

На правах рукописи



Александрова Надежда Владимировна

**ИССЛЕДОВАНИЕ АЗИДО-ТЕТРАЗОЛЬНОЙ ТАУТОМЕРИИ
В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗИДОПИРИМИДИНОВ**

1.4.4 – физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Научный руководитель:

Маматюк Виктор Ильич,

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН, г. Новосибирск

Официальные оппоненты:

Кривдин Леонид Борисович,

доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Лаборатории ядерного магнитного резонанса ФГБУН Федерального исследовательского центра «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук», г. Иркутск

Ельцов Илья Владимирович,

кандидат химических наук, доцент, доцент по кафедре общей химии, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита состоится «17» января 2025 г. в 09:30 на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте: <http://web.nioch.nsc.ru>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-ух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, учёному секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «27» ноября 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



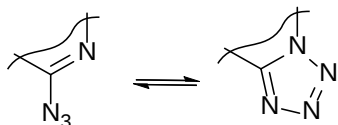
Патрушев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

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 (схема 1) [1]. Этой таутомерии посвящено большое число работ экспериментального и теоретического характера,

Схема 1



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.

Азидо-тетразольная таутомерия в ряду 2- и 4-азидопиримидинов известна давно, однако расширяющееся практическое применение азидопиримидинов и тетразолопиримидинов как в органическом синтезе, так и в медицине [2,3], обуславливает возрастающее внимание к проблеме их таутомерных превращений [4–8].

В фокусе внимания исследователей, как правило, оказываются строение таутомеров и термодинамические характеристики процесса, а кинетические аспекты названной таутомерии остаются малоизученными [9–11]. 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 [12–15].

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 [16,17]. 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 диметилсульфоксида (ДМСО) и исследование их механизма ^{13}C -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 неосушенном 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 изотопномеченных (^{13}C) 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 НМБС (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 научный сотрудник Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН Николаенкова Елена Борисовна.

Степень достоверности. Достоверность полученных в работе результатов следует из согласованности кинетических данных, полученных методом 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, которые получили 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.

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.).

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.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована значимость темы диссертации, определены цель и задачи исследования, указаны научная новизна и практическая ценность полученных результатов, а также перечислены научные положения, которые будут представлены на защите.

Первая глава является обзорной. В ней рассматриваются как общие положения по азидо-тетразольной таутомерии, так и частные – в ряду азидопиримидинов. Особое внимание уделено применению метода спектроскопии ЯМР в исследовании азидо-тетразольной таутомерии азидопиримидинов. Также в этой главе приводятся имеющиеся литературные данные по кинетическим и термодинамическим параметрам исследуемого процесса.

Во **второй главе**, являющейся экспериментальной частью, приведены условия регистрации спектров ЯМР и обозначены стандарты в этих спектрах. Дано краткое описание метода расчета констант скоростей химического обмена из спектров NOESY/EXSY. Даны ссылки на методы синтеза исследуемых соединений.

Третья глава посвящена исследованию влияния природы заместителей на кинетические и термодинамические параметры азидо-тетразольной таутомерии 2- и 4-азидопиримидинов.

Первоначально была рассмотрена таутомерия 4-азидопиримидинов **1-5** (схема 2). Установлено, что соединения **3** и **4** демонстрируют таутомерию как в CDCl₃, так и в ДМСО-*d*₆, а соединения **1**, **2**, **5** лишь

Схема 2

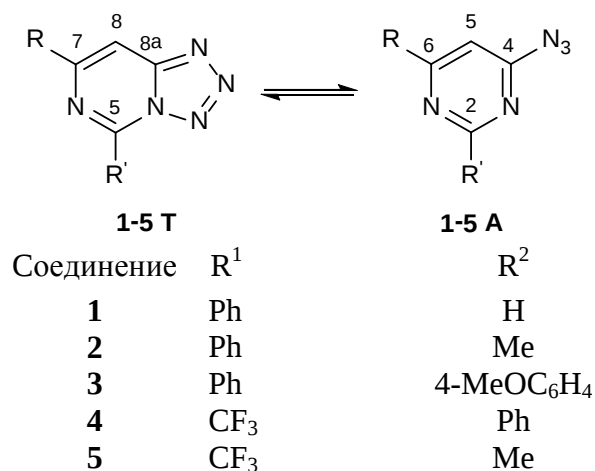


Таблица 1 – Соотношения таутомеров **1-5 А:1-5 Т** при комнатной температуре^a, %.

Соединение	Соотношение А:Т	
	CDCl ₃	DMCO-d ₆
1	60: 40	0: 100
2	4: 96	0: 100
3	80: 20	44: 56
4	96:4	52: 48
5	13:87	0: 100

^a Соотношение таутомеров определено по спектрам ЯМР ¹H и ¹⁹F.

томерии для соединений **1-5** приведены на рисунке 1. По этим графикам установлены термодинамические параметры ΔH^0 и ΔS^0 таутомерии 4-азидопиримидинов, которые приведены в таблице 2.

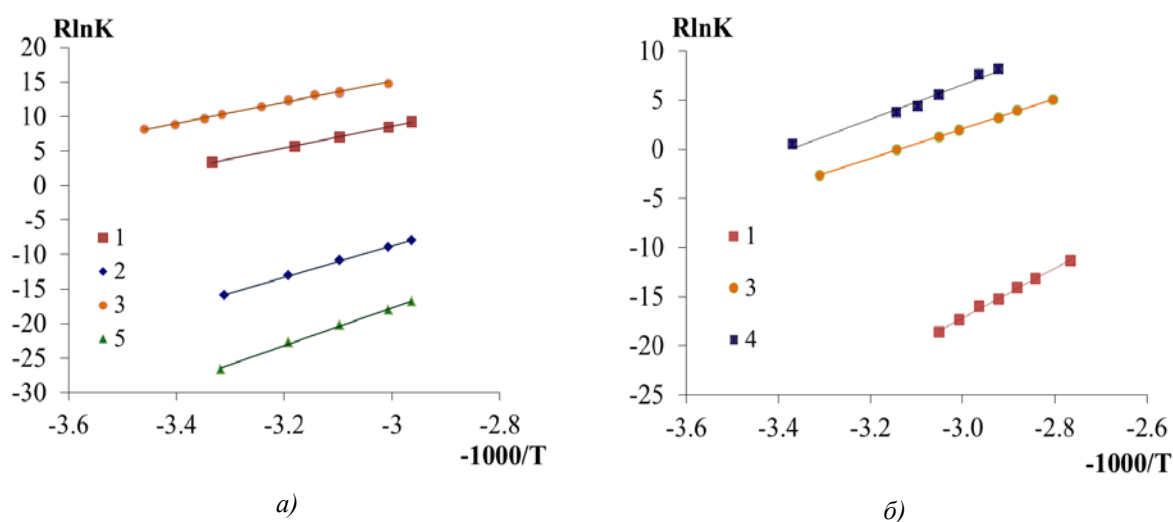


Рисунок 1 – Зависимость констант равновесия азидо-тетразольной таутомерии соединений **1-5** от температуры в CDCl₃ (а) и в DMCO-d₆ (б).

Таблица 2 – Термодинамические и кинетические параметры превращения тетразольной формы в азидную для соединений **1-5** в CDCl₃.

Соединение	ΔH^0 , кДж·моль ⁻¹	ΔS^0 , Дж·моль ⁻¹ ·K ⁻¹	ΔG^0_{298} , кДж·моль ⁻¹	E_a , кДж·моль ⁻¹	lgA	$k_{298} \cdot 10^3$, с ⁻¹
1	15.7±0.2	55.7±0.5	-0.89±0.02	101±1	16.0±0.2	18.5
1*	25.3±0.6	59±2	7.7±0.4	111.4±0.8	16.5±0.1	0.87
2	27.6±0.8	65±3	8.2±0.6	100±4	15.2±0.7	4.4
3	15.2±0.4	61±1	-2.9±0.1	96±1	16.4±0.2	351
3*	15.2±0.1	47.7±0.4	0.98±0.01	93±1	15.1±0.2	59
4*	17±1	59±4	-0.58±0.07	117±2	18.9±0.3	28.8
5	22.8±0.4	60±1	4.9±0.2	100.8±0.9	15.5±0.12	6.3

* в DMCO-d₆.

в CDCl₃ находятся в двух формах **Т** и **А**, тогда как в DMCO-d₆ для этих соединений фиксируется только тетразольный таутомер при комнатной температуре (таблица 1).

