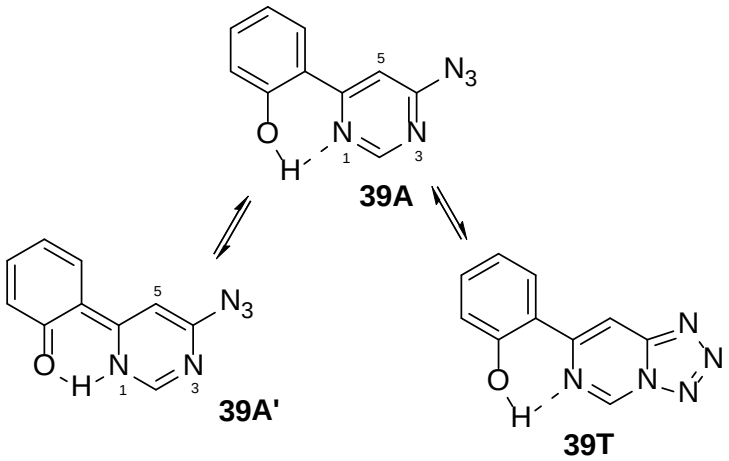
	30	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**
R					=O				=S
K=[T]/[A] [a]	A	33.3	0.20	T	T	10.0	1.5	T	T

[a] K – константа равновесия в ДМСО, А -азидная форма, Т-тетразольная форма.

В работах [70,71] впервые было исследовано влияние внутримолекулярной водородной связи на азидо-тетразольную таутомерию. Рассмотрена таутомерия 4-азидопиримидинов с фенольными заместителями в положении 6 пиримидинового цикла. Установлено, что при нахождении гидроксильной группы в *орто*-положении бензольного кольца формируется внутримолекулярная водородная связь между этим гидроксилом и атомом азота пиримидина, что приводит к дестабилизации тетразольного цикла (схема 16). В исследованиях 4-азидо-2(6)-арилпиримидинов была выявлена повышенная стабильность тетразольного таутомера при добавлении метоксигруппы в *орто*-положение фенила по сравне-

нию с *пара*-изомером. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что это может быть связано с нарушением копланарности между пиримидиновым и *орто*-метоксифенильным фрагментами.

Схема 16



Библиографический поиск показал значительный интерес к проблеме азидотетразольного равновесия среди азидопиримидинов. Хотя эта таутомерия известна уже давно, в настоящее время продолжаются разработки новых методов для определения структур таутомеров и изучения влияния природы заместителей на положение равновесия. Тем не менее, данные о константах скоростей азидо-тетразольной таутомерии в группе 2(4)-азидопиримидинов остаются крайне ограниченными [27]. Это может быть обусловлено отсутствием подходящих методов исследования. Широко используемый метод ДЯМР не подходит для анализа динамики азидо-тетразольной таутомерии из-за низкой скорости этого процесса в пределах временной шкалы ЯМР. Кроме того, кинетические измерения, основанные на изменении относительных интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР различных таутомеров, могут быть применимы только к очень медленным химическим процессам. Таким образом, данное исследование сосредоточено на всестороннем анализе азидо-тетразольной таутомерии среди замещенных 2(4)-азидопиримидинов. В работу входит не только структурный

анализ веществ, участвующих в таутомерии, и изучение термодинамики процессов, но также определение скоростей реакций и их активационных барьеров.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследуемые соединения синтезированы и любезно предоставлены научным сотрудником лаборатории Гетероциклических соединений НИОХ СО РАН Николаенковой Еленой Борисовной. Методики синтеза исследуемых соединений описаны в литературе: 2-азидопиримидин (**2**) [68]; 2-азидо-4,6-диметилпиримидин (**3**) [9]; 2-азидо-4-метилпиримидин (**6**) [27]; 2-азидо-4-метил-6-фенилпиримидин (**11**) [72]; 7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он (**12**) [34]; 4-азидо-6-фенилпиримидин (**40**) [73]; 4-азидо-2-метил-6-фенилпиримидин (**41**), 4-азидо-2-(4-метоксифенил)-6-фенилпиримидин (**42**), 4-азидо-6-(трифторметил)-2-фенилпиримидин (**43**), 4-азидо-2-метил-6-(трифторметил)пиримидин (**44**) [74]; 2-азидо-4-(4-метоксифенил)пиримидин (**45**) [71]; 2-азидо-4,6-дифенилпиримидин (**46**) [73]; 2-азидо-4-(4-фторфенил)-6-фенилпиримидин (**47**), 2-азидо-4,6-бис(4-метоксифенил)пиримидин (**48**), 4-(2-азидо-6-фенилпиримидин-4-ил)морфолин (**49**) [75]; 2-азидо-4-(трифторметил)пиримидин (**50**), 2-азидо-4-(4-хлорфенил)-6-(трифторметил)пиримидин (**51**) [72]; 2-азидо-4-фенил-6-(трифторметил)пиримидин (**52**) не был синтезирован, обсуждаемые параметры для этого соединения взяты из [25,76], 7-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он (**53**) [77]; 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**54**), 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (**55**), 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**56**) [78]. Синтез ^{13}CO меченого ДМФА осуществлялся из ^{13}C-меченого формиата натрия $H^{13}CO_2Na$ 99% (фирмы «Sigma Aldrich») по известной методике [79].

ИК-спектры регистрировали на фурье-спектрометре «Vector-22». Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе «DFS-Termoelectron» (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образца, температура источника ионов 50°C).

Спектры ЯМР образцов регистрировали на спектрометрах «Bruker AV-600» (600.30 (^{1}H), 150.95 (^{13}C), 564.85 (^{19}F) и 60.84 МГц (^{15}N)), «Bruker DRX-500»

(500.13 (^{1}H) и 125.75 МГц (^{13}C) и «Bruker AV-400» (400.13 (^{1}H) и 100.61 МГц (^{13}C)). Химические сдвиги ЯМР ^{1}H приведены относительно остаточного сигнала $CHCl_3$ (δ_H 7.24 м.д.) для растворов в $CDCl_3$, остаточного сигнала CHD_2SOCD_3 (δ_H 2.50 м.д.) для растворов в ДМСО-d_6 и остаточного сигнала CHD_2COCD_3 (δ_H 2.04 м.д.) для растворов в ацетоне-d_6. Химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены относительно центрального сигнала растворителя (δ_C 76.90 м.д. для растворов в $CDCl_3$, δ_C 39.50 м.д. для растворов в ДМСО-d_6 и δ_C 29.80 м.д. для растворов в ацетоне-d_6). Химические сдвиги ЯМР ^{19}F и ^{15}N приведены относительно внешних стандартов трихлорфторметана (δ_F 0 м.д.) и жидкого аммиака (δ_N 0 м.д.) соответственно. Химические сдвиги ^{15}N получены из спектров ЯМР ^{1}H – ^{15}N HMBC.

Спектры ЯМР образцов регистрировали при различных температурах: в диапазоне 16−60 °C в $CDCl_3$, и в диапазоне 24−100 °C в ДМСО-d_6 (см. приложение). Температуры от 16 до 100 °C были откалиброваны относительно стандартного образца этиленгликоля и точки плавления нафталина (80 °C). Все дейтерированные растворители, используемые для количественных ЯМР-измерений, осушались молекулярными ситами. В ДМСО-d_6, используемый для химических трансформаций соединения **54** (см. глава 5), намеренно добавлялась дистиллированная недейтерированная вода. Мольное отношение соединения **54** к воде было 1:5. При проведении исследований использовали коммерческие дейтерированные растворители фирмы «Solvex-D» с атомной долей дейтерия 99.8%. При регистрации спектра ЯМР ^{1}H соединения **50** без растворителя использовалась специальная ампула со встраиваемым каппиляром Wilmad coaxial insert (2.52 mm×1.5 mm)

2-Азидо-4-метил-6-фенилпиримидин (11A). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, ацетон-d_6, δ, м.д.: 2.52 (с, 3 H, CH_3); 7.69 (с, 1 H, H(5)); 7.53–7.56 (м, 3 H, H(*м*, *п*-Ph)); 8.19 (м, 2 H, H(*о*-Ph)).Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, ацетон-d_6, δ, м.д.: 24.1 (CH_3); 113.1 (C(5)); 128.0 (C(2,6-Ph)); 129.8 (C(3,5-Ph)); 132.2 (C(4-Ph)); 136.8 (C(1-Ph)); 162.8 (C(2)); 166.3 (C(6)); 171.7 (C(4)).

7-Метил-5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин (11T). Спектр ЯМР ^{1}H

(500.13 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 3.04 (д, 3 H, CH_3, $^4J_{HH}$ = 1.0); 7.51 (к, 1 H, H(6), $^4J_{H,H}$ = 1.0); 7.56 (м, 2 H, H(*м*-Ph)); 7.59 (м, 1 H, H(*п*-Ph); 8.21 (м, 2 H, H(o-Ph)). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 17.3 (CH_3); 108.9 (C(6)); 128.1 (C(2,6-Ph)); 129.2 (C(3,5-Ph)); 132.3 (C(4-Ph)); 135.1 (C(1-Ph)); 145.3 (C(7)); 155.3 (C(3a)); 164.6 (C(5)). Спектр ЯМР ^1H (600.30 МГц, ацетон-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 3.05 (д, 3 H, CH_3, $^4J_{HH}$ = 1.0); 7.60–7.66 (м, 3 H, H(*м,п*-Ph)); 8.04 (к, 1 H, H(6), $^4J_{HH}$ = 1.0); 8.36 (м, 2 H, H(*о*-Ph)). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, ацетон-d_6, δ, м.д.): 17.2 (CH_3); 110.0 (C(6)); 129.0 (C(2,6-Ph)); 130.0 (C(3,5-Ph)); 132.9 (C(4-Ph)); 136.8 (C(1-Ph)); 147.5 (C(7)); 156.5 (C(3a)); 165.2 (C(5)).

7-Метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он (**12T**). Спектр ЯМР ^1H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 2.61 (с, 3 H, CH_3); 6.29 (с, 1 H, H(6)). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 15.8 (CH_3); 108.6 (C(6)); 144.8 (C(7)); 150.5 (уш., C(3a)); 160.8 (уш., C(5)).

5-Метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**12T'**). Спектр ЯМР ^1H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 2.37 (с, 3 H, CH_3); 5.92 (с, 1 H, H(6)). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 18.8 (CH_3); 98.1 (C(6)); 151.1 (C(3a)); 153.9 (C(7)); 154.5 (C(5)).

2-Азидо-4-(трифторметил)пиримидин (**50A**). Спектр ЯМР ^1H (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д. *J*/Гц): 7.35 (д, 1 H, H(5), $^3J_{H5H6}$ = 5.0); 8.83 (д.к, 1 H, H(6), $^3J_{H6H5}$ = 5.0, $^5J_{H6F}$ = 0.4). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., *J*/ Гц): 112.3 (к, C(5), $^3J_{CF}$ = 2.7); 119.8 (к, CF_3, $^1J_{CF}$ = 275.7); 157.6 (к, C(4), $^2J_{CF}$ = 37.1); 161.6 (C(6)); 163.0 (C(2)). Спектр ЯМР ^{19}F (282.37 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): –73.3. Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, без растворителя, δ, м.д., *J*/ Гц): 7.35 (д, 1 H, H(5), $^3J_{H5H6}$ = 5.0); 8.78 (д, 1 H, H(6), $^3J_{H6H5}$ = 5.0). Спектр ЯМР ^{13}C (125.75 МГц, без растворителя, δ, м.д., *J*/ Гц): 113 (к, C(5), $^3J_{CF}$ = 2.6); 121 (к, CF_3, $^1J_{CF}$ = 276); 158 (к, C(4), $^2J_{CF}$ = 36.0); 163(C(6)); 164 (C(2)).

5-(Трифторметил)тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (**50T'**). Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, без растворителя, δ, м.д., *J*/Гц): 7.84 (д, 1 H, H(6), $^3J_{H7H6}$ = 7.1); 9.78 (д, 1 H, H(7), $^3J_{H6H7}$ = 7.1).

2-Азидо-4-(4-хлорфенил)-6-(трифторметил)пиримидин (**51A**). Спектр

ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 7.49 (м, 2 H, *m*-Ph)); 7.68 (с, 1 H, H(5)); 8.07 (м, 2 H, *o*-Ph)). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 107.7 (к, C(5), $^{3}J_{CF}$ = 2.9); 120.0 (к, CF_3, $^{1}J_{CF}$ = 275.5); 128.7 (C(2,6-Ph)); 129.5 (C(3,5-Ph)); 132.9 (C(1-Ph)); 139.0 (C(4-Ph)); 158.3 (к, C(6), $^{2}J_{CF}$ = 36.5); 163.2 (C(2)); 167.5 (C(4)). Спектр ЯМР ^{19}F (282 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): –73.2.

7-Фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он (53T). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 6.61 (с, 1 H, H(6)); 7.66–7.58 (м, 3 H, H(*м, п*-Ph)); 7.96 (м, 2 H, H(*o*-Ph)). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 108.7 (C(6)); 129.2 (C(2,6-Ph)); 131.6 (C(1-Ph)); 128.7 (C(3,5-Ph)); 127.8 (C(4-Ph)); 145.2 (C(7)); 151.3 (уш., C(3a)); 160.9 (уш., C(5)).

5-Фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (53T'). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 6.41 (с, 1 H, H(6)); 7.66–7.58 (м, 3 H, H(*м,п*-Ph)); 7.89 (м, 2 H, H(*o*-Ph)). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 97.2 (C(6)); 127.8 (C(2,6-Ph)); 129.0 (C(3,5-Ph)); 131.6 (C(1-Ph)); 131.7 (C(4-Ph)); 151.9 (C(3a)); 153.7 (C(5)); 154.2 (C(7)).

ИК-спектр соединения **53,** перекристаллизованного из этанола, (KBr), V/см$^{-1}$: 1724, 1707, 1680 (C=O), 1632, 1582, 1555, 1510, 1491, 1449, 1406, 1357, 1294, 1271, 1153, 1094, 986, 928, 860, 823, 775, 752, 694. ИК-спектр соединения **53**, (KBr), V/см$^{-1}$: 2205 (N_3), 2147 (N_3), 1649 (C=O), 1593, 1593, 1578, 1547, 1491, 1499, 1447, 1400, 1315, 1234, 1200, 1153, 1003, 961, 843, 833, 777, 754, 743, 694.

2-Азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид (54). ИК-спектр (KBr), ν/см$^{-1}$: 2160, 2129 (N_3); 1697 (CH=O). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 7.50–7.54 (м, 2 H, H(*м*-Ph)); 7.56–7.60 (м, 3 H, H(*о, п*-Ph)); 10.02 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д.): 121.2 (C(5)); 128.8 (C(2,6-Ph)); 130.1 (C(3,5-Ph)); 131.7 (C(4-Ph)); 134.2 (C(1-Ph)); 162.6 (C(4)); 163.0 (C(2)); 172.3 (C(6)); 187.1 (CHO). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 7.53 −7.58 (м, 2 H, H(*м*-Ph)); 7.61−7.64 (м, 3 H, H(*о, п*-Ph)); 9.95 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 121.6 (C(5)); 128.7 (C(2,6-Ph)); 130.1 (C(3,5-Ph)); 131.4 (C(4-Ph)); 134.7 (C(1-Ph)); 161.7 (C(4));

161.8 (C(2)); 171.4 (C(6)); 188.2 (CO). Масс-спектр: найдено *m/z* 259.0264 $[M]^+$; вычислено для $C_{11}H_6ClN_5O$ 259.0261.

7-Оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (55). ИК-спектр (KBr), ν/см$^{-1}$: 1724 (CH=O); 1630 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 7.55 – 7.59 (м, 4 H, H(*о, м*-Ph)); 7.59 – 7.64 (м, 1 H, H(*п*-Ph)); 9.69 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 107.2 (C(6)); 128.5 (C(2,6-Ph)); 129.5 (C(3,5-Ph)); 131.1 (C(4-Ph)); 132.3 (C(1-Ph)); 151.9 (C(3a)); 153.4 (C(7)); 164.0 (C(5)); 186.5 (CO). Масс-спектр: найдено *m/z* 241.0596 $[M]^+$; вычислено для $C_{11}H_7O_2N_5$ 241.0594.

6-Бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (56). ИК-спектр (KBr), ν/см$^{-1}$: 1718 (PhC=O); 1641(C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (600.30 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 7.49–7.53 (м, 2 H, H(*м*-Ph)); 7.85–7.88 (м, 2 H, H(*о*-Ph)); 7.64–7.67 (м, 1 H, H(*п*-Ph)); 8.57 (с, 1 H, H(5)). Спектр ЯМР ^{13}C (150.95 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д.): 111.9 (C(6)); 129.5 (C(2,6-Ph)); 128.5 (C(3,5-Ph)); 133.5 (C(4-Ph)); 137.6 (C(1-Ph)); 147.5 (C(5)); 151.3 (C(3a)); 153.1 (C(7)); 190.8 (CO). Масс-спектр: найдено *m/z* 241.0599 $[M]^+$; вычислено для $C_{11}H_7O_2N_5$ 241.0594.

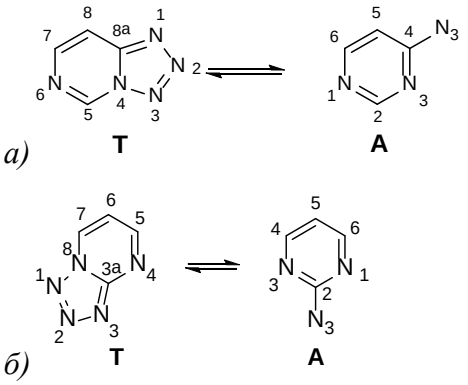
NOESY/EXSY спектры регистрировали с использованием стандартной трех-импульсной последовательности, в 5 мм ампулах ЯМР. Времена смешения (τ) в NOESY/EXSY спектрах подстраивали под темп обменных процессов от 0.1 до 1 секунд (см. приложение). Для соединений **43**, **44**, **47** и **50** регистрировались спектры ^{19}F–^{19}F EXSY, для остальных соединений ^{1}H-^{1}H EXSY.

Расчет констант скоростей таутомерных превращений осуществляли из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР. Первым способом наиболее точно можно исследовать относительно медленные обратимые процессы со скоростями, соизмеримыми со скоростями продольной релаксации. Для более быстрых процессов, которые существенно сказываются на форме линий в спектрах ЯМР, применяли метод ДЯМР с использованием стандартного программного обеспечения Top Spin 3.2 фирмы Bruker.

Из отношения интегральной интенсивности сигналов таутомера **A** к таутомеру **T** (**T'**) в спектрах ЯМР рассчитаны константы равновесия K_{TA} ($K_{T'A}$). Для

соединений **43**, **44**, **47** и **50** регистрировали спектр ЯМР ^{19}F (релаксационная задержка d1 = 5 секунд), для остальных соединений – спектр ЯМР ^{1}H (релаксационная задержка d1 = 10 секунд). В случае соединения **40** наблюдения велись за протонами под номерами 5 и 2, соответственно в Т-форме и А-форме (схема 17*а*). В случае соединений **2** и **49** наблюдения проводили за протонами 6 и 5 соответственно в Т-форме и А-форме (схема 17*б*), в случае соединений **3**, **6**, **11, 41, 42, 45** и **48** − за протонами CH_3−групп, в случае соединения **46** − за *орто* и *мета* - протонами в бензольном кольце. Регистрация спектров для количественных измерений проводилась после выдерживания образца при определенной температуре в течение 10-15 минут, для достижения состояния равновесия.

Схема 17



Величины ΔH^0, ΔS^0 и Ea, lgA и их точность рассчитывали методом наименьших квадратов.

2.1 Расчет констант скоростей таутомерных превращений из спектров NOESY/EXSY

NOESY/EXSY – обменная спектроскопия. Вследствие обмена, в спектрах EXSY наряду с диагональными начинают появляться кросс-пики, которые указывают на сигналы, находящиеся во взаимном обмене [80,81]. Из интегральной интенсивности кросс- и диагональных пиков в спектре NOESY/ EXSY рассчитывали константу скорости превращения тетразольной формы в азидную. При условии равенства времен спин-спиновой релаксации наблюдаемых ядер.

2.1.1 Двухпозиционный обмен

Пример общего вида спектра NOESY/EXSY для двухпозиционного обмена представлен на рисунке 2.

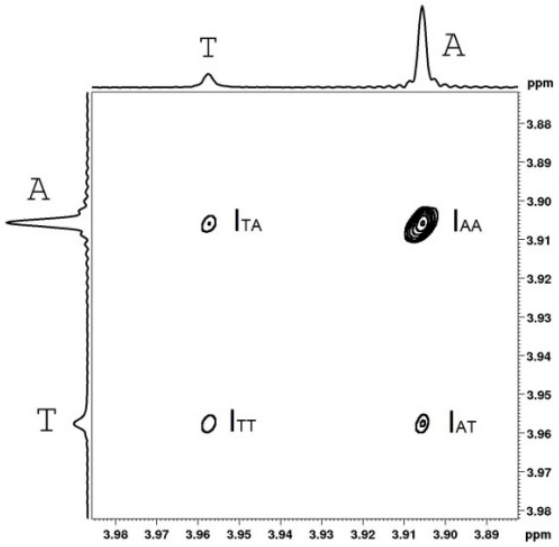


Рисунок 2 – Фрагмент спектра ^{1}H-^{1}H NOESY/EXSY соединения **42** в ДМСО-d_6 при T = 45 °C.

Для двухпозиционного обмена константу скорости превращения тетразольного таутомера в азидный рассчитывали по формуле 3 [82]:

$$k_{TA} = \frac{1}{(K_{TA}+1)\tau} \ln \frac{I_{TT} + K_{TA} I_{AA} + (K_{TA}+1) I_{cross}}{I_{TT} + K_{TA} I_{AA} - (K_{TA}+1) I_{cross}}, \quad \textbf{(3)}$$

где: K_{TA} – константа равновесия перехода азидного таутомера в тетразольный;

τ – время смешивания (обмена) в секундах (см. приложение);

I_{TT} и I_{AA} – интенсивности диагональных пиков (рисунок 2) (см. приложение);

$I_{cross} = 0.5(I_{TA} + I_{AT})$ – полусумма интенсивностей кросс-пиков.

2.1.2 Трехпозиционный обмен

Пример общего вида спектра NOESY/EXSY для трехпозиционного обмена представлен на рисунке 3.

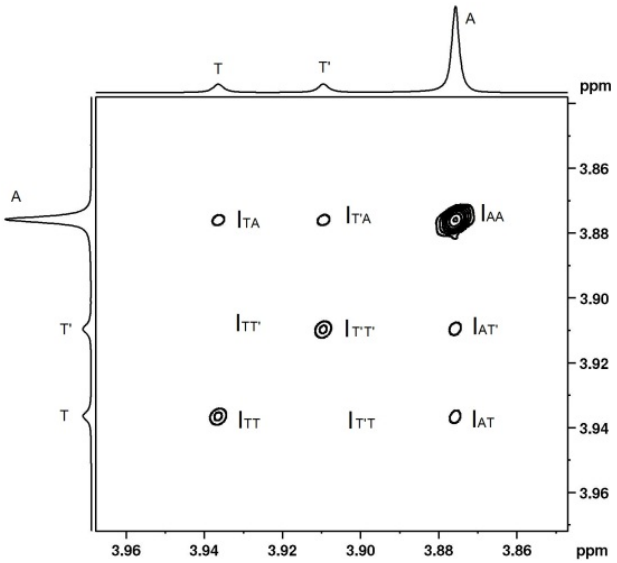


Рисунок 3 – Фрагмент спектра ^{1}H-^{1}H NOESY/EXSY соединения **45** в ДМСО-d_6 при T = 88 °C.

Схема 18

$$\mathbf{T} \underset{k_{AT}}{\overset{k_{TA}}{\rightleftharpoons}} \mathbf{A} \underset{k_{AT'}}{\overset{k_{T'A}}{\rightleftharpoons}} \mathbf{T'}$$

Для трехпозиционного обмена, представленного на схеме 18, константы скорости рассчитывали по формулам 4 и 5 [82]:

$$k_{TA} = \frac{K_{TA}(I_{AT} + I_{TA})}{2\tau A_0} \quad (4)$$

$$k_{T'A} = \frac{K_{T'A}(I_{AT'} + I_{T'A})}{2\tau A_0} \quad (5)$$

где: k_{TA} - константа скорости превращения формы **T** в форму **A**;

$k_{T'A}$ - константа скорости превращения формы **T'** в форму **A**;

K_{TA} – константа равновесия реакции **T→A**;

K_{AT} – константа равновесия реакции **A→T**;

τ – время смешивания (обмена) в секундах (см. приложение);

I_{xy} – интенсивности пиков в спектре NOESY/EXSY (рисунок 3) (см. приложение);

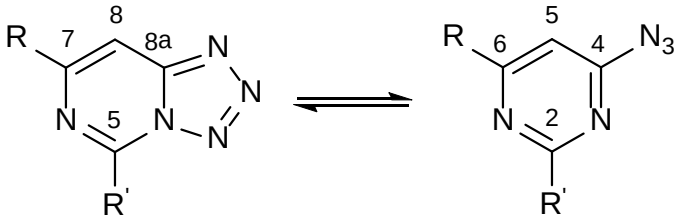
$$A_0 = \frac{I_{TT} + I_{T'T'} + I_{AA} + I_{TT'} + I_{T'T} + I_{TA} + I_{AT} + I_{T'A} + I_{AT'}}{K_{AT} + K_{AT'} + 1}$$, равновесная концентрация азидной формы.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ АЗИДО-ТЕТРАЗОЛЬНОЙ ТАУТОМЕРИИ В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗИДОПИРИМИДИНОВ

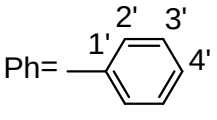
3. 1 Таутомерия 4-азидопиримидинов

Как уже упоминалось, в литературе изучалось влияние широкого спектра заместителей на таутомерию 4-азидопиримидинов. Однако сильная электроноакцепторная трифторметильная группа не была включена в этот анализ. Производные 4-азидопиримидинов с фенильными заместителями недостаточно освещены в научных источниках [70,71]. Для 4-азидо-6-фенилпиримидина (**40**) в работе [73] описан его синтез и указано, что в ИК-спектре в области 2100 – 2200 см$^{-1}$ в хлороформе имеется характерная полоса поглощения азидной группы. В литературе не представлено более подробного изучения таутомерии соединения **40** и его производных, хотя фенильные заместители могут оказывать влияние на таутомерию как стерическими, так и электронными эффектами. Поэтому в этой части работы подробно рассмотрена азидо-тетразольная таутомерия соединений **40** – **44** (схема 19). Методом спектроскопии ЯМР определены структуры таутомеров и их процентное содержание в растворах малополярного $CDCl_3$ и высокополярного ДМСО-d_6 [74], получены термодинамические и кинетические параметры таутомерии.

