



RĪGAS TEHNISKĀ
UNIVERSITĀTE

Kristaps Leškovskis

ANNELĒTU AZIDOPYRIMIDĪNU ENERĢĒTISKAIS PROFILS UN REAKCIJAS AR NUKLEOFĪLIEM

Promocijas darba kopsavilkums

ENERGETIC PROFILE OF ANNULATED AZIDOPYRIMIDINES AND THEIR REACTIONS WITH NUCLEOPHILES

Summary of the Doctoral Thesis



RTU Izdevniecība
RTU Press
Rīga 2024

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte
Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Natural Sciences and Technology
Institute of Chemistry and Chemical Technology

Kristaps Leškovskis

Doktora studiju programmas “Ķīmija, materiālzinātne un tehnoloģijas” doktorants
Doctoral Student of the Study Program “Chemistry, Materials Science and Engineering”

ANNEĻĒTU AZIDOPIRIMIDĪNU ENERĢĒTISKAIS PROFILS UN REAKCIJAS AR NUKLEOFĪLIEM

Promocijas darba kopsavilkums

ENERGETIC PROFILE OF ANNULATED AZIDOPYRIMIDINES AND THEIR REACTIONS WITH NUCLEOPHILES

Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskie vadītāji / Scientific supervisors

Dr. chem. MĀRIS TURKS

Dr. chem. IRINA NOVOSJOLOVA

RTU Izdevniecība / RTU Press

Rīga 2024 / Riga 2024

Leškovskis K. Annelētu azidopirimidīnu enerģētiskais profils un reakcijas ar nukleofiliem. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2024. 83 lpp.

Leškovskis, K. Energetic Profile of Annulated Azidopyrimidines and their Reactions with Nucleophiles. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2024. – 83 p.

Publicēts saskaņā ar RTU promocijas padomes “P-01” 2024. gada 18. marta lēmumu, protokols Nr. 59.

Published in accordance with the decision of the RTU Promotion Council “P-01” of 18 March 2024, No. 59.

Vāka attēla autors – Kristaps Leškovskis
Cover image by Kristaps Leškovskis

<https://doi.org/10.7250/9789934370625>
ISBN 978-9934-37-062-5 (pdf)

PATEICĪBAS

Promocijas darbs izstrādāts, pateicoties Latvijas Zinātnes padomes projekta Nr. LZP-2020/1-0348, Eiropas Sociālā fonda projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/008 “Rīgas Tehniskās universitātes un Banku augstskolas doktorantu un akadēmiskā personāla stiprināšana stratēģiskās specializācijas jomās”, Rīgas Tehniskās universitātes Doktorantūras grantu programmas un Baltijas-Vācijas augstskolu biroju projekta “Enerģētisko azidopurīnu un to analogu dizains un izpēte” finansiālam atbalstam.

ACKNOWLEDGMENTS

The Thesis was developed with the financial support from the Latvian Council of Science grant No. LZP-2020/1-0348, ESF project No. 8.2.2.0/20/I/008 “Strengthening of PhD students and academic personnel of Riga Technical University and BA School of Business and Finance in the strategic fields of specialization”, Riga Technical University's Doctoral Grant program, and The Baltic-German University Liaison Office project “Development of energetic azido purines and their congeners” financial support.

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2024. gada 4. jūnijā plkst. 14 Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Vadošais pētnieks *Dr. chem.* Mārtiņš Katkevičs,
Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija

Profesors *Dr. habil. chem.* Sigitas Tumkevičius,
Viļņas Universitāte, Lietuva

Profesors *Ph. D. José I. Borrell Bilbao*,
Ramona Lullas Universitāte (*University Ramon Llull*), Spānija

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Kristaps Leškovskis

(paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Promocijas darbs apkopo trīs zinātniskos oriģinālrakstus, vienu apskatrakstu un vienu sagatavotu manuskriptu. Publikācijas zinātniskajos žurnālos rakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot pielikumus, ir 180 lpp. Publikācijas manuskripts ir uzrakstīts angļu valodā, tā apjoms, ieskaitot pielikumus, ir 52 lpp.

SATURS

PATEICĪBAS.....	3
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	6
Tēmas aktualitāte.....	6
Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	8
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti.....	8
Darba struktūra un apjoms.....	10
Darba aprobācija un publikācijas.....	10
Darba drošības informācija.....	11
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	12
1. Azīda-tetrazola līdzsvars un tā pielietojums sintētiskajā metodoloģijā.....	12
1.1. Azīda-tetrazola līdzsvars purīna sistēmā un pirimidīna cikla atvēršana.....	17
1.2. Azīda-tetrazola līdzsvara un S _N Ar reakciju pētījumi pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidīna heterociklā.....	24
1.3. Azīda-tetrazola līdzsvara un S _N Ar reakciju pētījumi pirido[3,2- <i>d</i>]pirimidīna heterociklā.....	28
2. Poliazidopirimidīnu sintēze un fizikālo īpašību pētījumi.....	35
SECINĀJUMI.....	40
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	80

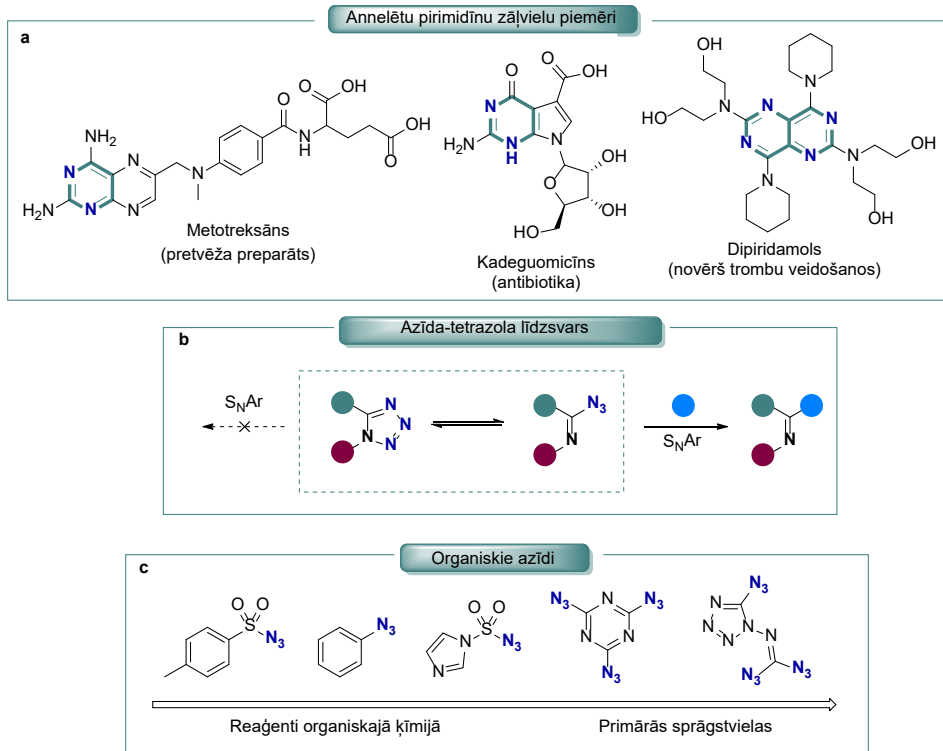
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Annelēti pirimidīni ir medicīnas ķīmijā privilīģētās heterocikliskās struktūras ar daudzveidīgu bioloģisko aktivitāšu profilu atkarībā no pamatcikla uzbūves un aizvietotāju rakstura. Tas saistīts ar annelēto pirimidīnu strukturālo līdzību gan dzīvo organismu šūnu ģenētiskās informācijas nesējiem, gan signālmolekulām, gan arī koenzīmiem. Purīna heterocikls ir dzīvajos organismos visplašāk pārstāvētais annelēto pirimidīnu pārstāvis, jo ietilpst nukleīnskābju sastāvā. Turklāt adenoziņa trifosfāts ir šūnu enerģiju nesošā molekula, un citi adenoziņa atvasinājumi darbojas kā kardiovaskulārās sistēmas signālmolekulas. Tādēļ annelēto pirimidīnu fragmenti ar labiem rezultātiem tiek izmantoti pretvīrusu, pretvēža, kā arī sirds un citu slimību zāļu vielu izstrādē (1. a shēma).^{1,2} Biomimētisku struktūru modificēšana un pilnveidošana medicīnas ķīmijā ir labi zināma stratēģija zāļu vielu izveidē. Tādēļ jaunu³ sintēzes metožu izstrāde, kas dod iespēju radīt gan jaunus molekulāros skeletus, gan modificēt esošos strukturālos būvblokus, ir nozīmīga inovāciju komponente medicīnas ķīmijā.³ Daudziem no annelētajiem pirimidīniem, ieskaitot purīnu atvasinājumus, ir novērojama luminescence, kas paver to lietojuma iespējas bioorganiskajā un analītiskajā ķīmijā kā sensoriem un materiālzinātnē kā *OLED* (organiskās gaismu emitējošās diodes) materiāliem.⁴⁻⁶ Arī šajā lietojuma sfērā jaunu sintēzes metožu attīstība dod iespēju uzlabot nepieciešamās vielu fizikālās īpašības.

Heterociklisko savienojumu aizvietotāju modificēšanā dominē tādas metodes kā nukleofīlās (hetero)aromātiskās aizvietošanas reakcijas (S_NAr), kā arī pārejas metālu katalizēti C-C un C-heteroatoms saišu veidošanas procesi, lietojot šķērssametināšanas^{7,8} un C-H saišu aktivēšanas^{8,9} reakcijas. Daudzos ķīmiskās modifikācijas procesos tiek izmantotas tradicionālās halogēnu aizejošās grupas, kā arī aktivēti *O*- un *S*-aizvietotāji, piemēram, TfO-, TsO-, RS-, RSO₂-.¹⁰ Krietni retāk aprakstītas *N*-centrētas aizejošās grupas, kas ietver imīdus, amīdus, imidazolus un 1,2,4-triazolus, kā arī promocijas darba autora zinātniskās grupas ieteiktos 1,2,3-triazolus.¹¹⁻¹³ Šajā kontekstā azidogrupas heterocikliskajos savienojumos ir raksturojamas kā *N*-centrēti pseidohalogenīdu tipa aizvietotāji – tās var piedalīties S_NAr reakcijās, dodot azīdjonu (pseidohalogenīds) kā aizejošo grupu, kas ir zināmas, tomēr maz pētītas, reakcijas.^{12, 14, 15} Svarīgi, ka azidogrupas novietošana blakus heterocikliskā slāpekļa atomam (α -pozīcijā) dod azidoazometīna struktūras fragmentu, kam ir raksturīgs azīda-tetrazola tautomērais līdzsvars (1. b shēma).¹⁶⁻¹⁹ Tika izteikta hipotēze, ka, lietojot azidogrupas kā aizejošās grupas heterociklu S_NAr reakcijās, ar azīda-tetrazola līdzsvaru iespējams modulēt reakcijas spēju heterociklos. Reakcijas spējas modulācija paver iespēju dizainēt jaunas reakcijas un ietekmēt zināmu pārvērtību reģioselektivitāti, jo īpaši, ja molekulā ir vairāki azidoaizvietotāji.

Promocijas darbā autors un zinātniskā grupa fokusējās uz azidoheterociklu preparatīvo sintētisko metožu izstrādi divos virzienos: 1) purīnu ķīmisko transformāciju attīstība ar mērķi radīt jaunas reakcijas labi zināmā un ļoti plaši lietotā vielu klasē; 2) piridopirimidīnu funkcionalizēšana, jo šī vielu klase ir krietni mazāk pētīta, salīdzinot ar citiem annelētajiem pirimidīniem.



1. shēma. Izvēlētas annēlētu pirimidīnu zāļvielas un azīdu īpašības.

Turklāt, veicot pētījumus ar vielām, kam ir augsts slāpekļa saturs, radās loģiska nepieciešamība noteikt savienojumu enerģētisko profilu (1. c shēma). Azidogrupas ievadīšana organiskajos savienojumos palielina sistēmas termodinamisko enerģiju par ~ 355 kJ/mol, tādēļ savienojumi ar vairākām azidogrupām veido materiālus ar augstu enerģijas blīvumu.^{20, 21} Azīdi ir jutīgi pret ārēju triecienu un siltumu, un sadaloties veido N_2 gāzi un izdala lielu siltuma daudzumu. Tādēļ organiskie azīdi ir potenciāli sprāgstošī savienojumi un azidoizvietotāju kā eksplozoforu funkcionālo grupu bieži izmanto augsta blīvuma enerģētisko savienojumu ķīmijā.²² Īpaši enerģētiski piesātināti ir smago metālu azīdi un mazmolekulārie organiskie azīdi ar augstu slāpekļa masas bilanci (> 50 %). Augstās triecienjutības dēļ mazmolekulāros azīdus izmanto primāro sprāgstvielu dizainā. Enerģētiskā profila noteikšana promocijas darbā apskatītajiem azidoheterocikliem ļauj pamatot izstrādāto sintētisko metožu drošu lietojumu. Iegūtās zināšanas palīdzēja attīstīt jauna binārā enerģētiskā savienojuma dizainēšanu, mērķtiecīgi lietojot annēlētu pirimidīnu molekulāro skeletu un tajā ievadot maksimālo azidogrupu skaitu. Šeit jāuzsver, ka bināru enerģētisko C_xN_y savienojumu dizains un sintēze patlaban piedzīvo renesansi,^{23–25} kas saistīta ar vidi nepiesārņojošu detonatoru izstrādi, apzināti izvairoties no smago metālu savienojumu lietojuma.^{26, 27}

Apvienojot interesi par annēlētu pirimidīnu reaģētspējas izpēti un azīda-tetrazola līdzsvara ietekmi uz reakciju gaitu, ir izstrādātas vairākas jaunas preparatīvas metodes purīnu un piridopirimidīnu ķīmijā, kā arī noteikti azīda-tetrazola līdzsvara fizikālķīmiskie raksturlielumi šajās vielu klasēs. Pētītajiem azidoheterocikliem ir noteikts to enerģētiskais profils, lai gūtu pārliecību par sintētisko metožu drošumu. Iegūtās zināšanas ļāva izstrādāt jaunu enerģētisko

savienojumu, apzināti pārkāpjot robežu starp tradicionālo sintētisko organisko ķīmiju un sprāgstvielu ķīmiju.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir jaunu sintētisko metodoloģiju izstrāde annelētu azidopirimidīnu funkcionalizēšanai, izmantojot azīda-tetrazola līdzsvaru reģioselektivitātes inducēšanai un azīda funkcionālās grupas daudzpusīgās ķīmiskās īpašības. Ņemot vērā iespējamās enerģētiskās īpašības vielām ar augstu slāpekļa saturu, otrs darba mērķis ir eksperimentāli noteikt šo vielu enerģētisko profilu un/vai lietojumu primāro sprāgstvielu izstrādē.

Mērķa izpildei tika noteikti vairāki uzdevumi:

- S_NAr reakciju reģioselektivitātes izpēte annelētu pirimidīnu – purīna, pirido[2,3-*d*]pirimidīna un pirido[3,2-*d*]pirimidīna, diazidoatvasinājumos;
- sintēzes metožu izstrāde S_NAr aizvietošanai annelētajos diazidopirimidīnos;
- sintēzes metožu izstrāde 2,6-diazidopurīnu pirimidīna gredzena atvēršanai;
- reaģētspējas pārbaude selektīvi aizvietoto annelēto azidopirimidīnu tālākai azidogrupas funkcionalizēšanai;
- enerģētiskā profila fizikālo rādītāju noteikšana darbā pētītajiem annelētajiem azidopirimidīniem un vismaz viena jauna tipa savienojuma dizainēšana šajā grupā, kas atbilstu binārajai C_xN_y enerģētisko savienojumu klasei ar augstu slāpekļa saturu.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

No iespējamā annelēto azidopirimidīnu klāsta šajā promocijas darbā apskatīti:

- 2,4-diazidopirido[2,3-*d*]pirimidīni un 2,4-diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīni kā jauna tipa struktūras, kam izpētīta reakcijas spēja;
- purīni, kam atklātas jauna tipa cikla atvēršanas reakcijas, kas dod tetrazolilimidazolu ar aizvietotu sānu ķēdi;
- pirimidopirimidīns, uz kā bāzes dizainēts binārais enerģētiskais savienojums C_6N_{16} un annelēti diazidopirimidīni, kam noteikts to enerģētiskais profils.

2,4-Diazidopirido[2,3-*d*]pirimidīni un 2,4-diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīni

Promocijas darbā pirmo reizi izpētīta 2,4-diazidopirido[2,3-*d*]pirimidīna un 2,4-diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna iegūšana un to azīda-tetrazola līdzsvāri. Atklāts, ka šie savienojumi šķīdumos raksturojas ar sarežģītu līdzsvaru, kurā iespējamās līdz pat četrām tautomērajām formām 2,4-diazidopirido[2,3-*d*]pirimidīnā un līdz pat septiņām tautomērajām formām 2,4-diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīnā. Vienīgais šķīdinātājs, kura polārā daba un ūdeņraža saišu tīkls nodrošina tautomērā līdzsvāra pilnīgu novirzīšanu uz diazidoformu, ir trifluoretiķskābe. Savukārt kristāliskajā fāzē abos gadījumos ir novērotas tikai monotetrazola formas, kas no C(2)-azīda grupas veido jaunas annelētas tricikliskas struktūras: pirido[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīns un pirido[2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīns.

Abās heterocikliskajās sistēmās nukleofilās aromātiskās aizvietošanas reakcijas ar *N*-, *O*- un *S*-nukleofiliem notiek selektīvi pie piridopirimidīna C(4), dodot C(5)-aizvietotus pirido[3,2-*e* un 2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīnus, ko atkarībā no aizvietotāju prioritātes var

dēvēt arī par aizvietotiem tetrazolo[1,5-*a*]pirido[3,2-*e* un 2,3-*e*]pirimidīniem. Šie savienojumi šķīdumos pastāv galvenokārt tetrazola formā, tomēr sistēmās ir novērojams azīda-tetrazola līdzsvars. C(5)-Aizvietotu pirido[2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīnu gadījumā tautomērā līdzsvara ΔG_{298} vērtības ir robežās no $-3,33$ kJ/mol līdz $-7,52$ kJ/mol, bet pirido[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīnu gadījumā ΔG_{298} ir $-3,02$ līdz kJ/mol $-5,70$ kJ/mol. Iegūtie annelētie tetrazola atvasinājumi ir funkcionalizējami vara katalizētā azīda-alkīna 1,3-dipolārā ciklopievienošanas (CuAAC) reakcijās par attiecīgajiem triazoliem, pateicoties azīda-tetrazola līdzsvaram šajās sistēmās. Līdzsvara pētījumos tika novērots, ka: 1) sistēmās ar elektronu donoriem aizvietotajiem līdzsvars ir stiprāk novirzīts uz tetrazola pusi; 2) palielinot šķīdinātāja polaritāti, tetrazola tautomēra koncentrācija palielinās; 3) šķīdumus sildot, palielinās azīda tautomēra koncentrācija. Šie novērojumi jaunajās heterocikliskajās sistēmās labi korelē ar literatūrā aprakstītām azīda-tetrazola līdzsvara procesa īpašībām.

Izstrādātā sintēzes metode, kurā kā izejvielas lieto 2,4-dihlorpiridopirimidīnus, tos pārvēršot par diazīdiem, pēc tam selektīvi aizvietojot ar *N*-, *O*- un *S*-nukleofiliem, darbojas efektīvāk nekā sākotnēja selektīva mono- S_NAr reakcija pie C(4) ar sekojošu azīda ievadīšanu pie C(2). Tas skaidrojams ar faktu, ka autora zinātniskās grupas piedāvātajā gadījumā annelētā tetrazola tautomērā forma gan nodrošina selektivitāti, gan veicina vispārējo S_NAr reakcijas spēju tetrazola elektronus atvelkošo īpašību dēļ. Savukārt klasiskajā pieejā, sākotnēji ievadot heteronukleofilu, kas kļūst par elektronodonoru aizvietotāju, tas aprūtinā nākamo S_NAr reakcijas soli.

2,6-Diazidopurīnu pirimidīna gredzena atvēršana

Aromātisko nukleofīlo aizvietošanu N(9)-aizvietotos 2,6-diazidopurīnos iespējams veikt reģioselektīvi C(2) vai C(6) pozīcijā, izvēloties piemērotu šķīdinātāju un reaģentu sistēmu. Tika atklāts, ka purīna atvasinājumiem, kam raksturīga annelētā tetrazola veidošanās pie C(6), iespējams pievienot papildus nukleofilu pie C(2). Tā rezultātā rodas Maizenhaimera komplekss, kas sabrūk ar pirimidīna cikla atvēršanos, jo tetrazols izrādās labāka aizejošā grupa nekā ienākošais *N*-, *O*- vai *S*-nukleofils. Arī šajā gadījumā azīda-tetrazola līdzsvars ne vien inducē reģioselektivitāti, bet arī aktivē purīna heterociklisko sistēmu nukleofīla uzbrukumam. Izmantojot šo divpakāpju sintēzes metodi, iegūstami augsti funkcionalizēti iminoimidazoliltetrazoli, kas aizvietoti ar dažādiem heteronukleofiliem. Tika parādīts, ka imidazoliltetrazolu alkilēšanas-ciklizācijas reakcijā iegūstami tetrazolodiazepīni, kas ir formāla tetrazolopurīna homologēšana, paplašinot tā heterociklisko sistēmu par vienu oglekļa atomu.

Enerģētiskais profils un jauns binārais savienojums

Visiem darbā pētītajiem azidoheterocikliem to enerģētiskais profils ir noteikts sadarbībā ar profesora Tomasa Klapetkes (*Thomas M. Klapötke*) grupu no Mīnhenes Ludviga Maksimiliāna universitātes. Dizainēts un iegūts jauns enerģētisks binārais C_6N_{16} savienojums – 2,4,6,8-tetraazidopirimido[5,4-*d*]pirimidīns. Šis tetraazīds šķīdumos pastāv azīda-tetrazola līdzsvarā un cietajā fāzē kristalizējas kā monotetrazola tautomērs. Pateicoties augstajai slāpekļa bilanci (75%), šim savienojumam piemīt primāro sprāgstvielu īpašības un tas detonējas vieglas berzes vai trieciena iedarbībā. Šis atklājums paver iespēju Latvijā uzsākt un attīstīt plašākus primāro sprāgstvielu (detonatoru materiālu) pētījumus.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa, kas apkopo pētījumus par azidogrupas izmantošanu sintētiskajā metodoloģijā – reģioselektivitātes un reaģētspējas inducēšanai anelētos pirimidīnos un materiālzinātnē – jaunu primāro sprāgstvielu izstrādē. Promocijas darbā apkopotas četras publikācijas *SCI* žurnālos un viens raksta manuskripts.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti publicēti trīs zinātniskajos oriģinālrakstos, kā arī sagatavots viens oriģinālpētījuma raksta manuskripts. Promocijas darba izstrādes laikā sagatavots viens apskatraksts. Pētījumu rezultāti prezentēti deviņās zinātniskajās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. Zaķis, J. M.; **Leškovskis, K.**; Ozols, K.; Kapilinskis, Z.; Kumar, D.; Mishnev, A.; Žalubovskis, R.; Supuran, C. T.; Abdoli, M.; Bonardi, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. Diazidopurine Ring Opening – Synthesis of Tetrazolyimidazole Derivatives. *Manuskripts iesniegts Journal of Organic Chemistry*.
2. **Leškovskis, K.**; Mišņovs, A.; Novosjolova, I.; Krumm, B.; Klapötke, T.; Turks, M. 2,4,6,8-Tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine: a Novel Energetic Binary Compound. *Cryst. Eng. Comm.* **2023**, *25*, 3866-3869. doi:10.1039/D3CE00563A.
3. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Structural Study of Azide-Tetrazole Equilibrium in Pyrido[2,3-*d*]Pyrimidines. *J. Mol. Struct.*, **2022**, *1269*, 133784. doi:10.1016/j.molstruc.2022.133784.
4. **Leškovskis, K.**; Mišņovs, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. S_NAr 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**, *27*, 7675-7675. doi:10.3390/molecules27227675.
5. **Leškovskis, K.**; Zaķis, J.; Novosjolova, I.; Turks, M. Applications of Purine Ring Opening in the Synthesis of Imidazole, Pyrimidine, and New Purine Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 5027-5052. doi:10.1002/ejoc.202100755.

Pētījumu rezultāti prezentēti deviņās konferencēs.

1. **Leškovskis, K.**, Novosjolova, I., Turks, M. Synthesis and physical properties of 2,6,8-triazidopurine and 2,4,6,8-tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine. No: *13th Paul Walden Symposium: Program and abstracts*, Latvija, Rīga, 14.-15. septembris, 2023. Rīga: 2023, 48. lpp.
2. **Leškovskis, K.**, Novosjolova, I., Turks, M. Azide-Tetrazole Equilibrium Driven Reactions of Fused Diazido Pyrimidines and Characterization of Tautomerism Therein. No: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023: Book of Abstracts*, Portugāle, Evora, 5.–8. septembris, 2023. Evora: 2023, 211. lpp.
3. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Azide-Tetrazole Equilibrium in Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines. No: *Latvijas Universitātes 81. zinātniskā konference*

- ĶĪMIJAS* sekcija: *Book of Abstracts*, Latvija, Rīga, 17. marts, 2023. Rīga: 2023, 5. lpp.
4. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Azidoazomethine-Tetrazole Tautomerism in Pyrimidines. No: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Lietuva, Vilnius, 3.–6. jūlijs, 2022. Vilnius: 2022, 109. lpp.
 5. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthesis of Tetrazole Fused Pyrido-Pyrimidines. No: *2nd Drug Discovery Conference: Abstract Book*, Latvija, Rīga, 22.–24. septembris, 2022. Rīga: 2022, 61. lpp.
 6. **Leškovskis, K.**; Turks, M.; Novosjolova, I. Azido-Azomethine – Tetrazole Tautomerism in Pyridopyrimidines. No: *ORCHEM22: Abstract Book*, Vācija, Minstere, 5.–7. septembris, 2022. Minstere: 2022, 115. lpp.
 7. **Leškovskis, K.** Aromatic Substitution of Azido-Pyridopyrimidines and Study of Their Azide Tetrazole Equilibrium. No: *The 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers: Book of Abstracts*, Horvātija, Veli Lošinj, 5.–8. oktobris, 2021. Veli Lošinj: 2021, 123. lpp.
 8. **Leškovskis, K.** Azide-Tetrazole Equilibrium Study in 2,4-Diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidine. No: *Riga Technical University 62nd International Scientific Conference "Material Science and Applied Chemistry": Program and Abstracts*, Latvija, Rīga, 22. oktobris, 2021. Rīga: 2021, 32. lpp.
 9. **Leškovskis, K.** S_NAr Regioselectivity and Azide-Tetrazole Equilibrium Study in Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. No: *12th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstract Book*, Latvija, Rīga, 28.–29. oktobris, 2021. Rīga: 2021, 34. lpp.

Darba drošības informācija

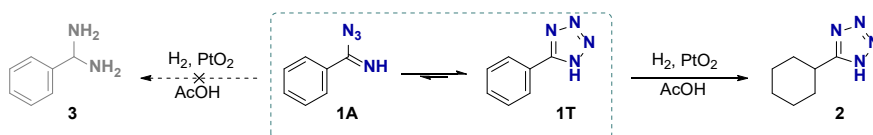
UZMANĪBU! Heteroaromātiskie azidosavienojumi ar slāpekļa saturu $\geq 50\%$ var būt spēcīgi enerģētiskie materiāli ar augstu jutību pret triecieniem un berzi. Sintezējot un strādājot ar vairākiem no aprakstītajiem azidoheterocikliem, ir jāievēro atbilstoši drošības pasākumi, kas ietver, bet neaprobežojas ar: drošības brillēm; sejas aizsargu; ausu aizbāžņiem; *Kevlar* cimdiem; drošības aizslietni; iezemētu laboratorijas aprīkojumu un apaviem.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. Azīda-tetrazola līdzsvars un tā lietojums sintētiskajā metodoloģijā

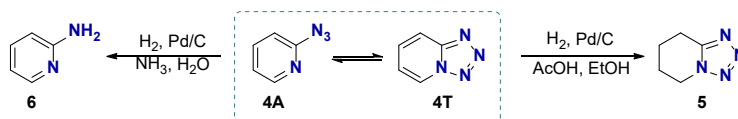
Heterocikli ar azidoazometīna struktūru ir unikāli ar iespējamo azīda-tetrazola līdzsvaru šķīdumos.^{28,29} Azīda-tetrazola līdzsvars ir valences tautomērismis, kas noris, azīdam savienojoties ar blakus esošu imīna fragmentu 1,5-dipolārā ciklizācijas reakcijā. Azīda-tetrazola līdzsvars ir dinamisks, un to ietekmē aizvietotāju stereoelektroniskie efekti, šķīdinātāja polaritāte, temperatūra un vides pH.³⁰⁻³²

Izolēts tetrazola gredzens ir par ~ 40 kJ/mol stabilāks nekā azīda tautomērs, pateicoties 6 π -elektronu aromātiskajai sistēmai,³³ tādēļ tautomērais līdzsvars izolētā tetrazola sistēmā parasti nav novērojams. Tāpēc azīda funkcionālās grupas transformācijas šādām sistēmām nav iespējamas. Piemēram, 5-feniltetrazola (**1T**) reducēšana ar H_2 uz platīna katalizatora notiek ar selektīvu benzola aromātiskā gredzena reducēšanu un tetrazola funkcionālā grupa paliek neskarta (2. shēma).³⁴



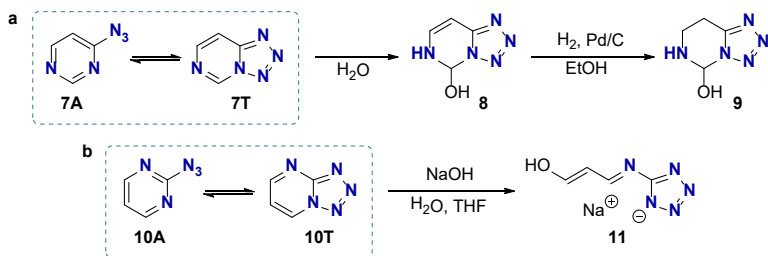
2. shēma. Feniltetrazola reducēšana.

