



**Pracę dedykuję Wszystkim,  
którzy doznali rezonansu**

**Piotr Cmoch**

**BADANIA TAUTOMERII WALENCYJNEJ  
TETRAZOL - AZYDEK ORAZ  
PRZEGRUPOWANIA TYPU FUROKSANOWEGO  
METODAMI MAGNETYCZNEGO  
REZONANSU JĄDROWEGO**

Praca przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej  
Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych.

Promotorzy :

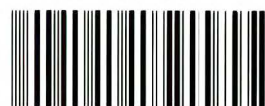
**Prof. dr hab. Lech Stefaniak**

**Prof. dr hab. Krystyna Kamińska-Trela**

Warszawa 1999

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.228/99



7000000015225

A-21-6  
K-C-123  
K-C-125



B Org. 228/99

## Dziękuję:

nieżyjącemu już panu Profesorowi Lechowi Stefaniakowi za wybór tematu i życzliwą pomoc w trakcie realizowania pracy, Pani Profesor dr hab. Krystynie Kamieńskiej-Treli za ogromną pomoc w trakcie pisania publikacji oraz podczas pisania pracy doktorskiej, Panu Dr. inż. Bohdanowi Kamieńskiemu za czujność i gorliwość w opiece naukowo-technicznej, Kolegom Dr. inż. Jarosławowi Jaźwińskiemu, Dr. inż. Wojciechowi Schilfowi oraz Mgr. inż. Jerzemu Sitkowskiemu za życzliwą pomoc i rady, nie tylko naukowe, Dr Jerzemu Wienchowi za obliczenia teoretyczne oraz za wprowadzenie w arkana programu *Turbomole*, Koleżankom i Kolegom z zespołu za miłą i sympatyczną atmosferę oraz bardzo liczne dyskusje. Dziękuję również Asi, Kasi, Robertowi, Pawłowi, Tadeuszowi i Irkowi - Współmieszkańcom z Hotelu Doktoranckiego przy tutejszym Instytucie za atmosferę radości i zabawy w chwilach wolnych od pracy naukowej. Serdeczne podziękowania składam również wszystkim Pracownikom Instytutu, którzy życzliwością i sercem obdarzyli mnie i moje problemy w trakcie realizacji niniejszej pracy. Ogromne podziękowania składam mojej Mamie, Bratu oraz moim Przyjaciołom, którzy zawsze byli ze mną duchowo.

*Piotr*

Wyniki prezentowanych badań zostały częściowo opublikowane:

1. „NMR Studies of the Equilibria Produced by 6- and 8-Substituted Tetrazolo[1,5-*a*]pyridines”, P. Cmoch, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Magn. Reson. Chem.*, **35**, 237 (1997).
2. „Alkylation of some Substituted Tetrazolo[1,5-*a*]pyridines Studied by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR and *ab initio* Molecular Orbital Calculations”, P. Cmoch, J. W. Wiench, J. Sitkowski, L. Stefaniak, *J. Mol. Struct.*, **477**, 119 (1999).
3. „The Azide - Tetrazole Tautomerism of Nitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridines Studied by NMR, IR Spectroscopy and Molecular Orbital Calculations”, P. Cmoch, J. Wiench, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Mol. Struct.*, w druku.
4. „The  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  NMR and IR Studies of Halogen Substituted Tetrazolo[1,5-*a*]pyridines”. P. Cmoch, H. Korczak, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Phys. Org. Chem.*, w druku.
5. „A  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  NMR Study of some Triazolo-, Tetrazolopyridazines and Thioxotriazolopyridines”, P. Cmoch, L. Stefaniak, E. Melzer, S. Bałoniak, G. A. Webb, *Magn. Reson. Chem.*, w druku.
6. „An NMR Study and *ab initio* Molecular Orbital Calculation of Substituted Benzofuroxans and the Salt of 4, 6-dinitrobenzofuroxan”, P. Cmoch, J. Wiench, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Spectrochimica Acta, part A.*, w druku.

W przygotowaniu:

1. „The NMR study of tautomerism of benzofuroxan and its sulphur and selenium analogues”, P. Cmoch, W. Schilf.
2. „Degenerate rearrangement of some pyridofuroxan derivatives studied by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  NMR and *ab initio* molecular orbital calculations”, P. Cmoch, B. Kamiński, K. Kamińska-Trela, L. Stefaniak, G. A. Webb.

3. „A  $^{15}\text{N}$  NMR Investigations and Molecular Orbital Calculations of the Tetrazole - Azide Equilibrium in Azidoazines”, P. Cmoch, W. Schilf, G. A. Webb.

Zaprezentowałem je również na sympozjach, seminariach i zjazdach:

1. III OGÓLNOPOLSKIE SYMPOZJUM CHEMII ORGANICZNEJ, Warszawa, 15 - 17 listopada 1994, P. Cmoch, L. Stefaniak. „Tautomeria tetrazolowo-azydkowa w świetle metod NMR”.
2. XXVII Seminarium: „MAGNETYCZNY REZONANS JĄDROWY I JEGO ZASTOSOWANIE”, Instytut Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego, Kraków, 1 - 2 grudnia 1994, P. Cmoch, L. Stefaniak, „Wpływ rodzaju i położenia podstawników oraz charakteru rozpuszczalnika na tautomerię tetrazolowo - azydkową w szeregu podstawionych tetrazolo [1,5-*a*]pirydyn”.
3. XXVIII Seminarium: „MAGNETYCZNY REZONANS JĄDROWY I JEGO ZASTOSOWANIE”, Instytut Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego, Kraków, 1 - 2 grudnia 1995, P. Cmoch, L. Stefaniak, „Tautomeria walencyjna pochodnych pirydofuroksanu w świetle wielojądrowego  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  NMR”.
4. Sympozjum: „MAGNETYCZNY REZONANS JĄDROWY W CHEMII ORGANICZNEJ”, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, 12 - 14 czerwca 1996, P. Cmoch, L. Stefaniak, „Badania tautomerii walencyjnej tetrazol - azydek metodami  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR pochodnych halogenotetrazolo[1,5-*a*]pirydyn”.
5. XXIX Seminarium: „MAGNETYCZNY REZONANS JĄDROWY I JEGO ZASTOSOWANIE”, Instytut Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego, Kraków, 2 - 3 grudnia 1996, P. Cmoch, J. W. Wiench, L. Stefaniak, „Tautomeria walencyjna pochodnych tetrazolo [1,5-*a*]pirydyny. 1. Badania metodami  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR. 2. Obliczenia *ab initio*”.
6. Szkoła Fizykochemii Organicznej: „MOLECULAR MODELING”, Kudowa-Zdrój 5 - 8 czerwca 1997, P. Cmoch, J. W. Wiench, L. Stefaniak, „The Azide-tetrazole tautomerism of tetra-

**zolo[1,5-*a*]pyridines; NMR and infra red spectroscopic investigations, semi-empirical and *ab initio* calculations”.**

7. **Symposium: „APPLICATION OF MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY AND RELATED AREAS”, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa, 25 - 27 czerwca 1997, P. Cmoch, L. Stefaniak, „<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O NMR studies of benzofuroxan and its thio-, seleno-, and aza- derivatives”.**
8. **Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem, Gdańsk, 22 - 26 września 1997, P. Cmoch, L. Stefaniak, „Tautomeria tetrazolowo-azydkowa. Możliwości metod spektralnych”.**
9. **Polsko - Niemieckie Warsztaty: „STEREOSELECTIVE TRANSFORMATIONS OF CARBOHYDRATES AND OTHER NEUTRAL PRODUCTS & SELECTED PROBLEMS OF NMR AND CD SPECTROSCOPY”, Stare Jabłonki, 30 May - 3 June 1998, P. Cmoch, L. Stefaniak, „An NMR spectral evidence of ring - chain valence tautomerism in cyclopenta-annulated 1,2,3,4-tetrazines”.**
10. **Symposium: „APPLICATION OF MAGNETIC RESONANCE IN CHEMISTRY AND RELATED AREAS”, Instytut Chemii Organicznej PAN, Warszawa 25 - 27 czerwca 1998, P. Cmoch, L. Stefaniak, „Azodiazotetrazyna tautomerizm w cyklopenta-annulowanych 1,2,3,4-tetrazynach badanych metodami <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, i <sup>15</sup>N NMR spektroskopii”.**
11. **V OGÓLNOPOLSKIE SYMPOZJUM CHEMII ORGANICZNEJ, Konstancin - Jeziorna, 11 - 14 listopada 1998, P. Cmoch, L. Stefaniak, „Wykorzystanie rezonansu <sup>15</sup>N NMR w badaniu równowag tautomerii walencyjnej tetrazol - azydek diazydopirymidyn”.**



# SPIS TREŚCI:

1. WSTĘP.....	1
<b>CZĘŚĆ LITERATUROWA.....</b>	<b>3</b>
2. TAUTOMERIA WALENCYJNA:	
<b>POJĘCIE, RODZAJE ORAZ PRZYKŁADY.....</b>	<b>4</b>
3. TAUTOMERIA WALENCYJNA TYPU TETRAZOL - AZYDEK .....	8
3.1. WPROWADZENIE .....	8
3.2. METODY BADANIA TAUTOMERII TETRAZOL - AZYDEK.....	9
3.3. WPŁYW CHARAKTERU PIERŚCIENIA ZAWIERAJĄCEGO AZOT ORAZ PODSTAWNIKÓW NA STABILIZACJĘ PIERŚCIENIA TETRAZOLOWEGO .....	14
3.3.1. UKŁADY BICYKLICZNE ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ PIĘCIOCZŁONOWY .....	14
3.3.2. UKŁADY BICYKLICZNE ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ SZEŚCIOCZŁONOWY... ..	21
3.3.2.1. POCHODNE TETRAZOŁO[1,5- <i>a</i> ]PIRYDYNY .....	21
3.3.2.2. POCHODNE TETRAZOŁO[1,5- <i>b</i> ]PIRYDAZYNY .....	26
3.3.2.3. POCHODNE TETRAZOŁOPIRYMIDYN .....	27
3.3.2.4. POCHODNE TETRAZOŁO[1,5- <i>a</i> ]PIRAZYNY .....	31
3.3.2.5. POCHODNE TETRAZOŁOTRIAZYNY .....	32
3.3.2.6. POCHODNE TETRAZOŁOTETRAZYNY .....	33
3.4. WPŁYW ŚRODOWISKA NA SKŁAD MIESZANIN TAUTOMERYCZNYCH .....	34
3.4.1. CHARAKTER ROZPUSZCZALNIKA .....	34
3.4.2. WPŁYW TEMPERATURY .....	35
4. PRZEGRUPOWANIE TYPU FUROKSANOWEGO .....	39
4.1. WPROWADZENIE .....	39
4.2. METODY BADANIA STRUKTURY FUROKSANÓW ORAZ ICH PRZEGRUPOWANIA .....	43
<b>BADANIA WŁASNE .....</b>	<b>58</b>
5. CEL PRACY.....	59
6. TAUTOMERIA WALENCYJNA TETRAZOL - AZYDEK.....	60
6.1. POCHODNE TETRAZOŁO[1,5- <i>a</i> ]PIRYDYNY .....	60
6.1.1. TETRAZOŁO[1,5- <i>a</i> ]PIRYDYNA .....	62

6.1.2. POCHODNE NITROWE.....	70
6.1.3. POCHODNE HALOGENOWE .....	86
6.1.4. POCHODNE KARBOKSYLOWE I AMIDOWE.....	99
6.1.5. POCHODNE METYLOWE.....	103
6.1.6. INNE POCHODNE.....	107
6.2. POCHODNE TETRAZOLO[1,5- <i>b</i> ]PIRYDAZYNY .....	109
6.3. POCHODNE DI- I TRIAZYDOPIRYMIDYNY .....	112
6.3.1. POCHODNE 2,4-DIAZYDOPIRYMIDYNY.....	113
6.3.2. 4,6-DIAZYDOPIRYMIDYNA.....	119
6.3.3. 2, 4, 6-TRIAZYDOPIRYMIDYNA .....	120
6.4. TETRAZOLO[1,5- <i>b</i> ][1,2,4]TRIAZYNA .....	122
7. PRZEGRUPOWANIE TYPU FUROKSANOWEGO.....	126
7.1. POCHODNE <i>N</i> -TLENKU PIRYDOFURAZANU .....	127
7.2. POCHODNE <i>N</i> -TLENKU BENZOFURAZANU .....	143
7.3. SIARKOWE I SELENOWE ANALOGI <i>N</i> -TLENKU BENZOFURAZANU .....	150
8. PODSUMOWANIE .....	156
<b>CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA .....</b>	<b>163</b>

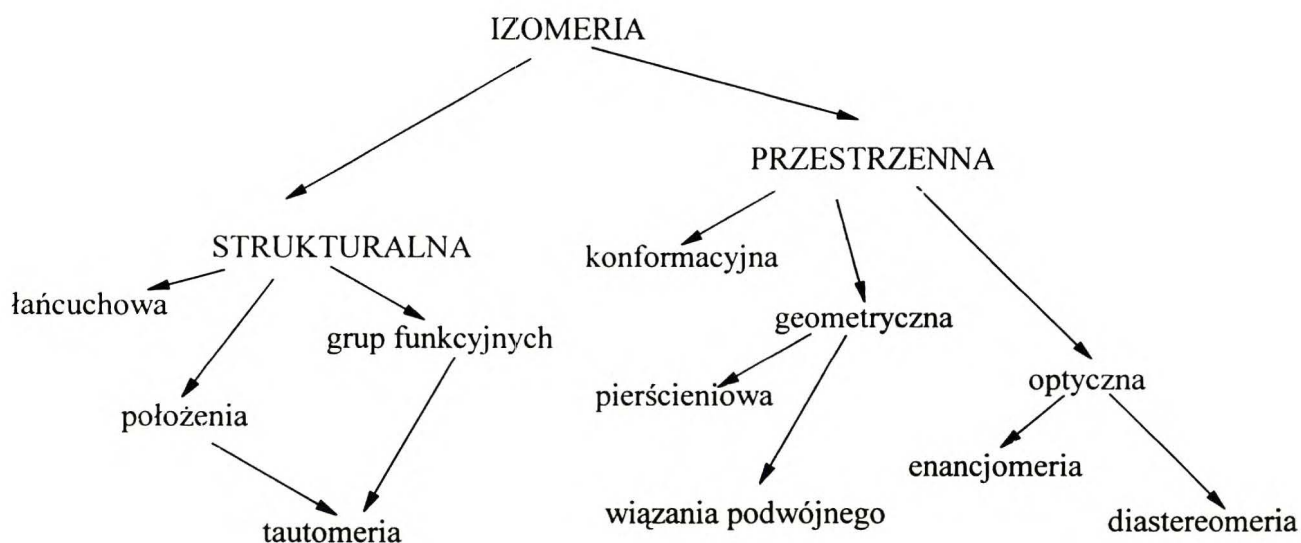
## OBJAŚNIENIA:

Praca napisana jest w nieco innym stylu niż to zazwyczaj jest przyjęte. Zasadnicze różnice polegają na tym, że:

- każdy z rozdziałów ma swój własny zestaw cytowanej w nim literatury,
- numeracja związków odnosi się do każdego z rozdziałów,
- numeracja związków jest złożona. Polega to na tym, że w **CZĘŚCI LITERATUROWEJ** pochodne układu podstawowego, np.: tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **32** są oznaczane kolejnymi numerami w nawiasach np.: 5-chlorotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna ma numer **32(2)**. W części **BADANIA WŁASNE** każda z omawianych pochodnych ma swój własny numer, np.: 5-chlorotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna ma numer **20**,
- każda z form badanych związków ma swój skrót lub oznaczenie. I tak forma tetrazolowa oznaczana jest literą **T**, azydkowa **A**. Układy bardziej złożone są oznaczone jako układy **AT**, **TA**, **TT** albo **TA\***. Pochodne skondensowanych furoksanów oznaczone są jako: **I** - forma *N*1-tlenkowa, zaś **II** - jako forma *N*3-tlenkowa.
- używane przeze mnie pojęcie „stała równowagi tetrazol - azydek” zdefiniowałem jako: stężenie równowagowe formy azydkowej do tetrazolowej. W niektórych przypadkach, szczególnie w roztworach w kwasie TFA stosunek stężeń obu form tautomerycznych ulegał zmianie na przestrzeni długiego okresu czasu (brak ustalenia się stanu równowagi) i dlatego w tych wypadkach używałem określenia stosunek stężeń,
- stałą równowagi przegrupowania furoksanowego *N*1-tlenek/*N*3-tlenek zdefiniowałem jako stężenie w stanie równowagi formy *N*3-tlenkowej do *N*1-tlenkowej,
- zastosowany przeze mnie system numeracji oraz nazewnictwa dla tautomerów azydkowych tetrazoloazyn jest niezgodny z systemem IUPAC i odnosi się do numeracji w cząsteczce tetrazoloazyn,
- pochodne furoksanowe numerowane i nazywane są jako pochodne *N*-tlenku skondensowanych furazanów (z wyróżnieniem pozycji *N*-tlenkowej).

# 1. WSTĘP

W zrozumieniu przyczyn istnienia ogromnej liczby związków organicznych, znaczną pomocą okazuje się analiza ich budowy i przyjęcie jako pewnik stwierdzenia, że oprócz składu elementarnego badanego indywiduum bardzo istotną jest kolejność i sposób powiązania ze sobą atomów oraz ich przestrzenne rozmieszczenie. Z tymi ostatnimi wiąże się ściśle pojęcie izomerii czyli możliwości występowania związków chemicznych o takim samym wzorze sumarycznym ale różniących się właściwościami fizykochemicznymi. Przyczynami występowania izomerii mogą być odmienny sposób powiązania atomów w cząsteczce, jak również różny sposób ich ułożenia w przestrzeni, mimo tego samego sposobu ich powiązania. Zasadniczo izomerię dzieli się na strukturalną i przestrzenną. Dalszy podział izomerii przedstawia się jak pokazano poniżej.



Zjawisko izomerii wydaje się być jednym z fundamentalnych w chemii organicznej i jest przedmiotem badań od momentu powstania teorii analizy strukturalnej. Jego badaniu poświęcono już wiele miejsca a zainteresowanie nim ciągle nie ustaje. Jednym z rodzajów izomerii jest tautomeria zwana też czasami „izomerią dynamiczną”. Okazuje się, że niektóre spośród związków mogą być opisane za pomocą kilku struktur, które dobrze oddają ich konstytucyjną budowę. Bariera energetyczna przemiany, jednej formy w drugą, jest zwykle w tych przypadkach niska i w rzeczywistości związki występują w postaci „dynamicznej mieszaniny” dwóch lub większej liczby tautomerów. Z istnienia tautomerii wynika to, że niektóre związki w zależności od warunków reakcji mogą reagować w jednej bądź drugiej postaci. Na przykład w reakcjach Dielsa-Aldera reaguje jedynie forma norkaradienowa cykloheptatrienu. Wprowadzenie podstawnika o określonym charakterze i w odpowiednie położenie lub inna modyfikacja układu może powodo-

wać stabilizację jednego z tautomerów, podczas gdy populacja innych może być silnie zredukowana. Ze względu na oddziaływania energetyczne, steryczne i elektronowe duże znaczenie ma użycie do badań odpowiednich rozpuszczalników, które stabilizują lub destabilizują jedną z form. W wielu przypadkach poprzez obniżenie temperatury można wymianę tautomeryczną spowolnić na tyle, żeby obserwować poszczególne tautomery obecne w układzie. Ten sam efekt można osiągnąć dobierając odpowiednią metodę pomiarową, a precyzyjniej mówiąc „szybkość” danej metody.

Dzięki zastosowaniu różnych metod spektroskopowych stał się możliwy opis przemian cząsteczki, którym może ona ulegać, a tym samym stwierdzenie występowania zjawiska tautomerii w ogóle. Rozwój tych metod sprawił, że obserwacja wielu zjawisk, których istnienie wcześniej jedynie postulowano, stała się faktem. Spośród dużej różnorodności metod spektralnych na czoło wysuwają się metody magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), które na obecnym poziomie rozwoju pozwalają „obserwować” praktycznie wszystkie jądra pierwiastków występujące w cząsteczkach chemicznych. Mimo względnie małej czułości NMR, w porównaniu ze spektroskopią w nadfiolecie i świetle widzialnym oraz spektroskopią w podczerwieni, techniki magnetycznego rezonansu jądrowego w prosty i jednoznaczny sposób pozwalają opisać zjawiska dynamiczne, między innymi tautomerię. Spektroskopia NMR jest wprost idealną metodą badania cząsteczek o fluktuującej strukturze, ponieważ widmo NMR jest „wrażliwe” na periodyczne zmiany częstości Larmora.

W ostatnich latach dzięki zastosowaniu obliczeń kwantowo-mechanicznych można uzasadnić fakt istnienia równowag tautomerycznych i ewentualnie przewidzieć, który z tautomerów powinien być preferowany. Połączenie wyników eksperymentalnych i obliczeń teoretycznych pozwala na dokładną charakterystykę zjawisk związanych z procesem tautomerii.

## **CZEŚĆ LITERATUROWA**

## 2. TAUTOMERIA WALENCYJNA - POJĘCIE, RODZAJE ORAZ PRZYKŁADY

Zjawisko tautomerii, będące odmianą izomerii, jest powszechnie spotykane w chemii i opisywane w literaturze naukowej. Z ogromnej jego różnorodności wynika cały szereg prób jego definiowania i klasyfikacji. W praktyce spotykamy się z różnego rodzaju tautomerią, brakuje jednak wyraźnego podziału tych procesów. W jakościowym podziale badacze posługują się:

- fragmentami strukturalnymi, które charakteryzują budowę każdego z tautomerów (*tautomeria keto-enolowa, tautomeria laktim-laktam*),
- topologią cząsteczek, które ulegają wzajemnemu przekształceniu (*tautomeria pierścień-łańcuch*),
- liczbą atomów istniejących między pękającym a tworzącym się wiązaniem (*tautomeria dwu-, trój-, cztero-, pięcio- i wielocentryczna*),
- typem migrujących fragmentów (*tautomeria prototropowa, tautomeria kationotropowa, tautomeria anionotropowa*).

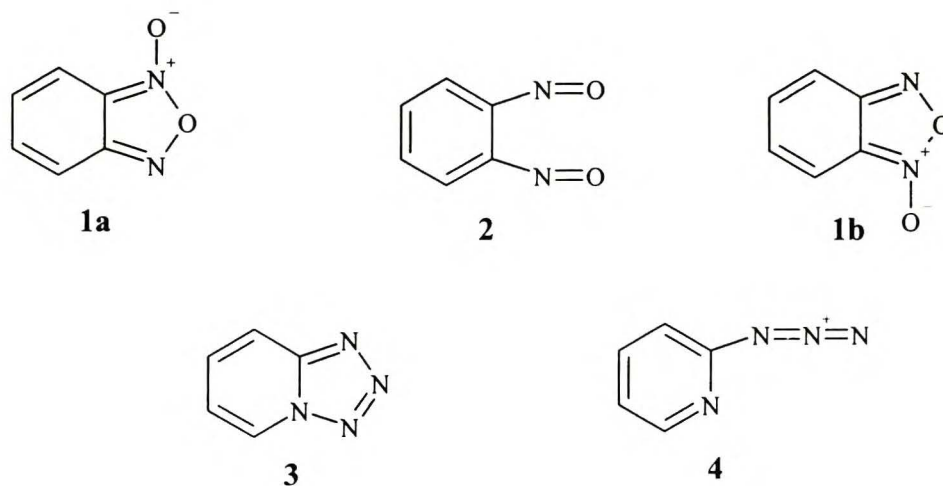
Oprócz tego niektóre przykłady tautomerii nie są zaliczane do żadnego z wyżej wymienionych typów i mają swoje własne nazwy, np. *tautomeria walencyjna*.

W wielu monografiach i podręcznikach termin „*tautomeria*” definiuje się jako „dynamiczną izomerię”. Zefirov [1], rozważający ogólnie problemy i klasyfikację tautomerii, określa to zjawisko jako odwracalny proces dynamiczny zachodzący w formalnie monocząsteczkowym układzie. Polega on na rozrywaniu albo tworzeniu wiązań pomiędzy atomami w takich warunkach, że obie formy tautomeryczne są rozróżnialne analitycznie. Inne podejście do problemu definicji tautomerii prezentuje Temnikova [2], która stwierdza, że jeśli równowagę w roztworze obserwuje się w temperaturze pokojowej, to taką przemianę równowagową można określić jako tautomerię. Z kolei Mankin *et al.* [3, 4] używają kryteriów termodynamicznych i kinetycznych, aby wyraźnie określić granice pomiędzy tautomerią a izomerią. Proponują aby granica między układami tautomerycznymi a izomerycznymi była opisana następującymi parametrami:  $\Delta G^\circ < 30 \text{ kJ/mol}$  i  $\Delta G^\ddagger < 100 \text{ kJ/mol}$ . March [5] stwierdza, że wiele związków może występować jako mieszanina dwóch lub większej liczby strukturalnie różnych związków istniejących w stanie szybkiej równowagi. Stan ten określa jako tautomerię. W wielu przypadkach proton przenoszony jest z jednego atomu cząsteczki na inny i dlatego podział dokonany przez Marcha odnosi się właściwie do tautomerii prototropowej. Jako oddzielną grupę wymienia on natomiast tautomerię walencyjną. Ten ostatni rodzaj tautomerii stanowi ciekawą jej odmianę.

Według glosariusza nazw stosowanych w fizycznej chemii organicznej [6] termin *tautomeria walencyjna* opisuje proste, odwracalne i na ogół szybkie izomeryzacje lub zdegenerowane przegrupowania polegające na tworzeniu i rozrywaniu wiązań pojedynczych i/lub podwójnych bez przemieszczeń atomów lub grup atomów. Z definicją tą wiąże się również pojęcie *zdegenerowanego przegrupowania*. Jest to przegrupowanie cząsteczkowe, w którym główny produkt jest nieodróżnialny od głównego reagenta. Termin ten obejmuje zarówno zdegenerowane przegrupowanie wewnątrzcząsteczkowe jak i reakcje, które polegają na międzycząsteczkowym przeniesieniu atomów lub grup (przegrupowanie międzycząsteczkowe).

Jak wspomniałem wcześniej nie ma bardzo wyraźnej granicy między pojęciami izomeria / tautomeria. W literaturze spotyka się również takie pojęcia jak: izomeryzacja walencyjna, izomery walencyjne i izomeria walencyjna. Cope, który wprowadził pojęcie *izomeryzacja walencyjna* [7] określił ją, jako proces w którym dochodzi do przesunięcia elektronów na skutek przemiany wiązań pojedynczych i podwójnych oraz co za tym idzie zmian w kątach i długościach wiązań. Balaban, w swojej obszernej monografii dotyczącej benzo-, hetero- i homo- pochodnych annuleń oraz ich izomerów walencyjnych [8], podaje pojęcie *izomerów walencyjnych* jako izomerów, które różnią się jedynie przegrupowaniem wiązań  $\sigma$  i/albo  $\pi$  bez zakłócenia ugrupowań atomów. Definicje tych pojęć są zbieżne z pojęciem tautomerii walencyjnej a jedyną różnicą jest tutaj wielkość bariery energetycznej, którą cząsteczka musi pokonać aby przekształcić się w inną formę tautomeryczną.

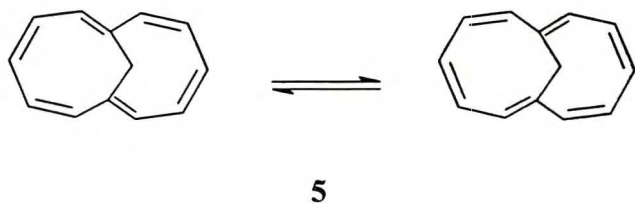
Valters i Flitsch [9] określili *izomerię walencyjną* jako przemianę formy liniowej w układ pierścieniowy (i odwrotnie) na drodze przemieszczenia elektronów bez migracji atomów lub grup atomów. Jako przykłady wymienili równowagę pomiędzy tlenkiem benzofurazanu **1a**, **1b** i *o*-dinitrozobenzenem **2** oraz równowagę tetrazol **3** - azydek **4** (Rys.2.1). Pojęcia „izomeria wa-



Rys.2.1. Izomeria walencyjna typu furoksanowego **1a/1b** - **2** oraz tetrazol **3** - azydek **4**.



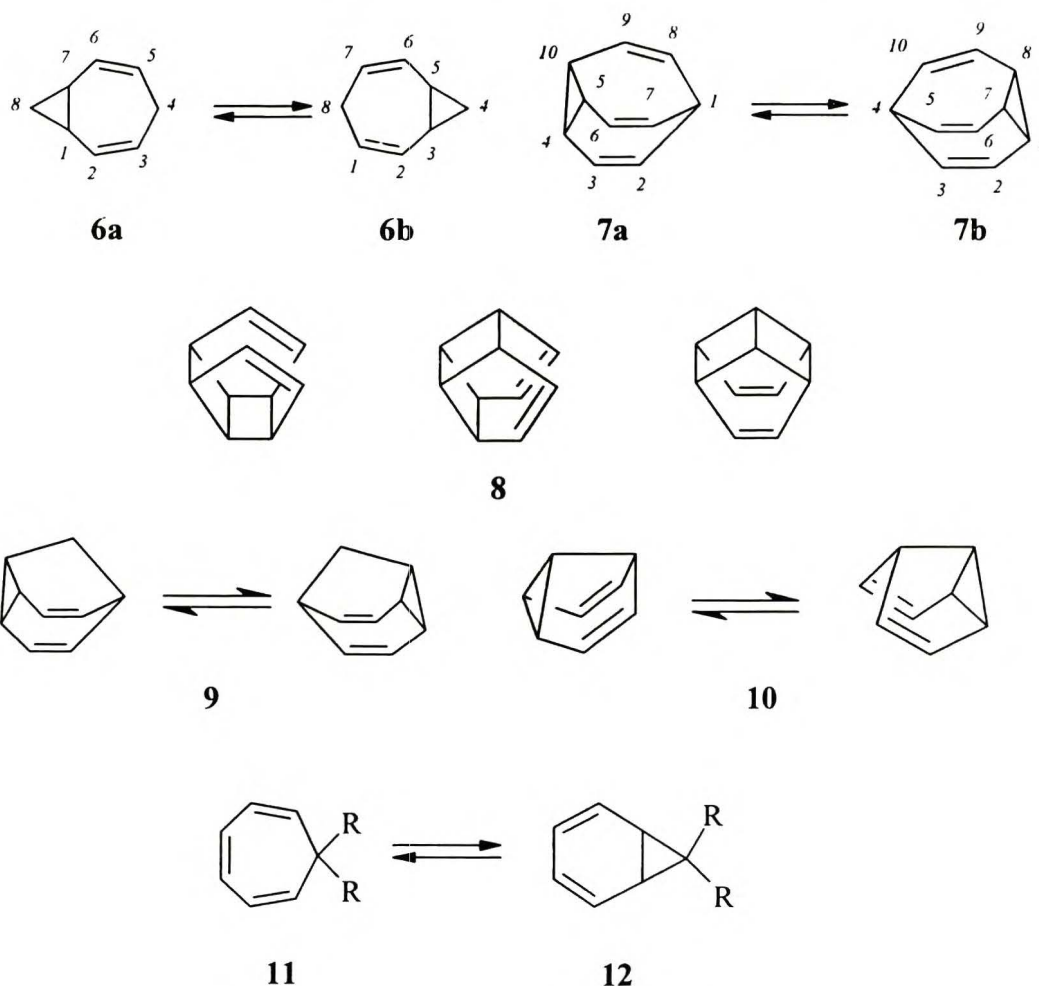
lencyjna” w odniesieniu do pierwszego z tych procesów użyli również Elguero *et al.* [10]. Oczywiście znanych jest wiele innych przykładów tego rodzaju izomerii [1,11]. Woodward i Hoffman [11] zaproponowali reguły, którymi rządzą się „reakcje elektrocykliczne”, to znaczy procesy tworzenia i rozrywania wiązań pojedynczych pomiędzy końcami liniowego układu sprzężonego zawierającego  $n$  elektronów  $\pi$ . Układ pierścieniowy, który powstaje w ten sposób zawiera więc  $(n-2)$  elektrony  $\pi$ .



**Rys.2.2.** Tautomeria walencyjna w cząsteczce 1,7-methano[12]annulenu.

Z reguły tylko kilka grup związków wykazuje tendencję do tautomerii walencyjnej w warunkach normalnych. Na przykład 1,7-metano-[12]annulen **5** (Rys.2.2), w temperaturze pokojowej, wykazuje szybką fluktuację wiązań podwójnych a energia aktywacji dla

tego procesu wynosi około 20 kJ/mol [12]. Balaban w swojej monografii [8], opisał kilkanaście grup związków, w których obserwuje się zjawisko tautomerii walencyjnej w warunkach normalnych. Z kolei March [5] wymienił kilka stosunkowo prostych przykładów tautomerii walencyj-



**Rys. 2.3.** Przykłady cząsteczek wykazujących zdolność do tautomerizacji walencyjnej.

nej, obejmujących „fluktuujące” cząsteczki, które wykazują bardzo szybką przemianę pomiędzy identycznymi strukturami (Rys.2.3). Do tej klasy należą między innymi: homotropilideny **6**, bulwaleny **7**, hypostrofeny **8**, barbaralany **9** oraz semibulwaleny **10**. Autor stwierdził ponadto, że cząsteczki wykazujące tautomerię walencyjną nie muszą być równoważne. I tak pojęcie tautomerii walencyjnej odnosi się również do np.: bardzo dobrze opisanego w literaturze układu cykloheptatrien (**11**) - norkaradien (**12**).

Ze względu na zainteresowanie rezonansem magnetycznym jąder azotu, w zespole w którym praca była wykonywana, równowaga typu tetrazol - azydek oraz przegrupowanie furoksanowe stanowić będzie przedmiot dalszej części rozprawy.

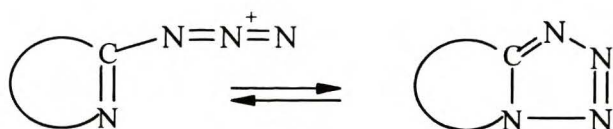
- 
1. N. S. Zefirov, S. S. Trach, *Zh. Org. Khim.*, **12**, 697 (1976).
  2. T. I. Temnikova, *The Course of Theoretical Principles of Organic Chemistry*, Chemia, Leningrad 1968.
  3. V. I. Mankin, L. P. Olekhovich, Yu. A. Zhdanov, *Zhur. Vses. Khim.*, **22**, 274 (1977).
  4. V. I. Mankin, L. P. Olekhovich, Yu. A. Zhdanov, *Acc. Chem. Res.*, **14**, 210 (1981).
  5. J. March, *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*, John Wiley & Sons, 4-th ed, New York 1992.
  6. „Glosariusz nazw stosowanych w fizycznej chemii organicznej”, Zakład Narodowy im. Ossolińskich, Wrocław 1983.
  7. Cope, A. C., Haven, A. C., Ramp, F. L., Trumbull, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4867 (1952).
  8. A. T. Balaban, M. Banicu, V. Ciorba, „*Annulenes, Benzo-, Hetero-, Homo- Derivatives and their Valence Isomers*”, CRC Press, Florida 1987.
  9. R. E. Valters, W. Flitsch, *Ring-chain Tautomerism*, Ed. A. R. Katrizky, Plenum Press, New York 1985.
  10. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katrizky, and P. Linda, *The tautomerism of Heterocycles*, ed. A. R. Katrizky and A. J. Boulton, Academic Press, New York 1976.
  11. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, rozdz. 5, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
  12. E. Vogel, H. Königshofen, K. Müllen, J. F. M. Oth, *Angew. Chem Int., Ed. Engl.*, **13**, 281 (1974).

### 3. TAUTOMERIA WALENCYJNA TYPU TETRAZOL - AZYDEK

#### 3.1 WPROWADZENIE

Ciągle zainteresowanie chemią pierścienia tetrazolowego bierze się, przynajmniej częściowo, z wielorakiego zastosowania podstawionych tetrazoli w medycynie, fotografii i innych dziedzinach [1,2]. W zależności od podstawników zmienia się np.: ich aktywność w oddziaływaniu na układ nerwowy, od silnego działania pobudzającego do uspakajającego włącznie [3]. Z kolei azydki organiczne stanowią bardzo liczną grupę związków mających ogromne zastosowanie w syntezie organicznej [4]. Wiele spośród farmakologicznie aktywnych tetrazoli to układy cykliczne, w których pierścień tetrazolowy może istnieć w równowadze z otwartą formą azydkową. Możliwość ta stanowi logiczną klamrę łączącą obie klasy związków.