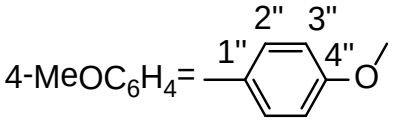
Схема 19



40-44 T **40-44A**



;



Соединение	R	R'
40	Ph	H
41	Ph	Me
42	Ph	4-MeOC$_6$H$_4$
43	CF$_3$	Ph
44	CF$_3$	Me

3.1.1 Строение таутомеров 4-азидопиримидинов

По сигналам в спектрах ЯМР для соединений **40**−**44** зафиксировали присутствующие таутомерные формы и их количественное соотношение в растворителях. Строение таутомеров установили на основании спектров ЯМР ^{1}H, ^{13}C и 2D ^{1}H−^{13}C HSQC/HMBC при учете, что сильнопольные значения химических сдвигов в диапазоне примерно 140−155 м.д. наблюдаются для углеродов C5, C7 и C8a в тетразолопиримидинах, в то время как слабопольные значения около 160−165 м.д. характерны для аналогичных атомов в азидопиримидинах (таблица 3) [29]. Возможность лишь двухкомпонентного равновесия в этих таутомерных системах упростило процесс идентификации структур. Кроме того, эндотермический характер перехода тетразольной формы в азидную позволил сделать однозначный вывод о том, что с повышением температуры в спектрах ЯМР будет наблюдаться увеличение интенсивности сигналов азидной формы. Спектральные параметры тетразольных и азидных таутомеров приведены в таблицах 10 и 11. Данные этих таблиц находятся в соответствии с литературными, полученными для подобных соединений [23,29].

Установлено, что соединения **42** и **43** демонстрируют таутомерию как в $CDCl_3$, так и в ДМСО-d_6, а соединения **40**, **41**, **44** лишь в $CDCl_3$ находятся в двух формах **T** и **A**, тогда как в ДМСО-d_6 для этих соединений фиксируется только тетразольный таутомер при комнатной температуре (таблица 12). В ДМСО-d_6, как в более полярном растворителе, стабилизируется более полярная тетразольная форма **T**.

Таблица 12 − Соотношения таутомеров **A**:**T** при комнатной температуре[a], %.

Соединение	Соотношение **A**:**T**	
	$CDCl_3$	ДМСО-d_6
40	60: 40	0: 100
41	4: 96	0: 100
42	80: 20	44: 56
43	96:4	52: 48
44	13:87	0: 100

[a] Соотношение таутомеров определено по спектрам ЯМР ^{1}H и ^{19}F.

Таблица 10 − Спектральные параметры (ЯМР ^{1}H, ^{19}F и ^{13}C) **T-** форм соединений **40-44** в $CDCl_3$.

		Соединение				
		40T	**41T**	**42T**	**43T**	**44T**
δ ^{1}H, м.д.	H(5)	9.69 (с, 1 H)	-	-	-	-
	H(8)	8.24 (с, 1 H)	8.08-8.10 (м, 3 H)	8.07 (с, 1 H)	8.99 (с, 1 H)	8.19 (с, 1 H)
	H(2')	8.11(м, 2 H)	8.08-8.10 (м, 3 H)	8.13 (м, 2 H)	8.52 (м, 2 H)	-
	H(3')	7.53-7.57 (м, 3 H)	7.50-7.53 (м, 3 H)	7.53-7.55 (м, 3 H)	7.73 (м, 2 H)	-
	H(4')	7.53-7.57(м, 3 H)	7.50-7.53 (м, 3 H)	7.53-7.55 (м, 3 H)	7.79(м, 1 H)	-
	H(2")	-	-	8.86 (м, 2 H)	-	-
	H(3")	-	-	7.11 (м, 2 H)	-	-
	CH_3	-	3.20 (с, 3 H)	3.92 (с, 3 H)	-	3.23
δ ^{19}F, м.д.	CF_3	-	-	-	-71.1 [a]	-72.5
δ ^{13}C, м.д. (*J*/Гц)	C(5)	137.3	148.2	146.4	149.0	149.1
	C(7)	155.0	154.4	154.1	142.8 (к, $^{2}J_{CF}$ = 36.0)	144.5 (к, $^{2}J_{CF}$ = 35.8)
	C(8)	104.1	102.0	101.1	108.3 (к, $^{3}J_{CF}$ = 3.6)	106.9 (к, $^{3}J_{CF}$ = 3.7)
	C(8a)	150.3	150.7	152.2	150.9	151.1
	C(1')	134.8	135.3	135.6	129.3	-
	C(2')	127.3	127.2	127.3	130.4	-
	C(3')	129.2	129.0	129.0	128.8	-
	C(4')	131.2	130.8	130.8	133.3	-
	C(1")	-	-	122.3	-	-
	C(2")	-	-	132.6	-	-
	C(3")	-	-	114.1	-	-
	C(4")	-	-	163.4	-	-
	CH_3	-	20.0	55.5	-	19.9
	CF_3				120.9 (к, $^{1}J_{CF}$ = 274.6)	120.2 (к, $^{1}J_{CF}$ = 273.8)

[a] В ДМСО-d_6

Таблица 11 − Спектральные параметры (ЯМР ^{1}H, ^{19}F и ^{13}C) **A** - форм исследуемых соединений **40** - **41** в $CDCl_3$.

		Соединение				
		40A	**41A**	**42A**	**43A**	**44A**
δ ^{1}H, м. д.	H(2)	8.96 (с, 1 H)	-	-	-	-
	H(5)	7.16 (с, 1 H)	7.97-7.99 (м, 3 H)	6.97 (с, 1 H)	7.49 (с, 1 H)	6.88 (с, 1 H)
	H(2')	8.02(м, 2 H)	7.97-7.99 (м, 3 H)	8.17 (м, 2 H)	8.33 (м, 2 H)	-
	H(3')	7.46-7.50 (м, 3 H)	7.43-7.46 (м, 3 H)	7.47-7.50 (м, 3 H)	7.55 (м, 2 H)	-
	H(4')	7.46-7.50 (м, 3 H)	7.43-7.46 (м, 3 H)	7.47-7.50 (м, 3 H)	7.60 (м, 1 H)	-
	H(2")	-	-	8.52 (м, 2 H)	-	-
	H(3")	-	-	6.99 (м, 2 H)	-	-
	CH_3	-	2.70 (с, 3 H)	3.87 (с, 3 H)	-	2.71
δ ^{19}F, м.д.	CF_3	-	-	-	-72.3 [a]	-74.3
δ ^{13}C, м.д. (*J*/Гц)	C(2)	158.8	165.7	164.0	164.2	164.2
	C(4)	163.0	162.7	162.8	165.5	169.9
	C(5)	106.1	103.1	102.9	105.7 (к, $^{3}J_{CF}$ = 2.8)	104.0 (к, $^{3}J_{CF}$ = 3.1)
	C(6)	165.6	168.6	165.4	155.9 (к, $^{2}J_{CF}$ = 35.4)	156.9 (к, $^{2}J_{CF}$ = 35.8)
	C(1')	136.0	136.3	136.7	134.8	-
	C(2')	127.1	127.1	127.1	127.9	-
	C(3')	128.9	128.8	128.7	128.9	-
	C(4')	131.1	130.8	130.8	132.1	-
	C(1")	-	-	129.6		-
	C(2")	-	-	130.0		-
	C(3")	-	-	113.7		-
	C(4")	-	-	162.1		-
	CH_3	-	25.9	55.2		25.5
	CF_3	-	-	-	120.3 (к, $^{1}J_{CF}$ = 275.1)	120.2 (к, $^{1}J_{CF}$ = 275.2)

[a] В ДМСО-d_6

3.1.2 Термодинамические и кинетические параметры таутомерии 4-азидопиримидинов

Из отношения интегральной интенсивности сигналов таутомера **A** к таутомеру **T** в спектрах ЯМР ^{1}H для соединений **40**–**42** и в спектрах ЯМР ^{19}F для соединений **43** и **44** были рассчитаны константы равновесия перехода тетразола в азид при повышенных температурах. Полученные температурные зависимости константы равновесия азидо-тетразольной таутомерии в $CDCl_3$ приведены на рисунке 4. Аналогичные графики получены в ДМСО-d_6 (рисунок 5). По этим графикам установлены термодинамические параметры таутомерии ΔH^0 и ΔS^0, которые приведены в таблицах 13 и 14.

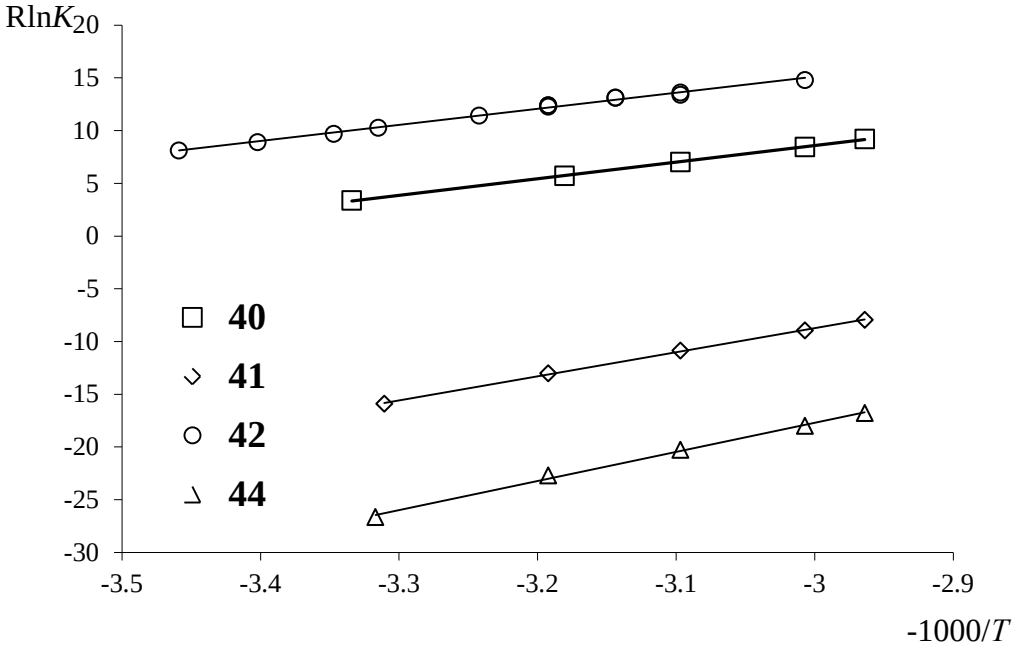


Рисунок 4 – Зависимость констант равновесия азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов в $CDCl_3$ от температуры.

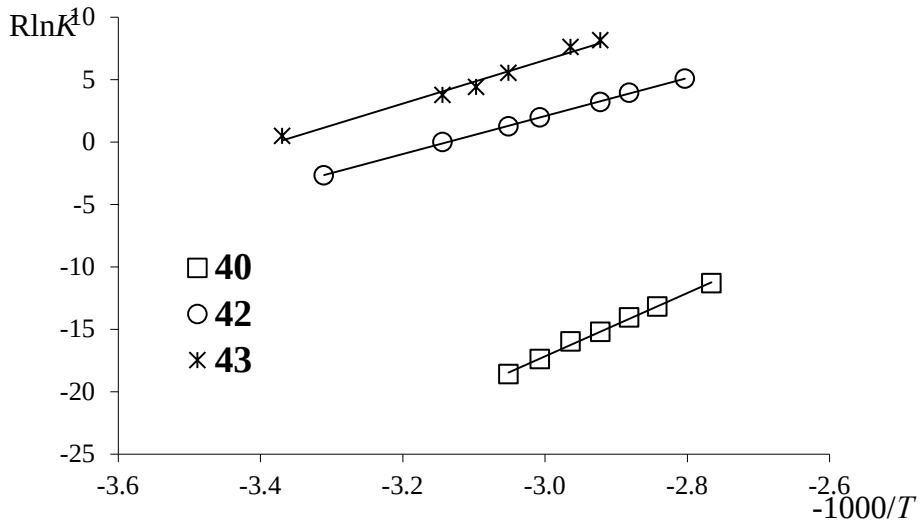


Рисунок 5 – Зависимость констант равновесия азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов в ДМСО-d_6 от температуры.

Установлено, что азидо-тетразольная таутомерия в ряду 4-азидопиримидинов **40**–**44** представляет собой медленный процесс вплоть до температур порядка 50 °С, а ощутимые уширения линий ЯМР вследствие обмена фиксируются свыше 60 °С. Так, в диапазоне медленного обмена, когда ширины линий в спектрах ЯМР практически не подвержены уширению, константы вычислялись из спектров NOESY/EXSY, а при среднем обмене, который достигался существенным повышением температуры вплоть до 100 °С, использовался метод ДЯМР. Это позволило определить константы скорости таутомерии двумя способами для соединений **42** и **43** в ДМСО-d_6. Так, для соединения **42** существенные уширения линий стали наблюдаться при температурах свыше 75 °С, а для соединения **43** свыше 60 °С. Для упрощения процедуры расчета симуляции подвергались синглетные сигналы в спектрах ЯМР ^{19}F и ^{1}H: сигнал трифторметильной группы и сигнал метоксильных протонов. На рисунке 6 представлены фрагменты экспериментальных спектров соединения **42** при различных температурах и соответствующие им симулированные спектры с вычисленными константами скоростей.

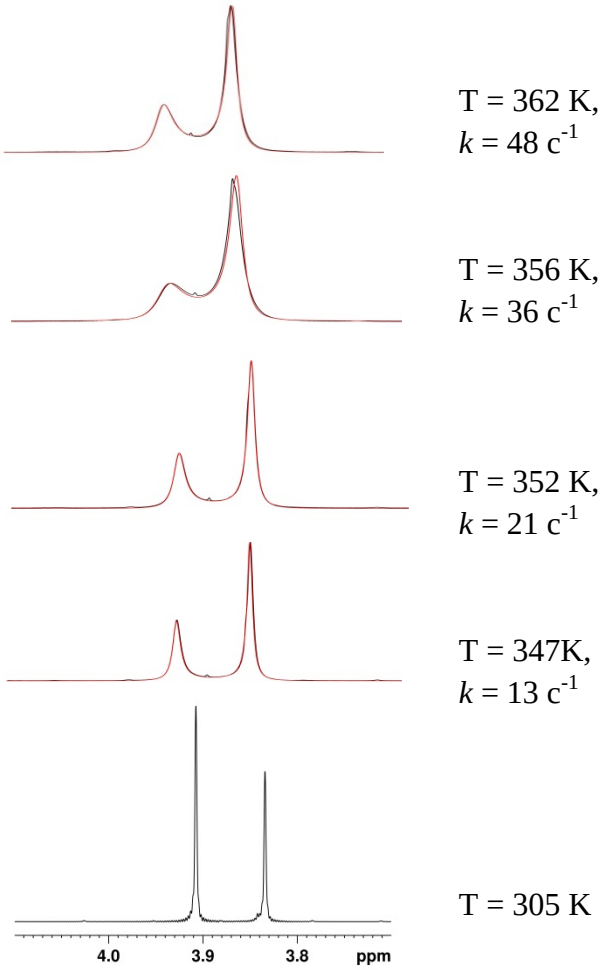


Рисунок 6 – Фрагменты спектра ЯМР ^{1}H 4-азидо-2-(4-метоксифенил)-6-фенилпиримидина (**42**) при различных температурах *(черные)* и симулированные спектры с константами скоростей *k* перегруппировки тетразола в азид *(красные)*.

На рисунке 7 представлено сравнение экспериментальных данных полученных из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР для соединений **42** и **43** в ДМСО-d_6. Из рисунка 7 видно, что температурные зависимости констант скоростей, рассчитанные двумя способами, хорошо ложатся на одну прямую линию в координатах уравнения Аррениуса. Таким образом, показано согласование данных, полученных методом ДЯМР и из спектров NOESY/EXSY.

Вследствие низкой температуры кипения $CDCl_3$ (61.2 °C) не удалось вывести исследуемые таутомерные системы в состояние среднего обмена в данном растворителе, поэтому

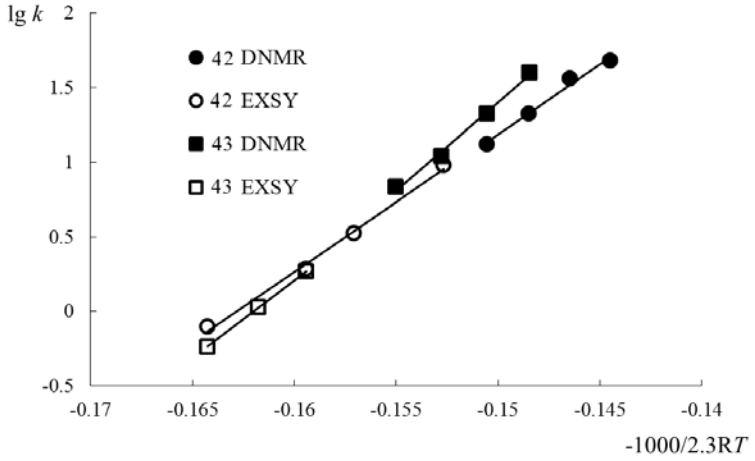


Рисунок 7 − Сравнение экспериментальных кинетических данных, полученных из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР, для соединений **42** и **43** в ДМСО-d_6.

константы скорости в $CDCl_3$ определялись только из спектров NOESY/EXSY. На рисунке 8 представлены зависимости от температуры констант скорости азидо-тетразольной таутомерии в $CDCl_3$. Аналогичные графики получены в ДМСО-d_6 (рисунок 9). Активационные параметры Ea и lgA исследуемой перегруппировки соединений **40–44** приведены в таблицах 13 и 14.

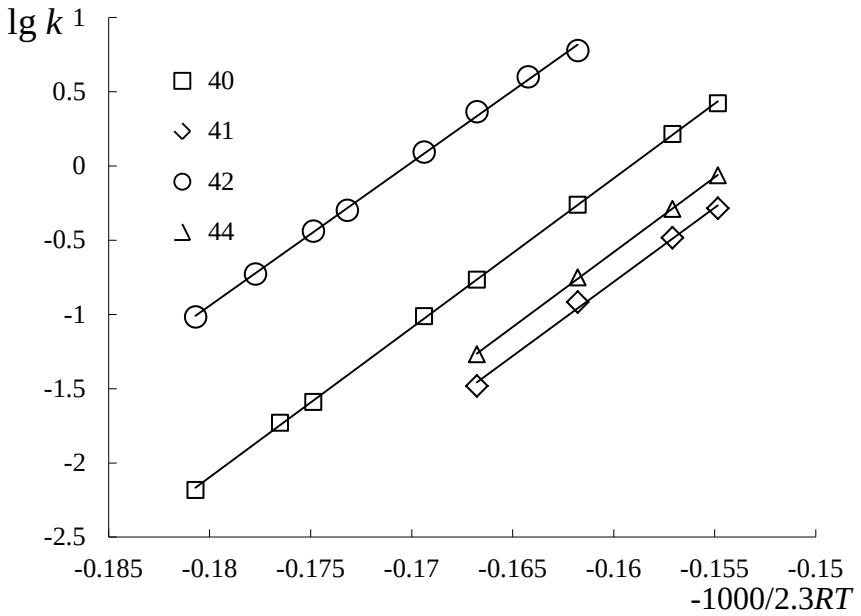


Рисунок 8 − Зависимость от температуры констант скорости азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов в $CDCl_3$ в координатах уравнения Аррениуса.

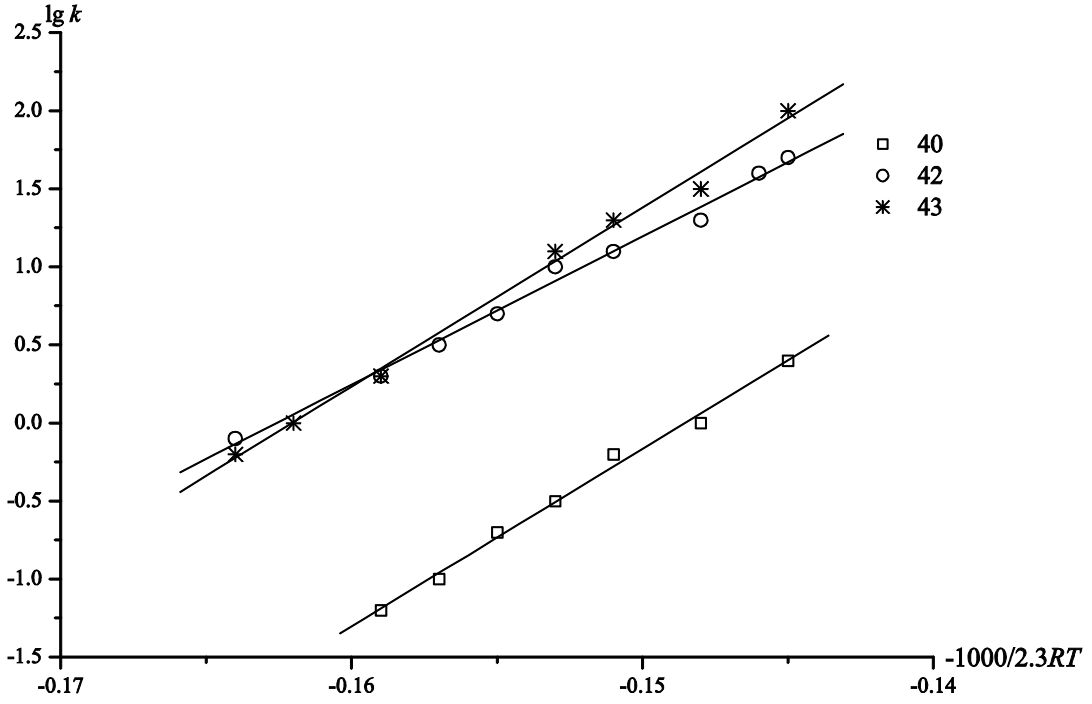


Рисунок 9 − Зависимость от температуры констант скорости азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов в ДМСО-d_6 в координатах уравнения Аррениуса.

Таблица 13 − Термодинамические и кинетические параметры превращения тетразольной формы в азидную для 4-азидопиримидинов в $CDCl_3$.

Соединение	ΔH^0, кДж·моль$^{-1}$	ΔS^0, Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$	ΔG^0_{298}, кДж·моль$^{-1}$	E_a, кДж·моль$^{-1}$	lgA	$k_{298}\cdot10^3$, с$^{-1}$
40	15.7±0.2	55.7±0.5	–0.89±0.02	101±1	16.0±0.2	18.5
41	27.6±0.8	65±3	8.2±0.6	100±4	15.2±0.7	4.4
42	15.2±0.4	61±1	–2.9±0.1	96±1	16.4±0.2	351
44	22.8±0.4	60±1	4.9±0.2	100.8±0.9	15.5±0.12	6.3

Таблица 14 − Термодинамические и кинетические параметры превращения тетразольной формы в азидную для 4-азидопиримидинов в ДМСО-d_6.

Соединение	ΔH^0, кДж·моль$^{-1}$	ΔS^0, Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$	ΔG^0_{298}, кДж·моль$^{-1}$	E_a, кДж·моль$^{-1}$	lgA	$k_{298}\cdot10^3$, с$^{-1}$
40	25.3±0.6	59±2	7.7±0.4	111.4±0.8	16.5±0.1	0.87
42	15.2±0.1	47.7±0.4	0.98±0.01	93±1	15.1±0.2	59
43	17±1	59±4	–0.58±0.07	117±2	8.9±0.3	28.8

Перегруппировка тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов в 4-азидопиримидины является эндотермической, величина энтальпии перехода составляет порядка 15–28 кДж·моль$^{-1}$ (таблицы 13 и 14). Раскрытие цикла во всех случаях сопровождается существенным увеличением ΔS^0. В случае соединений **40** и **42** в $CDCl_3$ и соединения **43** в ДМСО-d_6 энтропийный фактор начинает превышать энтальпийный, что приводит к преобладания в смеси азида (ΔG^0_{298} <0), хотя процесс перехода **A**→ **T** экзотермический. Это наглядно проиллюстрировано на рисунке 10, где графически представлены стандартные изменения свободных энергий Гиббса для превращения тетразольной формы в азидную. На этом рисунке энергии всех тетразольных форм условно приняты за ноль, а величины свободных энергий азидных форм изображены в виде столбиков. Появление азидной формы для соединений **42** и **43** в ДМСО-d_6 уже при комнатной температуре можно объяснить затруднением аннелирования тетразольного цикла из-за стерического фактора фенильного заместителя в положении 2 пиримидино-

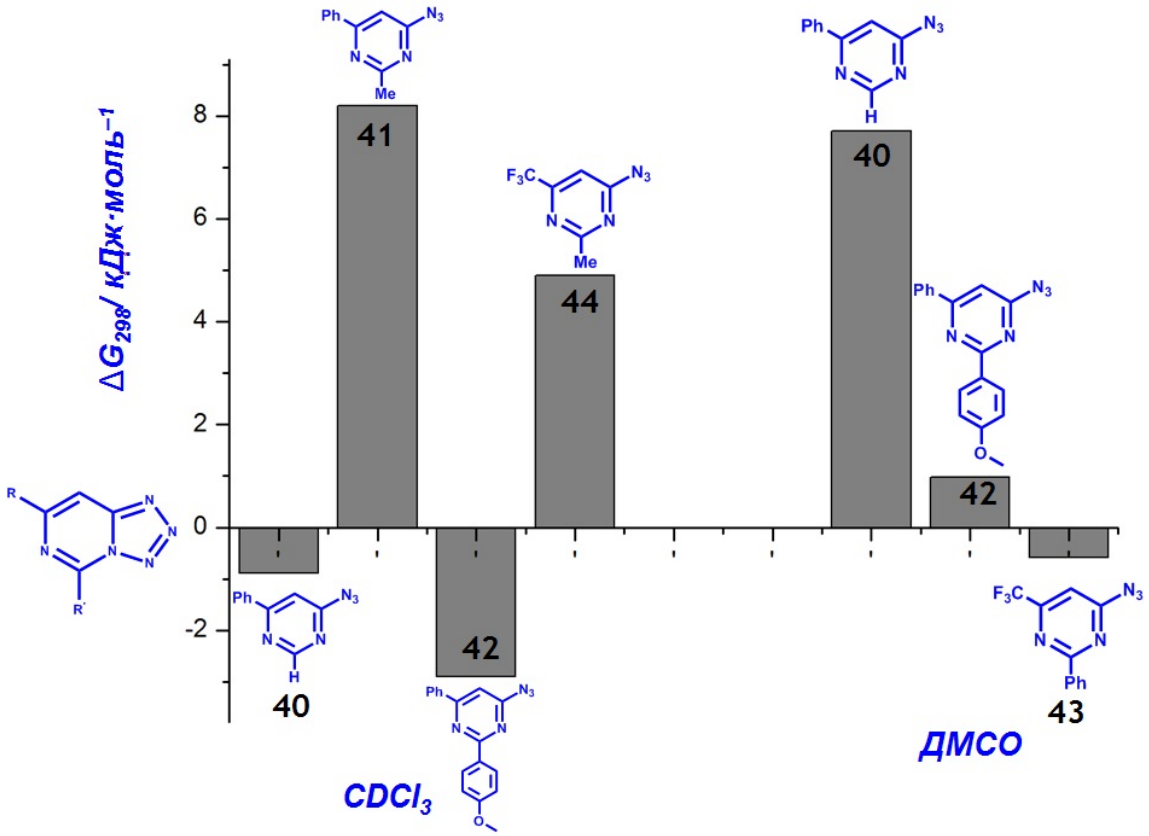


Рисунок 10 – Графическое сравнение изменений стандартной энергии Гиббса азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов.