Методом спектроскопии ЯМР были рассчитаны константы равновесия превращения тетразольной формы в азидную при повышенных температурах. Полученные температурные зависимости констант равновесия азидо-тетразольной тау-

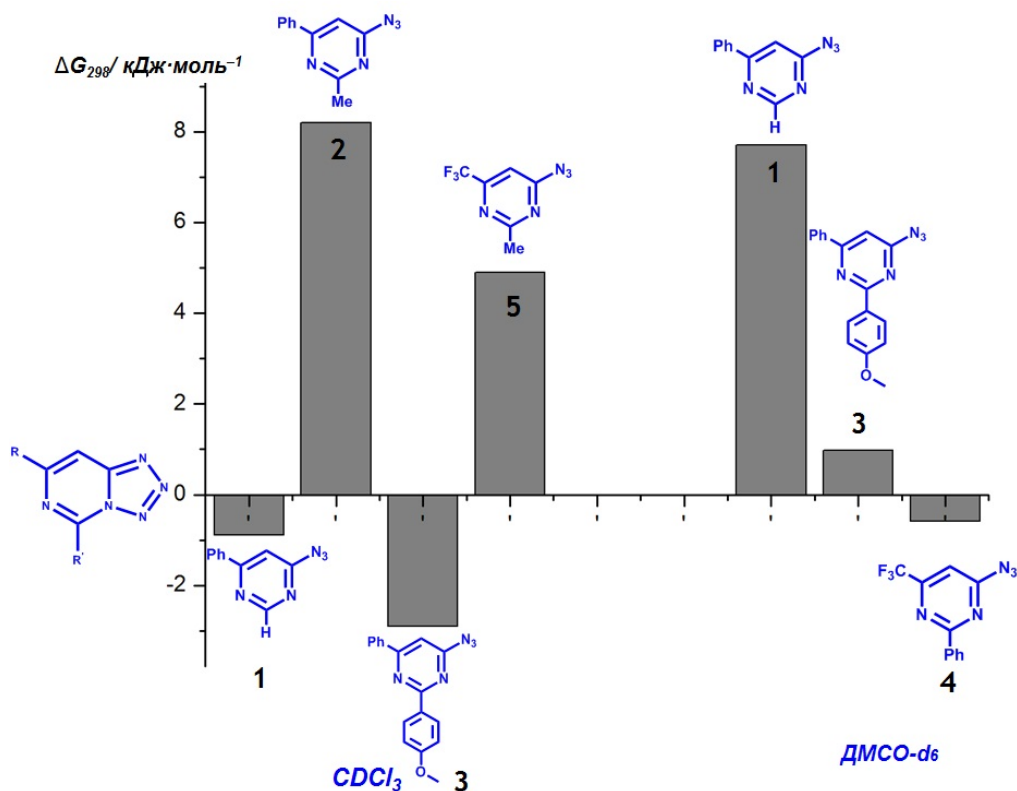


Рисунок 2 – Графическое сравнение изменений стандартной энергии Гиббса азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов.

Установлено, что перегруппировка тетразоло[1,5-с]пиримидинов в 4-азидопиримидины является эндотермической, величина энтальпии перехода составляет порядка 15 – 28 кДж·моль⁻¹ (см. табл.2). Раскрытие цикла во всех случаях сопровождается существенным увеличением ΔS^0 . В случае соединений **1** и **3** в CDCl₃ и соединения **4** в DMSO-d₆ энтропийный фактор начинает превышать энтальпийный, что приводит к преобладания в смеси азида ($\Delta G^0_{298} < 0$), хотя процесс перехода **A** → **T** экзотермический. Это наглядно проиллюстрировано на рисунке 2, 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 **3** и **4** в DMSO-d₆ уже при комнатной температуре можно объяснить затруднением аннелирования тетразольного цикла из-за стерического фактора фенильного заместителя в положении 2 пиримидинового кольца. В случае соединений **2** и **5** 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 DMSO-d₆, что тетразольный цикл не может раскрыться, даже при повышении температуры. По этой причине термодинамические и активационные параметры азидо-тетразольной таутомерии соединений **2** и **5** в DMSO-d₆ не удалось получить. Для соединения **1** при комнатной температуре в DMSO-d₆ 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 **1**.

Установлено, что азидо-тетразольная таутомерия в ряду 4-азидопиримидинов **1–5** 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 скорости химического обмена вычислялись из спектров NOESY/EXSY, а при среднем обмене, который достигался существенным повышением температуры вплоть до 100 °С, использовался метод ДЯМР. Так, для соединений **3** и **4** в ДМСО- d_6 константы скорости таутомерных процессов определялись двумя способами. На рисунке 3 представлено сравнение экспериментальных данных полученных из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР для соединений **3** и **4**

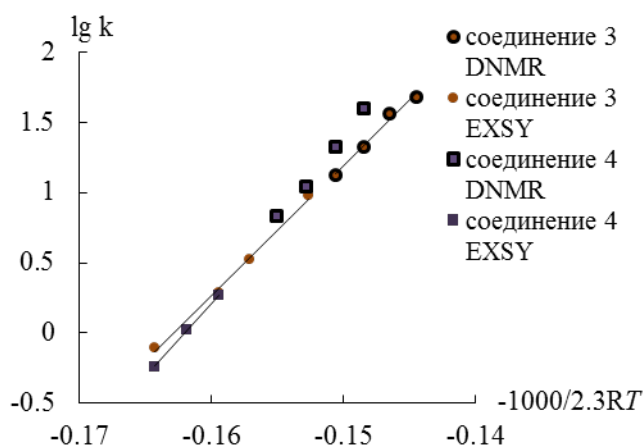
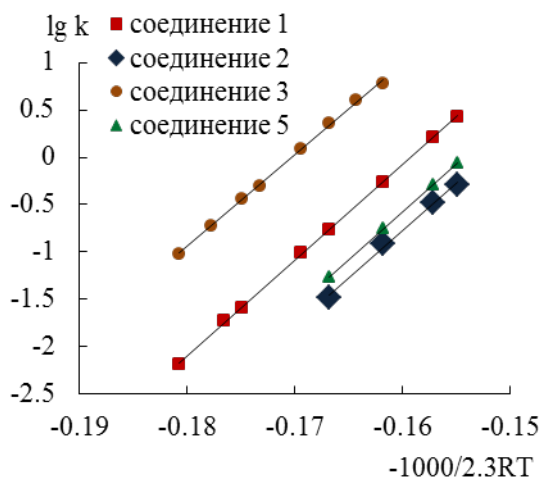


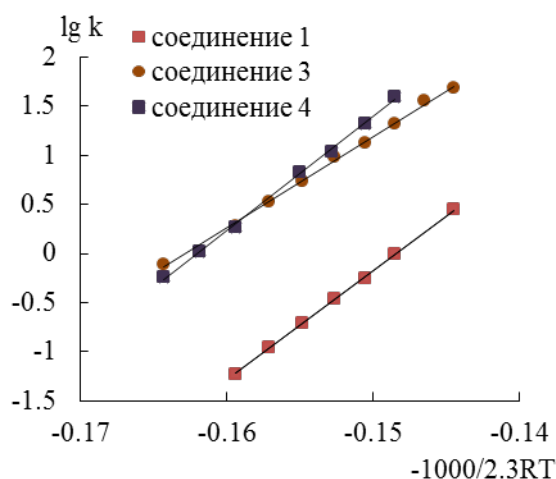
Рисунок 3 – Сравнение экспериментальных кинетических данных, полученных из спектров NOESY/EXSY и методом ДЯМР для соединений **3** и **4** в ДМСО- d_6 .

Из рисунка 3 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.

На рисунке 4 представлены зависимости от температуры констант скорости азидо-тетразольной таутомерии в $CDCl_3$ (а) и в ДМСО- d_6 (б). Активационные параметры E_a и $\lg A$ исследуемой перегруппировки соединений **1–5** приведены в таблице 2.



а)



б)

Рисунок 4 – Зависимость констант скорости азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов от температуры в координатах уравнения Аррениуса в $CDCl_3$ (а) и в ДМСО- d_6 (б).