Wśród metod powszechnie używanych do generowania grupy azydkowej połączonej z pierścieniem heteroaromatycznym wyróżnia się reakcje nitrozowania grupy hydrazynowej oraz nukleofilowe podstawienie atomu fluorowca (najczęściej chloru) grupą azydkową. Jeśli grupa ta jest dołączona do atomu węgla, który w swoim sąsiedztwie ma atom azotu, to może się ona zamykać dając skondensowany pierścień tetrazolowy albo przynajmniej pozostawać w stanie równowagi z formą zamkniętą. Naj-



Rys.3.1. Ogólny schemat tautomerii tetrazol - azydek

ogólniej, reakcje tego typu można przedstawić schematem (Rys. 3.1). Chociaż znanych jest kilka przykładów równowagi tetrazol - azydek w układzie jednopierścieniowym [2], to najwięcej uwagi w literaturze naukowej poświęcono układom wielopierścieniowym skondensowanym z pierścieniem tetrazolowym i to ta grupa związków będzie przedmiotem dalszych rozważań.

Analizując równowagi typu tetrazol - azydek należy zwrócić uwagę na fakt, że proces ten, w zależności od punktu widzenia może być traktowany jako izomeryzacja tetrazol-azydek, równowaga azydoazometino - tetrazolowa, cyklizacja 1,5-dipolarna oraz jako tautomeria pierścieni łańcuch. Najczęściej w literaturze w odniesieniu do tego typu równowag używa się jednak specyficznego określenia „tautomeria tetrazol-azydek”.

Ogólnie, równowaga tego typu zależy od następujących czynników:

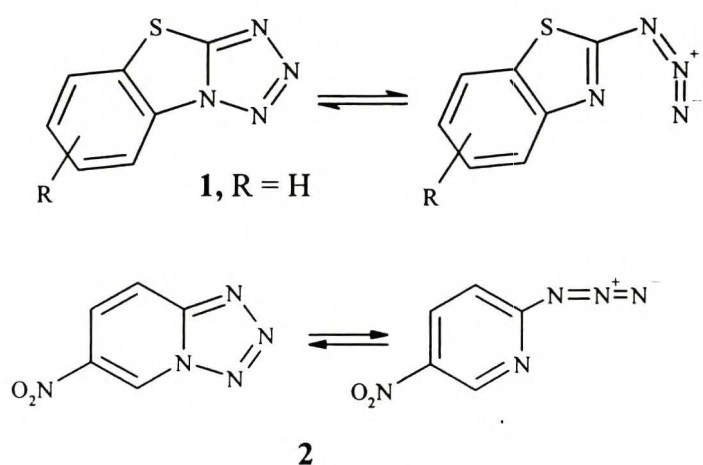
- elektronowego charakteru pierścienia, z którym skondensowany jest fragment tetrazolowy,

- b) elektronowego charakteru podstawnika w pierścieniu skondensowanym z tetrazolem,
- c) temperatury,
- d) rozpuszczalnika.

### 3.2 METODY BADANIA TAUTOMERII TETRAZOL - AZYDEK

Burzliwy rozwój metod identyfikacji i badania związków chemicznych pozwolił na ustalenie faktu istnienia równowagi tetrazol - azydek, której z początku jedynie się domyślano. Pionierskie prace w tej dziedzinie zawdzięczamy Finnegan'owi, Henry'emu i Lieberowi [5,6], którzy zasugerowali jako etap pośredni równowagę pomiędzy azydkiem guanylu a tetrazolem w reakcji pirolitycznej konwersji 5-podstawionych tetrazoli oraz 1-podstawionych 5-amino-tetrazoli. McEvan i Rigg [7] stwierdzili, że pewne jednopierscieniowe tetrazole są stabilniejsze od izomerycznych niecyklicznych azydków o 42 - 52 kJ/mol. Do najwcześniej zastosowanych metod pozwalających zaobserwować istnienie równowagi tetrazol - azydek należały spektroskopia w podczerwieni, chromatografia cienkowarstwowa oraz analiza produktów reakcji chemicznych.

Pierwsza z nich, spektroskopia IR, pozwala na jednoznaczną identyfikację formy azydkowej, bowiem obecność w widmach intensywnych pasm w zakresie 2160 - 2120 i około 1300  $\text{cm}^{-1}$  jest typowa dla oscylatora azydkowego. Z kolei brak pasm w tym zakresie i jednoczesna obecność słabych pasm w zakresie 1100 - 800  $\text{cm}^{-1}$  stanowi wyróżnik formy tetrazolowej. Potwierdzenia takiego przypisania odpowiednich drgań w podczerwieni dokonali Thetaz, Wherli oraz Wentrup rejestrując widma selektywnie znaczonych izotopem azotu  $^{15}\text{N}$  tetrazoloazyn [8]. W 1961 roku Postovskii *et al.* [9,10], na podstawie pomiarów absorbancji pasma odpowiadają-

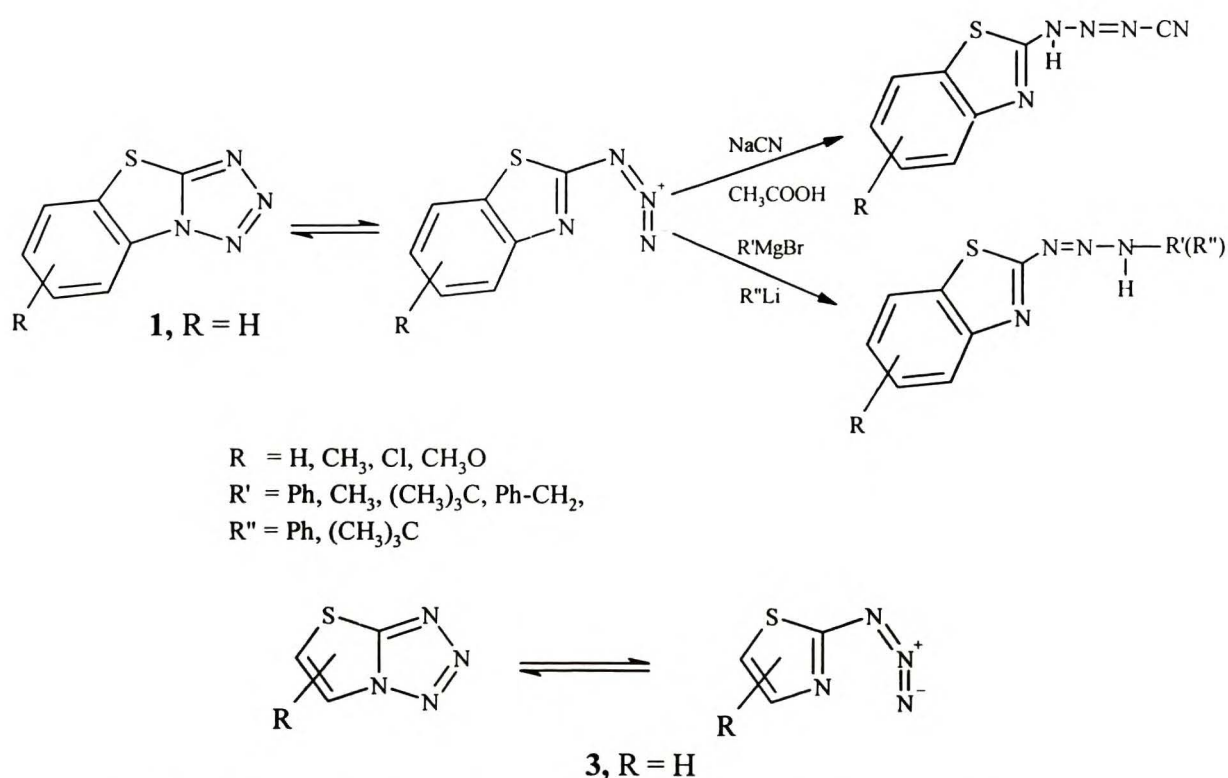


**Rys. 3.2.** Tetrazolo[1,5-*b*]benzotiazol (1) i 6-nitrotetrazo[1,5-*a*]pirydyna (2) w równowadze z formą azydkową

cego drganiom rozciągającym grupy azydkowej w funkcji temperatury w układzie tetrazolo[1,5-*b*]benzotiazol - 2-azydobenzotiazol (1) (Rys. 3.2), określili parametry termodynamiczne procesu tautomeryzacji tetrazol - azydek. Dla roztworu w pirydynie otrzymali wartość  $\Delta H = 19,5$  kJ/mol, podczas gdy dla roztworu w dioksanie jedynie  $\Delta H = 4$  kJ/mol.

Krótki opis metody chromatografii bibułowej, w odniesieniu do rozważanych równowag, można znaleźć w pracy Boyera *et al.* [11]. Rozwijając w chloroformie (temperatura bliska 0°C) chromatogramy z naniesionymi odpowiednio: tetrazolo[1,5-*b*]tiazolem (**1**) oraz 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyną (**2**) autorzy obserwowali istnienie dwóch plamek, co miało być dowodem istnienia obydwu tautomerów.

Jeszcze innym dowodem istnienia związków w równowadze miały być reakcje skondensowanych tetrazoli z bromkiem fenylmagnezowym, fenylolitem oraz cyjankiem sodu [1]. Podstawione pochodne tetrazolo[1,5-*b*]benzotiazolu (**1**) oraz tiazolo[3,2-*d*]tetrazolu (**3**) mają tendencję do reagowania z wyżej wymienionymi odczynnikami jedynie wtedy, gdy w roztworach mogą istnieć w równowadze ich formy azydkowe. W takich przypadkach dochodzi do utworzenia pochodnych triazenów (**Rys. 3.3**).



**Rys. 3.3.** Schemat reakcji pozwalających stwierdzić istnienie równowagi tetrazol - azydek.

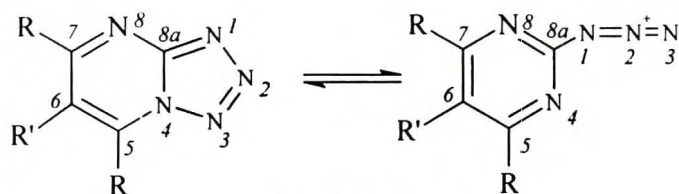
Od najwcześniejszych lat do badań równowag tetrazol - azydek próbowano zastosować również spektroskopię elektronową UV/Vis, jednak ze względu na to, że pierścień tetrazolowy nie absorbuje w nadfiolecie a grupa azydkowa daje jedynie słabe pasma około 280 nm metoda ta praktycznie nie nadaje się do tego celu [1].

Mniej więcej z początkiem lat sześćdziesiątych naszego stulecia pojawiły się prace, w których do badań równowagi tetrazol - azydek zaczęto wykorzystywać metodę protonowego rezonansu magnetycznego ( $^1\text{H}$  NMR). Na jej podstawie można określić zawartość obydwu tauto-

merów i scharakteryzować spektroskopowo obydwie formy w równowadze. Najczęściej nie mają one jednakowej energii i dlatego na podstawie równania van't Hoffa (1), wiążącego ze sobą entalpię swobodną  $\Delta G^\circ$ , temperaturę oraz stałą równowagi  $K_{T/A}$  można określić wartości entalpii  $\Delta H^\circ$  i entropii  $\Delta S^\circ$  tautomerizacji:

$$\Delta G^\circ = -RT \times \ln K_{T/A} \quad (1)$$

gdzie: R - stała gazowa ( $8,31 \text{ J/mol} \times \text{K}$ ), T - temperatura bezwzględna (K),  $K_{T/A}$  - stała równowagi tautomerizacji tetrazol - azydek,  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ .

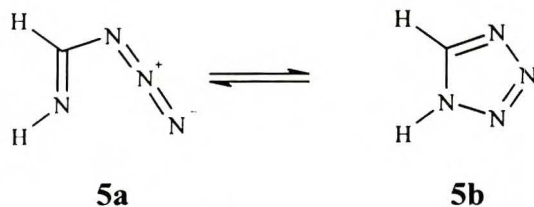


- 4a)** R = R' = H  
**4b)** R = CH<sub>3</sub>, R' = H  
**4c)** R = H, R' = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**Rys.3.4.** Równowaga tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-a]pirymidyny.

W jednej ze swoich pierwszych prac Temple i Montgomery [12] scharakteryzowali dwie pochodne tetrazolo[1,5-a]pirymidyny **4** używając do tego celu metody IR w ciele stałym oraz <sup>1</sup>H NMR w różnych rozpuszczalnikach. Stwierdzili, że obie pochodne **4a** i **4b** (Rys. 3.4) występują w ciele stałym jako formy tetrazolowe, natomiast w roztworach różnych rozpuszczalników niepodstawiona pochodna ma dużo większą tendencję do tautomerizacji tetrazol - azydek niż pochodna dimetylowa. W roztworze protonującego TFA obydwie tetrazolopirymidyny istnieją jedynie w otwartej postaci azydkowej. Wykorzystując równanie van't Hoffa (1) określili, że ciepło izomeryzacji tetrazolu do azydku dla pochodnej **4b** wynosi  $28 \pm 2 \text{ kJ/mol}$ . Zmieniając stężenie związku **4a** w dmsu i rejestrując widma <sup>1</sup>H NMR określili, że stała równowagi tetrazol - azydek jest niezależna od stężenia.

W szeregu prac, które kolejno pojawiały się w literaturze, poświęconych równowadze tetrazol - azydek w coraz to bardziej złożonych układach skondensowanych, ich autorzy wykorzystywali metodykę wypracowaną przez wymienionych wcześniej naukowców, bazującą na pomiarach <sup>1</sup>H NMR. W roku 1973 ukazały się dwie prace przeglądowe, w których autorzy podsumowali wyniki dotychczasowych badań [3,13]. Opisali kilkanaście układów bi-, tri- oraz policy-



**Rys. 3.5.** Izomeryzacja azydoazometen - tetrazol.

klicznych i przedyskutowali wpływ podstawników, rozpuszczalnika oraz temperatury na równowagę tetrazol - azydek. W roku 1976 ukazała się pierwsza z prac na temat obliczeń teoretycznych związanych z izomeryzacją tetrazol - azydek. Burke *et. al.* [14], wykorzystując funkcje bazy STO-3G, metodą *ab initio* określili superpowierzchnię energii poten-

cialnej dla izomeryzacji najprostszego z układów; mianowicie azydoazometen (**5a**) - 1*H*-tetrazol (**5b**) (Rys.3.5). Reakcja cyklizacji przebiega w taki sposób, że atomy azotu pozostają w płaszczyźnie a stanem przejściowym jest raczej aktywowany azydek niż tetrazol. Kluczowym czynnikiem w tym procesie okazała się wolna para elektronowa grupy NH, bowiem to ona pozwala na utworzenie nowego wiązania  $\sigma$ . Autorzy ci przewidzieli również, że rozpuszczalniki polarne na skutek stabilizacji polarnego stanu przejściowego powinny przyspieszać zamykanie pierścienia tetrazolowego.

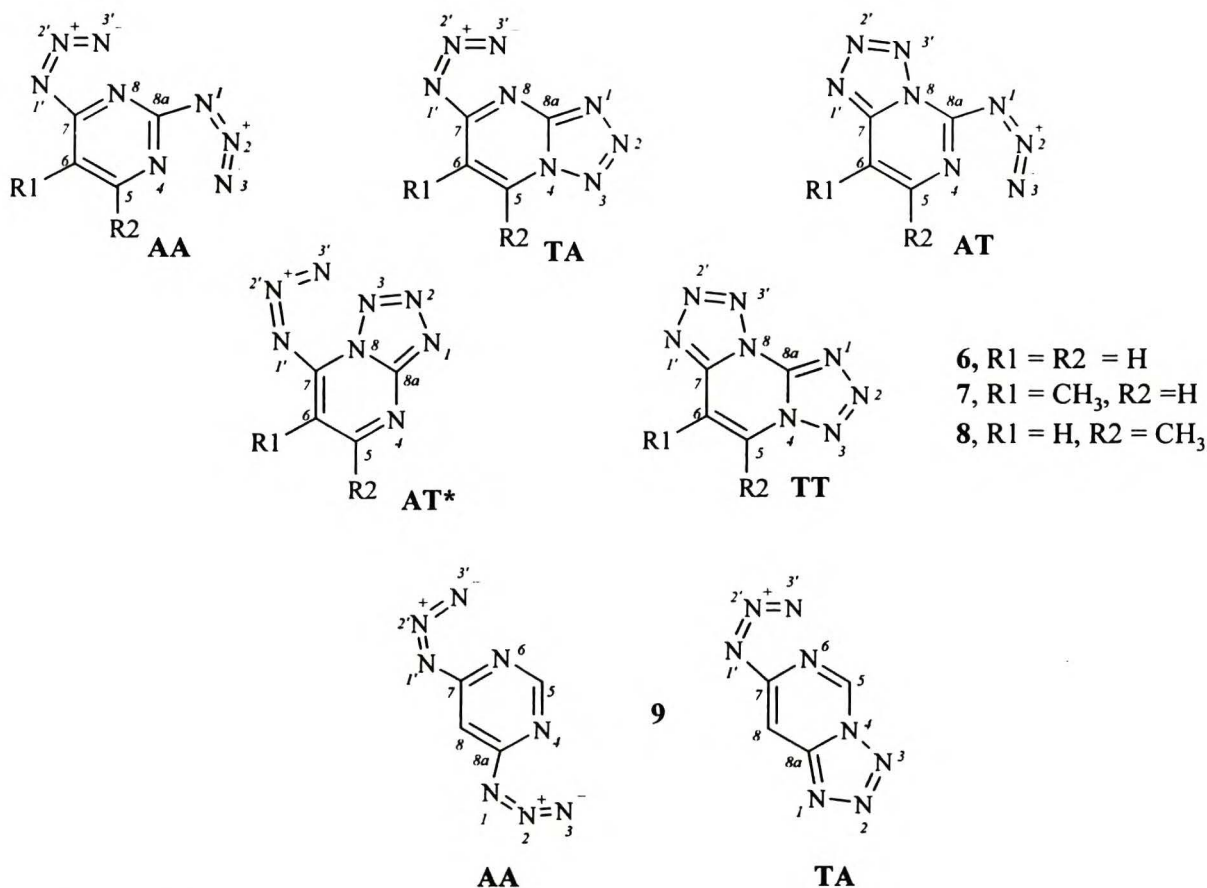
W roku 1977 Faure *et al.* [15] wykorzystując obliczone metodami półempirycznymi momenty dipolowe dla form azydkowych i tetrazolowych oksazolo-, tiazolo-, izoksazolotetrazoli oszacowali wartości stałych równowagi dla tych związków modelowych. Następnie porównali je z wartościami otrzymanymi z pomiarów momentów dipolowych oraz widm  $^1\text{H}$  NMR i stwierdzili, że wykorzystanie metody CNDO/2 (bez uwzględnienia orbitali d) daje dość dobrą zgodność (około 60 - 80%) z wartościami eksperymentalnymi a tym samym, że metoda pomiaru momentów dipolowych nadaje się do ilościowego oszacowania stanu równowagi tetrazol - azydek.

Poraz pierwszy magnetyczny rezonans jąder  $^{15}\text{N}$ , do badania równowagi typu tetrazol - azydek zastosowali w 1976 roku Thetaz, Wehrli oraz Wentrup [8]. Ze względu jednak na to, iż pracowali oni ze związkami znaczone selektywnie izotopem  $^{15}\text{N}$ , nie otrzymali pełnego zestawu danych. W cztery lata później Hull *et al.* [16] badając pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny stwierdzili obecność 9 sygnałów w widmie  $^{15}\text{N}$  NMR 6-butylo[1,5-*a*]tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny **4c** (Rys. 3.4), wykonanym w roztworze acetonowym. Wykorzystując wyniki pracy [8] przypisali odpowiednie zestawy sygnałów  $^{15}\text{N}$  NMR obu formom tautomerycznym, równocześnie przypisując każdy z sygnałów odpowiedniemu atomowi azotu.

Pionierską publikacją, w której do badań równowagi tetrazol - azydek wykorzystano rezonans jąder  $^{13}\text{C}$ , była praca Könnecke'a, Kleinpetera i Lippmana [17]. Badając pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny autorzy tej pracy stwierdzili istnienie dużych różnic przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  NMR pomiędzy oboma formami tautomerycznymi 5,7-dimetylo[1,5-*a*]tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny **4b** (Rys. 3.4). Najsilniejszy efekt ekranowania po zamknięciu formy azydkowej związku **4b** do tetrazolu zaobserwowali na atomie C5 (około 30 ppm).

W latach 1986 - 1988 Denisov *et al.* [18] badali bardziej złożone układy związane z równowagą tetrazol - azydek (pochodne 2,4-diazydopirymidyny (**6**, **7**, **8**) i 4,6-diazydopirymidyny (**9**)) (Rys.3.6), w których możliwe jest występowanie kilku form tautomerycznych. Wykorzystując parametry spektralne (przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , stałe sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  oraz ich zmienność w zależności od struktury) dla stosunkowo prostych związków takich jak: azydobenzen, tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna oraz obie formy tautomeryczne tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny określili oni kryteria pozwalające rozróżnić formy tautomeryczne w roztworach. Chociaż nie została wy-

korzystana przez nich do tego celu metoda rezonansu azotowego, która najbardziej nadaje się do badania tego typu połączeń, to udało się im poprawnie określić struktury trzech form (AA, TA oraz TT) istniejących w roztworze w dmso. Po raz pierwszy doświadczalnie została stwierdzona w roztworze obecność struktury zawierającej dwa pierścienie tetrazolowe w cząsteczce (np.: 6TT).



**Rys. 3.6.** Możliwe formy tautomeryczne dla 2,4-diazydopirymidyny (6AA), jej 5- (7AA) i 6-metylowych (8AA) pochodnych oraz dla 4,6-diazydopirymidyny 9AA.

W 1987 roku Faure *et al.* [19] badając zachowanie się „dynamicznych związków” w cieple stałym wykorzystali do tego celu spektroskopię NMR <sup>13</sup>C CP MAS. Wykonując widmo <sup>13</sup>C CP MAS związku 1 (tetrazolo[1,5-*b*]benzotiazolu) potwierdzili fakt istnienia tego połączenia w formie tetrazolowej.

W ostatnich kilku latach obserwuje się ogromny wzrost zainteresowania metodami *ab initio*, z zastosowaniem coraz to lepszych baz funkcji, do obliczeń różnych własności fizykochemicznych, między innymi dla związków grupy tetrazoli. W zeszłym roku ukazały się dwie prace Cubero *et al.* [20,21], w których autorzy zademonstrowali użyteczność obliczeń kwantowo-mechanicznych w badaniach równowagi tetrazol - azydek. Opisali oni wyniki obliczeń dla zjawiska omawianego typu, w fazie gazowej, oraz rozszerzyli je o analizę wpływu rozpuszczal-

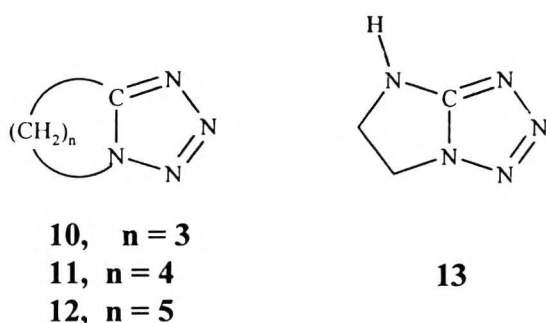




nika i podstawników, w pierścieniu tiazolowym tiazolo[3,2-*d*]tetrazolu **3**, na tę przemianę. Obliczenia teoretyczne potwierdziły znaną zależność równowagi tetrazol - azydek od charakteru rozpuszczalnika (wzrost polarności stabilizuje formę tetrazolową) oraz rodzaju podstawnika (podstawniki elektronoakceptorowe z reguły stabilizują formę azydkową).

### 3.3 WPLYW CHARAKTERU PIERŚCIENIA ZAWIERAJĄCEGO AZOT ORAZ PODSTAWNIKÓW NA STABILIZACJĘ PIERŚCIENIA TETRAZOLOWEGO

Stabilność ugrupowania tetrazolowego skondensowanego z pierścieniem heterocyklicznym, w znacznym stopniu, zależy od charakteru tego pierścienia. Trimetyleno- **10** [11], tetrametyleno- **11**, pentametyleno- **12** [22] a także imidazolino- **13** [11] tetrazole (**Rys. 3.7**), czyli związki w których ugrupowanie tetrazolowe skondensowane jest z nasyconym heterocyklem, występują



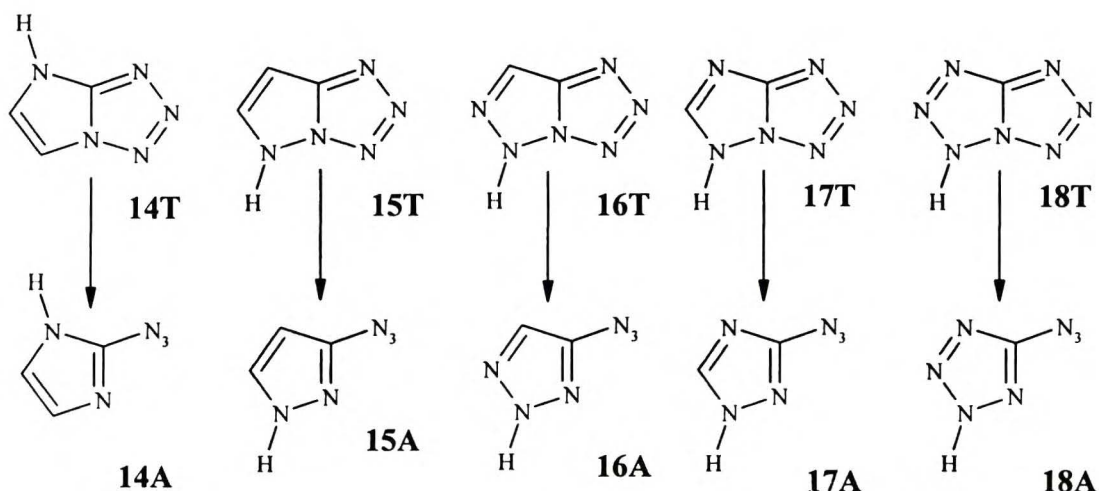
**Rys. 3.7.** Znane w chemii tetrazole skondensowane z nasyconym fragmentem cyklicznym.

zarówno w ciele stałym jak i w roztworach jedynie w postaci bicyklicznej. Jako regułę można przyjąć fakt, że jedynie obecność pierścieni heteroaromatycznych skondensowanych z tetrazolem, a właściwie ich charakter elektronowy, może wpływać na zdolność pierścienia tetrazolowego do otwierania się a jednocześnie na wartość stałej równowagi tetrazol - azydek.

W kolejnych podrozdziałach, ze względu na obszerność tematu związanego z równowagą tetrazol - azydek oraz problematykę zawartą w części BADANIA WŁASNE, omówię jedynie niektóre, najbardziej reprezentatywne, układy zawierające pierścień tetrazolowy skondensowany z pierścieniami pięcio- oraz sześciocłonowymi.

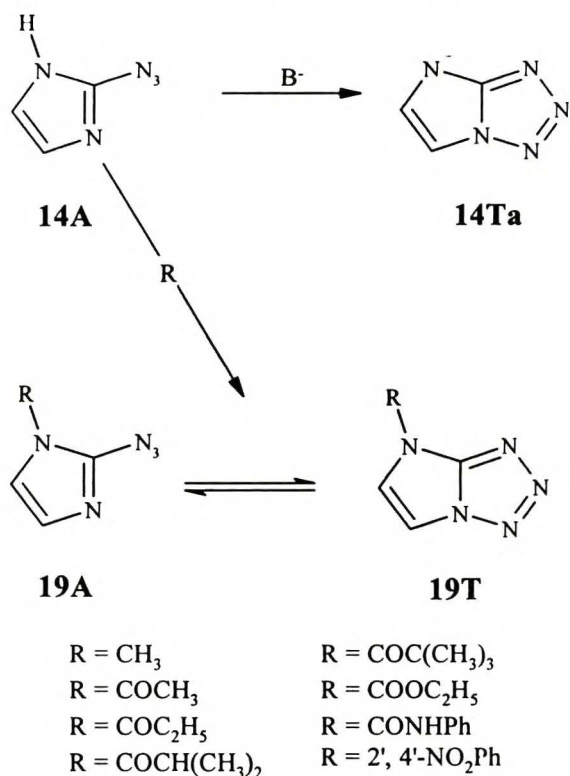
#### 3.3.1 UKŁADY BICYKLICZNE ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ PIĘCIOCZŁONOWY

W literaturze opisano kilka układów zawierających, przynajmniej teoretycznie, jako podstawową jednostkę pierścień pięciocłonowy skondensowany z ugrupowaniem tetrazolowym (**Rys. 3.8**). Większość z nich, jak stwierdzono, najczęściej na podstawie badań w podczerwieni oraz <sup>1</sup>H NMR, istnieje w postaci azydkowej albo co najmniej w równowadze z tą formą. I tak np. równowaga tetrazol - azydek jest całkowicie przesunięta w kierunku formy azydkowej dla imidazolu **14** [23], pirazolu **15** [24], *s*-triazolu **16** [25], *v*-triazolu **17** [23] i tetrazolu **18** [26].



Rys. 3.8. Pochodne azoli, w cząsteczkach których może występować równowaga tetrazol - azydek.

Jeśli jednak te obojętne cząsteczki przekształcić w aniony to równowaga ulega całkowitemu odwróceniu i w roztworach obserwuje się jedynie formy bicykliczne [27,28]. Stwierdzono ten fakt na podstawie zaniku, w widmie IR, pasma azydkowego około  $2100\text{ cm}^{-1}$  w mieszaninie etanol - etanolan sodu oraz pojawienie się układu AB w widmie  $^1\text{H NMR}$  związku **14** rozpuszczonego w dmsu z dodatkiem wodoru sodowego (Rys. 3.9). Wykorzystując obliczenia półempiryczne Olivella *et al.* [29] udowodnili, że anion bicykliczny jest o  $70,8\text{ kJ/mol}$  trwalszy od obojętnej bicyklicznej cząsteczki. Przesunięcie równowagi w stronę tetrazolu, w przypadku anionu można przypisać delokalizacji ładunku ujemnego we fragmencie tetrazolowym układu dwupierścieniowego. Zastąpienie wodoru (NH), w związku **14A**, różnymi grupami R powoduje to, że podstawione w pozycji 1, 2-azydoimidazole (**19A**) mogą istnieć w równowadze ze swoją formą tetrazolową (**19T**) [28]. Wartości stałych równowagi tetrazol - azydek maleją wraz ze wzrostem charakteru elektroakceptorowego podstawnika R (Tabela 3.1) co oznacza, że podstawniki elektro-



Rys. 3.9. Zamknięcie pierścienia tetrazolowego na skutek tworzenia anionu oraz podstawienia wodoru NH.

aktywne Olivella *et al.* [29] udowodnili, że anion bicykliczny jest o  $70,8\text{ kJ/mol}$  trwalszy od obojętnej bicyklicznej cząsteczki. Przesunięcie równowagi w stronę tetrazolu, w przypadku anionu można przypisać delokalizacji ładunku ujemnego we fragmencie tetrazolowym układu dwupierścieniowego. Zastąpienie wodoru (NH), w związku **14A**, różnymi grupami R powoduje to, że podstawione w pozycji 1, 2-azydoimidazole (**19A**) mogą istnieć w równowadze ze swoją formą tetrazolową (**19T**) [28]. Wartości stałych równowagi tetrazol - azydek maleją wraz ze wzrostem charakteru elektroakceptorowego podstawnika R (Tabela 3.1) co oznacza, że podstawniki elektro-

no-akceptorowe na skutek obniżenia aromatyczności imidazolu powodują zamykanie azydku do tetrazolu. W cieple stałym związki tego typu istnieją w formie azydkowej (obecność pasma związanego z drganiami asymetrycznymi oscylatora azydkowego około  $2100\text{ cm}^{-1}$ ) jednakże, jeśli R stanowi grupę *t*-butylową, to związek taki występuje jako forma tetrazolowa [30].

**Tabela 3.1.** Wartości stałych równowagi  $K_{T/A}$  tetrazol - azydek dla pochodnych bicyklicznych z pierścieniem pięcioczołowym,  $T = 303\text{K}$ .

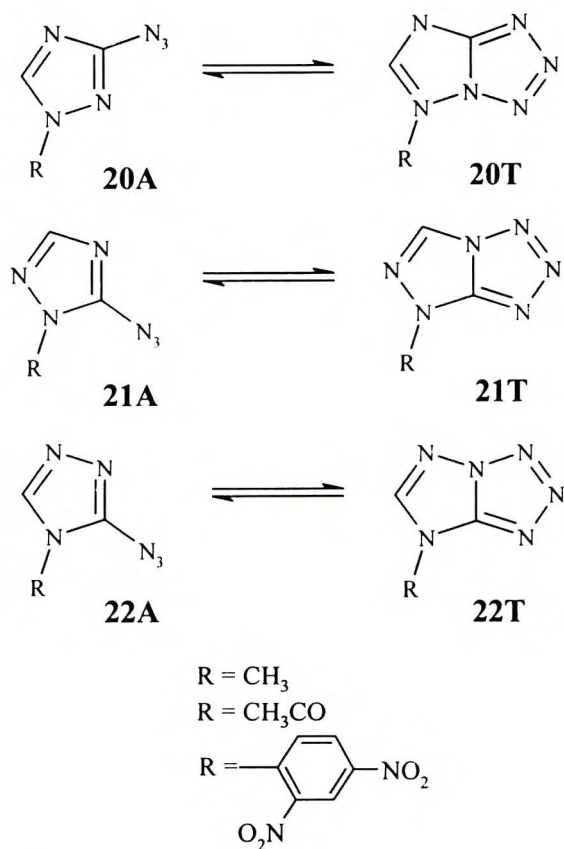
Związek	R	$K_{T/A}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	$K_{T/A}$ (dmsO)
19	CH <sub>3</sub>	#	<sup>b</sup>
	CHO	#	33,3 <sup>a</sup>
	COCH <sub>3</sub>	#	2,1 <sup>a</sup>
	COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	#	<sup>b</sup>
	COCH <sub>2</sub> Cl	#	3,0 <sup>c</sup>
	COCHCl <sub>2</sub>	#	4,2 <sup>c</sup>
	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	#	6,3
	CONHPh	#	∞
	(2',4'-NO <sub>2</sub> )Ph	#	<sup>b</sup>
20	CH <sub>3</sub>	#	∞
	COCH <sub>3</sub>	#	∞
	(2',4'-NO <sub>2</sub> )Ph	#	∞
21	CH <sub>3</sub>	#	∞
	(2',4'-NO <sub>2</sub> )Ph	#	∞
25	H	3,9	0,15
Związek	R1, R2	$K_{T/A}$ ( $\text{CDCl}_3$ )	$K_{T/A}$ (dmsO)
23	-----	50,0	50,0
24	H, H	5,70	0,21
	CH <sub>3</sub> , H	0,85	0,03
	H, CH <sub>3</sub>	0,68	0,05
	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	0,40	0,03
	H, Cl	50	1,60
	H, Br	32	1,51
	Ph, H	16,5	1,22
	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20,0	20,0

a - temperatura pomiaru  $T = 308\text{K}$ , b - nie określona,  
c - temperatura pomiaru  $T = 293\text{K}$ , # - nie badano

Jeszcze inny przykład związków z grupy azoli, mogących przynajmniej potencjalnie ulegać tautomerii omawianego typu, stanowią pochodne 1,2,4-triazolu **20** i **21** oraz 1,3,4-triazolu **22** (Rys. 3.10) z różnymi podstawnikami R na atomach azotu. Grandos *et al.* [31], wykorzystując metody IR oraz <sup>1</sup>H NMR udowodnili, że w wyniku arylowania, metylowania oraz acylowania azydotriazolu **17A** tworzą się jedynie pochodne **20** i **21**, podczas gdy obecności **22** w ogóle nie obserwowano. Przyłączenie do atomu azotu grupy silnie elektronoakceptorowej (podobnie jak w przypadku pochodnych imidazolu **19**) powinno powo-

dować obniżenie aromatyczności azolu i w konsekwencji częściową cyklizację azydku do tetrazolu. Jednak dla pochodnych azydotriazolu **20** i **21** nie obserwowano w widmach <sup>1</sup>H NMR pojawienia się formy tetrazolowej, prawdopodobnie na skutek konkurencyjnego „podwyższenia aromatyczności” azolu dzięki wprowadzeniu trzeciego atomu azotu, w porównaniu z imidazolem, i zbyt słabego charakteru elektronoakceptorowych podstawników. Przy tej okazji stwierdzono, że mimo iż grupa 2,4-dinitro-fenyłowa jest silnym akceptorem to jednak nie powoduje przesunięcia równowagi w stronę tetrazolu, nawet w przypadku azydoimidazolu **19A**. Wytlumaczeniem tego może być fakt, że grupa ta jest skrzyżowana względem płaszczyzny pierścienia pięcioczołowego i

wskutek tego skręcenia nie obniża gęstości elektronowej w pierścieniu tak silnie jakby się można było tego spodziewać.