Savukārt annelētās azidoazometīna sistēmās pastāv dinamisks azīda-tetrazola līdzsvars, ko iespējams novērot arī ar dažādām spektroskopiskajām metodēm (IS, UV, KMR). Reakcijas šādās sistēmās var notikt gan ar tetrazola formu – reaģē annelētā sistēma vai kāda cita tai piesaistīta funkcionālā grupa, gan ar azīda formu – reducēšana, ciklopievienošana vai nitrēnu reakcijas. Piemēram, 2-azidopiridīnu **4A** iespējams selektīvi reducēt līdz tetrahidropiridotetrazolam (**5**) vai 2-aminopiridīnam (**6**), mainot šķīdinātāju un vides pH (3. shēma).³⁵



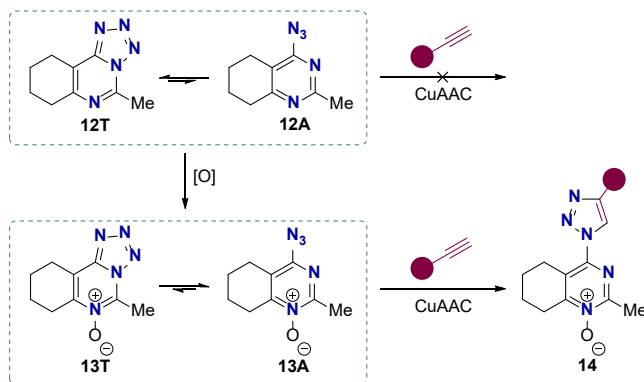
3. shēma. 2-Azidopiridīna reducēšana.

Pateicoties elektronus atvelkošās grupas īpašībām, annelētās tetrazola sistēmas ir reaģētspējīgākas nukleofilu pievienošanā, salīdzinot ar to azidoanalogiem. Piemēram, 4-azidopirimidīna **7** sistēma tautomerizējoties reaģē ar ūdeni jau normālos apstākļos bez skābes vai bāzes piedevām, veidojot hemiaminālu **8**. To iespējams viegli reducēt ar H_2 Pd/C katalizatora klātienē, iegūstot annelētās sistēmas reducēšanas produktu **9** ar saglabātu tetrazola funkcionālo grupu (4. a shēma).³⁶ Tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīnu **10T** bāziskos apstākļos iespējams atvērt, veidojot tetrazola sāli **11** (4. b shēma).³⁷



4. shēma. Azidopirimidīnu funkcionalizēšana.

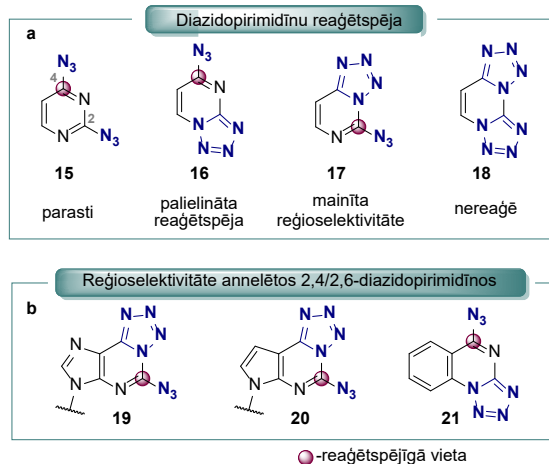
Azīda-tetrazola līdzsvaru stipri ietekmē anelētajā sistēmā esošo aizvietotāju elektroniskie efekti. Mainot sistēmas kopējo elektronu blīvumu, iespējams pilnīgi apgriezt tautomēro līdzsvaru. Piemēram, ar tetrazolu anelētā pirimidīna sistēmā **12**, oksidējot pirimidīnu par *N*-oksīdu, tetrazols **13T** tautomerizējas par azīdu **13A**, ko iespējams funkcionalizēt azīdam raksturīgajā CuAAC reakcijā (5. shēma).³⁸



5. shēma. Elektronisko efektu virzīta anelēta tetrazolo[1,5-*c*]pirimidīna funkcionalizēšana.

Heterocikliskajās sistēmās ar divām azidozometīna grupām paveras iespēja veikt reģioselektīvas transformācijas, veicot apzinātu šķīdinātāja izvēli un temperatūras kontroli (1. a att.). Nukleofīlu pievienošana pirimidīnos ar divām identiskām aizejošajām grupām parasti noris aktīvākajā C(4) vietā (1. att., **15**). Savukārt, mainoties līdzsvaram, pievienošanās var: 1) paātrināties (1. att., **16**), pateicoties tetrazola elektronu atvelkošajām īpašībām, kas stabilizē Maizenhaimera (*Meisenheimer*) kompleksa intermediātus vai 2) notikt ar mainītu reģioselektivitāti (1. att., **17**), sistēmā veidojoties tetrazolam, kas nevar stāties S_NAr reakcijā, vai 3) nenotikt vispār (1. att., **18**).

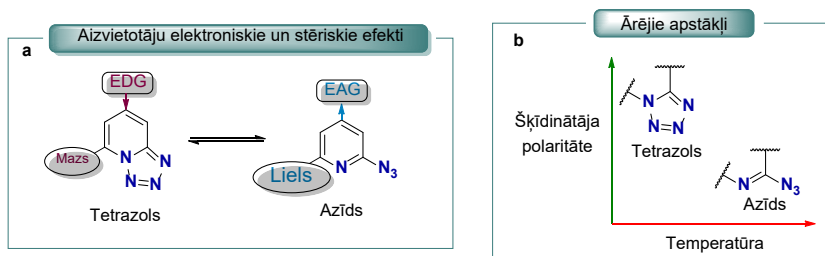
Anelētu 2,4-diazidopirimidīnu sērijā ir zināms, ka 2,6-diazidopurīnos **19**³⁹ un 2,6-diazidodeazapurīnos **20**⁴⁰ aizvietošanās noris C(2) pozīcijā ar mainītu reģioselektivitāti, ko sekmē anelētais tetrazola fragments, savukārt ar 2,4-diazidohinazolīnu **21**¹⁴ reģioselektivitātes maiņa nenotiek un reaģētspējīgāka ir C(4) pozīcija.



1. att. Azīda-tetrazola līdzsvars un reaģētspēja anelētos 2,4/2,6-diazidopirimidīnos.

Literatūrā ir labi zināms, ka aizvietotājiem heterocikliskajā sistēmā ir vitāla loma uz azīda-tetrazola tautomēro līdzsvaru (2. att.). Elektronu donorie aizvietotāji virza līdzsvaru uz tetrazola formas pusi, stabilizējot tetrazola tautomēru, kamēr elektronu akceptorie aizvietotāji – azīda formu.^{32, 41, 42} Galvenie līdzsvaru ietekmējošie ārējie faktori ir: šķīdinātāja polaritāte (polārāki šķīdinātāji stabilizē tetrazola sistēmas dipola momentu); temperatūra (augstākās temperatūrās veidojas termodinamiski izdevīgākā – azīda forma); heterocikliskās sistēmas protonēšana (elektroniem nabadzīgā sistēmā veidojas azīda tautomērs).²⁸ Biežāk izmantotie šķīdinātāji tautomerizācijas procesa pētījumiem ir DMSO, TFA un CHCl_3 . Šajos šķīdinātājos parasti iespējams novērot azīda-tetrazola sistēmas līdzsvara galējības: DMSO – tetrazols (augstās polaritātes dēļ); TFA – azīds (sistēma tiek protonēta vai veidots izteikts ūdeņraža saišu tīkls); CHCl_3 – tautomēru maisījums.^{36, 43, 44}

Azīda-tetrazola tautomērismu iespējams pierādīt ar tādām metodēm kā UV un IS spektroskopija.⁴⁵ Atsevišķos specifiskos gadījumos to var veikt ar plānslāņa hromatogrāfiju³⁵ un kušanas punkta noteikšanu.⁴⁴ Savukārt ar ^{15}N KMR iespējams analizēt slāpekļa atomus, lai arī magnētiski aktīvā ^{15}N kodola dabīgā koncentrācija savienojumos ir $\sim 0,36\%$ un ^{15}N kodola žiromagnētiskā jutība ir ievērojami zemāka kā citiem kodoliem. Šo iemeslu dēļ ^{15}N KMR pētījumi substrātiem ar dabīgo slāpekļa izotopu sadalījumu ir apgrūtināti. Tomēr azīda-tetrazola līdzsvars savienojumos ar azīda-tetrazola fragmentam netālu esošiem protoniem ir ļoti labi novērojams un viegli kvantificējams ar ^1H KMR. Pēc signālu integrēšanas iegūst tautomēro formu attiecību, kas raksturojama ar līdzsvara konstanti $K_{\text{līdzsv.}}$ ^{37, 46, 47} Uzņemot ^1H KMR spektrus dažādās temperatūrās, iespējams raksturot līdzsvara procesu ar termodinamiskajiem parametriem (Gibsa brīvā enerģija, entalpija un entropija).^{31, 48, 49}



2. att. Azīda-tetrazola līdzsvaru ietekmējošie faktori.

Jebkurš dinamiskā līdzsvara process ķīmijā tiek raksturots ar līdzsvara konstanti $K_{\text{līdzsv.}}$, kas ir apgriezeniskas ķīmiskās pārvērtības ātruma koeficientu attiecība sistēmai, kurā iestāties ķīmiskais līdzsvars. Tātad līdzsvara konstanti (1.1. vienādojums) var izteikt kā divu komponentu koncentrāciju attiecību līdzsvara stāvoklī, ko iespējams viegli noteikt ar ^1H KMR spektroskopiju pēc signālu integrālās attiecības.

$$K_{\text{līdzsv.}} = \frac{[T]}{[A]}, \quad (1.1.)$$

kur $K_{\text{līdzsv.}}$ – līdzsvara konstante;

T – tetrazola tautomēra koncentrācijas integrālā vērtība;

A – azīda tautomēra koncentrācijas integrālā vērtība.

Līdzsvarā esošas sistēmas var raksturot ar tautomerizācijas procesa termodinamiskajiem parametriem – Gibbsa brīvo enerģiju, entalpiju un entropiju. Gibbsa brīvā enerģija nosaka līdzsvara virzienu konkrētajos apstākļos un procesa termodinamisko iespējamību. Savukārt entalpija raksturo absolūto sistēmas stabilitāti neatkarīgi no ārējiem apstākļiem (augstāka vērtība – stabilāka sistēma). Izmantojot Gibbsa-Helmholca (*Gibbs-Helmholtz*) vienādojumu (1.2. vienādojums), iespējams aprēķināt Gibbsa brīvo enerģiju tautomerizācijas procesam.

$$\Delta G = -RT \ln K_{\text{līdzsv.}}, \quad (1.2.)$$

kur ΔG – Gibbsa brīvā enerģija tautomerizācijai, J/mol;

R – universālā gāzu konstante, J/(mol·K);

T – temperatūra, K;

$K_{\text{līdzsv.}}$ – līdzsvara konstante.

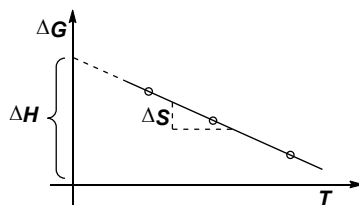
Tautomerizācijas procesa entalpiju un entropiju nosaka grafiski, attēlojot Gibbsa brīvo enerģiju pret temperatūru, un aprēķina pēc Gibbsa brīvās enerģijas vienādojuma (1.3. vienādojums), kur y ass vērtība absolūtās nulles temperatūrā (0 K) ir sistēmas entalpija, taisnes slīpums – sistēmas entropija (3. att.).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (1.3.)$$

kur ΔG – Gibbsa brīvā enerģija tautomerizācijai, J/mol;

ΔH – tautomerizācijas entalpija, J/mol;

ΔS – tautomerizācijas entropija, J/(mol·K).



3. att. Gibbsa brīvās enerģijas vienādojuma grafiskais attēlojums.

Dinamiskā līdzsvara procesā, lai gan iestāties līdzsvars, visu laiku pastāv apgriezeniska reakcija $A \rightleftharpoons B$, kas raksturojama kā divas reakcijas $A \xrightarrow{k_B} B$ un $B \xrightarrow{k_A} A$ ar ātruma konstantēm (k_A un k_B), kas ir savstarpēji proporcionālas un izsaka līdzsvara konstanti (1.4. vienādojums). Kinētiskās konstantes ļauj aprēķināt līdzsvara iestāšanās ātrumu, ko raksturo ar reakcijas puslaiku $\tau_{1/2}$.

$$K_{\text{līdzsv}} = \frac{k_B}{k_A}, \quad (1.4.)$$

kur $K_{\text{līdzsv}}$ – līdzsvara konstante;

k_B – tiešās reakcijas ātruma konstante (s^{-1});

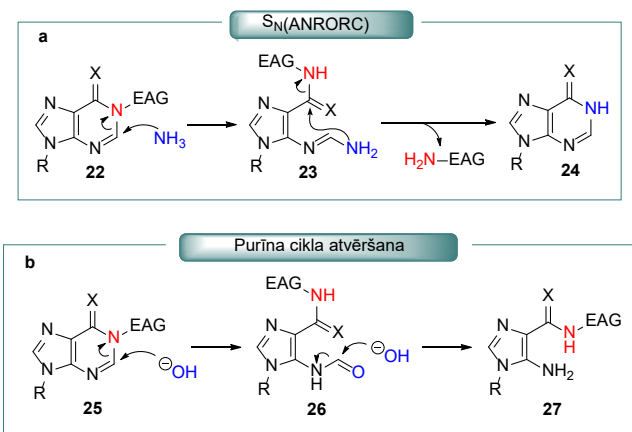
k_A – apgrieztās reakcijas ātruma konstante (s^{-1}).

Dinamiskā procesa ātruma mērīšanai ar KMR izmanto ķīmiskās apmaiņas spektroskopijas eksperimentu (*EXSY*), kurā mēra magnetizācijas pārnesei protonam tautomerizējoties no vienas formas otrā.⁵⁰ Azīda-tetrazola līdzsvara kinētisko konstanšu noteikšana ir svarīga līdzsvara raksturošanai. Piemēram, lēnas tautomerizācijas gadījumā līdzsvara pētījumu veikšanai nepieciešams ilgstošs laika periods līdzsvara stāvokļa sasniegšanai sistēmā.^{42, 51} Kinētiskās konstantes nosaka reaģētspējas ātrumu reakcijās, kad reaģē viens izvēlēts tautomērs.

1.1. Azīda-tetrazola līdzsvars purīna sistēmā un pirimidīna cikla atvēršana

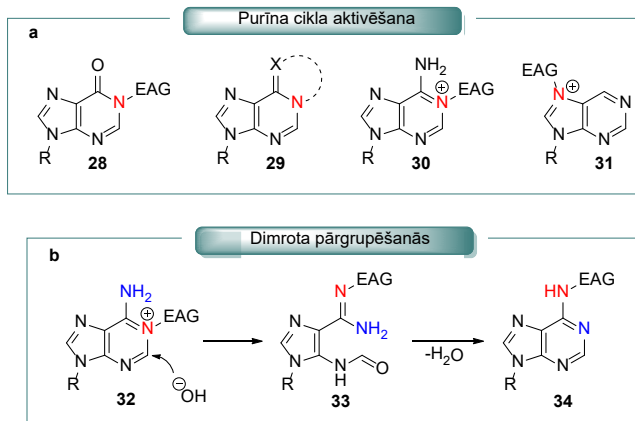
Purīns ir dabā plaši sastopams slāpekļa heterocikls, kura atvasinājumi – adenīns un guanīns – ietilpst DNS sastāvā. Tāpēc liela daļa pretvīrusu un pretvēža preparātu ir veidoti uz purīna un nukleozīdu fragmentu līdzības principa.

Purīns ir stabila heterocikliskā sistēma, pateicoties tās konjugētās π -elektronu sistēmas aromātiskumam. Tomēr elektronus atvelkošu funkcionālo grupu ievadīšana uz purīna cikla slāpekļiem padara sistēmu elektrofilāku un veicina nukleofilu pievienošanos. *N*-nukleofilu pievienošana aktivētiem purīniem rezultējas ar formālu N(1) grupas un slāpekļa atoma aizvietošanu tandēmā pirimidīna cikla atvēršanas un saslēgšanas reakcijā pēc S_N (ANRORC) mehānisma (6. a shēma). Savukārt sārma pievienošana šādām sistēmām parasti rezultējas ar C(2) oglekļa fragmenta izšķelšanu bez pirimidīna ciklizācijas (6. b shēma).⁵² Šāda purīna cikla atvēršana ir vienkārša sintētiskā stratēģija augsti funkcionalizētu imidazolu un pirimidīnu, kas ir bieži izmantoti farmakofori medicīnas ķīmijā, pateicoties to līdzībai ar bioloģiskajās sistēmās sastopamajiem nukleozīdiem, iegūšanai.^{53, 54}



6. shēma. Purīna pirimidīna cikla atvēršana.

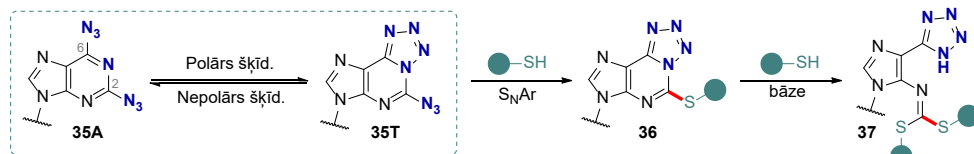
Pastāv četri iespējamie purīna sistēmas aktivēšanas mehānismi (7. shēma). Pirmkārt, hipoksantīni ir reaģētspējīgāki, pateicoties esošajai karbonilgrupai, un elektronus atvelkošās grupas ievadīšana N(1) pozīcijā ļauj atvērt hipoksantīnus ar dažādiem nukleofiliem jau istabas temperatūrā. Otrkārt, anelētos purīnos N(1) pozīcija ir daļa no atsevišķas konjugētās sistēmas, kas to padara par aizejošo grupu. Treškārt, elektronus atvelkošās grupas ievadīšana N(1) pozīcijā purīnos un adenīnos padara to par izcilu aizejošo grupu. Aktivētā adenīna sistēmā parasti notiek Dimrota (*Dimroth*) pārgrupēšanās.⁵⁵⁻⁵⁸ Visbeidzot, elektronu akceptorās grupas ievadīšana N(7) pozīcijā destabilizē imidazola ciklu un tā atvēršana notiek gandrīz jebkādos apstākļos.



7. shēma. Purīna cikla aktivēšanas mehānismi.

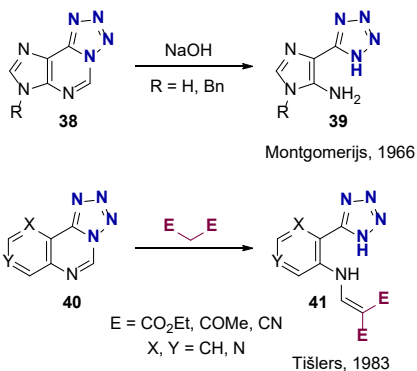
Detalizētāka informācija par purīnu aktivēšanas veidiem un atvēršanu – apskatrakstā 1. pielikumā.

Balstoties iepriekšējos pētījumos 9-aizvietotu 2,6-diazidopurīnu ķīmijā, ir zināms, ka, pateicoties azīda-tetrazola līdzsvaram, nukleofilā aromātiskā aizvietošanās šādās sistēmās notiek C(2) pozīcijā (8. shēma).^{5, 39, 59, 60} Šāda C(6) pozīcijas aizsargāšana nukleofila uzbrukumu veicina arī S_NAr procesu atlikušajā heterocikliskajā sistēmā, pateicoties tās elektronu atvelkošajām īpašībām. Kristera Ozola maģistra darbā aprakstītajos pētījumos, izmēģinot tālāku otra nukleofila pievienošanu 2,6-diazidopurīnam, tika novērots, ka iegūtais savienojums nebija sagaidāmais 2,6-diaizvietošanās produkts.⁶¹ Produkta analīze parādīja, ka tas satur divus pievienotos tiola nukleofilus un tetrazola fragmentu, kas atbilda purīna cikla atvēršanas produktam **37**.



8. shēma. K. Ozola novērtā S_NAr aizvietošana 2,6-diazidopurīnos un cikla atvēršana.⁶¹

Analizējot literatūras datus par pirimidīnu atvēršanu, tika noskaidrots, ka šāda tetrazolopirimidīna cikla atvēršana ir veikta divos piemēros. Pirmkārt, pievienojot stipru bāzi, demonstrējis Montgomerijs (*Montgomery*).⁴³ Otrkārt, ciklu atvēršanu ar oglekļa nukleofiliem, tiem saglabājoties produkta struktūrā, veicis Tišlers (*Tišler*)^{62,63} (9. shēma). Tādēļ šajā promocijas darbā tika izstrādāta metode purīna cikla atvēršanai ar dažādiem nukleofiliem, apvienojot reģioselektīvu 2,6-diazidopurīna aizvietošanu ar tandēmu pirimidīna cikla atvēršanu.

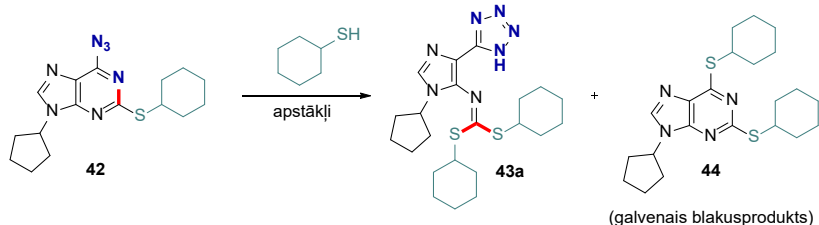


9. shēma. Tetrazolopirimidīnu cikla atvēršana.

Uzsākot pētījumu par 2,6-diazidopurīnu ciklu atvēršanu, vispirms tika veikta reakcijas apstākļu optimizācija tiola nukleofila gadījumā (1.1. tab.), par substrātu izvēloties C(2) aizvietotu 6-azidopurīnu **42**, jo apstākļi reģioselektīvai 2,6-diazidopurīna aizvietošanai ar tioliem ir zināmi no K. Ozola maģistra darba. Savukārt cikla atvēršanas apstākļu optimizēšanai ar spirtu tika izvēlēts neaizvietots 2,6-diazidopurīns **45a** (1.2. tab.).

Cikla atvēršanā ar tioliem tika secināts: 1) nepolāros šķīdinātājos (toluols) aizvietošana notiek C(2) un C(6) pozīcijās, jo pastāv diazīda forma, tādēļ atvēršanai nepieciešams polārs šķīdinātājs DMF; 2) cikla atvēršanai nepieciešama stipra nenukleofila bāze NaH, jo, izmantojot vājākas bāzes (DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ēns), K₂CO₃), notiek aizvietošana C(2) un C(6) pozīcijās; 3) pazemināta temperatūra mazina blakusproduktu veidošanos, jo palielinās tetrazola koncentrācija un stabilizējas Maizenhaimera komplekss.

Optimizējot purīna cikla atvēršanas reakcijas apstākļus ar spirtiem, tika novērotas atšķirīgas tendences, salīdzinot ar tioliem. Piemērotākais šķīdinātājs bija toluols, kas deva augstāko selektivitāti cikla atvēršanas reakcijai. Šis novērojums ir pretējs purīnu atvēršanas apstākļiem ar tiola nukleofiliem un vispārīgajam konceptam, ka polāri šķīdinātāji stabilizē veidojošos Maizenhaimera intermediātu. Piemērotākā bāze arī šajā gadījumā izrādījās NaH, tomēr interesanti, ka līdzīgi rezultāti tika iegūti, izmantojot DBU, kas tiolu gadījumā nebija spējīgs veikt cikla atvēršanu. Arī temperatūras pazemināšana īpaši neietekmēja reakcijas iznākumu, lai gan temperatūras palielināšana pat nedaudz uzlaboja cikla atvēršanas reakcijas iznākumu un selektivitāti.

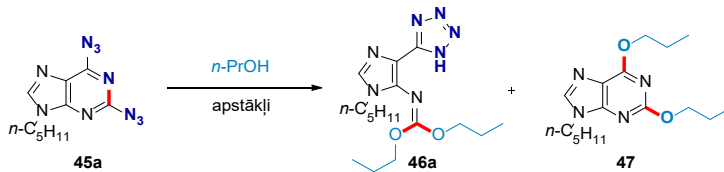
Reakcijas apstākļu optimizācija purīna **42** cikla atvēršanai ar tiolu

Nr.	Šķīdinātājs	Bāze (ekviv.)	<i>T</i> (°C)	Iznākums 43a (%) ^a	Izejviela 42 (%) ^a
1	DMF	NaH (1,5)	i. t.	55	12
2	DMF	KOtBu (1,5)	i. t.	62	4
3	DMF	DBU (1,5)	i. t.	0	55
4	toluols	NaH (1,5)	i. t.	5	76
5	toluols	KOtBu (1,5)	i. t.	4	68
6	MeCN	NaH (1,5)	i. t.	8	76
7	MeCN	KOtBu (1,5)	i. t.	50	20
8	THF	NaH (1,5)	i. t.	43	40
9	THF	KOtBu (1,5)	i. t.	36	30
10	<i>i</i> -PrOH	KOtBu (1,5)	i. t.	34	24
11	DMSO	KOtBu (1,5)	i. t.	64	2
12	NMP	NaH (1,5)	i. t.	39	21
13	DMF	NaH (0,9)	i. t.	44	32
14	DMF	KOtBu (2,5)	i. t.	54	7
15	DMF	NaH (1,5)	0	68	5
16	DMF	KOtBu (1,5)	0	64	8

a – iznākums noteikts ar kvantitatīvo ¹H KMR metodi reakcijas maisījumā, izmantojot 1,2,3-trimetoksibenzolu kā iekšējo standartu.

Šo atšķirīgo tendenci iespējams skaidrot ar reakcijas mehānisma maiņu atkarībā no nukleofila. Tiolāts kā labāks nukleofils pievienojas purīna sistēmai un veido Maizenhaimera kompleksu. Savukārt spirtu gadījumā reakcija notiek saskaņotā S_NAr procesā bez Maizenhaimera kompleksa veidošanās.^{64–66} Šāds mehānisms izskaidrotu reakcijas norisi nepolārā šķīdinātājā un relatīvi vājākas bāzes DBU spēju veikt cikla atvēršanu.

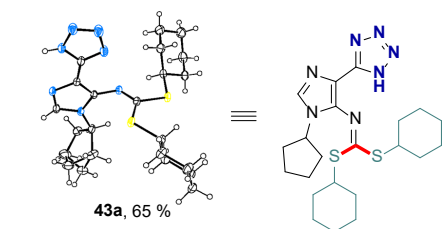
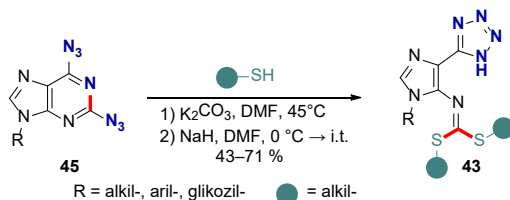
Reakcijas apstākļu optimizācija purīna **45a** cikla atvēršanai ar spirtu



Nr.	Šķīdinātājs	Bāze (ekviv.) ^b	<i>T</i> (°C)	Iznākums 46a (%) ^a	Iznākums 47 (%) ^a
1	DMF	NaH (3)	i. t.	38	21
2	MeCN	NaH (3)	i. t.	0	0
3	THF	NaH (3)	i. t.	36	33
4	<i>n</i> -PrOH	NaH (3)	i. t.	50	42
5	toluols	NaH (3)	i. t.	47	22
6	NMP	NaH (3)	i. t.	38	30
7	diglīms	NaH (3)	i. t.	44	16
8	toluols	K ₂ CO ₃ (3)	i. t.	0	0
10	toluols	KotBu (3)	i. t.	5	45
11	toluols	KOH (3)	i. t.	13	2
12	toluols	<i>n</i> -BuLi (3)	i. t.	7	4
13	toluols	NaH (3)	0	49	16
14	toluols	NaH (3)	50	55	13
15	toluols	NaH (5) ^c	i. t.	0	0
16	toluols	NaH (3)^d	i. t.	66	11
17	DMF	NaH (3) ^d	i. t.	21	42
18	DMF	DBU (3) ^d	i. t.	36	1
19	toluols	DBU (3) ^d	i. t.	49	1

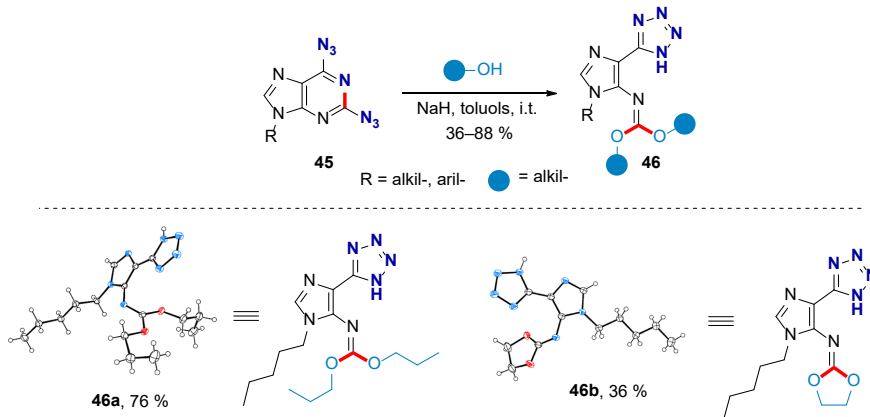
a – iznākums noteikts ar kvantitatīvo ¹H KMR metodi reakcijas maisījumā, izmantojot 1,2,3-trimetoksibenzolu kā iekšējo standartu; b – alkoksīds pievienots divās porcijās; c – alkoksīds pievienots vienā porcijā; d – alkoksīds pievienots pa pilienam.