вого кольца. В случае соединений **41** и **44** наблюдается противоположный эффект. Здесь сказывается влияние сильного +*I* донора − метильной группы в положении 2, которая увеличивает электронную плотность на атоме N3 пиримидинового кольца. Это настолько стабилизирует форму **T** в ДМСО-d_6, что тетразольный цикл не может раскрыться, даже при повышении температуры. По этой причине термодинамические и кинетические параметры азидо-тетразольной таутомерии соединений **41** и **44** в ДМСО-d_6 не удалось получить. Для соединения **40** при комнатной температуре в ДМСО-d_6 фиксируется только тетразольный таутомер, но при повышении температуры наблюдается появление азидной формы, доля которой повышается до 20 % при 90 °С. На основании этого нам удалось извлечь термодинамические и кинетические параметры таутомерных процессов для соединения **40**.

На рисунке 11 графически представлены рассчитанные значения констант скоростей азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов при комнатной температуре. Из анализа данных рисунка 11 и таблицы 13 следует, что введение

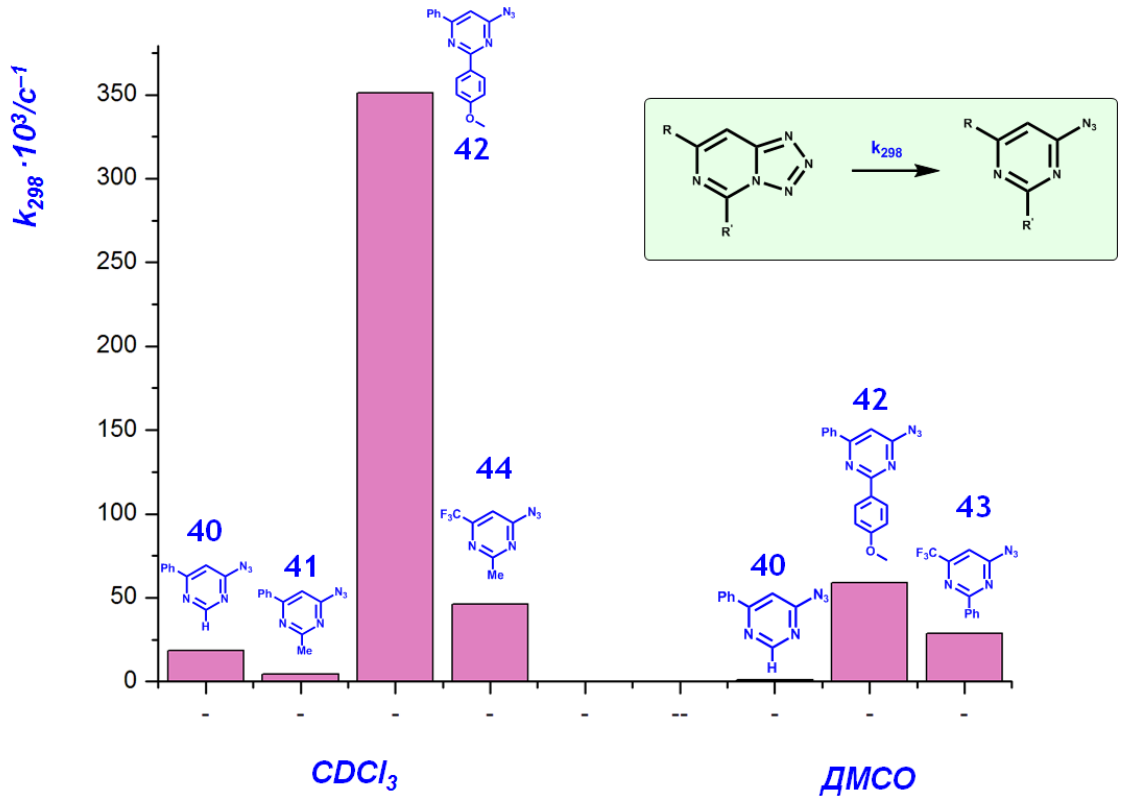


Рисунок 11 – Графическое сравнение констант скоростей азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов при комнатной температуре.

CH_3 – группы в положение 2 4-азидо-6-фенилпиримидина приводит к замедлению скорости превращения тетразольной формы в азидную почти в четыре раза, а введение в то же положение фенильного заместителя наоборот приводит к ускорению указанного процесса в 19 раз. Так, в таблице 13 для 7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидина (**40**) в $CDCl_3$ k_{298} составляет ~$18.5 \cdot 10^{-3}$ c^{-1}, а для 5-метил-7-фенилтетразоло[1,5-*c*]-пиримидина (**41**) и 5-(4-метоксифенил)-7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидина (**42**) эта величина составляет ~$4.4 \cdot 10^{-3}$ c^{-1} и ~$351 \cdot 10^{-3}$ c^{-1} соответственно. Аналогичное изменение констант скоростей прослеживается для соединений **40** и **42** и в растворе ДМСО-d_6 (таблица 14).

Таким образом, природа заместителя в положении 2 4-азидопиримидина существенно сказывается на скорости превращения тетразольной формы в азидную. Природа заместителя в положении 6 4-азидопиримидина на эту величину практически не влияет. Так, для соединений **42** и **43** (соответственно 6-Ph− и 6-CF_3 замещенных 4-азидо-2-фенилпиримидина) константы скорости при комнатной температуре в ДМСО-d_6 сопоставимы (рисунок 11). Аналогично

для соединений **44** и **41** (соответственно для 6-CF_3− и 6-Ph− замещенных 4-азидо-2-метилпиримидина) константы скорости при комнатной температуре в $CDCl_3$ составляют ~$6.3\cdot10^{-3}$ и ~$4.4\cdot10^{-3}$ c^{-1} соответственно (таблица 13). Слабое влияние природы заместителя в положении 6 пиримидинового кольца на скорость азидо-тетразольной таутомерии обусловлено отдаленностью этого заместителя от азота N3, на который идет аннелирование тетразольного цикла.

На примере соединений **40** и **42** видна существенная зависимость константы скорости превращения тетразольной формы в азидную от растворителя. Так, значение этой величины в растворе $CDCl_3$ существенно выше, чем в растворе ДМСО-d_6. Поэтому было решено более детально исследовать влияние природы растворителя на термодинамические и кинетические параметры таутомерных превращений. Наиболее подходящим для этих целей объектом исследования оказался 7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидин (**40**), который демонстрирует азидо-тетразольную таутомерию в различных растворителях с приемлемыми соотношениями таутомеров. Так, соединение **40** в ДМСО-d_6 при комнатной температуре находится исключительно в тетразольной форме, однако при повышении температуры соединение **40** в этом растворителе демонстрирует таутомерию. А в $CDCl_3$ содержание формы **40A** составляет 60% (таблица 12).

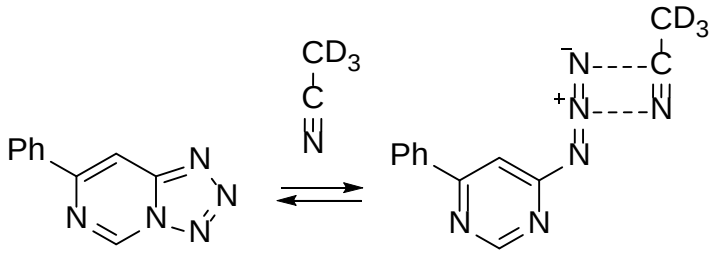
Для 7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидина (**40**) были вычислены термодинамические и кинетические параметры таутомерии в различных растворителях (таблица 15).

Таблица 15 − Сравнение термодинамических и кинетических параметров перехода тетразола в азид для 7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидина (**40**) в различных растворителях.

Растворитель	ε	**A:T**	ΔH^0, кДж·моль$^{-1}$	ΔS^0, Дж·моль^{1}·К$^{-1}$	ΔG^0_{298}, кДж·моль$^{-1}$	E_a, кДж·моль$^{-1}$	lgA	$k_{298}\cdot10^3$, c^{-1}
ДМСО-d_6	46.7	0:100	25.3±0.6	59±2	7.7±0.4	111.4±0,8	16.5±0.1	0.87
CD_3CN	37.5	14:86	18.8±0.4	49±1	4.2±0.2	100±4	15.1±0.6	3.5
ДМФА-d_7	36.7	8:92	23.1±0.4	57±1	6.1±0.2	104±2	15.7±0.3	2.8
$(CD_3)_2CO$	20.7	19:81	20.7±0.8	58±3	3.2±0.3	100±2	15.3±0.3	5.5
$CDCl_3$	4.8	60:40	15.7±0.2	55.7±0.5	-0.89±0.02	101±1	16.0±0.2	18.5

При увеличении полярности растворителя скорость перехода тетразола в азид уменьшается. Однако, для растворителя CD_3CN наблюдается некоторое отклонение в термодинамике и, соответственно, в кинетике процесса. В CD_3CN, судя по величине ΔG^0_{298}, в большей степени по сравнению с растворителем аналогичной полярности ДМФА-d_7 стабилизируется азидная форма. Это влечет за собой более быстрый переход тетразола в азид в среде CD_3CN по сравнению с ДМФА-d_7. Возможным объяснением указанного явления может быть ассоциация азидной группы с нитрильной группой растворителя (схема 20), что сказывается на изменении энтропийного фактора. Так, ΔS^0 = 49±1 Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$ перехода тетразола в азид для соединения **40** в среде CD_3CN несколько меньше соответствующих значений в других растворителях, разброс которых от 55.7±0.5 до 59±2 Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$.

Схема 20

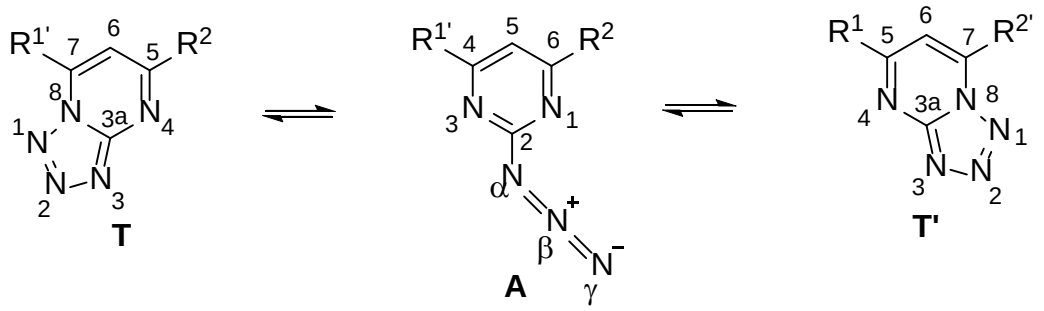


Таким образом, при совместном использовании метода ДЯМР и вычислений из спектров NOESY/EXSY удалось получить значения констант скоростей азидо-тетразольной перегруппировки в условиях равновесия в широком интервале температур. Получены термодинамические и кинетические параметры этого процесса в ряду замещенных 4-азидопиримидинов **40**–**44**: ΔH^0 = 15 − 28 кДж·моль$^{-1}$; ΔS^0 = 47 − 65 Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$; E_a = 93−117 кДж·моль$^{-1}$; lgA = 15.1 – 18.9 для превращения тетразольной формы в азидную [74].

3.2 Таутомерия 2-азидопиримидинов

В этой части работы на предмет азидо-тетразольной таутомерии были рассмотрены 2-азидопиримидины **2**, **3**, **6**, **11**, **45**−**51**, для которых возможно трехкомпонентное равновесие (схема 21). Выбор 4,6-дизамещенных 2-азидопиримидинов позволяет на одном соединении отслеживать влияние различных по природе заместителей на азидо-тетразольную таутомерию.

Схема 21



Соединение	R^1	R^2	Соединение	R^1	R^2
2	H	H	**47**	4-FC_6H_4	Ph
3	Me	Me	**48**	4-$MeOC_6H_4$	4-$MeOC_6H_4$
6	Me	H	**49**	$O(CH_2CH_2)_2N$	Ph
11	Me	Ph	**50**	CF_3	H
45	4-$MeOC_6H_4$	H	**51**	CF_3	4-ClC_6H_4
46	Ph	Ph	**52**	CF_3	C_6H_5

3.2.1 Строение таутомеров 2-азидопиримидинов

По сигналам в спектрах ЯМР для соединений зафиксированы присутствующие таутомерные формы и их количественное соотношение в растворителе. Строение таутомеров установлено на основании спектров ЯМР ^1H, ^{13}C и ^1H–^{13}C HSQC/HMBC. Спектральные параметры представлены в таблицах 16 −19. Химические сдвиги ^{15}N получены из спектров ЯМР ^1H − ^{15}N HMBC, отнесение

сигналов проводили в сопоставлении с квантово-химически рассчитанными значениями δ ^{15}N для соединения **47**. Расчеты выполнены с.н.с. ЛМР НИОХ СО РАН Генаевым Александром Михайловичем [83].

Таблица 16 – Химические сдвиги ЯМР ^{15}N в ДМСО-d_6

Соединение	Обозначение атома							
	1	2	3	4	8	α	β	γ
3T	344	402	309	265	237	–		
3A [а]	261	–	261	–	–	–		
45T	–	–	–	256	236	–		
45T'	347	403	309	255	235	–		
45A	262	–	262	–	–	–		
46T	344	–	309	256	234	–		
46A	255	–	255	–	–	113		
47T	345	–	310	255	235	–		
	346.9[б]	428.3 [б]	333.6 [б]	270.3 [б]	236.1 [б]			
47T'	345	–	310	255	235	–		
	347.9[б]	428.5[б]	333.2 [б]	267.6 [б]	236.4 [б]			
47A	254	–	254	–	–	112	–	–
	268.1[б]	–	262.8 [б]	–	–	110.8[б]	231.1[б]	239.4[б]
48T	344	–	307	248	233	–		
48A	250	–	250	–	–	113		
50T'	350	407	314	271	241			
50A	257		280			114		

[а] в $CDCl_3$

[б] расчитаны квантово-химически DFT/PBE/L22.

Таблица 17 − Спектральные параметры (ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F) 2-азидопиримидинов в ДМСО-d_6.

Метод		**3A** [a]	**6A**	**11A** [a]	**45A**	**46A**
δ ^{1}H, м.д. (*J*/Гц)	H(5)	7.04 (к, ^{4}J = 0.6, 1 H)	7.19	7.30 (с, 1 H)	7.80 (д, ^{3}J = 5.40)	8.33 (с, 1 H)
	H(6)	−	8.55	−	8.69 (д, ^{3}J = 5.40)	−
	H(*o*-Ph)	−	−	8.06 (м, 2 H)	8.16 (м, 2 H)	8.30 (м, 4 H)
	H(*м*-Ph)	−	−	7.48 (м, 3 H)	7.09 (м, 2 H)	7.71 (м, 6 H)
	H(*n*-Ph)	−	−	7.48 (м, 3 H)	−	7.71 (м, 6 H)
	H(*o*-Ph′)	−	−	−	−	−
	H(*м* -Ph′)	−	−	−	−	−
	другие	2.37 (д, ^{4}J = 0.6, 3 H, CH_3)	2.44 (CH_3)	2.53 (CH_3)	3.84 (CH_3)	−
δ ^{13}C, м.д. (*J*/Гц)	C(2)	161.4	158.2	162.0	161.4	161.5
	C(4)	169.0	179.3	170.1	164.7	166.0
	C(5)	115.9	119.6	111.9	112.2	108.5
	C(6)	169.0	153.6	165.5	159.9	166.0
	C(1-Ph)	−	−	135.7	127.3	135.4
	C(2,6-Ph)	−	−	127.1	128.9	127.2
	C(3,5-Ph)	−	−	128.8	114.5	128.8
	C(4-Ph)	−	−	131.2	162.3	131.4
	C(1-Ph')	−	−	−	−	−
	C(2,6-Ph')	−	−	−	−	−
	C(3,5-Ph')	−	−	−	−	−
	C(4-Ph')	−	−	−	−	−
	другие	23.6 (CH_3)	23.9 (CH_3)	24.1 (CH_3)	55.5 (OCH_3)	−
δ ^{19}F, м.д.		−	−		−	−

[a] в $CDCl_3$; для соединения **2** данные приведены в таблице 3; для соединения **6** данные взяты из статьи [27].

Таблица 17 (продолжение) − Спектральные параметры (ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F) 2-азидопиримидинов в ДМСО-d_6.

Метод		**47A**	**48A**	**49A**	**50A**	**51A**
δ ^{1}H, м.д. (*J*/Гц)	H(5)	8.32 (с, 1 H)	8.20 (с, 1 H)	7.12 (с, 1 H)	7.79 (д, 1 H, $^{3}J_{HH}$ =5.0)	8.31 (с, 1 H)
	H(6)	–	–	–	9.09 (д.к, 1 H, $^{3}J_{HH}$ = 5.0, $^{5}J_{HF}$ = 0.4)	-
	H(*o*-Ph)	8.28 (м, 2 H)	8.27 (м, 4 H)	8.11 (м, 2 H)	–	8.27 (м, 2 H)
	H(*м*-Ph)	7.55 (м, 2 H)	7.08 (м, 4 H)	7.65 (м, 2 H)	–	7.60 (м, 2 H)
	H(*n*-Ph)	7.56 (м, 1 H)	–	7.48 (м, 1 H)	–	-
	H(*o*-Ph′)	8.35 (м, 2 H)	–	–	–	-
	H(*м* -Ph′)	7.36 (м, 2 H)	–	–	–	-
	другие	–	3.84 (CH_3)	3.68 (уш. м, 8 H)	–	-
δ ^{13}C, м.д. (*J*/Гц)	C(2)	161.5	161.3	160.7	162.1	162.1
	C(4)	164.9	165.3	163.7	155.7 (к, $^{2}J_{CF}$ = 36.0)	167.1
	C(5)	108.3	106.6	94.9	113.5 (к, $^{3}J_{CF}$ = 2.6)	109.0 (к, $^{3}J_{CF}$ = 2.6)
	C(6)	166.1	165.3	163.4	163.4	156.9 (к, $^{2}J_{CF}$ = 35.8)
	C(1-Ph)	135.4	127.9	136.5	–	132.8
	C(2,6-Ph)	127.3	129.1	126.8	–	129.2
	C(3,5-Ph)	128.9	114.3	128.6	–	129.5
	C(4-Ph)	131.6	162.0	130.6	–	137.7
	C(1-Ph')	131.9 (д, $^{4}J_{CF}$ = 2.8)	–	–	–	-
	C(2,6-Ph')	129.9 (д, $^{3}J_{CF}$ = 9.0)	–	–	–	-
	C(3,5-Ph')	115.9 (д, $^{2}J_{CF}$ = 21.7)	–	–	–	-
	C(4-Ph')	164.3 (д, $^{1}J_{CF}$ = 250.0)	–	–	–	-
	другие	–	55.4 (OCH_3)	44.1 уш. (CH_2N) 65.7 уш. (CH_2O)	119.9 (к, CF_3, $^{1}J_{CF}$ = 276.2);	120.3 (к, CF_3, $^{1}J_{CF}$ = 275.5)
δ ^{19}F, м.д.		-108.0	–	–	-69.2	–73.2

Таблица 18 − Спектральные параметры (ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F) **T** форм в ДМСО-d_6.

Метод		**3T**	**6T**	**11T**	**45T**	**46T**	**47T**	**48T**
δ ^{1}H,	H(5)	−	9.02(д, ^{3}J = 4.2)	-	9.11(д, ^{3}J = 4.55)	−	−	−
м.д.	H(6)	7.37 (к, ^{4}J = 1.0)	7.49(д, ^{3}J = 4.2)	8.17 (к, ^{4}J = 1.0)	7.81(д, ^{3}J = 4.55)	8.32 (с, 1 H)	8.34(с, 1 H)	8.19 (с, 1 H)
(*J*/Гц)	H(*o*-Ph)	−	−	8.33 (м, 2 H)	8.30 (м, 2 H)	8.28 (м, 2 H)	8.45 (м, 2 H)	8.43 (м, 2 H)
	H(*м*-Ph)	−	−	7.64 (м, 3 H)	7.24 (м, 2 H)	7.55 (м, 3 H)	7.61 (м, 2 H)	7.13 (м, 2 H)
	H(*n*-Ph)	−	−	7.64 (м, 3 H)	−	7.55 (м, 3 H)	−	−
	H(*o*-Ph′)	−	−	−	−	8.45 (м, 2 H)	7.65 (м, 1 H)	8.36 (м, 2 H)
	H(*м* -Ph′)	−	−	−	−	7.63(м, 3 H)	8.41 (м, 2 H)	7.23 (м, 2 H)
	H(*n*-Ph′)	−	−	−	−	7.63(м, 3 H)	7.55 (м, 2 H)	−
	CH_3	2.86 (д, ^{4}J = 1.0)	2.93	2.96 (д, ^{4}J = 1.00)	3.90 (с, 3 H)	−	−	3.87 (с, OCH_3)
	CH_3'	2.66 (м, CH_3')	−		−	−	−	3.90 (с, OCH_3')
δ ^{13}C,	C(3a)	154.5	154.6	155.0	155.5	155.7	155.7	155.9
м.д.	C(5)	169.2	158.8	163.8	158.9	164.3	163.9	163.5
(*J*/Гц)	C(6)	113.1	112.4	109.5	109.0	108.4	108.5	106.6
	C(7)	145.1	146.8	146.7	145.5	145.8	144.9	145.4
	C(1-Ph)	−	−	135.2	120.5	128.7	135.2	127.7
	C(2,6-Ph)	−	−	128.1	131.7	129.6	128.4	130.3
	C(3,5-Ph)	−	−	129.3	114.6	128.7	129.9	114.5
	C(4-Ph)	−	−	132.2	162.6	132.1	132.3	163.6
	C(1-Ph')	−	−		−	135.2	125.3 (д, $^{4}J_{CF}$ = 3.2)	120.9
	C(2,6-Ph')	−	−		−	128.3	132.3 (д, $^{3}J_{CF}$ = 9.2)	131.9
	C(3,5-Ph')	−	−		−	129.0	116.0 (д, $^{2}J_{CF}$ = 21.9)	114.3
	C(4-Ph')	−	−		−	132.1	164.3 (д, $^{1}J_{CF}$ = 250.0)	162.4
	CH_3	16.3	16.6	16.8	55.7	−	−	55.5
	CH_3'	24.8	−		−	−	−	55.6
δ ^{19}F							-106.8	

для соединения 2 данные приведены в таблице 3. Для соединения 6 данные взяты из статьи [27].

Таблица 19 − Спектральные параметры (ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F) **T'** форм в ДМСО-d_6.