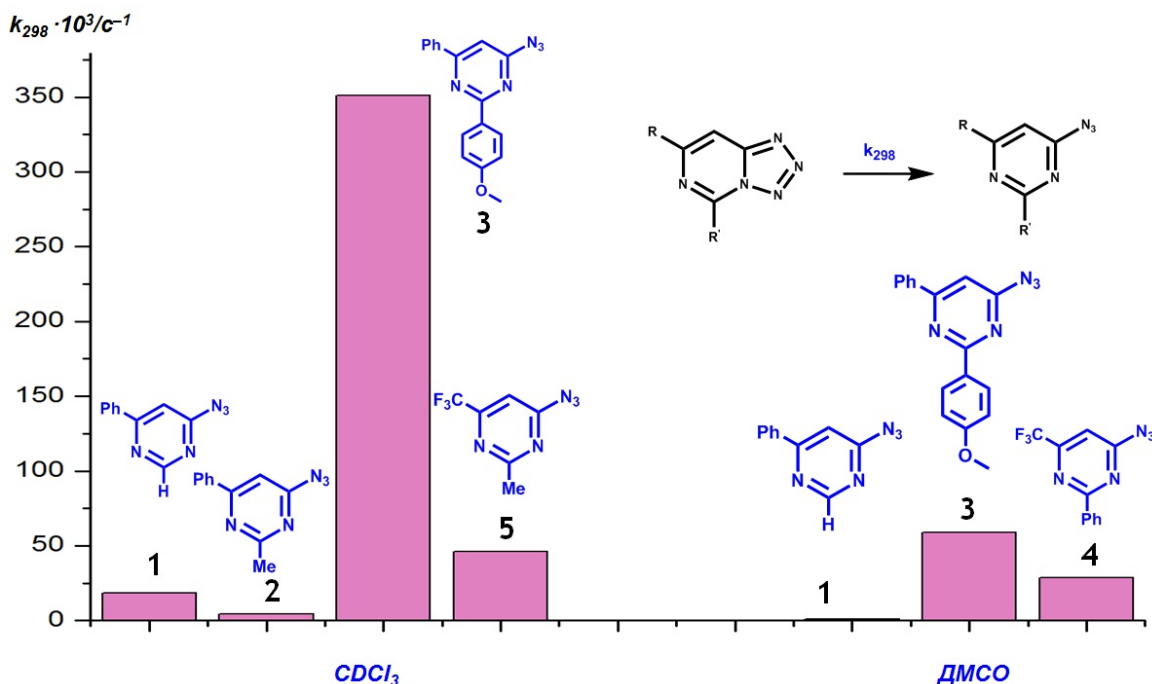


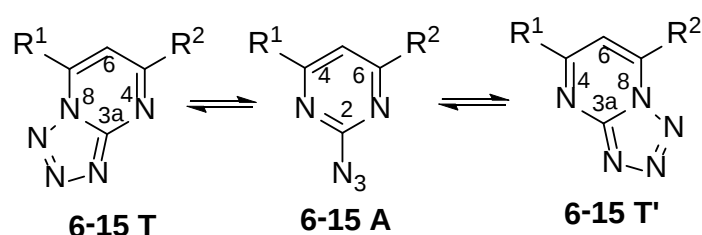
Рисунок 5 – Графическое сравнение констант скорости азидо-тетразольной таутомерии 4-азидопиримидинов при комнатной температуре.

На рисунке 5 графически представлены рассчитанные значения констант скорости азидо-тетразольной таутомерии **1-5** 4-азидопиримидинов при комнатной температуре. Из анализа данных рисунка 5 и таблицы 2 следует, что введение 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 2 для 7-фенилтетразоло[1,5-с]пиримидина (**1**) в CDCl_3 k_{298} составляет $\sim 18.5 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, а для 5-метил-7-фенилтетразоло[1,5-с]-пиримидина (**2**) и 5-(4-метоксифенил)-7-фенилтетразоло[1,5-с]пиримидина (**3**) эта величина составляет соответственно $\sim 4.4 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ и $\sim 351 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$. Аналогичное изменение констант скоростей прослеживается для соединений **1** и **3** и в растворе DMSO-d_6 (таблица 2).

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 **3** и **4** (соответственно 6-Ph– и 6- CF_3 замещенных 4-азидо-2-фенилпиримидина) константы скорости при комнатной температуре в DMSO-d_6 сопоставимы (рисунок 5). Аналогично для соединений **5** и **2** (соответственно для 6- CF_3 – и 6-Ph– замещенных 4-азидо-2-метилпиримидина) константы скорости при комнатной температуре в CDCl_3 составляют $\sim 6.3 \cdot 10^{-3}$ и $\sim 4.4 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ соответственно (таблица 2). Слабое влияние природы заместителя в положении 6 пиримидинового кольца на скорость азидо-тетразольной таутомерии обусловлено удаленностью этого заместителя от азота N3, на который идет аннелирование тетразольного цикла.

Далее на предмет азидо-тетразольной таутомерии были рассмотрены 2-азидопиримидины **6-15**, для которых возможно трехкомпонентное равновесие (схема 3). Выбор 4,6-дизамещенных 2-азидопиримидинов позволяет на одном соединении отслеживать влияние различных по природе заместителей на азидо-тетразольную таутомерию.

Схема 3



Соединение	R ¹	R ²	Соединение	R ¹	R ²
6	H	H	11	Ph	Ph
7	Me	Me	12	4-FC ₆ H ₄	Ph
8	Me	H	13	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
9	Me	Ph	14	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	Ph
10	4-MeOC ₆ H ₄	H	15	CF ₃	H

Таблица 3– Азидо-тетразольное равновесие 2-азидопиримидинов при комнатной температуре в ДМСО-d₆

Соединение	Соотношение изомеров		
	A	T	T'
6	4	: 96	
7	1	: 99	
8	2	: 70	: 28
9	0	: 100	: 0
10	6	: 3	: 91
11	72	: 28	
12	77	: 10	: 13
13	56	: 44	
14	43	: 0	: 57
15	68	: 0	: 32

Для несимметричных 2-азидопиримидинов теоретически возможно трехкомпонентное равновесие. Однако, только **8**, **10** и **12** демонстрируют это в растворе ДМСО. В соединении **14** циклизация азидо группы идет только в сторону фенильного заместителя (форма **T'**). Преобладание азидной формы наблюдается у соединений с фенильными заместителями (**11**, **12**, **13**) и с CF₃-группой (**15**) в положениях 4(6) пиримидинового кольца (таблица 3).

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 6 изображены температурные зависимости констант равновесия азидо-тетразольной таутомерии исследуемых 2-азидопиримидинов в ДМСО-d₆. Термодинамические параметры превращения **T**→**A** сведены в таблицу 4. На рисунке 7 для наглядности графически представлены изменения стандартной энергии Гиббса азидо-тетразольной таутомерии 2-азидопиримидинов.

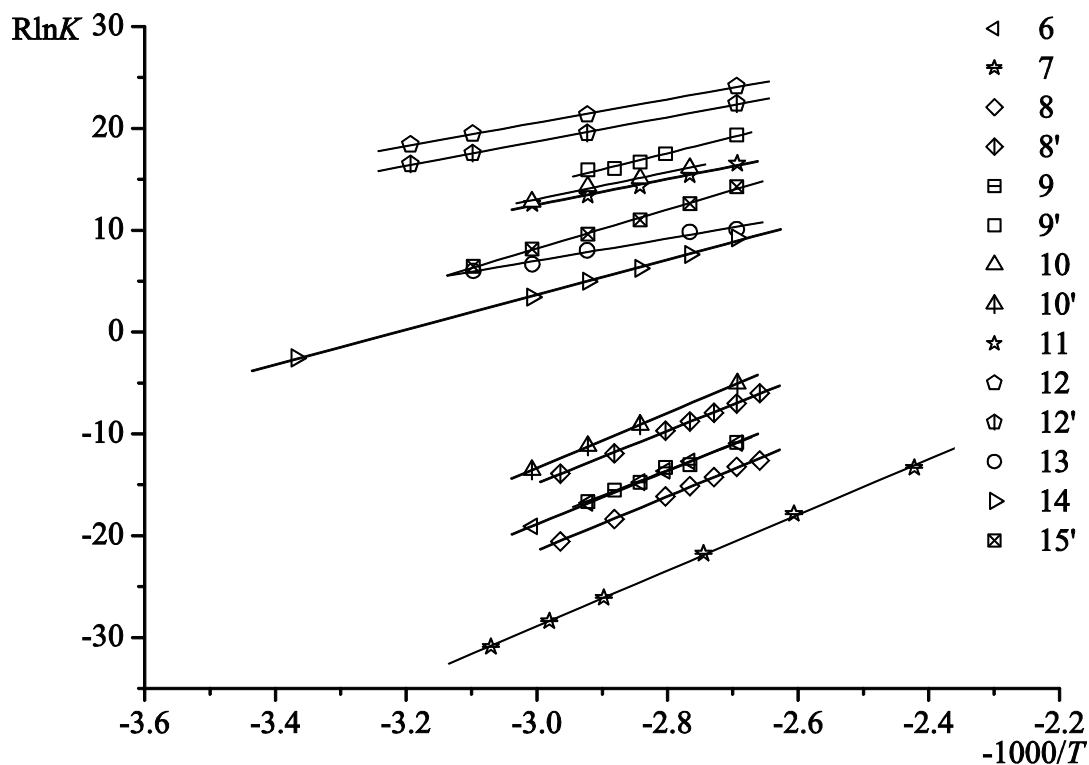


Рисунок 6 – Зависимость констант равновесия азидо-тетразольной перегруппировки $6T \rightarrow 15A$ от температуры в $DMCO-d_6$, ' обозначено превращение $T' \rightarrow A$.