Izmantojot optimizētos reakciju apstākļus, sadarbojoties ar laboratorijas kolēģiem (sk. raksta autoru sarakstu), izpētīts substrātu klāsts diazidopurīnu cikla atvēršanai ar tioliem (10. shēma). Purīna N(9) pozīcijas aizvietotājs praktiski neietekmēja reakciju iznākumus, izņemot ribozilatvasinājumiem daļējas acetāta aizsarggrupu šķelšanās dēļ. Reakcijas noritēja veiksmīgi gan ar pirmējiem, gan otrējiem tioliem. Jāatzīmē, ka purīna cikla atvēršana ar aromātiskajiem tioliem nav iespējama konkrētajos apstākļos, visticamāk, tāpēc, ka ariltiolāts ir labāka aizejošā grupa nekā tetrazola anjons.



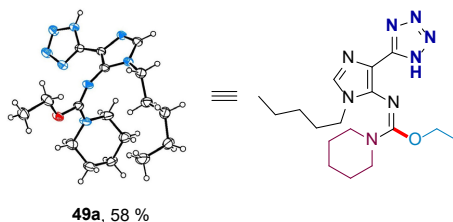
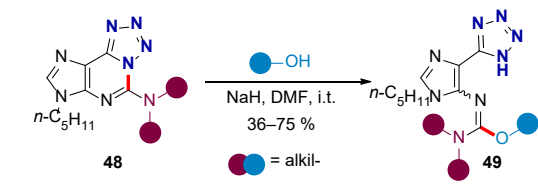
10. shēma. Diazidopurīna **45** atvēršana ar tioliem.

Izmantojot piemeklētos reakcijas apstākļus *O*-nukleofīlu gadījumā (NaH/toluols), tika demonstrēts substrātu klāsts purīna cikla atvēršanai ar dažādiem spirtiem (11. shēma). Jāuzsver, ka izdevās iegūt ciklisko pievienošanās produktu **46b**, izmantojot etilēnglikolu kā nukleofīlu. Arī šajā gadījumā purīna cikla atvēršana ar aromātiskiem (fenols) un stēriski lieliem (*t*-BuOH, adamantanols) spirtu nukleofīliem nav iespējama.



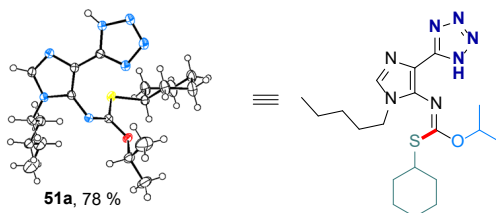
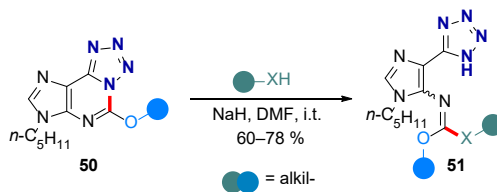
11. shēma. Diazidopurīna **45** cikla atvēršana ar spirtiem.

Purīna cikla atvēršana ar amīnu nukleofīliem izrādījās neiespējama. Tomēr, pakļaujot purīnus **48** ar aminoizvietotajiem C(2) pozīcijā cikla atvēršanas apstākļiem ar pirmējiem un otrējiem spirtiem, tika iegūti karbamimidāti **49** (12. shēma). Aromātisku (fenols) un stēriski lielu (*t*-BuOH) spirtu pievienošana nebija efektīva. Šajā gadījumā – reakcijā ar fenolu, tika iegūts hidrolīzes produkts ar 62 % iznākumu, kas arī bija galvenais blakusprodukts šī tipa reakcijās.



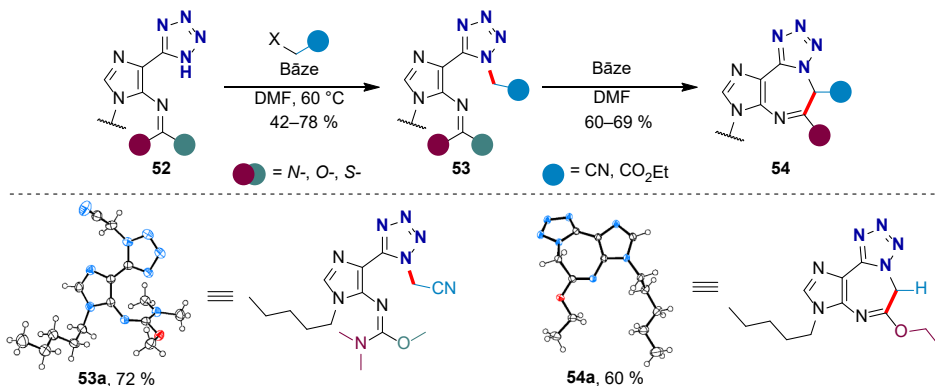
12. shēma. Tetrazoloaminopurīnu **48** cikla atvēršana ar spirtiem.

Līdzīgi tika iegūti arī alkoksiaizvietotu tetrazolopurīnu **50** cikla atvēršanas produkti **51** ar pirmējo un otrējo spirtu vai tiolu pievienošanu (13. shēma). Produktu stereoselektivitāti nebija iespējams noteikt ar KMR spektroskopiju, taču izdevās iegūt savienojuma **51a** monokristālu, kas parādīja Z-dubultsaites ģeometriju produktā.



13. shēma. Tetrazoloalkoksipurīnu **50** atvēršana ar alkoksīdiem un tioliem.

Izstrādātās metodes funkcionalitātes demonstrēšanai iegūtie cikla atvēršanas produkti **52** tika alkilēti un tālāk bāziskos apstākļos ciklizēti par diazepīna atvasinājumiem **54** (14. shēma), tādējādi veicot formālu purīna pirimidīna cikla paplašināšanu par vienu oglekļa atomu.

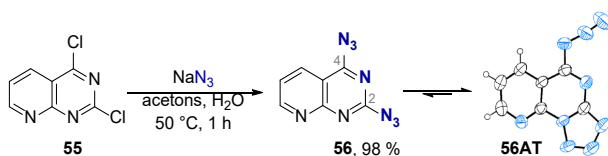


14. shēma. Annelētu tetrazolodiazepīnu **54** sintēze.

Šīs nodaļas pētījumi plašāk aprakstīti oriģinālpublikācijas manuskriptā 2. pielikumā.

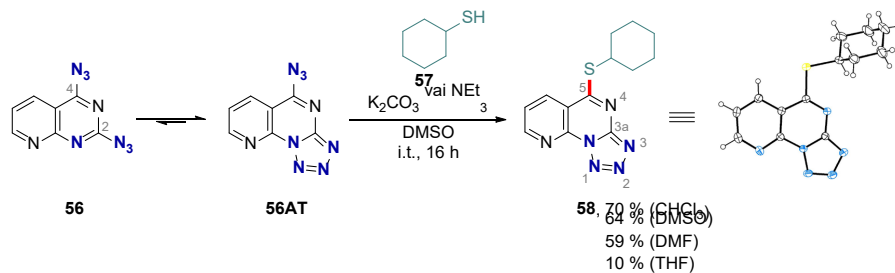
1.2. Azīda-tetrazola līdzsvara un S_NAr reakciju pētījumi pirido[2,3-*d*]pirimidīna heterociklā

Šī pētījuma daļa tika sākta ar galvenās izejvielas – 2,4-diazidopirido[2,3-*d*]pirimidīna **56** (*diazīds*) – sintēzi no dihlorīda **55** S_NAr reakcijā ar NaN_3 (15. shēma). Ar nosaukumu *diazīds* promocijas darbā ir apzīmētas formālās *diazīda* struktūras, jo šīs sistēmas eksistē kā vairāku azīda-tetrazola tautomēru maisījums. Stabilākais tautomērs 2,4-diazidopirimidīnu sistēmās parasti ir tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīna formā.^{14, 44, 67, 68} Ar rentgenstruktūranalīzi tika noskaidrots, ka arī 2,4-diazidopirido[2,3-*d*]pirimidīna heterocikliskā sistēma kristāliskajā fāzē pastāv kā 5-azidopirido[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīns (**56AT**). Šīs tautomērās formas S_NAr reakcijas rezultētos ar nukleofilu pievienošanu C(4) pozīcijā, kas ir sagaidāms pirimidīna sistēmām ar diviem identiskiem C(2) un C(4) pozīcijas aizvietotājiem.



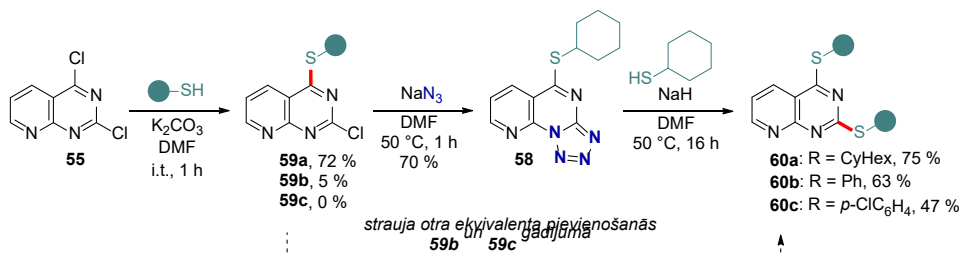
15. shēma. *Diazīda* **56** sintēze.

Tālāk tika izpētīts azīda-tetrazola līdzsvars, lai noteiktu iespējamo C(2) vai C(4) reģioselektivitāti S_NAr reakcijās ar *diazīdu* **56**. S_NAr reakciju pētījumi tika sākti ar cikloheksāntiols pievienošanu *diazīdam* **56** dažādas polaritātes šķīdinātājos: $CHCl_3$, THF, DMF un DMSO. Visos gadījumos pievienošanās noritēja C(4) pozīcijā, kas liecināja par tautomērās formas **56AT** pārākumu un augstāku reaģētspēju neatkarīgi no šķīdinātāja polaritātes (16. shēma). Aromātisko tiolu pievienošana nebija veiksmīga, un reakcijā tika atgūta izejviela.



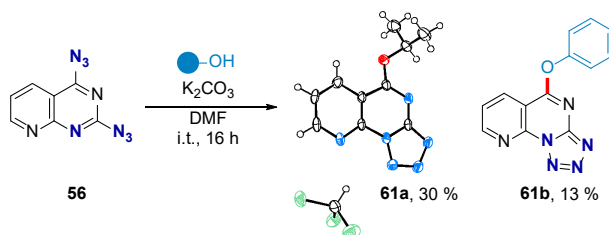
16. shēma. *Diazīda* **56** S_NAr reakcija ar cikloheksāntiolu.

Kā kontroles eksperiments tika veikta cikloheksāntiols un secīgu nātrija azīda pievienošana dihlorīdam **55** (17. shēma). Arī šajā reakciju sekvencē tika iegūts produkts **58** ar tādu pašu C(4) reģioselektivitāti kā aizvietojoš *diazīdu* **56** ar tiolu. Taču, salīdzinot abas sintētiskās stratēģijas, jāsecina, ka *diazīda* sintēzes ceļš (16. shēma) ir vienkāršāks ar vieglāku produktu attīrīšanu un augstāku kopējo iznākumu. Pievienojot aromātisko tiolu (tiofenolu) dihlorīdam **55**, monoaizvietošanās produktus **59b** un **59c** praktiski nebija iespējams izdalīt no reakcijas maisījuma, jo reakcijas maisījumā strauji veidojās diaizvietotie produkti **60b** un **60c**.



17. shēma. 2,4-Dihlorpirido[2,3-*d*]pirimidīna (**55**) nukleofilā aizvietošana S_NAr reakcijā.

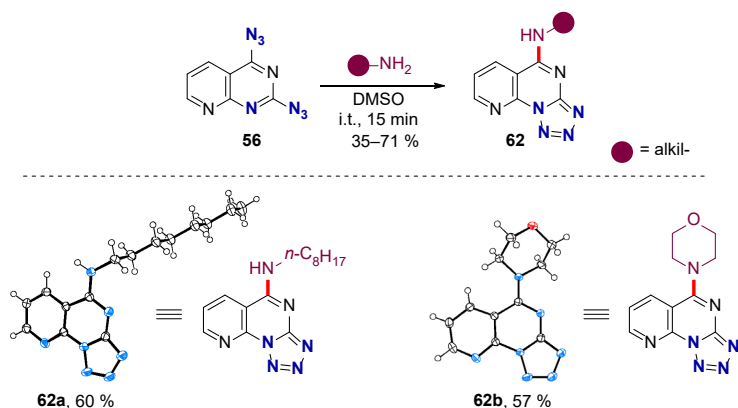
Tālāk tika veiktas S_NAr reakcijas ar *O*-nukleofiliem, kurās tika iegūti produkti ar zemiem iznākumiem hidroksīda pievienošanās (hidrolīzes) un citu blakusproduktu veidošanās dēļ (18. shēma). Jāatzīmē, ka šajā gadījumā iegūts aromātiskā nukleofila – fenola, pievienošanās produkts **61b**.



18. shēma. *Diazīda* **56** S_NAr aizvietošana ar *O*-nukleofiliem.

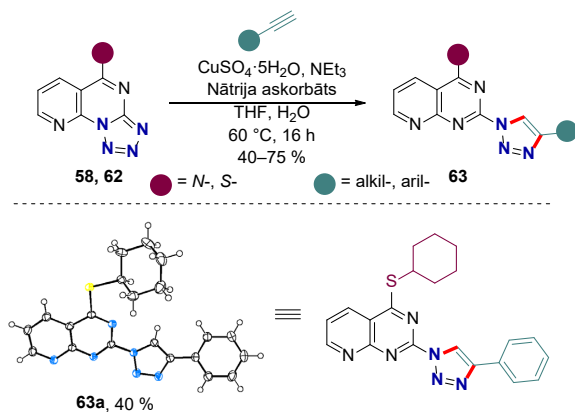
N-nukleofilu pievienošana *diazīdam* **56** noritēja salīdzinoši ātri, un amīnu S_NAr aizvietošanās produkti **62** tika iegūti ar labiem iznākumiem (19. shēma). Hidrazīna, hidroksilamīna un anilīna pievienošanās gadījumos tika novērota neidentificējama produktu

maisījumu veidošanās. Iegūtie pirido[2,3-*d*]pirimidīna aminoatvasinājumi **62** uzrādīja zemu šķīdību lielākajā daļā organisko šķīdinātāju.



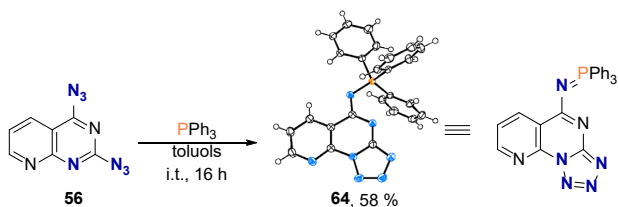
19. shēma. Diazīda **56** S_NAr aizvietošana ar *N*-nukleofiliem.

Lai demonstrētu aizvietoto produktu lietojumu un azīda-tetrazola līdzsvara esamību, savienojuma **62** reaģētspēja tika pārbaudīta CuAAC reakcijā. Izmantojot katalītisko sistēmu CuSO₄·5H₂O/nātrija askorbāts/NEt₃, tika iegūti triazoli **63** (20. shēma). Ņemot vērā tetrazola tautomēra pārākumu savienojumiem **62** šķīdumos un cietajā fāzē, azīda tautomēru funkcionalizēšana liecina par līdzsvara esamību, kas patstāvīgi atjauno zemākās koncentrācijas reaģējošā tautomēra – azīda, daudzumu sistēmā.



20. shēma. 2-(1,2,3-Triazolil)pirido[2,3-*d*]pirimidīnu **63** sintēze.

Diazīda **56** azīda-tetrazola tautomērisma raksturs tika demonstrēts arī Štaudingera (*Staudinger*) reakcijā ar trifēnilfosfīnu (21. shēma). Interesanti, ka reakcijā izdalīts iminofosforāns **64**, kas parasti ir nestabils Štaudingera reakcijas starpprodukts.



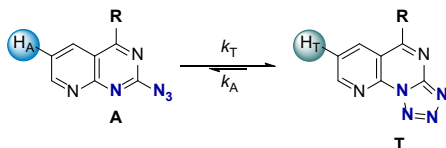
21. shēma. Iminofosforāna **64** sintēze Štaudingera reakcijā.

No iegūtajiem tetrazolo[1,5-*a*]pirido[3,2-*e*]pirimidīna atvasinājumiem līdzsvars CDCl_3 šķīdumos tika novērots merkaptoatvasinājumam **58** un alkoksiatvasinājumiem **61a** un **61b**. Aminogrupa kā elektron donors aizvietotājs spēja pilnīgi nobīdīt līdzsvaru tetrazola formas virzienā. Arī polārajā $\text{DMSO-}d_6$ šķīdumā līdzsvars tika nobīdīts galēji tetrazola formas virzienā un azīda forma nebija novērojama, arī palielinot šķīduma temperatūru.

Tautomerizācijas procesa termodinamisko parametru vērtības dotas 1.3. tabulā. Iegūtās līdzsvara procesa entalpijas produktiem **61a**, **58** un **61b** ir attiecīgi $-23,19$ kJ/mol, $-21,30$ kJ/mol un $-17,02$ kJ/mol. Tā kā entalpija raksturo tetrazola sistēmas stabilitāti³¹ un elektron donorie aizvietotāji stabilizē tetrazola formu, eksperimentāli iegūtās entalpiju vērtības secībā *Oi-Pr* **61a** > *Sc-Hex* **58** > *Oph* **61b** labi korelē ar literatūrā zināmo teoriju.

1.3. tabula

Līdzsvara konstantes un tautomerizācijas termodinamiskās vērtības aizvietotiem tetrazolo[1,5-*a*]pirido[3,2-*e*]pirimidīniem **58**, **61a** un **61b** CDCl_3 šķīdumā^a



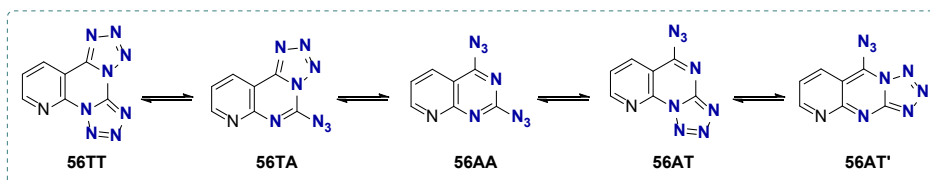
Savienojums	R	T (K)	$K_{\text{līdzsv}}^b$	ΔG_{298} (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (J/mol·K)
58		298	5,21	$-4,08 \pm 0,15$	$-21,30 \pm 0,78$	$-57,71 \pm 2,10$
		313	3,48			
		323	2,68			
61a		298	9,99	$-5,70 \pm 0,27$	$-23,19 \pm 1,09$	$-58,70 \pm 2,76$
		313	6,30			
		323	4,85			
61b		298	3,39	$-3,02 \pm 0,65$	$-17,02 \pm 3,69$	$-46,93 \pm 10,16$
		313	2,48			
		323	1,99			

a – A: azīda forma, T: tetrazola forma; b – $K_{\text{līdzsv}} = [T]/[A]$, izteikts kā ^1H KMR signāla integrāļu attiecība.

Diazīda tautomērais līdzsvars izrādījās pārāk sarežģīts termodinamisko parametru noteikšanai, jo sistēmā vienlaikus pastāv četras tautomērās formas. *Diazīdam* **56** ir piecas teorētiski iespējamās tautomērās struktūras: diazīds **56AA**, bis-tetrazols **56TT**, lineārs azidotetrazols **56AT'** un divi azidotetrazoli **56AT** un **56TA** (22. shēma). Pētot līdzsvaru ar ^1H KMR spektroskopiju, gandrīz visos organiskajos šķīdinātājos tika novērotas četras tautomērās formas un D_2SO_4 šķīdumā – viena forma. Provizoriskajos *diazīda* tautomēro formu DFT aprēķinos tika atklāts, ka lineārajai tetrazola formai **56AT'** ir par 60–75 kJ/mol augstāka

rašanās enerģija, salīdzinot ar pārējām struktūrām. Balstoties uz aprēķināto augsto enerģētisko barjeru, tika postulēts, ka ^1H KMR pētījumos lineāro formu **56AT'** nenovēro. Polārākos šķīdinātājos – DMSO- d_6 , MeCN, MeNO $_2$ un MeOD- d_4 – vājākos laukos esošie signāli (tetrazola tautomērā forma) tika novēroti pārākumā, bet mazāk polārajos (CDCl $_3$, MTBE, C $_6$ D $_6$) – stiprākos laukos esošo signālu (azīda tautomērā forma) intensitātes pieaug. Paaugstinot šķīdinātāja temperatūru, tika novērota stiprākos laukos esošo signālu (azīda forma) intensitātes palielināšanās. Šie signālu intensitātes maiņas novērojumi polaritātes un temperatūras ietekmē atbilst literatūras datiem – tetrazola forma ir pārākumā zemās temperatūrās un polāros šķīdinātājos, bet paaugstināta temperatūra un nepolāri šķīdinātāji veicina azīda formas veidošanos.

No šajā nodaļā pētītajiem savienojumiem vienīgi *diazīdam* **56** izdevās novērot signālu apmaiņas spektroskopijas eksperimentā (*EXSY*), kas pierādīja dinamiskā līdzsvara eksistenci šajā sistēmā.

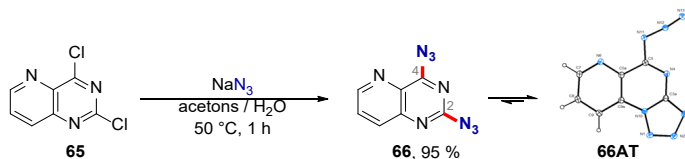


22. shēma. *Diazīda* **56** tautomērās struktūras.

Šīs apakšnodaļas pētījumi plašāk aprakstīti oriģinālpublikācijā 3. pielikumā.

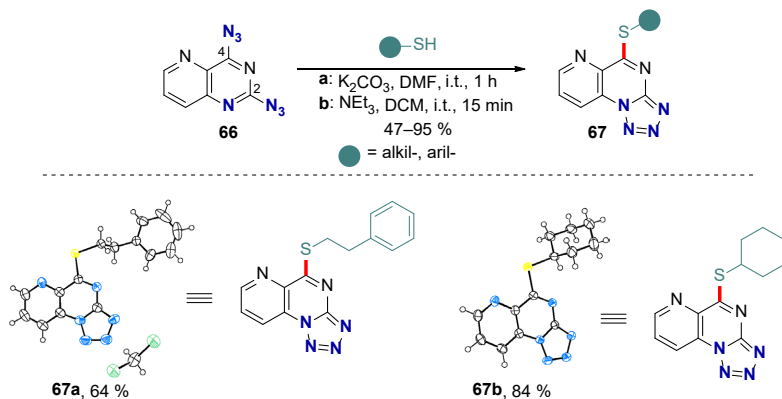
1.3. Azīda-tetrazola līdzsvara un $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reakciju pētījumi pirido[3,2-*d*]pirimidīna heterociklā

Vispirms dihlorīda **65** $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reakcijā ar NaN_3 tika iegūts 2,4-diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīns **66** (23. shēma). Ar rentgenstruktūranalīzi tika noskaidrots, ka arī 2,4-diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna heterocikliskā sistēma kristāliskajā fāzē pastāv kā 5-azidopirido[2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidīns (**66AT**).



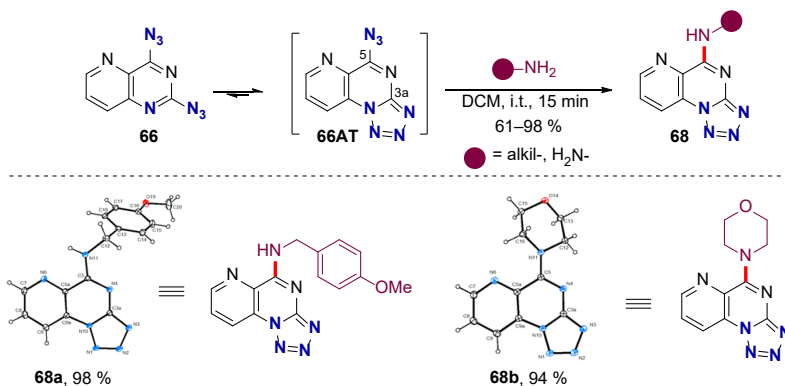
23. shēma. 2,4-Diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna (**66**) sintēze.

Vispirms pirido[3,2-*d*]pirimidīna $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ aizvietošanai tika izmēģināta $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ reaģentu sistēma (24. shēma). Arī šajā gadījumā tika iegūti C(4) reģioselektivitātes aizvietošanās produkti **67**. Mainot reaģentu sistēmu uz mazāk polāru šķīdinātāju – metilēnchlorīdu – un bāzi uz trietilamīnu (apstākļi **b**), tika iegūts tās pašas C(4) reģioselektivitātes produkts **67**.



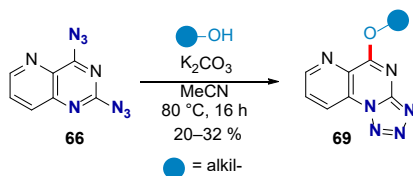
24. shēma. 2,4-Diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna (**66**) S_NAr aizvietošana ar tioliem.

Tālāk tika izmēģināta S_NAr reakcija ar *N*-nukleofiliem (25. shēma). DMSO vidē *p*-metoksibenzilamīna pievienošanas reakcijā tika iegūts produkts **68a** ar 49 % iznākumu bez papildu bāzes pievienošanas. Tika nolemts veikt šķīdinātāja polaritātes ietekmes izpēti uz reģioselektivitāti ar mērķi iegūt C(2) aizvietošanās produktu. Veicot reakciju dažādas polaritātes šķīdinātājos – benzols, toluols, DCM, $CHCl_3$, MeCN un EtOH, vienmēr tika iegūts C(4) aizvietošanās produkts **68a**. Tas norāda, ka 5-azidotetrazolo[1,5-*a*]pirido[2,3-*e*]pirimidīna (**66AT**) tautomērs ir reaģētspējīgākais tautomērs ar lielāko koncentrāciju šķīdumā neatkarīgi no izvēlētā šķīdinātāja polaritātes. Augstākais C(4) aizvietošanas iznākums tika iegūts DCM šķīdumā, tādēļ tas tika izmantots arī turpmākajos pētījumos. Reakcijās ar pirmējiem un otrējiem amīniem tika iegūti produkti ar labiem iznākumiem, un veiksmīgas bija arī amonjaka un hidrazīna pievienošanas reakcijas. Aizvietošana ar aromātisku amīnu – anizidīnu – nebija veiksmīga, un reakcijā tika atgūta izejviela.



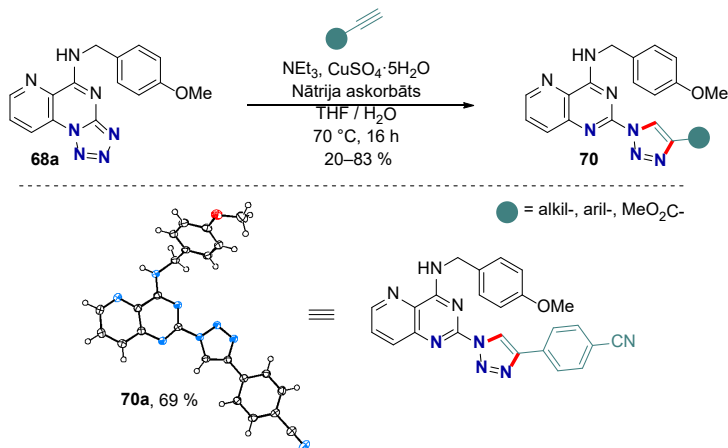
25. shēma. 2,4-Diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna (**66**) S_NAr aizvietošana ar amīniem.

Veicot S_NAr reakcijas ar *O*-nukleofiliem, tika novērota blakusproduktu veidošanās, un spirtu adukti **69** tika iegūti ar zemiem iznākumiem (26. shēma). Līdzīgi kā *N*-nukleofilu gadījumā, arī aril-*O*-nukleofili neuzrādīja reakcijas spēju.



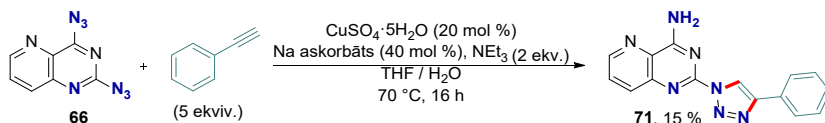
26. shēma. 2,4-Diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna (**66**) S_NAr aizvietošana ar alkoksīdiem.