Метод	ядро	**6T'**	**45T'**	**47T'**	**49T'**	**50T'**	**51T'**
δ ^{1}H, м.д. (*J*/Гц)	H(6)	7.49 (д, ^{3}J = 7.0)	8.16 (д, ^{3}J = 7.35)	8.33 (с, 1 H)	7.26 (с, 1 H)	8.12 (д, $^{3}J_{HH}$ = 7.1)	8.45 (с, 1 H)
	H(7)	9.58 (д, ^{3}J = 7.0)	9.70 (д, ^{3}J = 7.35)			10.15 (д.к, $^{3}J_{HH}$ = 7.1, $^{5}J_{HF}$ = 0.3)	–
	H(*o*-Ph)	–	8.36 (м, 2 H)	8.53 (м, 2 H)	8.09 (м, 2 H)	–	8.37 (м, 2 H)
	H(*м*-Ph)	–	7.16 (м, 2 H)	7.44 (м, 2 H)	7.63 (м, 2 H)	–	7.80 (м, 2 H)
	H(*n*-Ph)	–	–	–	7.49 (м, 1 H)	–	–
	H(*o*-Ph′)	–	–	7.72 (м, 1 H)	–	–	–
	H(*м* -Ph′)	–	–	8.31 (м, 2 H)	–	–	–
	H(*n* -Ph′)		–	7.69 (м, 2 H)	–	–	–
	CH_3	2.72	3.88 (с, 3 H, OCH_3)	–	3.86 (м, 4 H, CH_2O)	–	
	CH_3'	–	–	–	3.72 (м, 4 H, CH_2N)	–	
δ ^{13}C, м.д. (*J*/Гц)	C(3a)	154.4	154.8	155.7	155.9	153.8	154.8
	C(5)	170.2	163.9	163.9	159.7	154.5 (к, $^{2}J_{CF}$= 36.8)	154.3(к,$^{2}J_{CF}$=36.7)
	C(6)	114.3	109.9	108.2	99.4	109.5 (к, $^{3}J_{CF}$ = 1.4)	107.5
	C(7)	133.7	134.7	146.0	144.5	138.9	148.1
	C(1-Ph)	–	127.3	131.8 (д, $^{4}J_{CF}$ = 2.9)	129.3	–	126.7
	C(2,6-Ph)	–	130.3	131.1 (д, $^{3}J_{CF}$ = 9.1)	129.4	–	132.0
	C(3,5-Ph)	–	114.7	116.2 (д, $^{2}J_{CF}$ = 21.8)	128.7	–	129.2
	C(4-Ph)	–	162.9	164.7 (д, $^{1}J_{CF}$ = 251.0)	131.6	–	138.2
	C(1-Ph')	–	–	128.8	–	–	–
	C(2,6-Ph')	–	–	129.9	–	–	–
	C(3,5-Ph')	–	–	128.8	–	–	–
	C(4-Ph')	–	–	132.3	–	–	–
	другие	25.1 (CH_3)	55.6 (OCH_3)	–	44.1 (уш., CH_2N) 65.84(CH_2O)	120.1 (к, CF_3, $^{1}J_{CF}$ = 275.0)	120.2 (к, CF_3 $^{1}J_{CF}$ = 276.9
δ ^{19}F, м.д.	–	–	–	-107.0	–	–68.0	–69.7

Таблица 20 − Азидо-тетразольное равновесие 2-азидопиримидинов при комнатной температуре в ДМСО-d_6

Соединение	Соотношение изомеров		
	A	**: T**	**: T'**
2	4	: 96	
3	1	: 99	
6	2	: 70	: 28
11	0	: 100	: 0
45	6	: 3	: 91
46	72	: 28	
47	77	: 10	:13
48	56	: 44	
49	43	: 0	:57
50	68	: 0	:32
51	99	: 0	:1

Для несимметричных 2-азидопиримидинов теоретически возможно трехкомпонентное равновесие. Однако, только **6**, **45** и **47** демонстрируют это в растворе ДМСО. В соединении **49** циклизация азидо группы идет только в сторону фенильного заместителя (форма **T'**). Преобладание азидной формы наблюдается у соединений с фенильными заместителями (**46**, **47**, **48**) и с CF_3 –группой (**50**, **51**) в положениях 4(6) пиримидинового кольца (таблица 20).

Спектральное исследование 2-азидо-4-(трифторметил)пиримидина (**50**) показало, что в растворе $CDCl_3$ соединение находится в азидной форме (**50A**), а в растворе высокополярного ДМСО-d_6 устанавливается двухкомпонентное равновесие **50T'** ⇌ **50A** с содержанием таутомеров в сопоставимых количествах (схема 22) [72]. Полученные данные согласуются с результаты исследования азидо-тетразольного равновесия 2-азидо-6-трифторметилпиридина в работах Вентрупа, который установил, что для 2-азидо-6-трифторметил- и 2-азидо-4,6-бис-(трифторметил)пиридинов, выделяющихся в виде масел, в спектрах ЯМР в $CDCl_3$ регистрируются только азидные изомеры, а в высокополярном ДМСО-d_6 наблюдаются азидо-тетразольные равновесия [84,85].

Критерием для отнесения сигналов соединения **50** в спектре ЯМР ^{1}H в растворе ДМСО-d_6 к определенному таутомеру было значение $^3J_{HH}$ [27]. Так, протоны с химическими сдвигами δ_H 8.12 и 10.15 м.д. на основании ^3J = 7.1 Гц отнесены к тетразольному таутомеру **50T'**. Остальные протоны с δ_H 7.79 и δ_H 9.09 м.д. и с ^3J = 5.0 Гц соответствуют азидной форме **50A.** Анализ кросс-пиков в двумерных спектрах ЯМР ^{1}H –^{13}C HMBC и ^{1}H –^{13}C HSQC подтвердил правильность отнесения сигналов. На схеме 22 представлены основные корреляции в

Схема 22

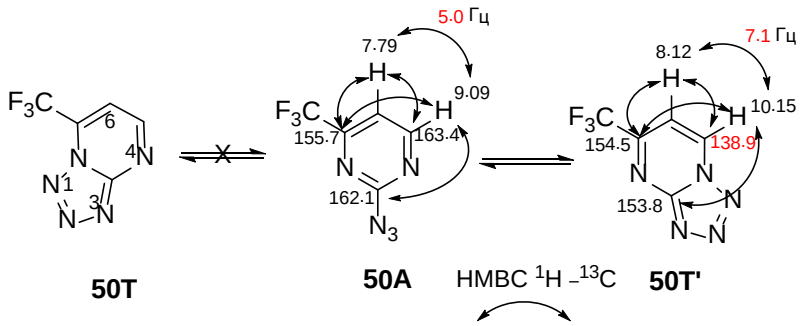


Таблица 21 – Азидо-тетразольное равновесие соединений **11**, **50** и **51**.

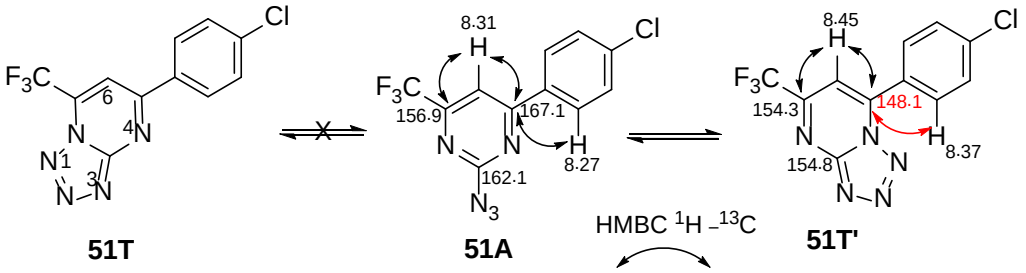
Соединение	Растворитель	Соотношение таутомеров[а]		
		A	**:T**	**:T'**
11	ДМСО-d_6	0	:100	:0
	ацетон-d_6	16	:84	:0
	$CDCl_3$	51	:49	:0
50	ДМСО-d_6	68	:0	:32
	$CDCl_3$	100	:0	:0
	[б]	96	:0	:4
51	ДМСО-d_6	99	:0	:1
	$CDCl_3$	100	:0	:0

[а] Соотношение таутомеров в смесях определялось по спектрам ЯМР ^{1}H при комнатной температуре.
[б] Без растворителя (в маслообразном состоянии)

спектре HMBC. Так, протон H6 (δ 9.09 м.д.), соответствующий таутомеру **50A,** коррелирует со слабопольными атомами углерода: с прямой константой с атомом C6 при δ 163.4 м.д. и с дальней константой с атомом C2 при δ 162.1 м.д., химические сдвиги которых характерны для азидной формы. Протон δ_{H7} 10.15 м.д. по прямой константе связан с углеродом атомом C7 (δ 138.9) м. д., сильнопольное значение химического сдвига которого, по сравнению с соответствующим химическим сдвигом углерода в азиде однозначно доказывает изомеризацию азида **50A** в тетразол **50T'**. Соединение **50** представляет собой маслянистую жидкость при комнатной температуре, что дало возможность получить его спектр ЯМР ^{1}H без применения растворителя. Из-за небольшого объема образца соединения **50** (150 мкл) спектр ЯМР был записан в ампуле с капилляром. Обнаружено присутствие двух форм, с преобладанием азидной формы **50A**. Идентификацию проводили описанным выше способом на основании значений $^3J_{HH}$ (для формы **T** $^3J_{HH}$ ~7 Гц [27]). При комнатной температуре соотношение таутомеров **50T'** : **50A** составило 4 : 96% соответственно (таблица 21).

Установлено, что 2-азидо-4-трифторметил-6-(4-хлорфенил)пиримидин (**51**) в растворе $CDCl_3$ находится только в азидной форме **51A**. Так, в спектрах ЯМР ^{1}H

Схема 23

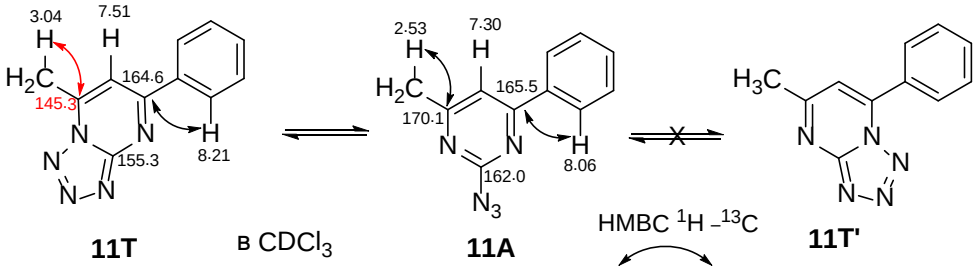


и ^{13}C регистрируется набор сигналов единственного таутомера **51A**, на что указывают характерные слабопольные химические сдвиги атомов углерода пиримидинового цикла при δ_C 163.2, 167.5 и 158.3 м.д. Следует отметить, что в тетразолах наблюдается сильнопольное смещение сигнала атома углерода (~20м.д.), в сторону которого происходит аннелирование тетразольного кольца, по сравнению с сигналом соответствующего атома углерода в азиде [30]. Кроме того, в ИК спектре (KBr) соединения **51** присутствует характеристическая полоса поглощения азидной группы при 2140 см$^{-1}$. В растворе в высокополярном ДМСО-d$_6$ согласно спектрам ЯМР наряду с азидной формой **51A** появляется тетразольный таутомер **51T'** в количестве 1%. Основным критерием отнесения структуры этого таутомера к тетразолу **51T'**, а не к **51T** стала корреляция ^{1}H–^{13}C HMBC между сильнопольным атомом углерода δ C7 148.1 м.д. и *орто*-ароматическими протонами 8.37 м.д. (на схеме 23 выделена красным цветом).

Таким образом, установлено, что соединение **51** в растворе CDCl$_3$ полностью находится в азидной форме **51A**, а в растворе ДМСО-d$_6$ появляется незначительное количество тетразольной формы **51T'**, причем аннелирование тетразольного цикла идет в сторону фенильного заместителя, что объясняется меньшим акцепторным характером группы *n*-ClC$_6$H$_4$ по сравнению с CF$_3$ – группой.

Представлялось интересным сравнить таутомерные составы 2-азидо-4-трифторметил-6-(4-хлорфенил)пиримидина (**51**) и его метильного аналога 2-азидо-4-метил-6-фенилпиримидина (**11**), для которого также возможно трехкомпонентное азидо-тетразольное равновесие в растворах (схема 24).

Схема 24



Структуры таутомеров соединения **11** были определены на основании значений химических сдвигов атомов ^{13}C с учетом корреляций в спектре ЯМР ^{1}H-^{13}C HMBC. Найдены соотношения таутомеров соединения **11** в различных растворителях (таблица 21).

Сравнивая таутомерные составы соединений **6**, **11**, **45**, **50** и **51** в ДМСО-d_6 можно сделать следующие выводы: 1) согласованное повышение электронной плотности Ph- и Me- группами на атоме N3 азида **11A** в большей степени способствует стабилизации тетразольного изомера **T**; 2) Понижение электронной плотности CF_3-группой на атоме N3 азида стабилизирует азидную и тетразольную **T'** формы; 3) 6(4-ClC_6H_4)- группа в соединении **51** значительно смещает азидо-тетразольное равновесие в сторону азидного таутомера по сравнению с соединением **50**.

Полученные спектральные параметры, структуры и соотношение изомеров для исследуемых соединений **2**, **3**, **6**, **11**, **45**−**49** согласуются с литературными [26,27,29,35,37], исключение составляют данные для соединений **50** и **51**, содержащих CF_3 – группу. Литературный поиск 2-азидопиримидинов с фторалкильными заместителями в цикле показал, что опубликовано крайне мало журнальной и патентной информации [61,86−88]. Нашлись работы, в которых описываются тетразоло[1,5-*a*]пиримидины, содержащие CF_3–группу [25,38,76,89,90].

Так, в работе [90] говорится, что соединение **50** находится в тетразольных формах и не упоминается возможность азидо-тетразольного равновесия для этого соединения. Данные ИК– спектров, которые способны однозначно показать присутствие азидной группы, не приводятся. Также соединение **50** рас-

сматривалось в статье [25] как форма **50T** в $CDCl_3$, не способная таутомеризоваться. Авторы статьи [25] приписали эту форму соединению **50** на основании значения $^3J_{HH}$ = 4.9 Гц, которое характеризует аннелирование тетразола в сторону CF_3 − группы. В случае противоположного способа циклизации, авторы указывают, что значение этой константы должны лежать в диапазоне $^3J_{HH}$ = 6.9 – 7.3 Гц. Однако, авторы статьи не учли, что значение $^3J_{HH}$ = 4.9 Гц характерно и для азидной формы [29,30]. Данных ИК-спектроскопии для этого соединения в работе [25] нет, а приведенные параметры спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C полностью совпадают с нашими данными для формы **50A** в $CDCl_3$. Значения δ^{13}C указанные в статье [25] 163.2 (C5), 161.5 (C3a) и 157.7 (C7) м.д. свойственны именно для азидной формы. Для тетразольной формы **50T'** наши значения δ^{13}C в ДМСО-d_6 составили 138.9 (C7), 153.8 (C3a) и 154.5 (C5) м.д.

Соединение **51**, определенное нами как азид **51A** в $CDCl_3$, в работах [25,76] описывается как тетразол **51T**. Температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C в растворе $CDCl_3$, полученные нами для соединения **51A** и описанного в работе [76] как 7-(трифторметил)-5-(4-хлорфенил)тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (**51T**) совпадают. В работах Scapin и др. [25,88] соединению **51** приписывается структура тетразола по аналогии с незамещенным в фенильном кольце соединением **52.** Как утверждают авторы, структура **52T** подтверждается на основании значений δ^{15}N : 114.8, 237.13, 241.34, 252.39, 265.67 м.д., причем в статье не указывается стандарт отнесения δ^{15}N (нитрометан или жидкий аммиак) и в отнесении других сигналов ЯМР ^{15}N соединения **52** есть путаница в этих двух работах. Авторы, ссылаясь на работу Шестаковой [36], относят сигнал 114.8 м.д. к sp^3 гибридному атому азота N8, однако таких значений в работе Шестаковой нет, даже при учете перевода значений δ^{15}N от стандарта нитрометана к стандарту жидкого аммиака. Следует учитывать, что в работах [33,35−37] приводятся не все химические сдвиги азота, а только ^{15}N - меченные или взятые из двумерных спектров. Нами для соединения **50T'** были определены все δ^{15}N (таблица 16) 350 (N1), 407 (N2), 314 (N3), 271 (N4) и для sp^3 гибридного атома азота N(8) δ = 241 м.д. относительно жидкого аммиака. Для для α-атома азота азидной

группы в соединении **50A** нами определен δ ^{15}N 114 м.д. В работах [33,35−37] значения δ ^{15}N для α-атома азота в азидной группе не приводятся. Таким образом, значения порядка 114 м.д. характерны не для формы **T**, а для формы **A**.

В итоге мы пришли к выводу, что корректность определения структуры **50T** и **51T** в работах [81,90] и [25,76] соответственно вызывает сомнения.

3.2.2 Термодинамические и кинетические параметры таутомерии 2-азидопиримидинов

Процесс **T→ A** является эндотермическим. Это позволило при повышении температуры для соединения **11** зафиксировать уже трехкомпонентное равновесие **11T⇌ 11A⇌ 11T'** и измерить термодинамические и кинетические параметры таутомерии.

На рисунке 12 изображены температурные зависимости констант равновесия азидо-тетразольной таутомерии исследуемых 2-азидопиримидинов в ДМСО. Термодинамические параметры превращения **T→A** сведены в таблицу 22. На рисунке 13 графически представлены для наглядности изменения стандартной энергии Гиббса азидо-тетразольной таутомерии 2-азидопиримидинов.

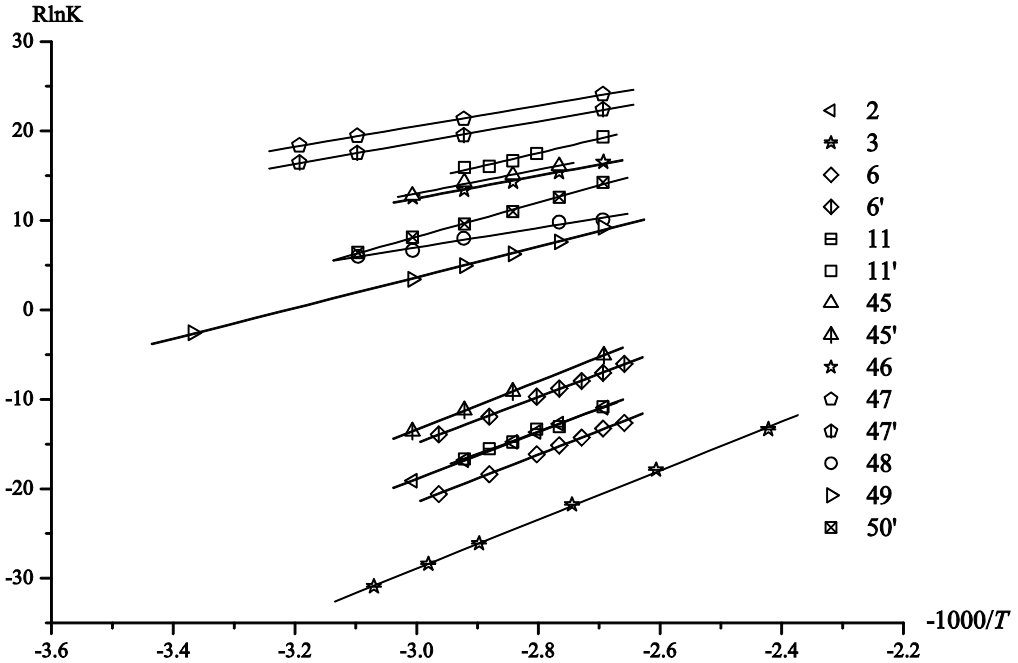


Рисунок 12 – Зависимость констант равновесия азидо-тетразольной перегруппировки **T→ A** от температуры в ДМСО-d_6, ' обозначено превращение T '→ A.

Таблица 22 − Термодинамические и кинетические параметры перегруппировки **T→A** в ДМСО-d_6.

Соединение	ΔH^0, кДж·моль$^{-1}$	ΔS^0, Дж·моль$^{-1}$· К$^{-1}$	ΔG^0_{298}, кДж·моль$^{-1}$	E_a кДж·моль$^{-1}$	lgA
2	26.1±0.3	59.6±0,8	8.3±0.4	118±1	15.9±0.2
6	24.9±0.9	54±2	9±1	116±3	15.6±0.5
6'	25.3±0.6	61±2	7.1±0.8	115±5	15.5±0.7
45	21±3	75±9	-1±2	92±2	13.6±0.3
45'	27.0±0.2	67.7±0.6	6.8±0.3	113±4	15.3±0.6
3	28.2±0.5	56±1	11.5±0.6	110±1	14.7±0.2
11	25±1	56±4	8±1	116±1	15.6±0.2
11'	16±1	62±4	-2±1	77±4	11.4±0.5
46	12.6±0.7	50±2	-2.3±0.9	74±4	10.8±0.6
47	11.5±0.2	54.9±0.7	-4.8±0.3	92±2	13.6±0.3
47'	11.9±0.3	54.5±0.8	-4.3±0.4	96±2	14.2±0.3
48	10.9±0.9	40±2	-1±1	88±3	12.8±0.4
49	17.2±0.3	55.3±0.9	0.7±0.4	80±4	11.8±0.6
50'	19.4±0.4	66±1	-0.3±0.1	131.6±0.6	18.9±0.1

' обозначено превращение T '→ A

Перегруппировка тетразоло[1,5-*a*]пиримидинов в 2-азидопиримидины является эндотермической, величина энтальпии перехода составляет порядка 10−28 кДж·моль$^{-1}$ (таблица 22) и практически совпадает с данными для 4-азидопиримидинов (таблица 13 и 14) . При введении фенильных заместителей в положения 4(6) пиримидинового цикла энтальпия реакции уменьшается практически в 2 раза: от 26.1±0.3 для незамещенного 2-азидопиримидина (**2**) до 12.6 ± 0.7 кДж/моль в случае 2-азидо-4,6-дифенилпиримидина (**46**). Изменение природы *n*-заместителей в фенильном радикале (F-, MeO-) не приводит к существенным изменениям в параметре ΔH^0.

Процесс таутомерии характеризуется высоким энтропийным фактором 50−75 Дж·моль$^{-1}$·К$^{-1}$. При аннелировании тетразольного кольца в сторону фенильного заместителя энтропийный фактор превышает энтальпийный, что приводит к преобладанию азидной формы (ΔG^0_{298}<0, таблица 22).В случае 2-азидо-4-(4-метоксифенил)-пиримидина (**45**), доля тетразола, циклизующегося в

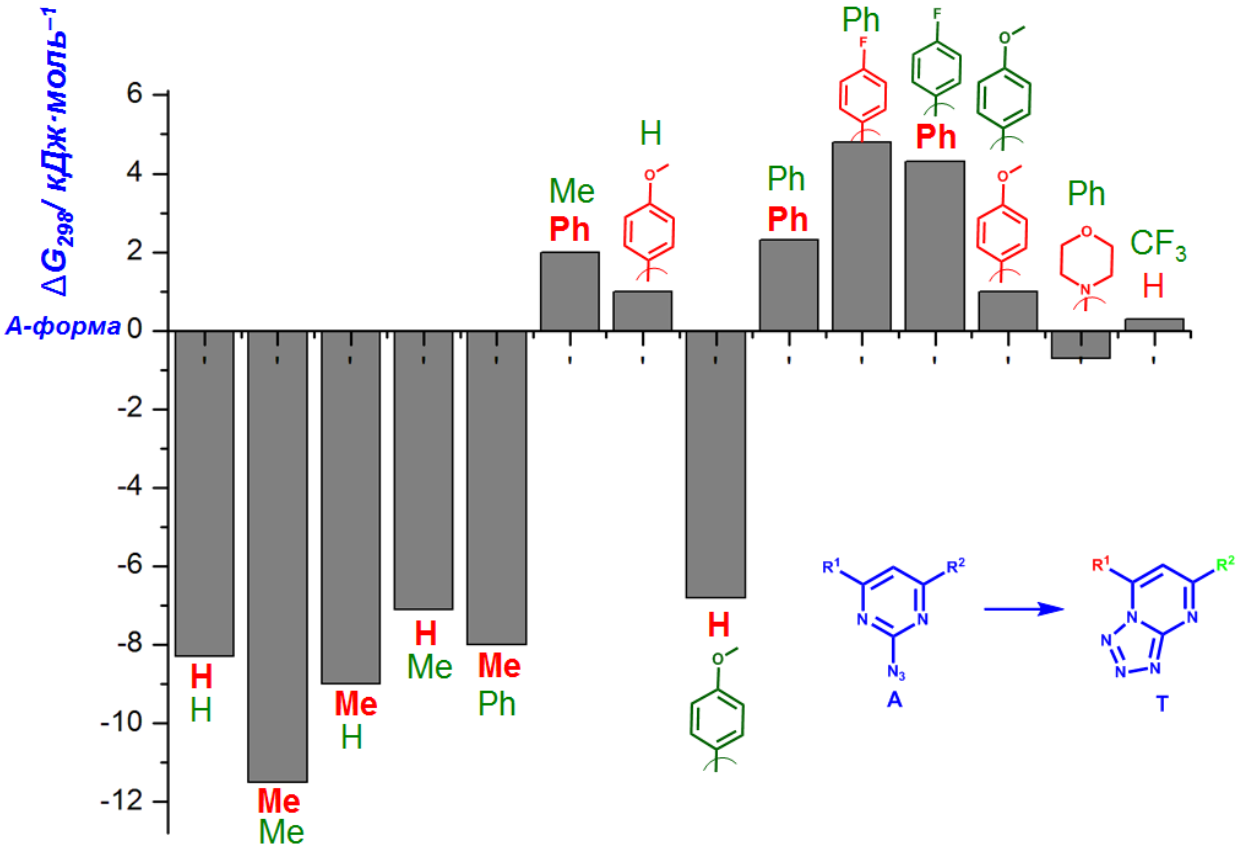


Рисунок 13 – Графическое сравнение изменений стандартной энергии Гиббса азидо-тетразольной таутомерии 2-азидопиримидинов. На нулевой энергии условно расположена азидная форма. Красным цветом выделены заместители в сторону которых идет аннелирование тетразольного кольца.

сторону протона 91 %, намного превышает содержание азида 6 %, а другого тетразола оказывается только 3% (рисунок 13). Это согласуется с фактом стабилизации тетразола донорными заместителями. Они повышают отрицательный заряд на пиримидиновых атомах азота, что облегчает замыкание тетразольного цикла. Фенильный заместитель оказывает стерические затруднения, что препятствует аннелированию тетразольного цикла в его сторону. В случае соединения **49** формы **T'** немного больше (57 %) чем азидной. В этом случае сказывается отталкивающее влияние неподеленной электронной пары атома N морфолина.

Влияние сильной электроноакцепторной CF_3–группы в соединении **50** также приводит к превышению энтропийного фактора над энтальпийным, что влечет преобладание 68% азидной формы **50A** в растворе ДМСО.