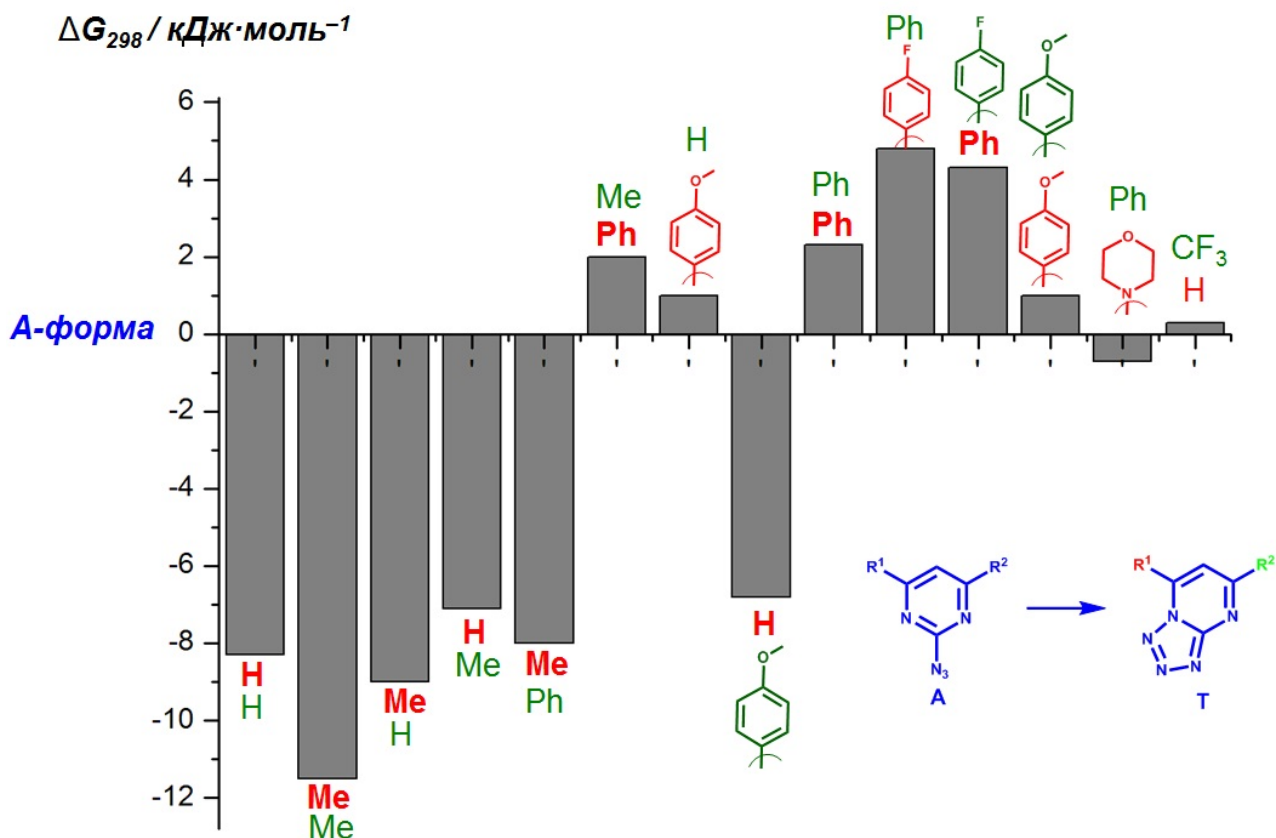


Рисунок 7 – Графическое сравнение изменений стандартной энергии Гиббса азидо-тетразольной таутомерии 2-азидопиримидинов. На нулевой энергии условно расположена азидная форма. Красным цветом выделены заместители в сторону которых идет аннелирование тетразольного кольца.

Таблица 4 – Термодинамические и кинетические параметры перегруппировки **6-15T** → **6-15A** в ДМСО-d₆.

Соединение	ΔH^0 , кДж·моль ⁻¹	ΔS^0 , Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	ΔG^0_{298} , кДж·моль ⁻¹	E_a ,	lgA
6	26.1±0.3	59.6±0,8	8.3±0.4	118±1	15.9±0.2
7	28.2±0.5	56±1	11.5±0.6	110±1	14.7±0.2
8	24.9±0.9	54±2	9±1	116±3	15.6±0.5
8'	25.3±0.6	61±2	7.1±0.8	115±5	15.5±0.7
9	25±1	56±4	8±1	116±1	15.6±0.2
9'	16±1	62±4	-2±1	77±4	11.4±0.5
10	21±3	75±9	-1±2	92±2	13.6±0.3
10'	27.0±0.2	67.7±0.6	6.8±0.3	113±4	15.3±0.6
11	12.6±0.7	50±2	-2.3±0.9	74±4	10.8±0.6
12	11.5±0.2	54.9±0.7	-4.8±0.3	92±2	13.6±0.3
12'	11.9±0.3	54.5±0.8	-4.3±0.4	96±2	14.2±0.3
13	10.9±0.9	40±2	-1±1	88±3	12.8±0.4
14	17.2±0.3	55.3±0.9	0.7±0.4	80±4	11.8±0.6
15'	19.4±0.4	66±1	-0.3±0.1	131.6±0.6	18.9±0.1

¹ обозначено превращение T' → A

Перегруппировка тетраоло[1,5-*a*]пиримидинов в 2-азидопиримидины является эндотермической, величина энтальпии перехода составляет порядка 10–28 кДж·моль⁻¹ (таблица 4) и практически совпадает с данными для 4-азидопиримидинов (таблица 2). При введении фенильных заместителей в положения 4(6) пиримидинового цикла энтальпия реакции уменьшается практически в 2 раза: от 26.1±0.3 кДж·моль⁻¹ для незамещенного 2-азидопиримидина (**6**) до 12.6±0.7 кДж·моль⁻¹ в случае 2-азидо-4,6-дифенилпиримидина (**11**). 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 тетраольного кольца в сторону фенильного заместителя энтропийный фактор превышает энтальпийный, что приводит к преобладанию азидной формы ($\Delta G^0_{298} < 0$, таблица 4). В случае 2-азидо-4-(4-метоксифенил)пиримидина (**10**), доля тетразола, циклизующегося в сторону протона 91 %, намного превышает содержание азиды 6 %, а другого тетразола оказывается только 3% (рисунок 7). Это согласуется с фактом стабилизации тетразола донорными заместителями. Они повышают отрицательный заряд на пиримидиновых атомах азота, что облегчает замыкание тетраольного цикла. Фенильный заместитель оказывает стерические затруднения, что препятствует аннелированию тетраольного цикла в его сторону. В случае соединения **14** формы **T'** немного больше (57 %) чем азидной. В этом случае сказывается отталкивающее влияние неподеленной электронной пары атома N морфолина. Влияние сильной электроноакцепторной CF₃-группы в соединении **15** также приводит к превышению энтропийного фактора над энтальпийным, что влечет преобладание 68% азидной формы **15A** в растворе ДМСО.

Из интегральной интенсивности сигналов в спектрах NOESY вычислены константы скоростей таутомерных превращений для **6-15** азидопиримидинов при различных температурах (рисунок 8). Активационные параметры азидо-тетраольной

таутомерии приведены в таблице 4. Из рисунка 8 видно, что исследуемые процессы по кинетическим параметрам разделяются на 2 серии, из которых выбивается таутомерный процесс 2-азидо-4-трифторметилпиримидина (15).