Iegūto produktu tālākais lietojums veiksmīgi tika parādīts CuAAC reakcijā (27. shēma). Ņemot vērā tetrazola tautomēra pārkāpumu produktu **67–69** šķīdumu sistēmās (1.4. tab.) un cietajā fāzē, azīda tautomēru funkcionalizēšana liecina par līdzsvaru, kas patstāvīgi atjauno reaģējošā tautomēra – azīda – daudzumu sistēmā.



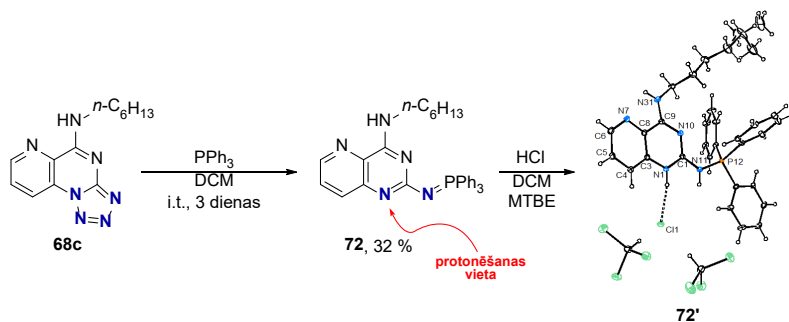
27. shēma. 2-Triazolilpirido[3,2-*d*]pirimidīnu **70** sintēze.

Bistriazola sintēze no *diazīda* **66** nebija veiksmīga daudzu blakusproduktu veidošanās dēļ. Galvenā komponente ar 15 % iznākumu reakcijas maisījumā bija daļēji reducētais CuAAC reakcijas produkts **71** (28. shēma). Literatūrā ir zināms, ka CuSO₄·5H₂O/nātrija askorbāta sistēma var reducēt azidoheterociklus līdz konkrētajam amīnam, kas arī novērots šajā gadījumā.⁶⁹



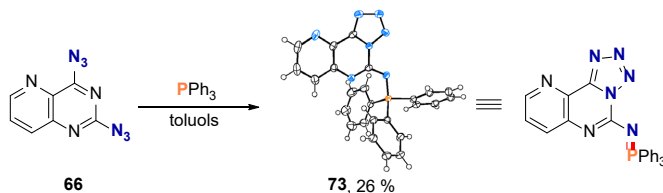
28. shēma. 2,4-Diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna (**66**) CuAAC reakcija ar tandēmu azīda reducēšanu.

Iegūto produktu **68c** izdevās funkcionalizēt arī Štaudingera reakcijā ar trifenilfosfīnu (29. shēma). Iegūtais iminofosforāns uzrādīja bāziskas īpašības un viegli protonējās heterocikla N(1) pozīcijā, veidojot sāli **72'**, kas tika pierādīts šķīdumā un cietā fāzē ar rentgenstruktūranalīzi. Savienojums **72** ir strukturāli līdzīgs fosfazīniem, kas ir nejoniskas superbāzes.^{70, 71}



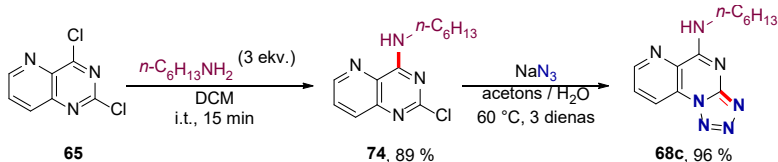
29. shēma. Iminofosforāna **72** un tā HCl sāls **72'** sintēze.

Štaudingera (*Staudinger*) reakcijā ar trifenilfosfīnu izdevās iegūt apgrieztās C(2) reģioselektivitātes produktu **73** (30. shēma), tā struktūra tika pierādīta rentgenstruktūranalizē. Šīs reakcijas reģioselektivitāte vēl nav izskaidrota, un pētījumi turpinās. Tomēr apgrieztās reģioselektivitātes produkts pierāda azīda-tetrazola līdzsvara virzītas selektīvas transformācijas iespējamību pirido[3,2-*d*]pirimidīna sistēmā.



30. shēma. Apgrieztās reģioselektivitātes Štaudingera reakcija.

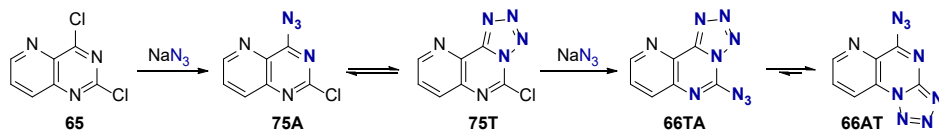
Tika veikti kontroleksperimenti, mainot reaģentu pievienošanas secību, lai pārliecinātos par C(4) augstāku reaģētspēju (salīdzinot ar C(2)) pirido[3,2-*d*]pirimidīna heterocikla sistēmā (31. shēma). Vispirms pievienojot amīnu un tad nātrija azīdu, tika iegūts identisks produkts **68c** kā *diazīda* **66** S_NAr reakcijā ar amīnu. Tomēr jānorāda, ka azīda pievienošanās C(2) pozīcijā noritēja trīs dienas paaugstinātā temperatūrā, līdz tika sasniegta pilnīga izejvielas konversija. Līdzīgā literatūras piemērā hlora aizvietošana 4-amino-2-hlorpirido[3,2-*d*]pirimidīnā ar nātrija azīdu nebija iespējama arī veicinošos apstākļos, reakciju veicot pie EtOH viršanas temperatūras.⁷² Lai arī produkta **74** veidošanās notiek selektīvi bez 2,4-diaminoprodukta veidošanās, aminogrupas elektronodonora efekts savienojumā **74** samazina vai pat aptur tālāku S_NAr reakciju norisi sistēmā.



31. shēma. Savienojuma **68c** sintēze mainītā reaģentu pievienošanas secībā.

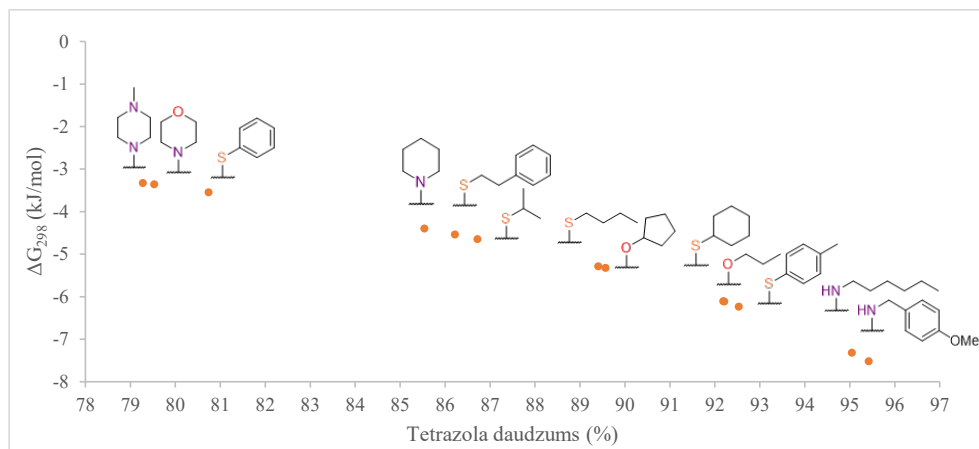
Interesanti, ka, veidojoties *diazīdam* **66**, azīda pievienošanās noris visnotaļ ātri (30 min) un istabas temperatūrā. Šis novērojums ļauj postulēt hipotēzi par tetrazola tautomēra veidošanos pēc pirmās azīda grupas pievienošanās C(4) pozīcijā (32. shēma). Veidojoties intermediātam

75T, tetrazols kā elektronus atvelkošā grupa veicina otrā azīda pievienošanos C(2) pozīcijā un tālāk notiek tautomerizācija uz stabilāko *diazīda* tautomēru **66AT**.



32. shēma. Hipotētiskais *diazīda* **66** veidošanās reakcijas mehānisms.

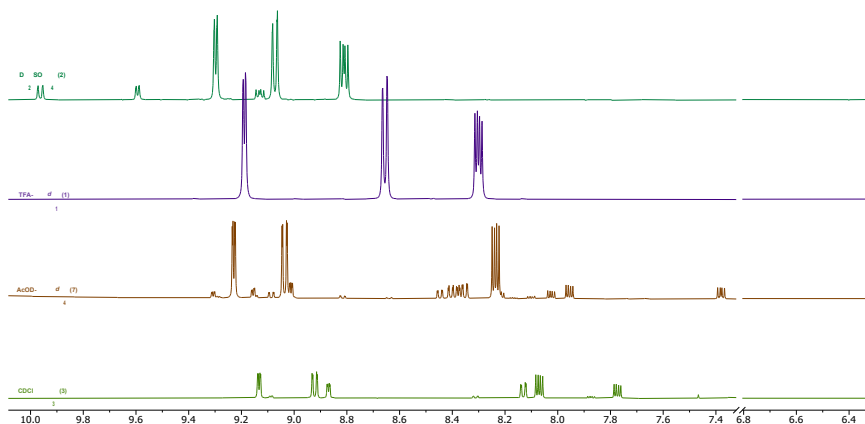
Tālākā darba gaitā tika veikta līdzsvara pētīšana ar ^1H KMR metodi tetrazoliem **67–69** dažādos šķīdumos un temperatūrās. Aprēķinātās azīda-tetrazola tautomerizācijas termodinamisko parametru – Gibbsa brīvā enerģija, entalpija un entropija – vērtības apkopotas 1.4. tabulā. Visiem iegūtajiem savienojumiem līdzsvars DMSO-*d*₆ šķīdumā ir pilnīgi novirzīts tetrazola tautomēra virzienā. Savukārt nepolārākā šķīdinātājā – CDCl₃ tika novērots azīda tautomērs un azīda-tetrazola līdzsvars. Palielinot šķīduma temperatūru, līdzsvars tika novirzīts uz azīda tautomēra veidošanos. Entalpijas vērtības tetrazola formai, kas aprēķinātas, izmantojot Gibbsa brīvās enerģijas vienādojumu (1.3. vienādojums), apstiprina tetrazolu kā enerģētiski izdevīgāko tautomēro formu dotajos eksperimentālajos apstākļos. Tetrazola tautomēra pārsvaru normālos apstākļos (25 °C) tautomerizācijas procesam šķīdumos kvantitatīvi raksturo aprēķinātās Gibbsa brīvās enerģijas negatīvās vērtības. *p*-Metoksibenzilamino- un heksilamino aizvietoto produktu Gibbsa brīvās enerģijas bija vislielākās (1.4. tab., **68a** un **68c**), tādējādi līdzsvars tika vairāk novirzīts tetrazola virzienā. Spirtu aizvietoto produktu tautomerizācijas Gibbsa brīvās enerģijas vērtības (1.4. tab., **69a** un **69b**) ir augstākas nekā tiolu **67** analogiem. Zemākās tautomerizācijas Gibbsa brīvās enerģijas vērtības aprēķinātas otrējo amīnu aizvietotiem produktiem. Ņemot vērā šos datus (1.4. tab.), var secināt, ka elektrondonorie aizvietotāji – *N*-nukleofili > *O*-nukleofili > *S*-nukleofili – virza līdzsvaru uz tetrazola veidošanās pusi un otrējo amīnu telpiskie traucējumi nivelē tetrazola veidošanās procesu (4. att.).



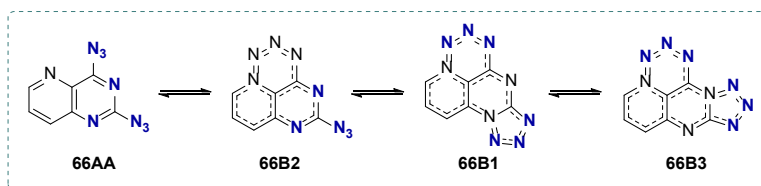
4. att. Tautomerizācijas Gibbsa brīvās enerģijas salīdzinājums tetrazoliem **67–69**.

Pētījumā tika apskatīts arī *diazīda* **66** tautomērais līdzsvars ar ^1H KMR spektroskopiju dažādos šķīdinātājos (5. att.). 2,4-Diazidopirido[3,2-*d*]pirimidīna augstākās kārtas tautomērais

līdzsvars bija pārāk sarežģīts, lai precīzi identificētu tautomēru formām raksturīgos signālus. Atkarībā no šķīdinātāja būtiski mainījās tautomēru signālu attiecība un tautomēro formu skaits šķīdumā. Palielinoties šķīdinātāja polaritātei, palielinās arī vājākos laukos esošo signālu intensitātes – līdzsvars tika virzīts uz tetrazola tautomēra veidošanās pusi. Šie novērojumi korelē ar literatūrā minētām azīda-tetrazola tautomērisma īpašībām. Vairumā gadījumu novērotas trīs līdz četras tautomērās formas. Trifluoretiķskābes šķīdumā novērota viena tautomērā forma, D₂SO₄ šķīdumā – divas tautomērās formas. Ļoti iespējams, ka skābajā vidē pirimidīna heterocikls tiek protonēts un pirimidīnija sistēmā līdzsvars tiek pilnībā novirzīts azīda formas virzienā. Visinteresantākā aina tika novērota AcOD-*d*₄ šķīdumā, kur pastāvēja septiņas tautomērās formas, kas liecina par kādas no betaīna formas esamību šķīdumā (6. att.).



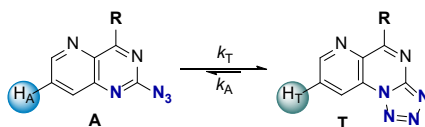
5. att. *Diazīda 66* ¹H KMR spektri dažādos šķīdinātājos (iekavās norādīts novēroto tautomēru skaits).



6. att. *Diazīda 66* iespējamās betaīna tautomēru struktūras.

Šīs apakšnodaļas pētījumi plašāk aprakstīti oriģinālpublikācijā 4. pielikumā.

Līdzsvara konstantes un tautomerizācijas termodinamiskās vērtības aizvietotiem tetrazolo[1,5-*a*]pirido[2,3-*e*]pirimidīniem **67–69** CDCl₃ šķīdumā^a



Savienojums	R	<i>T</i> (K)	<i>K</i> _{līdzsv} ^b	ΔG_{298} (kJ/mol)	ΔH_{298} (kJ/mol)	ΔS_{298} (J/mol·K)
67a		298	8,44	-5,29 ± 0,11	-32,11 ± 1,94	-90,14 ± 6,24
		313	4,32			
		323	3,11			
67b		298	6,26	-4,54 ± 0,02	-23,63 ± 0,38	-64,08 ± 1,21
		313	3,92			
		323	2,99			
67c		298	12,39	-6,24 ± 0,02	-30,53 ± 0,34	-81,69 ± 1,11
		313	6,37			
		323	4,81			
67d		298	6,53	-4,65 ± 0,03	-20,14 ± 0,61	-51,96 ± 1,95
		313	4,49			
		323	3,47			
67e		298	4,19	-3,55 ± 0,28	-31,75 ± 4,90	-94,33 ± 15,74
		313	2,57			
		323	1,53			
67f		298	15,08	-6,11 ± 0,12	-42,05 ± 2,13	-120,72 ± 6,83
		313	4,96			
		323	3,30			
68a		298	20,83	-7,52 ± 0,22	-21,91 ± 3,91	-48,05 ± 12,53
		313	15,05			
		323	10,39			
68b		298	3,89	-3,36 ± 0,02	-22,65 ± 0,32	-64,71 ± 1,03
		313	2,53			
		323	1,91			
68c		298	19,20	-7,32 ± 0,03	-20,35 ± 0,56	-43,74 ± 1,78
		313	12,77			
		323	10,19			
68d		298	5,92	-4,40 ± 0,07	-24,52 ± 1,31	-67,42 ± 4,20
		313	3,81			
		323	2,74			
68e		298	3,83	-3,33 ± 0,01	-19,92 ± 0,25	-55,69 ± 0,79
		313	2,59			
		323	2,06			
69a		298	8,59	-5,33 ± 0,17	-48,02 ± 2,95	-143,27 ± 9,49
		313	3,36			
		323	1,92			
69b		298	11,84	-6,12 ± 0,16	-31,55 ± 2,75	-85,50 ± 8,83
		313	6,00			
		323	4,45			

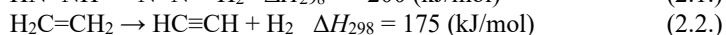
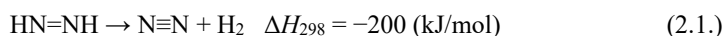
a – A: azīda forma, T: tetrazola forma; b – $K_{\text{līdzsv}} = [T]/[A]$, izteikts kā ¹H KMR signāla integrāļu attiecība.

2. Poliazidopirimidīnu sintēze un fizikālo īpašību pētījumi

Azīda funkcionālā grupa organiskās ķīmijas speciālistam parasti asociējas ar bīstamību, jo, strādājot ar azīda grupu saturošiem mazmolekulāriem savienojumiem, pastāv sprādzienbīstamības risks. Lai gan organiskajā sintēzē tas ir nevēlams blakusefekts, enerģētisko materiālu (sprāgstvielu) izpētē detonācijas spēja un jutība pret ārējo impulsu ir svarīgas fizikālās īpašības.

Sprāgstvielas tiek izmantotas gan militārajā sfērā, gan civilajā inženierijā – ieroču munīcija, kalnrūpniecība, ceļu būve, ēku nojaukšana, gaisa spilveni u.c. Sprāgstvielas pēc to jutības un veikspējas iedala divās kategorijās – primārās (iniciējošās) un sekundārās (brizantās) sprāgstvielas. Primārās sprāgstvielas bieži vien ir poliazidosavienojumi, kas ir jutīgi un detonējas pie nelielas ārējas enerģijas pievades – berzes, trieciena, siltuma vai elektriskā lādiņa izlādes formā. Primārās sprāgstvielas parasti nav brizantas un paredzētas izmantošanai detonatoros sekundāro sprāgstvielu iniciēšanai. Sekundārās sprāgstvielas ir daudz spēcīgākas un stabilākas par primārajām. To detonēšanai nepieciešams detonācijas vilnis, ko panāk ar detonatoriem. Sekundārās sprāgstvielas bieži vien ir bāzētas uz polinitroorganiskajiem savienojumiem un augsto enerģiju iegūst eksotermiskā, iekšmolekulārā oksidēšanās-reducēšanās procesā, kurā izdalās liels daudzums gāzveida produktu – CO₂, CO un N₂.^{73, 74}

Mūsdienīga tendence enerģētisko materiālu dizainā ir heterociklu funkcionalizēšana ar eksplozoforām grupām. Slāpekļa heterocikliskie savienojumi – tetrazols, triazols, furazāns, triazīns un tetraziņš – ir piemēroti būvbloki enerģētisko materiālu dizainam, pateicoties to lielai rašanās entalpijai no enerģētiski bagātajām N-N un C-N saitēm⁷⁵ un to augstajai termālajai stabilitātei.⁷⁶ N-N saites organiskajos savienojumos ir enerģētiski bagātas, jo to sadalīšanās rezultātā rodas slāpekļis (N₂), kura trīskāršā N≡N saite ir īpaši stabila. Salīdzinot ar analogu C≡C saiti, kuras veidošanās no divkāršās C=C saites ir endotermiska (pozitīva rašanās entalpija) (2.1. vienādojums), slāpekļa trīskāršās saites veidošanās process ir eksotermisks (negatīva rašanās entalpija) (2.2. vienādojums) un par ~ 375 kJ/mol termodinamiski izdevīgāks.⁷⁷

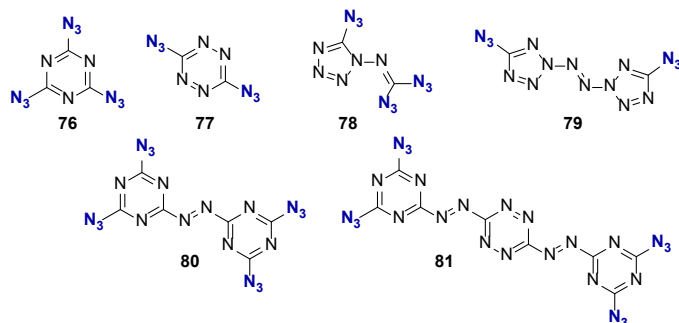


Binārie C_xN_y savienojumi ar augstu slāpekļa bilanci ir relatīvi jauna enerģētisko savienojumu klase. To dizains balstās uz slāpekli bagātiem heterocikliem, kas savstarpēji saistīti ar azo- vai diazotilpniem un satur vairākas azidogrupas. Bināro enerģētisko savienojumu enerģija nerodas oksidēšanās-reducēšanās procesā, bet no neparasti augstās rašanās entalpijas, kas skaidrojama ar lielo C-N un N=N saišu daudzumu un enerģētiskajām azido grupām.^{23, 24, 78–81} Ar slāpekli bagātiem enerģētiskajiem savienojumiem nereti ir augstāks vielas blīvums un labāka termiskā stabilitāte, salīdzinot ar klasiskajām polinitrosprāgstvielām. Jāuzsver, ka galvenais sadalīšanās produkts no šādiem slāpekli saturošiem savienojumiem ir nekaitīga N₂ gāze, kas ir svarīgs aspekts videi un cilvēkam nekaitīgu sprāgstvielu izstrādei un integrācijai industrijā.⁸²

Aktīva vides aizsardzība, saglabāšana un atjaunošana ir pagājušā gadsimta industrializācijas procesa sekas, to risināšana ir svarīgs uzdevums ilgtspējīgai nākotnei. Tādēļ modernajā industrijas un zinātnes attīstībā liela nozīme ir vidi saudzējošiem procesiem, tehnoloģijām un

materiāliem. Biežāk izmantotās primārās sprāgstvielas detonatoros ir svina azīds un svina stīfnāts, kas atstāj nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēka veselību un apkārtējo vidi, tāpēc jaunu sprāgstvielu izstrādē aizvien nozīmīgāks kļūst vides nekaitīguma faktors.^{26, 27}

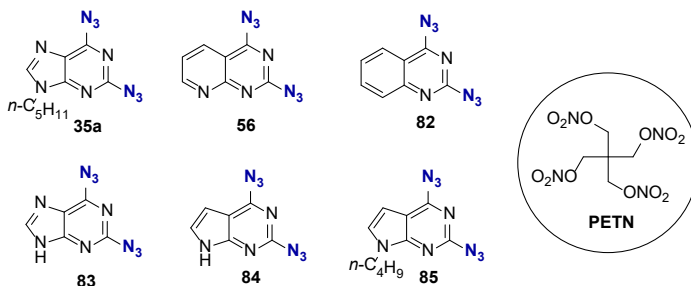
Līdz šim jaunatklāto bināro enerģētisko savienojumu klāstā (7. att.) nav materiālu, kas atbilstu noteiktajiem mūsdienīgu sprāgstvielu parametriem – augsta veiktspēja, zema triecienjutība, termālā un ķīmiskā stabilitāte, zema toksicitāte un mērogojama sintēze no lētām izejvielām.^{74, 83} Nereti binārajiem enerģētiskajiem savienojumiem ir zema sublimācijas temperatūra (**76**, **77**), pārlietu augsta jutība (**78**, **79**) vai sarežģīta sintēze un nepietiekama termālā stabilitāte (**80**, **81**).^{23, 24, 78–81}



7. att. Literatūrā zināmie slāpekļa bagāti binārie enerģētiskie savienojumi.

Promocijas darba izstrādes laikā, sadarbojoties ar profesora Tomasa Klapetkes grupu no Ludviga-Maksimiliāna universitātes Minhenē, tika nolemts pārbaudīt izmantoto azidoheterociklu enerģētisko profilu (2.1. tab.). Tika noskaidrots, ka darbā izmantotie diazīdi ir relatīvi stabili, kā to parāda trieciena un berzes jutības un sadalīšanās temperatūras. Purīna un tā atvasinājumi ar N(9) alkilaizvietotājiem uzrādīja labu stabilitāti, un savienojumu sadalīšanos ar triecienu vai berzi praktiski nav iespējams panākt. Pirimidīni bez alkilaizvietotājiem uzrādīja paaugstinātu trieciena un berzes jutību, un, pieliekot lielāku spēku, iespējams panākt to sadalīšanos. Toties 2,6-diazidopurīna (**83**) (120 N un 1 J), 2,6-diazidodeazapurīna (**84**) (80 N un 1 J) un 2,4-diazido-8-azahinazolīna (**56**) (40 N un 2 J) berzes un trieciena jutība līdzinās pentaeritrola tetranitrātam (PETN) (3 J un 60 N), kas ir etalons primāro sprāgstvielu jutības sliekšnim.⁸⁴ Tātad savienojumi **83**, **84** un **56** ietilpst primāro sprāgstvielu kategorijā, un darbs ar tiem lielos daudzumos ir bīstams.

Annelētu diazidopirimidīnu fizikālie un enerģētiskie parametri

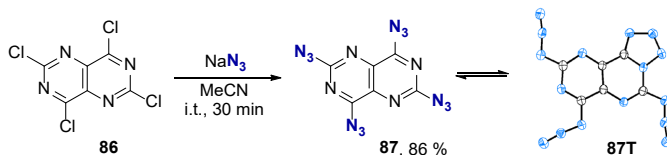


Savienojums	N bilance (%)	Berzes jutība (N)	Triecienu jutība (J)	ESI ^a (mJ)	k. p. (°C)	T _{sad.} ^b
35a	51	> 360	20	> 480	58	159
56	59	40	2	> 480	171	175
82	53	288	2	> 480	126	172
83	69	120	<1	> 480	sadalās	166
84	63	80	<1	> 480	sadalās	168
85	49	> 360	20	> 480	85	155
PETN ⁸⁵	18	60	3	60	143	179

a – elektrostātiskās izlādes jutība; b – sadalīšanās temperatūra.

Tālāk tika attīstīta ideja par vairāku azīda funkcionālo grupu ievadišanu pirimidīnā, lai tam piešķirtu detonācijas īpašības. Darba gaitā autora zinātniskā grupa iedomājās par annelēta dipirimidīna – pirimido[5,4-*d*]pirimidīna poliazidēšanu, kurā, ievadot četras azīda funkcionālās grupas, iegūtu bināro savienojumu C₆N₁₆. Šis iegūtais produkts līdzinātos 1,3,5-triazidotriazīnam, bet būtu ar augstāku sublimācijas siltumietilpību un labāku termisko stabilitāti, kas ir triazidotriazīna iztrūkstošās īpašības.⁸⁶

No komerciāli pieejamā 2,4,6,8-tetrahlorpirimido[5,4-*d*]pirimidīna S_NAr reakcijā ar NaN₃ izdevās iegūt tetraazīdu **87** (33. shēma). Monokristāla rentgendifrakcijas analīzē tika iegūta kristāla struktūra ar vienu tetrazola fragmentu, kas liecina par šī tautomēra preferenci cietā fāzē.



33. shēma. 2,4,6,8-Tetraazidopirimido[5,4-*d*]pirimidīna **87** sintēze.

Sadarbībā ar profesora Klapetkes grupu ir noteiktas vielas fizikālās īpašības un aprēķināti detonācijas veiktspējas parametri šim savienojumam, kas apkopoti 2.2. tabulā. Tetraazīds **87** izrādījās ārkārtīgi jutīgs uz ārējo impulsu, uzrādot < 1 J triecienu un 1 N lielu berzes jutību, kas ir līdzvērtīgi parametriem, ko uzrāda komerciālā primārā sprāgstviela Pb(N₃)₂. Diferenciāli termiskajā analīzē netika novērots vielas kušanas punkts, bet gan tikai strauja eksotermiska

sadalīšanās pie 155 °C. Karstās virsmas testā tetraazīds **87** sadalījās ar uzliesmojumu, un karstās adatas testā notika detonācija. Detonācija šajā testā ir pozitīvs rezultāts un norāda, ka šim savienojumam ir potenciāls kļūt par primāro sprāgstvielu. Tomēr, veicot divus sekundārās sprāgstvielas *PETN* iniciēšanas testus ar tetraazīdu **87**, sekundārās sprāgstvielas detonācija nenotika.

Izmantojot *EXPLO5* programmatūru, tika aprēķināts tetraazīda **87** detonācijas frontes spiediens – 20,8 GPa un detonācijas ātrums – 7477 m/s. Tetraazīda **87** detonācijas parametri ir salīdzināmi ar citu bināro savienojumu – 1,3,5-triazidotriazīns (TAT) un 3,6-bis-(2-(4,6-diazido-1,3,5-triazīn-2-il)-diazēnil)-1,2,4,5-tetrazīns (BDTDT), detonācijas īpašībām (2.2. tab.). Tomēr, salīdzinot ar $\text{Pb}(\text{N}_3)_2$, tetraazīdam **87** ir zemāks detonācijas spiediens, kas izskaidro pagaidām nepietiekamo veiktspēju sekundārās sprāgstvielas iniciēšanas testā.