Зарегистрированные спектры ЯМР при повышенных температурах показали незначительную зависимость формы линии от температуры, что указывает на медленное протекание азидо-тетразольной таутомерии в шкале времени ЯМР. Было обнаружено, что при температуре ≥ 50 °С исследуемая таутомерия становится достаточно быстрой, чтобы в спектре EXSY появились обменные кросс-пики. Это позволило применить метод EXSY для вычисления констант скоростей исследуемой таутомерии. На рисунке 14 представлены зависимости констант скоростей от температуры перехода **T→A**. Активационные параметры азидо-тетразольной таутомерии приведены в таблице 23. Из рисунка 14 видно, что исследуемые процессы по кинетическим параметрам разделяются на 2 серии, из которых выбивается таутомерный процесс 2-азидо-4-трифторметилпиримидина (**50**). Первая серия − это превращения **T→A** для соединений **2**, **6**, **3** и **11** и превращения **T'→A** для соединений **6** и **45**. Из анализа данных таблицы 22 следует, что для этой серии значения E_a лежат от 110 до 118 кДж·моль$^{-1}$, а величины lgA составляют порядка 15. В эту серию входят превращения тетразолов, незамещенных в 7-положении (соединения **2T**, **6T' и 45T'**), либо аннелированных в сторону Ме-группы (соединения **6T**, **3T и 11T**).

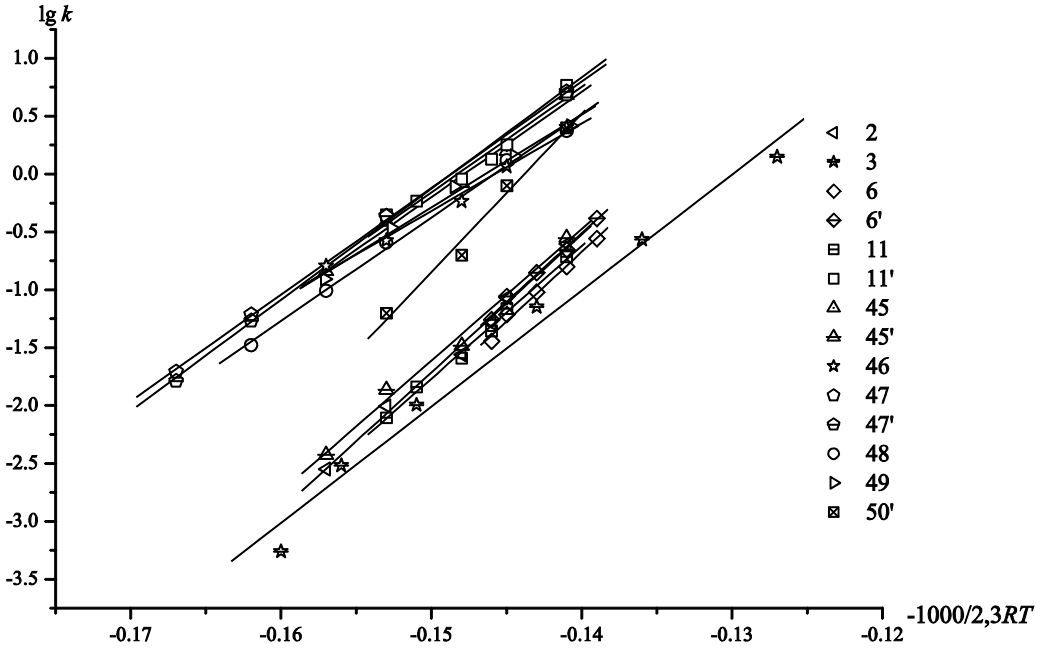


Рисунок 14 – Зависимость констант скоростей азидо-тетразольной перегруппировки в ряду 2-азидопиримидина **T→ A** в ДМСО-d_6 от температуры в координатах уравнения Аррениуса, ' обозначено превращение T '→ A.

Вторая серия − это переходы **T→A** для соединений **45**, **46**, **47** и **48**, а также **T'→A** для соединений **11, 47** и **49**. Для них величина энергии активации лежит в диапазоне 74 − 96 кДж·моль$^{-1}$, а величины lgA от 10 до 14. Во второй серии превращений участвуют тетразолы, аннелированные в сторону фенильного заместителя (соединения **45T**, **11T'**, **46T**, **47T**, **47T'**, **48T**, **49T'**).

На рисунке 15 графически представлены величины энергий активации превращения тетразольной формы в азидную. По этому рисунку видно, что 7-Ph-замещенные тетразолопиримидины имеют более низкую энергию активации при переходе в азидную форму.

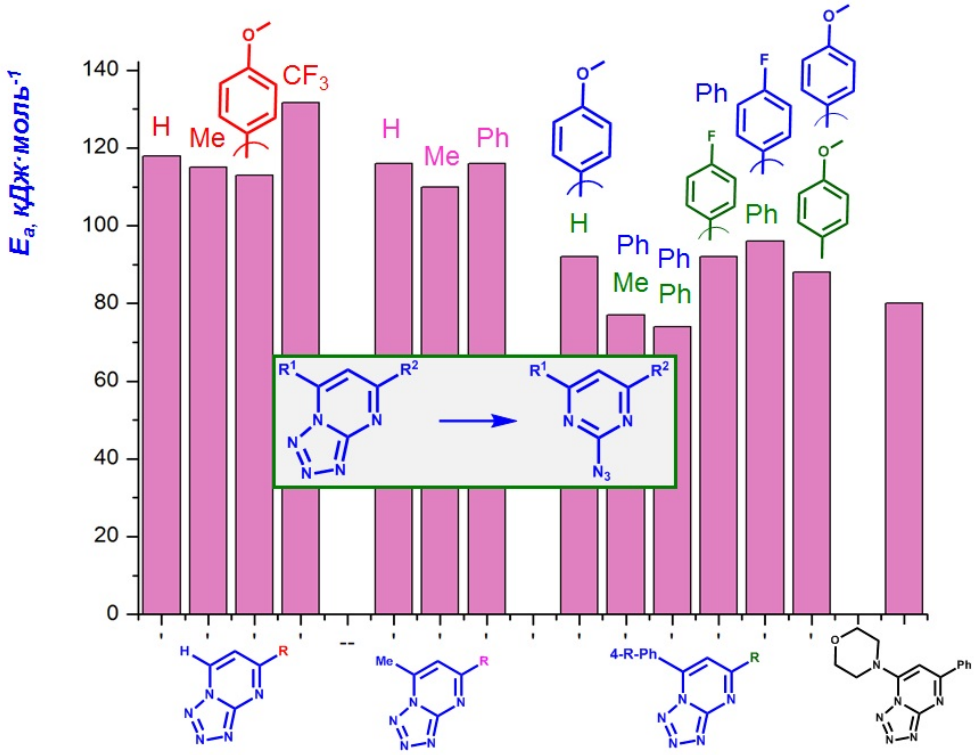


Рисунок 15 − Графическое сравнение энергий активации превращения тетразольной формы в азидную для исследуемых таутомерных систем в ряду 2-азидопиримидинов. Исследуемые превращений разделены на серии в зависимости от строения тетразола: незамещенный в положении 7; 7-Me-замещенный; 7-Ph-замещенный.

Таким образом, введение фенильного заместителя в 7-положение тетразолопиримидина снижает E_a и lgA перехода **T→A** и приводит к ускорению азидо-тетразольной таутомерии. Аналогичная ситуация наблюдалась в 4-азидопиримидинах. В случае 5-(4-метоксифенил)-7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидина (**42**), имеющего фенильные заместители в 5 и 7 положении акти-

вационный барьер в ДМСО снижался до 93±1 кДж·моль$^{-1}$ по сравнению с 5-метил-7-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидином (**40**) (111.4±0.8 кДж·моль$^{-1}$) и 7-(трифторметил)-5-фенилтетразоло[1,5-*c*]пиримидином (**43**) (117±2 кДж·моль$^{-1}$).

Для процесса превращения 5-(трифторметил)[1,5-*a*]тетразолопиримидина в 2-азидо-4-трифторметилпиримидин (**50**) были определены более высокие величины E_a = 131.6 ± 0.6 кДж·моль$^{-1}$ и lgA = 18.9 ± 0.1 [72] по сравнению с процессами для других соединений.

Таким образом, доказано строение и проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР рассматриваемых соединений **2**, **3**, **6**, **11** и **45**−**51**. Получены термодинамические характеристики азидо-теразольного равновесия для 4,6-производных-2-азидопиримидинов. Показано, что энтальпия процесса перехода тетразола в азид уменьшается при введении фенильных заместителей в положения 4(6) пиримидинового кольца. При циклизации в сторону фенильного заместителя энтропийный фактор превышает энтальпийный, что приводит к преобладанию азидного таутомера, хотя превращение тетразольной формы в азидную является эндотермическим [75].

Из спектров NOESY/EXSY определены константы скорости таутомерных превращений в широком диапазоне температур и найдены кинетические параметры. Установлено, что присутствие фенильных заместителей в положении 4(6) пиримидинового кольца способствует ускорению таутомерных процессов [75], в то время как электроноакцепторная CF_3-группа в этих положениях оказывает противоположное влияние, увеличивая активационный барьер.

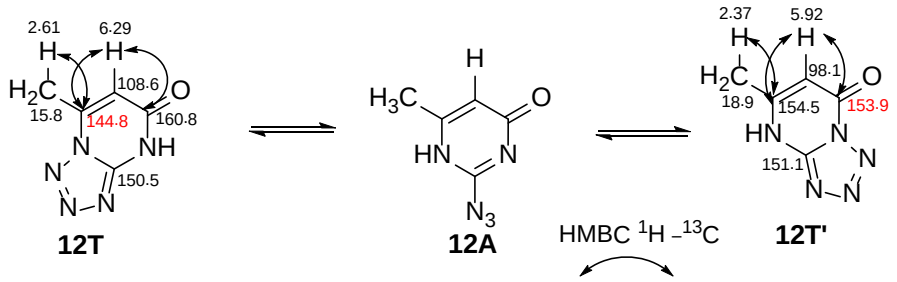
ГЛАВА 4 . ИЗОМЕРИЯ 2-АЗИДОПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНОВ.

В настоящей части работы проанализирована изомерия 2-азидо-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она (**12**) и 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-она (**53**) [91] в сопоставлении с данными литературы. Эти пиримидиноны являются предшественниками азидохлорпиримидинов, которые менее изучены, чем другие аналогичные азааромaтические соединения, но обладают широкими синтетическими возможностями.

В работе [92] методами ИК - спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^{1}H установлено, что соединение **12** находится в оксо-форме, в ТФК обнаружена только азидная форма **12A**, а в растворе в ДМСО-d_6 первоначально наблюдается форма **12T**, а через 24 ч — равновесие двух тетразольных форм **12T**⇌**12T'** (схема 25). Эти же изомеры обнаружены и в твердых остатках, полученных упариванием соответствующих растворов, однако после их перекристаллизации из этанола вновь наблюдается в основном изомер **12T**.

Недавно [35,36] опубликованы данные РСА для соединения **12T**, а синтез ^{15}N-меченого по γ-положению азидной группы соединения **12A** позволил подробно исследовать азидо-тетразольное равновесие в ДМСО-d_6 и в смеси ДМСО-d_6–ТФК методами спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N. Однако, факт обнаружения двухкомпонентного равновесия ^{15}N-**12T** (92%) ^{15}N-**12T'** (8%) в растворе в ДМСО-d_6 сразу после растворения не совпадал с данными работы [92], где первоначально наблюдалась только форма **12T** после перекристаллизации. Было выдвинуто предположение, что это связано с методикой выделения со-

Схема 25



единения ^{15}N-**12**, так как в работах [35,36] не указана перекристаллизация продукта после упаривания растворителя, поэтому Николаенковой Еленой Борисовной был синтезирован немеченый азид **12** по методике работ [35,36].

Таблица 23 – Данные спектроскопии ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) по азидо-тетразольному равновесию различных образцов соединения **12**.

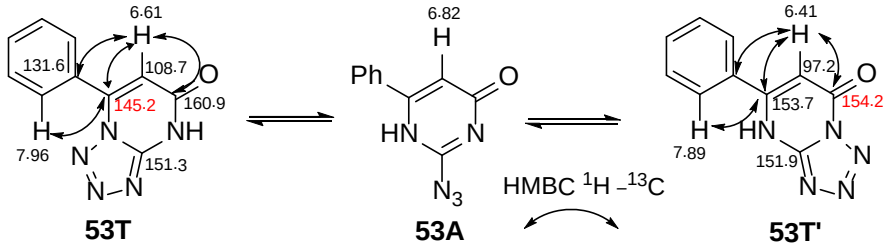
Условия регистрации спектра	Соотношение изомеров **T** : **T'**
Образец, выделенный из кислого раствора	
Сразу после растворения	73:27
Через 21 ч после растворения	57:43
Через 5 суток после растворения*	49:51
Образец, перекристаллизованный из этанола	
Сразу после растворения	99: 1
Через 23 ч после растворения	82:18
Через 10 суток после растворения[a]	49:51

[a]Состояние равновесия

В спектре ЯМР ^{1}H, зарегистрированном сразу после растворения в ДМСО-d_6 продукта **12**, выделенного из кислого раствора, также наблюдались два тетразольных изомера — **12T** (73%) и **12T'** (27%), а в равновесных условиях их соотношение практически идентично приведенному в работах [35,36] (таблица 23). После перекристаллизации соединения **12** из этанола в спектре ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) также наблюдались сигналы тетразольных изомеров **12T** и **12T'**, а их соотношение непосредственно после растворения совпадает с данными, приведенными в работе [92] (таблица 23). Строение изомеров определяли на основании анализа корреляционных спектров ^{1}H–^{13}C HMBC и ^{1}H–^{13}C HSQC (схема 25). Полученные нами параметры спектров ЯМР для соединений **12T** и **12T'** согласуются с литературными данными (таблица 8).

Для соединения **53** была исследована его азидо-тетразольная таутомерия методами спектроскопии ИК и ЯМР ^{1}H и ^{13}C и структура в кристаллическом состоянии методом РСА с учетом полученных выше данных для соединения **12** (схема 26). В ИК-спектре (KBr) соединения **53**, перекристаллизованного из этанола, отсутствовали характеристические полосы поглощения азидной группы и наблюдались интенсивные полосы поглощения в области 1724 − 1680 см$^{-1}$. Из этих данных было предположено, что соединение **53** в кристаллическом состоянии находится преимущественно в тетразольной форме **53T'**. В спектре ЯМР

Схема 26



^{1}H соединения **53**, зарегистрированном сразу после растворения в ДМСО-d_6, наблюдались сигналы двух таутомеров в соотношении 26 : 74 (таблица 24). Анализ корреляционных спектров ^{1}H—^{13}C HMBC и ^{1}H—^{13}C HSQC позволил отнести наблюдаемые сигналы к таутомерам **53T** и **53T'** (схема 26). Основным критерием для такого отнесения стало различие между химическими сдвигами атомов углерода C=O-группы тетразольных форм **53T** и **53T'**. Так, химический сдвиг δC=O для таутомера **53T** составил δ 160.8 м.д., а для таутомера **53T'** – δ 153.9 м.д., что хорошо согласуется с данными литературы [36] для метильных аналогов **12T** и **12T'**. В спектрах ЯМР ^{1}H соединения **53**, зарегистрированных после выдержки, наблюдается медленное увеличение содержания тетразольной формы **53T'** (таблица 24). Переход между тетразолами **53T'** и **53T** возможен только через азидный таутомер **53A** (схема 26), сигналы которого не были обнаружены в спектре ЯМР ^{1}H из-за его низкой концентрации. Простой способ сместить равновесие в сторону азидной формы — применить менее полярный растворитель. Однако в случае соединения **53** попытка зарегистрировать форму **53A** в менее полярном $CDCl_3$ не удалась из-за плохой растворимо-

Таблица 24 – Данные спектроскопии ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) по азидо-тетразольному равновесию различных образцов соединения **53**.

Условия регистрации спектра	Соотношение изомеров **A** : **T** : **T'**
Образец, перекристаллизованный из этанола	
Сразу после растворения	0 : 26 : 74
Через 3 ч после растворения	0 : 19 : 81
Через 13 ч после растворения*	0 : 12 : 88
Образец, выделенный из кислого раствора	
Сразу после растворения	10 : 82 : 8
Через 20 мин после растворения	12 : 74 : 14
Через 16 ч после растворения	2 : 12 : 86
Через 41 ч после растворения[a]	0 : 12 : 88

[a]Состояние равновесия

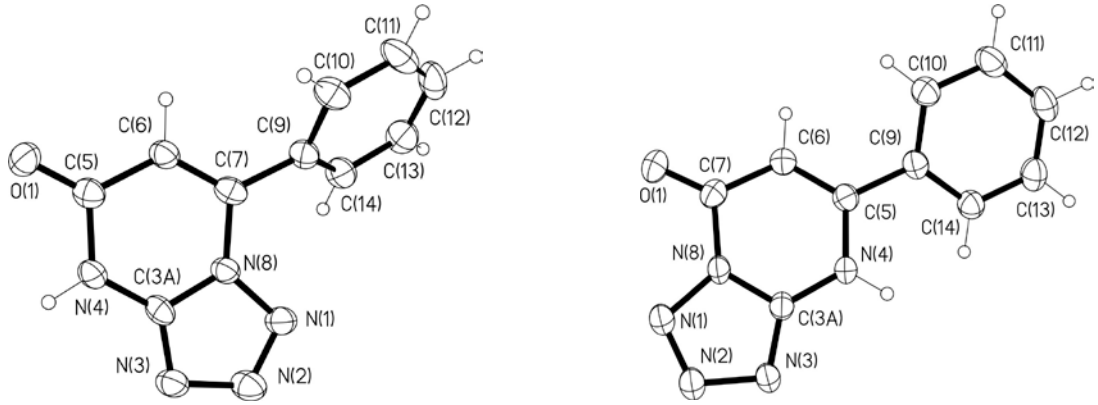
сти соединения. Хорошо известно, что процесс перехода тетразольного таутомера в азидный является эндотермическим и повышение температуры стабилизирует азидную форму. Для обнаружения таутомера **53A** были зарегистрированы спектры ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) соединения **53** при повышенной температуре (таблица 25). Действительно, при 97 °C в спектре был обнаружен уширенный синглетный сигнал при δ 6.82 м.д., который был отнесен к протону H5 азида **53A**. При понижении температуры до комнатной сигнал исчезал. Сигналы азидной формы **53A** также наблюдались в спектрах соединения **53**, выделенного из слабокислой реакционной смеси. В ИК-спектре (KBr) присутствует интенсивная полоса поглощения азидо-группы при 2147 см$^{-1}$ и интенсивная полоса при 1649 см$^{-1}$, характерная для амидной группы. Это позволяет предположить, что соединение **53** в твердом состоянии находится в азидной форме **53A** и в тетразольной форме **53T**. В спектре ЯМР ^{1}H, зарегистрированном непосредственно после растворения соединения **53** в ДМСО-d_6, преобладающим оказался таутомер **53T** (соотношение таутомеров **53A** : **53T** : **53T'** = 10 : 82 : 8). Через 41 ч система пришла в равновесное состояние с соотношением форм **53T** : **53T'**, равным 12 : 88 (таблица 24). Таким образом, таутомерный состав соединения **53** в твердом состоянии зависит от способа его выделения.

Таблица 25 – Данные спектроскопии ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) по содержанию азидной и тетразольной форм соединения **53** при различных температурах

T, °C	Соотношение изомеров **A** : **T** : **T'**
23	0 : 12 : 88
66	5 : 15 : 80
97	8 : 16 : 76

Следует отметить, что сигналы протона H6 в спектрах ЯМР ^{1}H, а также сигналы атомов углерода C6, C5 и C3a в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **53T** и **53T'** уширены. Причиной уширения является прототропная таутомерия, характерная для аналогичных соединений. При подкислении среды ТФК наблюдаемый обмен подавляется.

Структуры соединений **53T** и **53T'** Подтверждены методом РСА (рисунок 16).



а) *б*)

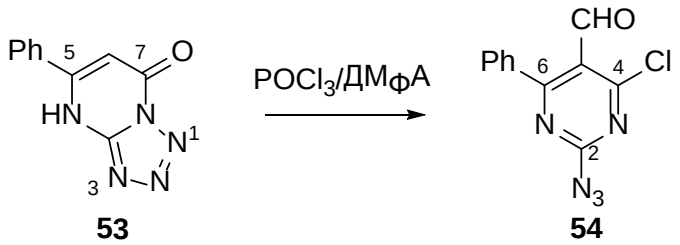
Рисунок 16 − Молекулярное строение тетразолопиримидинонов **53T** (*а*) и **53T'** (*б*).

Таким образом, при исследовании структуры 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-она (**53**) методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C и РСА найдено, что изомерный состав соединения **53** в твердом состоянии зависит от способа его выделения. В случае выделения соединения **53** из слабокислого водного раствора в спектре ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), зарегистрированном сразу после растворения, наблюдается равновесие **53T**⇌ **53A** ⇌**53T'**, а в равновесном состоянии − **53T**⇌**53T'**. В спектре ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) соединения **53**, перекристаллизованного из этанола, наблюдается равновесие **53T**⇌**53T'**. Согласно спектрам ЯМР ^{1}H соединения **53**, зарегистрированным после выдержки, с течением времени происходит медленная трансформация тетразольной формы **53T** в форму **53T'**, которая возможна только через азидный изомер **53A**, сигналы которого не наблюдаются в спектре, полученном при комнатной температуре, из-за его низкой концентрации. Азидная форма **53A** была обнаружена в спектрах ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6) соединения **53**, зарегистрированных при повышенной температуре. Структура соединений **53T** и **53T'** подтверждена данными РСА.

ГЛАВА 5 . ПРЕВРАЩЕНИЯ В ДМСО 2-АЗИДО-6-ФЕНИЛ-4-ХЛОРПИРИМИДИН-5-КАРБАЛЬДЕГИДА.

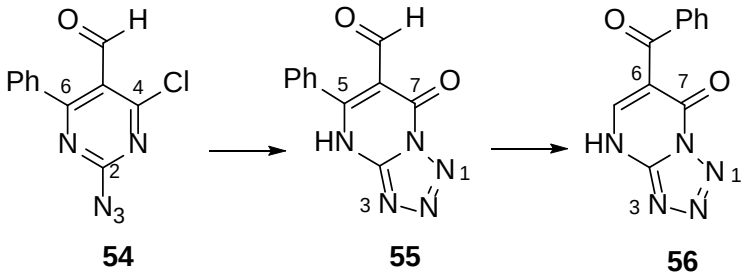
2-Азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**54**) – это представитель гетерофункциональных 2-азидо-4(6)-хлорпиримидинов, содержит разные функциональные группы, что открывает широкие синтетические возможности его дальнейшего использования. Соединение **54** синтезировано Николаенковой Е.Б из соединения **53** в условиях реакции Вильсмейера-Хаака (схема 27) [93,94].

Схема 27



В этой главе описана каскадная реакция соединения **54** в растворе ДМСО, первоначально стимулированная азидо-тетразольным равновесием [78]. Эта реакция включает в себя замещение атома хлора в 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегиде (**54**) на гидрокси-группу с образованием 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида (**55**) и последующую изомеризационную рециклизацию соединения **55** в 6-бензоил-тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**56**) (схема 28).

Схема 28



Карбальдегид **54** в теории способен проявить азидо-тетразольную таутомерию, но экспериментально это не обнаружено. Возможное образование даже

следов тетразольной формы в среде ДМСО будет облегчать нуклеофильное замещение атома хлора на гидрокси-группу (тетразольная группа, являясь более электроноакцепторной по сравнению с азидной группой, в большей степени способствует атаке нуклеофила).

5.1 Структура 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида и продуктов его превращения в ДМСО.

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что соединение **54** в растворе $CDCl_3$ находится в азидной форме, о чем свидетельствуют характеристические сигналы в пиримидиновом цикле δ_C 162.6, 163.0 и 172.3 м.д [29]. В ИК-спектре, (KBr) присутствуют интенсивные полосы поглощения азидо-группы при 2160 и 2129 $см^{-1}$. Строение соединения **54** в кристаллической фазе подтверждено методом РСА (рисунок 17). Длины связей азидопиримидина **54** близки к аналогичным величинам для 2,4,6-триазидо-5-метилпиримидина [95]. Фенильная группа вывернута из плоскости остова – межплоскостной угол равен 44.2(1)º. Альдегидная группа немного вывернута из плоскости остова (торсионный угол O(1)C(7)C(5)C(4) 33.0(3)º), а азидогруппа практически лежит в плоскости (угол N(1)C(2)N(2)N(4) — 1.6(3)º).

В спектре ЯМР ^1H раствора карбальдегида **54** в более полярном ДМСО-d_6, зарегистрированном при комнатной температуре сразу после растворения, фик-

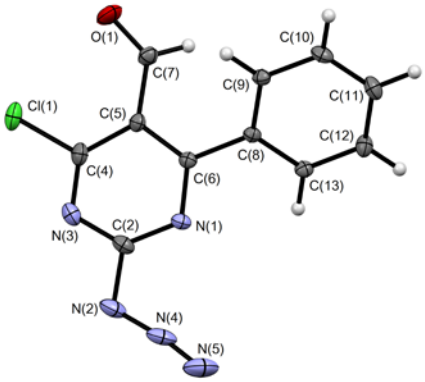


Рисунок 17 − Молекулярное строение 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида (**54**).

сировалась только азидная форма соединения **54** с сигналом альдегидной группы δ_H 9.95 м.д. Однако при повторной регистрации спектра через час после растворения наблюдали появление нового сигнала с δ_H 9.69 м.д. и интенсивностью 6%, а также следы соединения с сигналом δ_H 8.57 м.д. При этом химический сдвиг сигнала воды с течением времени смещался в слабое поле и уширялся, что косвенно указывало на подкисление среды. Еще через 22 часа содержание исходного соединения составило 14%, а продуктов 57 и 29 % (рис. 18). Полное исчезновение сигналов исходного соединения **54** было достигнуто через двое суток. В масс-спектре реакционной смеси регистрировался пик молекулярного иона с *m/z* 241.1. Это позволило предположить замещение атома хлора на ОН-группу в продуктах реакций так, как используемый ДМСО-d_6 был неабсолютный (мольное отношение соединения **54** к воде, присутствующей в ДМСО-d_6, составило 1:5).