Первая серия – это превращения $T \rightarrow A$ для соединений 6, 7, 8 и 9 и превращения $T' \rightarrow A$ для соединений 8 и 10. Из анализа данных таблицы 4 следует, что для этой серии значения E_a лежат от 110 до 118 кДж·моль⁻¹, а величины $\lg A$ составляют порядка 15. В эту серию входят превращения тетразолов, незамещенных в 7-положении (соединения 6Т, 8 Т' и 10Т'), либо аннелированных в сторону Ме-группы (соединения 7Т, 8Т и 9Т). Вторая серия – это переходы $T \rightarrow A$ для соединений 10, 11, 12 и 13, а также $T' \rightarrow A$ для соединений 9, 12 и 14. Для них величина энергии активации лежит в диапазоне 74 – 96 кДж·моль⁻¹, а величины $\lg A$ от 10 до 14. Во второй серии превращений участвуют тетразолы, аннелированные в сторону фенильного заместителя (соединения 9Т', 10Т, 11Т, 12Т, 12Т', 13Т, 14Т').

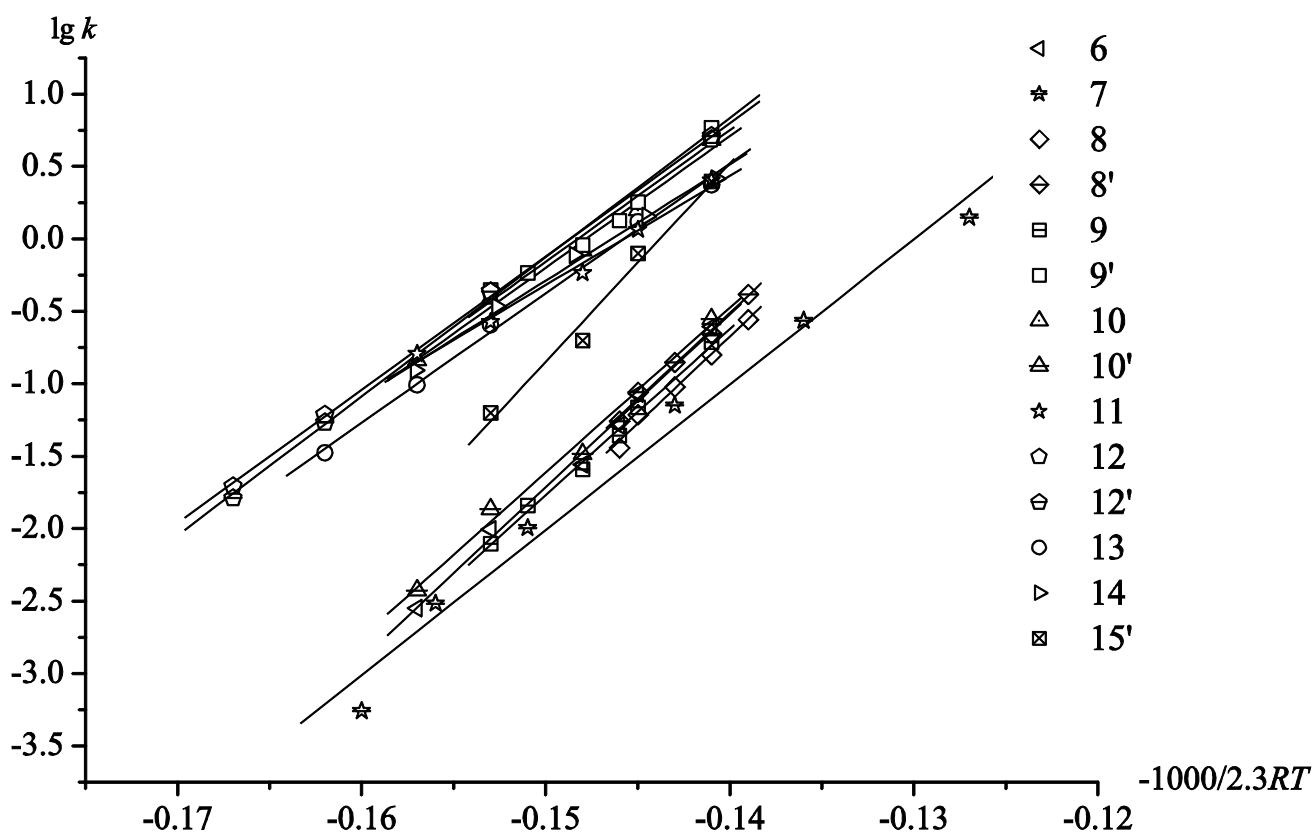


Рисунок 8 – Зависимость констант скоростей азидо-тетразольной перегруппировки в ряду 2-азидопиримидина 6Т→15А в ДМСО-d₆ от температуры в координатах уравнения Аррениуса, ' обозначено превращение Т'→А.

На рисунке 9 графически представлены величины энергий активации превращения тетразольной формы в азидную. По этому рисунку видно, что 7-Rh-замещенные тетразолопиримидины имеют более низкую энергию активации при переходе в азидную форму. Для процесса превращения 5-(трифторметил)[1,5-а]тетразолопиримидина в 2-азидо-4-трифторметилпиримидин (15) были определены более высокие величины $E_a = 131.6 \pm 0.6$ кДж·моль⁻¹ и $\lg A = 18.9 \pm 0.1$ по сравнению с процессами для других соединений.

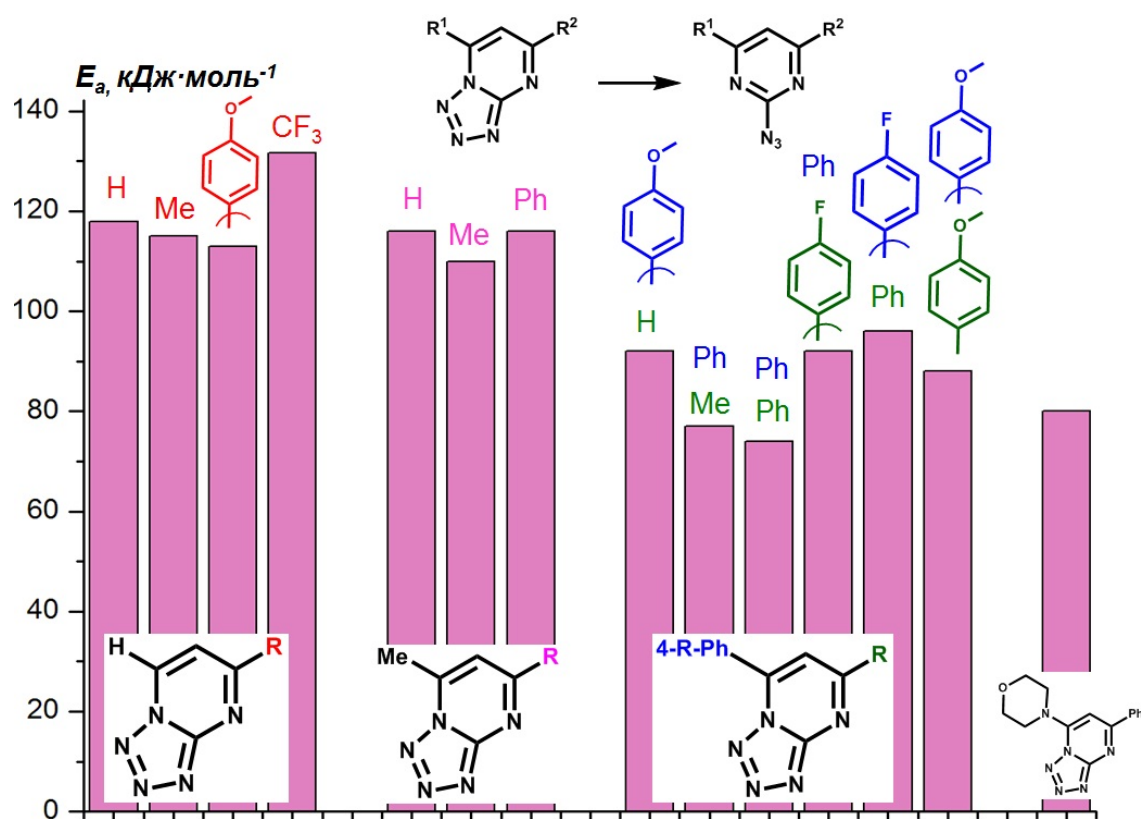
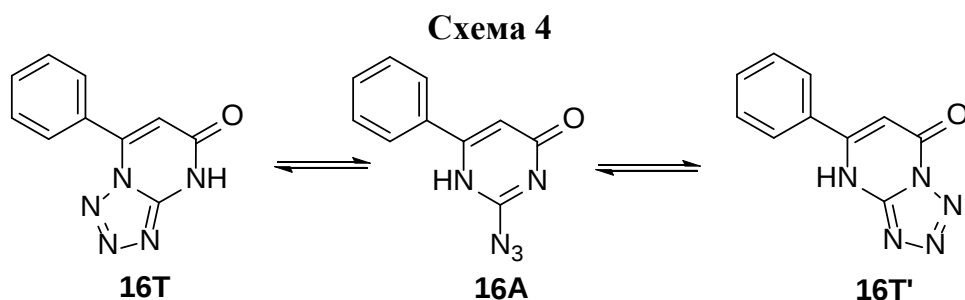


Рисунок 9 – Графическое сравнение энергий активации превращения тетразольной формы в азидную для исследуемых таутомерных систем в ряду 2-азидопиримидина. Исследуемые превращения разделены на серии в зависимости от строения тетразола: незамещенный в положении 7; 7-Ме-замещенный; 7-Ph-замещенный.