**Rys.3.10.** Równowaga tetrazol - azydek pochodnych azydo-1,2,4-triazolu oraz azydo-1,3,5-triazolu.

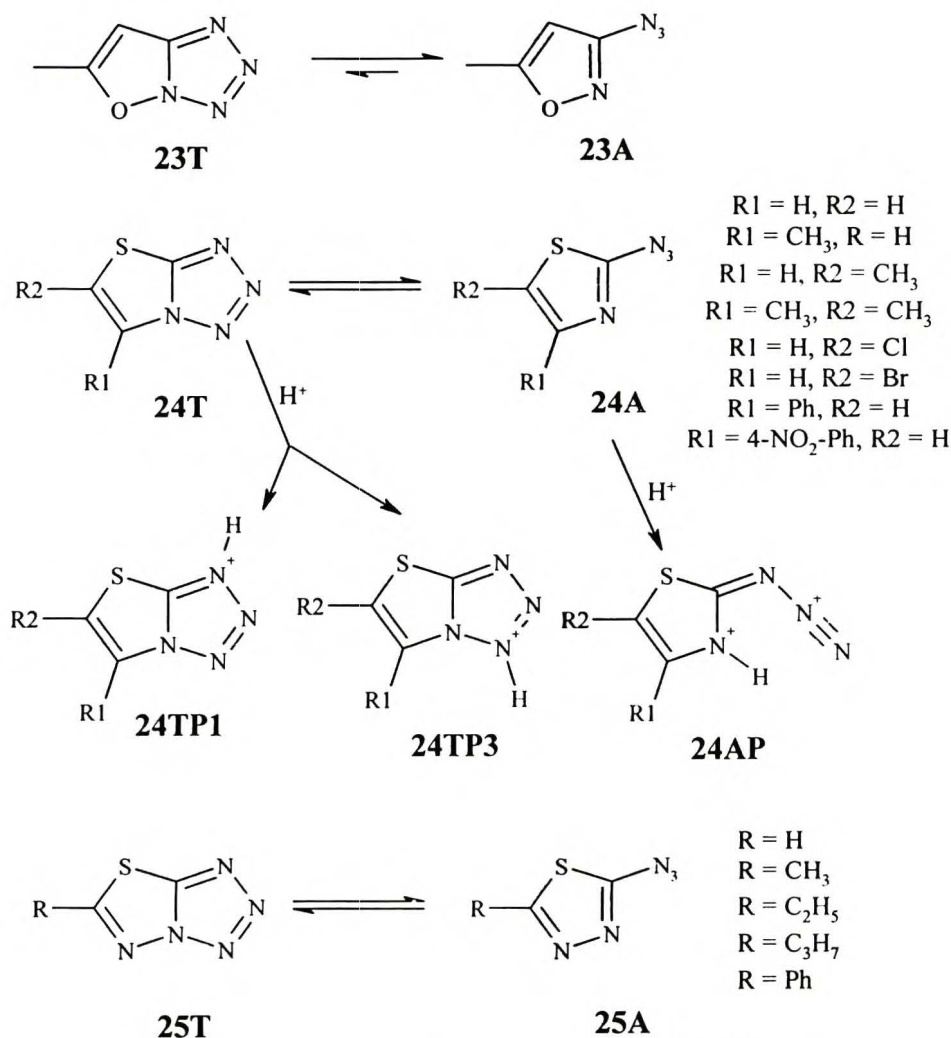
W przeciwieństwie do szeregu prostych azoli, w pochodnych zawierających drugi, inny niż azot heteroatom w pierścieniu pięcioczołowym, grupa azydkowa może również istnieć w postaci tetrazolowej albo co najmniej w obu postaciach w stanie równowagi. Zależy jest to od rodzaju tego heteroatomu oraz jego położenia w pierścieniu pięcioczołowym. Tak na przykład izokszakol **23** istnieje w zdecydowanej przewadze jako forma azydkowa podczas gdy pochodne tiazolo[3,2-*d*]tetrazolu **24** występują, w roztworach, zawsze w równowadze z formą azydkową (**Rys. 3.11**). Zamiana wodoru na grupę metylową powoduje silny wzrost stężenia formy zamkniętej **24T**, przy czym wartość tej ostatniej również istotnie rośnie wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika (**Tabela 3.1**) [32]. Z kolei wprowadzenie

do pierścienia tiazolu grupy działającej silnie elektronoakceptorowo ( $R = p\text{-NO}_2\text{Ph}$ ) istotnie destabilizuje formę tetrazolową i w roztworach widoczna jest tylko forma azydkowa [33].

Użycie jako rozpuszczalnika kwasu trifluorooctowego (TFA) powodowało silne przesunięcie równowagi w stronę azydku i jednoczesne protonowanie pochodnych typu **24A** na pierścieniowym atomie azotu. Autorzy omawianej pracy zaproponowali również miejsce protonowania formy tetrazolowej (**Rys. 3.11**).

Równowagą tetrazol - azydek, protonowaniem, alkilowaniem oraz ich wpływem na tę równowagę, w układzie tiazolo[3,2-*d*]tetrazolu, zajęli się Faure *et al.* [34]. Wykorzystując  $^{13}\text{C}$  NMR stwierdzili, że w wyniku alkilowania pochodnych tiazolotetrazolu powstają tylko dwie pochodne, z sześciu możliwych (**Rys. 3.12**). Jeśli alkilowaniu ulega niepodstawiony związek ( $R_1 = R_2 = \text{H}$ ) to powstaje tylko pochodna **24Ta**, natomiast jeśli alkilowaniu poddaje się fenyłową pochodną ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ) oraz benzotiazolo[1,5-*b*]tetrazol to w mieszaninie poreakcyjnej zidentyfikowano również formę **24Tb**. Autorzy tej pracy określili efekty „czwartorzędowania” obserwowane w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR (**Tabela 3.2**). Największe występowały dla soli *M1-*

metylowej na jądrach C7a oraz C6 odpowiednio: wzrost i osłabienie ekranowania o około 5 ppm, zaś dla soli N3-metylowej silny efekt odsłaniania (6 ppm) występuje tylko na jądrze C6.

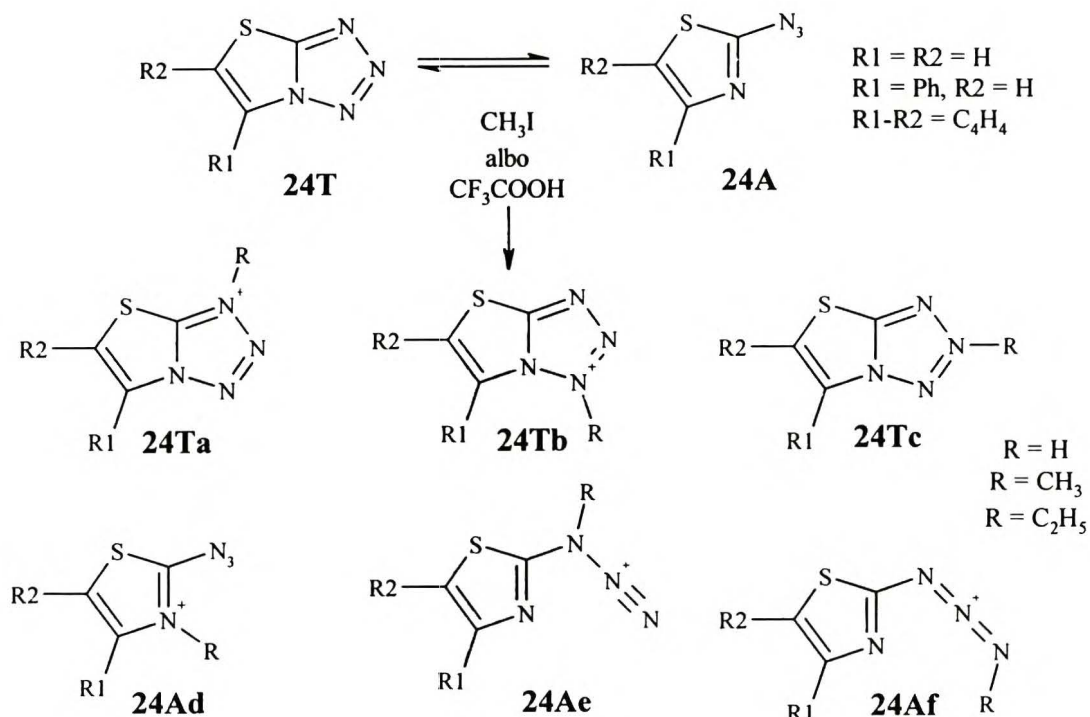


**Rys. 3.11.** Równowaga tetrazol - azydek w „heteroazolach”.

W kilka lat później Claramunt *et al.* [35] dokonali rewizji pracy [34] i stwierdzili że, protonowanie w układach 2-azydotiazol/tiazolo[3,2-*d*]tetrazol (**3**) oraz 2-azydobenzotiazol/tetrazolo[5,1-*b*]benzotiazol (**1**) powoduje przesunięcie równowagi w stronę form azydkowych i przebiega na atomie azotu w pierścieniu tiazolu formy azydkowej (struktura **24Ad**, R=H) oraz na atomie N1 formy tetrazolowej (struktura **24Ta**, R = H) (**Rys. 3.12**).

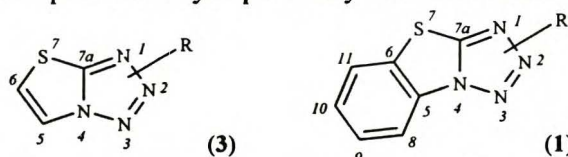
Metylowanie powoduje całkowite przesunięcie równowagi w stronę formy tetrazolowej i przebiega jedynie z utworzeniem kationów N1-metylowych **24Ta**. Efekty protonowania form tetrazolowych obserwowane w widmach <sup>13</sup>C NMR są niewielkie, podczas gdy metylowanie powoduje silny wzrost ekranowania jądra C7a i osłabienie ekranowania jądra C5. W przypadku protonowania form azydkowych, efekty ekranowania dla jąder węgla są bardzo zbliżone do tych

które obserwowano dla soli *N*-etylowych **24Ad** i przeciwne niż te dla form tiazolowych (wzrost i osłabienie ekranowania o 6 ppm odpowiednio jąder: C5 i C7a).



**Rys. 3.12.** Struktury możliwych kationów po alkirowaniu (albo protonowaniu) mieszaniny równowagowej związków **24** [34].

**Tabela 3.2.** Przesunięcia chemiczne ( $\delta$ ) <sup>13</sup>C NMR dla soli alkirowanych i protonowanych pochodnych tiazolotetrazoli [34,35]



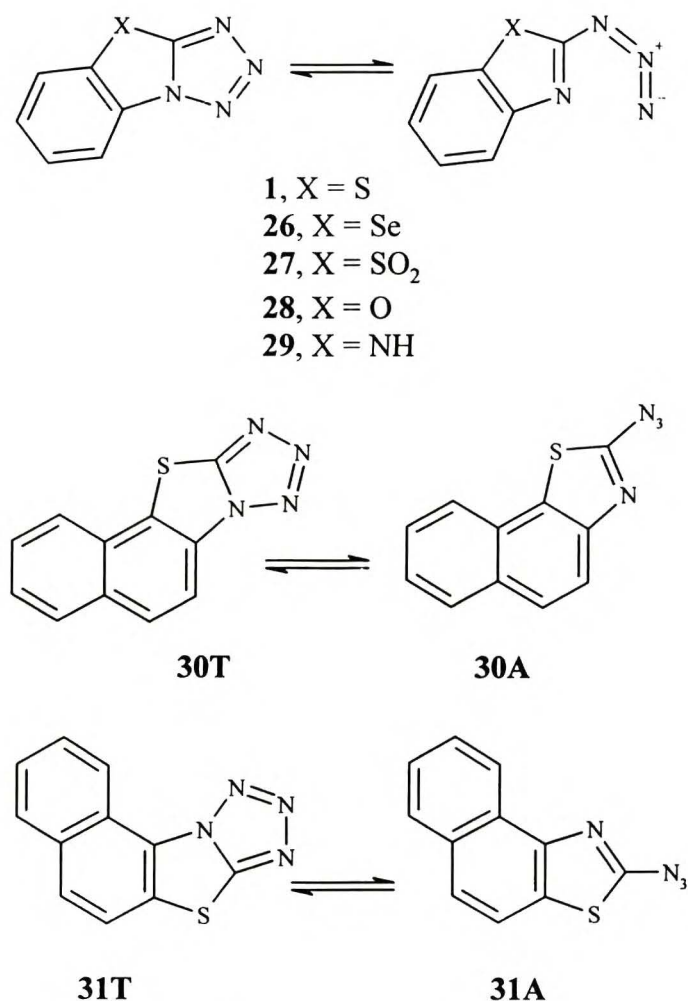
	R	C5	C6	C7a	NCH <sub>3</sub>	(C8)	(C9)	(C10)	(C11)
tiazolo[3,2- <i>d</i> ]tetrazol (3)									
<b>T</b>		118,6	123,2	159,4					
<b>Ta</b>	H	119,0	124,5	160,4					
<b>Ta</b>	CH <sub>3</sub>	120,5	128,5	154,8	38,0				
<b>A</b>		140,4	117,6	161,8					
<b>Ad</b>	H	133,6	119,0	169,2					
<b>Ad<sup>#</sup></b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	134,5	118,5	168,0					
tetrazolo[1,5- <i>b</i> ]benzotriazol (1)									
<b>T</b>		128,1	132,8	158,1		114,8	128,1	127,8	126,3
<b>Ta</b>	H	129,7	134,3	159,5		117,0	131,8	130,5	127,0
<b>Ta</b>	CH <sub>3</sub>	129,2	133,1	155,3	38,1	115,4	130,1	129,2	127,3
<b>Tb</b>		*	*	*	45,1	116,6	131,4	129,5	126,9
<b>A</b>		148,3	131,3	*		121,7	126,2	124,2	120,7
<b>Ad</b>	H	138,5	128,1	172,6		118,5	132,2	130,4	124,9
<b>Ad<sup>#</sup></b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	139,9	*	170,2		117,3	132,5	130,9	125,6

\* - nie zarejestrowano, # - nie tworzy się po alkirowaniu (pochodne otrzymano z odpowiednich soli 2-chloro-*N*-etylowych w reakcjach z azydkiem sodowym).

Poza tym ci sami autorzy stwierdzili, że pomiędzy przesunięciami chemicznymi  $^{13}\text{C}$  NMR odpowiednich jąder w formie tetrazolowej i azydkowej istnieją zdecydowane różnice. I tak jądro C5 jest silniej ekranowane w azydkach (o około 20 ppm) niż tetrazolach.

Zastąpienie grupy metinowej w pozycji 4, atomem azotu, w 1,3-tiazolu (**25**) (Rys. 3.11) powoduje wzrost stabilizacji formy azydkowej, chociaż wartość stałej równowagi tetrazol - azydek silnie zależy od użytego rozpuszczalnika [33]. Skripnik *et al.* [36] wykorzystali jedynie widma w podczerwieni do charakterystyki analogów **25** i stwierdzili, że w ciele stałym jedynie niepodstawiony związek oraz jego metylowa i etylowa pochodna występują jako formy tetrazolowe.

W układach **1** i **26** - **29** (Rys. 3.13) równowaga tetrazol - azydek w ogromnym stopniu zależy od elektroujemności atomu X. Jeśli X jest atomem siarki albo selenu to związki **1** i **26** w ciele stałym istnieją w formie tetrazolowej a w roztworach w stanie równowagi ze swoimi for-



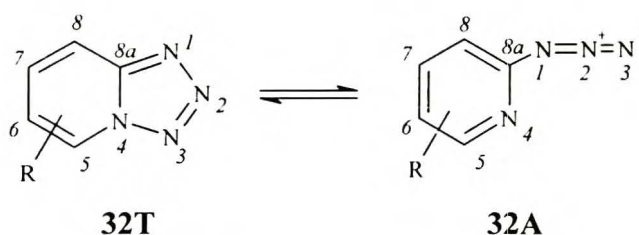
Rys. 3.13. Tautomeria tetrazol - azydek w skondensowanych benzoazolach.

mami azydkowymi. Zamiana siarki, na grupę sulfonową **27**, powoduje wzrost stabilizacji grupy azydkowej i unie-  
 możliwia zamykanie się azydku do tetrazolu [37]. Związki **28** i **29** z silnie elektroujemnymi atomami tlenu i azotu nie przejawiają w ogóle tendencji do współistnienia w roztworach w stanie równowagi z drugą formą i występują jedynie jako formy azydkowe. Kondensacja układu **24T** z fragmentem naftalenowym (związki **30** i **31**) powoduje jedynie zmniejszenie stabilności pierścienia tetrazolowego, w porównaniu z **1**. Jednocześnie pierścień tetrazolowy jest słabiej stabilizowany w związku **31T** niż w **30T**. Wy tłumaczyć to można tym, że pierścień naftotiazolu wykazują silniejszy charakter elektronoakceptorowy niż benzotiazol [38].

### 3.3.2 UKŁADY BICYKLICZNE ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ SZEŚCIOCZŁONOWY

#### 3.3.2.1 POCHODNE TETRAZOLO[1,5-*a*]PIRYDYNY

Najprostszy z układów, zawierający pierścień sześcioczłonowy, stanowi tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna **32**. W ciele stałym jak również w roztworach (w rozpuszczalnikach o różnej polarności) występuje ona w postaci tetrazolowej **T** [37,39]. W wyższych temperaturach **32T** może otwierać się do azydku **32A** (Rys. 3.14) i dawać reakcje charakterystyczne dla tego podstawnika.



Rys. 3.14. Tautomeria tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn.

Na przykład w wyniku termicznej cykloaddycji różnych pochodnych acetylenowych powstają 1,2,3-triazole, w reakcjach pirolizy można otrzymać 2-cyjanopirole a w reakcjach z fosfinami powstają fosfazeny [13].

Wprowadzenie do pierścienia pirydynowego grup o charakterze elektronoakceptorowym powoduje obniżenie stabilizacji pierścienia tetrazolowego i w roztworach może pojawić się forma azydkowa. Spośród znanych w literaturze pochodnych największą tendencją do tautomerizacji omawianego typu mają te z podstawnikami elektrono-akceptorowymi w pozycjach 5 i 6. Jednakże, również bardziej podstawione układy, szczególnie grupami elektronoakceptorowymi, mogą istnieć w stanie równowagi tetrazol - azydek.

Tabela 3.3. Wartości stałych równowagi tetrazol - azydek  $K_{T/A}$  ( $T=298K$ ) oraz zastosowane metody analityczne do badań podstawionych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn.

32	R	$K_{T/A}$			Literatura	Rodzaj badań
		$CDCl_3$	dmsO	TFA		
(1)	5-CH <sub>3</sub>	brak danych			[40]	UV/Vis
(2)	5-Cl	18,0	2,51	*	[41,42,39]	<sup>1</sup> H NMR, IR
(3)	5-CF <sub>3</sub>	∞	2,30	*	[43,44,45]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR
(4)	5-COOH	brak danych			[40]	UV/Vis
(5)	5-CH <sub>2</sub> COOH	brak danych			[40]	UV/Vis
(6)	6-CH <sub>3</sub>	0,0	0,0	0,0	[8,40,46]	UV/Vis, <sup>1</sup> H NMR
(7)	6-NO <sub>2</sub>	0,83	0,0	3,84	[11,47,39,48]	IR, UV/Vis, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(8)	6-CN	brak danych			[8]	IR
(9)	6-Br	0,0	0,0	*	[39]	IR, <sup>1</sup> H NMR
(10)	6-OH	brak danych			[49]	IR, UV/Vis
(11)	6-CF <sub>3</sub>	0,0	*	0,20	[43,44,45]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(12)	6-COOH	brak danych			[40]	UV/Vis

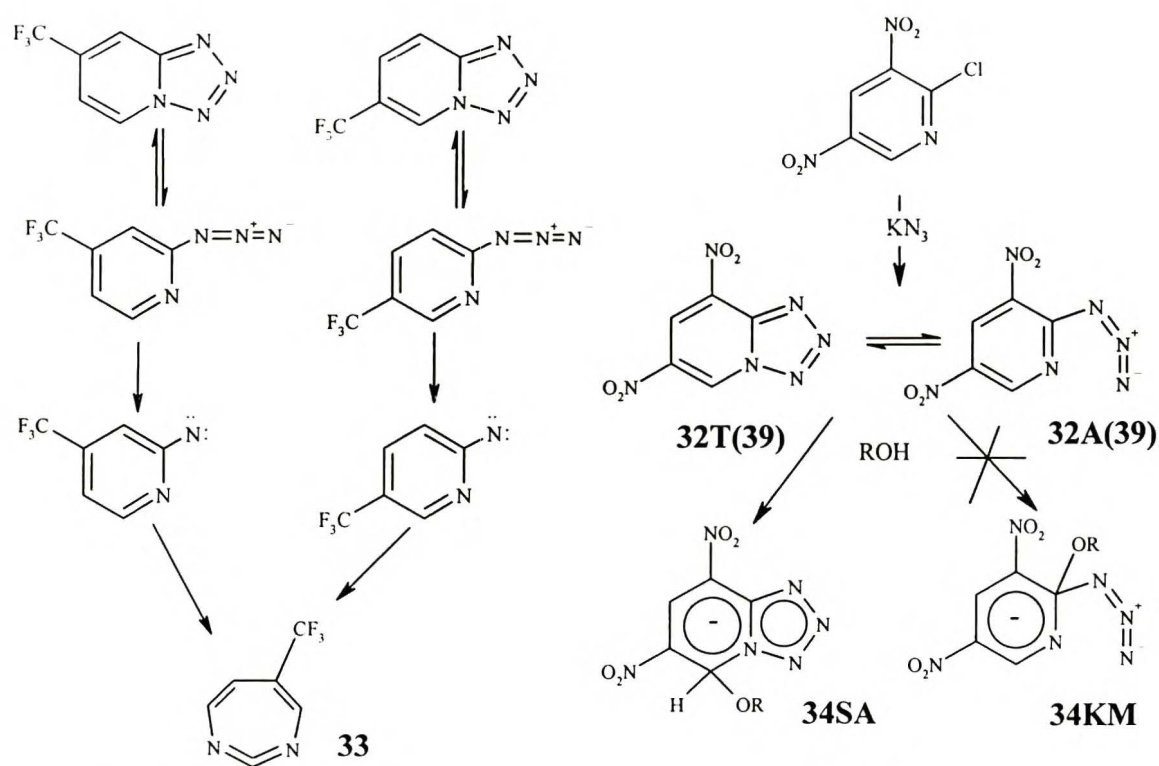


32	R	$K_{T/A}$			Literatura	Rodzaj badań
(13)	7-CH <sub>3</sub>	brak danych			[40]	UV/Vis
(14)	7-CF <sub>3</sub>	0,0	*	*	[43,44,45]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(15)	7-COOH	brak danych			[40]	UV/Vis
(16)	8-CH <sub>3</sub>	brak danych			[40]	UV/Vis
(17)	8-Cl	0,0	0,0	0,0	[42,50]	UV/Vis, IR, <sup>1</sup> H NMR
(18)	8-Br	brak danych			[50]	tylko synteza
(19)	8-I	brak danych			[50]	tylko synteza
(20)	8-CN	*	0,0	*	[42]	<sup>1</sup> H NMR
(21)	8-NO <sub>2</sub>	0,0	0,0	*	[42,47,48]	UV/Vis, IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(22)	8-COOH	0,0	0,0	0,0	[40,42]	UV/Vis, <sup>1</sup> H NMR
(23)	8-OH	brak danych			[49]	UV/Vis, IR
(24)	8-NH <sub>2</sub>	brak danych			[49]	UV/Vis, IR
(25)	8-CF <sub>3</sub>	0,0	*	*	[43,44,45]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(26)	8-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	brak danych			[42]	tylko synteza
(27)	5,6-N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,39	0,0	*	[48]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, X-ray, MS
(28)	5-CH <sub>3</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	brak danych			[40]	UV/Vis
(29)	5-CH <sub>3</sub> , 7-CF <sub>3</sub>	brak danych			[51]	IR
(30)	5-CF <sub>3</sub> , 7-CF <sub>3</sub>	∞	9,80		[43,44,45]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(31)	5-Ph, 7-CF <sub>3</sub>	brak danych			[51]	IR
(32)	5-(2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S), 7-CF <sub>3</sub>	brak danych			[51]	IR
(33)	5-N <sub>3</sub> , 8(6)-NO <sub>2</sub>	brak danych			[48]	IR, <sup>1</sup> H NMR, MS
(34)	5-COOH, 8-CH <sub>3</sub>	brak danych			[40]	UV/Vis
(35)	5-COOH, 8-COOH	brak danych			[40]	UV/Vis
(36)	6-CF <sub>3</sub> , 7-CF <sub>3</sub>	0,45	*	*	[43,44,45]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(37)	6-CH <sub>3</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	brak danych			[52]	tylko synteza
(38)	6-CH <sub>3</sub> , 8-NH <sub>2</sub>	brak danych			[53]	tylko synteza
(39)	6-NO <sub>2</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	∞	0,1	*	[42,48]	IR, UV/Vis, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(40)	6-Cl, 8-CF <sub>3</sub>	brak danych			[42]	tylko synteza
(41)	6-CF <sub>3</sub> , 8-CF <sub>3</sub>	0,31	*	*	[43,44]	IR, <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C NMR, MS
(42)	6-Cl, 8-Cl	brak danych			[45]	tylko synteza
(43)	6-COOH, 8-NO <sub>2</sub>	brak danych			[52]	IR
(44)	6-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	brak danych			[52]	IR
(45)	5-NH <sub>2</sub> , 6-NO <sub>2</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	*	0,01	*	[54]	<sup>1</sup> H NMR
(46)	5-Ph, 7-Ph, 8-CN	brak danych			[55]	IR
(47)	5-CH <sub>3</sub> , 7-Ph, 8-CN	brak danych			[55]	IR
(48)	5-CH <sub>3</sub> , 7-CH <sub>3</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	brak danych			[56]	IR, <sup>1</sup> H NMR
(49)	5-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub> , 7-CH <sub>3</sub> , 8-CN	435	0,68	1,16	[56]	IR, <sup>1</sup> H NMR
(50)	5-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub> , 7-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , 8-CN	18,52	0,15	1,82	[56]	IR, <sup>1</sup> H NMR

\* - stałej równowagi  $K_{T/A}$  w tym rozpuszczalniku nie określono.

Analiza danych w **Tabeli 3.3** pozwala stwierdzić, że tylko kilka związków grupy tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn **32** było w miarę dokładnie przebadanych pod kątem określenia  $K_{T/A}$  oraz charakterystyki spektralnej NMR. Niemniej z analizy widm IR w ciele stałym wynika, że tylko w przypadku związków **32(46)**, **32(49)**, **32(50)** [56] oraz dwóch pochodnych trifluorometylowych **32(3)** i **32(30)** [43] obserwuje się pasma drgań asymetrycznych grupy azydkowej (2100 cm<sup>-1</sup>). Świadczy to o tym, że poprzednio wymienione związki, przynajmniej częściowo, istnieją w for-

mie azydkowej. Należy zwrócić uwagę na prace Evansa *et al.* [44] oraz Lowe-Ma *et al.* [48], w których autorzy, wykorzystując różne metody spektroskopowe, opisali i opracowali wyniki badań dla pochodnych trifluorometylowych oraz nitrowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny. Położenie oraz liczba grup trifluorometylowych w pierścieniu pirydynowym w bardzo różny sposób wpływa na równowagę tetrazol - azydek (**Tabela 3.3**). Tak więc grupa trifluorometylowa w pozycjach 5 **32(3)** oraz 5,7 **32(30)** wpływa silnie destabilizująco na trwałość pierścienia tetrazolowego i w roztworze CDCl<sub>3</sub> występuje jedynie forma azydkowa. Obecność tych samych grup w pozycjach 6,7 **32(36)** oraz 6,8 **32(41)** wywołuje słabszą destabilizację pierścienia tetrazolowego i tym samym, w roztworze istnieją obie formy tautomeryczne, przy czym działanie destabilizujące jest silniejsze w pierwszym przypadku (podstawienie 6,7). Pochodne z jednym podstawnikiem CF<sub>3</sub> w pozycjach odpowiednio: 6, 7 i 8 nie mają tendencji do tautomeryzacji tetrazol - azydek w rozpuszczalnikach aprotycznych. Związki z grupami CF<sub>3</sub> posłużyły Wentrupowi *et al.* [44] do badań temperaturowych przegrupowań trifluoro-2-azydopirydyn, w wyniku których powstają 1,3-diaza-cyklohepta-1,2,4,6-tetraeny **33** (**Rys. 3. 15**). Przy tej okazji Wentrup [43], a wcześniej Kanematsu [39], stwierdzili, że proces przejścia tetrazolu w azydek jest reakcją endotermiczną, i że za istnienie formy azydkowej jest odpowiedzialny efekt entropowy. Wartości obu parametrów  $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$  zmieniają się odpowiednio w zakresach: 13 - 30 kJ/mol oraz 50 - 60 J/mol•K [43].



**Rys. 3.15.** Przykłady niektórych reakcji związanych z tautomerią tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny.

Pochodne z grupami nitrowymi w pozycjach 6 **32(7)**, 6,8 **32(39)** oraz pochodna furoksanowa **32(27)** istnieją w roztworach mało polarnych rozpuszczalników ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) w stanie równowagi z formą azydkową, przy czym najslabsze oddziaływanie destabilizujące formę tetrazolową wykazuje ugrupowanie furoksanowe. Pochodna 8-nitro **32(21)**, jak sugerują Lowe-Ma *et al.* [48], w ogóle nie ma tendencji do istnienia w formie azydkowej, bez względu na użyty do badań rozpuszczalnik. Z punktu widzenia reaktywności pochodna **32(39)** zawierająca dwie silnie elektronoakceptorowe grupy nitrowe wykazuje silne własności elektrofilowe w reakcjach z odczynnikami nukleofilowymi. Lowe-Ma *et al.* [48] zasugerowali możliwość tworzenia kompleksu Meisenhamera **34KM** (Rys. 3.15) jako produktu pośredniego w reakcji 2-chloro-3,5-dinitropyrydyny z azydkiem potasowym a Filatov *et al.* [57] stwierdzili, że w wyniku poprzednio wymienionej reakcji przeprowadzonej w obecności alkoholi otrzymuje się trwałe krystaliczne sole typu  $\sigma$ -adduktów **34SA**. Wniosek ten poparli wykonując badanie krystalograficzne dla adduktu **34** ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) (Rys.3.15).

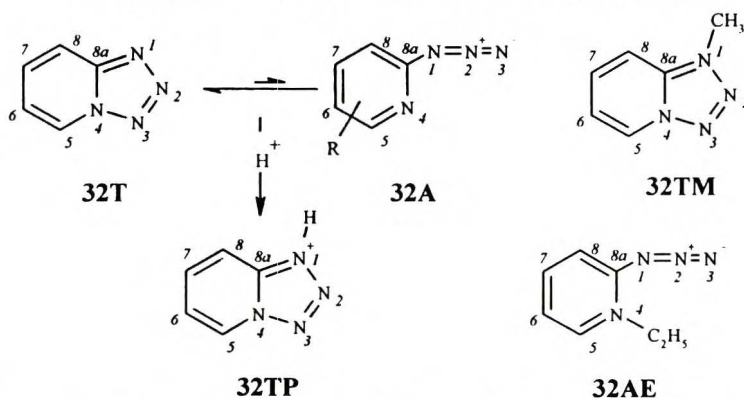
Bardzo ciekawym okazało się również badanie wpływu kwasów na równowagę tetrazol - azydek w pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **32**. Jak wynika z rozważań z poprzedniego rozdziału (3.3.1) kwasy, użyte jako rozpuszczalniki, powinny powodować przesunięcie równowagi tetrazol - azydek w stronę formy azydkowej aczkolwiek nie jest tak zawsze. Tylko w przypadku związku **32(7)** w TFA przeważa forma azydkowa. Dla związków **32(11)**, **32(49)** oraz **32(50)** stałe równowagi tetrazol - azydek są w zakresie 0,20 - 1,82, zaś pochodne **32(6)**, **32(17)** i **32(22)** w ogóle nie mają tendencji do otwierania pierścienia tetrazolowego. Oznacza to, że tylko silny wzrost „elektronoakceptorowości” pierścienia na skutek obecności silnie elektronoakceptorowych podstawników jest czynnikiem, który powoduje osłabienie wiązania N3-N4 i otwieranie tetrazolu. Systematycznym badaniom wpływu kwasu na równowagę tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **32** nie poświęcono w literaturze zbyt wiele uwagi i dlatego w części BADANIA WŁASNE wiedza ta zostanie uzupełniona.

Wykorzystując metodę  $^{13}\text{C}$  NMR Claramunt *et al.* [35] określili efekty protonowania i alkilowania dla niepodstawionej tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **32T** a Wiench *et al.* [58] scharakteryzowali ten związek również od strony rezonansu  $^{15}\text{N}$  (Tabela 3.4).

Rozpuszczenie tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **32T** w TFA, w przeciwieństwie do pochodnych tiazolotetrazoli **24T/A**, powoduje jedynie protonowanie formy tetrazolowej. Efekty obserwowane w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR są spójne z wynikami dla metylowej pochodnej **32TM** i przedstawiają się następująco: silny wzrost ekranowania jąder C8a oraz C8 (o około 5 - 8 ppm) i efekty odsłaniania dla jąder C7, C6 i C5 odpowiednio o około: 8, 3 i 4 ppm. Najsilniej jednak widać efekty protonowania w przypadku widm  $^{15}\text{N}$  NMR bowiem po protonowaniu bardzo silnie wzrasta przesłanianie jądra, o około 100 ppm, sprotonowanego atomu azotu N1.

Rozwinięcie tematyki związanej z alkilowaniem tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn **32** oraz wpływem odczynników alkilujących na równowagę tetrazol - azydek zostanie zaprezentowane w rozdziale 6.1.

**Tabela 3.4.** Przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz jej protonowanej i metylowanej formy [35,58].



	C8a	C8	C7	C6	C5	N1	N2	N3	N4
<b>32T</b>	148,1	115,1	132,9	117,2	125,3	-67,8	+18,3	-31,8	-128,3
<b>32TP</b>	140,2	110,9	140,6	120,3	129,9	-161,3	-13,5	-34,9	-131,3
<b>32TM</b>	#	112,5	144,4	123,6	130,7	*	*	*	*
<b>32AE</b>	153,8	119,8	144,9	124,3	148,6	*	*	*	*

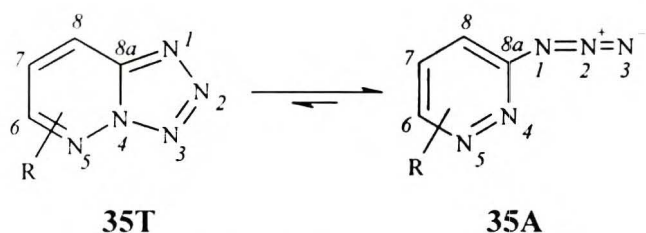
# - nie obserwowano, \* - nie zarejestrowane.

Powyższa, ograniczona zresztą, analiza wpływu podstawników na równowagę tetrazol - azydek stała się możliwa dzięki zastosowaniu reguł pozwalających określić różnice w widmach NMR pomiędzy formą azydkową i tetrazolową. Jak wspomniałem w rozdziale 3.2 Denisov *et al.* [18] przeprowadzili dogłębną analizę parametrów spektralnych dla kilku pochodnych tetrazoloazyn oraz ich form azydkowych. Wynika z niej, że jądra protonów w formach tetrazolowych związków są słabiej ekranowane niż w formach azydkowych a jądra węgla C5, C7 i C8a są, w tetrazolach, silniej ekranowane niż w formach azydkowych. Ponadto zamknięcie azydku do formy tetrazolowej w pochodnych azyn powoduje wzrost stałych sprzężenia  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  na wszystkich atomach węgla.