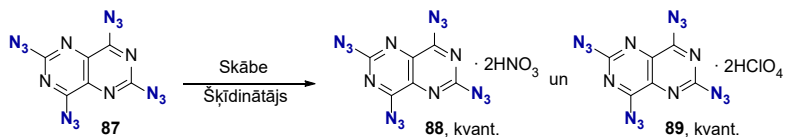
2.2. tabula

2,4,6,8-Tetraazidopirimido[5,4-*d*]pirimidīna (**87**) un citu bināro savienojumu un primārās sprāgstvielas – $\text{Pb}(\text{N}_3)_2$ – fizikālie un enerģētiskie parametri

Mēritie parametri	87	TAT ⁷⁸	BDTDT ²³	$\text{Pb}(\text{N}_3)_2$
Trieciena jutība (J)	< 1	1,5	5	2,5–4
Berzes jutība (N)	1	<5	29	0,1–1
Elektrostatiskās izlādes jutība (mJ)	13	360	174	< 5
ρ (g/cm ³)	1,703 ^a	1,707	1,763	4,8
<i>N</i> bilance (%)	75,7	82,4	79,13	28,9
Ω (%) ^b	–64,8	–47,0	–55,7	–11,0
T_{kus} (°C)	sadalās	94	sadalās	190
$T_{\text{sadalīšanās}}$ (°C)	155	187	189	315
Aprēķinātie parametri^d				
$\Delta H_{\text{veidošanās}}$ (kJ/kg)	5095	5159	6130	1546
$T_{\text{detonācijas}}$ (K)	3787	3536	4740	3401
P_{CJ} (GPa) ^c	20,8	22,6	29,4	33,8
$V_{\text{detonācijas}}$ (m/s)	7477	7866	8602	5920

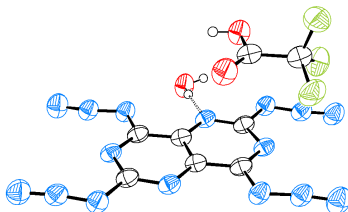
a – rentgenstaru difrakcijas analīzē iegūtais teorētiskais blīvums, kas pārrēķināts uz 298 K, izmantojot $\rho_{298} = \rho_T / (1 + \alpha_v(298 - T))$ vienādojumu, kur $\alpha_v = 0,00015$ un T – monokristāla analīzes temperatūra; b – skābekļa bilance aprēķināta pret CO_2 ($\Omega_{\text{CO}_2} = (n\text{O} - 2x\text{C} - y\text{H}/2) / (1600/\text{molmasa})$); c – detonācijas spiediens Čapmana-Žugē (*Chapman-Jouguet*) punktā; d – aprēķini veikti, izmantojot *Gaussian16* un *EXPLO5 (V7.01.01)* programmatūru.

Pētījumu turpinājumā tika veikta arī tetraazīda sāļu sintēze, izmantojot oksidējošās skābes (34. shēma). Ir zināms, ka sāļu veidošana ievērojami uzlabo savienojumu fizikālo un termisko stabilitāti, turklāt oksidējošo skābju izmantošana palielina skābekļa bilanci un detonācijas veiktspēju.^{74, 87, 88} Sintezētie nitrāta **88** un perhlorāta **89** sāļi fiziskās stabilitātes testos uzrādīja ievērojami labāku stabilitāti (1 → 2 J triecienjutība un 1 → 40 N berzes jutība). Savukārt sekundārās sprāgstvielas iniciācijas testos, izmantojot tetraazīda perhlorāta (**89**) detonatoru, pagaidām nav izdevies panākt detonāciju.



34. shēma. Tetraazīda sāļu **88** un **89** sintēze.

Pēc ilgstošiem tetraazīda sāļu **88** un **89** kristalizācijas mēģinājumiem tika iegūts monokristāls no trifluoretiķskābes šķīduma, kas kristalizējies nevis kā tetraazīda sāls, bet gan trifluoretiķskābes solvāts ar ūdens molekulas tiltiņu (8. att.).

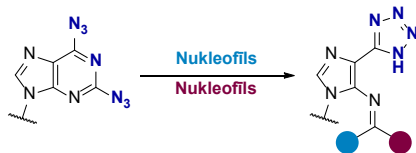


8. att. Rentgenstruktūranalizē iegūta tetraazīda **87** trifluoretiķskābes un ūdens solvāta molekulārā struktūra.

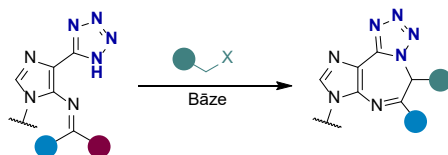
Šīs apakšnodaļas pētījumi plašāk aprakstīti oriģinālpublikācijā 5. pielikumā un npublicētajos rezultātos 6. un 7. pielikumā.

SECINĀJUMI

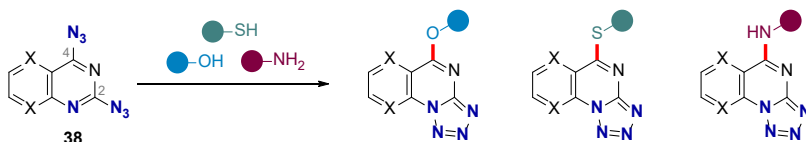
1. Nukleofilo aromātisko aizvietošanos 2,6-diazidopurīnos, pateicoties azīda-tetrazola līdzsvaram, iespējams veikt ar C(2) selektivitāti. Nākamā nukleofila pievienošana šīm sistēmām atkārtoti notiek C(2) pozīcijā, veidojot Maizenhaimera kompleksa intermediātu, kam seko purīna cikla atvēršana. Šī jaunā sintētiskā metode dod pieeju tetrazolilimidazoliem ar augsti funkcionalizētu sānu ķēdi.



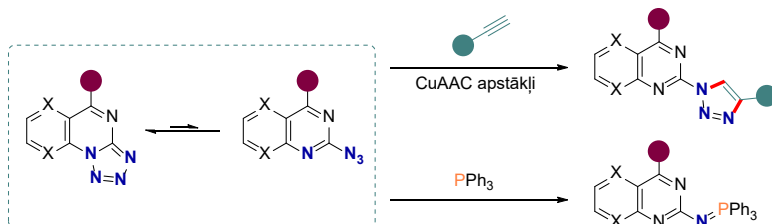
2. Reciklizējot tetrazolilimidazolus, kas iegūti purīna cikla atvēršanas rezultātā, var iegūt tricikliskus imidazo[4,5-*f*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]diazepīnus, formāli paplašinot purīna pirimidīna ciklu par vienu oglekļa atomu.



3. Nukleofilā aromātiskā aizvietošanās 2,4-diazidopiridopirimidīnos noris C(4) pozīcijā. Izstrādātās sintētiskās metodes C-5 aizvietotu tetrazolopiridopirimidīnu iegūšanai ir efektīvākas par konvencionālajām sintēzes stratēģijām.



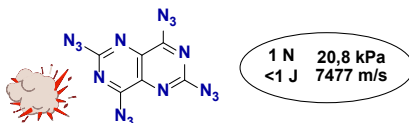
4. Iegūtie C-5 aizvietotie tetrazolopiridopirimidīni šķīdumos pastāv galvenokārt tetrazola formā, tomēr ir funkcionalizējami azīdiem raksturīgajās reakcijās, pateicoties azīda-tetrazola tautomērijam līdzsvaram.



5. Tetrazola funkcionālās grupas elektronus atvelkošās īpašības veicina S_NAr reakciju norisi anelētu pirimidīnu sistēmās, un tajās aizvietošanas reakcijas noris ātrāk nekā alternatīvi aizvietotos anelētos pirimidīnos.



6. 2,4,6,8-Tetraazidopirimido[5,4-*d*]pirimidīns (C_6N_{16}) ir jauns binārais enerģētiskais savienojums. Tas ir jutīgs pret berzi un triecienu un sadalās ar detonāciju. Šim struktūras dizainam ir liels nākotnes potenciāls enerģētisko materiālu izpētē un attīstībā, pateicoties augstajam slāpekļa saturam, labām funkcionalizēšanas iespējām un vieglai pieejamībai.



DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR THE PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for defense at the open meeting of RTU Promotion Council on 4 June 2024 at 14.00 at the Faculty of Natural Sciences and Technology of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Senior Researcher Dr. chem. Mārtiņš Katkevičs
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia

Professor Dr. habil. Sigitas Tumkevičius
Vilnius University, Lithuania

Professor PhD José I. Borrell Bilbao
University Ramon Llull, Barcelona, Spain

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for review to Riga Technical University for promotion to the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis has not been submitted to any other university for promotion to a scientific degree.

Kristaps Leškovskis

(signature)

Date

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications complemented by summaries in Latvian and English. The Doctoral Thesis unites three original scientific publications, one review article and one original manuscript for publication. The scientific publications have been written in English, with a total volume of 180 pages, including supplementary data. The manuscript for publication has been written in English, and its volume is 52 pages, including supplementary data.

CONTENTS

ACKNOWLEDGMENTS.....	3
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	44
Introduction	44
Aims and Objectives.....	46
Scientific Novelty and Main Results.....	46
Structure and Volume of the Thesis	48
Publications and Approbation of the Thesis.....	48
Safety Statement.....	49
MAIN RESULTS OF THE THESIS	50
1. Azide-Tetrazole Equilibrium and its Application in Synthetic Methodology	50
1.1. Azide-Tetrazole Equilibrium in the Purine System and the Ring-Opening of its Pyrimidine Cycle.....	55
1.2. Azide-Tetrazole Equilibrium Studies and S_NAr Reactions in the Pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine Heterocycle.....	62
1.3. Azide-Tetrazole Equilibrium Studies and S_NAr Reactions in the Pyrido[3,2- <i>d</i>]pyrimidine Heterocycle.....	66
2. Synthesis and Physical Properties of Polyazidopyrimidines.....	73
CONCLUSIONS.....	78
REFERENCES.....	80

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

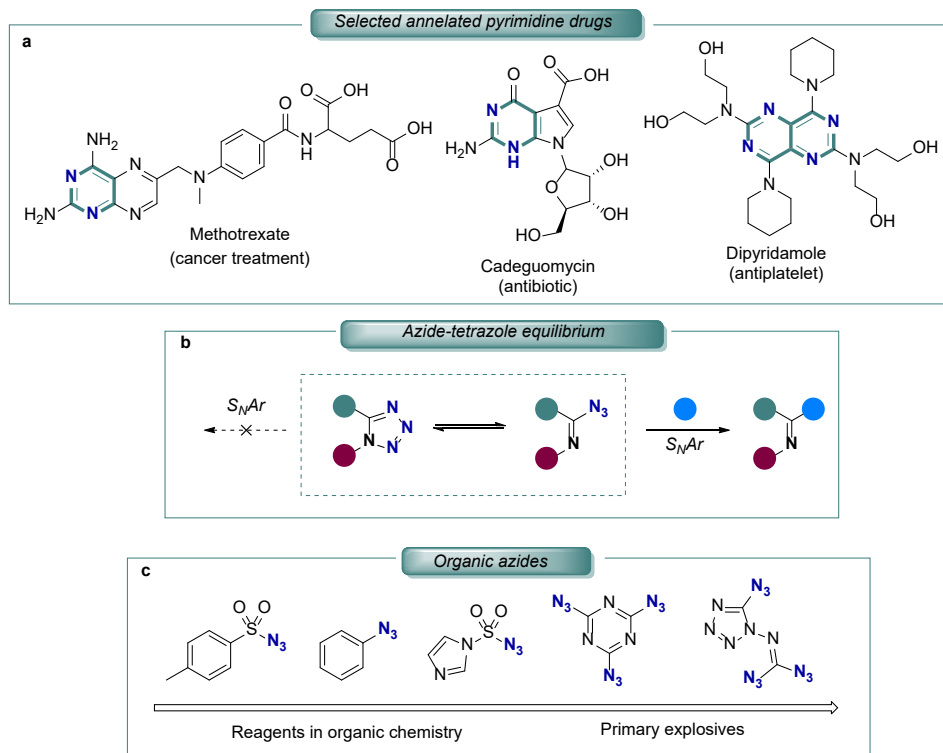
Introduction

Annulated pyrimidines are privileged heterocyclic structures in medicinal chemistry with a diverse profile of biological activities depending on the main ring's structure and the substituents' nature. This is related to the structural similarity of the annulated pyrimidines to the carriers of genetic information in cells of living organisms, signal molecules, and coenzymes. The purine heterocycle is part of nucleic acids and is the most widely represented member of annulated pyrimidines in living organisms. In addition, adenosine triphosphate is an energy-carrying molecule in cells, and other adenosine derivatives act as signaling molecules in the cardiovascular system. Therefore, fragments of annulated pyrimidines are used in the development of anti-viral and anti-cancer drugs, as well cardiovascular drugs and preparations with good results (Scheme 1, a).^{1, 2} The modification and improvement of such biomimetic structures in medicinal chemistry is a well-known strategy for the development of new drugs. In this aspect, the development of new³ synthesis methods, which make it possible to create new building blocks and perform skeletal editing in new ways, is a vital innovation component in medicinal chemistry.³ Many of the annulated pyrimidines, including purine derivatives, exhibit luminescence, which opens up the possibilities of their application in bioorganic and analytical chemistry as sensors and in materials science as OLED materials.⁴⁻⁶ Also, in this field of application, developing new synthesis methods allows for improvement of substance's necessary physical properties.

The development of heterocyclic compound chemistry methods for modifying heterocyclic substituents is dominated by methods such as nucleophilic (hetero)aromatic substitution reactions (S_NAr), as well as transition metal-catalyzed C-C and C-heteroatom bond formation processes using cross-coupling^{7, 8} and C-H activation^{8, 9} reactions. Many of these processes use traditional halogen leaving groups or activated *O*- and *S*-substituents such as TfO-, TsO-, RS-, and RSO₂-.¹⁰ Scarcely described are *N*-centered leaving groups, which include imides, amides, imidazolyl- and 1,2,4-triazolyl substituents, and also 1,2,3-triazolyl moieties in purine derivatives recommended by our scientific group.¹¹⁻¹³ In this context, azido groups in heterocyclic compounds can be characterized as *N*-centered pseudohalide type substituents – i.e. they can participate in S_NAr reactions by giving an azide ion (pseudohalide) as a leaving group. Although reactions of this type are known, they have been little studied.^{12, 14, 15} Importantly, the placement of the azido group adjacent to the heterocyclic nitrogen atom (in the α -position) gives the azidoazomethine structural fragment which can undergo characteristic azide-tetrazole tautomeric equilibrium (Scheme 1, b).¹⁶⁻¹⁹ We proposed hypothesis that when using azido groups as leaving groups in heterocycle S_NAr reactions, their reactivity can be modulated by steering the azide-tetrazole equilibrium. This opens up the possibility of designing new reactions and affecting the regioselectivity of certain transformations, especially when the molecule contains several azido substituents.

Within the Thesis, we focused on the development of preparative synthetic methods of azidoheterocycles in two directions: 1) the development of purine chemistry methods with the aim of creating new methods in a well-known and widely used class of substances;

2) modification of pyridopyrimidines, because this class of substances has been less studied compared to other annulated pyrimidines.



Scheme 1. Properties of selected drugs and azides of annulated pyrimidines.

Additionally, while conducting research with substances with a high nitrogen content, there came a logical obligation to determine the energy profile of the compounds (Scheme 1, c).^{20, 21} Introduction of azido group in organic compounds increases the thermodynamic energy of the system by ~ 355 kJ/mol, hence, compounds with multiple azido groups are high energy density materials.^{20, 21} Azides are sensitive to external impact and heat, and upon decomposition, they form N_2 gas and release a large amount of heat. Therefore, organic azides are potentially explosive compounds, and the azido substituent as an explosophore functional group is often used in the chemistry of high-density energetic materials.²³ Heavy metal azides and low-molecular organic azides with a high nitrogen mass balance (> 50 %) are particularly energetically rich. Low molecular weight azides are used in the design of primary explosives due to their high impact sensitivity. Determination of the energetic profile of the azidoheterocycles used in the Thesis verifies the safety of the developed synthetic methods. This knowledge further led to the design of a new binary energetic compound by targeting the molecular skeleton of annulated pyrimidines and introducing the maximum number of azido groups into it. It should be emphasized here that the design and synthesis of binary energetic C_xN_y compounds is currently undergoing a renaissance^{23–25} associated with the search for environmentally friendly detonators, deliberately avoiding the use of heavy metal compounds.^{26, 27}

Combining interest of the reactivity of annulated pyrimidines and the effect of the azide-tetrazole equilibrium on the course of reactions, several new preparative methods in the chemistry of purines and pyridopyrimidines have been developed, as well as the physicochemical parameters of the azide-tetrazole equilibrium in these classes of substances have been determined. The energetic profile of azidoheterocycles used herein have been determined to gain confidence in the level of safety while working with them. The gained knowledge made it possible to develop a new energetic compound, deliberately crossing the line between traditional synthetic organic chemistry and chemistry of explosives.

Aims and Objectives

The aim of the Thesis is the development of new synthetic methodologies for the functionalization of annulated azido pyrimidines, using the azide-tetrazole equilibrium for regioselectivity induction and the versatile chemical properties of the azide functional group. Taking into account the possible energetic properties of substances with high nitrogen content, the second aim of the work is to experimentally determine the energetic profile and/or application of these substances in the development of primary explosives.

To fulfill the goal, several tasks were set:

- to investigate regioselectivity of S_NAr reactions in diazido derivatives of annulated pyrimidines – purine, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine and pyrido[3,2-*d*]pyrimidine;
- to develop synthesis methods for S_NAr reactions in annulated diazidopyrimidines;
- to develop pyrimidine ring-opening methods of 2,6-diazidopurines;
- to explore further functionalization of the azido group of selectively substituted annulated azidopyrimidines;
- to determine the energetic profile of the used annulated azido pyrimidines and to design at least one new compound in this group that would correspond to the binary C_xN_y class of energetic compounds with high nitrogen content.

Scientific Novelty and Main Results

From the possible list of annulated azidopyrimidines, this Thesis examines:

- 2,4-diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidines and 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidines as novel structures whose reactivity has been investigated;
- purines, for which a new type of ring-opening reactions that give tetrazolyimidazoles with a substituted side chain has been discovered;
- a new type of energetic binary compound C_6N_{16} based on pyrimidopyrimidine and the energetic profile of the more commonly used annulated diazidopyrimidines

2,4-Diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidines and 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidines

In the Thesis, the synthesis of 2,4-diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidine and 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine and their azide-tetrazole equilibria were investigated for the first time. These compounds were found to exhibit a complex equilibrium in solutions in which up to four tautomeric forms are possible for 2,4-diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidine and up to seven tautomeric forms for 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine. Trifluoroacetic acid is the

only solvent whose polar nature and hydrogen bonding ensures a complete shift of the tautomeric equilibrium to the diazido form. On the other hand, in the crystalline phase, only monotetrazole tautomers from the C(2)-azide group are formed in both cases, and new annulated tricyclic structures – pyrido[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and pyrido[2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine are present.

In both heterocyclic systems, nucleophilic aromatic substitution reactions with *N*-, *O*-, and *S*-nucleophiles proceed selectively at C(4) of pyridopyrimidine to give C(5)-substituted pyrido[3,2-*e* and 2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. These compounds exist mainly in the tetrazole form in solutions; however, the azide-tetrazole equilibrium is observed. In the case of C(5)-substituted pyrido[2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, the free Gibbs energy values of tautomerization (ΔG_{298}) are in the range from -3.33 kJ/mol to -7.52 kJ/mol, while for pyrido[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, ΔG_{298} are -3.02 kJ/mol to -5.70 kJ/mol. Due to the azide-tetrazole equilibrium in these systems, the resulting annulated tetrazole derivatives are functionalizable in copper-catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) reactions to the corresponding triazoles. In the equilibrium studies, we observed that 1) in systems with electron-donating substituents, the equilibrium is strongly shifted towards tetrazole; 2) by increasing the polarity of the solvent, the tetrazole tautomer concentration increases; 3) heating the solutions increases the concentration of the azide tautomer. These observations in the new heterocyclic systems correlate well with the properties of the azide-tetrazole equilibrium process described in the literature.

The developed synthetic method using 2,4-dichloropyridopyrimidines as starting materials, converting them to diazides and then selectively substituting them with *N*-, *O*-, and *S*-nucleophiles works more efficiently than the initial selective mono-S_NAr reaction at C(4) followed by the introduction of azide at C(2). This can be explained by the fact that in our procedure, the annulated tetrazole provides both selectivity and contributes to the overall S_NAr reactivity due to the electron-withdrawing properties of the tetrazole. Compared to the classical approach, the initial introduction of a heteronucleophile introduces an electron-donor substituent that makes the next step of the S_NAr reaction difficult.

Ring opening of the pyrimidine ring of 2,6-diazidopurines

Aromatic nucleophilic substitution in N(9)-substituted 2,6-diazidopurines can be performed regioselectively at the C(2) or C(6) position by choosing a suitable solvent and reagent system. We found that for purine derivatives, which have tendency for the formation of annulated tetrazole at C(6), it is possible to add an additional nucleophile at C(2). This results in a Meisenheimer complex that collapses with the opening of pyrimidine due to the tetrazole being a better leaving group than the incoming *N*-, *O*-, or *S*-nucleophile. Also, in this case, the azide-tetrazole equilibrium induces regioselectivity and activates the purine heterocyclic system for nucleophilic attack. Applying this two-step synthesis method, highly functionalized iminoimidazolyltetrazoles substituted with various heteronucleophiles can be obtained. We showed that tetrazolodiazepines are obtained by the alkylation-cyclization reaction of imidazolyltetrazoles, which is a formal homologation of tetrazolopurine as the expansion of the heterocyclic system by one carbon is achieved.

Energetic profile and new binary compound

The energetic profile of azidoheterocycles used in the research has been determined in collaboration with the group of Professor Thomas M. Klapötke at the Ludwig Maximilian University of Munich. A new energetic binary C₆N₁₆ compound – 2,4,6,8-tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine has been designed and obtained. This tetraazide exists in azide-tetrazole equilibrium in solutions and crystallizes in the solid phase as the monotetrazole tautomer. Due to its high nitrogen balance (75 %), this compound has the properties of a primary explosive and detonates under the influence of light friction or impact. This discovery opens up opportunities to begin more extensive studies of primary explosives (detonator materials) in Latvia.

Structure and Volume of the Thesis

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications dedicated to the use of the azido group in synthetic methodology – inducing regioselectivity and reactivity in annulated pyrimidines and in materials science, specifically the development of new primary explosives. The Thesis includes four publications in SCI journals and one article manuscript.

Publications and Approbation of the Thesis

The results of the Thesis have been reported in three scientific original articles and one prepared manuscript. One review article has been published. The results have been presented in 9 conferences.

Scientific publications

1. Zaķis, J. M.; **Leškovskis, K.**; Ozols, K.; Kapilinskis, Z.; Kumar, D.; Mishnev, A.; Žalubovskis, R.; Supuran, C. T.; Abdoli, M.; Bonardi, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. Diazidopurine Ring Opening – Synthesis of Tetrazolyimidazole Derivatives. *Manuscript is submitted in the Journal of Organic Chemistry.*
2. **Leškovskis, K.**; Mišņovs, A.; Novosjolova, I.; Krumm, B.; Klapötke, T.; Turks, M. 2,4,6,8-Tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine: a Novel Energetic Binary Compound. *Cryst. Eng. Comm.* **2023**, *25*, 3866–3869. doi:10.1039/D3CE00563A
3. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Structural Study of Azide-Tetrazole Equilibrium in Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *J. Mol. Struct.*, **2022**, *1269*, 133784. doi:10.1016/j.molstruc.2022.133784
4. **Leškovskis, K.**; Mišņovs, A.; Novosjolova, I.; Turks, M. S_NAr 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**, *27*, 7675–7675. doi:10.3390/molecules27227675
5. **Leškovskis, K.**; Zaķis, J.; Novosjolova, I.; Turks, M. Applications of Purine Ring Opening in the Synthesis of Imidazole, Pyrimidine, and New Purine Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 5027-5052. doi:10.1002/ejoc.202100755

The results of the Thesis have been presented at the following conferences

1. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthesis and physical properties of 2,6,8-triazidopurine and 2,4,6,8-tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine. In: *13th Paul Walden Symposium: Program and abstracts*, Riga, Latvia, September 14–15, 2023. Riga: 2023, p. 48.
2. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Azide-Tetrazole Equilibrium Driven Reactions of Fused Diazido Pyrimidines and Characterization of Tautomerism Therein. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2023: Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 5–8, 2023. Evora: 2023, p. 211.
3. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Azide-Tetrazole Equilibrium in Pyrido[3,2-*d*]pyrimidines. In: *82nd International Scientific Conference of the University of Latvia: Section of Organic Chemistry Book of Abstracts*, Riga, Latvia, March 7, 2023. Riga: 2023, p. 5.
4. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Azidoazomethine-Tetrazole Tautomerism in Pyrimidines. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Vilnius, Lithuania, July 3–6, 2022. Vilnius: 2022, p. 109.
5. **Leškovskis, K.**; Novosjolova, I.; Turks, M. Synthesis of Tetrazole Fused Pyrido-Pyrimidines. In: *2nd Drug Discovery Conference: Abstract Book*, Riga, Latvia, September 22–24, 2022. Riga: 2022, p. 61.
6. **Leškovskis, K.**; Turks, M.; Novosjolova, I. Azido-Azomethine – Tetrazole Tautomerism in Pyridopyrimidines. In: *ORCHEM22: Abstract Book*, Munster, Germany, September 5–7, 2022. Munster: 2022, p. 115.
7. **Leškovskis, K.** Aromatic Substitution of Azido-Pyridopyrimidines and Study of Their Azide Tetrazole Equilibrium. In: *The 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers: Book of Abstracts*, Veli Lošinj, Croatia, October 5–8, 2021. Veli Lošinj: 2021, p. 123.
8. **Leškovskis, K.** Azide-Tetrazole Equilibrium Study in 2,4-Diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidine. In: *Riga Technical University 62nd International Scientific Conference “Material Science and Applied Chemistry”:* Program and Abstracts, Riga, Latvia, October 22, 2021. Riga: 2021, p. 32.
9. **Leškovskis, K.** S_NAr Regioselectivity and Azide-Tetrazole Equilibrium Study in Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine. In: *12th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstract Book*, Riga, Latvia, October 28–29, 2021. Riga: 2021, p. 34.

Safety Statement

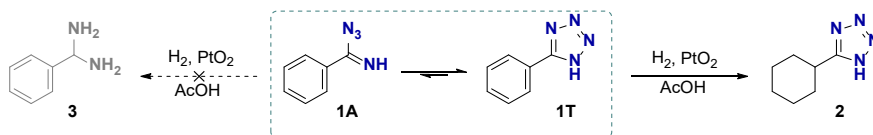
CAUTION! Heteroaromatic azidocompounds with nitrogen content $\geq 50\%$ can be powerful energetic materials with high sensitivities towards shock and friction. Therefore, proper security precautions must be applied while synthesizing and handling several of the described azidoheterocycles. The security precautions include but are not limited to safety goggles, face shield, ear plugs, *Kevlar* gloves, lab safety shield, earthed laboratory equipment and shoes.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

1. Azide-Tetrazole Equilibrium and its Application in Synthetic Methodology

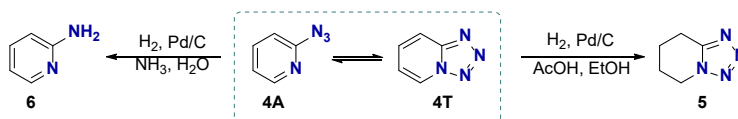
Heterocycles with the azidoazomethine structure are unique due to their possible azide-tetrazole equilibrium in solutions.^{28, 29} The azide-tetrazole equilibrium is a valence tautomerism that occurs when an azide adds to an adjacent imine moiety in a 1,5-dipolar cyclization reaction. The azide-tetrazole equilibrium is dynamic and is affected by the stereoelectronic effects of the substituents, solvent polarity, temperature, and pH of the solution.^{30–32}

An isolated tetrazole ring is ~ 40 kJ/mol more stable than the azide tautomer due to the 6π -electron aromatic system.³³ Thus, tautomeric equilibrium is not usually observed in an isolated tetrazole system. Consequently, transformations of the azide functional group are impossible for such systems. For example, 5-phenyltetrazole (**1T**) reduction with H_2 on a platinum catalyst occurs with selective reduction of the benzene aromatic ring, and the tetrazole functional group remains unreduced (Scheme 2).³⁴



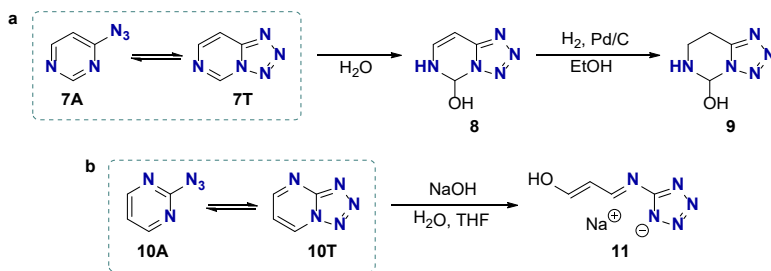
Scheme 2. Reduction of phenyltetrazole.

However, in annulated azidoazomethine systems, a dynamic azide-tetrazole equilibrium is present and can be observed with various spectroscopic methods (IR, UV, NMR). Reactions in such systems can occur with both tetrazole and azide tautomers. The latter can undergo reduction, cycloaddition, or nitrene reactions. For example, 2-azidopyridine (**4A**) can be selectively reduced to tetrahydropyridotetrazole (**5**) or 2-aminopyridine (**6**) by changing the reaction solvent and pH of the solution (Scheme 3).³⁵



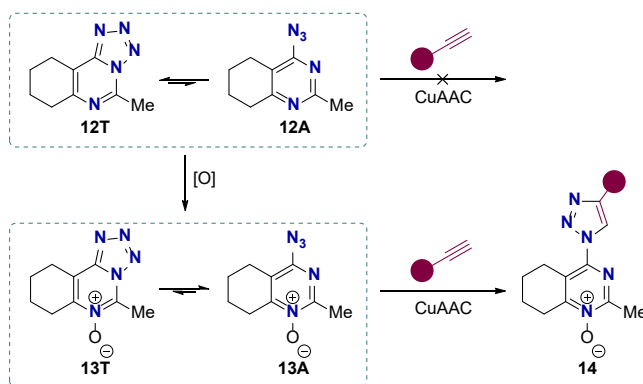
Scheme 3. Reduction of 2-azidopyridine.