В четвертой главе работы рассмотрена изомерия 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-она, представленная на схеме 4.



При исследовании структуры 2-азидо-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-она (**16**) методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и РСА найдено, что изомерный состав соединения **16** в твердом состоянии зависит от способа его выделения. В случае выделения соединения **16** из слабокислого раствора в спектре ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), зарегистрированном сразу после растворения, наблюдается равновесие **16T** ⇌ **16A** ⇌ **16T'**, а в равновесном состоянии – **16T** ⇌ **16T'**. В спектре ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) соединения **16**, перекристаллизованного из этанола, наблюдается равновесие **16T** ⇌ **16T'**. Согласно спектрам ЯМР ¹H соединения **16**, зарегистрированным после выдержки, с течением времени происходит медленная трансформация тетразольной формы **16T** в форму **16T'**, которая возможна только через азидный изомер **16A**, сигналы которого не наблюдаются в спектре, полученном при комнатной температуре, из-за его низкой концентрации. Азидная форма **16A**

была обнаружена в спектрах ЯМР ^1H (DMSO-d_6) соединения **16**, зарегистрированных при повышенной температуре. Структура соединений **16T** и **16T'** подтверждена данными РСА (рисунок 10).

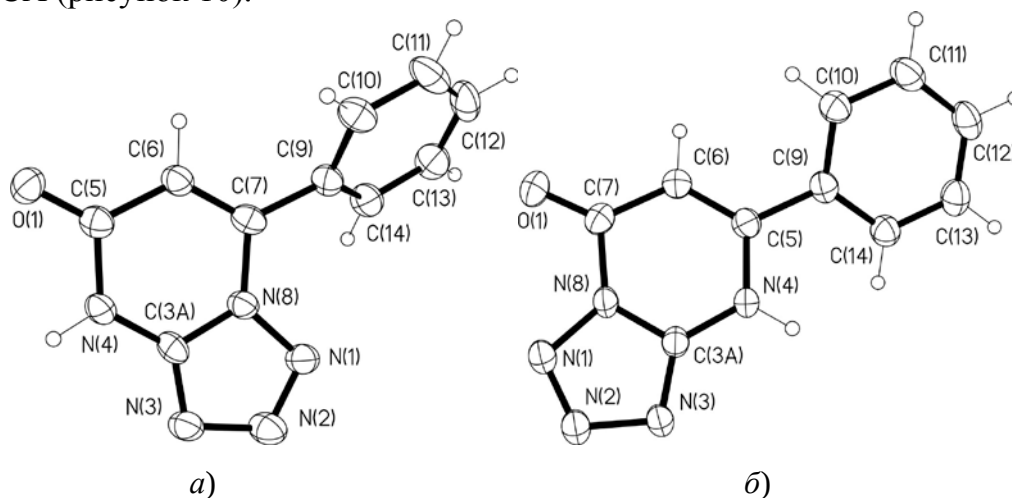
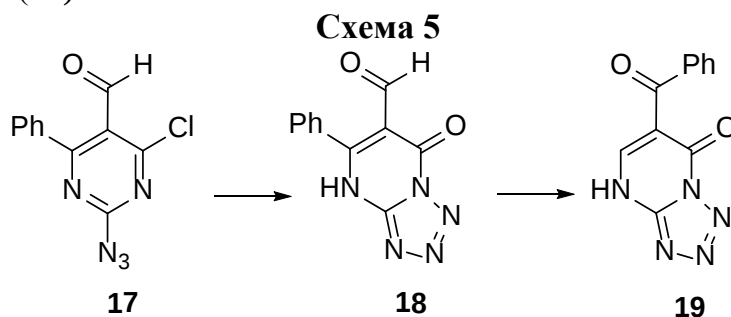


Рисунок 10 – Молекулярное строение тетразолопиримидинонов **16T** (а) и **16T'** (б).

В пятой главе описана каскадная реакция соединения **17** в растворе ДМСО (схема 5). Эта реакция включает в себя замещение атома хлора в 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегиде (**17**) на гидроксигруппу с образованием 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбальдегида (**18**) и последующую изомеризационную рециклизацию соединения **18** в 6-бензоилтетразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (**19**).



Методом спектроскопии ЯМР установлено, что соединение **17** 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 [12]. В ИК-спектре, (KBr) присутствуют интенсивные полосы поглощения азидогруппы при 2160 и 2129 cm^{-1} . Строение соединения **17** в кристаллической фазе подтверждено методом РСА (рисунок 11).

В спектре ЯМР ^1H раствора карбальдегида **17** в более полярном DMSO-d_6 , зарегистрированном при комнатной температуре сразу после растворения фиксировалась только азидная

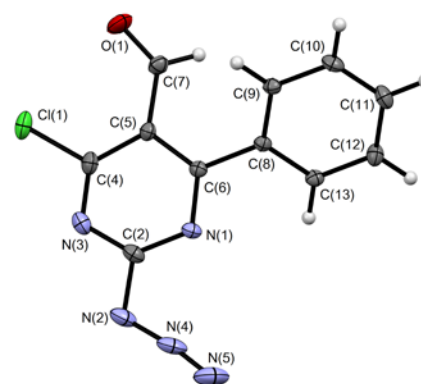


Рисунок 11 – Молекулярное строение 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида (**17**).

форма соединения **17** 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. 12).

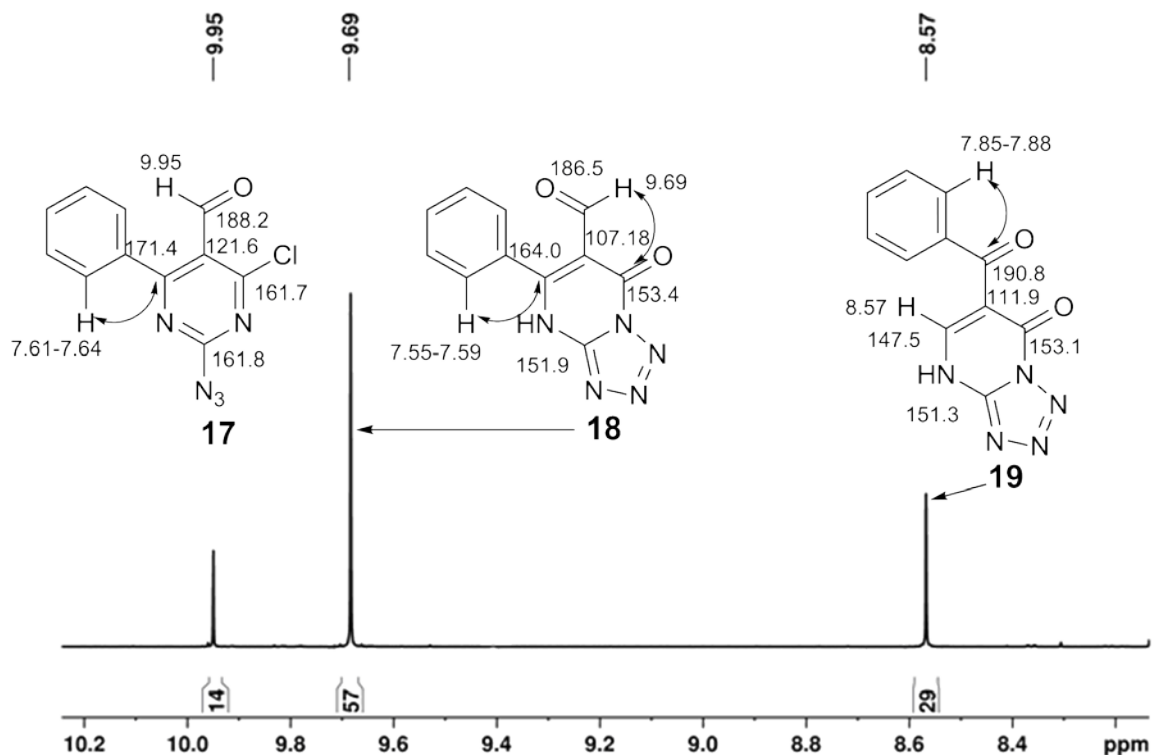
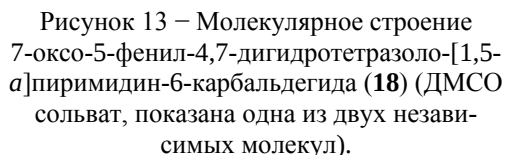


Рисунок 12 – Фрагмент спектра ЯМР ^1H 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида (**17**) в DMSO-d_6 , зарегистрированный после 22 часов выдерживания, отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , а также основные корреляции в двумерных спектрах ^1H – ^{13}C НМВС для соединений **17**, **18** и **19**.