Pozostałe związki wymienione w Tabeli 3.3 stanowią ogromną grupę pochodnych, które wymagają bardziej wnikliwej analizy. Niektóre z nich będą bardziej szczegółowo omówione w rozdziale 6.1, który jest poświęcony systematycznym badaniom równowagi tetrazol - azydek.

### 3.3.2.2 POCHODNE TETRAZOLO[1,5-*b*]PIRYDAZYNY

Tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyna **35** jak i jej pochodne istnieją w ciele stałym w postaci tetrazolowej [1,2,3,13] (**Rys. 3.16**). Struktura krystalograficzna **35** potwierdza jej płaską, cykliczną

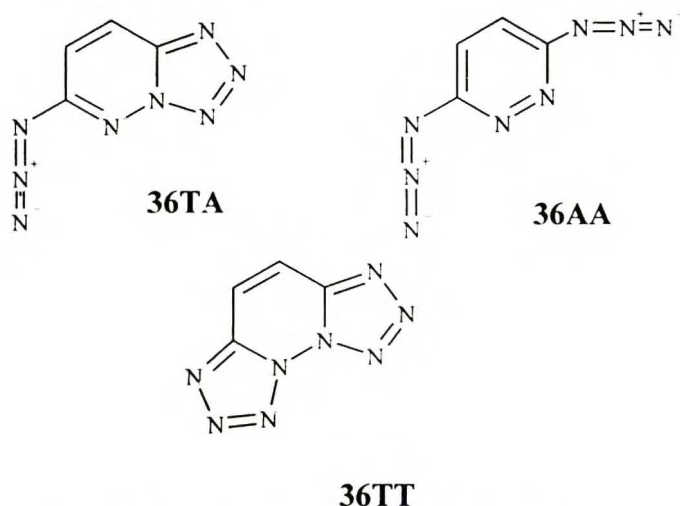


**Rys. 3.16.** Tautomeria tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny.

budowę i lokalizację wiązań w cząsteczce [59]. Otwarcie pierścienia może jednak nastąpić na skutek elektronoakceptorowego oddziaływania podstawników, (np.: utlenienie związku **35** powoduje powstanie *N*-tlenku 3-azydopirydazyny [60]).

Również obecność w pierścieniu pirydazynowym podstawników elektronoakceptorowych i jednoczesne działanie silnych kwasów powoduje, w wielu przypadkach, że pierścień tetrazolowy otwiera się do azydku [61]. Wprowadzenie w pozycję 6 grupy azydkowej (związek **36**) stwarza, przynajmniej potencjalnie, możliwość nowego, bogatszego układu tautomerycznego (**Rys. 3.17**).

W ciele stałym, stwierdzono istnienie jedynie formy **TA** [62], natomiast z badań Stanovnika i Tišlera [63] wynika, że pochodna **36TA** ulega izomeryzacji w dmsu w podwyższonej temperaturze do nowego izomeru (pierwotnie

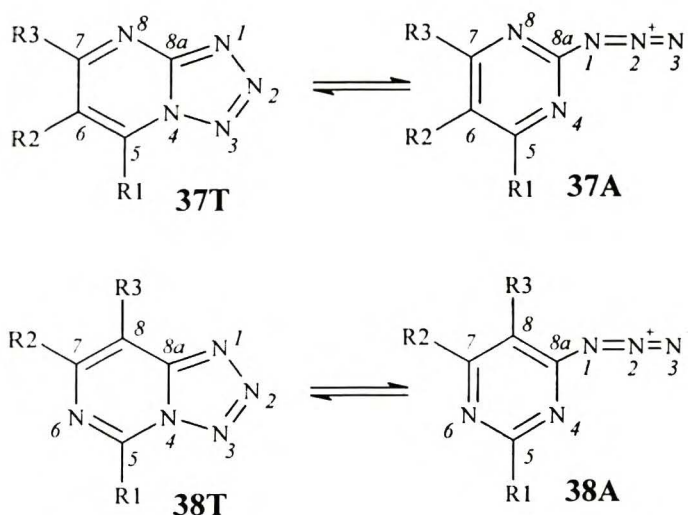


**Rys. 3.17.** Trzy możliwe formy tautomeryczne 6-azydotetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny.

istniejąca grupa azydkowa zamyka się do tetrazolu, zaś ugrupowanie tetrazolowe otwiera się do azydku). W żadnej z dotychczasowych prac [64] nie stwierdzono w roztworach ani formy diazydkowej **36AA** ani formy tricyklicznej **36TT**. Wykazano za to, że pochodne tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny mogą ulegać reakcji redukcji [65], reagują z odczynnikiem Grignarda [66] oraz z dipolarofilami bez naruszenia pierścienia tetrazolowego [64].

Protonowaniem, które z reguły prowadzi do otwartej formy azydkowej, w tym również związku **35**, zajęli się Downing *et al.* [67]. Wykorzystując magnetyczny dichroizm kołowy określili miejsce protonowania dla kilkunastu azoloazyn. Na podstawie zmian krzywych CD pomiędzy roztworami w etanolu i etanolu z dodatkiem 4*N* HClO<sub>4</sub> oraz obliczeń INDO/S składowej B pasma L (przed i po protonowaniu) stwierdzili, że najbardziej prawdopodobnymi miejscami protonowania tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny **35** są atomy N1 oraz N5.

### 3.3.2.3 POCHODNE TETRAZOLOPIRYMIDYN



Rys. 3.18. Równowaga tetrazol - azydek pochodnych tetrazolopirymidyn 36 i 37.

Zastąpienie w cząsteczce tetrazolopirymidyny 32T atomu węgla atomem azotu, odpowiednio w pozycjach 8 albo 6, prowadzi do układów 37 i 38 (Rys. 3.18), które w ciele stałym występują w postaci bicyklicznej, natomiast w roztworach można obserwować mieszaninę obu tautomerów A i T. W przypadku tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny 37 podstawniki elektronodonorowe w pozycji 5 i 7 stabilizują formę tetrazolową natomiast elektronoakceptorowe, np.:

atom chloru w pozycji 5 izomeryczną formę azydkową (Tabela 3.5). Widać więc, że stabilizacja formy tetrazolowej w związkach 37(2 - 5), w CDCl<sub>3</sub>, zależy od podstawników i rośnie w szeregu: Cl << CH<sub>3</sub> < SCH<sub>3</sub> < OCH<sub>3</sub> [46].

Tabela 3.5. Stałe równowagi tetrazol - azydek K<sub>T/A</sub> pochodnych tetrazolo[1,5-*a*] (37) oraz tetrazolo[1,5-*c*]pirymidyny (38) [46].

	R1	R2	R3	K <sub>T/A</sub> (CDCl <sub>3</sub> )	K <sub>T/A</sub> (dmso)	K <sub>T/A</sub> (TFA)
<b>37</b>						
(1) <sup>a</sup>	H	H	H	∞/4,88 <sup>c</sup>	0,07	∞
(2) <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0,33/0,22 <sup>d</sup>	0,00	∞
(3)	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	0,10	0,00	0,04/∞*
(4)	CH <sub>3</sub>	H	SCH <sub>3</sub>	0,25	0,00	3,00/∞*
(5)	CH <sub>3</sub>	H	Cl	11,00	0,15	#
(6) <sup>c</sup>	H	CH <sub>3</sub>	H	2,70	0,06	#
(7) <sup>c</sup>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0,59	0,06	#
(8) <sup>c</sup>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0,56	0,08	#
(9) <sup>c</sup>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0,25	0,05	#
(10) <sup>c</sup>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	0,85	0,08	#
<b>38</b>						
(1)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0,00	0,00	∞
(2)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	0,00	0,00	∞
(3)	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	∞	∞	#
(4)	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5,00	1,00	∞

\* - po pół godziny w temperaturze 65°C, # - nie określono, \$ - w temperaturze 50°C,

a - ΔH° (dmso) = 21,4±0,4 kJ/mol, b - ΔH° (CDCl<sub>3</sub>) = 28,5±2,0 kJ/mol,

c - stałe K<sub>T/A</sub> według [16], d - stała K<sub>T/A</sub> według [68].

Z kolei zamiana protonu, w pozycji 6, na kolejne grupy alkilowe (od metylu do *i*-propylu, związku **37(6 - 9)**) powoduje wzrost stabilizacji formy tetrazolowej.

**Tabela 3.6.** Parametry spektralne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR formy azydkowej i tetrazolowej 6-*n*-butylo-tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny **37(10)\*** [16].

	<b>T</b>	<b>A</b>
<b>H5</b>	9,37 (2,5)	8,67
<b>H7</b>	9,72 (3,0)	8,67
<b>C5</b>	131,9 (193,1; 6,3)	159,4 (180,2; 5,4)
<b>C6</b>	129,0 (3,4)	132,2
<b>C7</b>	161,9 (185,5; 5,4)	159,4 (180,2; 5,4)
<b>C8a</b>	154,4 (14,9; 3,4)	160,2 (12,2)
<b>N1</b>	-65,0	-266,0
<b>N2</b>	-28,0	-137,1
<b>N3</b>	+27,3	-138,3
<b>N4</b>	-138,4	-107,1 (11,5)
<b>N8</b>	-99,4 (12,0)	-107,1 (11,5)

\* - dla uproszczenia nie podałem przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  dla grupy *n*-butylowej, w ( ) wartości stałych sprzężenia H-H i H-C,

wzrost stężenia formy tetrazolowej przy przejściu od  $\text{CDCl}_3$  do dmsu. wania jąder  $^{13}\text{C}$  w pozycjach 5 i 6 (najsilniejszy efekt dla jądra C5 ( $\Delta\delta$ ) około 28 ppm) oraz zdecydowanym osłabieniem ekranowania jąder N1 ( $\Delta\delta = 200$  ppm), N2 ( $\Delta\delta = 110$  ppm), N3 ( $\Delta\delta = 160$  ppm). Najmniejszy efekt i o odwrotnym kierunku zanotowano dla jądra N4 ( $\Delta\delta = -30$  ppm).

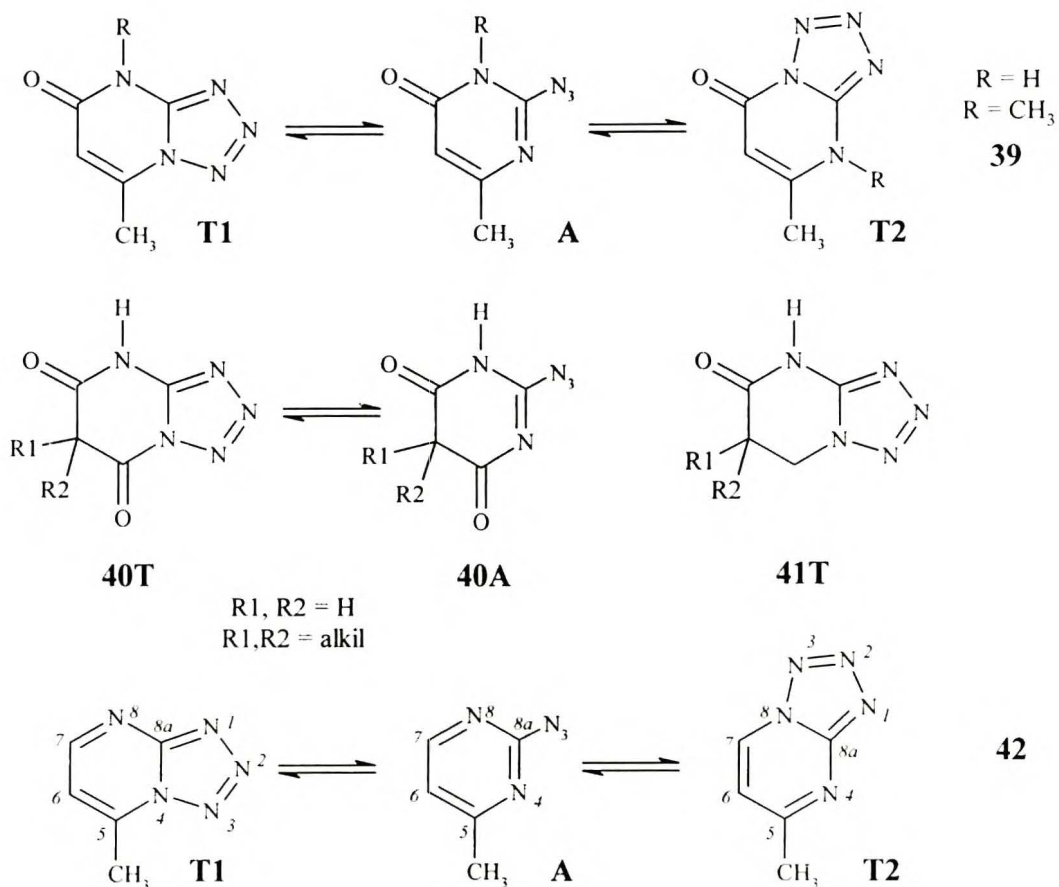
Obecność w szkielecie pirymidynowym grupy karbonylowej (związek **39**, R = H) stwarza możliwość istnienia bardziej złożonego układu równowagowego (**Rys. 3.19**). W roztworach obserwowano jedynie dwie formy tetrazolowe **T1** i **T2**. Zastąpienie protonu na azocie grupą metylową eliminuje formę **T2**, natomiast w roztworze TFA pojawia się forma azydkowa, której zawartość, w mieszaninie równowagowej, oszacowano na około 10% [68]. Jeśli do pierścienia wprowadzi się drugą grupę karbonylową (**40**) to, w zależności od podstawników R1 i R2, obserwowano albo formę tetrazolową **T** (R1, R2 stanowią grupy alkilowe) [69] albo azydkową **A** (R1 = R2 = H) [41]. Z kolei zastąpienie grupą metylenową jednej z grup karbonylowych w związku **40** (R1 = R2 = H) powoduje zamykanie pierścienia tetrazolowego w taki sposób, że grupa azydkowa oddziałuje z atomem azotu bardziej oddalonym od pozostałej grupy karbonylowej **41T** [70].

Pochodna **42** (**Rys. 3.19**), podobnie jak **39**, może istnieć w postaci trzech tautomerów walencyjnych **T1**, **T2** i **A**, a stosunek ich zawartości zmienia się w zależności od polarności rozpuszczalnika (**Tabela 3.7**). W niepolarnym  $\text{CCl}_4$  dominującym tautomerem jest azydek **A**, podczas gdy w dmsu przeważa 5-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirymidyna **T1** [71]. Indukcyjnie donorowy

Jedynie w przypadku grupy *n*-butylowej **37(10)** następuje zachwianie tej tendencji i niewielki wzrost  $K_{\text{T/A}}$  w porównaniu ze związkami **37(6 - 9)**. Porównanie wartości stałych równowagi  $K_{\text{T/A}}$  wybranych pochodnych, wskazuje na silny wzrost stężenia formy tetrazolowej przy przejściu od  $\text{CDCl}_3$  do dmsu.

Dla pochodnej **37(10)** poraz pierwszy podano pełną charakterystykę spektralną NMR (**Tabela 3.6**) [16]. Zamknięcie formy azydkowej do tetrazolowej objawia się osłabieniem ekranowania jąder wodoru, wzrostem ekranowania

charakter grupy metylowej zwiększający gęstość elektronową na atomie azotu N4 powoduje, że trwalszą okazuje się być forma **T1**.



**Rys. 3.19.** Równowaga tetrazol - azydek w oksopochodnych pirymidyny oraz 2-azydo-4-metylo-pirymidynie, dla **42T2** i **42A** - zastosowałem numerację niezgodną z konwencją IUPAC.

Jeszcze bardziej złożone układy stanowią pochodne **6**, **7** i **8** (**Rys.3.6**) bowiem wprowadzenie drugiej grupy azydkowej lub pozbawienie symetrii 2-azydopirymidyny **37A(1)** daje możliwość tworzenia się czterech różnych form tetrazolowo-azydkowych (**TT**, **AT**, **TA**, **AT\*** - **Rys. 3.6**). W zależności od użytego do badań rozpuszczalnika w widmach <sup>1</sup>H NMR obserwuje się różne zawartości odpowiednich tautomerów (**Tabela 3.7**), chociaż w ciele stałym pochodna **6** występuje jedynie jako forma **TA** [72]. Porównanie parametrów spektralnych <sup>1</sup>H oraz <sup>13</sup>C NMR (przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia H-C) (**Tabela 3.8**) otrzymanych dla trzech tautomerów w układzie **6** z tymi dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny i tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny oraz ich tautomerów azydkowych pozwala stwierdzić, że w roztworach występują formy **AA**, **TA** oraz **TT**. W szeregu 2,4-diazydopirymidyn najpierw zamyka się grupa azydkowa w pozycji 2 (forma **TA**) a następnie, ze wzrostem polarności rozpuszczalnika, pojawia się forma ditetrazolowa **TT** (**Rys.**



3.6). W tym samym szeregu wzrasta ekranowanie odpowiednich jąder węgla, szczególnie C5, C7 i C8a oraz wartości stałych sprzężenia  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$ .

Wprowadzenie do cząsteczki 2,4-diazydopirymidyny 6AA grupy metylowej w pozycję 6 (związek 8) działa silniej stabilizująco na formę TA niż ta sama grupa w pozycji 5 (7). Ta ostatnia w pozycji 5 wykazuje tylko nieznaczny wpływ na równowagę tetrazol - azydek w porównaniu z niepodstawionym związkiem 6.

**Tabela 3.7.** Udział procentowy poszczególnych form tetrazolowo-azydkowych w złożonych układach: 6 - 8, 9, 37(1), 42.

Układ		CDCl <sub>3</sub>	dmsO	Literatura	Układ		CDCl <sub>3</sub>	dmsO	Literatura
6	AA	88	5	[18,72]	8	AA	47	2	[71]
	AT	-----	-----			AT	-----	-----	
	AT*	-----	-----			AT*	-----	-----	
	TA	12	58			TA	53	83	
	TT	-----	37			TT	-----	15	
9	AA	97	27	[18,72]	7	AA	82	3	[71]
	TA	3	73			AT	-----	-----	
37(1)	A	79	4	[18]		AT*	-----	-----	
	T	21	96			TA	18	40	
42	T1	44	70	[71]		TT	-----	57	
	A	45	2						
	T2	11	28						

**Tabela 3.8.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}^*$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz stałe sprzężenia  $^1\text{H}-^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  dla związków 6, 9 oraz 37(1), T = 295K [18,72].

	6AA <sup>a</sup>	6TA <sup>b</sup>	6TT <sup>b</sup>		9AA <sup>a</sup>	9TA <sup>b</sup>		37A(1) <sup>a,d</sup>	37T(1) <sup>b,c</sup>
H5	8,60	9,65	9,58	H5	8,66	10,26	H5	8,77	9,81
H6	6,90	7,19	8,26	H8	6,25	7,79	H6	7,37	7,68
$^3\text{J}(\text{H5}-\text{H6})$	5,46	7,32	7,83	$^5\text{J}(\text{H5}-\text{H8})$	1,07	1,41	H7	8,77	9,21
C8a	162,1	154,1	145,0	C8a	163,6	150,9	C8a	162,4	154,4
$^3\text{J}(\text{C8a}-\text{H5})$	13,4	3,9	4,6	$^3\text{J}(\text{C8a}-\text{H5})$	11,1	3,5	$^3\text{J}(\text{C8a}-\text{H7})$	12,5	15,0
C7	164,0	162,4	149,4	C8	98,9	95,3	$^3\text{J}(\text{C8a}-\text{H5})$	12,5	3,2
$^3\text{J}(\text{C7}-\text{H5})$	8,3	8,4	9,4	$^1\text{J}(\text{C8}-\text{H8})$	173,2	180,2	C7	159,2	159,8
$^2\text{J}(\text{C7}-\text{H6})$	*	*	3,0	C7	163,6	151,7	$^1\text{J}(\text{C7}-\text{H7})$	182,7	188,8
C6	106,5	106,7	103,5	$^3\text{J}(\text{C7}-\text{H5})$	11,1	11,4	C6	117,0	113,3
$^1\text{J}(\text{C6}-\text{H6})$	173,4	179,6	184,6	C5	158,2	140,9	$^1\text{J}(\text{C6}-\text{H6})$	170,3	176,5
$^2\text{J}(\text{C6}-\text{H5})$	7,9	3,8	4,1	$^1\text{J}(\text{C5}-\text{H5})$	205,8	225,3	C5	159,2	135,1
C5	160,0	136,7	130,2				$^1\text{J}(\text{C5}-\text{H5})$	182,7	197,7
$^1\text{J}(\text{C5}-\text{H5})$	183,1	198,5	201,8						
$^2\text{J}(\text{C5}-\text{H6})$	2,9	3,7	3,5						

\* - przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  NMR oraz stałe sprzężenia H-H w dmsO, a - w CDCl<sub>3</sub>, b - w dmsO, c, w acetonie, d -  $^3\text{J}(\text{H6}-\text{H7})$ : 4,90, e -  $^3\text{J}(\text{H5}-\text{H6})$ : 6,92,  $^3\text{J}(\text{H6}-\text{H7})$ : 4,12,  $^4\text{J}(\text{H5}-\text{H7})$ : 1,76 Hz.

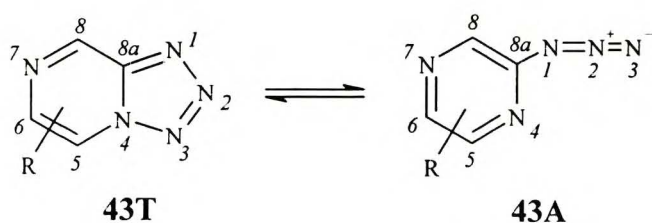
Już pierwsze badania z wykorzystaniem metod IR oraz  $^1\text{H}$  NMR pozwoliły stwierdzić, że pierścień tetrazolowy w **37** jest nieco bardziej stabilizowany niż w **38** [12,73] niemniej niepodstawiona tetrazolo[1,5-*c*]pirymidyna **38** istnieje głównie w postaci tetrazolowej.

W przeciwieństwie do dotychczas omówionego wpływu charakteru podstawników na równowagę tetrazol - azydek, wprowadzenie w pozycje 5 i 7 układu **38** podstawników elektrodonorowych ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ) powoduje przesunięcie równowagi w stronę formy azydkowej (**Tabela 3.5**). Wprowadzenie w pozycję 8 grupy aminowej albo metylowej (**Rys. 3.18**) również powoduje destabilizację pierścienia tetrazolowego a ugrupowanie tetrazolowe jest bardziej stabilne w związku **38T(1)** niż **38T(2)**. Jeśli w pozycji 7 istnieje druga grupa azydkowa (**9**, **Rys. 3.6**), to jej obecność powoduje, że trwałość pierścienia tetrazolowego jest mniejsza niż w związku **37(1)** (**Tabela 3.7**). W widmach  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR obserwuje się podobne tendencje jak dla **37T(1)** i **6** (**Tabela 3.8**).

W przypadku obu typów pochodnych tetrazolopirymidyny **37** i **38** obecność kwasów sprzyja otwieraniu pierścienia tetrazolowego chociaż pierwotnie może dochodzić do jego protonowania a następnie tworzenia się protonowanej formy azydkowej. Poza nielicznymi przypadkami właściwie w literaturze [12,17,46] brak jest informacji na temat protonowania i alkilowania, a przede wszystkim, wykorzystania rezonansu  $^{14}\text{N}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR w badaniach pochodnych tetrazolopirymidyn **37** i **38**.

### 3.3.2.4 POCHODNE TETRAZOLO[1,5-*a*]PIRAZYNY

Dla podstawowego w tej klasie związku **43**, w ciele stałym, nie obserwuje się formy azydkowej [74]. W rozpuszczalnikach stosunkowo słabo polarnych ( $\text{CDCl}_3$ ) równowaga tetrazol



**Rys. 3.20.** Tautomeria tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirazyiny.

- azydek jest silnie przesunięta w stronę formy bicyklicznej **T**, podczas gdy w TFA obie formy występują w porównywalnych ilościach [46]. Wprowadzenie do cząsteczki **43** dwóch grup fenylowych w pozycje 5 i 6 powoduje, że w mieszaninie obu tautomerów w  $\text{CDCl}_3$  wzrasta

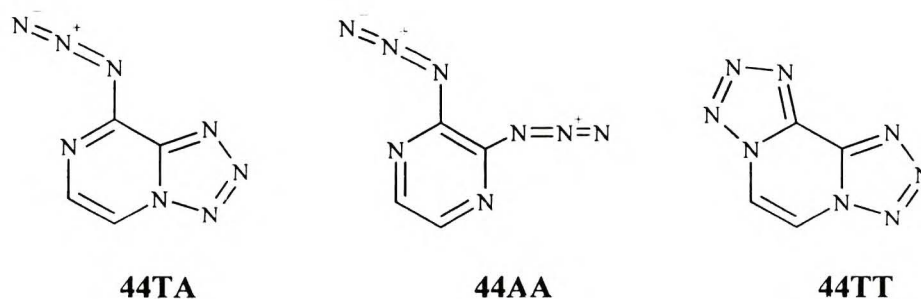
stężenie formy azydkowej [75]. Z kolei 7N-tlenek istnieje w ciele stałym w formie tetrazolowej, zaś w roztworach pojawiają się obie formy tautomeryczne [76]. Podstawniki halogenowe w pozycji 5 ( $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ) powodują silną destabilizację formy tetrazolowej (podobnie jak w przypadku chloropochodnej tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **32(2)**) i w roztworach chloroformowych związki te

**Tabela 3.9.** Stałe równowagi  $K_{T/A}$  tetrazol - azydek pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirazyny **43**.

R	CDCl <sub>3</sub>	dmsO	TFA	Literatura
H	0,11	0,0	1,2/∞	[46]
7-O*	19,0	0,0	∞	[76,77]
5-Cl	∞	a	a	[77]
5-Cl, 7-O	∞	a	a	[77]
5-Br	∞	a	a	[77]
5-Br, 7-O	∞	a	a	[77]
5-Ph, 6-Ph	0,30	a	a	[75]
8-Cl	0,0	a	a	[77]
8-NH <sub>2</sub>	a	0,0	a	[77]

\* -  $K_{T/A}$  (metanol) = 0,33, a - nie określono.

staje się bogatszy (**Rys 3.21**). Jednak badania Krivopalova *et al.* [78] układu **44** metodami IR oraz <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR pozwoliły wykluczyć możliwość tej równowagi. W ciele stałym i w roztworach obserwuje się jedynie formę ditetrazolową **44TT**.

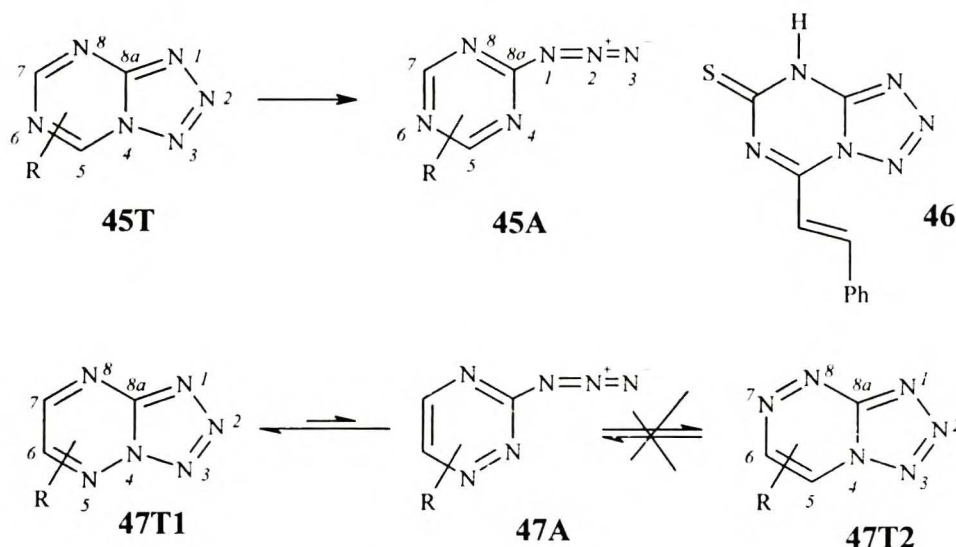


**Rys. 3.21.** Możliwe formy tautomeryczne 2,3-diazydopirazyny **44AA**.

### 3.3.2.5 POCHODNE TETRAZOLOTRIAZYN

Destabilizacja formy tetrazolowej azydo-1,3,5-triazyny **45A** jest na tyle silna, że związki tego typu występują jedynie w postaci azydkowej, np.: 2,4,6-triazydo-1,3,5-triazyna. Nawet wprowadzenie podstawników elektronodonorowych (grupy metoksyłowe i inne) nie powoduje zamknięcia pierścienia tetrazolowego [79]. Jedynie w przypadku związku **45A** z podstawnikiem morfolinowym w pozycji 7 obserwowano 15% formy tetrazolowej **45T** w dmsO [80] w temperaturze pokojowej. Stabilny pierścień tetrazolowy powstawał w wyniku reakcji 5-aminotetrazolu z izocyjanianem cynamyłowym (związek **46**). W przeciwieństwie do azydo-1,3,5-triazyny **45A**, 3-azydo-1,2,4-triazyny **47** występują w formie tetrazolowej [81], chociaż forma azydkowa jest również obecna w roztworach w chloroformie [75,82]. Widma IR oraz <sup>1</sup>H NMR produktów reakcji pochodnych hydrazynowych 1,2,4-triazyny z azotynem sodowym w środowisku kwaśnym

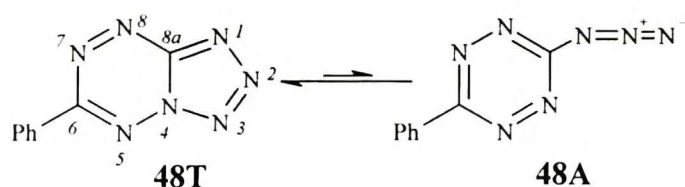
wykonane tuż po reakcji wykazywały obecność charakterystycznego pasma drgań asymetrycznych oscylatora azydowego około  $2120\text{ cm}^{-1}$  oraz pasm drugiej formy tautomerycznej.



**Rys. 3.22.** Równowaga tetrazol - azyd pochodnych tetrazolotriazyn.

Ponowna rejestracja widm po upływie 50 minut pozwoliła stwierdzić obecność jedynie formy bicyklicznej. W przypadku związku **47** i jego pochodnych istnieje możliwość bardziej złożonej równowagi tautomerycznej (**Rys. 3.22**). Aby przynajmniej częściowo rozstrzygnąć ten problem, Goodman *et al.* [81] wykonali badania krystalograficzne dla pochodnej **47** zawierającej jako podstawnik grupę 4-chlorofenyłową. Wyniki badań wskazały jednoznacznie, że związek otrzymany z 3-hydrazyno-5-(4-chlorofenylo)-1,2,4-triazyny ma budowę cykliczną **47T1**. Stefaniak *et al.* [83] oraz Jaźwiński *et al.* [84] podali charakterystykę spektralną tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny **47T1** w dms, potwierdzając jej bicykliczną budowę.

### 3.3.2.6 POCHODNE TETRAZOLOTETRAZYN



**Rys. 3.23.** Równowaga tetrazol - azyd tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4,5]tetrazyny

Z opisanych w literaturze pochodnych tetrazolotetrazyn należy wymienić związek **48**, który w ciele stałym oraz w roztworach o małej polarności występuje jako forma azydowa [85]. Wzrost polarności rozpuszczalnika powoduje to, że w roztworze pojawia się

również forma tetrazolowa **48T**. Np.: w roztworze dimetyloformamidu, po ośmiu godzinach od rozpuszczenia, mieszanina równowagowa zawiera około 80% formy tetrazolowej.

### 3.4 WPŁYW ŚRODOWISKA NA SKŁAD MIESZANIN TAUTOMERYCZNYCH

#### 3.4.1 CHARAKTER ROZPUSZCZALNIKA

Do badań równowag tetrazol - azydek opisanych w poprzednim rozdziale użyto kilku polarnych i niepolarnych rozpuszczalników. Jak wspomniałem kilkakrotnie podczas omawiania tych najprostszych układów polarność rozpuszczalnika ma duży wpływ na równowagę w układzie. Rozpuszczenie skondensowanych tetrazoli, bardzo często ale nie zawsze, jest związane z otwieraniem pierścienia tetrazolowego. Obniżenie polarności rozpuszczalnika destabilizuje formę bicykliczną i powoduje całkowitą albo przynajmniej częściową tautomeryzację do azydku. Jeśli rozpuszczalnik oddziałuje ze skondensowanym układem (kwas trifluorooctowy (TFA) albo inne kwasy) to najczęściej dochodzi do protonowania formy tetrazolowej albo do otwarcia tetrazolu z jednoczesnym protonowaniem obu form tautomerycznych [1]. Jednak dokładnemu opisowi wpływu kwasów na równowagę tetrazol - azydek, w układach zawierających różne podstawniki w pięcio- i sześcioczłonowych pierścieniach skondensowanych z fragmentem tetrazolowym, poświęcono stosunkowo niewiele uwagi.

W większości omawianych przeze mnie w rozdziale 3.3 przypadków, przeprowadzono badania z użyciem dwóch najwyżej trzech rozpuszczalników. Analizując wartości stałych równowagi tetrazol - azydek dla przebadanych układów można przyjąć, że czterochlorek węgla, chloroform i benzen należą do rozpuszczalników niepolarnych i stosunkowo mało polarnych, aceton, acetonitryl do rozpuszczalników o średniej polarności, zaś metanol, dmsu oraz dmf do rozpuszczalników silnie polarnych. Chociaż powyższy układ nie jest do końca zgodny z szeregiem eluotropowym rozpuszczalników to w większości przypadków dobrze oddaje tendencję zmian stałych równowagi tetrazol - azydek  $K_{T/A}$ . Jeszcze bardziej skomplikowane układy stanowią pochodne, w których istnieje możliwość tworzenia więcej niż dwóch form tautomerycznych. Należą do nich układy **6**, **7**, **8**, **36**, **39**, **42**, **44** i **47**. Jak stwierdzili autorzy wcześniej wymienionych prac niektóre spośród potencjalnie możliwych form tautomerycznych nie tworzą się w ogóle, np.: formy **6 - 8AT\***, **6 - 8AT**.

### 3.4.2 WPLYW TEMPERATURY

Z doniesień, zawartych w literaturze, odnoszących się do równowag tetrazol - azydek jednoznacznie wynika, że przekształcenie formy tetrazolowej w azydkową jest procesem endotermicznym a wartości entalpii tautomerizacji wahają się w granicach 4 - 30 kJ/mol [1]. Wzrost temperatury powoduje przesunięcie równowagi w stronę formy azydkowej o czym można się przekonać na podstawie wzrostu intensywności pasma związanego z drganiami asymetrycznymi oscylatora azydkowego (około 2100 cm<sup>-1</sup>) a w dokładniejszy sposób z analizy integracji odpowiednich sygnałów w widmach <sup>1</sup>H NMR.

Jak udowodnił Wentrup w szeregu swoich prac [22,43,44,46] na temat nitrenów reakcja otwarcia pierścienia tetrazolowego jest uwarunkowana wzrostem wartości entropii. Innymi słowy efekt występowania formy azydkowej jest efektem entropowym. Np. dla szeregu pochodnych halogenowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny wartości jej są zawarte w przedziale 50 - 60 J/mol•K [43]. Niektóre z pochodnych (tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna **32** oraz [1,5-*b*]pirydazyna **35**) są jednak na tyle stabilne, że nawet silne podwyższenie temperatury nie powoduje pojawienia się w roztworze formy azydkowej.

1. V. J. Pocinok, L. F. Avramenko, T. F. Grigorienko, V. N. Skopienko, *Usp. Khim.*, **46**, 1028 (1975).
2. R. N. Butler, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, vol. 21, p. 357, Academic Press, New York 1977.
3. R. Butler, *Chem. Ind.*, 371, 1973.
4. *The chemistry of the azido group*, ed. S. Patai, Hebrew University, Interscience Publishers, New York 1971.
5. W. G. Finnegan, R. A. Henry, E. Lieber, *J. Org. Chem.*, **18**, 779 (1953).
6. R. A. Henry, W. G. Finnegan, E. Lieber, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 88 (1954).
7. W. S. McEwan, M. W. Rigg, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4725 (1951).
8. C. Thetaz, F. W. Wehrli, C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 259 (1976).
9. Yu. N. Shienker, I. J. Postovskij, N. P. Biedniagina, L. B. Senijaina, L. F. Lipatova, *Dokl. Akad. Nauk*, **141**, 1388 (1961).
10. I. Y. Postovskii, N. P. Bednyagina, L. B. Senyavina, Y. N. Sheinker, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Phys.*, **26**, 1298 (1962).
11. J. H. Boyer, E. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4671 (1959).
12. C. Temple, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **30**, 826 (1964).
13. M. Tišler, *Synthesis*, 123, 1973.