Fused tetrazole systems are more reactive towards nucleophile addition than their azido analogs due to the electron-withdrawing properties of the tetrazole functional group. For example, the 4-azidopyrimidine system **7** undergoes tautomerization and reacts with water readily under normal conditions without acid or base additives, forming hemiaminal **8**. The reduction of formed hemiaminal with H_2 in the presence of a Pd/C catalyst yields the annulated system reduction product **9** with a preserved tetrazole functional group (Scheme 4 a).³⁶ Tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **10T** can be opened under basic conditions to form tetrazolate salt **11** (Scheme 4 b).³⁷



Scheme 4. Functionalization of azidopyrimidines.

The electronic effects of the substituents present in the system strongly influence the azide-tetrazole equilibrium. Changing the total electron density in the system makes it possible to reverse the tautomeric equilibrium completely. For example, upon oxidation of tetrazolo annulated pyrimidine system **12** to *N*-oxide, the formed tetrazole **13T** tautomerizes to azide **13A**, which can be functionalized in the azide-characteristic CuAAC reaction (Scheme 5).³⁸



Scheme 5. Electronic effects guided functionalization of annulated tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidine.

In heterocyclic systems with two azidoazomethine groups, the opportunity to perform regioselective transformations opens up by carefully choosing the solvent and controlling the temperature (Fig. 1 a). Nucleophilic addition in pyrimidines with two identical leaving groups usually occurs at the most active C(4) site (Fig. 1, **15**). However, when the equilibrium shifts, the addition can: 1) accelerate (Fig. 1, **16**) due to the electron-withdrawing properties of the tetrazole, which stabilizes the intermediates of the Meisenheimer complex, or 2) occur with changed regioselectivity (Fig. 1, **17**), due to the formation of tetrazole in the system, which cannot enter the S_NAr reaction, or 3) not occur at all (Fig. 1, **18**).

In series of annulated 2,4-diazidopyrimidines, it is known that in 2,6-diazidopurines **19**³⁹ and 2,6-diazidodeazapurines **20**⁴⁰ the substitution proceeds with altered regioselectivity at the C(2) position facilitated by the annulated tetrazole fragment. Meanwhile, regioselectivity in 2,4-diazidoquinazolines **21**¹⁴ does not change, yet the C(4) position becomes more reactive.

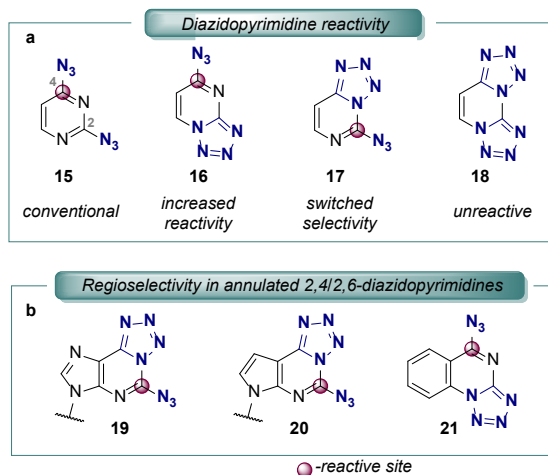


Fig. 1. Azide-tetrazole equilibrium and reactivity in 2,4/2,6-diazidopyrimidines.

It is well known in the literature that the substituents in the heterocyclic system play a vital role on the azide-tetrazole tautomeric equilibrium (Fig. 2). Electron-donating substituents shift the equilibrium towards the tetrazole tautomer by stabilizing the tetrazole tautomer, while electron-accepting substituents favor the azide tautomer.^{32, 41, 42} The main external factors affecting the equilibrium are solvent polarity (more polar solvents stabilize the dipole moment of the tetrazole system), temperature (at higher temperatures, the more thermodynamically stable azide tautomer is formed), and protonation of the heterocyclic system (azide tautomer is formed in an electron-poor system).²⁸ The most commonly used solvents for studies of the tautomerization process are DMSO, TFA, and CHCl_3 . In these solvents, it is usually possible to observe the extremes of the azide-tetrazole equilibrium: tetrazole in DMSO (due to high polarity), azide in TFA (the system is protonated or a distinct network of hydrogen bonds is formed), and a mixture of tautomers in CHCl_3 .^{36, 43, 44}

Azide-tetrazole tautomerism can be detected by methods such as UV and IR spectroscopy.⁴⁵ In certain cases, it can be performed with thin-layer chromatography³⁵ and melting point analysis.⁴⁴ With ^{15}N NMR, it is possible to analyze nitrogen atoms. However, the natural abundance of the magnetically active ^{15}N nucleus is $\sim 0.36\%$, and the gyromagnetic sensitivity of the ^{15}N nucleus is significantly lower than for other nuclei. Therefore, ^{15}N NMR on substrates with natural isotopic nitrogen distributions is difficult. However, the azide-tetrazole equilibrium in compounds with protons close to the azide-tetrazole fragment is very well observed and easily quantified by ^1H NMR. The ratio of tautomers is obtained by signal integration and characterized by the equilibrium constant K_{eq} .^{37, 46, 47} It is further possible to characterize the equilibrium process with thermodynamic parameters (Gibbs free energy, enthalpy, and entropy) by obtaining ^1H NMR spectra at different temperatures.^{31, 48, 49}

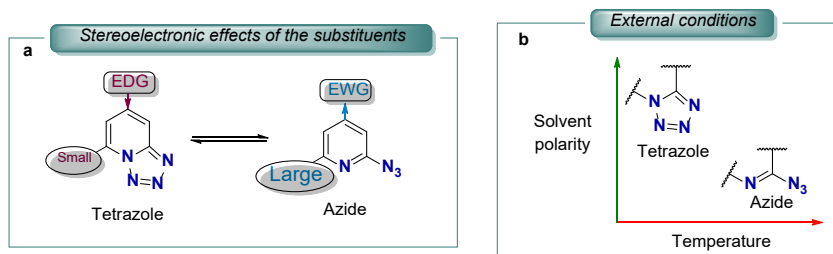


Fig. 2. Factors influencing the azide-tetrazole equilibrium.

A dynamic equilibrium process in chemistry is characterized by the equilibrium constant K_{eq} , the ratio of the reaction rate constants of a reversible chemical transformation for a system where chemical equilibrium has been reached. Hence, the equilibrium constant (1.1) can be expressed as the ratio of the concentrations of two components in an equilibrium state, which can be easily determined by ^1H NMR spectroscopy by the integral ratio of the signals.

$$K_{(\text{eq.})} = [T]/[A], \quad (1.1)$$

where

K_{eq} – equilibrium constant;

T – integral value of tetrazole tautomer;

A – integral value of azide tautomer.

Systems in equilibrium can be characterized by the thermodynamic parameters of the tautomerization process – Gibbs free energy, enthalpy, and entropy. The Gibbs free energy characterizes the direction of equilibrium under the given conditions and the thermodynamic feasibility of the process. Enthalpy, on the other hand, describes the absolute stability of the system regardless of external conditions (higher value – more stable system). The Gibbs free energy for the tautomerization process is calculated with the Gibbs-Helmholtz Equation (1.2).

$$\Delta G = -RT \ln(K_{(\text{eq.})}), \quad (1.2)$$

where

ΔG – Gibbs free energy of tautomerization, J/mol;

R – universal gas constant, J/(mol·K);

T – temperature, K;

K_{eq} – equilibrium constant.

Enthalpy and entropy of the tautomerization process are determined by graphically representing the Gibbs free energy against temperature and calculated according to the Gibbs free energy Equation (1.3), where the value of the y-axis at zero Kelvin temperature is the enthalpy of the system, and the slope is the entropy of the system (Fig. 3).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S, \quad (1.3)$$

where

ΔG – Gibbs free energy of tautomerization, J/mol;

ΔH – enthalpy of tautomerization, J/mol;
 ΔS – entropy of tautomerization, J/(mol·K).

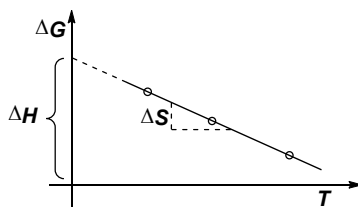


Fig. 3. Graphical representation of the Gibbs free energy equation.

Although an equilibrium is reached in a dynamic process, there is a reversible reaction $A \rightleftharpoons B$ still occurring, which can be characterized as two separate reactions $A \xrightarrow{k_B} B$ and $B \xrightarrow{k_A} A$ with rate constants (k_A un k_B). These constants are mutually proportional and express the equilibrium constant K_{eq} (1.4). Reaction rate kinetic constants allow the calculation of the equilibration time, which is characterized by the reaction half-time $\tau_{1/2}$.

$$K_{(\text{eq.})} = k_B/k_A, \quad (1.4)$$

where

K_{eq} – equilibrium constant;

k_B – reaction rate constant (s^{-1});

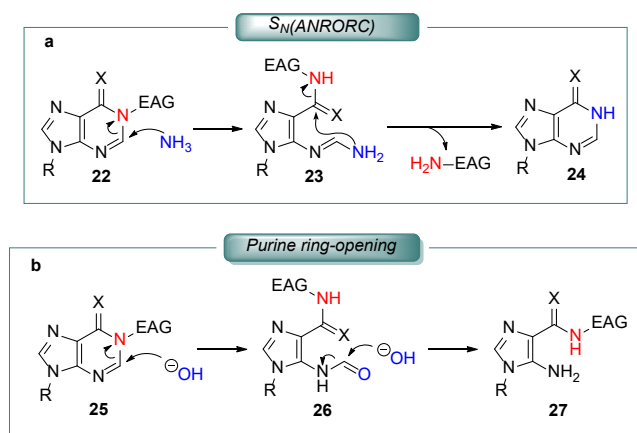
k_A – reverse reaction rate constant (s^{-1}).

Measuring the rate of the dynamic process is performed with an NMR chemical exchange spectroscopy experiment (EXSY) in which the transfer of magnetization during proton tautomerization from one tautomer to another is measured.⁵⁰ Determination of the kinetic constants of the azide-tetrazole tautomerization is essential for the characterization of the equilibrium. For example, to perform equilibrium studies in a case of slow tautomerization, a long period of time is required until an equilibrium state is reached in the system.^{42, 51} Also, the rate of reactivity in reactions where one selected tautomer reacts can be determined.

1.1. Azide-Tetrazole Equilibrium in the Purine System and the Ring-Opening of its Pyrimidine Cycle

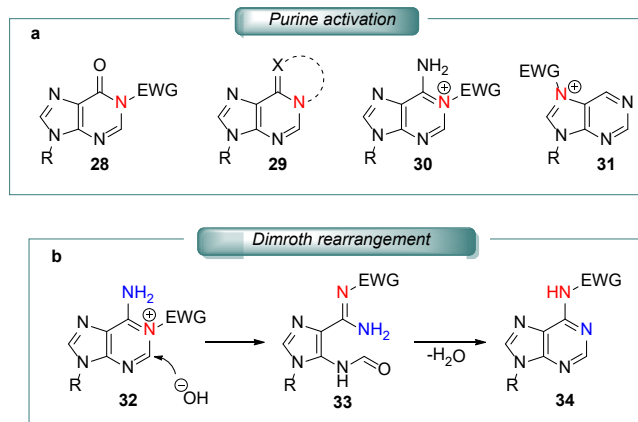
Purine is a nitrogen heterocycle widely found in nature, whose derivatives – adenine and guanine – are part of DNA. Therefore, many antiviral and anticancer drugs are based on purine and nucleoside fragments.

Purine is a stable heterocyclic system due to its conjugated aromatic π -electron system. However, introduction of an electron-withdrawing functional groups onto the nitrogens of the purine ring makes the system more electrophilic and favors the addition of nucleophiles. The addition of *N*-nucleophiles to N(1) activated purines results in a formal replacement of the N(1) group and the nitrogen atom in a tandem pyrimidine ring opening and closing reaction by the S_N (ANRORC) mechanism (Scheme 6 a). On the other hand, the addition of hydroxide to such systems usually results in cleavage of the C(2) carbon fragment without pyrimidine re-cyclization (Scheme 6 b).⁵² Such purine ring opening is a simple synthetic strategy to obtain highly functionalized imidazoles and pyrimidines, which are frequently used pharmacophores in medicinal chemistry due to their similarity to nucleosides found in biological systems.^{53, 54}



Scheme 6. Ring-opening of pyrimidine cycle in purines.

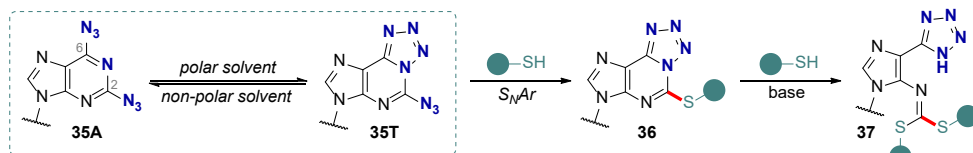
There are four possible activation mechanisms for the purine system (Scheme 7). First, hypoxanthines are more reactive due to the carbonyl group, and the introduction of an electron-withdrawing group at the N(1) position allows the opening of hypoxanthines with various nucleophiles readily at room temperature. Second, the N(1) position in annulated purines is part of a separate conjugated system, making it a leaving group. Third, the introduction of an electron-withdrawing group at the N(1) position in purines and adenines makes it an excellent leaving group. In activated adenine systems, Dimroth rearrangement usually takes place.^{55–58} Finally, the introduction of an electron-withdrawing group at the N(7) position destabilizes the imidazole ring, and its opening occurs almost instantly.



Scheme 7. Purine activation mechanisms.

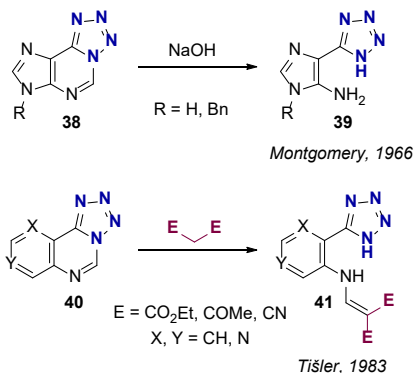
For details on the types of activation and opening of purines, see the review article in Appendix 1.

Based on the previous studies in the chemistry of 9-substituted 2,6-diazidopyrimidines, nucleophilic aromatic substitution in such systems is known to occur at the C(2) position due to the C(6) azide tautomerization into a tetrazole (Scheme 8).^{5, 39, 59, 60} Such protection of C(6) site against nucleophile attack promotes the S_NAr process in the remaining heterocyclic system due to its electron-withdrawing properties. Kristers Ozols, in his Master's Thesis, explored the addition of two nucleophiles to 2,6-diazidopyrimidine and observed that the resulting compound was not the expected 2,6-disubstitution product.⁶¹ Analysis of the product showed that it contains two added thiols as nucleophiles and the tetrazole fragment corresponding to the purine ring-opening product **37**.



Scheme 8. S_NAr substitution and ring-opening in 2,6-diazidopyrimidines observed by K. Ozols.⁶¹

Literature review revealed two hits on the ring-opening of tetrazole annulated pyrimidines. First, one example of purine ring-opening with a hydroxide was demonstrated by Montgomery.⁴³ Second, a fused pyrimidine ring-opening with carbon nucleophiles, which enter in the product structure, by Tišler^{62,63} (Scheme 9). Therefore, in the Thesis, a method was developed of purine ring-opening with different nucleophiles, combining the regioselective 2,6-diazidopyrimidine substitution and tandem pyrimidine ring-opening reaction.



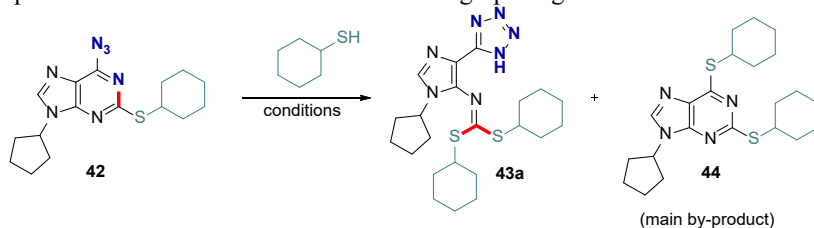
Scheme 9. Ring-opening of tetrazolopyrimidines.

The research began on the ring-opening of 2,6-diazidopurines with optimization of reaction conditions in the case of thiol nucleophiles (Table 1.1). The C(2)-substituted 6-azidopurine **42** was chosen as the substrate because the optimal conditions for regioselective substitution of 2,6-diazidopurine with thiols are known from K. Ozols' Master's Thesis. Next, unsubstituted 2,6-diazidopurine **45a** was chosen for optimization of reaction conditions in the case of alkoxynucleophiles (Table 1.2).

In the ring-opening reaction with thiols, it was concluded: 1) in non-polar solvents (toluene), the substitution takes place both at the C(2) and C(6) positions because of diazide tautomer – hence, a polar solvent (DMF) is needed for the ring-opening; 2) the ring-opening requires a strong non-nucleophilic base (NaH), because weaker bases (DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene), K_2CO_3) promote substitution at both C(2) and C(6) positions; 3) lower temperature reduces the formation of side products due to increased concentration of tetrazole and stabilization of the Meisenheimer complex intermediate.

Different trends were observed in the optimization of reaction conditions for purine ring-opening with alcohols compared to thiols. In this case, the most suitable reaction solvent was toluene, which gave the highest selectivity for the ring-opening reaction. This observation is contrary to the ring-opening with thiols and also to the general concept that polar solvents stabilize the forming Meisenheimer intermediate. The most suitable base, also in this case, was NaH. However, similar results were obtained using DBU, which was incapable of ring-opening in the case of thiols. Also, a decrease in the reaction temperature had an insignificant effect on the yield. Although, an increase in the reaction temperature even slightly improved the yield and selectivity of the ring-opening reaction.

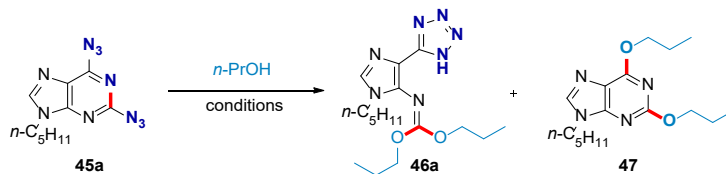
Table 1.1

Optimization of Reaction Conditions for Ring-opening of Purine **42** with a Thiol

No.	solvent	base (eq.)	<i>T</i> (°C)	yield 43a (%) ^a	starting material 42 (%) ^a
1	DMF	NaH (1.5)	r.t.	55	12
2	DMF	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	r.t.	62	4
3	DMF	DBU (1.5)	r.t.	0	55
4	toluene	NaH (1.5)	r.t.	5	76
5	toluene	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	r.t.	4	68
6	MeCN	NaH (1.5)	r.t.	8	76
7	MeCN	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	r.t.	50	20
8	THF	NaH (1.5)	r.t.	43	40
9	THF	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	r.t.	36	30
10	<i>i</i> -PrOH	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	r.t.	34	24
11	DMSO	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	r.t.	64	2
12	NMP	NaH (1.5)	r.t.	39	21
13	DMF	NaH (0.9)	r.t.	44	32
14	DMF	Ko <i>t</i> Bu (2.5)	r.t.	54	7
15	DMF	NaH (1.5)	0	68	5
16	DMF	Ko <i>t</i> Bu (1.5)	0	64	8

^a – yield was determined by quantitative ¹H NMR in the crude reaction mixture using 1,2,3-trimethoxybenzene as an internal standard.

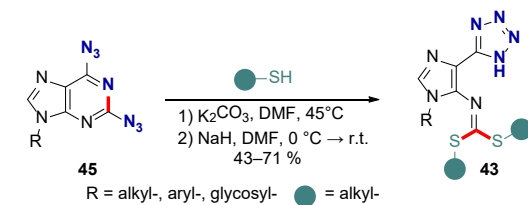
This contradictory trend might be explained by the change of the reaction mechanism depending on the nucleophile used. In the case of thiols, the reaction proceeds through a Meisenheimer complex, as the thiolate is a superior nucleophile. However, in the case of alcohols, the reaction presumably does not occur through the formation of a Meisenheimer complex but rather in a concerted S_NAr process.^{64–66} Such a mechanism would explain the course of reaction in a non-polar solvent and the ability of the relatively weak base (DBU) to carry out ring-opening.

Optimization of Reaction Conditions for the Ring opening of Purine **45a** with Propanol ⁶⁴⁻⁶⁶

No.	Solvent	base (eq.) ^b	<i>T</i> (°C)	yield 46a (%) ^a	yield 47 (%) ^a
1	DMF	NaH (3)	r.t.	38	21
2	MeCN	NaH (3)	r.t.	0	0
3	THF	NaH (3)	r.t.	36	33
4	<i>n</i> -PrOH	NaH (3)	r.t.	50	42
5	toluene	NaH (3)	r.t.	47	22
6	NMP	NaH (3)	r.t.	38	30
7	diglyme	NaH (3)	r.t.	44	16
8	toluene	K ₂ CO ₃ (3)	r.t.	0	0
10	toluene	KotBu (3)	r.t.	5	45
11	toluene	KOH (3)	r.t.	13	2
12	toluene	<i>n</i> -BuLi (3)	r.t.	7	4
13	toluene	NaH (3)	0	49	16
14	toluene	NaH (3)	50	55	13
15	toluene	NaH (5) ^c	r.t.	0	0
16	toluene	NaH (3)^d	r.t.	66	11
17	DMF	NaH (3) ^d	r.t.	21	42
18	DMF	DBU (3) ^d	r.t.	36	1
19	toluene	DBU (3) ^d	r.t.	49	1

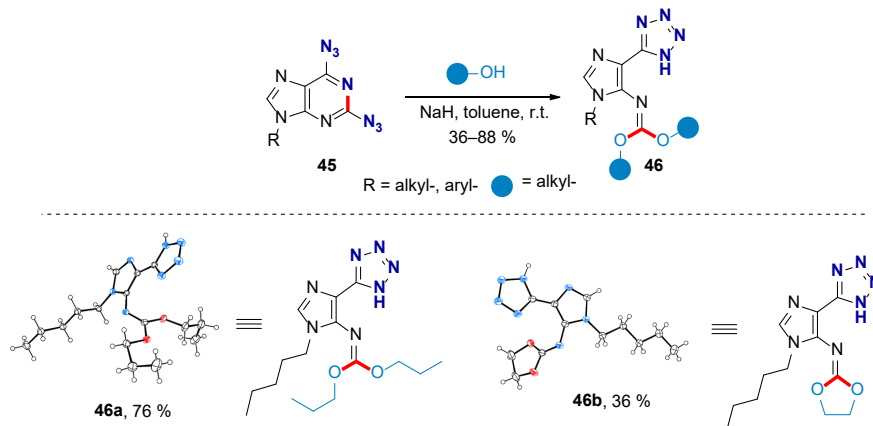
a – yield was determined by quantitative ¹H NMR in the crude reaction mixture, using 1,2,3-trimethoxybenzene as an internal standard; b – alkoxide was added in two portions; c – alkoxide was added in one portion; d – alkoxide was added dropwise.

In cooperation with laboratory colleagues (see the list of authors), a range of substrates for diazidopurine ring-opening with thiols were screened by applying the optimized reaction conditions (Scheme 10). The substituent at the N(9) position of the purine practically did not affect the yield, except for the ribosyl derivatives due to partial deprotection of the acetate protecting groups. The reactions proceeded smoothly with both primary and secondary thiols. It should be noted that purine ring-opening with aromatic thiols is not possible under the given conditions, most likely because the arylthiolate is a better leaving group than the tetrazole anion.



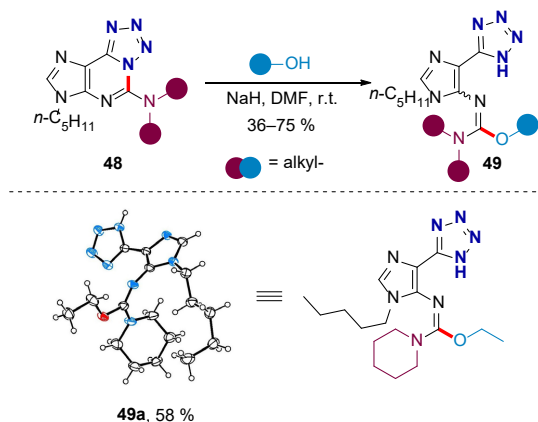
Scheme 10. Ring-opening of diazidopurine **45** with thiols.

Next, applying the optimal reaction conditions (NaH/toluene), a range of substrates was demonstrated for purine ring-opening with various alcohols (Scheme 11). It should be emphasized that the cyclic addition product **46b** was obtained using ethylene glycol as a nucleophile. Also, in this case, the addition of aromatic (phenol) and sterically large (*t*-BuOH, adamantanol) alcohols is not possible.



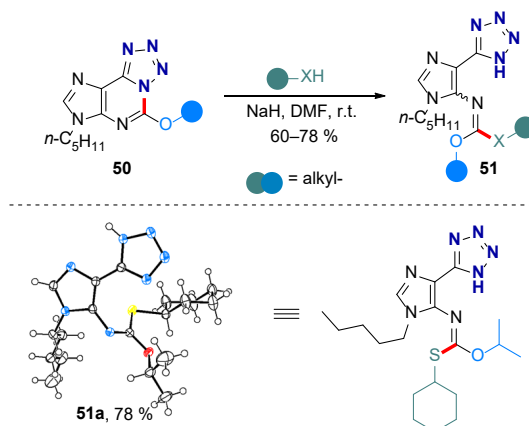
Scheme 11. Ring-opening of diazidopurine **45** with alcohols.

Purine ring-opening by the addition of amine nucleophile turned out to be impossible. However, subjecting purines **48** with amino substituents at the C(2) position to ring-opening conditions with primary and secondary alcohols yielded carbamimidates **49** (Scheme 12). Again, the addition of aromatic (phenol) and sterically large (*t*-BuOH) alcohols was not feasible. In this case, the hydrolysis product was obtained with a yield of 62 % in the reaction with phenol, which was also the main by-product.



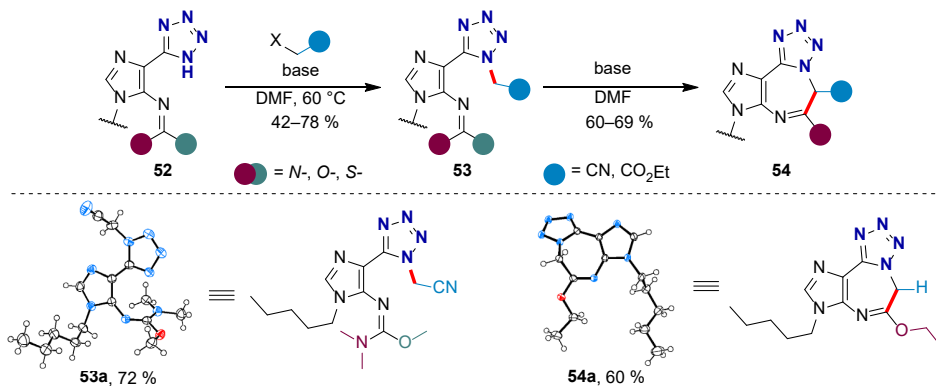
Scheme 12. Ring-opening of tetrazoloaminopurines **48** with alcohols.

Similarly, ring-opening products **51** of alkoxy-substituted tetrazolopurines **50** were obtained by adding primary and secondary alcohols and thiols (Scheme 13). The stereoselectivity of the products could not be determined by NMR spectroscopy, but a single crystal of compound **51a** was obtained, which showed the Z-double bond geometry in the product.



Scheme 13. Ring-opening of tetrazoloalkoxy purines **50** with alkoxides and thiols.

To demonstrate the utility of the ring-opened compounds, their cyclization into diazepine derivatives **54** was developed by the alkylation of the products **52** followed by cyclization in basic conditions (Scheme 14). Thus a formal enlargement of the pyrimidine ring of purine by one carbon was achieved.

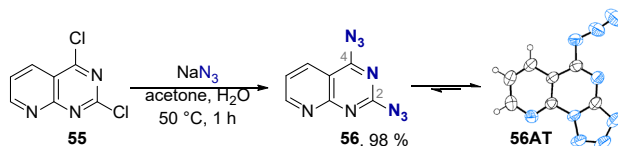


Scheme 14. Synthesis of annulated tetrazolodiazepines **54**.

For a more detailed description of the research in this chapter, see the original publication in Appendix 2.

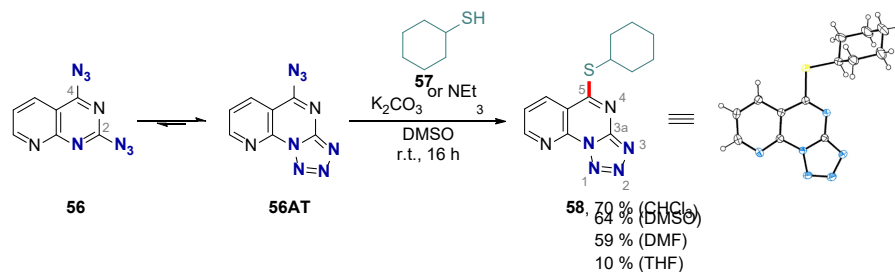
1.2. Azide-Tetrazole Equilibrium Studies and S_NAr Reactions in the Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine Heterocycle

This subproject was started with the synthesis of the substrate of interest – 2,4-diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidine **56** (*diazide*) from dichloride **55** in S_NAr reaction with NaN_3 (Scheme 15). The name *diazide* in the Thesis refers to the formal *diazide* structures, as these systems exist as a mixture of several azide and tetrazole tautomers. The most stable tautomer in 2,4-diazidopyrimidine systems is usually in the form of tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.^{14, 44, 67, 68} With the X-ray structural analysis, it was found that also the heterocyclic system of 2,4-diazidopyrido[2,3-*d*]pyrimidine in the crystalline phase exists as 5-azidopyrido[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**56AT**). Reactions of this tautomer in S_NAr reactions would result in nucleophilic addition at the C(4) position, which is expected for pyrimidine systems with two identical substituents at the C(2) and C(4) positions.