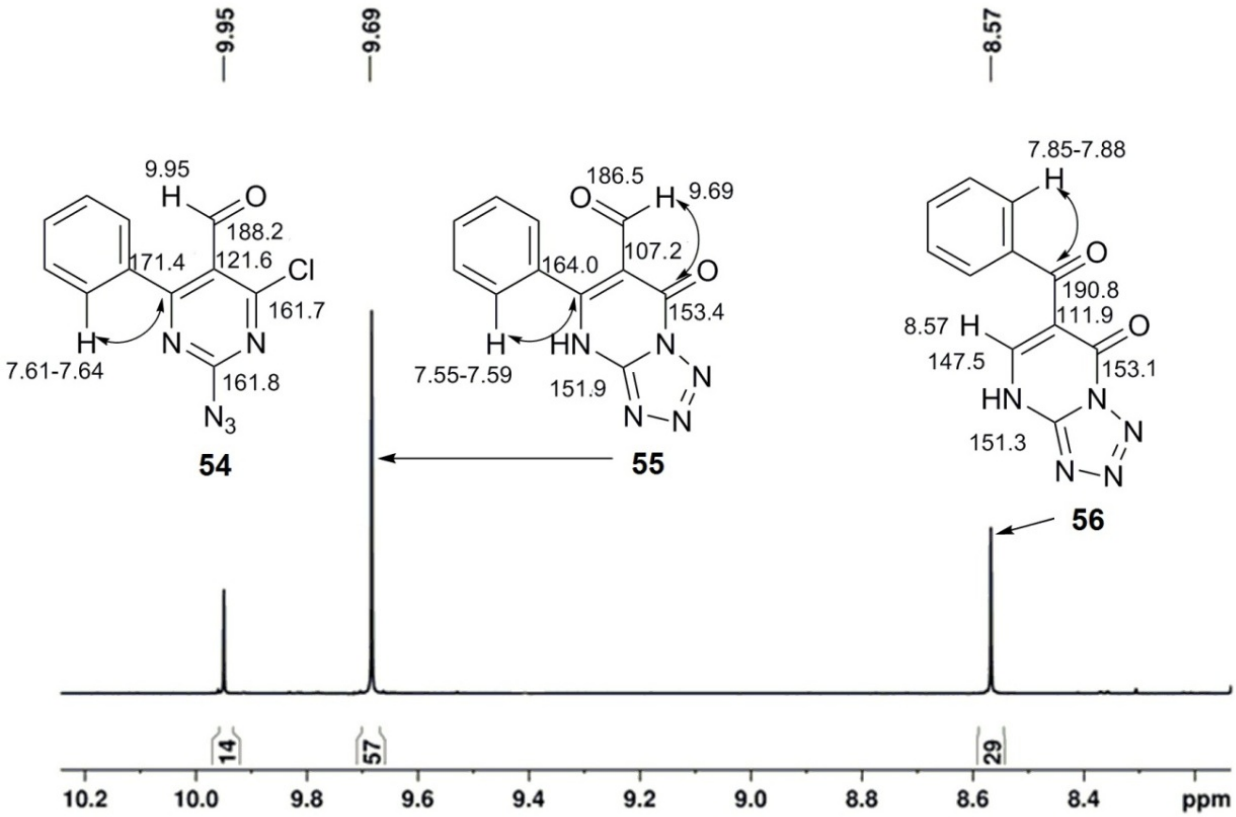


Рисунок 18 – Фрагмент спектра ЯМР ^{1}H 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида (**54**) в ДМСО-d_6, зарегистрированный после 22 часов выдерживания, отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H, ^{13}C, а также основные корреляции в двумерных спектрах ^{1}H–^{13}C HMBC для соединений **54**, **55** и **56.**

Новые соединения были идентифицированы как 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (**55**) и 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**56**) (рисунок 18). Отсутствие в ИК-спектре полос, характеризующих азидный фрагмент, и наличие кросс-пика в корреляционном спектре $^{1}H-^{13}C$ HMBC между сигналом $\delta_{H(o\text{-}Ph)}$ 7.55−7.59 м.д. и слабопольным сигналом углерода $\delta_{C(5)}$ 164.0 м.д. для соединения **55** согласуются с наличием в его структуре тетразольного фрагмента, аннелированного в сторону окси-группы. При циклизации тетразола в противоположную сторону ароматические протоны должны были коррелировать с сигналом $\delta_C \sim 145$ м.д. (сравнить со схемами 25 и 26). Проведенный рентгеноструктурный анализ подтвердил структуру соединения **55** (рисунок 19). Длины связей тетразолопиримидина **55** близки к аналогичным величинам для 5-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-она [91]. Угол между плоскостями остова и фенильным фрагментом для двух независимых молекул **55** равен 48.2(1) и 51.3(1)°. Альдегидная группа немного выходит из плоскости остова (торсионный угол O(2)C(14)C(6)C(7) 18.8(3) и -28.0(3)º).

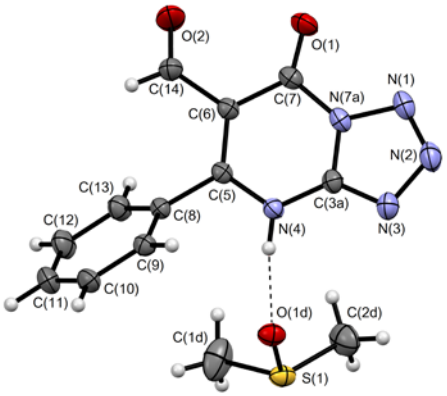


Рисунок 19 − Молекулярное строение 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида (**55**) (ДМСО сольват, показана одна из двух независимых молекул).

В ИК-спектре соединения **56** отсутствуют полосы, отвечающие азидным фрагментам, что подтверждает его существование в тетразольной форме.

Аннелирование тетразольного кольца в соединении **56** происходит в направлении оксо-группы, что подтверждается сигналом $\delta_{C(7)}$ при 153.1 м.д. Если бы циклизация происходила в противоположном направлении, этот сигнал имел бы химический сдвиг около 160 м.д. [29]. Основным критерием, подтверждающим связь бензольного кольца с оксо-группой в соединении **56**, является кросс-пик в корреляционном спектре $^{1}H-^{13}C$ HMBC между сигналами $\delta_{H(o\text{-}Ph)}$ 7.85−7.88 м.д. и δ_C 190.8 м.д. (см. рисунок 18).

Важно отметить, что в соединении **56** атом водорода с δ_H 8.57 м.д. непосредственно связан с углеродным атомом, имеющим δ_C 147.5 м.д., в то время как в соединении **55** атом водорода с δ_H 9.69 м.д. связан с альдегидным углеродом, который имеет δ_C 186.5 м.д. Это подтверждается соответствующими кросс-пиками в спектре $^{1}H-^{13}C$ HSQC.

5.2 Изучение перегруппировки 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегида методом ^{13}C изотопного мечения.

Исходя из изложенного выше, было сделано предположение о том, что в растворе неабсолютного ДМСО в соединении **54** происходит замещение атома хлора на ОН-группу с образованием карбальдегида **55**. Известно, что подобное замещение в растворе ДМСО в мягких условиях наблюдалось в хлорбензодиазинах, содержащих атом хлора в активных положениях [96]. Далее соединение **55** претерпевает перегруппировку в бензоильное производное **56**.

Для подтверждения выдвинутого предположения был реализован синтез промежуточного карбальдегида **55** и осуществлена его перегруппировка в бензоилпиримидинон **56** (схема 28). Продукт **56** также был получен непосредственно из соединения **54** без выделения промежуточного карбальдегида **55**[‡]. Установлено, что образующаяся на первой стадии соляная кислота играет каталитическую роль в дальнейшей перегруппировке, поскольку при синтезе продукта **56** из промежуточного оксопроизводного **55** реакция в отсутствии HCl не

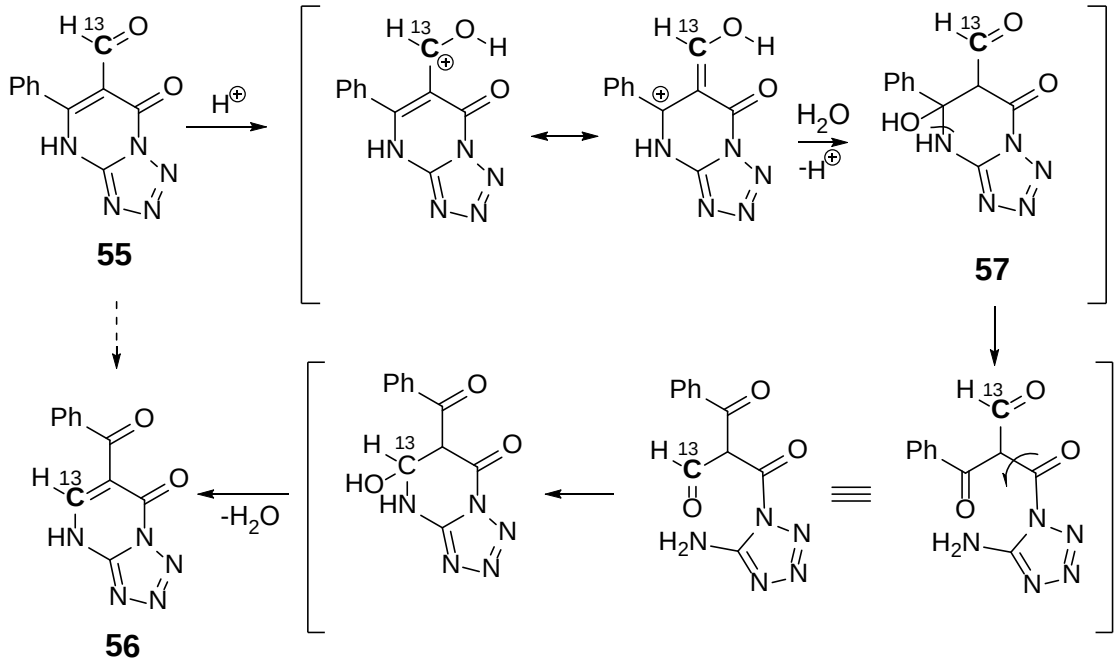
[‡] Синтез проводила Николаенкова Е.Б.

идет. Для ускорения образования продуктов **55** и **56** реакции проводили при 60°С, а для осуществления перегруппировки добавляли воду.

Следует отметить, что замену атома хлора на оксо-группу в соединении **54** удалось осуществить исключительно в растворе высокополярного ДМСО, тогда как в менее полярных растворителях (ДМФА и CH_3CN) замещение не наблюдалось.

Предложен вероятный путь перегруппировки карбальдегида **55** в бензоилпиримидинон **56** (схема 29). Подобные перегруппировки остаются одним из эффективных методов модификации разнообразных гетероциклических систем [97−103], когда одной из стадий процесса является ковалентная гидратация [104−106]. Сильные акцепторные заместители благоприятствуют осуществлению этой реакции, катализируемой кислотами. Так, наличие трех сильных акцепторных групп в структуре соединения **55** и присутствие HCl в реакционной среде способствуют ковалентной гидратации. Поэтому после протонирования, которое предпочтительно идет по атому кислорода альдегидного фрагмента [107], образуется гидрат **57**. В дальнейшем он подвергается раскрытию цикла по связи C-NH с последующей рециклизацией в продукт **56**.

Схема 29



Для подтверждения этого пути перегруппировки проведен синтез ^{13}CO−меченого 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида (**54***) в ^{13}CO−меченом ДМФА по схеме 27 и исследованы его превращения в ДМСО-d_6 методом спектроскопии ЯМР.

На рисунках 14 и 15 представлены изменения, связанные с трансформацией соединения **54***. Первоначально зарегистрировали спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C сразу после растворения в сухом ДМСО-d_6 при комнатной температуре. Полученные спектры ЯМР ^{13}C-меченого соединения **54*** подтвердили введение изотопа ^{13}C в альдегидную группу. Так, в спектре ЯМР ^{1}H наблюдался дублетный сигнал протона альдегидной группы при 9.96 м.д. с $^1J_{CH}$ = 190 Гц (составляющие дублета 9.80 и 10.12 м.д.) (рисунок 20) В спектре ЯМР ^{13}C отмечены дублетные сигналы δ_{C5} 121.5 м.д. с $^1J_{CC}$= 57 Гц, δ_{C6}171.3 м.д. с $^2J_{CC}$=3.6 Гц и δ_{C4} 161.6 м.д. с $^2J_{CC}$=1.4 Гц (рисунок 21). Наблюдаемые расщепления обусловлены взаимодействием с магнитоактивным ядром ^{13}C. Высокая интенсивный сигнал с δ_C 188.0 м.д. указывает на обогащенное содержание изотопа ^{13}C в альдегидной группе.

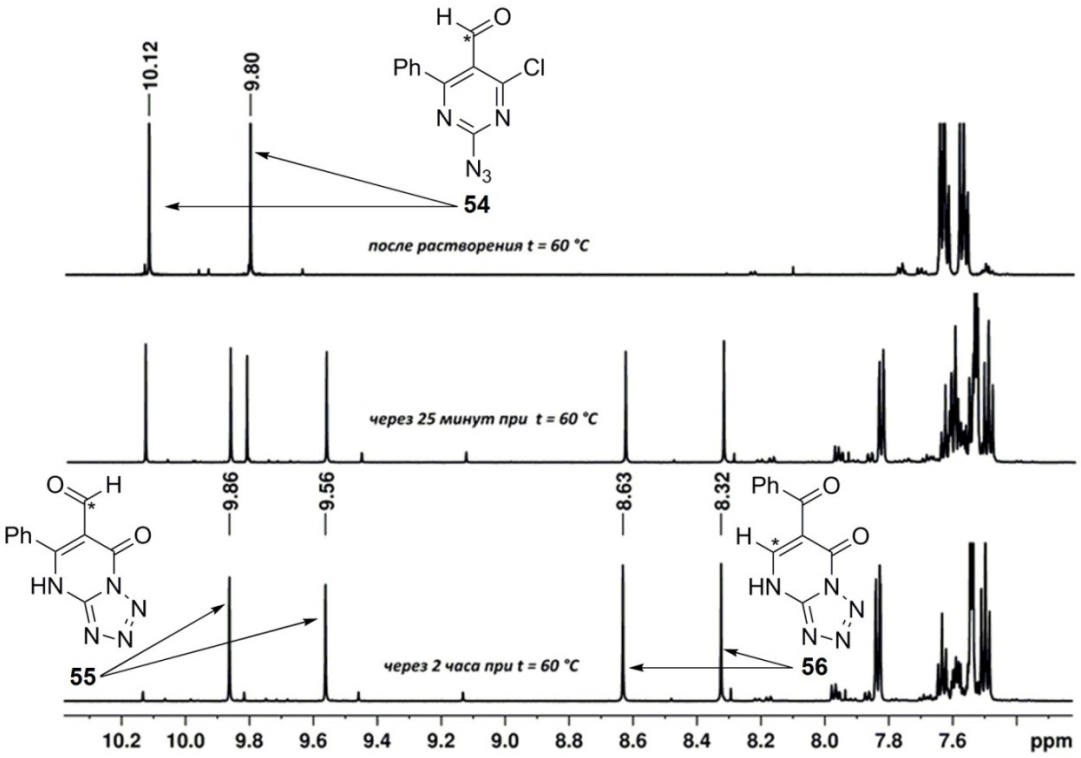


Рисунок 20 − Динамика изменения спектра ЯМР ^{1}H при трансформациях соединения **54*** в ДМСО-d_6.

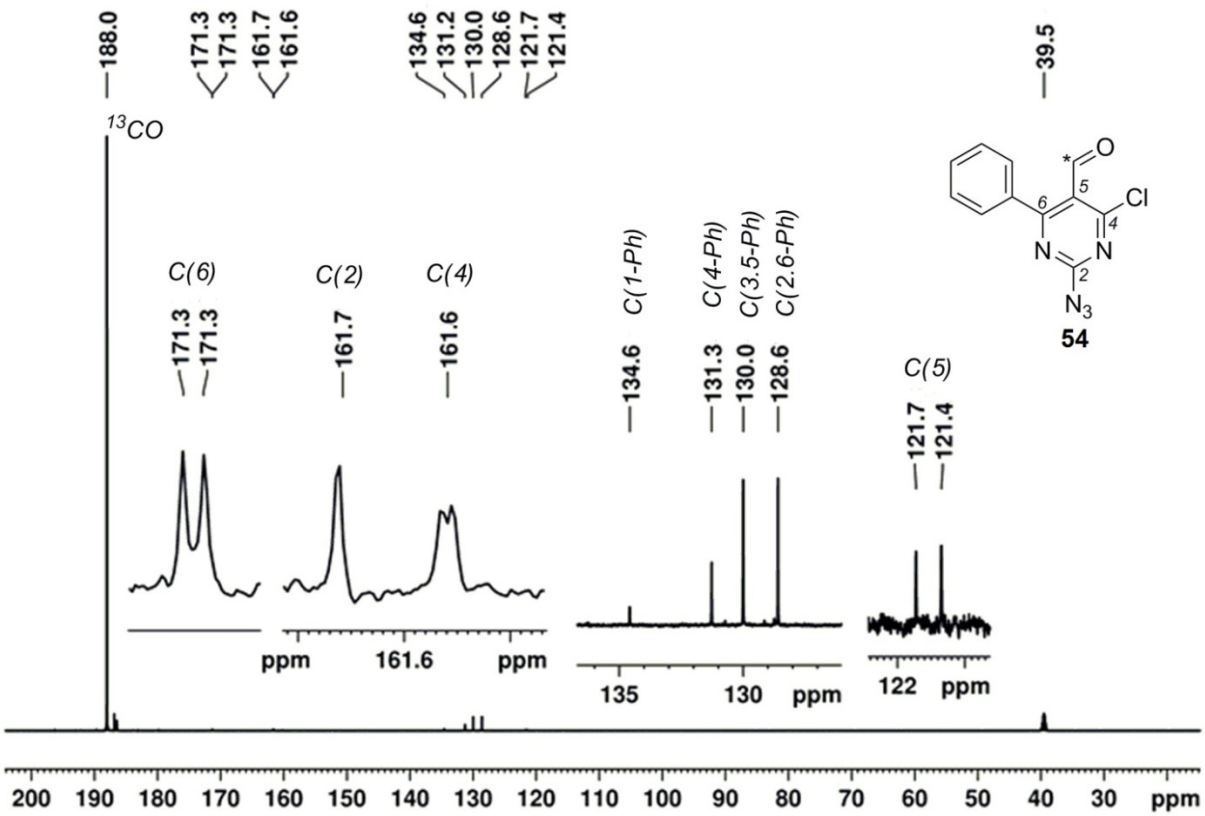


Рисунок 21 − Спектр ЯМР ^{13}C карбальдегида **54*** в ДМСО-d_6.

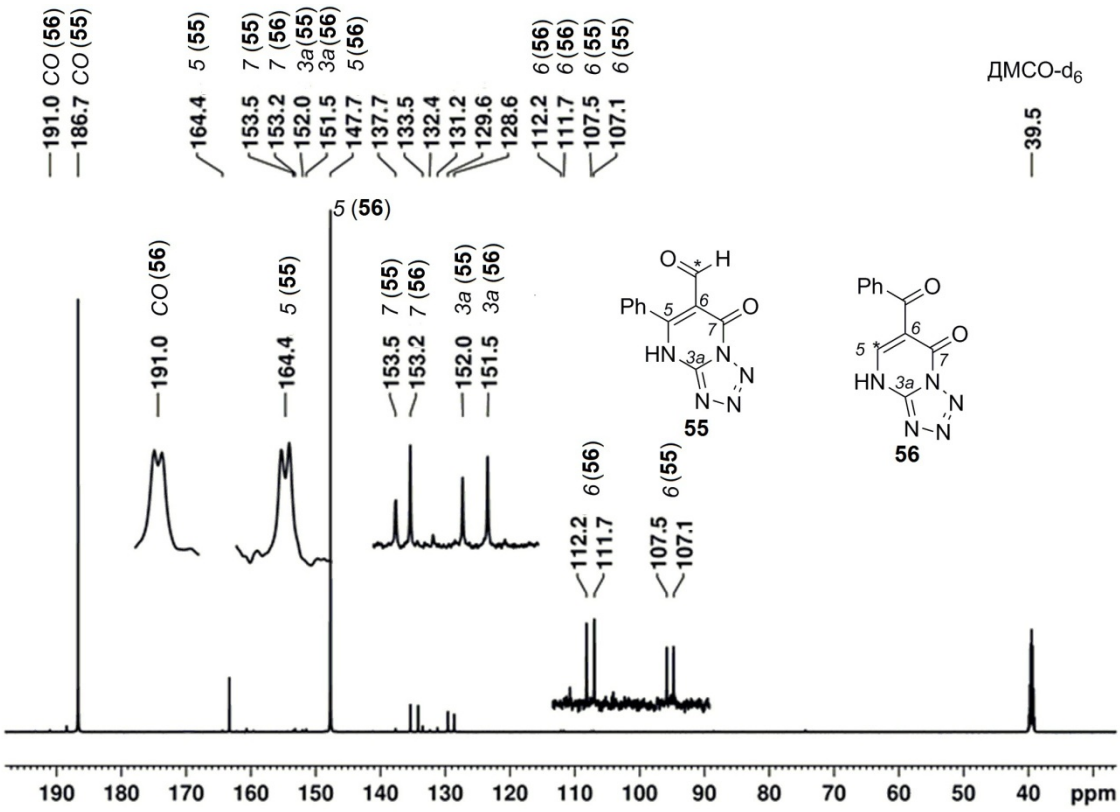


Рисунок 22 − Спектр ЯМР ^{13}C смеси ^{13}C − меченых соединений **55*** и **56*** в ДМСО-d_6.

Для ускорения процесса перегруппировки первоначально образующегося соединения **55*** в продукт **56***, реакционную массу подкисляли водным раствором HCl и нагревали до 60 °C. Через 2 часа сигналов исходного соединения в спектрах ЯМР ^{1}H не наблюдалось, а соотношение продуктов **55*** и **56*** составило примерно 1:1 (рисунок 20). Спектр ЯМР ^{13}C полученной смеси продуктов **55*** и **56*** представлены на рисунке 22. Видно, что ^{13}C-метка углерода альдегидной группы соединения **54*** сохраняет положение в соединении **55*** и переходит в углерод C5 соединения **56***. Так, в спектре ЯМР ^{1}H наблюдались дублетные сигналы протона альдегидной группы соединения **55*** δ_H 9.71 м.д с $^{1}J_{CH}$ = 181 Гц (составляющие дублета 9.56 и 9.86 м.д.) и протона δ_{H5} 8.46 м.д. с $^{1}J_{CH}$ = 184 Гц (составляющие дублета 8.32 и 8.63 м.д.) от соединения **56*** (рисунок 20). Аналогичный вывод можно сделать при анализе спектра ЯМР ^{13}C, в котором первоначально интенсивный сигнал атома углерода δ_C 188.0 м.д. исчезает и появляются новые интенсивные сигналы δ_C 186.7 м.д. CHO-группы соединения **55*** и δ_{C5} 147.7 соединения **56*** (рисунок 22). Кроме того, в спектре соединения **55*** сигналы δ_{C6} 107.3 м.д. и δ_{C5} 164.4 м.д. представлены в виде дублетных сигналов с $^{1}J_{CC}$ = 59.8 Гц и $^{2}J_{CC}$ = 4.6 Гц соответственно. Наблюдаемые в спектре ЯМР ^{13}C соединения **56*** сигналы δ_{C6} 111.9 м.д. и δ_{CO} 191.0 м.д. расщепляются на два сигнала в дублет с $^{1}J_{CC}$ = 68.2 Гц и $^{2}J_{CC}$ = 3.1 Гц соответственно.

Таким образом, в среде ДМСО 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**54**) превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид **55**, который затем претерпевает перегруппировку в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он **56**. Перегруппировка изучена методом ^{13}C изотопного мечения. Она включает в себя раскрытие пиримидинового цикла по связи N-C5 посредством ковалентной гидратации и дальнейшую рециклизацию в продукт **56** (схема 29).

ВЫВОДЫ

1. Введение CH_3 – группы в положение 2 кольца 4-азидопиримидина приводит к замедлению превращения тетразольной формы в азидную, а введение в то же положение фенильного заместителя наоборот приводит к ускорению данного процесса. Природа заместителя в положении 6 пиримидинового цикла на скорость таутомерных превращений практически не влияет.

2. Наличие фенильных заместителей в положениях 4 или 6 кольца 2-азидопиримидина уменьшает ΔH^0 превращения тетразольной формы в азидную практически в 2 раза. Изменение природы *пара*-заместителей в фенильном радикале (F−, MeO−) приводит к несущественным изменениям в параметре ΔH^0. При аннелировании тетразольного кольца в сторону фенильного заместителя энтропийный фактор превышает энтальпийный, что приводит к преобладанию азидной формы. Фенильные заместители в положениях 4 или 6 кольца 2-азидопиримидина приводят к ускорению таутомерных превращений, а электроноакцепторная CF_3–группа в этих положениях оказывает противоположный эффект − увеличивает активационный барьер.

3. Структура соединения **53** в кристаллической фазе зависит от способа выделения. Показано, что при выделении 7-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он (**53**) из слабокислого раствора сразу после растворения в ДМСО-d_6 наблюдается трехкомпонентное равновесие между формами **53T⇌53A⇌53T'** (82 : 10 : 8), а после перекристаллизации соединения **53** из этанола − равновесие **53T⇌53T'** (26 : 74).

4. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**54**) в среде неабсолютного ДМСО первоначально превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (**55**), который затем претерпевает рециклизацию в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**56**). ^{13}C - меткой изучен механизм этой перегруппировки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Minkin, A. D. Garnovskii, J. Elguero, A. R. Katritzky, O. V. Denisko// In Advances in Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press: San Diego. — 2000. — Vol. 76. — P. 157.
2. Tisler M. Some aspects of azido-tetrazolo isomerization // Synthesis. — 1973. — P. 123-136. — DOI: 10.1055/s-1973-22145.
3. Починок В. Я., Авраменко Л. Ф., Григоренко П. С., Скопенко В. Н. Азидо-тетразольная таутомерия // Успехи химии. — 1975. — Т. XLIV. — в. 6. — С. 1028-1051.
4. Sasaki T., Kanematsu K., Murata M. // Tetrahedron — 1971. — Vol. 27. — P. 5121 – 5129. — DOI: 10.1016/S0040-4020(01)90766-5.
5. Смирнова Н. Б., Постовский И. Я., Верещагина Н. Н., Лундина И. Б., Мудрецова И. И. Новые случаи таутомерных превращений тетразол-азид // Химия гетероциклических соединений — 1968. — №1. — С. 167 – 181.
6. Burke L. A., Elguero J., Leroy G., Sanala M. Theoretical Study of the Azido-Tetrazole Isomerization // Journal of the American Chemical Society — 1976. — Vol. 98, n.7. — P. 1685 – 1690.
7. Olivera S. Diazo-, Azo- and Azidoazoles. V. MNDO calculations on the 2-azidoimidazole/imidazo[1,2-*d*]tetrazole equilibrium // J. Heterocyclic. Chem. — 1979. — Vol.16. — P. 685-688.
8. Kanyalkar M., Coutinho E. C. Effect of the 5-substituent on the tetrazole-azide isomerization in tetrazolo[1,5-*a*]pyridines by Ab Initio calculations // Tetrahedron. — 2000. — Vol. 56. — P. 8775-8777.
9. Wentrup C. Hetarylnitrenes-II. Azido/tetrazoloazine tautomerisation, and evidence for nitrene formation in gas-phase // Tetrahedron. — 1970. — Vol. 26. — P. 4969-4983.