14. L. A. Burke, J. Elguero, G. Leroy, M. Sana, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1685 (1976).
15. R. Faure, J. P. Galy, E. J. Vincent, J. P. Fayet, P. Maurey, M. C. Vertut, *Can. J. Chem.*, **55**, 1728 (1977).
16. W. E. Hull, M. Künstlinger, E. Breitmaier, *Angew. Chem.*, **92**, 957 (1980).
17. A. Könnecke, E. Kleinpeter, E. Lippman, *Org. Magn. Reson.*, **12**, 385 (1979).
18. A. Yu. Denisov, V. P. Krivopalov, V. I. Mamatyuk, V. P. Mamaev, *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 42 (1988).
19. R. Faure, E. J. Vincent, A. Rousseau, J. Elguero, *Heterocycles*, **26**, 333 (1987).
20. E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Org. Chem.*, **63**, 2354, (1998).
21. E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4723 (1998).
22. C. Wentrup, *Tetrahedron*, **27**, 1281 (1971).
23. Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 839 (1973).
24. P. A. S. Smith, M. Dounchis, *J. Org. Chem.*, **38**, 2958 (1973).
25. A. Bezeg, B. Stanovnik, B. Sket, M. Tišler, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1171 (1972).
26. E. Lieber, S. M. Patinkin, H. H. Tao, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1792 (1951).
27. E. Alcalde, J. De Mendoza, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 411 (1974).
28. E. Alcalde, R. M. Claramunt, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 1523 (1975).
29. S. Olivella, J. Vilarrasa, *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 685 (1979).
30. M. Rull, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4175 (1976).
31. R. Grandos, M. Rull, J. Vilarrasa, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 281 (1976).
32. J. Elguero, R. Faure, J. P. Galy, E. J. Vincent, *Bull. Soc. Chim. Bell.*, **84**, 1189 (1975).
33. R. Faure, J. P. Galy, E. J. Vincent, J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1299 (1977).
34. R. Faure, J. P. Galy, E. J. Vincent, J. Elguero, *Org. Magn. Reson.*, **11**, 507 (1978).
35. R. M. Claramunt, J. Elguero, R. Faure, J. P. Galy, *Ann. Quim.*, **82**, 61 (1986).
36. L. I. Skripnik, I. A. Olshevskaia, L. N. Fedorova, N. I. Rybalka, N. F. Plaksjenko, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **16**, 933 (1980).
37. G. A. Reynolds, A. VanAllan, J. Finker, *J. Org. Chem.*, **24**, 1205 (1959).
38. I. Y. Postovskii, L. F. Tiurenkova, L. F. Lipatova, *Dokl. Akad. Nauk* **179**, 111 (1968).
39. T. Sasaki, K. Kanematsu, M. Murata, *Tetrahedron*, **27**, 5121 (1971).
40. J. H. Boyer, R. F. Reinisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2218 (1960).
41. H. Reimlinger, *Chem. Ber.*, **103**, 1900 (1970).
42. A. Pollak, S. Polanc, B. Stanovnik, M. Tišler, *Monatsh. Chem.* **103**, 1591 (1972).
43. R. A. Evans, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1062 (1992).
44. R. A. Evans, M. W. Wong, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4009 (1996).
45. A. Reisinger, C. Wentrup, *Chem. Commun.*, 813 (1996).
46. C. Wentrup, *Tetrahedron*, **26**, 4969 (1970).
47. J. H. Boyer, D. I. McCane, W. J. McCarville, A. T. Tweedie, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5298 (1953).

- 
48. Ch. K. Lowe-Ma, R. A. Nissan, W. S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **55**, 3755 (1990).
  49. J. H. Boyer, H. W. Hyde, *J. Org. Chem.* **25**, 458 (1960).
  50. Y. A. Azev, G. A. Mokrushina, I. J. Postovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **10**, 792 (1974).
  51. S. Portnoy, *J. Heterocyclic Chem.* **7**, 703 (1970).
  52. J. H. Boyer, W. Schoen, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 423 (1956).
  53. J. H. Boyer, M. S. Chang, R. F. Reinisch, *J. Org. Chem.*, **25**, 286 (1960).
  54. H. Ritter, H. H. Licht, *J. Heterocyclic Chem.*, **32**, 585 (1995).
  55. Z. A. Bomika, M. B. Andaburskaia, Y. E. Pelcer, G. J. Dubur, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **12**, 1085 (1976).
  56. M. Laćan, K. Tabaković, *Croat. Chem. Acta*, **47**, 127 (1975).
  57. I. E. Filatov, G. L. Rusinov, O. N. Ciupakhin, K. Solans, M. Font-Barbia, M. Font-Altava, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, 1278 (1994).
  58. J. W. Wiench, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Magn. Reson. Chem.*, **32**, 373 (1994).
  59. L. Golič, I. Leban, B. Stanovnik, M. Tišler, *Acta Crystallog.*, **34B**, 1136 (1978).
  60. B. Stanovnik, M. Tišler, *Synthesis*, 180 (1970).
  61. V. Pirc, B. Stanovnik, M. Tišler, *Croat. Chem. Acta.*, **45**, 547 (1973).
  62. A. S. Katrusiak, M. Gdaniec, A. A. Katrusiak, *Pol. J. Chem.*, **71**, 488 (1997).
  63. B. Stanovnik, M. Tišler, *Tetrahedron*, **25**, 3313 (1969).
  64. G. Hajos, *Comprehensive Heterocyclic Chem. II*, ed. A. R. Katritzky, Ch. W. Rees, E. F. Scriven, vol. 8, rozdz. 8.18, s. 465, Pergamon, Oxford 1996.
  65. P. K. Kadaba, B. Stanovnik, M. Tišler, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 835 (1976).
  66. N. Haider, G. Heinisch, J. Moshuber, *Tetrahedron*, **47**, 8573 (1991).
  67. J. W. Downing, J. W. Waluk, B. Stanovnik, M. Tišler, B. Vercek, J. Michl, *J. Org. Chem.*, **50**, 302 (1985).
  68. C. Temple, N. C. Coburn, M. C. Thorpe, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **30**, 2395 (1965).
  69. A. V. Spasov, Z. Raikov, *Z. Chem.*, **11**, 422 (1971).
  70. H. Reimlinger, M. A. Peiren, R. Merenyi, *Chem. Ber.* **105**, 103 (1972).
  71. V. P. Krivopalov, V. I. Mamatiuk, V. P. Mamaev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **26**, 1648 (1990).
  72. V. P. Krivopalov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, V. I. Mamatyuk, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **300**, 115 (1988).
  73. C. Temple, R. L. McKee, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **30**, 829 (1965).
  74. H. Runter, P. E. Spoerri, *J. Heterocyclic Chem.*, **3**, 345 (1966).
  75. T. Sasaki, K. Kanematsu, M. Murata, *J. Org. Chem.*, **36**, 446 (1971).
  76. M. V. Jovanovic, *Heterocycles*, **20**, 1987 (1983).
  77. B. Stanovnik, M. Tišler, N. Trček, B. Verček, *Vest. Slov. Kem. Drus.*, **28**, 45 (1981).
  78. V. P. Krivopalov, S. G. Baram, A. Yu. Denisov, V. I. Mamatiuk, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **9**, 2002 (1989).

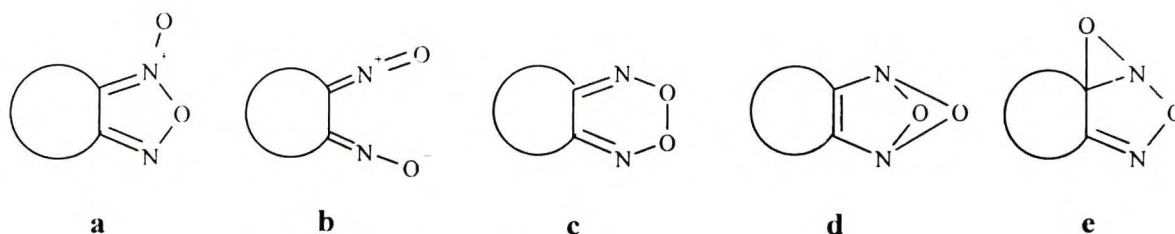


- 
79. J. Kobe, B. Stanovnik, M. Tišler, *Monatsh. Chem.*, **101**, 724 (1970).
  80. V. Krivopalov, E. B. Pikoleankova, V. P. Mamaev, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 491 (1988).
  81. M. M. Goodman, J. L. Atwood, R. Carlin, W. Hunter, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.*, **41**, 2860 (1976).
  82. M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1221 (1972).
  83. L. Stefaniak, M. Witanowski, U. Mahmoud, J. D. Roberts, G. A. Webb, *J. Crystallog. Spectr. Res.*, **19**, 159 (1989).
  84. J. Jaźwiński, L. Stefaniak, M. Witanowski, G. A. Webb, *Bull. Pol. Acad. Sci., Ser. Chem.*, **37**, 313 (1989).
  85. V. A. Ershov, I. Ya. Postovskii, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **7**, 771 (1971).

## 4. PRZEGRUPOWANIE TYPU FUROKSANOWEGO

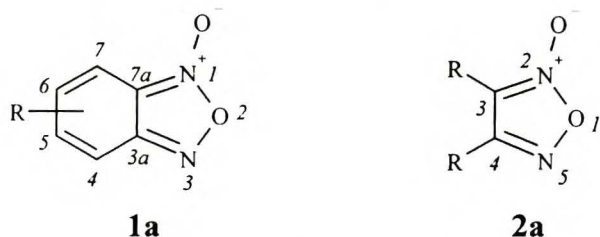
### 4.1 WPROWADZENIE

Związki chemiczne zawierające ugrupowanie furoksanowe (**Rys. 4.1**) stanowią ciekawą grupę przede wszystkim ze względu na ich wykorzystanie w medycynie ale również w syntezie organicznej. Wiele spośród tych pochodnych znalazło zastosowanie jako np.: środki spowalniające aktywność mięśni i nerwów, działające antykonwulsyjnie oraz rozluźniająco, grzybobójczo, chwastobójczo, antybakteryjnie oraz jako rozszerzające naczynia i regulatory wzrostu roślin. Pochodne pirydofuroksanów, benzo- oraz bardziej „skondensowanych” furoksanów zastosowano także jako inhibitory syntezy kwasów nukleinowych i białek w leukocytach oraz komórkach rakowych. Równocześnie furoksany i ich pochodne stanowią dogodne substraty w wielu reakcjach chemicznych [1].



**Rys. 4.1.** Teoretycznie możliwe struktury ugrupowania furoksanowego.

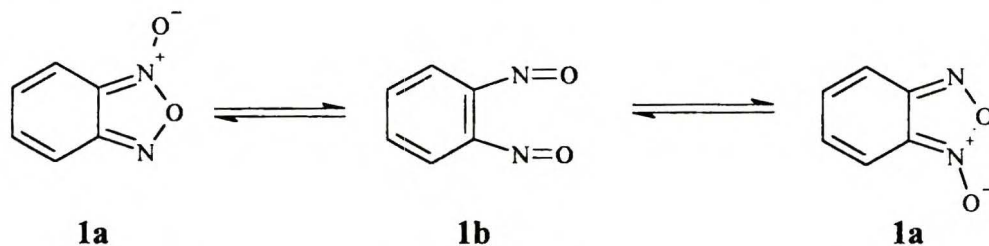
Pierwsze tego rodzaju proste połączenia otrzymał Kekulé w 1857 roku wykorzystując reakcję utlenienia bromem piorunianu rtęciowego [2]. Kolejne syntezy z wykorzystaniem 1,2-dioksymów, oraz niektórych olefin spowodowały, że zaczęto się zastanawiać nad poprawną strukturą otrzymanych połączeń. Każda ze struktur na **Rys. 4.1** przynajmniej przez pewien czas była w użyciu ale za każdą z nich przemawiała nie do końca jasna interpretacja.



**Rys. 4.2.** Rzeczywiste struktury benzofuroksanu **1** i furoksanu **2**.

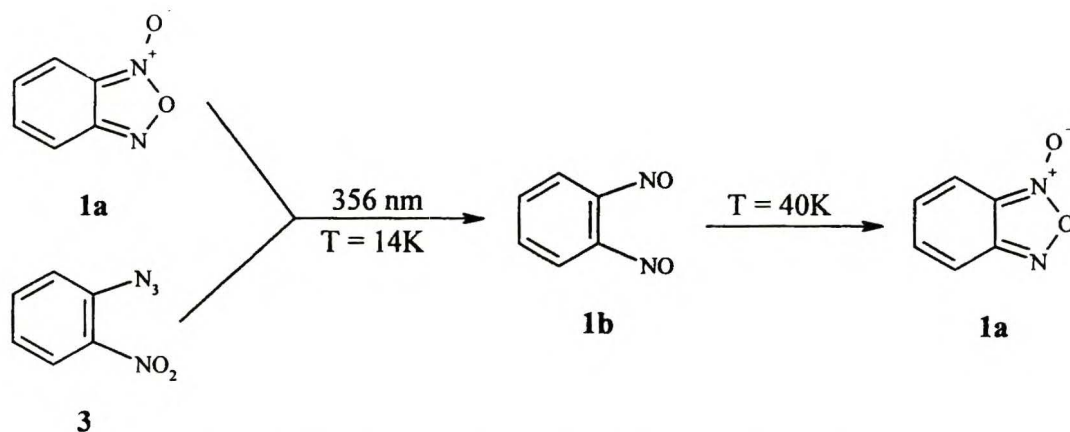
W 1912 roku Green i Rowe [3], a na początku XX wieku Wieland [4] i Wrener [5], zaś w 1928 roku Ponzio [6,7,8] zaproponowali, jak się później okazało, prawidłową strukturę benzofuroksanu **1a** (R = H) oraz furoksanu **2a** (R = H) (**Rys.4.2**). Struktura **e** nigdy nie zdobyła popularności a struktury **c** i **d** tylko przez pewien, stosunkowo krótki, czas cieszyły się uznaniem. Do 1961 roku Boyer [9,10] we wszystkich

pracach dotyczących benzofuroksanów sugerował, podobnie jak Hammick [11], istnienie benzofuroksanów w postaci struktury **b** (Rys. 4.1), którą określił mianem *ψ*-*o*-dinitrozobenzenu. Ten ostatni zaproponował ponadto schemat, według którego najprawdopodobniej dochodzi do prze-



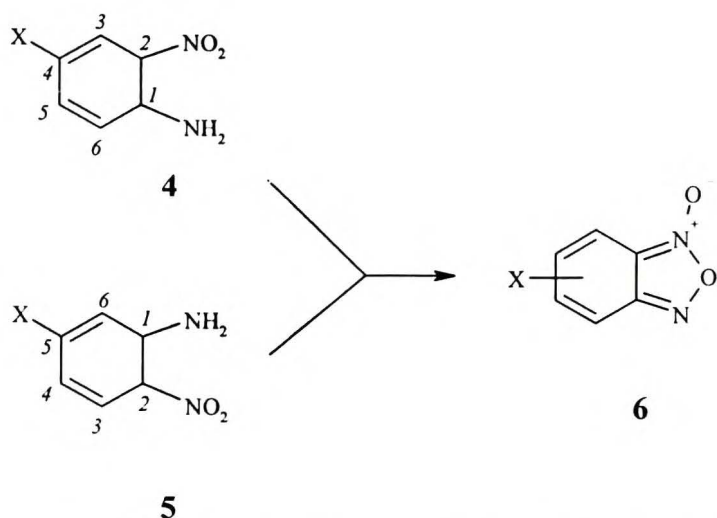
Rys. 4.3. Schemat przegrupowania typu furoksanowego.

grupowania typu furoksanowego (Rys. 4.3), a którego istnienie stwierdzono dopiero w momencie zastosowania do badań strukturalnych metod magnetycznego rezonansu jądrowego. Obecność struktury **b**, i to jako produktu pośredniego przegrupowania typu furoksanowego, udowodniono dopiero z początkiem lat dziewięćdziesiątych [12,13,14] stosując technikę matrycową. Fotoliza benzofuroksanu **1a** oraz *o*-nitroazydobenzenu **3** prowadzi do *o*-dinitrozobenzenu **1b**, którego obecność potwierdzono i scharakteryzowano przy użyciu widm IR oraz UV/Vis (Rys.4.4), w matrycy argonowej w temperaturze 14K. Obserwowano również termiczną i fotochemiczną izomeryzację powstałego pierwotnie *o*-dinitrozobenzenu **1b** do benzofuroksanu **1a**.



Rys. 4.4. *o*-Dinitrozobenzen **1b** jako produkt pośredni przegrupowania furoksanowego benzofuroksanu **1**.

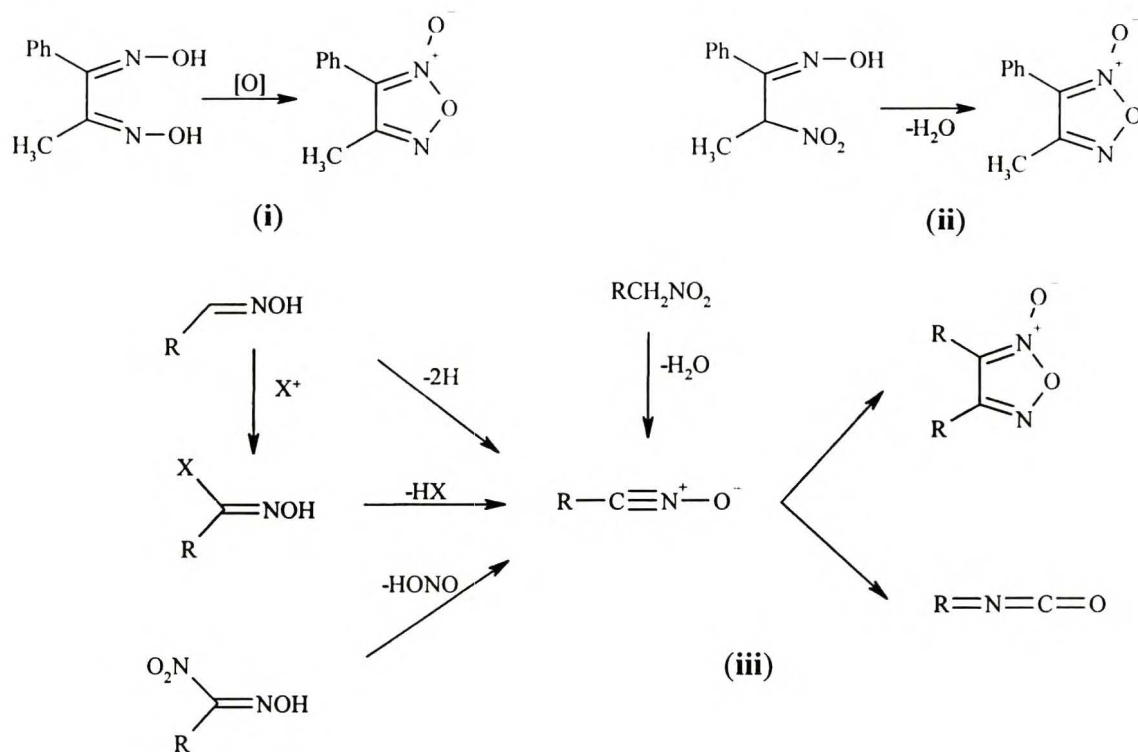
Green i Rowe [15] próbując udowodnić niesymetryczną budowę związku **1**, ku swojemu zaskoczeniu, otrzymali, w reakcji utleniania podchlorynem sodowym izomerycznych względem siebie *o*-nitroanilin **4** i **5**, ten sam produkt **6** (Rys. 4.5). Wniosek o identyczności obu tych związków wysnuli na podstawie tych samych wartości temperatur topnienia.



**Rys. 4.5.** Schemat otrzymywania podstawionych benzofuroksanów z izomerycznych podstawionych *o*-benzodioksymów.

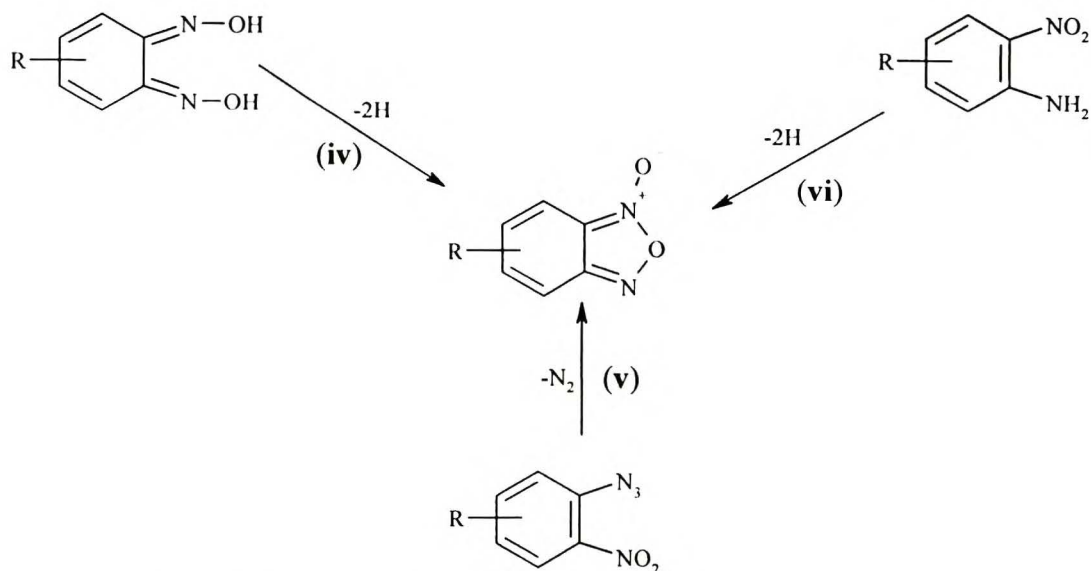
Nieskondensowane furoksany można otrzymać wykorzystując trzy rodzaje reakcji (**Rys. 4.6**). Pierwszą z nich stanowi oksydacyjna cyklizacja, w obecności podchlorynów, żelazicyjanków, jonów cerowych (IV), tlenków azotu i kwasu azotowego, dwutlenku manganu, octanu ołowiu (IV) oraz innych utleniaczy, pochodnych 1,2-

dioksymów (i). Drugą i trzecią są odpowiednio dehydratacja  $\alpha$ -nitroketooksymów (ii) oraz dime-  
ryzacja tlenków nitryli (iii) [16].



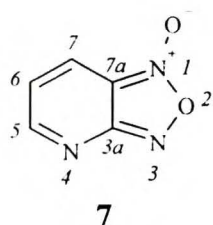
**Rys. 4.6.** Schematy reakcji w wyniku których można otrzymać pochodne furoksanów.

Pochodne benzo- oraz innych aromatycznych, skondensowanych z ugrupowaniem furoksanowym układów otrzymuje się na drodze utlenienia dioksymów *o*-chinonu (iv), termolizy *o*-nitroazydobenzenów (v) oraz utleniającej cyklizacji *o*-nitroanilin (vi) (**Rys. 4.7**) [16].



Rys. 4.7. Schematy reakcji, w wyniku których można otrzymać pochodne skondensowanych furoksanów.

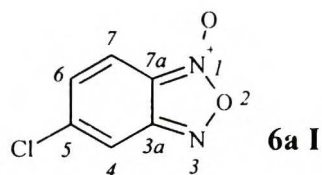
Układy zawierające pierścień furoksanowy można nazywać stosując zasady nomenklatury IUPAC. W takim przypadku podstawione furoksany typu (2a) można traktować jako pochodne *N*-tlenków 1,2,5-oksadiazolu zaś pochodne benzo- (1a) oraz pirydo-furoksanu (7) odpowiednio



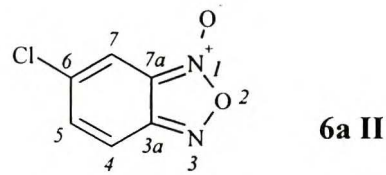
jako *N*-tlenek 1,2,5-benzoksadiazolu i *N*-tlenek [1,2,5]oksadiazolo[3,4-*b*]pirydyny. Inny system nazewnictwa pozwala określić powyższe związki odpowiednio jako *N*-tlenki furazanu oraz benzofurazanu. Proste podstawione monocykliczne układy oraz pochodne zawierające oprócz ugrupowania furoksanowego również pierścień aromatyczny albo kilka skondensowanych

pierścieni, jeśli nie wyróżnia się pozycji *N*-tlenkowej, można określić jako pochodne odpowiednio furoksanów oraz benzofuroksanów, podając pozycję podstawnika (sposób I). Jeśli jednak wyróżnia się pozycję *N*-tlenkową (*N*1- albo *N*3-tlenek) wtedy obie formy tautomeryczne nazywa się jako pochodne furazanu bądź benzofurazanu z tym samym numerem pozycji określającej miejsce położenia podstawnika (sposób II). Jako przykład może posłużyć związek, który powstaje w wyniku utleniającej cyklizacji dwóch pochodnych *o*-nitroaniliny: 4-chloro-2-nitroaniliny (4) oraz 5-chloro-2-nitroaniliny (5) (Rys. 4.5). Produkt jest związkiem, który wykazuje tendencję do zdegenerowanego przegrupowania tautomerycznego typu furoksanowego i w niskiej temperaturze, w widmach  $^1\text{H}$  NMR, można zaobserwować dwa tautomery 6a I i 6a II. Według obydwu sposobów, pochodne chlorowe 6a I oraz 6a II można nazywać tak jak zaprezentowałem to na Rys. 4.8. W dalszych częściach pracy zastosowałem konwencję (II) z wyróżnieniem pozycji *N*-tlenkowej.

### I sposób

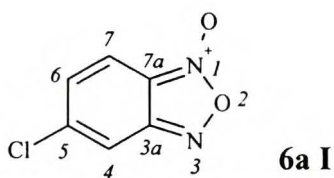


5-chlorobenzofuroksan  
*N*-tlenek 5-chlorobenzofurazanu  
*N*-tlenek 5-chloro[1,2,5]benzoksadiazolu

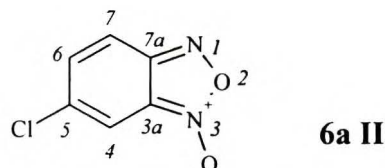


6-chlorobenzofuroksan  
*N*-tlenek 6-chlorobenzofurazanu  
*N*-tlenek 6-chloro[1,2,5]benzoksadiazolu

### II sposób



*N*1-tlenek 5-chlorobenzofurazanu



*N*3-tlenek 5-chlorobenzofurazanu

**Rys. 4.8.** Przykład numeracji i nazewnictwa pochodnych benzofuroksanu.

## 4.2 METODY BADANIA STRUKTURY FUROKSANÓW ORAZ ICH PRZEGRUPOWANIA

Jak już wspomniałem we wprowadzeniu, od momentu przeprowadzenia pierwszych syntez naukowcy próbowali określić strukturę związków zawierających ugrupowanie furoksanowe. Jednak żadna z metod spektroskopowych typu UV/Vis i IR stosowanych powszechnie do końca

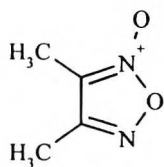
**Tabela 4.1.** Charakterystyczne pasma absorpcyjne w podczerwieni dla ugrupowania furoksanowego.

$\nu_{\max}$ [cm <sup>-1</sup> ]	rodzaj drgania
1625-1600	C=N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>
1490-1400	=N <sup>+</sup> O <sub>2</sub>
1360-1280	N-O
1190-1150	
1030-1000	
890-840	

lat sześćdziesiątych nie dawała jasnej odpowiedzi w kwestii struktury omawianych połączeń. Boyer *et al.* [17] przebadali kilkadziesiąt furoksanów oraz benzofuroksanów i zwrócili uwagę na to, że ich widma IR są do siebie bardzo podobne (**Tabela 4.1**). Pasma w zakresie 1650 - 1300 cm<sup>-1</sup> są zwykle intensywne i jak zasugerowali autorzy mogą być wykorzystane do celów diagno-

stycznych. Chociaż opublikowano dużo wyników UV/Vis dla furoksanów to nie znalazły one zastosowania do badań związanych ze strukturą jak również przegrupowaniem typu furoksano-

wego. Jedyny wyjątek stanowi rejestracja widm w matrycy argonowej, którą wykorzystano, jak opisałem w rozdziale 4.1 do identyfikacji produktu pośredniego przegrupowania.



8

W widmie UV/Vis dimetylofuroksanu, **8**, w etanolu występuje szerokie pasmo o średniej intensywności przy  $\lambda_{\max} = 258$  nm, które ulega przesunięciu w kierunku dłuższych fal w rozpuszczalnikach aprotycznych. Podobne pasmo występuje w szeregu widm dla prostych furoksanów podstawionych atomami bromu, chloru, grupą acetylową oraz innymi bardziej złożonymi grupami [1]. Boyer *et al.* [17] zmierzili widma UV/Vis dla wielu pochod-

nych dialkylowych, diarylowych oraz dla skondensowanych układów aromatycznych zawierających ugrupowanie furoksanowe i zasugerowali, że pasma występujące dla furoksanów w zakresie  $\lambda_{\max}$  255-285 nm a dla benzofuroksanów przy  $\lambda_{\max}$  350-410 nm pozwalają dokonać rozróżnienia pomiędzy strukturą furoksanową typu **a** oraz strukturą *Ψ*-*o*-dinitrozobenzenu **b** dla benzofuroksanów (Rys. 4.1). Jak się jednak wydaje rozszerzenie sprzężenia, dzięki pojawieniu się układu aromatycznego prowadzącego do przesunięcia pasma w widmie UV/Vis w kierunku dłuższych fal, nie powinno być podstawą do wyróżnienia dwóch różnych struktur dla furoksanów i benzofuroksanów.

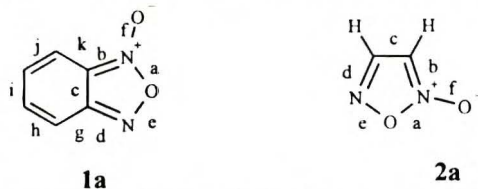
Dla pochodnych benzofuroksanów oraz furoksanów wykonano również szereg widm masowych co pozwoliło jedynie na określenie drogi fragmentacji badanych połączeń lecz nie doprowadziło do określenia ich struktury. I tak dla wielu *N*-tlenków pik (*M*-16)<sup>+</sup> jest bardzo słaby a nawet często nie występuje w widmach. Charakterystyczne za to są piki (*M*-30)<sup>+</sup> oraz (*M*-60)<sup>+</sup>, które przypisuje się utracie przez cząsteczkę fragmentów NO oraz N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ponadto benzofuroksany mają dodatkową drogę fragmentacji polegającą na utracie CO [18,19].

Koncepcja występowania pochodnych benzofuroksanu **1** w postaci *Ψ*-*o*-dinitrozobenzenu **b** oraz innych symetrycznych struktur **c** i **d** została szybko zarzucona gdy do badań zaczęto wykorzystywać wyniki pomiarów krystalograficznych, obliczeń kwantowo-mechanicznych oraz metody magnetycznego rezonansu jądrowego.

Do 1996 roku wykonano badania i opisano struktury krystalograficzne dla około 60 różnych pochodnych furoksanu [16]. W Tabeli 4.2 zestawilem obserwowane eksperymentalnie oraz obliczone wartości długości wiązań i kątów pomiędzy wiązaniami dla benzofuroksanu **1** (R = H) [20,21] oraz furoksanu **2** (R = H) [22,23]. Porównanie tych danych wskazuje, że istnieje dobra zgodność między nimi, chociaż długość wiązania N1-O<sub>exo</sub> otrzymana w wyniku obliczeń prawie zawsze wykazuje mniejszą wartość niż ta otrzymana eksperymentalnie [21,24]. Z analizy pozostałych wartości oraz kątów torsyjnych wynika, że ugrupowanie furoksanowe w obu cząsteczkach (**1** i **2**) ma płaską budowę, z nieznacznie tylko odchylonym od płaszczyzny atomem „egzocyklicznego” tlenu, powodującym lekkie zachwianie koplanarności tego układu. Ze

wszystkich trzech wiązań azot-tlen najkrótsze jest wiązanie N1-Oexo (f) a najdłuższe N1-O2 (a). Wiązania C4-C5 (h) oraz C6-C7 (j) są znacznie dłuższe niż wiązanie C5-C6 (i), co sugeruje lokalizację wiązań w pierścieniu aromatycznym.

**Tabela 4.2.** Geometria cząsteczek benzofuroksanu **1** oraz furoksanu **2** [21-24].



długości wiązań [Å]												
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	
<b>1</b>												
eksper.	1,464	1,319	1,418	1,327	1,381	1,235	1,416	1,347	1,441	1,337	1,426	
oblicz.	1,329	1,309	1,418	1,292	1,359	1,222	1,444	1,346	1,462	1,346	1,433	
<b>2</b>												
eksper.	1,441	1,302	1,401	1,292	1,379	1,240						
oblicz.	1,430	1,295	1,424	1,284	1,442	1,289						
kąty między wiązaniami [°]												
	ab	bc	cd	de	ea	bf	cg	gh	hi	ij	jk	ck
<b>1</b>												
eksper.	105,9	107,3	111,9	105,9	108,2	136,7	119,8	117,4	122,2	122,3	116,3	122,0
oblicz.	105,2	105,2	110,4	105,2	110,6	132,6	119,1	116,6	123,2	121,9	115,6	123,5
<b>2</b>												
eksper.	107,2	107,2	111,9	106,6	107,1	136,4						
oblicz.	108,0	107,7	112,3	105,3	106,7	133,2						

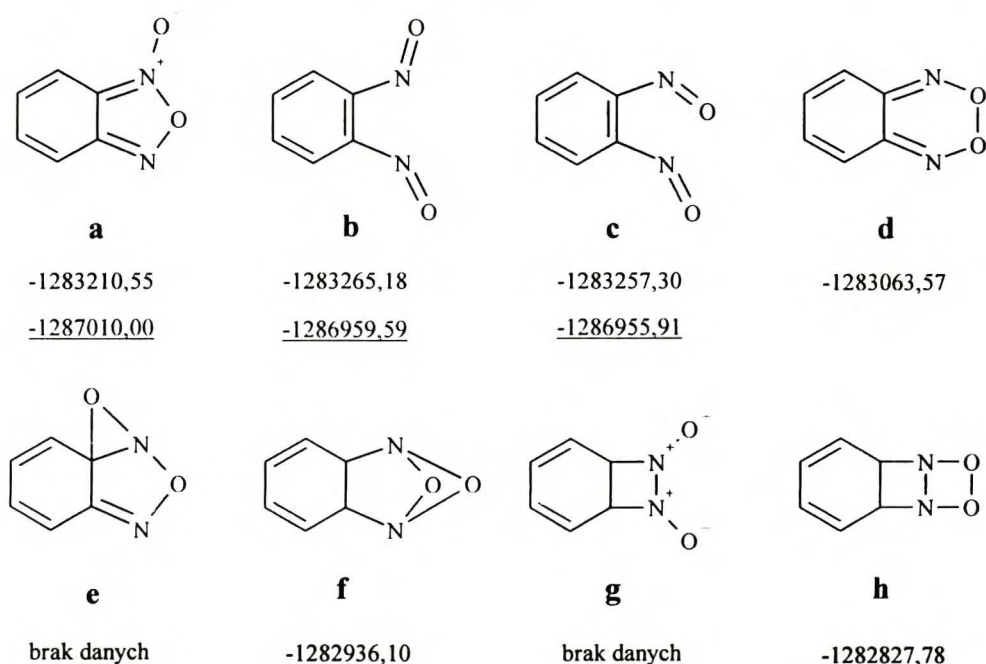
W przypadku różnie podstawionych pochodnych benzofuroksanu **1a** oraz furoksanu **2a**, chociaż pomiary długości wiązań i kątów torsyjnych są obarczone błędami, obserwuje się dobrą zgodność z rezultatami zaprezentowanymi powyżej w Tabeli 4.2 [1]. Z danych literaturowych wynika również, że wprowadzenie podstawników do układu benzofuroksanowego nie ma większego wpływu na jego geometrię [25,26,27,28] natomiast w istotny sposób sprzyja istnieniu pochodnych w odpowiednich formach (**I** bądź **II**) (Rys. 4.8). Preferowaną formą w ciele stałym dla pochodnych benzofuroksanu z podstawnikami w pozycji 5 (np.: grupa metylowa, Cl, Br, I) jest forma N1-tlenkowa, czyli ta w której podstawnik jest w pozycji *para* do trójkoordynacyjnego atomu azotu N1 [25,26,28].