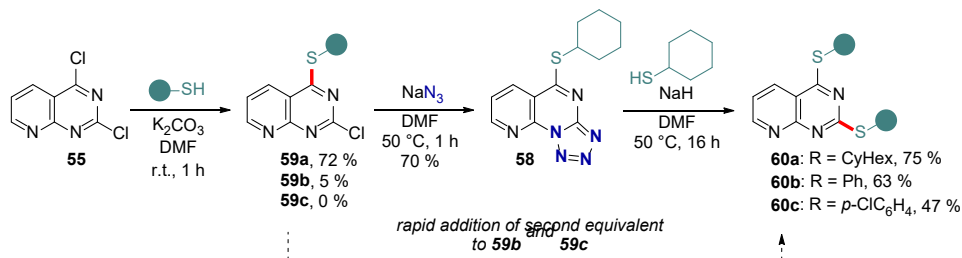
Scheme 15. Synthesis of *diazide* **56**.

Next, the azide-tetrazole equilibrium was explored to determine the possible C(2) or C(4) regioselectivity in S_NAr reactions with *diazide* **56**. The studies of S_NAr reactions started by adding cyclohexanethiol to *diazide* **56** in solvents of different polarities: $CHCl_3$, THF, DMF, and DMSO. In all cases, the nucleophile addition occurred at the C(4) position, indicating the higher reactivity of the tautomeric form **56AT** regardless of solvent polarity (Scheme 16). The addition of aromatic thiols was unsuccessful, as the starting materials were recovered unreacted.



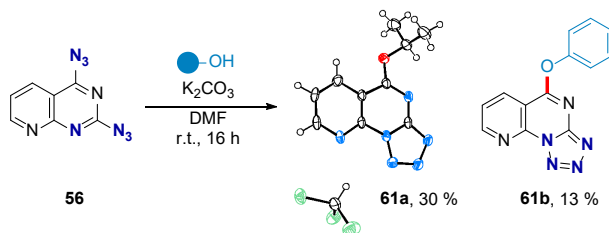
Scheme 16. Diazide **56** S_NAr reaction with cyclohexanethiol.

As control experiments, cyclohexanethiol was added to the dichloride **55**, followed by the addition of sodium azide (Scheme 17). In this reaction sequence, product **58** was obtained with the same C(4) regioselectivity as when reacting diazide **56** with a thiol. Nevertheless, comparing the two synthetic strategies, it should be noted that the diazide synthesis route (Scheme 16) is simpler, with easier product purification and higher overall yield. The mono-substitution products **59b** and **59c** were practically impossible to isolate from the reaction mixture upon the addition of an aromatic thiol (thiophenol) to the dichloride **55**, as the di-substitution products **60b** and **60c** formed rapidly in the reaction mixture.



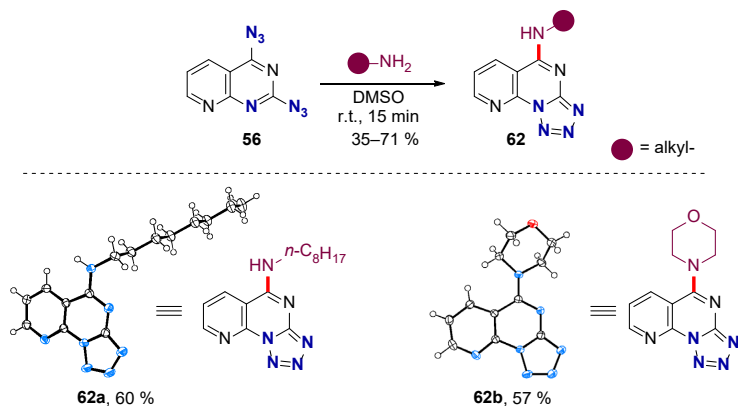
Scheme 17. Nucleophilic aromatic substitution in 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine (**55**).

Next, S_NAr reactions with *O*-nucleophiles were performed. Herein, products with low yields were obtained due to hydroxide addition (hydrolysis) and the formation of other side products (Scheme 18). It should be noted that the addition of aromatic alcohol – phenol – was successful, and product **61b** was obtained, albeit with a low yield.



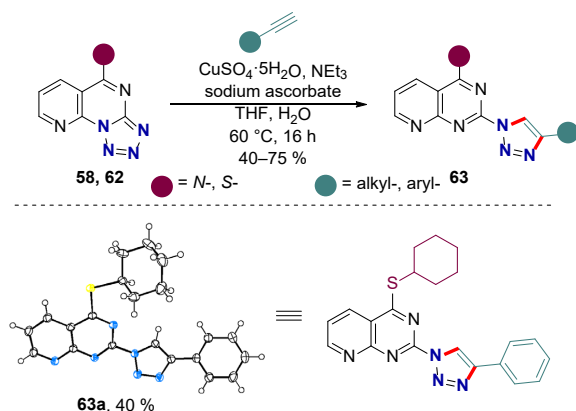
Scheme 18. S_NAr substitution in diazide **56** with *O*-nucleophiles.

The addition of *N*-nucleophiles to diazide **56** proceeded relatively quickly and the amine S_NAr substitution products **62** were obtained in good yields (Scheme 19). The formation of unidentifiable product mixtures was observed when hydrazine, hydroxylamine, and aniline were added. The resulting pyrido[2,3-*d*]pyrimidine amino derivatives **62** showed low solubility in most organic solvents.



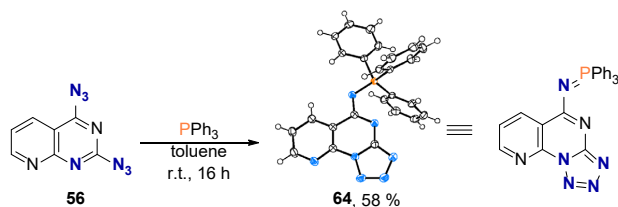
Scheme 19. S_NAr substitution in *diazide* **56** with *N*-nucleophiles.

Further reactivity of compound **62** was tested in CuAAC to demonstrate the utility of the substituted products and the presence of azide-tetrazole equilibrium. Triazoles **63** were successfully obtained using a $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /sodium ascorbate/ NEt_3 catalytic system (Scheme 20). Considering the tetrazole tautomer of compounds **62** being the major one, the achieved azide functionalization indicates the presence of an equilibrium that provides sufficient azide reacting concentration in the system.



Scheme 20. Synthesis of 2-(1,2,3-triazolyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **63**.

The azide-tetrazole equilibrium of *diazide* **56** was also demonstrated in the Staudinger reaction with triphenylphosphine (Scheme 21). Iminophosphorane **64** was isolated from this reaction, which is usually an unstable Staudinger reaction intermediate.



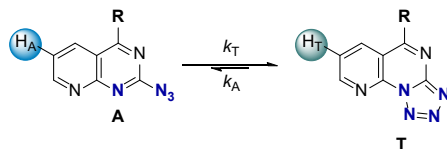
Scheme 21. Synthesis of iminophosphorane **64** in the Staudinger reaction.

From the obtained tetrazolo[1,5-*a*]pyrido[3,2-*e*]pyrimidine derivatives, the equilibrium in CDCl_3 solutions was observed for mercapto- and alkoxyderivatives **58**, **61a**, **61b**. The amino group, as an electron-donating substituent, was able to shift the equilibrium towards the tetrazole tautomer completely. Also, in the polar $\text{DMSO-}d_6$ medium, the equilibrium shifted towards the tetrazole tautomer, and the azide tautomer was not observed even at elevated temperatures.

Thermodynamic values of the tautomerization process are given in Table 1.3. The obtained equilibrium process enthalpies for products **61a**, **58**, and **61b** are -23.19 kJ/mol, -21.30 kJ/mol, and -17.02 kJ/mol, respectively. Since the enthalpy represents the absolute stability of the tetrazole system³¹ and the electron-donating substituents stabilize the tetrazole tautomer, the experimentally obtained enthalpy values in the order *Oi*-Pr (**61a**) > *Sc*-Hex (**58**) > *O*Ph (**61b**) correlate well with the theory in literature.

Table 1.3

Equilibrium Constants and Thermodynamic Values of Tautomerization of Tetrazolo[1,5-*a*]pyrido[3,2-*e*]pyrimidines **58**, **61a** and **61b** in CDCl_3 Solution^a



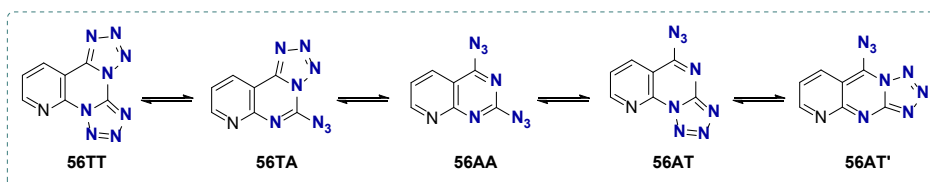
Compound	R	T (K)	K_{eq}^b	ΔG_{298} (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (J/mol·K)
58		298	5.21			
		313	3.48	-4.08 ± 0.15	-21.30 ± 0.78	-57.71 ± 2.10
		323	2.68			
61a		298	9.99			
		313	6.30	-5.70 ± 0.27	-23.19 ± 1.09	-58.70 ± 2.76
		323	4.85			
61b		298	3.39			
		313	2.48	-3.02 ± 0.65	-17.02 ± 3.69	-46.93 ± 10.16
		323	1.99			

a – A: azide tautomer; T: tetrazole tautomer; b – $K_{\text{eq}} = [T]/[A]$, expressed as the ratio of ^1H NMR signal integrals.

Four tautomeric forms for the diazide **56** in CDCl_3 solution existed simultaneously, and the equilibrium was too complicated to determine thermodynamic parameters. The diazide **56** has five theoretically possible tautomeric structures: diazide **56AA**, bis-tetrazole **56TT**, linear azidotetrazole **56AT'**, and two angular azidotetrazoles **56AT** and **56TA** (Scheme 22).

While studying the *diazide* **56** equilibrium with ^1H NMR spectroscopy, four tautomeric forms were observed in almost all organic solvents and one tautomeric form in D_2SO_4 solution. In preliminary DFT calculations of *diazide* tautomeric forms, it was found that the linear tetrazole form **56AT'** has a 60–75 kJ higher formation energy than the other structures. Therefore, it was postulated that the linear form **56AT'** was not observed in ^1H NMR studies based on the high energy barrier. The signals at weaker fields (tetrazole tautomeric form) were dominant in polar solvents – $\text{DMSO-}d_6$, MeCN, MeNO_2 , and $\text{MeOD-}d_4$, and the intensities of signals at stronger fields (azide tautomeric form) increased in less polar solvents (CDCl_3 , MTBE, C_6D_6). An increase was observed in signal intensities at stronger fields (azide form) with increasing the temperature of solutions. These observations of polarity and temperature changes agree with the data in literature. Tetrazole tautomers predominate at lower temperatures and in polar solvents. Meanwhile, elevated temperatures and non-polar solvents favor the formation of azido tautomers.

From all the compounds studied in this chapter, only for *diazide* **56**, was obtained a cross-peak signal in the exchange spectroscopy experiment (EXSY), which proved the existence of dynamic equilibrium in this system.

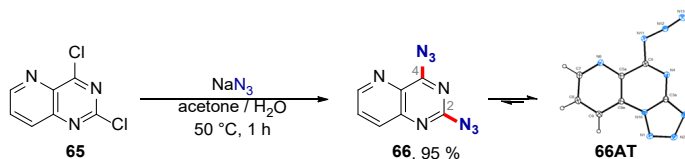


Scheme 22. Tautomeric structures of *diazide* **56**.

For a more detailed description of the research in this chapter, see the original publication in Appendix 3.

1.3. Azide-Tetrazole Equilibrium Studies and $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ Reactions in the Pyrido[3,2-*d*]pyrimidine Heterocycle

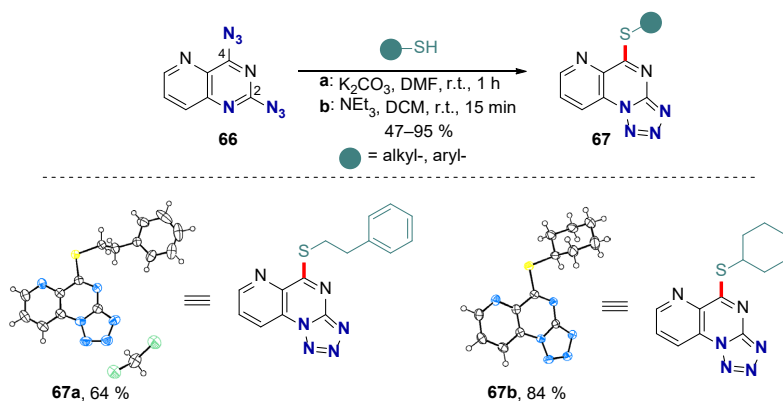
This subproject was started with the synthesis of 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (*diazide*) from dichloride **65** in $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction with NaN_3 (Scheme 23). With X-ray structural analysis it was found that the 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine heterocyclic system in the crystalline phase exists as 5-azidopyrido[2,3-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine (**66AT**).



Scheme 23. Synthesis of 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**66**).

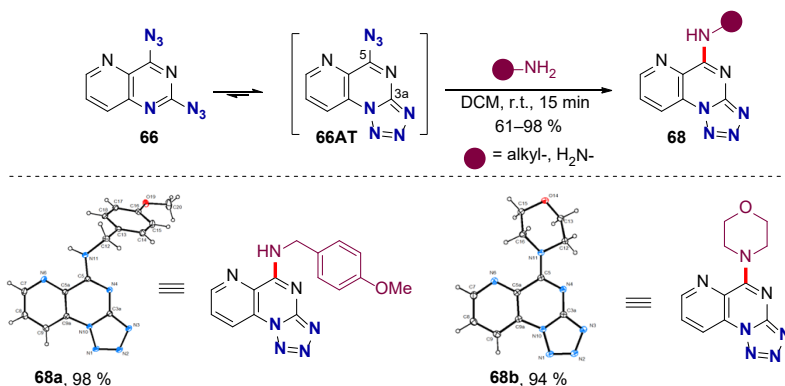
The $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ studies on *diazide* **66** began using thiols and the $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ reagent system (Scheme 24). Herein, the products of type **67** were also obtained with selective substitution occurring at the C(4) position. Changing the reagent system, solvent to the less polar methylene

chloride and the base to triethylamine (condition b) yielded the product **67** with the same C(4) selectivity.



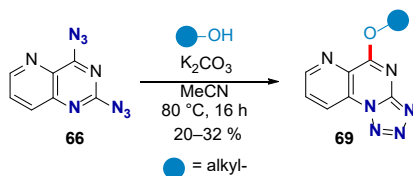
Scheme 24. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ substitution of 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**66**) with thiols.

Next, the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ substitution of *diazide* **66** with *N*-nucleophiles was tried (Scheme 25). Addition of *p*-methoxybenzylamine in DMSO gave product **68a** in 49 % yield in the absence of an additional base. At this point, the effect of solvent polarity on regioselectivity was investigated, which probably would give a rise to the C(2) substitution product. However, full C(4) substrate selectivity was proved for the substitution of **68a** in all investigated solvents: benzene, toluene, DCM, CHCl_3 , MeCN, and EtOH. This indicates that the 5-azidotetrazolo[1,5-*a*]pyrido[2,3-*e*]pyrimidine tautomer (**66AT**) is the most reactive regardless of the chosen solvent. The highest yield was obtained in DCM solution, therefore it was used throughout this study. Reactions with different primary and secondary amines gave products **68** in excellent yields. Also, the addition of ammonia and hydrazine were successful. Substitution with aromatic amine (anisidine) was unsuccessful, and the starting material remained unreacted.



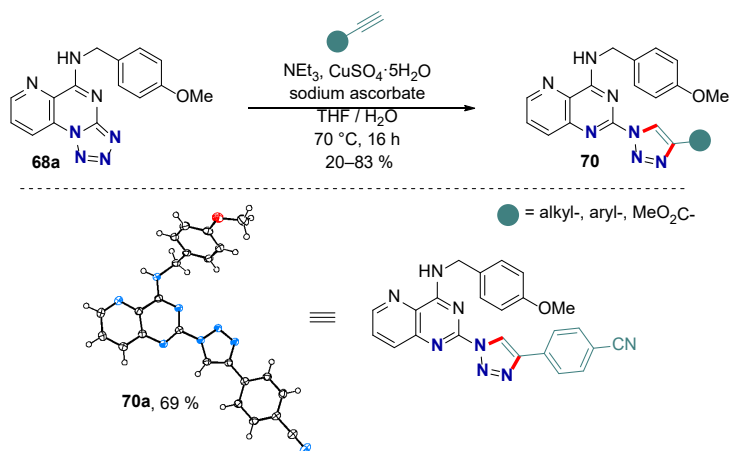
Scheme 25. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ substitution of 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**66**) with amines.

The formation of alkoxy adducts **69** with *O*-nucleophiles occurred with formation of side-products, and the yields were low (Scheme 26). Also, aromatic *O*-nucleophiles showed no reactivity, similar to aromatic *N*-nucleophiles.



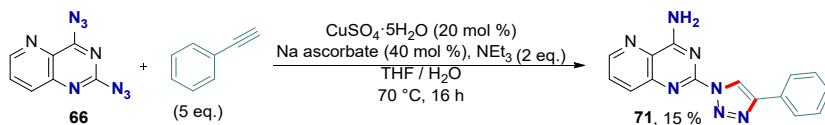
Scheme 26. S_NAr substitution of 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**66**) with alkoxides.

Further application of the obtained products in the CuAAC reaction was successfully demonstrated (Scheme 27). Taking into account the majority of the tetrazole tautomer present in compound **67–69** solutions (Table 1.4) and in the solid phase, the functionalization of azide tautomers indicates the presence of a sufficient equilibrium that restores the lower concentration reactive azide tautomer in the system.



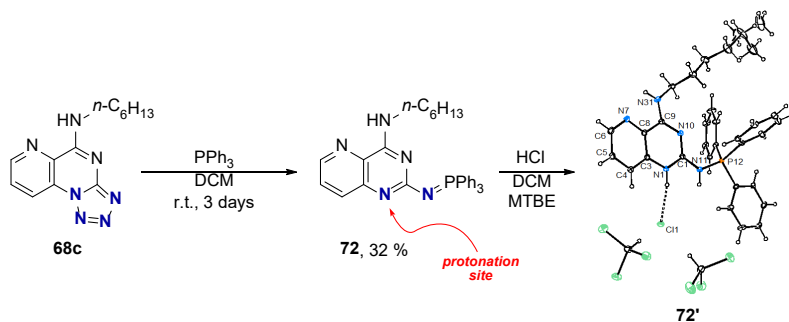
Scheme 27. Synthesis of 2-triazolylpyrido[3,2-*d*]pyrimidine **70**.

The synthesis of bistriazole from *diazide* **66** was unsuccessful due to the formation of side products. The major product in the reaction was the partially reduced CuAAC reaction product **71** in 15 % yield (Scheme 28). It is known that the $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ /sodium ascorbate system can reduce azido heterocycles to amines, which was also observed in this case.⁶⁹



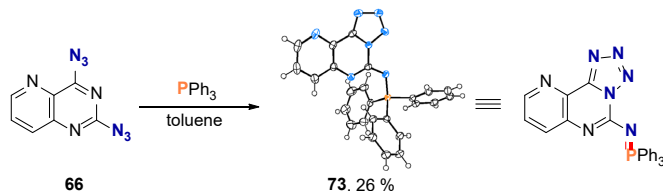
Scheme 28. CuAAC reaction of 2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine (**66**) with tandem reduction of C(4) azide.

Product **68c** was also functionalized in the Staudinger reaction with triphenylphosphine (Scheme 29). The resulting iminophosphorane showed basic properties and readily protonated at the heterocycle's N(1) position to form salt **72'**, which was proved in solution and solid phase by X-ray structural analysis. Compound **72** is structurally similar to phosphazines, which are nonionic superbases.^{70, 71}



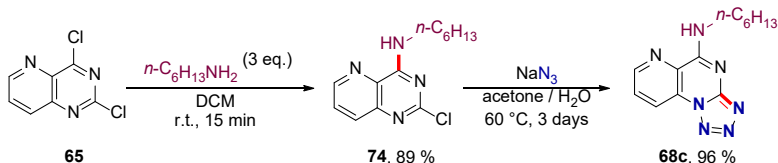
Scheme 29. Synthesis of iminophosphorane **72** and its HCl salt **72'**.

The Staudinger reaction of *diazide* **66** with triphenylphosphine yielded the switched C(2) regioselectivity product **73**, the structure of which was proved by X-ray analysis (Scheme 30). An explanation for the regioselectivity of this reaction needs to be clarified, and research is ongoing. However, the synthesis of a switched regioselectivity product demonstrates the feasibility of azide-tetrazole equilibrium-directed selective transformation in the pyrido[3,2-*d*]pyrimidine system.



Scheme 30. Switched regioselectivity Staudinger reaction.

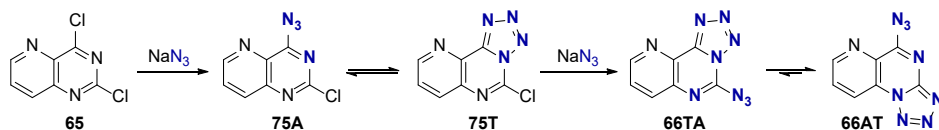
To confirm the higher reactivity of C(4) position (compared to C(2)) in the pyrido[3,2-*d*]pyrimidine heterocycle system, additional control experiments were performed. The order of addition of reagents was changed (Scheme 31). The addition of amine, followed by sodium azide, gave an identical product (**68c**) as the S_NAr reaction of *diazide* **66** with amine. However, it should be noted that the azide addition at the C(2) position proceeded for three days at elevated temperature until full conversion was achieved. In a similar literature example, the substitution of chlorine in 4-amino-2-chloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine with sodium azide was not possible even under forced conditions.⁷² The electron-donating effect of the amino group in compound **74** reduces or even stops further S_NAr reactions in the system, and the formation of product **74** occurs selectively without the 2,4-diamino product.



Scheme 31. Conventional synthesis of **68c**.

Interestingly, the formation of *diazide* **66** proceeds rather quickly (30 min) and at room temperature. This observation leads to the hypothesis that tetrazole tautomer is formed after the

addition of the first azide group at the C(4) position (Scheme 32). In the intermediate **75T**, the tetrazole as an electron-withdrawing group promotes the addition of the second azide at the C(2) position, and tautomerization to the most stable *diazide* system yields **66AT**.



Scheme 32. Proposed mechanism of *diazide* **66** formation

Further studies focused on the equilibrium of tetrazoles **67–69** with ^1H NMR in solutions at different temperatures. The calculated thermodynamic parameter values – Gibbs free energy, enthalpy and entropy, of azide-tetrazole tautomerization are given in Table 1.4. The equilibrium in the DMSO- d_6 solution for all compounds is entirely shifted towards the tetrazole tautomer. However, the azide tautomer and azide-tetrazole equilibrium were observed in CDCl_3 as less polar solvent. Increasing the temperature of solutions shifts the equilibrium towards the azide tautomer. The calculated negative enthalpy values for the tetrazole tautomer confirm it as the energetically favorable tautomer at the given experimental conditions. The major tetrazole tautomer under normal conditions (25 °C) for tautomerization in solutions is quantitatively characterized by the calculated Gibbs free energy negative values. Gibbs free energy values of the *p*-methoxybenzylamino- and hexylamino-substituted products were the highest (Table 1.4, **68a** and **68c**), and the equilibrium is shifted more towards the tetrazole. Gibbs free energy values of tautomerization for alkoxy-substituted products (Table 1.4, **69a** and **69b**) are higher than their thiol analogs **67**. The lowest tautomerization Gibbs free energy values were calculated for secondary amine substituted products. From these data (Table 1.4), it can be concluded that the electron-donating substituents – *N*-nucleophiles > *O*-nucleophiles > *S*-nucleophiles, shift the equilibrium towards tetrazole and the steric effects of secondary amines suppress the tetrazole formation (Fig. 4).

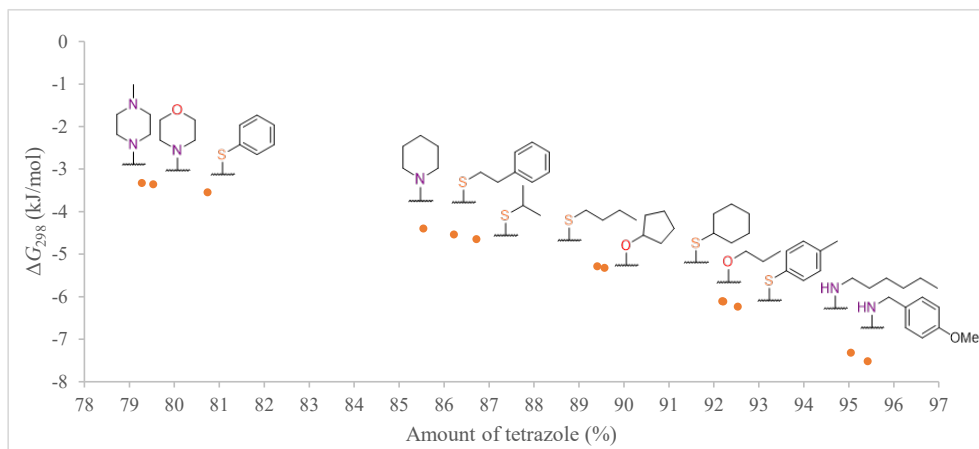


Fig. 4. Gibbs free energies of tautomerization for tetrazoles **67–69**.

Finally, the tautomeric equilibrium of *diazide* **66** was examined by ^1H NMR spectroscopy in different solvents (Figure 5). The high-order tautomeric equilibrium of

2,4-diazidopyrido[3,2-*d*]pyrimidine was too complex for unambiguous identification of tautomers. The ratio of tautomers and the number of tautomeric forms in the solution changed significantly depending on the solvent. The intensities of the signals at weaker fields increased as solvent polarity increased – the equilibrium shifts towards the tetrazole tautomer. These observations correlate with the properties of azide-tetrazole tautomerism reported in the literature. In most cases, three to four tautomeric forms are observed. One tautomeric form was observed in a deuterated trifluoroacetic acid solution, and two in a D₂SO₄ solution. The pyrimidine heterocycle is likely protonated in an acidic medium, and the equilibrium is completely shifted towards the azide form. The most interesting case was the AcOD-*d*₄ solution, where 7 tautomeric forms were observed, indicating the presence of one betaine form in the solution (Fig. 6).

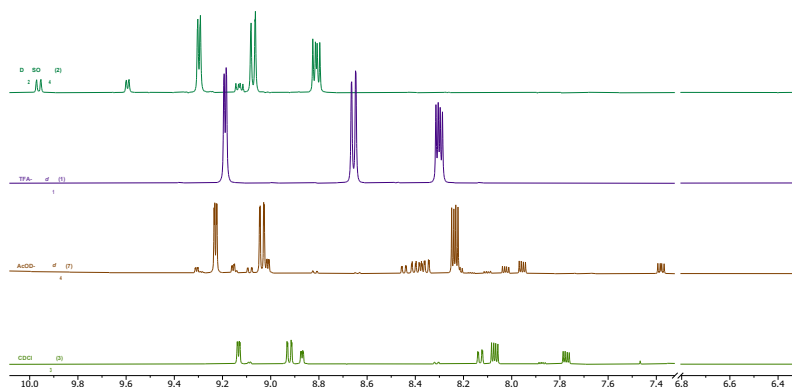


Fig. 5. ¹H NMR spectra of *diazide 66* in different solvents (the number of tautomers observed is given in brackets).

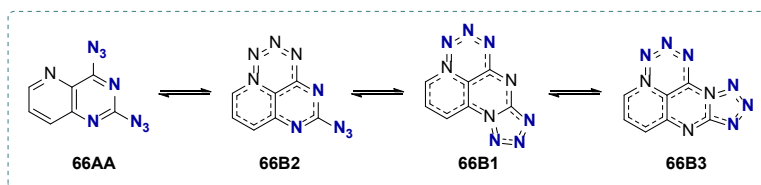
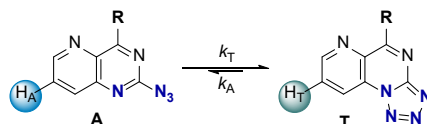


Fig. 6. Possible betaine tautomeric structures of *diazide 66*.

For a more detailed description of the research in this chapter, see the original publication in Appendix 4.