10. El Ashry E. S. H., Rashed N. 1,2,4-Triazolo- and Tetrazolo [x, y - z]pyrimidines// Advances in heterocyclic chemistry — 1998. — Vol. 72. — P. 127 – 224.
11. Chapyshev S. V. Six-membered aromatic polyazides: synthesis and application // Molecules. — 2015. — Vol. 20. — P. 19142–19171. — DOI: 10.3390/molecu-les201019142.
12. Organic Azides: Syntheses and Applications / Ed. Bräse S., Banert K.: Wiley, 2010. — 507 pp.
13. Nitrenes and Nitrenium Ions / Ed. Falvey D. E., Gudmunddottir A. D.: Wiley, 2013. — 586 pp.
14. Sebris A., Turks M. Recent investigations and applications of azidoazomethine-tetrazole tautomeric equilibrium // Chem. Heterocycl. Comp. — 2019. — Vol. 55, no 11. — P. 1041–1043. — DOI: 10.1007/s10593-019-02574-7.
15. Alkorta I., Blanco F., Elguero J., Claramunt R. M. The azido-tetrazole and di-azo-1,2,3-triazole tautomerism in six-membered heteroaromatic rings and their relationships with aromaticity: azines and perimidine // Tetrahedron — 2010. — Vol. 66, no 15. — P. 2863–2868. — DOI: 10.1016/j.tet.2010.02.035.
16. Manzoor S., Yang J.-Q., Tariq Q., Mei H.-Z., Yang Z.-L., Hu Y., Cao W.-L., Sinditskii V. P., Zhang J.-G.Tetrazole and azido derivatives of pyrimidine: synthesis, mechanism, thermal behaviour & steering of azido–tetrazole equilibrium // ChemistrySelect — 2020. — Vol. 5. — P. 5414 -5421. — DOI: 10.1002/slct.202001087.
17. Leškovskis. K., Mishnev A. , Novosjolova I. , Turks M. SNAr Reactions of 2,4-diazidopyrido[3,2-d]pyrimidine and azide-tetrazole equilibrium studies of the obtained 5-substituted tetrazolo[1,5-*a*]pyrido[2,3-e]pyrimidines // Molecules — 2022. — Vol. 27, no 22. — P. 7675 — DOI: 10.3390/molecules27227675.
18. Leškovskis. K., K. Mishnev A., Novosjolova I., Turks M. Structural study of az-ide-tetrazole equilibrium in pyrido[2,3-d]pyrimidines. // J. Mol. Struct. — 2022. — Vol. 1269, no 22. — P. 133784 — DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133784.

19. Jeminejs A., Goliškina S. M., Novosjolova I. and et al Application of Azide-Tetrazole Tautomerism and Arylsulfanyl Group Dance in the Synthesis of Thio-substituted Tetrazoloquinazolines // Synthesis — 2020. — Vol. 53, no 8. — P. 1443–1456. — DOI: 10.1055/s-0040-1706568.
20. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Hovakimyan A. A., Noravyan A.S. New heterocyclic systems derived from pyridine: new substrates for the investigation of the azide/tetrazole equilibrium // Tetrahedron — 2014. — Vol. 70. — P. 8648-8656. — DOI: 10.1016/j.tet.2014.09.047.
21. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V. G., Panosyan H. A., Ayvazyan A. G., Tamazyan R. A, Frenna V., Hovakimyan A. A. The azide/tetrazole equilibrium: an investigation in the series of furo- and thieno[2,3-e]tetrazolo[3,2-d]pyrimidine derivatives // Tetrahedron — 2016. — Vol. 72. — P. 1919–1927. — DOI: 10.1016/j.tet.2016.02.048
22. Горбунов Е. Б., Новикова Р. К., Плеханов П. В. и др. 2-Азидо-5-нитропиримидин: синтез, молекулярная структура и реакции с N-, O- и S-нуклеофилами // Химия гетероциклических соединений — 2013. — Vol. 49, №5. — С. 819-829.
23. Thomann A., Zapp J., Hutter M., Empting M., Hartmann R. W. Steering the azido–tetrazole equilibrium of 4-azidopyrimidines via substituent variation-implications for drug design and azide-alkyne cycloadditions // Org. Biomol. Chem. — 2015. — Vol. 13. — P. 10620 -10630. — DOI: 10.1039/c5ob01006c.
24. Sirakanyan S. N., Hakobyan E. K., Hovakimyan A. A. Synthesis and Azido–Tetrazole Tautomerism of New Methylsulfanyl Thieno[3,2-d]pyrimidine Derivatives // Russian Journal of Organic Chemistry — 2019. — Vol. 55, №.12. — P. 1840–1846.
25. Scapin E., Salbego P. R. S., Bender C.R. Synthesis, effect of substituents on the regiochemistry and equilibrium studies of tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine/2-azidopyrimidines // Beilstein J. Org. Chem. — 2017. — Vol. 13. — P. 2396–2407. — DOI: 10.3762/bjoc.13.237.

26. Кривопалов В. П., Денисов А. Ю., Гатилов Ю. В., Маматюк В. И., Мамаев В. П.. Азидо-тетразольная таутомерия 2,4- и 4,6-диазидопиримидинов // ДАН СССР. — 1988. — № 1. — С. 115-119.

27. Кривопалов В. П., Маматюк В. И., Мамаев В. П. Исследование методом ЯМР ^{1}H и ^{13}C азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-4-метилпиримидина // Химия гетероциклических соединений — 1990. — № 12. — С. 1648-1654.

28. Cmoch P., Korczak H., Stefaniak L., Webb G. A. ^{1}H, ^{13}C and ^{15}N NMR and IR studies of halogen-substituted tetrazolo [1,5-*a*] pyridines // J. Phys. Org. Chem. — 1999. — Vol. 12. — P. 470 - 478. — DOI: 10.1002/(SICI)1099-1395(199906)12:6<470::AID-POC151>3.0.CO;2-U.

29. Denisov A. Yu. Krivopalov V.P., Mamatyuk V. I., Mamaev V. P. Use of ^{l3}C – ^{l}H coupling constants for the investigation of azide-tetrazole tautomerisrn in aromatic nitrogen heterocycles. Detection of ditetrazolo [1,5-*a* : 1',5'-*c*] pyrimidine // Magn. Reson. Chem. — 1988. — Vol. 26. — P. 42 - 46. — DOI: 10.1002/mrc.1260260111.

30. Денисов А. Ю. Влияние заместителей на константы спин-спинового взаимодействия ядер ^{13}C и ^{1}H в ароматических азотсодержащих соединениях: дис. … канд. хим. наук: 02.00.03 / Денисов Алексей Юрьевич. — Новосибирск, — 1986. — 170с.

31. Cmoch P., Stefaniak L., Webb G. A. NMR Studies of the equilibria produced by 6-and 8-substituted tetrazolo [1,5-*a*] pyridines // Magn. Reson. Chem. — 1997. — Vol. 35. — P. 237 -242.

32. Cmoch P., Wiench J.W., Stefaniak L., Webb G. A. The tetrazole–azide tautomerism of some nitrotetrazolo [1,5-*a*]pyridines studied by NMR, IR spectroscopy and molecular orbital calculations // Journal of Molecular Structure — 1999. — Vol. 510. — P. 165 -178. — DOI: 10.1016/S0022-2860(99)00075-7.

33. Deev S. L., Shenkarev Z. O., Shestakova T. S. Chupakhin O. N., Rusinov V. L., Arseniev A. S. Selective ^{15}N-labeling and analysis of ^{13}C-^{15}N J couplings as an effective tool for studying the structure and azide-tetrazole equilibrium in a series of tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazines and tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // Journal

of Organic Chemistry. — 2010. — Vol. 75. — P. 8487-8497. — DOI: 10.1021/jo1017876.

34. Халымбаджа И. А. Синтез ^{2}H, ^{13}C, ^{15}N-меченых азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и азоло[1,5-*a*]пиримидинов: дис. … канд. хим. наук: 02.00.03 / Халымбаджа Игорь Алексеевич. — Екатеринбург, — 2013. — 125с.
35. Халымбаджа И. А., Шестакова Т. С., Деев С. Л., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Шенкарев З. О., Арсеньев А. С. Константы спин-спинового взаимодействия ^{13}C – ^{15}N и ^{1}H – ^{15}N в исследовании азидо-тетразольной таутомерии в ряду 2-азидопиримидинов // Изв. АН. Сер. хим. — 2013. — № 2. — С. 519-526. — DOI: 10.1007/s11172-013-0072-7.
36. Shestakova T. S., Shenkarev Z. O., Deev S. L., Chupakhin O. N., Khalymbadzha I. A., Rusinov V. L., Arseniev A. S. Long-range ^{1}H–^{15}N *J* couplings providing a method for direct studies of the structure and azide−tetrazole equilibrium in a series of azido-1,2,4-triazines and azidopyrimidines // Journal of Organic Chemistry. — 2013. — Vol. 78. — P. 6975-6982. — DOI: 10.1021/jo4008207.
37. Deev S. L. Shestakova T.S., Shenkarev Z. O., Paramonov A. S., Khalymbadzha I. A., Eltsov O. S., Charushin V. N., Chupakhin O. N. ^{15}N Chemical shifts and J_{NN} couplings as diagnostic tools for determination of azide-tetrazole equilibrium in tetrazoloazines // Journal of Organic Chemistry — 2022. — Vol. 87. — P. 211-222. — DOI: 10.1021/acs.joc.1c02225.
38. Scapin E. Zimmer G. C., Vieira J. C. B., Rodrigues C. A.B., Afonso C. A. M, Zanatta N., Bonacorso H. G., Frizzo C.P., Martins M. A.P. Reactivity of trifluorome-thyltetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines in click chemistry and hydrogenation // Journal of Fluorine Chemistry — 2022. — Vol. 257–258. — P. 109973. — DOI: 10.1016/j.jfluchem.2022.109973.
39. Nilsson L. I. Ertan A., Weigelt D., Nolsoe J. M. J. Copper-catalyzed alkyne cycloaddition on electron deficient azides via tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // J. Heterocyclic Chem. — 2010. — Vol. 47. — P. 887-892. — DOI: 0.1002/jhet.

40. Химический энциклопедический словарь / под ред. И. Л. Кнунянца.— М.: Советская энциклопедия, 1983. — 792 с.

41. Minkin V., Olekhnovic L., Zhdanov Y. Molecular Design of Tautomeric Compounds // Acc. Chem. Res. — 1981. — Vol. 14. — P. 210-217.

42. Valters, R. E. Ring-chain tautomerism / R. E. Valters, W. Flitsch. — New York: Plenum Press, 1985. — 290 p.

43. Tisler M. Structure and reactivity correlation of bicycle 10-π electron systems with bridgehead nitrogen // Pure & Appl. Chem. — 1980. — Vol. 52. — P. 1611-1621. — DOI: 10.1351/pac198052061611.

44. Taylor E. C., Turchi I. *J.* 1,5-Dipolar Cyclizations // Chem. Rev. — 1979. — Vol. 79, no. 2. — P. 181-231. — DOI: 10.1021/cr60318a003.

45. Woodward R. B., Hoffmann R. The Conservation of orbital symmetry // Angew. Chem. Int. Ed. — 1969. — Vol. 8., No. 11. — P. 781– 932.

46. Ross A., Seider R. P., Lemal D. M. An Extraordinarily facile Sulfoxide automerization // Journal of the American Chemical Society — 1976. — Vol. 98. — P. 4325-4327.

47. Субботина, Ю. О. Электроциклические реакции сопряженных гетерокумуленов и гетерополиенов. Гетероэлектроциклический механизм: дис. … канд. хим. наук: 02.00.03 / Субботина Юлия Олеговна. — Екатеринбург, — 2005. — 172с.

48. Ye C., Gao H., Boatz J. A., Drake G. W., Twamley B., Shreeve J. M. Polyazidopyrimidines: High-Energy Compounds and Precursors to Carbon Nanotubes // Angew. Chem. Int. Ed. — 2006. — Vol. 45. — P. 7262 –7265. — DOI: 10.1002/anie.200602778.

49. Stefaniak L., Roberts J. D., Witanowski M., Hamdi B. T., Webb G. A. A ^{15}N NMR investigation of some azolopyridines // Organic Magnetic Resonance — 1984. — Vol. 22., №4 — P. 209-214.

50. McCluskey A., Keller P. A., Morgan J., Garner J. Synthesis, molecular modeling and biological activity of methyl and thiomethyl substituted pyrimidines as

corticotropin releasing hormone type 1 antagonists // Org. Biomol. Chem. — 2003. — Vol. 1. — P. 3353-3361. — DOI: 10.1039/ b305458f.

51. Nagata T., Masuda K., Maeno S., Miura I. Synthesis and structure–activity study of fungicidal anilinopyrimidines leading to mepanipyrim (KIF-3535) as an anti-Botrytis agent // Pest Management Science. — 2004. — Vol. 60. — P. 399–407. — DOI: 10.1002/ps.828.
52. Wu G.-L., Cao S.-L., Chen J., Chen Z. Synthesis of Pyrimidine-Modified NHC Ruthenium-Alkylidene Catalysts and Their Application in RCM, CM, EM and ROMP Reactions // Eur. J. Org. Chem. — 2012. — P. 6777–6784. — DOI: 10.1002/ejoc.201200989.
53. Meyer D., Taige M. A., Zeller A., Hohlfeld K., Ahrens S., Strassner T. Palladium Complexes with Pyrimidine-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Structure and Catalytic Activity // Organometallics. — 2009. — Vol. 28. — P. 2142–2149. — DOI: 10.1021/om8009238 CCC.
54. Roy S., Mandal T. N., Barik A. K., Pal S., Gupta S., Hazra A., Butcher R. J., Hunter A. D., Zeller M., Kar S. K. Metal complexes of pyrimidine derived ligands – Syntheses, characterization and X-ray crystal structures of Ni(II), Co(III) and Fe(III) complexes of Schiff base ligands derived from S-methyl/S-benzyl dithiocarbazate and 2-S-methylmercapto-6-methylpyrimidine-4-carbalde-hyde // Polyhedron. — 2007. — Vol. 26. — P. 2603–2611. — DOI: 10.1016/j.poly.2007.01.006.
55. Rodríguez A., Sousa-Pedrares A., García-Vázquez J. A., Romero J., Sousa A., Electrochemical synthesis and characterization of zinc(II) complexes with pyrimidine-2-thionato ligands and their adducts with N,N donors // Polyhedron. — 2009. — Vol. 28. — P. 2240–2248. — DOI: 10.1016/j.poly.2009.03.029.
56. Wentrup C., Crow W. D. Hetarylnitrenes-I. Ring contraction and fragmentation in nitrenodiazines // Tetrahedron. — 1970. — Vol. 26. — P. 4915-4624.
57. Wentrup C. Flash vacuum pyrolysis of azides, triazoles, and tetrazoles // Chem. Rev. — 2017. — Vol. 117. — № 5. — P. 4562–4623. — DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00738Chem.

58. Wentrup C. Nitrenes, carbenes, diradicals, and ylides. Interconversions of reactive intermediates // Accounts of chemical research — 1964. — Vol. 44., No. 6. — P. 393-404.

59. Wada, T., Akira, M., Seiichiro, H., Tsuruoka H., Kawahara S., Ishikawa M., Sekine M. Synthesis and properties of 2-azidodeoxyadenosine and its incorporation into oligodeoxynucleotides // Tetrahedron Letters — 2001. — №42. — P. 9215–9219.

60. Саватеев К. В., Федотов В. В., Уломский Е.Н., Русинов В. Л. 7-Алкиламино-6-нитротетразоло[1,5-*a*]пиримидины как предшественники аномальных нуклеозидов и гетероциклы с потенциальной противосептической активностью // Химия гетероциклических соединений — 2018. — Т. 54. — № 2. — С. 197–204. — DOI: 10.1007/s10593-018-2254-6.

61. Ludwig F. P., Delevati M. A., Cargnelutti R. Straightforward synthesis of 6-aryl-2-azido-4-(trifluoromethyl)pyrimidines and their regioselective copper-catalyzed click cycloaddition to 6-aryl-2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyrimidines // Russ. J. Org.Chem. — 2023. — Vol. 59, No. 1 — P. 164-173.

62. Besanceney-Webler C., Jiang H., Zheng T., Feng L., Soriano del Amo D., Wang W., Klivansky L. M., Marlow F. L., Liu Y., Wu P. Increasing the Efficacy of Bioorthogonal Click Reactions for Bioconjugation: A Comparative Study // Angew. Chem., Int. Ed. — 2011. — Vol. 50. — P. 8051- 8056. — DOI:10.1002/anie.201101817.

63. Billiet L., Hillewaere X. K.D, Du Prez F. E. Highly functionalized, aliphatic polyamides via CuAAC and thiolyne chemistries // European Polymer Journal — 2012. — Vol. 48. — P. 2085–2096. — DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2012.08.013.

64. Thirumurugan P., Matosiuk D., Jozwiak K. Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications // Chem. Rev. — 2013. — Vol. 113. — P. 4905–4979. — DOI: 10.1021/cr200409f.

65. Temple C., Montgomery J. Studies on the azidoazomethine- tetrazole equilibrium // Journal of the American Chemical Society — 1964. — Vol. 86. — P. 2946-2948. — DOI: 10.1021/ja01068a045.

66. Temple C., Montgomery J. Studies on the azidoazomethine- tetrazole equilibrium I. 2-azidopyrimidines // JOC. — 1965. — Vol. 30. — P. 826-829. — DOI: 10.1021/jo01014a041.

67. Temple C. Studies on the azidoazomethine- tetrazole equilibrium. IV. Azidopurines // Journal of Organic Chemistry. — 1966. — Vol. 31. — P. 935-938. — DOI: 10.1021/jo01341a071.

68. Hull, W. E., Kunstlinger, M., Breitmaier, E. ^{15}N-NMR spectroscopic detection of the tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine/ 2-azidopyrimidine equilibrium // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 1980. — Vol. 19. — № 11. — P. 924-926.

69. Temple C., Mckee R. L., Montgomery J. Studies on the Azidoazomethine-Tetrazole Equilibrium. II. 4-Azidopyrimidines // Journal of Organic Chemistry. — 1965. — Vol. 30. — P. 829-834.

70. Кривопалов В. П., Мамаев В. П. Влияние внутримолекулярной водородной связи на азидо-тетразольную таутомерию // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1977. — № 4. — С. 966-967.

71. Кривопалов В. П., Маматюк В. И., Николаенкова Е. Б. Влияние внутримолекулярной водородной связи на азидо-тетразольное равновесие 5-(2'-гидроксифенил)тетразоло[1,5-*a*])пиримидина, -тетразоло[1,5-*c*])пиримидина, тетразоло[1,5-*c*])хиназолина и 7-(2'-гидроксифенил)тетразоло[1,5-*c*]пиримидина // Изв. АН. Сер. хим. — 1995. — № 8. — С. 1494-1501.

72. Николаенкова Е. Б., Александрова Н. В., Маматюк В. И., Кривопалов В. П. Синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-4-(трифторметил)-6-R-пиримидинов (R = H, 4-ClC_6H_4) // Изв. АН. Сер. хим. — 2018. — № 5. — С. 893-901. — DOI: 10.1007/s11172-018-2154-z.

73. Кривопалов В. П., Николаенкова Е. Б., Седова В. Ф., Мамаев В. П. Синтез 2- и 4- азидопиримидинов, содержащих *о*-оксифенильную группу, и их

взаимодействие с ацетиленовыми производными // Химия гетероциклических соединений. — 1983.— № 9. — с. 1222–1226.

74. Плешкова Н. В., Николаенкова Е.Б., Кривопалов В. П., Маматюк В. И. 2,6-Дизамещенные 4-азидопиримидины: синтез и исследование кинетики и термодинамики азидо-тетразольной перегруппировки методами спектроскопии ЯМР // Изв. АН. Сер. хим. — 2017. — № 11. — С. 2095-2102. — DOI:10.1007/s11172-017-1986-2.
75. Александрова Н. В., Николаенкова Е. Б., Маматюк В. И., Кривопалов В. П. Кинетические и термодинамические характеристики азидо-тетразольной перегруппировки в ряду 4,6-замещенных 2-азидопиримидинов // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — № 9. — С. 2616-2623.
76. Scapin E., Frizzo C. P., Rodrigues L. V., Zimmer G. C., Vaucher R. A., Sagrillo M. R., Giongo J. L., Afonso C. A. M., Rijo P., Zanatta N., Bonacorso H. G., Martins M. A. P. Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxic investigation of novel trifluoromethylated tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // Med. Chem. Res. — 2017. — Vol. 26. — P. 640 - 649. — DOI:10.1007/s00044-017-1783-3.
77. Kano H., Makisumi Y. Synthesis of potential anticancer agent. 5-Substituted 7-methyl-s-triazolo [4,3-*a*]- and –tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines // Chem. Pharm. Bull. — 1958. — Vol. 6. — №6 — P. 583-586. — DOI: 10.1248/cpb.6.583
78. Александрова Н. В., Николаенкова Е.Б., Гатилов Ю.В., Маматюк В. И., Кривопалов В. П. Синтез 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегида и его превращения в ДМСО // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — № 0. — С. 0-0. — DOI:
79. Chan K. K., Staroscik J. A., Sadee W. Synthesis of 5-Azacytidine- 6-^{13}C and -6-^{14}C // Journal of Medicinal Chemistry. — 1977. — Vol. 20. — №4. — P. 598-600. — DOI:10.1021/jm00214a034.
80. Р. Эрнст, Дж. Боденхаузен, А. Вокаун, ЯМР в одном и двух измерениях: пер. с англ., Мир, Москва, 1990, 711 с.

81. Perrin C. L., Dwyer T. J. Application of two-dimensional NMR to kinetics of chemical exchange // Chemical Reviews. — 1990. — Vol. 90. — №6. — P. 935-967.

82. URL: http: // nmr.nioch.nsc.ru/noekin/.

83. URL: http: // limor1.nioch.nsc.ru/quant/azide/.

84. Evans R. A., Wentrup C. Trifluoromethyl-substituted Dehydrodiazepines and Cyanopyrroles from Azido-/Tetrazolo-pyridines // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1992. — P. 1062 - 1064.

85. Evans R. A., Wong M. W., Wentrup C. 2-Pyridylnitrene -1,3-Diazacyclohepta-1,2,4,6-tetraene Rearrangements in the Trifluoromethyl-2-pyridyl Azide Series // Journal of the American Chemical Society. — 1996. —Vol. 118. — P. 4009 - 4017.

86. Goryaeva M. V., Burgart Y. V., Ezhikova M. A., Kodess M. I., Saloutin V. I. The reactions of 2-ethoxymethylidene-3-oxo esters and their analogues with 5-aminotetrazole as a way to novel azaheterocycles // Beilstein J. Org. Chem. — 2015. — Vol. 11. — P. 385 - 391. — DOI: 10.3762/bjoc.11.44.

87. Горяева М. В., Бургард Я. В., Ежикова М. А. Особенности взаимодействия эфиров 3-оксо-2-(этоксиметилиден)карбоновых кислот с тетразол-5-амином // Журн. орган. химии.— 2015.— № 51. — С. 1010–1020.

88. Follmann M., Stasch J.-P., Redlich G., Ackerstaff J., Griebenow N., Knorr A., Wunder F., Li V. M.-J., Kroh W., Bärfacker L., US Pat. 2014/350020; worldwide.espacenet.com.

89. Joshi K. C., Dandia A., Jain S., Joshi R. Investigation on the reactions of fluorinated 1,3-diketones with 5-aminotetrazole: Synthesis of some tetrazolo-[1,5-*a*]-pyrimidines and β-ketoamine derivatives // Ind. J. Chem., Sect. B. — 1993. — Vol.32. — P. 886 - 888.

90. Krasovsky A. L., Moiseev A. M., Nenajdenko V. G., Balenkova E. S., Synthesis of New Fluorine Containing Triazolo- and Tetrazolopyrimidines // Synthesis — 2002. — No. 7. — P. 901 - 905.

91. Александрова Н. В., Николаенкова Е.Б., Гатилов Ю.В., Половяненко Д.Н., Маматюк В. И., Кривопалов В. П. Синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-она и 2-азидо-4-фенил-6-хлорпиримидина // Изв. АН. Сер. хим. — 2022. — № 6. — С. 1266 -1272. — DOI: 10.1007/s11172-022-3529-8 .

92. Temple C., Coburn W. C., Thorpe M.C., Montgomery J. A. Studies on the Tetrazole-Azidoazomethine-Tetrazole Equilibrium. III. 2-Azidopyrimidines // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 30. — P. 2395 - 2398. — DOI: 10.1021/jo01018a069.

93. Beniwal M., Jain N. Review article on Vilsmeier –Haack reaction and its applications // Eur. J. Biomed. Pharm. Sciences. — 2015. — Vol. 2, No. 1. — P. 1340 - 1353.

94. Rajput A. P., Girase P. D. Review article on Vilsmeier-Haack reaction // International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences. — 2010. — Vol. 3. — No. 1. — P. 25 - 43.

95. Ye C., Gao H., Boatz J. A. Polyazidopyrimidines: High-Energy Compounds and Precursors to Carbon Nanotubes // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. — 2006. — Vol. 45. — P. 7262 - 7265. — DOI: 10.1002/anie.200602778.