Obliczenia kwantowo-mechaniczne na różnych poziomach przybliżeń (Hartree-Fock, Moller-Plesset) posłużyły do oszacowania nie tylko geometrii cząsteczek ale również niektórych parametrów fizykochemicznych (rzędowości wiązań, całkowitych energii, potencjałów jonizacji, momentów dipolowych). Wykorzystując różne bazy funkcji oraz różne przybliżenia (HF/3-21G, HF/3-21G\*, MP4/6-31G\*, MP2/6-31G\*) policzono względną trwałość furoksanu **2** (R = H) oraz jego formy otwartej i stwierdzono, że przegrupowanie pomiędzy oboma formami furoksanu



przebiega przez stadium *cis*-1,2-dinitrozoetanu jako stanu przejściowego, przy czym forma furoksanowa jest korzystniejsza energetycznie o około 120 kJ/mol [29].

Dla benzofuroksanu **1a**, produktów jego przegrupowania oraz teoretycznie możliwych struktur benzofuroksanu, na poziomie SCF(dzp), Ponder *et al.* [21] i Fridrichsen [24] stwierdzili, że korzystniejsze energetycznie są formy **b** i **c**, od istniejącej w rzeczywistości struktury **a**, natomiast struktury **d**, **f** oraz **h** są mniej korzystne energetycznie (struktury **e** w ogóle nie brano pod uwagę) (Rys. 4.10). Zastosowanie do obliczeń tej samej bazy funkcji i wykorzystanie przybliżenia MP2 jedynie dla trzech pierwszych form **a** - **c** dało już znacznie lepsze wyniki i potwierdziło korzystniejszą dla struktury **a** wartość energii o około 50 kJ/mol w stosunku do teoretycznie możliwych struktur produktów pośrednich przegrupowania typu furoksanowego **b** - **c** [21].



**Rys. 4.10.** Hipotetycznie możliwe formy benzofuroksanu **1** wraz z wartościami całkowitej energii SCF [kJ/mol].

Poważny przełom w badaniach na strukturą furoksanów przyniosło zastosowanie metod magnetycznego rezonansu jądrowego. Rejestracja widma  $^1\text{H}$  NMR dla skondensowanego z pierścieniem aromatycznym ugrupowania furoksanowego **1** w temperaturze pokojowej wykazała, że układ ten jest dynamiczny [30,31,32,33,34], bowiem sygnały pochodzące od protonów aromatycznych były silnie poszerzone. Obniżenie temperatury roztworu do  $-40^\circ\text{C}$  powodowało spowolnienie procesu wymiany i w widmie można było obserwować układ ABCD pochodzący od czterech nierównocennych protonów pierścienia aromatycznego. Stopniowe podwyższanie temperatury prowadziło do poszerzenia sygnałów, następnie koalescencji, a w temperaturze  $100^\circ\text{C}$  obserwowano już jedynie symetryczny układ AA'BB' świadczący o szybkiej wymianie. Spo-

strzeżenia te potwierdziły fakty opisane wcześniej, z których jasno wynikało, że skoro z izomerycznych względem siebie *o*-nitroanilin otrzymuje się związek o tych samych własnościach (np.: **6** z **4** i **5**) to muszą one ulegać reakcji przegrupowania. Podstawą wytłumaczenia zachowania się benzofuroksanu **1a**, jak i jego pochodnych, stało się przegrupowanie furoksanowe, którego schemat zaproponowano już na początku naszego stulecia (**Rys. 4.3**).

Wykorzystując zmienność postaci widm NMR (najczęściej protonowych) w funkcji temperatury oraz porównując serie widm eksperymentalnych z wysymulowanymi komputerowo (dla różnych wartości czasów życia  $\tau$ ) a także korzystając z równania Arrheniusa:

$$\ln k = -E_a/RT + \ln A \quad (1)$$

gdzie:  $k$  - stała szybkości,  $E_a$  - energia aktywacji,  $R$  - stała gazowa,  $T$  - temperatura,  $A$  - współczynnik częstotliwości, określono wartości parametrów kinetycznych i termodynamicznych dla reakcji przegrupowania furoksanowego (**Tabela 4.3**). Diehl *et al.* [35] na podstawie wyznaczonych z widm protonowych oraz  $^{17}\text{O}$  NMR stałych szybkości  $k$  dla benzofuroksanu **1** określili energię aktywacji przegrupowania furoksanowego  $E_a = 72,0 \pm 6,0$  kJ/mol. W kilka lat później Dahlqvist i Forsen [36] zastosowali teorię gęstości macierzy do określenia parametrów szybkości z wykorzystaniem analizy kształtu linii. Dla przegrupowania benzofuroksanu **1** otrzymali podobną, jak Diehl *et al.* [35], wartość energii aktywacji a stosując zależności (**2** - **4**):

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (2)$$

$$\Delta S^\ddagger = R \times [\ln (h \times A/\kappa \times k_B \times T) - 1] \quad (3)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (4)$$

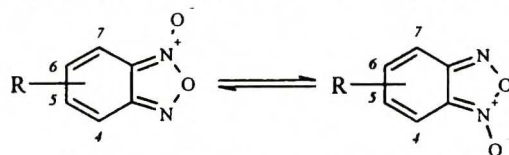
gdzie:  $h$  - stała Plancka,  $k_B$  - stała Boltzmana,  $\kappa$  - współczynnik przejścia (równy na ogół 1), wyznaczyli wartości entalpii swobodnej aktywacji  $\Delta G^\ddagger$ , entalpii  $\Delta H^\ddagger$  i entropii aktywacji  $\Delta S^\ddagger$  przegrupowania furoksanowego dla związku **1** (**Tabela 4.3**). W szeregu prac autorzy, korzystając z powyższych równań, wyznaczyli parametry termodynamiczne i kinetyczne procesu przegrupowania dla różnie podstawionych benzofuroksanów [30,37,38,39,40]. W niektórych pracach ograniczono się jedynie do wyznaczenia wartości  $\Delta G^\ddagger$  z uproszczonego wzoru Eyringa (dla temperatury koalescencji) [34,36,37]:

$$k = \kappa (k_B \times T / h) \times \exp (-\Delta G^\ddagger/RT) \quad (5)$$

Odpowiednie dane zostały zamieszczone w **Tabeli 4.3**.

W pracach Uematsu i Akahori [41,42] można znaleźć parametry termodynamiczne wyznaczone dla halogenowych pochodnych benzofuroksanu, przy użyciu dwóch różnych natężeń pola (**Tabela 4.4**). Wartości te dla pochodnej fluorowej **1a(12)** różnią się dość istotnie między sobą co może świadczyć o sporym błędzie popełnionym przez autorów podczas wyznaczania tych parametrów. Sami tłumaczą te różnice błędami temperaturowymi. Jak się jednak wydaje po

**Tabela 4.3.** Kinetyczne i termodynamiczne dane dla wewnątrzcząsteczkowego przegrupowania pochodnych benzofuroksanu 1.



	R	$E_a$ [kJ/mol]	$\Delta H^\ddagger$ [kJ/mol]	$\Delta S^\ddagger$ [kJ/mol×K]	$\Delta G^\ddagger$ [kJ/mol]	$\Delta G^\circ$ [J/mol] <sup>a</sup>	Literatura
<b>1a</b>	H	67,4/72,0	64,9	21,4	58,5	----	[36,35]
<b>1a(1)</b>	5-NO <sub>2</sub>	*	*	*	58,2 <sup>b</sup>	1508,4	[34]
<b>1a(2)</b>	5-NO <sub>2</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	*	*	*	50,7 (263K) <sup>b</sup>	209,5	[34]
<b>1a(3)</b>	5-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	*	*	*	58,7 (~278K) <sup>b</sup>	1855,5	[34]
<b>1a(4)</b>	5-COOH	*	*	*	59,7 (273K) <sup>b</sup>	1340,8	[34]
<b>1a(5)</b>	5-CH <sub>3</sub>	*	*	*	*	~0,0	[35]
<b>1a(6)</b>	5-NHCOCH <sub>3</sub>	*	*	*	59,1 (277K) <sup>b</sup>	~0,0	[34]
<b>1a(7)</b>	5-OCOCH <sub>3</sub>	*	*	*	57,8 (273K) <sup>b</sup>	-419,0	[34]
<b>1a(8)</b>	5-OCH <sub>3</sub>	*	*	*	61,2 <sup>b</sup>	-1676,0	[34]
<b>1a(9)</b>	5-Cl	*	*	*	58,2 <sup>b</sup>	-838,0	[34]
<b>1a(10)</b>	4-Cl, 7-Cl	69,1	66,6	21,0	60,3 <sup>b</sup>	*	[37,36]
<b>1a(11)</b>	5-Cl, 6-Cl	62,9	60,4	25,1	55,3 (268K) <sup>b</sup>	*	[37,36]

a - na korzyść formy N3-tlenkowej, b - wyznaczone na podstawie równania Eyringa w temp. koalescencji, podanej w (...), \* - nieokreślone.

analizie wartości parametrów termodynamicznych dla pozostałych pochodnych halogenowych benzofuroksanu **1a(9)**, **1a(13)** i **1a(14)** (Tabela 4.4) wartości wyznaczone na podstawie eksperymentów <sup>1</sup>H NMR z użyciem aparatu 60 MHz lepiej układają się w logiczny ciąg. Autorzy obu poprzednio wymienionych prac [41,42] zasugerowali, że przegrupowanie przebiega przez stadium *Ψ*-*o*-dinitrozobenzenu **b** (Rys. 4.3), jest reakcją pierwszego rzędu oraz że wartości entalpii  $\Delta H^\ddagger$  i entropii aktywacji  $\Delta S^\ddagger$  wzrastają wraz z obniżeniem elektroujemności atomu fluorowca.

**Tabela 4.4.** Parametry kinetyczne i termodynamiczne dla przegrupowania 5-halogenopodstawionych benzofuroksanów.

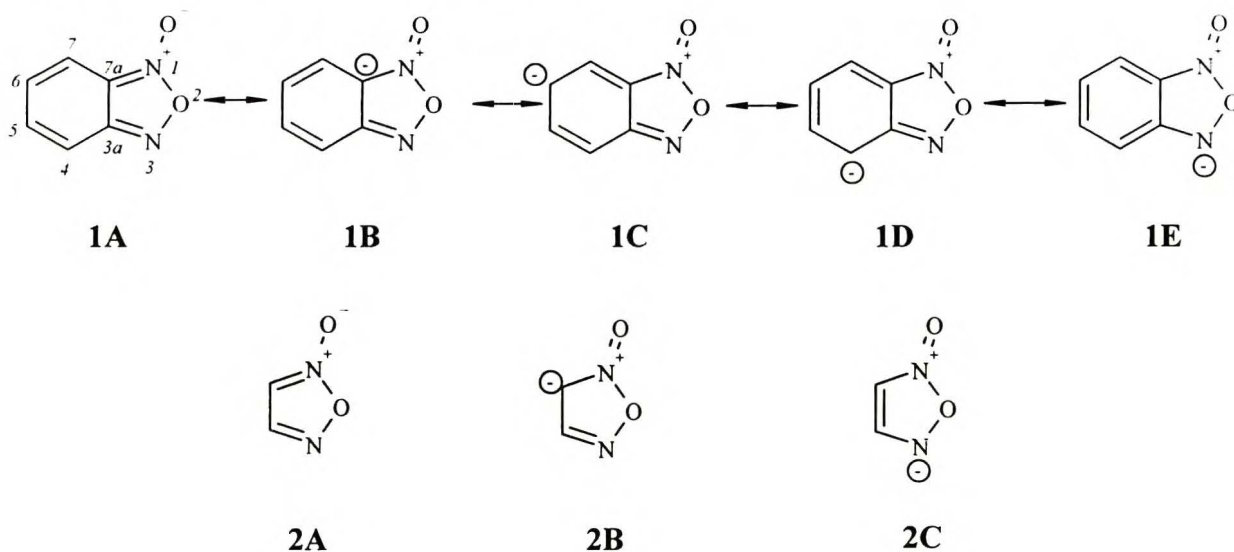
	R		$E_a$ [kJ/mol]	$\Delta H^\ddagger$ [kJ/mol]	$\Delta S^\ddagger$ [J/mol×K]	$\Delta G^\circ$ [J/mol]
<b>1a(12)</b> <sup>(a)</sup>	F	N1-tlenek	27,4	25,6	-138,3	1717,9
		N3-tlenek	25,7	23,8		
<b>1a(12)</b> <sup>(b)</sup>	F	N1-tlenek	42,8	40,6	-72,1	1717,9
		N3-tlenek	41,0	38,9		
<b>1a(9) = 6</b> <sup>(a)</sup>	Cl	N1-tlenek	46,6	44,6	-60,0	1215,1
		N3-tlenek	45,5	43,4		
<b>1a(13)</b> <sup>(a)</sup>	Br	N1-tlenek	61,0	58,8	-5,0	796,1
		N3-tlenek	60,2	58,0		
<b>1a(14)</b> <sup>(a)</sup>	I	N1-tlenek	99,3	97,2	+136,6	419,0
		N3-tlenek	98,5	96,4		

a - wyniki pomiarów z wykorzystaniem aparatu 60 MHz, według prac [41,42],  
b - z wykorzystaniem aparatu 100MHz.

Oznacza to z kolei, że efekt zamiany atomu fluorowca jest związany z jego wpływem na elektro-nową strukturę stanu przejściowego i przegrupowanie przebiega w sposób uporządkowany, po-nieważ wartości entropii aktywacji  $\Delta S^\ddagger$  mają (z wyjątkiem pochodnej jodowej) wartości ujemne. Wpływ elektroujemności fluorowca zaznaczył się również w przypadku różnic entalpii swobod-nej tautomeryzacji  $\Delta G^\circ$  a tym samym stałych równowagi *N1*-/*N3*-tlenek. Jej wzrost (I  $\rightarrow$  F) po-wodował bowiem silniejszą destabilizację formy *N3*-tlenkowej.

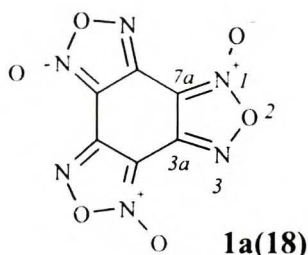
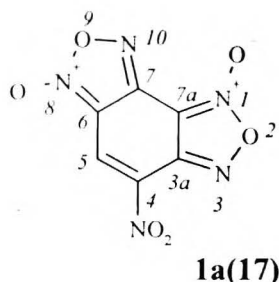
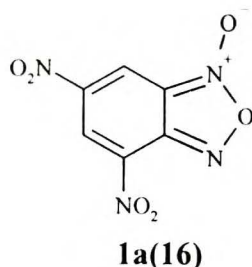
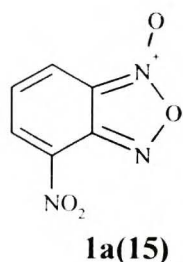
Na podstawie stosunku integracji odpowiednich sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR w obni-żonej temperaturze wyznaczono stałe równowagi tautomeryzacji *N1*-/*N3*-tlenek dla szeregu po-cho-dnych benzofuroksanów a tym samym entalpii swobodnej  $\Delta G^\circ$  procesu przegrupowania fu-roksanowego (**Tabel 4.3 i 4.4**).

Analiza wyników w **Tabelach 4.3 i 4.4** pozwala stwierdzić, że tautomeryzacja typu fu-roksanowego dla podstawionych pochodnych benzofuroksanu jest procesem o stosunkowo ni-skiej barierze energetycznej i dlatego w temperaturze normalnej obserwuje się w widmach  $^1\text{H}$  NMR stosunkowo szybką, bliską koalescencji, wymianę pomiędzy oboma strukturami **I** i **II**. Wyniki w **Tabelach 4.3 i 4.4** sugerują również, że dzięki oddziaływaniu podstawników elektro-noakceptorowych w pozycji 5 preferowaną jest forma *N3*-tlenkowa, zaś podstawniki elektrono-donorowe powodują, że preferowany jest *N1*-tlenek.



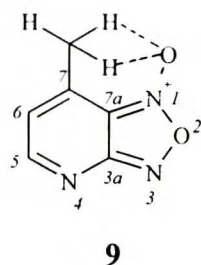
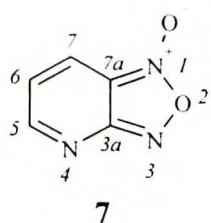
**Rys. 4.11.** Struktury mezomeryczne dla benzofuroksanu **1** oraz furoksanu **2**.

Inaczej wygląda sytuacja w przypadku podstawników w pozycji 4. Istotną rolę zaczynają tu odgrywać, oprócz efektów elektronowych również czynniki steryczne. I tak 4-nitrobenzofuroksan (**1a15**) występuje jedynie w postaci formy *N1*-tlenkowej, ponieważ oprócz silnego oddzia-ływania elektronoakceptorowego grupa nitrowa jest dużym przestrzennie podstawnikiem, który

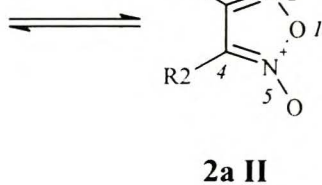
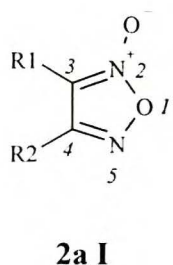


**Rys. 4.12.** Pochodne benzofuroksanu nie wykazujące równowagi typu furoksanowego.

[43]. Wprowadzenie w pozycje 5, 6 albo 7 grupy metylowej zasadniczo nie zmienia preferencji występowania formy *N1*-tlenkowej a jedynie nieznacznie zmienia wartości stałych równowagi



*N1*-/*N3*-tlenek. Istotniejszy wzrost wartości stałej obserwowano dla 7-metylowej pochodnej **9** i zasugerowano, że w tym przypadku dochodzi do utworzenia słabego wiązania wodorowego między protonami grupy metylowej a „egzocyklicznym” atomem tlenu.



- (1) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- (2) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- (3) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = COCl
- (4) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = CN
- (5) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- (6) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- (7) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- (8) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = NO<sub>2</sub>
- (9) R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = CONH<sub>2</sub>
- (10) R1 = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2 = NH<sub>2</sub>
- (11) R1 = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2 = NO<sub>2</sub>
- (12) R1 = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2 = Cl

**Rys. 4.13.** Pochodne furoksanu wykazujące równowagę typu furoksanowego w podwyższonej temperaturze.

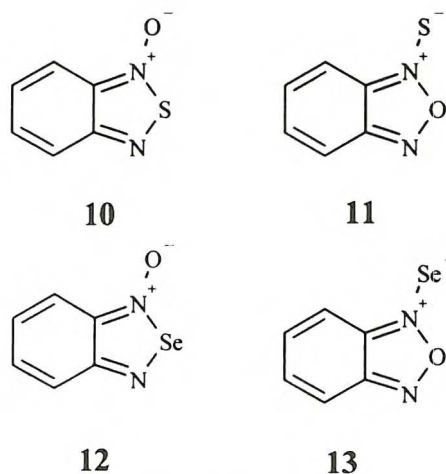
Inaczej wygląda sytuacja w przypadku podstawionych pochodnych furoksanu 2 (Rys. 4.13) bowiem dla związków tych energia aktywacji reakcji przegrupowania furoksanowego jest większa (Tabela 4.5) niż ta wyznaczona dla pochodnych benzofuroksanu (Tabele 4.3 i 4.4). Różnie podstawione furoksany 2 występują więc jako indywidualne związki, które można zmusić do tautomeryzacji zwiększając temperaturę roztworów.

Tabela 4.5. Parametry aktywacji oraz stałe równowagi  $K_{I/II}$  dla przegrupowania furoksanowego wybranych pochodnych furoksanu 2 (Rys. 4.13).

	R1	R2	T/K	$E_a$ [kJ/mol]	$\Delta G^\ddagger_{373}$ [kJ/mol]	$K_{I/II}$	$\Delta G^\circ$ [J/mol]	Literatura
2a(1)	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	404	148±1	134	0,79	791,4	[44]
2a(2)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	398	143±2	133	0,56	1917,7	[44]
2a(3)	CH <sub>3</sub>	COCl	398	150±6	135±7	0,60	1689,5	[45]
2a(4)	CH <sub>3</sub>	CN	373	#	#	1,4	-1040,0	[45]
2a(5)	CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	398	148±3	134±4	0,80	738,0	[45]
2a(6)	CH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	408	#	#	2,22	-2690,8	[45]
2a(7)	CH <sub>3</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	351	#	#	~0	>13000	[45]
2a(8)	CH <sub>3</sub>	SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	368	131±4	122±5	0,66	1270,7	[45]
2a(9)	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	*	*	*	*	*	[45]
2a(12)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	373	#	#	0,80	691,7	[46]

\* - nieokreślone ze względu na rozkład związku, # - nieokreślone.

W tej serii najistotniejszą rolę odgrywają czynniki steryczne, jednakże elektronowy charakter podstawników nie pozostaje bez znaczenia. I tak podstawniki oddające elektrony (grupa aminowa, grupa fenoksylova) powodują, że preferowana jest forma N2-tlenkowa (grupy elektrodonorowe w pozycji 4), natomiast oddziaływanie podstawników elektroakceptorowych jest właściwie nieprzewidywalne [16]. Wykorzystanie półempirycznej metody MINDO/3 pozwoliło Andriionowowi *et al.* [47] przewidzieć (w niektórych przypadkach) względną trwałość izomerycznych względem siebie par monocyklicznych furoksanów 2a I i 2a II (Rys. 4.13).



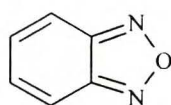
Rys. 4.14. Teoretycznie możliwe struktury siarkowego i selenowego analogu benzofuroksanu.

Metodę <sup>1</sup>H NMR zastosowano również do analizy produktów reakcji oksymów *o*-chinonu z chlorkami siarki i selenu (analogów benzofuroksanu). W tym przypadku, przynajmniej teoretycznie, może powstawać każda ze struktur 10 - 13 (Rys. 4.14). Jednak na podstawie tych badań nie udało się stwierdzić czy otrzymane połączenia mają czy też nie tendencję do przegrupowania typu furoksanowego [48,

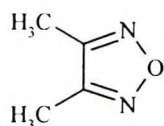
49] oraz tego jaka jest struktura otrzymanych związków. Autorzy zaproponowali jedynie budowę tych analogów jednak nie udowodnili jej bezsprzecznie. Witanowski *et al.* [50] rejestrując widmo  $^{14}\text{N}$  NMR i przyjmując, że siarkowy analog benzofuroksanu ma strukturę **10** przypisali jedynie sygnały obu jądom azotu.

Jak nadmieniałem wcześniej podstawą całej powyższej dyskusji, dotyczącej określenia parametrów termodynamicznych w zależności od podstawników, ich charakteru oraz położenia, była metoda protonowego rezonansu jądrowego ( $^1\text{H}$  NMR). Od najwcześniejszych lat, gdy tylko zaczęto stosować metody NMR, w literaturze pojawiało się coraz to więcej doniesień nie tylko na temat zastosowania rezonansu protonowego ale również rezonansu innych jąder.

Poraz pierwszy metodę  $^{13}\text{C}$  NMR do badania przegrupowania furoksanowego w dwóch różnych temperaturach ( $-15^\circ\text{C}$  oraz  $65^\circ\text{C}$ ) zastosowali Anet i Yavari [51]. Przypisali oni sygnały  $^{13}\text{C}$  NMR w widmach benzofuroksanu **1a** i dimetylofuroksanu **8** oraz zmierzili wartości stałych sprzężenia  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  dla pierwszego z nich.



**14**



**15**

Z analizy tych danych wynika, że wprowadzenie funkcji *N*-tlenkowej, w odniesieniu do benzofurazanu **14** oraz dimetylofurazanu **15**, powoduje silny wzrost ekranowania tego jądra węgla, którego atom jest związany z „trójkoordynacyjnym” atomem azotu (odpowiednio C7a i C3). Pozostałe przesunięcia chemiczne leżą w typowym, dla furazanów i benzofurazanów, zakresie a war-

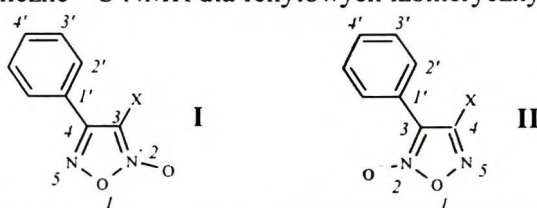
**Tabela 4. 6.** Dane spektralne NMR dla pochodnych furoksanu.

	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>7 I</b>	<b>7 II</b>	<b>10</b>	<b>12</b>
<b>H4</b>	7,71 <sup>a</sup>	7,58 <sup>c</sup>	----		k	k
<b>H5</b>	7,51 <sup>a</sup>	7,42 <sup>e</sup>	8,94 <sup>i</sup>	8,75 <sup>i</sup>	k	k
<b>H6</b>	7,35 <sup>a</sup>	7,42 <sup>e</sup>	7,40 <sup>i</sup>	7,56 <sup>i</sup>	k	k
<b>H7</b>	7,46 <sup>a</sup>	7,58 <sup>c</sup>	7,96 <sup>i</sup>	8,20 <sup>i</sup>	k	k
<b>C3a</b>	152,2 <sup>b</sup>	* <sup>f</sup>	160,4 <sup>j</sup>	* <sup>j</sup>	#	#
<b>C7a</b>	113,7 <sup>b</sup>	* <sup>f</sup>	109,6 <sup>j</sup>	* <sup>j</sup>	#	#
<b>C4</b>	117,3 <sup>b</sup>	115,0 <sup>f</sup>	----	----	#	#
<b>C5</b>	132,3 <sup>b</sup>	130,4 <sup>f</sup>	161,7 <sup>j</sup>	157,3 <sup>j</sup>	#	#
<b>C6</b>	128,0 <sup>b</sup>	130,4 <sup>f</sup>	125,8 <sup>j</sup>	129,2 <sup>j</sup>	#	#
<b>C7</b>	112,1 <sup>b</sup>	115,0 <sup>f</sup>	123,3 <sup>j</sup>	127,8 <sup>j</sup>	#	#
<b>N1</b>	-2,7 <sup>c</sup> / -19,2 <sup>d</sup>	-9,5 <sup>g</sup> / -27,0 <sup>h</sup>	#	#	-122,0 <sup>l</sup>	#
<b>N3</b>	-16,2 <sup>c</sup> / -7,2 <sup>d</sup>	-9,5 <sup>g</sup> / -27,0 <sup>h</sup>	#	#	-26,0 <sup>l</sup>	#

a - w temp  $-42^\circ\text{C}$  [30], b - w temperaturze  $-15^\circ\text{C}$  w  $\text{CDCl}_3$  [51], c - w temp  $-10^\circ\text{C}$ , w acetonie przeliczone na skalę według nitrometanu [52], d - w temp  $-10^\circ\text{C}$ , w acetonie [53], e - w temp  $+130^\circ\text{C}$  w  $\text{CCl}_4$  [34], \* - nie obserwowany w widmie, f - w temp.  $+65^\circ\text{C}$ , w  $\text{CDCl}_3$  [51], g - w temp  $+55^\circ\text{C}$ , w acetonie przeliczone na skalę według nitrometanu [52], # - brak danych, h - dane z pomiarów  $^{14}\text{N}$  NMR w acetonie i w temp  $+30^\circ\text{C}$  [50], i - w temp  $-45^\circ\text{C}$  w  $\text{CDCl}_3$  [43], j - w temp  $-25^\circ\text{C}$ , w acetonie [54], k - brak przypisania sygnałów występujących w zakresie aromatycznym [48, 49], l - przypisanie sygnałów azotowych według pracy [50].

tości stałych  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  również nie odbiegają istotnie od tych zwykle obserwowanych dla układów aromatycznych (**Tabela 4.6**). Niepodstawiony furoksan **2** ( $\text{R} = \text{H}$ ) wykazuje znacznie większe wartości stałych sprzężenia  $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  niż w układach aromatycznych i wynoszą one 211 Hz oraz 202 Hz odpowiednio dla jąder C3 oraz C4. Dzięki temu, że energia aktywacji dla przegrupowania monocyklicznych furoksanów jest stosunkowo wysoka (ponad 100 kJ/mol) można było otrzymać oba tautomery jako indywidualne związki. Zastosowanie metody  $^{13}\text{C}$  NMR umożliwiło identyfikację izomerycznych względem siebie furoksanów [46] (**Tabela 4.7**). Mimo przypisania sygnałów w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR odpowiednim jądom kwestia poprawnego przypisania zestawów sygnałów strukturom obu izomerów (**I** i **II**) nie jest tu jasna i jednoznaczna.

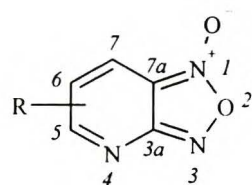
**Tabela 4.7.** Przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  NMR dla fenylowych izomerycznych pochodnych furoksanu **2\***.



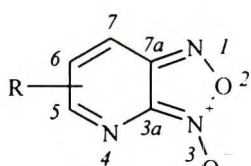
	X	C3	C4	C1'	C2'	C3'	C4'
<b>2a2(I)</b>	CH <sub>3</sub>	112,1	156,9	126,7	127,3	129,2	131,1
<b>2a2(II)</b>	CH <sub>3</sub>	115,0	153,6	123,0	127,4	129,2	130,5
<b>2a8(I)</b>	NH <sub>2</sub>	123,9	151,8	127,3	128,2	130,3	132,1
<b>2a8(II)</b>	NH <sub>2</sub>	110,3	158,1	124,0	128,1	129,9	131,3
<b>2a9(I)</b>	NO <sub>2</sub>	126,0	151,2	123,9	129,1	129,2	132,4
<b>2a9(II)</b>	NO <sub>2</sub>	109,2	158,1	119,4	128,8	129,3	132,0
<b>2a10(I)</b>	Cl	110,0	154,1	124,9	127,3	129,2	131,8
<b>2a10(II)</b>	Cl	112,8	146,0	120,9	127,4	129,0	131,1

\* - przypisanie według [46].

Różnie podstawione benzofuroksany, w przypadku których energia aktywacji jest znacznie niższa, nie były jednak przedmiotem badań za pomocą metody  $^{13}\text{C}$  NMR. Natomiast wykorzystano ją do charakterystyki kilku pochodnych pirydo-furoksanu **7** [54], z których dwie ( $\text{R} = \text{H}$ , 6-NO<sub>2</sub>) mają tendencję do przegrupowania furoksanowego (**Rys. 4.15**). Podobnie jak dla benzo-



**7 I**



**7 II**

**Rys. 4.15.** Struktury pochodnych pirydo-furoksanu badane metodą  $^{13}\text{C}$  NMR.

R = H  
 R = 6-NO<sub>2</sub>  
 R = 5-NH<sub>2</sub>  
 R = 5-N<sub>3</sub>  
 R = 5-NHCOCH<sub>3</sub>  
 R = 5-N=P(Ph)<sub>3</sub>

furoksanu i jego pochodnych w widmach węglowych pirydo-furoksanów występują sygnały o charakterystycznych dla tej grupy przesunięciach chemicznych, z wyjątkiem jądra C5, które, na skutek obecności w są-



siedztwie atomu azotu, jest silnie odsłaniane. Właściwie poraz pierwszy w przypadku pirydofuroksanów dokonano rozróżnienia sygnałów charakterystycznych dla obu form *N*1- i *N*3-tlenkowej. Stało się to możliwe na podstawie zróżnicowania intensywności sygnałów związaneego z różnym stężeniem obu form tautomerycznych, bowiem niepodstawiony pirydofuroksan **7** (R = H) w temperaturze -40°C występuje w około 90% jako forma *N*1-tlenkowa **7 I** i 10% jako forma *N*3-tlenkowa **7 II** [43]. Jediną sugestią na podstawie, której przypisano sygnały <sup>1</sup>H NMR odpowiednim tautomerom pirydofuroksanu **7** stanowi odpychające działanie par elektronowych atomów tlenu „egzocyklicznego” oraz azotu *N*4 (jednocześnie destabilizujące formę *N*3-tlenkową **II**) zasugerowane przez Boultona [37].

Do badania przegrupowania furoksanowego oraz postulowanego przegrupowania Boultona-Katritzky’ego (**Rys. 4.16**) stosowano również metody <sup>14</sup>N, <sup>15</sup>N oraz <sup>17</sup>O NMR. Jednak w literaturze, podobnie jak dla widm <sup>13</sup>C



**Rys. 4.16.** Przegrupowanie Boultona - Katritzky’ego.

NMR, nie ma systematycznych badań z wykorzystaniem poprzednio wymienionych rodzajów rezonansu. Pomiar widm <sup>17</sup>O NMR, w funkcji temperatury, pozwoliły jedynie na wyznaczenie energii aktywacji przegrupowania furoksanowego ale samo

przypisanie sygnałów tlenowych pozostawia jednak wątpliwości, bowiem dokonano go jedynie na podstawie analogii z przesunięciem tlenu w „niedynamicznym” benzofurazanie **14** [55,56].

Pierwsze systematyczne prace strukturalne metodami rezonansu azotowego, w dziedzinie związków zawierających ugrupowanie furoksanowe, pochodzą z końca lat siedemdziesiątych [50,52]. Zastosowanie do badań metod rezonansu azotowego, pierwotnie jąder <sup>14</sup>N a następnie <sup>15</sup>N, pozwoliło w jednoznaczny sposób stwierdzić, że pochodne zawierające ugrupowanie N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> występują jedynie w cyklicznej postaci **a** (**Rys. 4.1**). Obecność sygnałów w zakresie typowym dla związków zawierających grupę nitrową (około 0 ppm) oraz nieobecność sygnałów typowych dla grupy nitrozowej około +550 ppm wykluczyła możliwość istnienia struktury **b** [57].

Witanowski *et al.* [50] obserwując szerokie pojedyncze sygnały w widmach <sup>14</sup>N NMR, dla szeregu pochodnych furoksanów, w zakresie około -20 ppm stwierdzili, że pochodzą one od uśrednionych, na skutek szybkiej wymiany, położeń obu rodzajów azotu. Z kolei Yavari *et al.* [52], rejestrując widma <sup>15</sup>N NMR w obniżonej temperaturze, stwierdzili obecność dwóch sygnałów pomiędzy którymi występuje niewielka różnica przesunięć chemicznych. Położenie jednego z nich w widmie było zależne od użytego rozpuszczalnika i na tej podstawie atomowi azotu *N*3 w benzofuroksanie **1a** przypisano sygnał przy wyższej wartości natężenia pola (**Tabela 4.6**).

W 10 lat później ukazała się praca Stefaniaka *et al.* [53], w której autorzy ponownie rejestrując widmo benzofuroksanu **1** odwrócili przypisanie sygnałów w widmie  $^{15}\text{N}$  NMR dokonane przez Yavari'ego *et al.* [52]. Swoje przypisanie (Tabela 4.6) oparli na fakcie, że jądra których atomy mają zmniejszoną gęstość elektronową, innymi słowy, wokół nich skupiony jest ładunek dodatni, mają stosunkowo wąskie sygnały w widmach  $^{14}\text{N}$  NMR [58]. Posługując się danymi  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR, przebadali kilka monocyklicznych i skondensowanych furoksanów i stwierdzili, że w temperaturze pokojowej tylko benzofuroksan **1** wykazuje tendencję do przegrupowania furoksanowego. Analiza widm  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla związków **1a(15-18)** wykazała ponadto, że związki te nie mają one tendencji do przegrupowania furoksanowego oraz Boultona - Katritzky'ego (Rys.4.16).

Wpływ podstawników na wielkość stałej równowagi typu furoksanowego został określony jedynie na podstawie: przesłanek związanych z rozważaniem struktur mezomerycznych (Rys. 4.11) oraz niezbyt dokładnych wyników badań krystalograficznych. Jednoznacznych dowodów wprost na słuszność przypisania odpowiednich zestawów sygnałów w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR odpowiednim formom tautomerycznym pochodnych benzofuroksanu i pirydofuroksanu w żadnej z dotychczas opisanych prac nie dostarczono. W rozdziale 7 opisałem wyniki badań metodami NMR benzo- i pirydofuroksanów oraz niektórych siarkowych i selenowych analogów benzofuroksanów, systematyzując i rozszerzając wiedzę na temat tych związków oraz ich przegrupowania.