Полное исчезновение сигналов исходного соединения **17** 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 DMSO-d_6 был неабсолютный (молярное отношение соединения **17** к воде, присутствующей в DMSO-d_6 , составило 1:5).

Новые соединения были идентифицированы как 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло-[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (**18**) и 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**19**) (рисунок 12). Отсутствие в ИК-спектре полос, характеризующих азидный фрагмент, и наличие кросс-пика в корреляционном спектре ^1H – ^{13}C НМВС между сигналом $\delta_{\text{H(o-Ph)}}$ 7.55–7.59 м.д. и слабопольным сигналом углерода $\delta_{\text{C(5)}}$ 164.0 м.д. для соединения **18** 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 $\delta_{\text{C}} \sim 145$ м.д. Проведенный рентгеноструктурный анализ подтвердил структуру соединения **18** (рисунок 13).

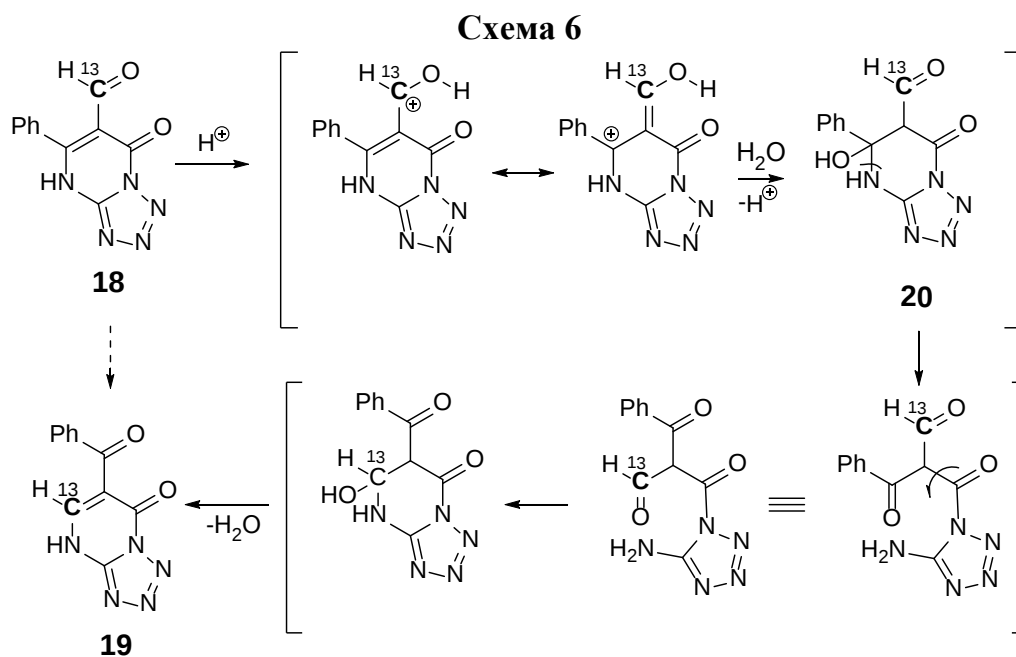


Было сделано предположение о том, что в

Установлено, что образующаяся на первой стадии соляная кислота играет каталитическую роль в дальнейшей перегруппировке, поскольку при синтезе продукта **19** из промежуточного оксопроизводного **18** реакция в отсутствие HCl не идет. Для ускорения образования продуктов **18** и **19** реакции проводили при 60°C, а для осуществления перегруппировки добавляли воду.

Следует отметить, что замену атома хлора на оксо-группу в соединении **17** 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 **18** в бензоилпиримидинон **19** (схема 6). Подобные перегруппировки остаются одним из



эффективных методов модификации разнообразных гетероциклических систем, когда одной из стадий процесса является ковалентная гидратация [19]. Сильные акцепторные заместители благоприятствуют осуществлению этой реакции, катализируемой кислотами. Так, наличие трех сильных акцепторных групп в структуре соединения **18** и присутствие HCl в реакционной среде способствуют ковалентной гидратации. Поэтому после протонирования, которое предпочтительно идет по атому кислорода альдегидного фрагмента [20], образуется гидрат **20**. В дальнейшем он подвергается раскрытию цикла по связи C-NH с последующей рециклизацией в продукт **19**.

Для подтверждения этого пути перегруппировки проведен синтез ^{13}C -меченого 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегидаⁱ и исследованы его превращения в ДМСО- d_6 методом спектроскопии ЯМР. Наблюдаемая по спектрам ЯМР динамика перераспределения ^{13}C -метки из соединения **17** в соединение **18** и далее – в **19** подтвердила предложенный путь перегруппировки. На рисунке 14 приведена динамика изменения спектра ЯМР ^1H при трансформациях ^{13}C -меченого соединения **17** в ДМСО- d_6 .

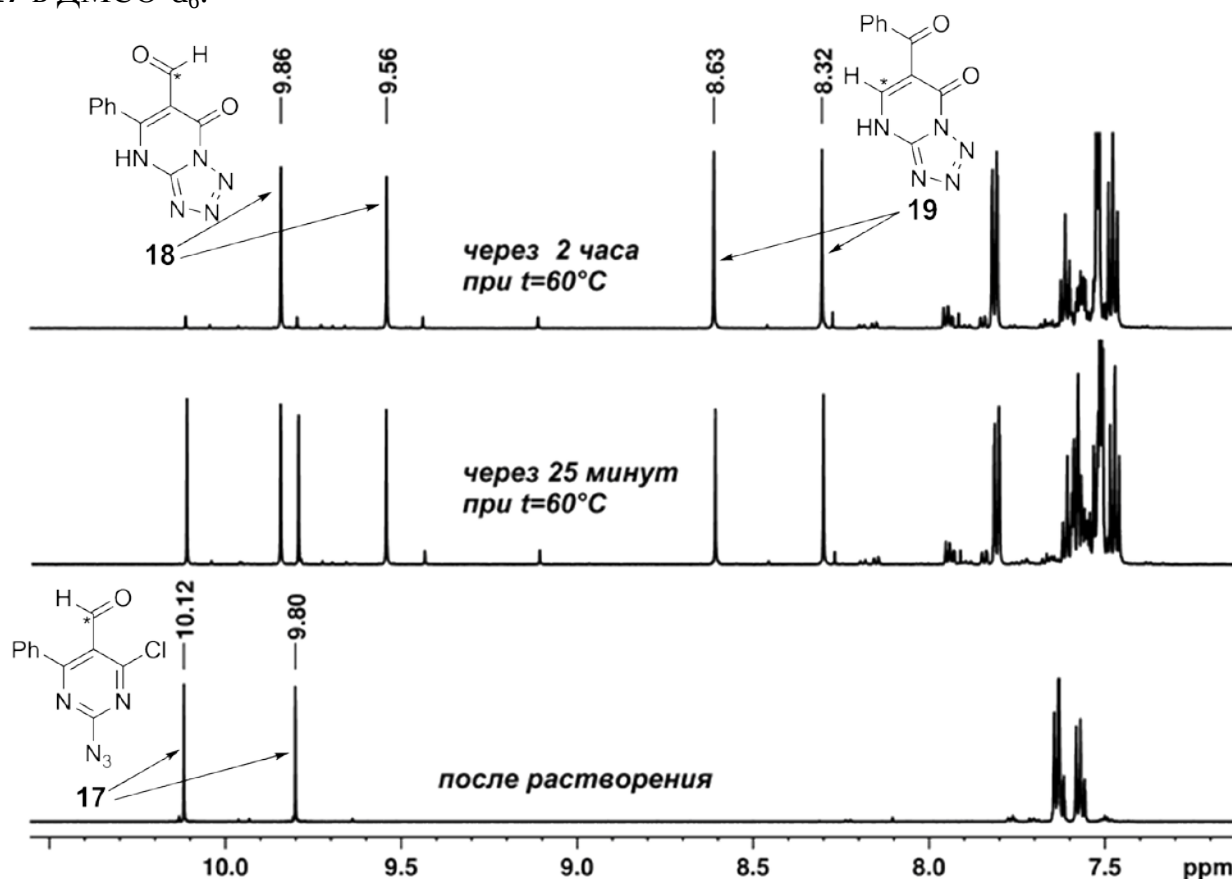


Рисунок 14 – Динамика изменения спектра ЯМР ^1H при трансформациях ^{13}C -меченого соединения **17** в ДМСО- d_6 .