96. Twomey D. Formation of oxo-compounds from chlorobenzodiazines in dimethylsulphoxide // Proc. of the R. Irish Acad., Sect. B. — 1976. — Vol. 76. — P. 79 - 85. — DOI: 10.2307/20519005.

97. Krajczyk A., Boryski J. Dimroth Rearrangement-Old but not Outdated // Current Organic Chemistry — 2017. — Vol. 21 — P. 2515-2529. — DOI: 10.2174/1385272821666170427125720.

98. Gomha S. M., Abbas I. M., Elneairy M. A. A. Antimicrobial and anticancer evaluation of a novel synthetic tetracyclic system obtained by Dimroth rearrangement // Serb. Chem. Soc. — 2015. — Vol. 80. — P. 1251 - 1264. — DOI: 10.2298/JSC141222022G .

99. Коломейцев Д. О., Марков В. И., Варениченко С. А., Астахина И. О., Коваленко С. И., Харченко А. В., Мазепа А. В. Перегруппировка Димрота в

синтезе замещенных циклопента- и циклогекса[4,5]тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,6-*b*][1,2,4]триазинов // Химия гетероциклических соединений — 2016. —Т.52. — №7. — С. 498-502. — DOI: 10.1002/chin.201652354.

100. Brocklesby K. L., Waby J. S., Cawthorne C., Smith G. An alternative synthesis of Vandetanib (Caprelsa) via a microwave accelerated Dimroth rearrangement // Tetrahedron Letters. — 2017. — Vol. 58. — P. 1467-1469. — DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.02.082.

101. Champire A., Vala C., Laabid A., Benharref A., Marchivie M., Ple K., Routier S. Controlled Dimroth Rearrangement in the Suzuki−Miyaura Cross Coupling of Triazolopyridopyrimidines // Journal of Organic Chemistry — 2016. — Vol. 81. — P. 12506-12513. — DOI: 10.1021/acs.joc.6b02357.

102. Baiazitov R. Y., Sydorenko N., Ren H., Moon Y. Unexpected Observation of the Dimroth Rearrangement in the Ribosylation of 4‑Aminopyrimidines // Journal of Organic Chemistry — 2017. — Vol. 82. — P. 5881-5889. — DOI: 10.1021/acs.joc.7b00780.

103. Ezema B. E., Akpanisi L. E. S., Ezema C. G., Onoabedje A. E. A New Method of Dimroth Rearrangement in Fused Triazolo[1,5-d]-1,2,4-Triazine // J. Heterocyclic Chem. — 2015. — Vol. 52. — P. 1411-1415. — DOI: 10.1002/jhet.2252.

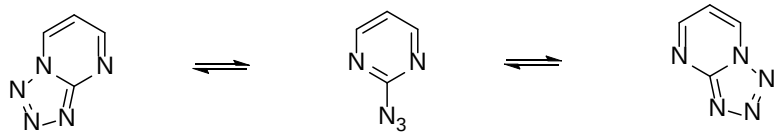
104. Albert A. Covalent Hydration in Nitrogen Heterocycles // Adv. Heterocyclic Chem. — 1976. — Vol. 20. — P. 117-143. — DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60853-3.

105. Kress T. J. Chemistry of pyrimidine. Proton magnetic resonance study of covalent hydration across the 3,4-carbon-nitrogen bond of 5-substituted pyrimidines// J. Heterocyclic Chem. — 1985. — Vol. 22. — P. 437-439. — DOI: 10.1002/jhet.5570220244.

106. Gorbunov E. B., Novikova R. K., Plekhanov P. V., Slepukhin P. A., Rusinov G. L., Rusinov V. L., Charushin V. N., Chupakhin O. N. 2-Azido-5-nitropyrimidine: synthesis, molecular structure, and reactions with N-, O-, and S-nucleophiles // Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Tranl.). — 2013. — Vol. 49. — №5. — P. 766-775. — DOI: 10.1007/s10593-013-1308-z.

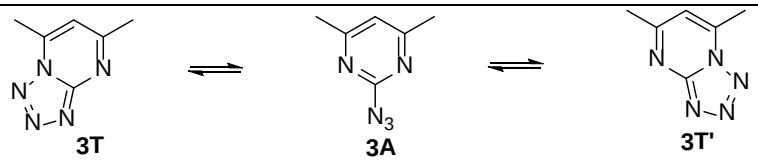
107. H. E. A. Kramer, R. Gompfer, Zeitschrift fuer Physikalische Chemie, 1964, **43**, 349.

Приложение - Экспериментальные данные и расчетные значения характеристик исследуемых таутомерных систем



2T **2A** **2T'**

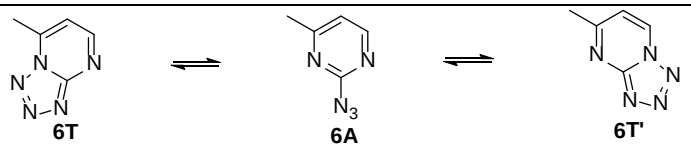
T, K	371.4	361.5	356.7	351.9	342.2	332.6
[T]	39.47	41,18	42,04	42.79	44.17	45.49
[T']	39.32	40.97	41.72	42.69	44.12	45.37
[A]	21.21	17.85	16.24	14.52	11.72	9.14
K_{TA}	0.27	0.22	0.19	0.17	0.13	0.10
K_{AT}	3.72	4.60	5.16	5.89	7.54	9.94
τ,c	0.1	0.25	0.35	0.5	0.7	1
I_{TT}	138.22	156.82	163.80	172.33	192.84	211.55
$I_{T'T'}$	137.84	157.58	164.59	172.65	192.92	212.87
I_{AA}	70.44	62.66	58.72	55.35	49.39	42.69
$I_{TT'}$	0	0	0	0	0	0
$I_{T'T}$	0	0	0	0	0	0
I_{TA}	3.71	4.10	3.49	2.52	1.49	0.83
I_{AT}	4.26	3.42	3.00	2.58	1.42	0.54
$I_{T'A}$	3.39	4.40	3.75	2.90	1.68	0.87
$I_{AT'}$	4.54	3.29	2.96	2.50	1.16	0.29
k_{TA}, c^{-1}	0.249	0.086	0.052	0.028	0.010	0.003
k_{AT}, c^{-1}	0.925	0.396	0.266	0.163	0.075	0.028



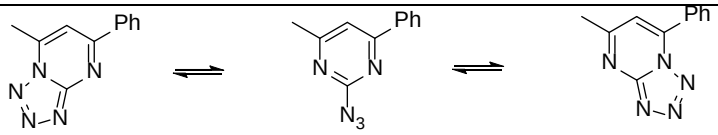
3T **3A** **3T'**

T, K	412.8	383.6	364.3	345.1	335.4
[T]	27.25	38.92	61.46	102.86	131.68
[T']	27.53	38,83	59.95	99.88	127.67
[A]	11.01	9.07	8.87	8.77	8.51
K_{TA}	0.20	0.12	0.07	0.04	0.03
K_{AT}	4.97	8.57	13.68	23.11	30.47
τ,c	0.1	0.3	0.4	0.5	0.85
I_{TT}	344.82	847.99	1247.9	1670.8	1752.3
$I_{T'T'}$	350.28	836.45	1214.4	1601.7	1688.1
I_{AA}	34.939	46.282	106.83	125.55	103.09
$I_{TT'}$	116.86	43.18	3.19	0	0
$I_{T'T}$	115.06	42.95	4.04	0	0
I_{TA}	78.78	84.46	37.33	8.75	4.80
I_{AT}	85.65	82.45	37.60	8.15	4.5
$I_{T'A}$	80.31	84.60	37.74	9.53	4.49
$I_{AT'}$	86.66	81.62	36.90	7.63	4.31
k_{TA}, c^{-1}	1.41	0.27	0.07	0.01	0.003
k_{AT}, c^{-1}	7.01	2.34	0.97	0.23	0.09

Приложение (продолжение)

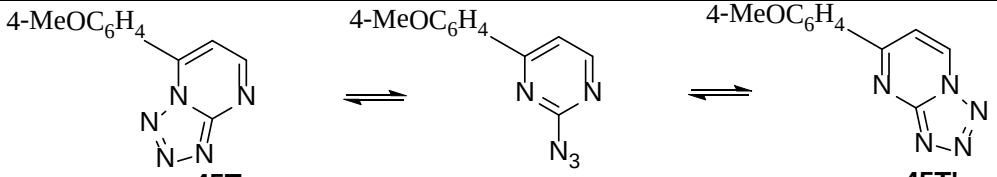


T, K	376.0	371.2	366.4	361.5	356.7
[T]	59.8	59.59	60.74	61.41	62.32
[T']	27.06	28.27	28.32	28.63	28.73
[A]	13.14	12.14	10.93	9.96	8.96
K_{TA}	0.22	0.20	0.18	0.16	0.14
K_{AT}	4.55	4.91	5.56	6.17	6.96
$K_{T'A}$	0.49	0.43	0.39	0.35	0.31
$K_{AT'}$	2.06	2.33	2.59	2.87	3.21
τ,c	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6
I_{TT}	1311.8	1154.7	1273.1	1398.1	1504.1
$I_{T'T'}$	648.19	574.44	636.05	695.81	740.48
I_{AA}	196.93	156.1	161.28	168.38	168.71
$I_{TT'}$	0	0	0	0	0
$I_{T'T}$	0	0	0	0	0
I_{TA}	81.864	59.59	51.98	44.183	32.89
I_{AT}	79.72	58.35	52.29	46.55	35.34
$I_{T'A}$	55.31	38.56	35.63	29.847	24.19
$I_{AT'}$	53.756	39.87	36.07	30.76	23.94
k_{TA}, c^{-1}	0.278	0.158	0.096	0.061	0.036
k_{AT}, c^{-1}	1.27	0.78	0.53	0.38	0.25
$k_{T'A}$, c^{-1}	0.415	0.222	0.141	0.088	0.055
$k_{AT'}$, c^{-1}	0.85	0.52	0.36	0.25	0.18



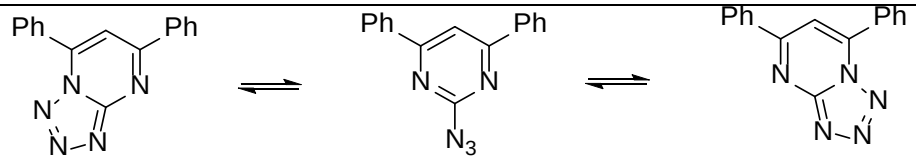
T, K	371.2	361.5	356.7	351.9	347.1	342.2
[T]	77.03	80.92	81.52	83.84	84.96	86.59
[T']	2.04	2.19	2.00	1.91	1.90	1.72
[A]	20.93	16.90	16.47	14.25	13.14	11.69
K_{TA}	0.27	0.21	0.20	0.17	0.15	0.13
K_{AT}	3.68	4.79	4.95	5.88	6.46	7.41
$K_{T'A}$	10.26	7.73	8.22	7.46	6.92	6.80
$K_{AT'}$	0.10	0.13	0.12	0.13	0.14	0.15
τ,c	0.1	0.3	0.4	0.5	0.6	0.8
I_{TT}	195.14	369.88	167.96	292.52	321.90	268.01
$I_{T'T'}$	2.32	3.81	1.80	3.74	4.52	3.92
I_{AA}	45.98	64.26	26.28	41.72	40.46	30.61
$I_{TT'}$	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
$I_{T'T}$	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I_{TA}	3.80	7.96	2.87	3.95	2.86	1.78
I_{AT}	3.89	7.61	3.06	3.67	2.73	1.60
$I_{T'A}$	3.02	5.56	2.22	3.22	2.60	1.96
$I_{AT'}$	3.12	5.38	2.23	2.89	2.43	1.84
k_{TA}, c^{-1}	0.194	0.069	0.044	0.026	0.015	0.008
k_{AT}, c^{-1}	0.71	0.33	0.22	0.15	0.09	0.06
$k_{T'A}$, c^{-1}	5.84	1.79	1.34	0.91	0.58	0.45
$k_{AT'}$, c^{-1}	0.57	0.23	0.16	0.12	0.08	0.07

Приложение (продолжение)



45T **45A** **45T'**

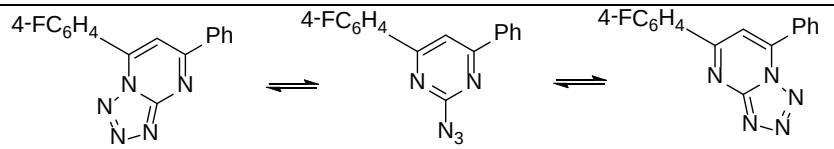
T, K	371.3	351.9	342.2	332.6
[T]	3.28	3.91	3.55	3.39
[T']	62.64	72.07	76.56	80.80
[A]	34.08	24.01	19.89	15.82
K_{TA}	10.0	4.76	6.25	5.55
K_{AT}	0.10	0.16	0.18	0.21
$K_{T'A}$	0.54	0.19	0.33	0.25
$K_{AT'}$	1.84	3.00	3.85	5.11
τ,*c*	0.1	0.4	0.55	0.95
I_{TT}	8.08	19.30	26.96	26.28
$I_{T'T'}$	500.84	626.21	706.17	647.44
I_{AA}	203.85	179.8	162.52	124.25
$I_{TT'}$	0	0	0	0
$I_{T'T}$	0	0	0	0
I_{TA}	11.97	11.14	6.78	3.75
I_{AT}	12.19	11.59	7.19	3.86
$I_{T'A}$	14.35	7.99	4.77	1.95
$I_{AT'}$	12.44	8.47	5.81	2.72
k_{TA}, c^{-1}	4.82	0.84	0.39	0.15
k_{AT}, c^{-1}	0.46	0.03	0.14	0.069
$k_{T'A}$, c^{-1}	0.28	0.03	0.01	0.004
$k_{AT'}$, c^{-1}	0.51	0.019	0.09	0.05



46T **46A** **46T'**

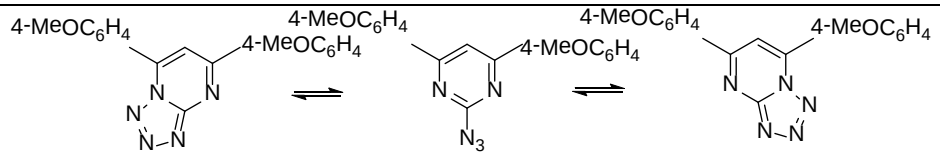
T, K	371.3	361.5	351.9	342.2	332.6
[T]	5.63	7.07	7.50	8.30	8.90
[T']	6.40	6.48	7.68	8.34	9.15
[A]	87.97	86.45	84.82	83.35	81.95
K_{TA}	7.14	6.25	5.56	5.00	4.55
K_{AT}	0.14	0.16	0.18	0.20	0.22
τ,*c*	0.10	0.25	0.40	0.60	0.75
I_{TT}	61.23	80.76	48.59	77.63	102.73
$I_{T'T'}$	65.01	88.54	54.19	80.54	118.93
I_{AA}	2047.10	2079.50	889.00	955.51	1012.70
$I_{TT'}$	0	0	0	0	0
$I_{T'T}$	0	0	0	0	0
I_{TA}	77.44	88.22	22.77	19.00	9.93
I_{AT}	80.20	118.06	35.24	26.33	12.27
$I_{T'A}$	67.43	69.18	34.12	18.22	29.17
$I_{AT'}$	41.48	87.16	46.66	48.71	47.14
k_{TA}, c^{-1}	2.54	1.16	0.58	0.27	0.16
k_{AT}, c^{-1}	0.35	0.18	0.10	0.05	0.04

Приложение (продолжение)



47T **47A** **47T'**

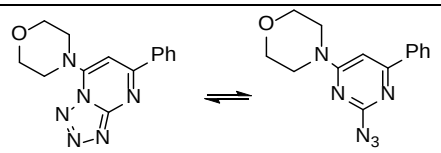
T, K	371.2	361.5	342.1	332.6
[T]	1	1	1	1
[T']	1.23	1.24	1.25	1.26
[A]	18.20	13.02	10.38	9.13
K_{TA}	20.00	12.50	10,00	9.09
K_{AT}	0.05	0.07	0.09	0.11
$K_{T'A}$	14.29	10.00	8.33	7.14
$K_{AT'}$	0.07	0.09	0.12	0.14
τ,c	0.1	0.3	0.7	0.8
I_{TT}	8.35	29.76	39.84	44.05
$I_{T'T'}$	10.47	37.99	43.89	43.31
I_{AA}	297.05	443.75	370.26	316.85
$I_{TT'}$	0.22	0	0	0
$I_{T'T}$	0.15	0	0	0
I_{TA}	9.20	4.84	1.69	0.62
I_{AT}	7.73	4.27	1.44	0.49
$I_{T'A}$	10.91	5,65	1.78	0.65
$I_{AT'}$	11.07	5,66	1.69	0.51
k_{TA}, c^{-1}	4.87	0.44	0.06	0.02
k_{AT}, c^{-1}	0.27	0.03	0.006	0.002
$k_{T'A}$, c^{-1}	5,16	0.43	0.051	0.017
$k_{AT'}$, c^{-1}	0.351	0.04	0.006	0.002



48T **48A** **48T'**

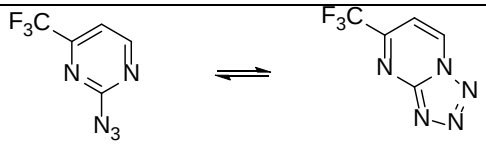
T, K	371.2	361.5	342.1	332.6	322.9
[T]	10.56	11.22	13.67	15.31	15.98
[T']	12.35	12.24	13.91	15.66	16.66
[A]	77.09	76.54	72.42	69.03	67.35
K_{TA}	3.33	3.23	2.63	2.22	2.08
K_{AT}	0,30	0.31	0.38	0.45	0.48
τ,c	0.1	0.15	0.3	0.5	1
I_{TT}	31.65	66.35	154.16	174.21	145.86
$I_{T'T'}$	34.14	65.09	154.10	171.42	137.83
I_{AA}	670.89	773.91	906.16	832	573.35
$I_{TT'}$	2.16	2.18	0	0	0
$I_{T'T}$	2.15	2.88	0	0	0
I_{TA}	40.01	38.38	21,30	13.65	7.02
I_{AT}	38.11	39.68	21,39	14.58	7.66
$I_{T'A}$	41.82	38.26	20,67	13.92	6.60
$I_{AT'}$	39.08	44.74	23,27	15.39	7.85
k_{TA}, c^{-1}	2.37	1.32	0,26	0.10	0.033
k_{AT}, c^{-1}	0.70	0.40	0,10	0.04	0.02

Приложение (продолжение)



49T **49A**

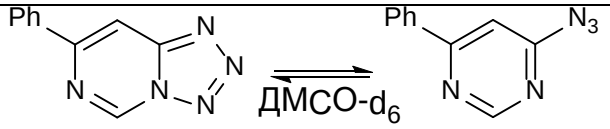
T, K	371.2	361.5	361.5	351.9	342.2	332.6
[A]	75.24	71.44	71.44	68	64.51	60.2
[T]	24.76	28.56	28.56	32	35.49	39.8
K_{TA}	3.04	2.50	2.50	2.13	1.82	1.51
K_{AT}	0.33	0.40	0.40	0.47	0.55	0.66
τ,c	0.2	0.35	0.15	0.35	0.4	0.5
I_{TT}	9.72	28.162	48.36	57.62	79.18	98.28
I_{AA}	122.19	126.99	166.6	151.65	157.98	152.59
I_{TA}	31.09	34.192	24.98	24.67	15.13	7
I_{AT}	31.96	32.713	23.93	23.32	12.32	6.5
k_{TA}, c^{-1}	2.615	1.440	1.774	0.777	0.342	0.124
k_{AT}, c^{-1}	0.860	0.575	0.709	0.366	0.188	0.082



50A **50T'**

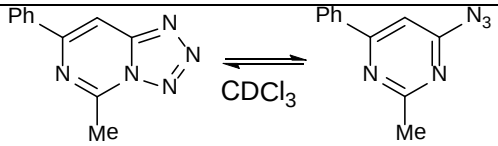
T, K	371.2	361.5	351.9	342.2	332.6
[A]	83.13	80.48	77.56	76.06	72.67
[T']	14.92	17.67	20.67	23.94	27.33
$K_{T'A}$	5.57	4.55	3.75	3.18	2.66
$K_{AT'}$	0.18	0.22	0.27	0.31	0.38
τ,c	0.1	0.3	0.5	0.7	
$I_{T'T'}$	651.02	805.19	1026.7	1228.2	
I_{AA}	4509.7	4340.3	4149.6	3851.5	
$I_{T'A}$	160.47	183.81	114.24	50.91	
$I_{AT'}$	175.01	195.21	121.56	55.25	
$k_{T'A}$, c^{-1}	2.312	0.723	0.222	0.062	
$k_{AT'}$, c^{-1}	0.415	0.159	0.059	0.020	

Приложение (продолжение)



40T **40A**

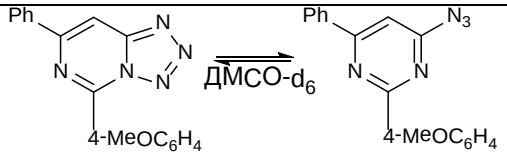
T, K	361.5	351.9	347.1	342.2	337.4	332.6	327.7
[A]	20.40	16.99	15.54	13.84	12.76	10.98	9.65
[T]	79.60	83.01	84.46	86.16	87.24	89.02	90.35
K_{TA}	0.26	0.20	0.18	0.16	0.15	0.12	0.11
K_{AT}	3.90	4.89	5.44	6.23	6.84	8.11	9.36
τ,*c*	0.1	0.1	0.15	0.3	0.4	0.6	0.6
I_{TT}	22.16	32.37	36.47	38.61	39.88	42.95	45.95
I_{AA}	2.55	4.60	4.51	3.64	3.51	3.45	3.81
I_{TA}	3.89	2.46	2.51	3.06	2.39	2.25	1.45
I_{AT}	3.93	2.75	2.53	2.98	2.44	2.34	1.43
k_{TA}, c^{-1}	2.81	0.98	0.57	0.34	0.19	0.11	0.06
k_{AT}, c^{-1}	10.96	4.77	3.07	2.14	1.33	0.90	0.56



41 T **41A**

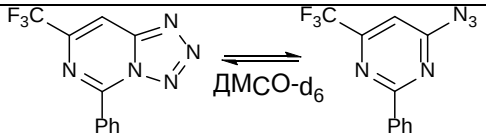
T, K	313.257	322.914	332.571	337.400	301.475
[A]	6.12	8.04	10.31	11.72	3.89
[T]	93.86	91.96	89.69	88.28	96.11
K_{TA}	0.07	0.09	0.11	0.13	0.04
K_{AT}	15.34	11.44	8.70	7.53	24.71
τ,*c*	0.8	0.7	0.5	0.5	
I_{TT}	1.30	1.02	0.73	0.37	
I_{AA}	0.64	1.54	1.87	1.52	
I_{TA}	0.64	1.54	1.87	1.52	
I_{AT}	0.65	1.32	1.80	1.54	
k_{TA}, c^{-1}	0.03	0.12	0.33	0.52	
k_{AT}, c^{-1}	0.50	1.38	2.85	3.89	

Приложение (продолжение)



42 T **42 A**

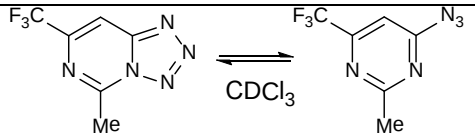
T, K	342.2	337.4	332.6	327.7	318.1	296.9	361.5	356.7	347.1
[A]	59.48	54.56	55.9	53.74	49.93	42.39	68.03	64.78	63.06
[T]	40.52	42.44	44.1	46.26	50.07	57.61	31.97	35.22	36.94
K_{TA}	1.47	1.29	1.27	1.16	1.00	0.74	2.13	1.84	1.71
K_{AT}	0.68	0.78	0.79	0.86	1.00	1.36	0.47	0.54	0.59
τ,c	0.1	0.15	0.18	0.25	0.3				
I_{TT}	500.02	613.47	712.92	833.3	1207.1				
I_{AA}	1068.1	1097.7	1080.1	1077.6	1228.8				
I_{TA}	476.84	511.01	430.64	391.93	281.29				
I_{AT}	491.27	512.75	426.33	406.4	284.38				
k_{TA}, c^{-1}	9.49	5.44	3.33	1.93	0.79				
k_{AT}, c^{-1}	6.47	4.23	2.63	1.66	0.79				



43T **43A**

T, K	342.2	327.7	322.9	318.1	337.4	296.8
[A]	72.66	66.03	62.92	61.11	71.54	51.5
[T]	27.34	33.97	37.08	38.89	29.46	48.4
K_{TA}	2.66	1.94	1.70	1.57	2.43	1.06
K_{AT}	0.38	0.51	0.59	0.64	0.41	0.94
τ,c	0.15	0.20	0.15	0.50		
I_{TT}	180.24	75.92	769.75	556.21		
I_{AA}	1101.50	176.97	1408.00	967.27		
I_{TA}	368.00	29.00	125.68	164.53		
I_{AT}	371.00	31.00	127.62	167.93		
k_{TA}, c^{-1}	12.35	1.84	1.06	0.58		
k_{AT}, c^{-1}	4.65	0.95	0.63	0.37		

Приложение (продолжение)



44T **44A**

T, K	313.3	322.9	332.6	337.4	302.1
[A]	17.29	21.32	25.42	27.76	12.85
[T]	82.71	78.68	74.58	72.24	87.15
K_{TA}	0.21	0.27	0.34	0.38	0.15
K_{AT}	4.78	3.69	2.93	2.60	6.78
τ,*c*	0.8	0.7	0.5	0.4	
I_{TT}	1469.6	1209.6	910.42	744.05	
I_{AA}	263.15	235.58	196.31	169.88	
I_{TA}	57.77	124.99	174.1	180.35	
I_{AT}	59.08	126.41	177.89	184.17	
k_{TA}, c^{-1}	0.05	0.18	0.51	0.87	
k_{AT}, c^{-1}	0.26	0.66	1.51	2.25	