1. A. Gasco, A. J. Boulton, *Adv. Heterocyclic Chem.*, ed. A. R. Katritzky, Academic Press, **29**, 251 London 1981.
2. A. Kekulé, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **101**, 200 (1857); **105**, 279 (1858).
3. A. G. Green, F. M. Rowe, *J. Chem. Soc.*, **101**, 2452 (1912).
4. H. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.*, **329**, 225 (1903).
5. A. Werner, *Lehrbuch der Stereochemie*, Fischer, Jena 1904.
6. G. Ponzio, *Gazz. Chim. Ital.*, **58**, 329 (1928).
7. G. Ponzio, G. Carta-Satta, *Gazz. Chim. Ital.*, **60**, 150 (1929).
8. G. Ponzio, *Gazz. Chim. Ital.*, **59**, 713 (1929).
9. J. H. Boyer, R. F. Reinisch, M. J. Danzing, G. A. Stoner, F. Sakhar, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5688 (1955).
10. J. H. Boyer, *Heterocyclic compounds*, ed. R. C. Elderfield, John Wiley and Sons, vol. 7, s. 462, New York 1961.
11. D. L. Hammick, W. A. M. Edwardes, E. R. Steiner, *J. Chem. Soc.*, 3308 (1931).

12. I. R. Dunkin, M. A. Lynch, A. J. Boulton, N. Henderson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1178 (1991).
13. N. P. Hacker, *J. Org. Chem.*, **56**, 5216 (1991).
14. S. Murata, H. Tomioka, *Chem. Lett.*, 57 (1992).
15. A. G. Green, F. M. Rowe, *J. Chem. Soc.*, **103**, 897 (1913).
16. R. M. Paton, *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, ed. A. R. Katritzky, Ch. W. Rees, E. F. V. Scriven, vol. **4**, rozdz. 4.05, s. 229, Pergamon, Oxford 1996.
17. J. H. Boyer, U. Toggweiler, G. A. Stoner, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1748 (1957).
18. L. K. Dyllal, *Org. Mass Spectrom.*, **22**, 519 (1987).
19. L. K. Dyllal, *Org. Mass Spectrom.*, **24**, 465 (1989).
20. D. Britton, J. M. Olson, *Acta Crystallogr.*, **35B**, 3076 (1979).
21. M. Ponder, J. E. Fowler, H. F. Schaefer, *J. Org. Chem.*, **59**, 6431 (1994).
22. T. I. Godovikova, S. P. Golova, Y. A. Strelenko, M. Y. Antipin, Y. T. Struchkov, L. I. Khmenitskii, *Mendeleev Commun.*, 7 (1994).
23. P. Ugliengo, D. Viterbo, M. Galleri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 66 (1988).
24. W. Friedrichsen, *J. Phys. Chem.*, **98**, 12933 (1994).
25. D. Britton, W. E. Noland, *Acta Crystallogr.*, **28B**, 1116 (1972).
26. D. Britton, G. L. Hardgrove, R. Hegstrom, G. V. Nelson, *Acta Crystallogr.*, **28B**, 1121 (1972).
27. D. Britton, W. E. Noland, *Acta Crystallogr.*, **28B**, 1123 (1972).
28. R. C. Gehrz, D. Britton, *Acta Crystallogr.*, **28B**, 1126 (1972).
29. J. M. Seminario, M. C. Coucha, P. Politzer, *J. Comput. Chem.*, **13**, 177 (1992).
30. R. K. Harris, A. R. Katritzky, S. Öksne, *Chem. Ind.*, **41**, 990 (1961).
31. G. Englert, *Z. Naturforsch.*, **16B**, 413 (1961).
32. B. Dischler, G. Englert, *Z. Naturforsch.*, **16A**, 1180 (1961).
33. G. Englert, *Z. Anal. Chem.*, **181**, 447 (1961).
34. R. K. Harris, A. R. Katritzky, S. Öksne, A. S. Bailey, W. G. Petereson, *J. Chem. Soc.*, 197 (1963).
35. P. Diehl, H. A. Christ, F. B. Mallory, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 504 (1962).
36. K. I. Dahlquist, S. Frosen, *J. Magn. Reson.*, **2**, 61 (1970).
37. A. J. Boulton, A. R. Katritzky, M. J. Sewell, B. Wallis, *J. Chem. Soc. B.*, 914 (1967).
38. G. Englert, *Z. Elektrochem.*, **65**, 854 (1961).
39. F. B. Mallory, S. L. Manatt, C. S. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5433 (1965).
40. A. R. Katritzky, M. F. Gordeev, *Heterocycles*, **35**, 483 (1993).
41. S. Uematsu, Y. Akahori, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3261 (1977).
42. S. Uematsu, Y. Akahori, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 25 (1978).
43. A. J. Boulton, P. J. Halls, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. B*, 636 (1970).
44. F. B. Mallory, A. Cammarata, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 61 (1966).

- 
45. A. Gasco, A. J. Boulton, *J. Chem. Soc., PT2*, 1613 (1973).
  46. R. Calvino, R. Fruttero, A. Gasco, V. Mortarini, S. Aime, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 427 (1982).
  47. V. G. Andrionov, M. A. Shokhen, A. V. Eremeev, S. V. Barmina, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **22**, 264 (1986).
  48. K. Pilgram, *J. Org. Chem.*, **35**, 1165 (1970).
  49. Ch. L. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **30B**, 675 (1976).
  50. M. Witanowski, L. Stefaniak, A. Grabowska, G. A. Webb, *Spectrochim. Acta*, **34A**, 877 (1978).
  51. F. A. L. Anet, I. Yavari, *Org. Magn. Reson.*, **8**, 158 (1976).
  52. I. Yavari, E. E. Botto, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **43**, 2542 (1978).
  53. B. Kamieński, W. Schilf, J. Sitkowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Crystallogr. Spectr. Res.*, **19**, 1003 (1989).
  54. Ch. K. Lowe-Ma, R. A. Nissan, W. S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **55**, 3755 (1990).
  55. H. A. Christ, P. Diehl, H. Schneider, H. Dahn, *Helv. Chim. Acta.*, **46**, 865 (1961).
  56. W. G. Klemperer, *Angew. Chem.*, **90**, 258 (1978).
  57. M. Witanowski, Z. Biedrzycka, W. Sicińska, G. A. Webb, *Magn. Reson. Chem.*, **35**, 262 (1997).
  58. M. Witanowski, G. A. Webb (eds.), *Nitrogen NMR*, Plenum Press, London 1973.

## BADANIA WŁASNE

W tej części pracy przedstawię wyniki badań dwóch typów równowag tautomerycznych: tautomerii walencyjnej typu tetrazol - azydek oraz przegrupowania furoksanowego.

Opisu badanych równowag dokonałem na podstawie badań metodami spektroskopii w podczerwieni, (roztwory w  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$  oraz pastylki w KBr), wielojądrowego NMR ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu azotowego. W wielu przypadkach zastosowałem dodatkowo wyniki obliczeń *ab initio* niektórych parametrów fizykochemicznych (całkowitej energii SCF, rzędów wiązań, długości wiązań, momentów dipolowych, ładunków atomowych, absolutnych stałych ekranowania). Na podstawie widm w podczerwieni mogłem określić w jakiej formie występują badane związki, w ciele stałym oraz w roztworach (tautomeria tetrazol - azydek). Badania z wykorzystaniem metod magnetycznego rezonansu jądrowego  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  pozwoliły scharakteryzować badane związki (tautomery) nie tylko pod względem spektralnym ale również opisać równowagę w sposób ilościowy. Obliczone *ab initio* wielkości były pomocne w określaniu struktury badanych związków, szacowaniu położenia równowagi reakcji tautomeryzacji tetrazol - azydek, określaniu trwałości form w przegrupowaniu typu furoksanowego, w przypisywaniu sygnałów w widmach  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR a także w określaniu miejsca protonowania i alkilowania badanych związków.

## 5. CEL PRACY

Przedmiotem moich badań było poznanie zjawiska tautomerii walencyjnej typu tetrazolo-azydek oraz przegrupowania typu furoksanowego. Podjąłem próbę opisu tego zjawiska w sposób jakościowy, a niejednokrotnie ilościowy, wykorzystując jako modele podstawione pochodne:

tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny,

tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny,

diazydopirymidyny,

benzofuroksanu (1-tlenku 2,1,3-benzoxadiazolu) i jego siarko- oraz selenoanalogów,

pirydofuroksanu (1-tlenku 2,1,3-oxadiazolo[4,5-*b*]pirydyny),

Podstawowymi etapami pracy były:

- a) sporządzenie charakterystyki spektralnej tautomerów będących w równowadze,
- b) określenie wpływu rodzaju i położenia podstawników na wartości stałej równowagi badanych typów,
- c) badanie wpływu temperatury na równowagę obu typów,
- d) ocena wpływu polarności rozpuszczalników na stałe równowagi,
- e) określenie wpływu protonowania oraz alkilowania na równowagę oraz
- f) wyznaczenie parametrów termodynamicznych procesu izomeryzacji.

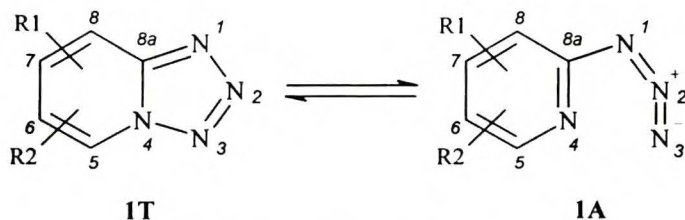
Jako metody badawcze zastosowałem spektroskopię w podczerwieni w ciele stałym i w roztworach oraz spektroskopię  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  magnetycznego rezonansu jądrowego w roztworach. Pomocne były również wyniki obliczeń *ab initio* dla form tautomerycznych badanych związków.

## 6. TAUTOMERIA WALENCYJNA TETRAZOL - AZYDEK

Do badań tego typu tautomerii wybrałem: pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny z różnymi podstawnikami w pozycjach 5, 6, 7 i 8, pochodne tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny, pochodne diazydopirymidyny, 2,4,6-triazydopirymidynę oraz tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazynę.

### 6.1 POCHODNE TETRAZOLO[1,5-*a*]PIRYDYNY

Jak kilkakrotnie wspominałem w części literaturowej, charakter podstawnika i jego położenie mają bardzo istotny wpływ na równowagę w wielu układach tautomerycznych, między innymi w przypadku równowagi tetrazol - azydek (**Rys. 6.1**). Otrzymane podstawione tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny podzieliłem stosując jako kryterium rodzaj i charakter elektronowy podstawnika. W **Tabeli 6.1** wyróżniłem 5 grup związków, które kolejno będą omówione w następnych podrozdziałach.



**Rys. 6.1.** Tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna (**1T**) w równowadze z 2-azydopirydyną (**1A**).

**Tabela 6.1** Podział badanych związków według rodzaju podstawnika.

	Pochodne nitrowe		Pochodne halogenowe		Pochodne karboksylowe		Pochodne metylowe		Inne pochodne
	R1, R2 =		R1, R2 =		R1, R2 =		R1, R2 =		R1, R2 =
<b>6</b>	6-NO <sub>2</sub>	<b>19</b>	5-F	<b>36</b>	6-COOH	<b>41</b>	5-CH <sub>3</sub>	<b>47</b>	8-OH
<b>7</b>	6-NO <sub>2</sub> , 5-CH <sub>3</sub>	<b>20</b>	5-Cl	<b>37</b>	6-CONH <sub>2</sub>	<b>42</b>	6-CH <sub>3</sub>	<b>48</b>	8-NH <sub>2</sub>
<b>8</b>	6-NO <sub>2</sub> , 7-CH <sub>3</sub>	<b>21</b>	5-Br	<b>38</b>	7-COOH	<b>43</b>	7-CH <sub>3</sub>		
<b>9</b>	6-NO <sub>2</sub> , 8-CH <sub>3</sub>	<b>22</b>	6-Cl	<b>39</b>	8-COOH	<b>44</b>	8-CH <sub>3</sub>		
<b>10</b>	6-NO <sub>2</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	<b>23</b>	6-Br	<b>40</b>	6-COOH, 8-Cl				
<b>11</b>	6-NO <sub>2</sub> , 8-Br	<b>24</b>	6-CF <sub>3</sub>						
<b>12</b>	8-NO <sub>2</sub>	<b>25</b>	8-Cl						
<b>13</b>	5-N <sub>3</sub> , 8(6)-NO <sub>2</sub>	<b>26</b>	8-I						
<b>14</b>	5,6-Furoksano	<b>27</b>	6,8-Cl						
		<b>28</b>	6-Cl, 8-CF <sub>3</sub>						
		<b>29</b>	6,8-Br, 7-CH <sub>3</sub>						

Wszystkie badane związki, z wyjątkiem 2-azydo-6-fluoropirydyny (określona w **Tabeli 6.1** jako pochodna 5-fluorowa tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny) oraz 2,6-diazydo-3-nitropirydyny (określona jako 5-azydo-8(6)tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna) występują w ciele stałym jako formy tetrazolowe. To stosunkowo proste stwierdzenie stało się możliwe dzięki zastosowaniu analizy widm podczerwieni w ciele stałym (pastylki w KBr). Metoda ta, jest jedną z najprostszych i dzięki niej można bardzo szybko określić formę w której występują badane związki, bowiem dla obu form (tetrazolowej i azydkowej) występują charakterystyczne pasma. Rozpuszczenie pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w rozpuszczalnikach o różnej polarności powoduje, w niektórych przypadkach, otwieranie pierścienia tetrazolowego i tym samym umożliwia jakościowy opis tautomerii tetrazol - azydek, bowiem w widmach IR wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika obserwuje się zmianę natężenia niektórych pasm związanych bądź to z formą tetrazolową, bądź azydkową. W najlepszy sposób oceny równowagi tetrazol - azydek można dokonać na podstawie eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego. Metoda ta pozwala na jakościową oraz niejednokrotnie ilościową ocenę tego zjawiska. Na podstawie integracji odpowiednich sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR można określić stałe równowagi tetrazol - azydek (w zależności od temperatury, rozpuszczalnika) i dyskutować wpływ tych czynników na równowagę. Do badania równowagi tetrazol - azydek użyłem kilku ogólnie dostępnych rozpuszczalników, których polarność, określona według szeregu eluotropowego, wzrasta następująco: benzen, czterochlorek węgla, chloroform, chlorek metylenu, aceton, metanol, dmso i kwas trifluorooctowy (TFA). Z kolei dzięki zastosowaniu pomiaru czasów relaksacji podłużnej oraz wykonaniu eksperymentu transferu nasycenia stało się możliwe stwierdzenie faktu istnienia równowagi a także wyznaczenie (w jednym przypadku) stałych szybkości tautomeryzacji tetrazol - azydek.

Jakościowego rozróżnienia obu tautomerów, obecnych w roztworach, dokonałem wykorzystując przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR dla obu tautomerów, ponieważ sygnały pochodzące od jąder azotu obu form (tetrazolowej i azydkowej) mają bardzo charakterystyczne wartości [1, 2]. I tak dla formy tetrazolowej jądra N1, N2, N3 i N4 mają przesunięcia chemiczne odpowiednio około: -60, +20, -30 i 130 ppm. Przesunięcia chemiczne dla jąder ugrupowania azydkowego N1, N2 i N3 przyjmują wartości leżące w następujących zakresach: -260 ÷ -280, -130 ÷ -140 oraz -130 ÷ -140 ppm. Przesunięcia chemiczne jąder N2 i N3 są zależne od rodzaju i charakteru podstawnika połączonego z azydkiem. Jądro N4 w formach azydkowych podstawionych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn powinno być słabiej ekranowane niż w formach tetrazolowych [3]. Wykorzystując z kolei wyniki eksperymentów korelacyjnych  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  mogłem bezdyskusyjnie przypisać sygnały rezonansu protonowego obydwu formom tautomerycznym. Znając przypisać sygnałów dla obu form w widmach  $^1\text{H}$  NMR i dzięki zastosowaniu eksperymentów korela-



$^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  przypisałem sygnały w widmach węglowych. Istotnym parametrem pozwalającym również przypisywać sygnały w widmach protonowych oraz węglowych są odpowiednio stałe sprzężenia  $^n\text{J}(^1\text{H}-^1\text{H})$  oraz  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  przez jedno wiązanie. Denisov *et al.* w swojej pracy [4] stwierdzili, że istnieje silna zależność stałej sprzężenia  $^1\text{J}(^1\text{H}-^{13}\text{C})$  od tego w jakiej formie występuje tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna. Stosując korelacje pomiędzy przesunięciami  $^{13}\text{C}$  NMR a stałymi sprzężenia  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  oraz  $^1\text{H}-^1\text{H}$  dla szeregu 2- podstawionych pirydyn oszacowali przesunięcia  $^{13}\text{C}$  NMR oraz stałe  $^1\text{J}(^1\text{H}-^{13}\text{C})$  dla, teoretycznie tylko istniejącej, 2-azydopirydyny (**1A**). Wartości te dość dobrze zgadzają się ze zmierzonymi przez mnie stałymi  $^n\text{J}(^1\text{H}-^1\text{H})$  i  $^1\text{J}(^1\text{H}-^{13}\text{C})$  dla form azydkowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (patrz dalsze rozdziały). Charakterystyczne różnice przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR a także stałych sprzężenia  $^1\text{H}-^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  dla obu form tautomerycznych pozwoliły na rozróżnienie obu struktur każdego z badanych związków. Obliczone *ab initio* niektóre parametry fizykochemiczne były pomocne przy opisie zjawiska tautomerii w tego typu związkach.

### 6.1.1 TETRAZOLO[1,5-*a*]PIRYDYNA

Tetrazolo[1,5-*a*]pirydyna **1** (Rys. 6.1), podobnie jak jej pochodne, w reakcjach termolizy albo fotolizy ulega wielu przemianom w których mogą tworzyć się liczne pochodne. Postulowanym etapem przejściowym tych reakcji jest wytworzenie nitrenu, który powstaje przez odszczerwienie cząsteczki azotu z azydkowego tautomeru walencyjnego tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **1A** [5]. Główny przedstawiciel tej grupy związków, **1**, występuje w ciele stałym, jak również w roztworach jako forma tetrazolowa. Wniosek ten jest oparty na danych eksperymentalnych pochodzących z widm w podczerwieni oraz widm  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR [1, 6]. Typowe pasma w podczerwieni dla fragmentu zawierającego pierścień tetrazolowy występują około 1330, 1240, 1180, 1090  $\text{cm}^{-1}$ . Przypisania tych pasm dokonano na podstawie analizy efektów izotopowych w cząsteczkach tego związku, znaczonego w pozycjach N1 i N3 izotopem  $^{15}\text{N}$  [7]. Dokładna analiza widma IR tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w postaci pastylki w KBr, bądź roztworu w chloroformie, pozwala stwierdzić, że związek znaczony selektywnie w (100%) izotopem  $^{15}\text{N}$  w pozycji 3, wykazuje efekty izotopowe (przesunięcia w kierunku niższych wartości liczb falowych), które występują w przypadku pasm 1236, 1095, 1015, 990, 918  $\text{cm}^{-1}$ , odpowiednio o: 9, 5, 4, 4, 9  $\text{cm}^{-1}$ . Pasma te są związane z drganiami pierścienia tetrazolowego a ściślej fragmentu cząsteczki obejmującego wiązania N2-N3 oraz N3-N4. Brak pasm około 2130 oraz 1300  $\text{cm}^{-1}$  (typowych dla oscylatora azydkowego [8]) w widmach w ciele stałym oraz w roztworach sugeruje nieobecność formy azydkowej. Analizując dane spektralne dla cząsteczki tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (pasma IR,

przesunięcia chemiczne w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR), w różnych rozpuszczalnikach (Tabela 6.2) potwierdziłem wniosek o braku jej zdolności do tautomeryzacji tetrazolowo - azydkowej w roztworach.

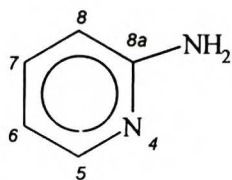
**Tabela 6.2.** Dane spektralne IR oraz NMR dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**1T**).

Jądro	Przesunięcia chemiczne [ppm]		Stałe sprzężenia [Hz]		Pasma w podczerwieni (pastylka w KBr)	
	DMSO *	TFA *		DMSO	nieznaczona	znaczona N3
H5	9,30	9,10	H5-H6	6,88 <sup>#</sup>	3105, 3034	3104, 3033
H6	7,43	7,74	H6-H7	6,83 <sup>#</sup>	1632, 1492	1631, 1491
H7	7,84	8,32	H7-H8	9,03 <sup>#</sup>	1434, 1367	1433, 1365
H8	8,20	8,24	H5-H7	1,10 <sup>#</sup>	1327, <u>1236</u>	1326, <u>1225</u>
C8a	148,1	140,2	H6-H8	1,13 <sup>#</sup>	1160, 1140	1159, 1139
C5	126,4	129,9	H5-H8	1,12 <sup>#</sup>	<u>1094, 1015</u>	<u>1089, 1011</u>
C6	117,3	120,3	C5-H5	194,6 <sup>@</sup>	<u>990, 917</u>	<u>986, 908</u>
C7	133,1	140,6	C6-H6	171,1 <sup>@</sup>	845, 780	845,
C8	115,2	110,9	C7-H7	168,3 <sup>@</sup>	770, 754	770, 753
N1	-67,8	-161,3	C8-H8	175,4 <sup>@</sup>		
N2	+18,3	-13,5	C5-C6	66,4		
N3	-31,8	-34,9	C6-C7	52,2		
N4	-128,3	-131,3	C7-C8	59,8		
			C8-C8a	69,8		

\* - przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR z pracy [6], # - stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  z pracy [4], @ - stałe sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C}$ - $^1\text{H})$  z pracy [9].

Porównując dane spektralne NMR dla 2-aminopirydyny (**2**) (Rys. 6.2) z odpowiednimi danymi dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**1T**) należy zauważyć, że zamiana grupy aminowej (w układzie aromatycznym pierścienia pirydynowego) na bicykliczny układ tetrazolopirydyny **1T** (struktura chinoidowa) powoduje ich duże zmiany. Przykładowo, następuje silny wzrost ekranowania jąder C8a i C5 o około 12 - 20 ppm oraz istotna zmiana niektórych wartości stałych

**Tabela 6.3.** Wybrane wartości parametrów spektralnych  $^{13}\text{C}$  dla 2-aminopirydyny (**2**).



**Rys. 6.2.** 2-aminopirydyna (**2**) (numeracja jak dla pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny).

Jądro	Przesunięcia chemiczne [ppm]		Stałe sprzężenia [Hz]
C8a	160,6		
C5	148,3	C5-C6	56,6
C6	113,1	C6-C7	53,7
C7	137,9	C7-C8	58,5
C8	109,0	C8-C8a	61,0

sprężenia węgiel - węgiel  $^1J(C-C)$  (Tabela 6.3). Wykorzystując to ostatnie stwierdziłem, że mimo aromatycznego charakteru tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny, wiązania są zlokalizowane a struktura 1T na Rys. 6.1 najlepiej oddaje jej budowę. Wyraźny wzrost wartości stałych sprężenia C5-C6

**Tabela 6.4.** Wyniki obliczeń *ab initio* dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (1T) oraz jej tautomeru walencyjnego 2-azydopirydyny (1A).

Atom	Rozkład ładunku [a.u]		Absolutna stała ekranowania [ppm]		Wiązanie	Rząd wiązania	
	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>		<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>
C8a	0,239	0,332	35,1	25,8	N1-N2	1,517	1,553
C5	0,053	0,153	59,1	35,2	N2-N3	1,763	2,599
C6	-0,002	-0,125	53,0	74,4	N3-N4	1,354	
C7	-0,091	0,043	78,2	41,9	N4-C8a	1,478	1,728
C8	-0,067	-0,115	72,9	77,5	N4-C5	1,472	1,717
N1	-0,321	-0,495	-65,6	164,0	N1-C8a	1,732	1,366
N2	-0,012	0,655	-208,2	4,8	C8a-C8	1,648	1,789
N3	-0,178	-0,236	-116,4	-11,5	C5-C6	2,111	1,924
N4	0,198	-0,353	-0,4	-33,9	C6-C7	1,680	1,865
					C7-C8	2,125	1,962
Moment dipolowy [D]	<i>Tetrazol</i>	6,31					
	<i>Azydek</i>	2,15					
Całkowita energia SCF [kJ/mol]	<i>Tetrazol</i>	-1076746,0					
	<i>Azydek</i>	-1076750,3					

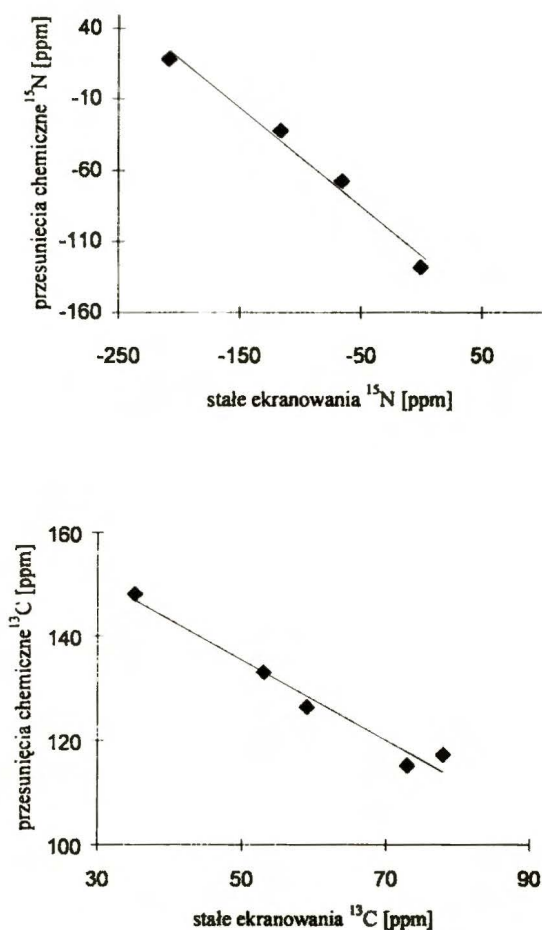
oraz C8-C8a w tetrazolo[1,5-*a*]pirydynie, w porównaniu z 2-aminopirydyną, świadczy przede wszystkim o zamknięciu pierścienia a co za tym idzie lokalizacji wiązań w cząsteczce tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny a ponadto o zmianie charakteru elektronowego podstawnika. Obserwacja odnośnie rzędowości wiązań znajduje swoje potwierdzenie w wynikach obliczeń *ab initio* dla obu form tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (Tabela 6.4). Porównując obydwie te formy stwierdziłem, że zamknięcie pierścienia wywołuje bardzo duże zmiany gęstości elektronowej a co za tym idzie rzędowości i długości wiązań a także parametrów spektralnych. Wyniki obliczeń potwierdzają postulowaną wcześniej lokalizację wiązań w cząsteczce tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny. Ponadto obliczone wartości absolutnych stałych ekranowania w korelacji z rzeczywistymi wartościami przesunięć chemicznych pozwalają stwierdzić istnienie prostoliniowej zależności pomiędzy eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi a obliczonymi stałymi ekranowania (Rys. 6.3).

Jak widać z wykresów korelacje dla jąder  $^{15}N$  i  $^{13}C$  są bardzo dobre (współczynniki  $R =$  wynoszą odpowiednio: 0,98 i 0,96) a równania przedstawiają się następująco:

$$\text{przesunięcie chemiczne } (\delta) ^{15}N = -0,697 \cdot \text{stała ekranowania } (\sigma) - 120,5 \quad (1)$$

$$\text{przesunięcie chemiczne } (\delta) ^{13}C = -0,769 \cdot \text{stała ekranowania } (\sigma) + 173,9 \quad (2)$$

i są bardzo zbliżone do tych wyznaczonych przez Wiencha [10] dla szeregu związków mezojono-  
nowych. Dzięki zastosowaniu powyższych zależności można z dużą dokładnością przypisywać



**Rys. 6.3.** Zależności eksperymentalnych przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  od obliczonych *ab initio* stałych ekranowania tych jąder dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny.

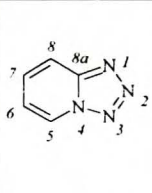
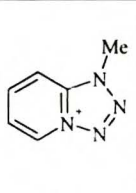
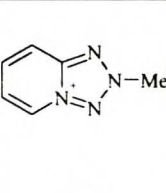
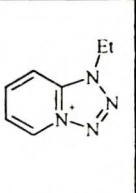
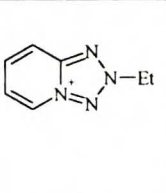
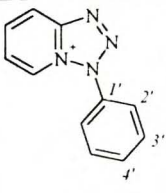
sygnały w obu typach widm. Analiza obliczonych ładunków atomowych implikuje wniosek o znacznym zróżnicowaniu rozkładu gęstości elektronowej w obydwu tautomerach. Szczególnie widoczne jest to w przypadku atomów azotu. Gęstość ładunku może być miernikiem zasadowości poszczególnych atomów i w konsekwencji dzięki tym wartościom można przewidywać miejsce protonowania oraz alkilowania tego typu związków. Wartości momentów dipolowych różnią się bardzo istotnie między sobą i potwierdzają ogólnie przyjęte w literaturze stwierdzenie na temat wpływu rozpuszczalnika na równowagę tetrazol - azydek. Mianowicie, rozpuszczalniki o małej polarności powinny preferować formę azydkową, mniej polarną. Różnica całkowitej energii SCF pomiędzy obiema formami tautomerycznymi, wynosząca 3,7 kJ/mol sugeruje, że formą bardziej trwałą powinien być azydek. Ta z pozoru anomalia daje się w prosty sposób wyjaśnić, jeśli weźmie się pod uwagę to, iż obliczenia były wykonywane dla cząsteczek w fazie gazowej i bez oddziaływań z rozpuszczalnikiem. Reakcja otwierania pierścienia tetrazolowego do azydku jest reakcją endotermiczną i dlatego w podwyższonej temperaturze formą dominującą jest forma azydkowa [11, 12]. Sama, niewielka zresztą, różnica energii SCF może świadczyć o tym, że żaden z tautomerów nie jest specjalnie uprzywilejowany a tylko znajomość wartości energii dla obu tautomerów kilkunastu pochodnych (opisanych w następnych podrozdziałach) może być podstawą do sugestii o wzroście trwałości formy bicyklicznej wraz z obniżeniem różnicy całkowitej energii SCF między oboma tautomerami.

Rozpuszczenie tetrazolopirydyny w silnych kwasach (np.: kwasie trifluorooctowym - TFA) nie powoduje, w przeciwieństwie do wielu jej pochodnych, pojawienia się drugiej formy.

Jedynym zjawiskiem, które obserwujemy tutaj jest oddziaływanie protonu z jednym z atomów azotu (protonowanie związku). Różnice przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR pomiędzy roztworami w DMSO i w kwasie (Tabela 6.2) pozwalają wnioskować, że badana cząsteczka ulega protonowaniu na atomie azotu N1 [6]. Analizując wyniki obliczeń *ab initio* ładunków atomowych (Tabela 6.4) można stwierdzić, że protonowaniu powinien ulegać atom N1 a w następnej kolejności N3, bowiem na nich właśnie skupiony jest największy ładunek ujemny. Aby w pełni potwierdzić miejsce protonowania oraz określić własności zasadowe atomów azotu wykonałem reakcje alkilowania tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny.

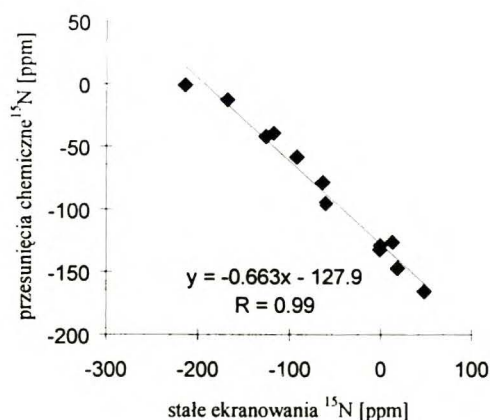
Z prac Messmera i innych, którzy zajmowali się reakcjami tetrazoloazyn z odczynnikami alkilującymi oraz arylojącymi [13,14,15] wynika wniosek, iż związki tego typu tworzą sole, w

**Tabela 6.5.** Wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz jej soli *N*-alkilowych i *N*-fenyłowej.

						
	<b>1T</b>	<b>3M</b>	<b>4M</b>	<b>3E</b>	<b>4E</b>	<b>5</b>
H5	9,36	9,75	9,68	9,73	9,65	9,48
H6	7,48	8,00	8,03	7,98	8,01	8,18
H7	7,91	8,57	8,36	8,55	8,34	8,60
H8	8,26	8,67	8,66	8,68	8,65	9,05
C8a	148,1	140,4	149,2	140,0	149,3	149,1
C5	126,4	128,9	127,4	129,0	127,5	124,7
C6	117,3	121,3	123,2	121,4	123,1	124,7
C7	133,1	141,3	137,9	141,3	137,8	139,3
C8	115,2	111,6	116,4	111,5	116,6	118,3
N1	-68,1	-165,8	-78,4	-154,6	-81,0	-58,8
N2	+18,0	-12,8	-95,3	-14,8	-84,7	-1,0
N3	-32,0	-39,7	-42,4	-39,1	-43,6	-126,3
N4	-128,4	-129,0	-132,2	-128,6	-132,6	-147,4
C5-H5	194,6	201,0	#	200,9	201,3	*
C6-H6	171,0	175,5	#	175,6	175,8	*
C7-H7	168,0	173,6	#	173,0	174,6	173,4
C8-H8	175,2	184,4	#	184,1	182,2	184,4
C5-C6	66,4	64,7	#	64,9	66,6	*
C6-C7	52,2	51,9	#	52,0	51,6	52,0
C7-C8	59,8	58,4	#	58,5	59,0	57,2
C8-C8a	69,8	69,1	#	69,0	70,8	71,3

\*- nie określone ze względu na nakładanie się sygnałów, # - nie zmierzone ze względu na małe stężenie soli *N*-metylowej,  $\delta$   $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  dla grup alkilowych **3M**:  $\text{CH}_3$  - ( $^1\text{H}$ ): 4,51, ( $^{13}\text{C}$ ): 35,9, ppm, **3E**:  $\text{CH}_3$  - ( $^1\text{H}$ ): 1,64, ( $^{13}\text{C}$ ): 13,4,  $\text{CH}_2$  - ( $^1\text{H}$ ): 4,93, ( $^{13}\text{C}$ ): 45,2 ppm; **4M**:  $\text{CH}_3$  - ( $^1\text{H}$ ): 4,89, ( $^{13}\text{C}$ ): 44,0, **4E**:  $\text{CH}_3$ : ( $^1\text{H}$ ) - 1,75, ( $^{13}\text{C}$ ) - 13,4,  $\text{CH}_2$ : ( $^1\text{H}$ ) - 5,19, ( $^{13}\text{C}$ ) - 53,4 ppm;  $\delta$   $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  dla grupy fenyłowej **5**: Ph: ( $^1\text{H}$ ): multiplet  $\sim$  8,00 ppm, ( $^{13}\text{C}$ ): C1': 130,1, C2' = C6': 126,9, C3' = C5': 131,0, C4': 134,1 ppm.

których grupa alkilowa znajduje się na atomie N1 albo N2. Widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a w szczególności  $^{15}\text{N}$  NMR mieszanin poreakcyjnych (po alkilowaniu siarczanem dimetylu albo tetrafluoroboraniem trietylooksoniowym) w pełni potwierdziły tę sugestię. W **Tabeli 6.5** przedstawiłem dane spektralne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz jej soli: N1-metylowej (**3M**), N1-etylowej (**3E**) N2-metylowej (**4M**) i N2-etylowej (**4E**). Dodatkowo, w celach porównawczych, wykorzystując reakcję oksydatywnej cyklizacji 1-( $\alpha$ -pirydylo)-3-fenylotriazenu [14] otrzymałem tetrafluoroboran N3-fenylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyniowy (**5**). Ze względu na to, iż grupy alkilowe albo grupa fenylowa są związane z atomami azotu, największe zmiany obserwuje się w przypadku przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR. Przypisania poszczególnych sygnałów  $^{15}\text{N}$  NMR w widmach odpowiednich soli dokonałem na podstawie eksperymentów korelacji  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  optymalizowanych na małą stałą sprzężenia (ghmbc) oraz wykorzystując obliczone *ab initio* stałe ekranowania jąder  $^{15}\text{N}$  (**Tabela 6.6**) w odpowiednich solach. Użycie zależności (1) oraz obliczonych stałych ekranowania pozwoliło obliczyć wartości przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR (**Tabela 6.6**), które były pomocne w przypisywaniu sygnałów w obu typach widm. Korelacja pomiędzy wartościami eksperymentalnymi przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR i obliczonymi *ab initio* stałymi ekranowania  $^{15}\text{N}$  pozwoliła wyznaczyć równanie bardzo zbliżone do zależności (1) (**Rys. 6.4**). Na podstawie tego typu równań korelacyjnych można przypisywać sygnały w wid-



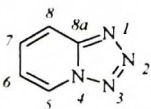
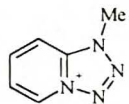
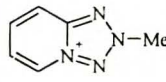
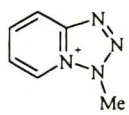
**Rys. 6.4.** Zależność eksperymentalnych przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  od obliczonych stałych ekranowania dla soli N1-, N2- i N3-alkilowych.

mach  $^{15}\text{N}$  NMR.