ⁱ Синтез проводила научный сотрудник Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН Николаенкова Елена Борисовна

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 *para*-заместителей в фенильном радикале (F- , MeO-) приводит к незначительным 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 **16** в кристаллической фазе зависит от способа выделения. Показано, что при выделении 7-фенилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-он (**16**) из слабокислого раствора сразу после растворения в DMSO-d_6 наблюдается трехкомпонентное равновесие между формами $\mathbf{16T} \rightleftharpoons \mathbf{16A} \rightleftharpoons \mathbf{16T'}$ (82 : 10 : 8), а после перекристаллизации соединения **16** из этанола – равновесие $\mathbf{16T} \rightleftharpoons \mathbf{16T'}$ (26 : 74).
4. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**17**) в среде неабсолютного ДМСО первоначально превращается в 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбальдегид (**18**), который затем претерпевает рециклизацию в 6-бензоилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (**19**). ^{13}C -меткой изучен механизм этой перегруппировки.

Основные результаты работы изложены в следующих публикацияхⁱⁱ:

1. Плешкова Н. В., Николаенкова Е.Б., Кривопапов 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.
2. Николаенкова Е. Б., Александрова Н. В., Маматюк В. И., Кривопапов В. П. Синтез и исследование азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-4-(трифторметил)-6-Р-пиримидинов ($\text{R} = \text{H}$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) // Изв. АН. Сер. хим. — 2018. — № 5. — С. 893-901. — DOI: 10.1007/s11172-018-2154-z.
3. Александрова Н. В., Николаенкова Е.Б., Гатилов Ю.В., Половяненко Д.Н., Маматюк В. И., Кривопапов 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.
4. Александрова Н. В., Николаенкова Е.Б., Гатилов Ю.В., Маматюк В. И., Кривопапов В. П. Синтез 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбальдегида и его превращения в ДМСО // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — № 7. — С. 2014-2022. — DOI: 10.1007/s11172-024-4321-8.
5. Александрова Н. В., Николаенкова Е. Б., Маматюк В. И., Кривопапов В. П. Кинетические и термодинамические характеристики азидо-тетразольной перегруппи-

ⁱⁱ фамилия «Плешкова» была изменена на «Александрова»

ровки в ряду 4,6-замещенных 2-азидопиримидинов // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — № 9. — С. 2616-2623.

6. **Плешкова Н.В.**, Николаенкова Е.Б., Сальников Г.Е., Кривопапов В.П., Маматюк В.И. Термодинамические и кинетические параметры азидо-тетразольной таутомерии производных 2-азидопиримидина // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», 17-21 Июня 2013г., Санкт-Петербург (пос. Репино). Тезисы докладов.
7. **Pleshkova N. V.**, Nikolaenkova E. B., Sal'nikov G. E., Krivopalov V. P., Mamatyuk V. I. 2D NOESY/EXSY study of azide-tetrazole equilibrium of 2-azidopyrimidines // III School for young scientists «Magnetic Resonance and Magnetic Phenomena in Chemical and Biological Physics», 7-11 September 2014, Novosibirsk, Russia. Тезисы докладов.
8. **Александрова Н.**, Николаенкова Е., Кривопапов В., Маматюк В. Исследование превращений 2-азидо-4-хлор-6-фенилпиримидин-5-карбоксальдегида в ДМСО спектроскопией ЯМР // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», 5-9 Июня 2017г., Новосибирск. Тезисы докладов.
9. **Александрова Н.**, Ломанович А., Николаенкова Е., Кривопапов В., Маматюк В. Перегруппировка 7-оксо-5-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксальдегида // Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», 17-22 Января 2020г., Красновидово. Тезисы докладов.

Благодарности

Автор благодарит сотрудников Лаборатории гетероциклических соединений НИОХ СО РАН Кривопапова Виктора Петровича и Николаенкову Елену Борисовну за предоставленные образцы, синтез ¹³C-меченого 2-азидо-6-фенил-4-хлорпиримидин-5-карбальдегида и помощь в написании статей, Сальникова Георгия Ефимовича за содействие в изучении метода спектроскопии ЯМР. 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-а]пиримидинов по типу Димрота».

Список цитируемой литературы:

- [1]. Tisler M. Some aspects of azido-tetrazolo isomerization // Synthesis. — 1973. — P. 123-136.
- [2]. Organic Azides: Syntheses and Applications / Ed. Bräse S., Banert K.: Wiley, 2010. — 507 pp.
- [3]. Nitrenes and Nitrenium Ions / Ed. Falvey D. E., Gudmunddottir A. D.: Wiley, 2013. — 586 pp.
- [4]. Sebris A., Turks M. Recent investigations and applications of azidoazomethine-tetrazole tautomeric equilibrium // Chem. Heterocycl. Comp. — 2019. — Vol. 55, no 11. — P. 1041–1043.
- [5]. Jeminejs A., Goliškina S. M., Novosjolova I. and et al Application of Azide-Tetrazole Tautomerism and Arylsulfanyl Group Dance in the Synthesis of Thiosubstituted Tetrazoloquinazolines // Synthesis — 2020. — Vol. 53, no 8. — P. 1443–1456.
- [6]. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Hovakimyan A. A., Noravryan 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.
- [7]. 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.
- [8]. 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.
- [9]. Кривопапов В. П., Денисов А. Ю., Гатилов Ю. В., Маматюк В. И., Мамаев В. П.. Азидо-тетразольная таутомерия 2,4- и 4,6-дiazидопиримидинов // *ДАН СССР*. — 1988. — № 1. — С. 115-119.
- [10]. Кривопапов В. П., Маматюк В. И., Мамаев В. П. Исследование методом ЯМР ^1H и ^{13}C азидо-тетразольной таутомерии 2-азидо-4-метилпиримидина // *Химия гетероциклических соединений*, — 1990. — № 12. — С. 1648-1654.
- [11]. Smoch P., Korczak H., Stefaniak L., Webb G. A. ^1H , ^{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.
- [12]. Denisov A. Yu. Krivopalov V.P., Mamatyuk V. I., Mamaev V. P. Use of ^{13}C – ^1H coupling constants for the investigation of azide-tetrazole tautomerism in aromatic nitrogen heterocycles. Detection of ditetrazolo [1,5-*a* : 1',5'-*c*] pyrimidine // *Magn. Reson. Chem.*. — 1988. — Vol. 26. — P. 42 - 46.
- [13]. 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.
- [14]. Халымбаджа И. А., Шестакова Т. С., Деев С. Л., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Шенкарев З. О., Арсеньев А. С. Константы спин-спиновой взаимодействия ^{13}C – ^{15}N и ^1H – ^{15}N в исследовании азидо-тетразольной таутомерии в ряду 2-азидопиримидинов // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2013. — № 2. — С. 519-526.
- [15]. Shestakova T. S., Shenkarev Z. O., Deev S. L., Chupakhin O. N., Khalymbadzha I. A., Rusinov V. L., Arseniev A. S. Long-range ^1H – ^{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.
- [16]. 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 trifluoromethyltetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines in click chemistry and hydrogenation // *Journal of Fluorine Chemistry* — 2022. — Vol. 257–258. — P. 109973.
- [17]. 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.
- [18]. Twomey D. Formation of oxo-compounds from chlorobenzodiazines in dimethylsulphoxide // *Proc. of the R. Irish Acad., Sect. B.* — 1976. — Vol. 76. — P. 79 - 85.
- [19]. Albert A. Covalent Hydration in Nitrogen Heterocycles // *Adv. Heterocyclic Chem.*— 1976. — Vol. 20. — P. 117-143.
- [20]. Kramer H.E.A., Gompfer R. // *Zeitschrift fuer Physikalische Chemie.*— 1964. — Vol. 43. — P. 349-356.