Table 1.4

Equilibrium Constants and Thermodynamic Values of Tautomerization of Tetrazolo[1,5-*a*]pyrido[2,3-*e*]pyrimidines **67–69** in CDCl₃ Solution^a



Compound	R	T (K)	K_{eq}^b	ΔG_{298} (kJ/mol)	ΔH_{298} (kJ/mol)	ΔS_{298} (J/mol·K)
67a		298	8.44			
		313	4.32	-5.29 ± 0.11	-32.11 ± 1.94	-90.14 ± 6.24
		323	3.11			
67b		298	6.26			
		313	3.92	-4.54 ± 0.02	-23.63 ± 0.38	-64.08 ± 1.21
		323	2.99			
67c		298	12.39			
		313	6.37	-6.24 ± 0.02	-30.53 ± 0.34	-81.69 ± 1.11
		323	4.81			
67d		298	6.53			
		313	4.49	-4.65 ± 0.03	-20.14 ± 0.61	-51.96 ± 1.95
		323	3.47			
67e		298	4.19			
		313	2.57	-3.55 ± 0.28	-31.75 ± 4.90	-94.33 ± 15.74
		323	1.53			
67f		298	15.08			
		313	4.96	-6.11 ± 0.12	-42.05 ± 2.13	-120.72 ± 6.83
		323	3.30			
68a		298	20.83			
		313	15.05	-7.52 ± 0.22	-21.91 ± 3.91	-48.05 ± 12.53
		323	10.39			
68b		298	3.89			
		313	2.53	-3.36 ± 0.02	-22.65 ± 0.32	-64.71 ± 1.03
		323	1.91			
68c		298	19.20			
		313	12.77	-7.32 ± 0.03	-20.35 ± 0.56	-43.74 ± 1.78
		323	10.19			
68d		298	5.92			
		313	3.81	-4.40 ± 0.07	-24.52 ± 1.31	-67.42 ± 4.20
		323	2.74			
68e		298	3.83			
		313	2.59	-3.33 ± 0.01	-19.92 ± 0.25	-55.69 ± 0.79
		323	2.06			
69a		298	8.59			
		313	3.36	-5.33 ± 0.17	-48.02 ± 2.95	-143.27 ± 9.49
		323	1.92			
69b		298	11.84			
		313	6.00	-6.12 ± 0.16	-31.55 ± 2.75	-85.50 ± 8.83
		323	4.45			

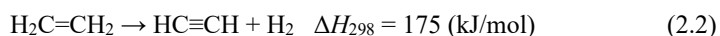
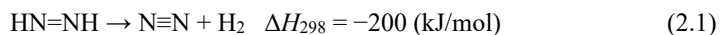
a – A: azide tautomer; T: tetrazole tautomer; b – $K_{eq} = [T]/[A]$, expressed as a ratio of ¹H NMR signal integrals.

2. Synthesis and Physical Properties of Polyazidopyrimidines

As there is a risk of explosion when working with small molecular compounds containing the azide groups, the azido functional group is usually associated with danger to the standard organic chemist. However, in the study of energetic materials (explosives), detonation ability and sensitivity to external impulses are essential physical properties.

Explosives are used in military and civil engineering applications such as weapon ammunition, mining, road construction, building demolition, airbags, etc. Explosives are divided into two categories based on their sensitivity and performance: primary (initiating) and secondary (high-performance) explosives. Primary explosives are often sensitive polyazido compounds that detonate upon a relatively small external energy input in friction, impact, heat, or an electrical discharge. Primary explosives generally have low brisance and are intended for use in detonators to initiate a secondary explosive. Secondary explosives are much stronger and more stable than primary explosives. Their detonation requires a detonation wave, which is generated by detonators. Secondary explosives are often based on polynitroorganic compounds, and their high energy comes from an exothermic intramolecular oxidation-reduction process in which a large amount of gaseous products – CO₂, CO, and N₂ are released.^{73, 74}

A modern trend in the design of novel energetic materials is the functionalization of heterocycles with explosophoric functional groups. Nitrogen heterocyclic compounds: tetrazole, triazole, furazan, triazine, and tetrazine are suitable building blocks for the design of energetic materials due to their high enthalpy of formation from energy-rich N-N and C-N bonds⁷⁵ and high thermal stability.⁷⁶ N-N bonds in organic compounds are energetically rich, as their decomposition results in elemental nitrogen (N₂), whose triple N≡N bond is particularly stable. The process of nitrogen triple bond formation is exothermic (negative enthalpy of formation) (2.2) and by ~ 375 kJ/mol thermodynamically more favorable as compared to the analogous C≡C bond formation from the C=C double bond which is endothermic (positive enthalpy of formation) (2.1).⁷⁷



Binary C_xN_y compounds with high nitrogen balance are a relatively new class of energetic compounds. Their design is based on nitrogen-rich heterocycles interconnected by azo- or diazobridges and functionalized with several azido groups. The energy of binary energetic compounds comes from the unusually high enthalpy of formation rather than from oxidation-reduction processes, which can be explained by a large amount of C-N and N=N bonds and energetic azido groups.^{23, 24, 78-81} Nitrogen-rich energetic materials often have a higher density and better thermal stability than classic polynitroexplosives. It should be emphasized that the main decomposition product of such nitrogen-containing compounds is N₂ gas, an important aspect for developing and integrating environmentally and human-safe explosives.⁸² Active protection, preservation, and restoration of the environment is a consequence of the industrialization process of the last century and is the basis for a sustainable future. Therefore, environmentally friendly processes, technologies, and materials are significant in modern industry and science. The most frequently used primary explosives in

detonators are lead azide and lead styphnate, which have an adverse effect on human health and the environment. So, the factor of environmental safety becomes more important in the development of new explosives.^{26, 27}

So far, there are no materials among the wide range of newly discovered binary energetic compounds that meet the requirements of modern explosives: high performance, low impact sensitivity, thermal and chemical stability, low toxicity, and scalable synthesis from inexpensive raw materials (Fig. 7).^{74, 83} Often, binary energetic compounds have issues such as low sublimation temperatures (**76**, **77**), excessively high sensitivity (**78**, **79**), complex synthesis, and insufficient thermal stability (**80**, **81**).^{23, 24, 78-81}

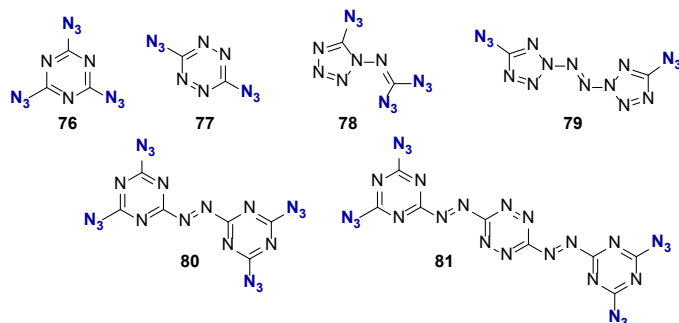
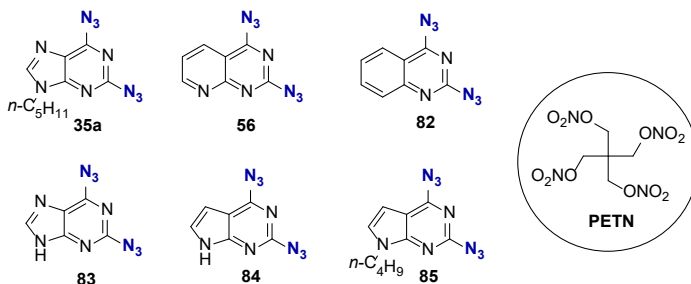


Fig. 7. Known nitrogen-rich binary energetic compounds.

During the Doctoral Thesis work, the energetic profile of the azidoheterocycles was determined in collaboration with Professor Tomas Klapötke's group at the Ludwig-Maximilians University in Munich (Table 2.1). It was found that the diazides used in the research are relatively stable, as shown by impact and friction sensitivities and decomposition temperatures. Purines and their derivatives with N(9) alkyl substituents showed good stability, and their decomposition by impact or friction is practically impossible. Pyrimidines without alkyl substituents showed increased sensitivity to impact and friction, and it is possible to achieve their decomposition by applying force. However, the friction and shock sensitivities of 2,6-diazidopurine (**83**) (120 N and 1 J), 2,6-diazido-7-deazapurine (**84**) (80 N and 1 J) and 2,4-diazido-8-azaquinazoline (**56**) (40 N and 2 J) are similar to pentaerythritol tetranitrate (PETN) (3 J and 60 N), which is the benchmark for the sensitivity threshold of primary explosives.⁸⁴ So, compounds **83**, **84**, and **56** are categorized as primary explosives, and working with them in large quantities is dangerous.

Physical and Energetic Parameters of Fused Diazidopyrimidines

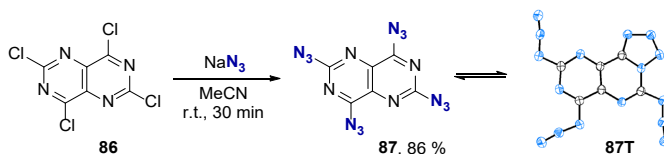


Compound	N balance (%)	Friction sensitivity (N)	Impact sensitivity (J)	ESD ^a (mJ)	m.p. (°C)	T _{dec.} ^b
35a	51	> 360	20	> 480	58	159
56	59	40	2	> 480	171	175
82	53	288	2	> 480	126	172
83	69	120	<1	> 480	decomposes	166
84	63	80	< 1	> 480	decomposes	168
85	49	> 360	20	> 480	85	155
PETN ⁸⁵	18	60	3	60	143	179

a – electrostatic discharge sensitivity; b – decomposition temperature.

Further, the idea of introducing several azide functional groups into a pyrimidine derivative was developed to give it explosive properties. Polyazidation of annulated dipyrimidine – pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine was considered, from which the binary compound C₆N₁₆ would be obtained by introducing four azide functional groups. This binary compound would resemble 1,3,5-triazidotriazine but with properties that triazidotriazine lacks – a higher heat of sublimation and better thermal stability.⁸⁶

From the commercially available 2,4,6,8-tetrachloropyrimido[5,4-*d*]pyrimidine in an S_NAr reaction with NaN₃, tetraazide **87** was obtained (Scheme 33). Single-crystal X-ray analysis revealed a crystal structure with one tetrazole fragment, indicating the preference of this tautomer in the solid state.



Scheme 33. Synthesis of 2,4,6,8-tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine **87**.

In collaboration with Professor Klapötke's group the physical properties were determined and detonation performance for this compound was calculated (Table 2.2). The tetraazide **87** turned out to be extremely sensitive to physical force. It exhibits an impact sensitivity of < 1 J and friction sensitivity of < 1 N, which is equivalent to a commercially used primary

explosive – Pb(N₃)₂. Differential thermal analysis showed no melting point but only a rapid exothermic decomposition at 155 °C. The tetraazide **87** decomposed by a flash in the hot plate test, and a detonation occurred in the hot needle test. In this test, detonation is a positive indicator of the potential of a primary explosive. However, two runs of secondary explosive initiation tests of PETN with tetraazide **87** were unsuccessful so far.

The explosion performance of the tetraazide **87** was calculated using the EXPLO5 software. The tetraazide has a detonation front pressure of 20.8 GPa and a detonation speed of 7477 m/s. Hence, the detonation parameters of tetraazide **87** are comparable to other binary compounds: 1,3,5-triazidotriazine (TAT) and 3,6-bis-(2-(4,6-diazo-1,3,5-triazin-2-yl)-diazenyl)-1,2,4,5-tetrazine (BDTDI) (Table 2.2). However, compared to primary explosive – Pb(N₃)₂, the tetraazide **87** has lower detonation pressure, which explains the lack of performance in the secondary explosive initiation test.

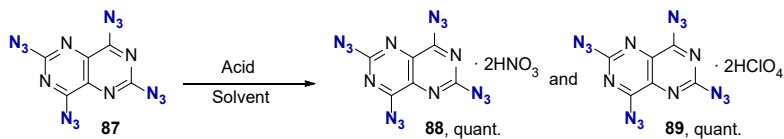
Table 2.2

Physical and Energetic Parameters of 2,4,6,8-tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine (**87**) and other Binary Compounds and Pb(N₃)₂

Measured values	87	TAT ⁷⁸	BDTDI ²³	Pb(N ₃) ₂
Impact sensitivity (J)	< 1	1.5	5	2.5–4
Friction sensitivity (N)	1	< 5	29	0.1–1
Electrostatic discharge sensitivity (mJ)	13	360	174	<5
ρ (g/cm ³)	1.703 ^a	1.707	1.763	4.8
<i>N</i> balance (%)	75.7	82.4	79.13	28.9
Ω (%) ^b	–64.8	–47.0	–55.7	–11.0
<i>T</i> _{melting} (°C)	decomposes	94	decomposes	190
<i>T</i> _{decomposition} (°C)	155	187	189	315
Calculated values^d				
$\Delta H_{\text{formation}}$ (kJ/kg)	5095	5159	6130	1546
<i>T</i> _{detonation} (K)	3787	3536	4740	3401
<i>P</i> _{CJ} (GPa) ^c	20.8	22.6	29.4	33.8
<i>V</i> _{detonation} (m/s)	7477	7866	8602	5920

a – from X-ray diffraction analysis recalculated to 298 K using $\rho_{298} = \rho T / (1 + \alpha v(298 - T))$ equation, where $\alpha v = 0.00015$ and *T* = crystal analysis temperature; b – oxygen balance with respect to CO₂ ($\Omega_{\text{CO}_2} = (n\text{O} - 2x\text{C} - y\text{H}/2)/(1600/\text{FW})$); c – detonation pressure at the Chapman–Jouguet point; d – calculated using Gaussian16 and EXPLO5 (V7.01.01).

Later, the focus was on synthesizing tetraazide salts with oxidizing acids (Scheme 34). It is well known that salt formation significantly improves the physical/thermal stability, and oxidizing acids increase the oxygen balance and detonation performance.^{74, 87, 88} The synthesized nitrate **88** and perchlorate **89** salts showed significantly better results in physical stability tests (1 → 2 J impact sensitivity and 1 → 40 N friction sensitivity). However, the secondary explosive initiation tests using the tetraazide perchlorate (**89**) detonator have been unsuccessful.



Scheme 34. Synthesis of tetraazide salts **88** and **89**.

After numerous attempts of tetraazide salt **88** and **89** crystallizations, a suitable monocystal was obtained for XRD analysis from a trifluoroacetic acid solution. Unfortunately, it crystallized not as a salt but as a trifluoroacetic acid solvate with a water molecule bridge (Fig. 8).

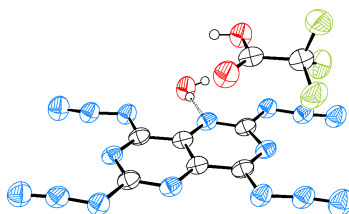
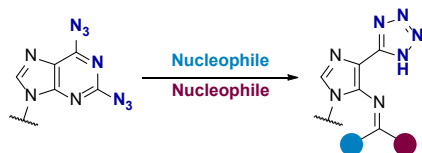


Fig. 8. X-ray molecular structure of tetraazide **87** trifluoroacetic acid and water solvate.

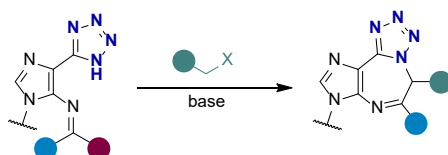
For a more detailed description of the research in this chapter, see the original publication in Appendix 5 and unpublished results in Appendixes 6 and 7.

CONCLUSIONS

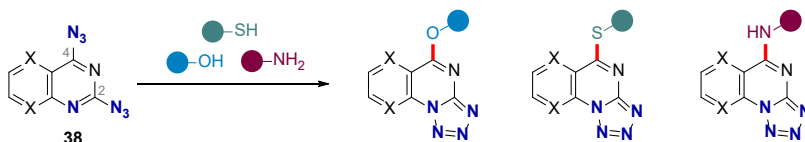
1. Nucleophilic aromatic substitution in 2,6-diazipurines can be done regioselectively at the C(2) position due to azide-tetrazole equilibrium. Subsequent nucleophile addition to these systems occurs again at the C(2) position, forming a Meisenheimer complex intermediate, following a purine ring-opening. This new synthetic method gives access to tetrazolylimidazoles with a highly functionalized side chain.



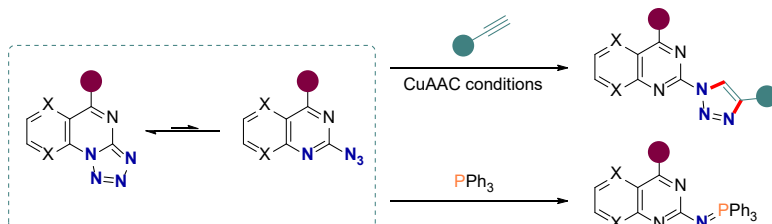
2. Cyclization of tetrazolylimidazoles obtained from purine ring-opening yield tricyclic imidazo[4,5-*f*]tetrazolo[1,5-*d*][1,4]diazepines, formally expanding the purine pyrimidine ring by one carbon atom.



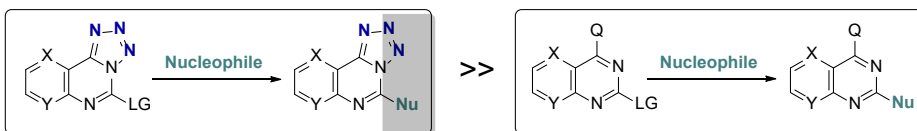
3. Nucleophilic aromatic substitution in 2,4-diazidopyridopyrimidines takes place at the C(4) position. The developed synthetic methods for obtaining C-5 substituted tetrazolopyridopyrimidines are more efficient than conventional synthetic strategies.



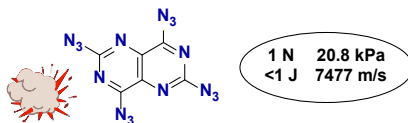
4. The resulting C-5 substituted tetrazolopyridopyrimidines exist mainly in tetrazole tautomeric form in solutions. Still, they are readily functionalized in CuAAC and Staudinger reactions as azides due to the present azide-tetrazole tautomeric equilibrium.



5. The electron-withdrawing properties of the tetrazole functional group promote S_NAr reactions in the fused pyrimidine systems, and substitution reactions proceed faster than in alternatively substituted pyrimidine analogs.



6. 2,4,6,8-Tetraazidopyrimido[5,4-*d*]pyrimidine (C₆N₁₆) is a new binary energetic compound. It is highly sensitive to friction and impact and decomposes by detonation. This structural design has great future potential in energetic materials research and development due to its high nitrogen content, good functionalization capabilities, and availability.



LITERATŪRAS SARAKSTS / REFERENCES

- (1) Mohana Roopan, S.; Sompalle, R. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 645–672.
- (2) De Coen, L. M.; Heugebaert, T. S. A.; García, D.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 80–139.
- (3) Voight, E. A.; Greszler, S. N.; Kym, P. R. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 1365–1373.
- (4) Li, P.; Xiang, Y.; Gong, S.; Lee, W.-K.; Huang, Y.-H.; Wang, C.-Y.; Yang, C.; Wu, C.-C. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 12633–12641.
- (5) Sebris, A.; Novosjolova, I.; Traskovskis, K.; Kokars, V.; Tetervenoka, N.; Vembris, A.; Turks, M. *ACS Omega* **2022**, *7*, 5242–5253.
- (6) Li, B.; Li, Z.; Guo, F.; Song, J.; Jiang, X.; Wang, Y.; Gao, S.; Wang, J.; Pang, X.; Zhao, L.; Zhang, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 14233–14243.
- (7) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173.
- (8) Campeau, L.-C.; Hazari, N. *Organometallics* **2019**, *38*, 3–35.
- (9) Zhao, B.; Prabagar, B.; Shi, Z. *Chem* **2021**, *7*, 2585–2634.
- (10) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- (11) Kriķis, K.-Ē.; Novosjolova, I.; Mishnev, A.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 193–202.
- (12) Bucevicius, J.; Turks, M.; Tumkevicius, S. *Synlett* **2018**, *29*, 525–529.
- (13) De Vargas, E. B.; De Rossi, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3978–3983.
- (14) Jeminejs, A.; Goliškina, S. M.; Novosjolova, I.; Stepanovs, D.; Bizdēna, Ē.; Turks, M. *Synthesis* **2021**, *53*, 1543–1556.
- (15) Sirakanyan, S. N.; Spinelli, D.; Geronikaki, A.; Hovakimyan, A. A.; Noravyan, A. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8648–8656.
- (16) Bräse Stefan, K. B. *Organic Azides: Syntheses and Applications*; John Wiley & Sons, 2009.
- (17) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297–368.
- (18) Song, X.-R.; Qiu, Y.-F.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11317–11331.
- (19) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- (20) Keicher, T.; Löbbecke, S. Lab-Scale Synthesis of Azido Compounds: Safety Measures and Analysis. *Organic Azides*; John Wiley & Sons, 2009; pp. 1–27.
- (21) Tang, Y.; Shreeve, J. M. *Chem. Eur. Journal.* **2015**, *21*, 7285–7291.
- (22) Agrawal, J. P.; Hodgson, R. D. *Organic Chemistry of Explosives*; John Wiley & Sons, 2006.
- (23) Chen, D.; Yang, H.; Yi, Z.; Xiong, H.; Zhang, L.; Zhu, S.; Cheng, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2081–2084.
- (24) Benz, M.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J.; Voggenreiter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6143–6147.
- (25) Zhang, H.; Cai, J.; Li, Z.; Lai, Q.; Yin, P.; Pang, S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2024**, *16*, 4628–4636.

- (26) Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Meyer, T. J.; Wetzler, M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 5409–5412.
- (27) Tariq, Q.; Manzoor, S.; Tariq, M.; Cao, W.; Dong, W.; Arshad, F.; Zhang, J. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202200017.
- (28) Tišler, M. *Synthesis* **1973**, *3*, 123–136.
- (29) Ostrovskii, V. A.; Popova, E. A.; Trifonov, R. E. Developments in Tetrazole Chemistry (2009–16). *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 2017; 1–62.
- (30) Guillou, S.; Jacob, G.; Terrier, F.; Goumont, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8891–8895.
- (31) Cmoch, P.; Korczak, H.; Stefaniak, L.; Webb, G. A. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 470–478.
- (32) Thomann, A.; Zapp, J.; Hutter, M.; Empting, M.; Hartmann, R. W. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10620–10630.
- (33) McEwan, W. S.; Rigg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4725–4727.
- (34) Elpern, B.; Nachod, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3379–3382.
- (35) Boyer, J. H.; Miller, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4671–4673.
- (36) Temple, C.; McKee, R. L.; Montgomery, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 829–834.
- (37) Temple, C.; Montgomery, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 826–829.
- (38) Nazarova, A. A.; Sedenkova, K. N.; Vasilenko, D. A.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Averina, E. B. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 714–716.
- (39) Novosjolova, I.; Bizdēna, Ē.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6557–6561.
- (40) Bucevicius, J.; Turks, M.; Tumkevicius, S. *Synlett* **2018**, *29*, 525–529.
- (41) Sebris, A.; Turks, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1041–1043.
- (42) Nikolaenkova, E. B.; Aleksandrova, N. V.; Mamatyuk, V. I.; Krivopalov, V. P. *Rus. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 893–901.
- (43) Temple, C.; Kussner, C. L.; Montgomery, J. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2210–2215.
- (44) Wentrup, C. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4969–4983.
- (45) Boyer, J.; Hyde, H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 458–459.
- (46) Temple, C.; Thorpe, M. C.; Coburn, W. C.; Montgomery, J. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 935–938.
- (47) Temple, Carroll.; Montgomery, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2946–2948.
- (48) Cmoch, P.; Wiench, J. W.; Stefaniak, L.; Webb, G. A. *J. Mol. Struct.* **1999**, *510*, 165–178.
- (49) Sirakanyan, S. N.; Spinelli, D.; Geronikaki, A.; Kartsev, V. G.; Panosyan, H. A.; Ayvazyan, A. G.; Tamazyan, R. A.; Frenna, V.; Hovakimyan, A. A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1919–1927.
- (50) Bain, A. D. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *43*, 63–103.
- (51) Aleksandrova, N. V.; Nikolaenkova, E. B.; Gatilov, Yu. V.; Polovyanenko, D. N.; Mamatyuk, V. I.; Krivopalov, V. P. *Rus. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 1266–1272.
- (52) Kochetkov, N. K.; Budovskii, E. I. Reactions Involving the Cleavage or Rearrangement of Heterocyclic Rings of Nucleic Acid Bases and Their Derivatives. *Organic Chemistry of Nucleic Acids*; Springer, 1972; 381–423.

- (53) Guinan, M.; Benckendorff, C.; Smith, M.; Miller, G. J. *Molecules* **2020**, *25*, 2050.
- (54) Seley-Radtke, K. L.; Yates, M. K. *Antiviral Res.* **2018**, *154*, 66–86.
- (55) Van der Plas, H. C. S_N (ANRORC) Reactions in Azines, Containing an “Outside” Leaving Group. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 1999; 9–86.
- (56) Van der Plas, H. C. S_N (ANRORC) Reactions in Azaheterocycles Containing an “Inside” Leaving Group. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 1999; 87–151.
- (57) Van der Plas, H. C. Degenerate Ring Transformations Involving Side-Chain Participation. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 1999; 153–221.
- (58) Ashry, E. S. H. E.; Kilany, Y. E.; Rashed, N.; Assafir, H. Dimroth Rearrangement: Translocation of Heteroatoms in Heterocyclic Rings and Its Role in Ring Transformations of Heterocycles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 1999; 79–165.
- (59) Novosjolova, I.; Bizdēna, Ē.; Turks, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1236–1241.
- (60) Šišūļins, A.; Bucevičius, J.; Tseng, Y.-T.; Novosjolova, I.; Traskovskis, K.; Bizdēna, Ē.; Chang, H.-T.; Tumkevičius, S.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 474–489.
- (61) Ozols, K. Nukleofilās heteroaromātiskās aizvietošanas pētījumi purīna ciklā. *Maģistra darbs*. RTU: Rīga 2017.
- (62) Petrič, A.; Tišler, M.; Stanovnik, B. *Monatsh. Chem.* **1983**, *114*, 615–624.
- (63) Petrič, A.; Tišler, M.; Stanovnik, B. *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 1309–1319.
- (64) Kwan, E. E.; Zeng, Y.; Besser, H. A.; Jacobsen, E. N. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 917–923.
- (65) Neumann, C. N.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *Nature* **2016**, *534*, 369–373.
- (66) Rohrbach, S.; Smith, A. J.; Pang, J. H.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Chiba, S.; Murphy, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16368–16388.
- (67) Jeminejs, A.; Novosjolova, I.; Bizdēna, Ē.; Turks, M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7706–7723.
- (68) Manzoor, S.; Yang, J.; Tariq, Q.; Mei, H.; Yang, Z.; Hu, Y.; Cao, W.; Sinditskii, V. P.; Zhang, J. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 5414–5421.
- (69) Ozols, K.; Cīrule, D.; Novosjolova, I.; Stepanovs, D.; Liepinsh, E.; Bizdēna, Ē.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1174–1178.
- (70) Weitkamp, R. F.; Neumann, B.; Stammler, H.; Hoge, B. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10807–10825.
- (71) Saame, J.; Rodima, T.; Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Kaljurand, I.; Haljasorg, T.; Koppel, I. A.; Leito, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7349–7361.
- (72) Boyomi, S. M.; Ismaiel, A.-K. M.; Eisa, H. M.; El-Kerdawy, M. M. *Arch. Pharm. Res.* **1989**, *12*, 8–11.
- (73) Agrawal, J. P.; Hodgson, R. D. *Organic Chemistry of Explosives*; John Wiley & Sons, 2006.
- (74) Gao, H.; Shreeve, J. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7377–7436.
- (75) Xue, H.; Gao, Y.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 191–198.
- (76) Parisi, E.; Landi, A.; Fusco, S.; Manfredi, C.; Peluso, A.; Wahler, S.; Klapötke, T. M.; Centore, R. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 16213–16222.
- (77) Borden, W. T. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *121*, 1140–1144.

- (78) Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Hartline, E. L.; Montoya, D. P.; Gilardi, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4924–4928.
- (79) Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12537–12543.
- (80) Klapötke, T. M.; Martin, F. A.; Stierstorfer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4227–4229.
- (81) Miller, D. R.; Swenson, D. C.; Gillan, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5372–5373.
- (82) Herweyer, D.; Brusso, J. L.; Murugesu, M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 10150–10159.
- (83) Badgular, D. M.; Talawar, M. B.; Asthana, S. N.; Mahulikar, P. P. *J. Hazard. Mater.* **2008**, *151*, 289–305.
- (84) Klapötke, T. M. *Chemistry of High-Energy Materials*; De Gruyter, 2022.
- (85) Klapötke, T. M. *Energetic Materials Encyclopedia*; De Gruyter, 2018.
- (86) Korsunskiy, B. L.; Nedel'ko, V. V.; Zakharov, V. V.; Chukanov, N. V.; Chervonnyi, A. D.; Larikova, T. S.; Chapyshev, S. V. *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2017**, *42*, 123–125.
- (87) Gálvez-Ruiz, J. C.; Holl, G.; Karaghiosoff, K.; Klapötke, T. M.; Löhnwitz, K.; Mayer, P.; Nöth, H.; Polborn, K.; Rohbogner, C. J.; Suter, M.; Weigand, J. J. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4237–4253.
- (88) Klapötke, T. M.; Miró Sabaté, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 5350–5366.



Kristaps Leškovskis dzimis 1995. gadā Rīgā. Rīgas Tehniskajā universitātē ieguvis bakalaura (2018) un maģistra grādu (2020) inženierķīmijā. Patlaban ir RTU Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātes Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūta pētnieks. Zinātniskās intereses saistītas ar heterociklu ķīmiju, azīda funkcionālās grupas pārvērtībām un augsti enerģētiskiem savienojumiem.

Kristaps Leškovskis was born in 1995 in Riga. He obtained a Bachelor's in 2018 and a Master's degree in 2020 in Chemical Engineering from Riga Technical University. Currently, he is a researcher at the Institute of Chemistry and Chemical Technology at the Faculty of Natural Sciences and Technologies of RTU. His research interests are related to the chemistry of heterocycles, azide functional group transformations and high-energy compounds.