Ogólnie, wprowadzenie grupy alkilowej lub fenylowej na atom azotu, podobnie jak protonowanie, powoduje silny wzrost ekranowania tego jądra oraz mniejszy efekt dla innych jąder w sąsiedztwie. W przypadku soli N1-metylo- (**3M**), N2-metylo- (**4M**) oraz N3-fenyl- (**5**) różnice przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  dla jąder N1, N2 oraz N3 wynoszą odpowiednio: 97,7, 113,3 oraz 94,3 ppm. Podobne, chociaż nieco mniejsze różnice ekranowania dla

jąder N1 i N2 odpowiednio w solach N1- (**3E**) oraz N2-etylowej (**4E**): 86,5, 102,7 ppm są spowodowane dodatkowym efektem  $\beta$  [16]. Dużo mniejsze efekty ekranowania występują dla jąder bezpośrednio sąsiadujących z tymi, których atomy ulegają alkilowaniu. I tak dla soli N1-etylowej (**3E**) różnice przesunięć chemicznych jąder C8a i N2 wynoszą odpowiednio: 7 i 33 ppm, podczas

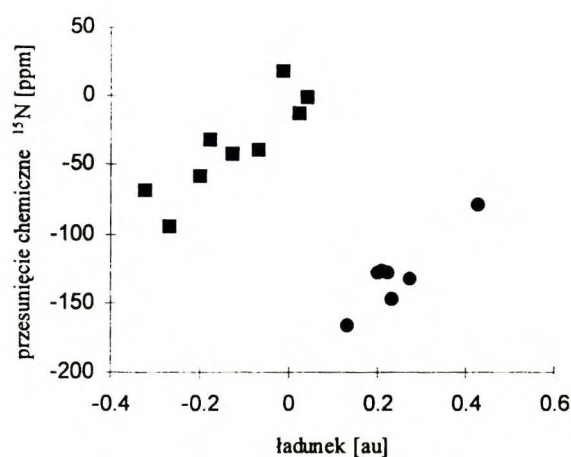
**Tabela 6.6.** Wartości parametrów fizykochemicznych (obliczone *ab initio*) dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz jej soli *N*-metylowych.

		Q <sup>a</sup> [au]	σ <sup>b</sup> [ppm]	δ <sup>c</sup> [ppm]		Długość wiązania [Å]	Rzędowość wiązania
	N1	-0,321	-65,5	-74,8	N1-N2	1,321	1,522
	N2	-0,012	-208,1	+24,5	N2-N3	1,255	1,763
	N3	-0,178	-116,4	-39,4	N3-N4	1,332	1,354
	N4	0,198	-0,4	-120,2	N1-C8a	1,305	1,732
	C8a	0,239	35,1	146,9	N4-C8a	1,344	1,481
	C5	0,053	59,1	128,5	N4-C5	1,366	1,476
	C6	-0,091	78,2	113,8	C5-C6	1,341	2,112
	C7	-0,002	53,0	133,1	C6-C7	1,438	1,687
	C8	-0,067	72,9	117,8	C7-C8	1,348	2,134
					C8-C8a	1,424	1,652
	N1	0,130	47,8	-153,8	N1-N2	1,329	1,393
	N2	0,021	-168,0	-3,4	N2-N3	1,229	1,857
	N3	-0,066	-117,3	-38,7	N3-N4	1,352	1,312
	N4	0,222	-0,5	-120,2	N1-C8a	1,332	1,564
	C8a	0,236	40,0	143,1	N4-C8a	1,332	1,543
	C5	0,081	54,0	132,4	N4-C5	1,365	1,477
	C6	-0,049	69,5	120,5	C5-C6	1,347	2,073
	C7	0,097	32,1	149,2	C6-C7	1,425	1,732
	C8	-0,099	84,5	108,9	C7-C8	1,361	2,034
	CH <sub>3</sub>	-0,101	158,2	52,2	C8-C8a	1,403	1,712
				N1-CH <sub>3</sub>	1,463	1,248	
	N1	-0,270	-61,1	-77,9	N1-N2	1,298	1,487
	N2	0,427	-63,7	-76,1	N2-N3	1,259	1,634
	N3	-0,128	-126,4	-32,4	N3-N4	1,303	1,462
	N4	0,274	-0,9	-119,9	N1-C8a	1,311	1,685
	C8a	0,269	34,0	147,8	N4-C8a	1,354	1,477
	C5	0,028	61,0	127,0	N4-C5	1,382	1,423
	C6	-0,024	64,3	124,5	C5-C6	1,339	2,119
	C7	0,049	42,5	141,2	C6-C7	1,439	1,673
	C8	-0,071	72,9	117,8	C7-C8	1,348	2,102
	CH <sub>3</sub>	-0,097	148,1	60,0	C8-C8a	1,418	1,643
				N2-CH <sub>3</sub>	1,469	1,227	
	N1	-0,200	-91,8	-56,5	N1-N2	1,260	1,521
	N2	0,043	-214,0	+28,7	N2-N3	1,286	1,763
	N3	0,212	13,6	-130,0	N3-N4	1,336	1,292
	N4	0,232	18,4	-133,3	N1-C8a	1,343	1,587
	C8a	0,267	33,8	147,9	N4-C8a	1,338	1,534
	C5	0,024	66,2	123,0	N4-C5	1,369	1,462
	C6	-0,007	63,2	125,3	C5-C6	1,348	2,051
	C7	0,051	41,0	142,4	C6-C7	1,423	1,736
	C8	-0,051	69,2	120,7	C7-C8	1,357	2,052
	CH <sub>3</sub>	-0,083	157,1	53,1	C8-C8a	1,403	1,718
				N3-CH <sub>3</sub>	1,467	1,229	

a - ładunki atomowe, b - obliczone *ab initio* stałe ekranowania,  
c - obliczone na podstawie σ i zależności (1) przesunięcia chemiczne.

gdy dla soli *N*2-etylowej (**4E**) jądra N1 oraz N3 są silniej ekranowane odpowiednio o: 13 i 12 ppm. Podobną tendencję obserwowałem w przypadku soli *N*3-fenylowej (**5**), gdzie jądra N2 oraz N4 są silniej ekranowane o 19 ppm w stosunku do tych w tetrazolopirydynie. Ponadto istotną informację odnośnie rozkładu ładunku w pierścieniu tetrazolowym i jego solach alkilowych, bądź arylowych wnoszą widma  $^{14}\text{N}$  NMR, bowiem stosunkowo wąskie sygnały w widmach  $^{14}\text{N}$  NMR pochodzą od jąder na których skupiony jest częściowy ładunek dodatni. W cząsteczce tetrazolopirydyny (**1T**) jedyny sygnał (N4) o szerokości w połowie wysokości równej około 200 Hz występuje przy około -129 ppm. Na nim właśnie, skupiony jest największy ładunek dodatni, co sugerują również wyniki obliczeń *ab initio* (Tabela 6.6). Zapisywanie wzoru cząsteczki **1T** jako struktury bez rozdziału ładunku nie jest poprawne i raczej należałoby uwzględnić struktury mezomeryczne zawierające ładunek dodatni na atomie N4. W widmach soli, stosunkowo wąskie sygnały  $^{14}\text{N}$  NMR obserwowałem dla jąder N1 i N4 (sól *N*1-etylowa, **3E** oraz *N*1-metylowa **3M**), N2 i N4 (sól *N*2-etylowa, **4E**) oraz N3 i N4 (sól *N*3-fenylowa, **5**). Wniosek o rozkładzie ładunku w jonach *N*-alkilowych również potwierdzają obliczenia *ab initio* rozkładu gęstości elektronowej (Tabela 6.6). Zgodnie z nimi, wprowadzeniu grupy alkilowej albo fenylowej towarzyszy silne obniżenie gęstości elektronowej (około 0,4 au.) na atomach, które uległy alkilowaniu.

Dużo mniejsze, pod względem wartości, efekty obserwowałem również w przesunięciach chemicznych  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR. Po wprowadzeniu grupy alkilowej albo fenylowej na atom azotu następuje obniżenie ekranowania wszystkich jąder wodoru (o około 0,4 - 0,7 ppm). Z kolei w



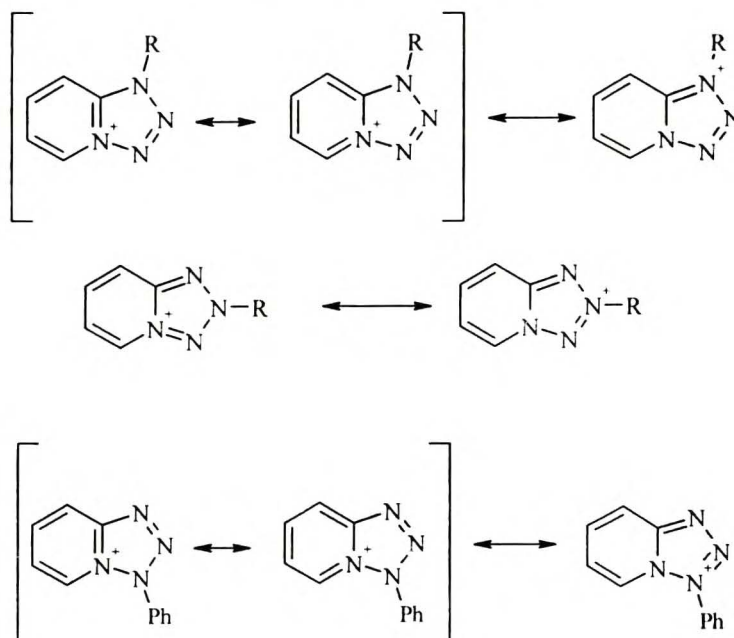
• - atomy na których skupiony jest największy ładunek dodatni

rys. 6.5. Zależność eksperymentalnych przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR od ładunku atomowego skupionego na poszczególnych atomach azotu dla tetrazolo [1,5-*a*]pirydyny oraz jej *N*-alkilowych soli.

widmach  $^{13}\text{C}$  NMR wszystkie jądra w solach *N*2-alkilowych (**4M** i **4E**) oraz soli *N*3-fenylowej (**5**) są słabiej ekranowane niż w przypadku cząsteczki obojętnej, przy czym największe efekty odsłaniania (5 - 7 ppm) obserwowałem na jądrach C6 i C7. Nieco inaczej wygląda sytuacja w przypadku soli *N*1-alkilowych (**3M** i **3E**). Alkilowanie w tej pozycji wywołuje silne ekranowanie jąder C8a oraz C8, natomiast pozostałe są odsłaniane. Pomimo wyraźnego braku korelacji pomiędzy obliczoną gęstością elektronową i przesunięciami chemicznymi azotu, w przypadku soli



*N*-alkilowych, bądź *N*-fenylowych zauważyłem pewną tendencję. Obniżeniu gęstości elektronicznej na atomie azotu towarzyszył wzrost ekranowania tego jądra (Rys. 6.5). Na podstawie powyższych faktów zaproponowałem struktury, z ładunkiem dodatnim skupionym na odpowiednich parach atomów a i b (Rys.6.6), którymi najlepiej można przedstawić kationy 3 - 5.

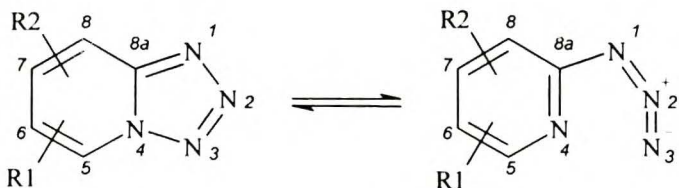


Rys. 6.6. Najbardziej prawdopodobne struktury soli *N*1-, *N*2-alkilowych i *N*3-fenylovej tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny

### 6.1.2 POCHODNE NITROWE

Spośród podstawionych grupą nitrową pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (Rys. 6.7) w literaturze najczęściej opisywane są dwie: 6-nitro- (6) oraz 8-nitrotetrazolopirydyna (12) [17,18,19]. Najwcześniejsze badania dotyczące tych pochodnych pozwoliły stwierdzić występowanie tautomerii tetrazolowo-azydkowej, w przypadku pierwszej z nich, jak również opisać to zjawisko w ilościowy sposób (widma IR oraz <sup>1</sup>H NMR). Celem potwierdzenia istnienia równowagi tautomerycznej tetrazol-azydek wykonałem eksperyment transferu nasycenia dla związku 6, w chloroformie, który jednoznacznie potwierdził, że obie formy obecne w roztworze są w stanie równowagi. Ze względu na ciekawą różnicę w zachowaniu się 6-nitro- i 8-nitro- pochodnych w roztworach wydała się celowa synteza kilku bardziej podstawionych związków 7 - 14. Wyniki

badania spektroskopowe pozwoliły ocenić wpływ położenia i charakteru elektronowego innych, poza grupą nitrową, podstawników na równowagę tetrazol - azydek w roztworach. Badane pochodne nitrowe istnieją w ciele stałym



	R1, R2
<b>6</b>	6-NO <sub>2</sub>
<b>7</b>	6-NO <sub>2</sub> , 5-CH <sub>3</sub>
<b>8</b>	6-NO <sub>2</sub> , 7-CH <sub>3</sub>
<b>9</b>	6-NO <sub>2</sub> , 8-CH <sub>3</sub>
<b>10</b>	6-NO <sub>2</sub> , 8-NO <sub>2</sub>
<b>11</b>	6-NO <sub>2</sub> , 8-Br
<b>12</b>	8-NO <sub>2</sub>
<b>13</b>	5-N <sub>3</sub> , 8(6)-NO <sub>2</sub>
<b>14</b>	5,6-N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

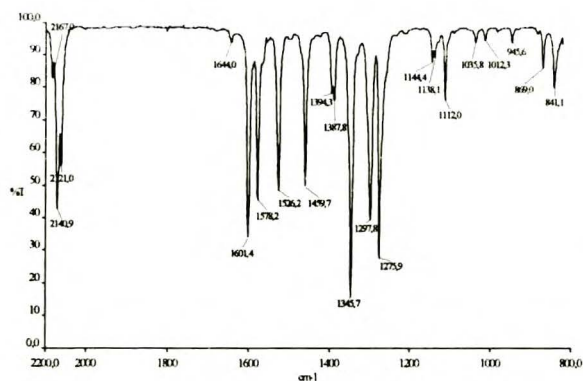
**Rys. 6.7.** Nitrowe pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich azydkowe tautomery walencyjne.

jako formy tetrazolowe (widma IR w ciele stałym), z wyjątkiem związku **13** (brak pasm charakterystycznych dla fragmentu tetrazolowego), który występuje w ciele stałym jako forma diazydowa. Na **Rys. 6.8 a i b** przedstawiłem widma w podczerwieni dla związku **6**.

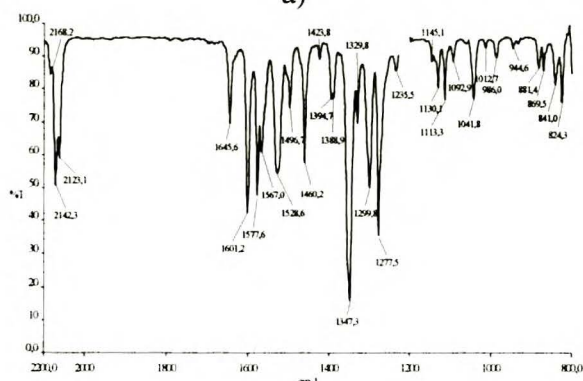
Analizując je można stwierdzić, że w CCl<sub>4</sub> w przewodzie występuje forma azydkowa zaś w CHCl<sub>3</sub> formą dominującą staje się forma tetrazolowa. Porównanie obu widm (w CCl<sub>4</sub> i CHCl<sub>3</sub>) pozwala na stwierdzenie, że pasma 1645, 1567, 1497, 1424, 1330, 1093, 1042, 986 i 881 cm<sup>-1</sup> można przypisać formie tetrazolowej (widma a, b).

Z kolei porównanie widm w tych samych rozpuszczalnikach dla związku o naturalnej zawartości

wszystkich izotopów (widma a i b) z widmami związku, który zawiera atom N3 znaczony izotopem <sup>15</sup>N (widma c i d) pozwala rozróżnić pasma związane z drganiami fragmentu zawierającego atomy N2, N3 i N4 w formie tetrazolowej oraz N2 i N3 w formie azydkowej. Największe efekty izotopowe zaobserwowałem w przypadku pasm formy tetrazolowej: 1093, 1042, 986 cm<sup>-1</sup> (7, 3 i 5 cm<sup>-1</sup>) oraz pasm drgań ugrupowania azydkowego 2142, 2123 i 1300 cm<sup>-1</sup>, które ulegają przesunięciu odpowiednio do: 2133, 2102 i 1298 cm<sup>-1</sup>. Widma IR niosą ze sobą dość sporo informacji ale właściwie są to jedynie dane jakościowe. Zastosowanie metody magnetycznego rezonansu jądrowego pozwala scharakteryzować równowagę tego typu nie

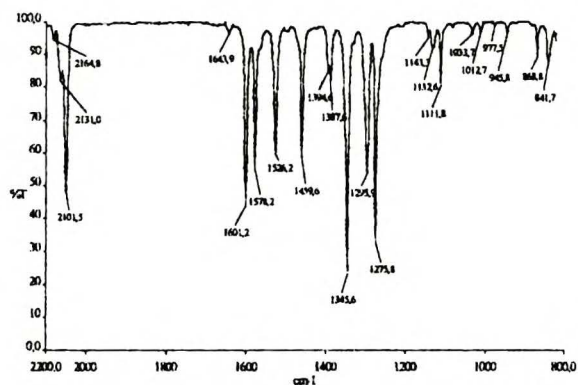


a)

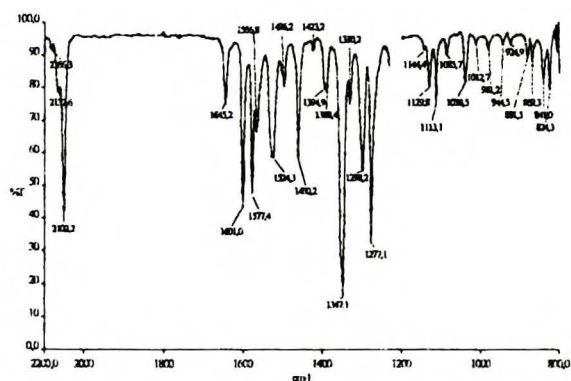


b)

**Rys. 6.8 a.** Widma IR 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**6**): a) w CCl<sub>4</sub>, b) w CHCl<sub>3</sub>



c)



d)

Rys. 6.8 b. Widma IR 6-nitrotetrazolo[1,5-a]pyrydyny (6) znaczonej w pozycji 3 izotopem azotu  $^{15}\text{N}$  c) w  $\text{CCl}_4$ , d) w  $\text{CHCl}_3$ .

tylko pod względem jakościowym ale i ilościowym. Przypisania sygnałów w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR, otrzymanych w wyniku prostej rejestracji widm  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  (metodą INVGATE), dokonałem na podstawie eksperymentów ghmbc  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  oraz zróżnicowanych stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (widma sprzężone  $^{13}\text{C}$ ) i  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  pomiędzy formą tetrazolową i azydkową (Tabela 6.7) [4]. Dla przykładu opiszę proces przypisania zestawów sygnałów  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  odpowiednim atomom w obu formach tautomerycznych związku 6.

W widmach protonowych w  $\text{CDCl}_3$ , a właściwie na podstawie znajomości stałych sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Tabela 6.7), można wyróżnić dwa zestawy sygnałów należące odpowiednio do azydku i tetrazolu. Wartość stałej  $^3J(\text{H7-H8})$ , ze względu na lokalizację wiązań w formie tetrazolowej, powinna rosnać w porównaniu z tą

samą stałą w formie azydkowej [4] i dlatego sygnały 9,20, 8,42 i 6,93 ppm przypisałem formie azydkowej, zaś sygnały 9,88, 8,47 i 8,21 ppm tetrazolowej. W eksperymencie korelacyjnym ghmbc  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  sygnały pierwszego zestawu korelowały z sygnałami: -269,0 (N1A), -96,0 (N4A) oraz -17,1 ppm ( $\text{NO}_2\text{A}$ ), co ze względu na charakterystyczne przesunięcie chemiczne jądra N1 (około -270 ppm) oznacza, że pierwszy zestaw sygnałów protonowych należy z pewnością do formy azydkowej. Sygnały 8,21 i 9,88 ppm korelowały z sygnałem -133,7 ppm (N4T), zaś sygnał 8,47 ppm z -23,4 ppm ( $\text{NO}_2\text{T}$ ) co oznacza, że pochodzą od protonów formy tetrazolowej. W widmie  $^{15}\text{N}$  (INVGATE) pojawiły się ponadto sygnały: -144,6, -140,7, -66,3, +28,6 oraz -26,7 ppm. W widmie  $^{14}\text{N}$  NMR roztworu chloroformowego związku 6 obserwowałem jedynie sygnały: -17,1 ppm ( $\Delta\nu_{1/2} = 75$  Hz), -23,4 ppm ( $\Delta\nu_{1/2} = 60$  Hz), -133,7 ppm ( $\Delta\nu_{1/2} = 180$  Hz) oraz -144,6 ppm ( $\Delta\nu_{1/2} = 40$  Hz) zaś w widmie znaczonego w pozycji N3 izotopem  $^{15}\text{N}$  związku 6 występowały jedynie dwa sygnały odpowiednio: -26,7 ppm oraz -140,7 ppm. Na podstawie powyższych eksperymentów oraz znając charakterystyczne wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  azydków i tetrazoli (rozdział 6.1) w jednoznaczny sposób przypisałem sygnały  $^{15}\text{N}$  NMR wszystkim jądom azotu w obu formach tautomerycznych związku 6. Korelacja ghmbc  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$

oraz analiza stałych sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (w widmach  $^{13}\text{C}$  sprzężonych z protonami) (Tabela 6.8) pozwoliły z kolei rozróżnić obydwie zestawy sygnałów (dla formy azydkowej i tetrazolowej) w widmach węglowych, bowiem wiadomo, że zamknięciu formy azydkowej do tetrazolu towarzyszy wzrost wartości stałych C5-H5, C7-H7 oraz C8-H8 odpowiednio o około: 6, 4 i 4 Hz (w  $\text{CDCl}_3$ ) [4].

**Tabela 6.7.** Stałe sprzężenia  $^n\text{J}(^1\text{H}-^1\text{H})$  i  $^1\text{J}(^1\text{H}-^{13}\text{C})$  dla wybranych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich tautomerów azydkowych.

Związek		$\text{CDCl}_3$	TFA		$\text{CDCl}_3$	TFA
6A	C5-H5	190,3	198,2	H7-H8	8,90	9,44
	C7-H7	171,4	178,3	H5-H7	2,70	#
	C8-H8	175,1	178,7	H5-H8	0,60	#
6T	C5-H5	196,9	202,0	H7-H8	9,76	9,80
	C7-H7	175,3	177,7	H5-H7	1,96	#
	C8-H8	178,6	183,0	H5-H8	0,80	#
7A	C7-H7	169,5	176,9	H7-H8	8,75	9,32
	C8-H8	172,5	177,8			
	$\text{CH}_3$ -H	130,4	134,4			
7T	C7-H7	173,1	176,2	H7-H8	9,72	9,78
	C8-H8	179,2	184,2			
	$\text{CH}_3$ -H	134,1	134,9			
9A	C5-H5	190,6	*	H5-H7	2,60	#
	C7-H7	168,1	*			
	$\text{CH}_3$ -H	129,5	*			
9T	C5-H5	199,0	202,6	H5-H7	1,92	#
	C7-H7	172,6	174,5			
	$\text{CH}_3$ -H	130,7	131,3			
12T	C5-H5	197,5	199,7	H5-H6	6,80	6,70
	C6-H6	177,7	179,6	H6-H7	7,60	7,70
	C7-H7	174,2	175,8	H5-H7	0,90	----

\* - nieokreślone ze względu na małe stężenie tej formy, # - nieokreślone ze względu na poszerzenie sygnałów w roztworze w TFA

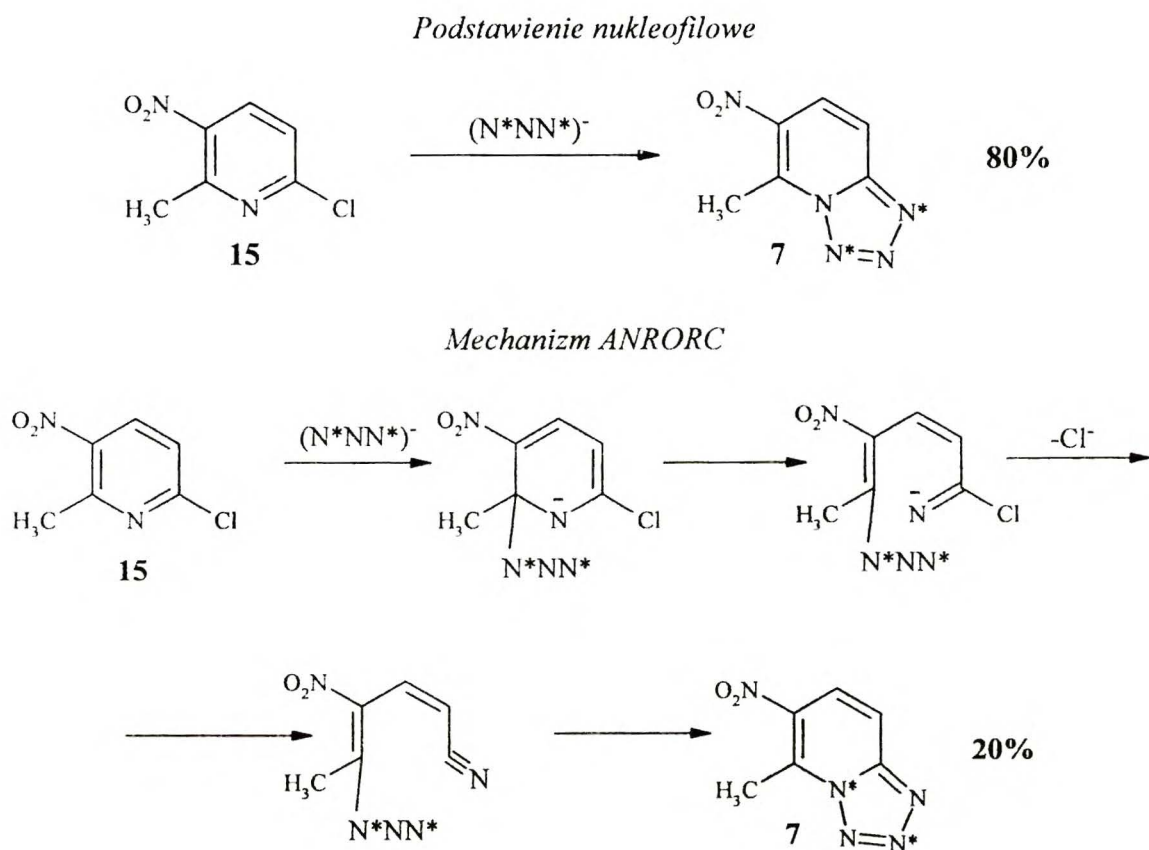
W celu przypisania sygnałów  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR obu formom związków 7 - 14 wykonalem podobne zestawy eksperymentów NMR. W Tabeli 6.8 zestawilem wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR dla wybranych nitrowych (związki 6 i 12) oraz nitrowometylowych (związki 7 - 9) pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w aprotycznym chloroformie oraz protonującym TFA. Zachowanie się pochodnych nitrowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w TFA było nieco inne i dlatego konieczne było powtórzenie powyżej wymienionych eksperymentów również w roztworach w TFA. Potwierdzenie poprawności przypisania sygnałów azotowych, odpowiednim jądrom w odpowiednich formach tautomerycznych, uzyskałem wykorzystując zna-

**Tabela 6.8.** Parametry spektralne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla wybranych pochodnych nitrowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich form azydkowych.

Związek/ Tautomer		$^1\text{H}$			$^{13}\text{C}$			$^{15}\text{N}$	
		$\text{CDCl}_3$	TFA		$\text{CDCl}_3$	TFA		$\text{CDCl}_3$	TFA
6A	H5	9,20	9,28	C8a	160,0	156,5	$\text{NO}_2$	-17,1	-26,0
	H7	8,42	9,01	C5	145,5	137,7	N1	-269,0	-267,1
	H8	6,93	7,78	C6	141,2	140,7	N2	-144,6	-152,8
				C7	134,0	140,4	N3	-140,7	-130,3
				C8	113,8	116,7	N4	-96,3	-191,8
6T	H5	9,88	9,91	C8a	149,0	147,2	$\text{NO}_2$	-23,4	-24,1
	H7	8,47	8,62	C5	125,1	124,9	N1	-66,3	-94,8!
	H8	8,21	8,35	C6	139,8	140,4	N2	+28,6	+7,8
				C7	126,5	128,7	N3	-26,7	-28,8
				C8	116,3	114,4	N4	-133,7	-133,8
7A	H7	8,36	8,91	C8a	157,3	155,3	$\text{NO}_2$	-12,3	-23,6
	H8	6,83	7,65	C5	155,1	151,5	N1	-270,0	-267,6
	$\text{CH}_3$	2,85	2,92	C6	141,2	140,8	N2	-144,1	-153,4
				C7	135,8	142,5	N3	-142,0	-128,8
				C8	111,8	114,0	N4	-91,5	-198,9
7T	H7	8,43	8,46	C8a	148,3	145,7	$\text{NO}_2$	-18,3	-19,6
	H8	8,10	8,10	C5	138,3	139,2	N1	-66,0	-105,2!
	$\text{CH}_3$	3,45	3,25	C6	139,3	140,0	N2	+25,9	-1,6
				C7	128,1	131,3	N3	-28,5	-30,5
				C8	113,1	110,2	N4	-128,7	-129,0
8A	H5	9,01	8,60	C8a	158,5	158,6	$\text{NO}_2$	-13,4	-22,7
	H8	6,74	7,15	C5	146,5	138,7	N1	-270,4	-270,2
	$\text{CH}_3$	2,64	2,35	C6	142,5	142,6	N2	-144,1	-152,9
				C7	146,4	154,4	N3	-141,4	@
				C8	116,2	119,6	N4	-101,6	-204,5
8T	H5	9,69	9,23	C8a	148,3	145,8	$\text{NO}_2$	-19,6	-20,5
	H8	8,00	7,65	C5	125,0	125,9	N1	-69,4	-101,2
	$\text{CH}_3$	2,84	2,28	C6	141,7	145,1	N2	+27,1	@
				C7	138,6	143,5	N3	-32,4	@
				C8	116,7	115,1	N4	-136,1	-137,1
9A	H5	9,01	8,61	C8a	158,5	#	$\text{NO}_2$	-16,1	#
	H7	8,24	8,15	C5	142,4	#	N1	-270,0	#
	$\text{CH}_3$	2,31	1,92	C6	141,1	#	N2	-144,0	#
				C7	133,5	#	N3	#	#
				C8	124,5	#	N4	-97,0	#
9T	H5	9,74	9,26	C8a	149,8	148,9	$\text{NO}_2$	-22,3	-24,2
	H7	8,24	7,89	C5	122,5	123,2	N1	-67,2	-96,1
	$\text{CH}_3$	2,91	2,31	C6	139,9	141,4	N2	+26,3	+4,9
				C7	124,4	127,6	N3	-26,0	@
				C8	128,5	128,4	N4	-134,6	-135,5
12T*	H5	9,77	9,29	C8a	143,2	140,6	$\text{NO}_2$	-19,9	-26,4
	H6	7,70	7,71	C5	132,9	131,6	N1	-67,3	-106,5
	H7	8,90	8,92	C6	116,2	117,2	N2	+20,7	+1,1
				C7	132,0	133,5	N3	-30,0	-31,7
				C8	135,7	134,4	N4	-122,9	-126,0

! - położenie sygnału zależne od temperatury; @ - brak sygnału w eksperymencie korelacyjnym  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia; # - brak sygnałów ze względu na małe stężenie tej formy; \$ - brak sygnałów ze względu na przebiegającą w roztworze reakcję; 7A:  $\text{CH}_3$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 24,2; (TFA): 17,7; 7T:  $\text{CH}_3$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 15,8; (TFA): 13,2; 8A:  $\text{CH}_3$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 20,6; (TFA): 20,7; 8T:  $\text{CH}_3$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 21,1; (TFA): 19,7; 9A:  $\text{CH}_3$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,5; (TFA): 16,5; 9T:  $\text{CH}_3$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): 17,2; \* - przesunięcia chemiczne w dmso.

czony izotopem  $^{15}\text{N}$  związek 7. Bardzo ciekawa okazała się sama reakcja otrzymywania 5-metylo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny 7 przy zastosowaniu znaczonego w skrajnych pozycjach azydku potasowego oraz 2-chloro-6-metylo-5-nitropyridyny (15). Na Rys. 6.9 zaprezentowałem złożony mechanizm, według którego przebiega ta reakcja. W jej wyniku tworzą się dwa izotopomery związku 7 (5-metylo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny): znaczony w pozycjach N1 i N3 ( $\text{S}_\text{N}$ ) oraz w pozycjach N2 i N4 (ANRORC), przy czym produkt otrzymany w wyniku reakcji przebiegającej według mechanizmu ANRORC [20,21] powstaje w 20% (co określiłem na podstawie integracji sygnałów w widmie  $^{15}\text{N}$  NMR w roztworze dmsO).



**Rys. 6.9.** Mechanizm reakcji 2-chloro-6-metylo-5-nitropyridyny (15) ze znaczymym w skrajnych pozycjach azydkiem potasowym.

Interesujące okazało się porównanie wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla jąder azotu grup nitrowych w obu tautomerach. Mianowicie jądra azotu w tych grupach są silniej ekranowane w formach tetrazolowych (o około 6 ppm) niż w azydkach. Ponadto w przypadkach, gdy grupa nitrowa znajduje się w sąsiedniej pozycji do grupy metylowej (podstawienie 5, 6 -związek 7 i 6, 7 - związek 8) jądra azotu obu form są słabiej ekranowane niż w przypadkach związków z grupą nitrową izolowaną. Odwrotną tendencję zaobserwowałem w widmach rezonansu tlenowego (Tabela 6.9) bowiem jądra tlenu są zawsze silniej ekranowane w azydkach (o około 10 ppm).

Rozróżnienia pomiędzy sygnałami tlenowymi odpowiednio form tetrazolowych i azydkowych dokonałem wykorzystując informację z integracji sygnałów w widmach protonowych, że związki

**Tabela 6.9.** Przesunięcia  $^{17}\text{O}$  NMR [ppm] dla wybranych nitrowych pochodnych tetrazolo [1,5-*a*]pirydyny w  $\text{CDCl}_3$  (323 K).

	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>
<b>6</b>	582,2	573,5
<b>7</b>	603,0	592,0
<b>8</b>	603,0	594,0
<b>9</b>	582,0	*
<b>11</b>	*	575,0

\* - nie obserwowalem,

**9** oraz **11** występują w chloroformie w przewodzie odpowiednio w formie tetrazolowej i azydkowej. Podobnie jak w przypadku widm azotowych istnieje różnica przesunięć tlenowych w zależności od tego czy grupa nitrowa ma w bliskości inny duży przestrzennie podstawnik czy też nie. Obecność grupy metylowej w sąsiedztwie (związki **7** i **8**) po-

woduje, że jądra tlenu w obu formach (tetrazolowej i azydkowej) są słabiej ekranowane niż w obu tych formach związków, w których nie ma zawady przestrzennej. Jak stwierdził w swojej monografii Boykin [22] takie zróżnicowanie przesunięć tlenowych może i prawdopodobnie jest wynikiem skręcenia grupy nitrowej względem płaszczyzny, w której może leżeć cząsteczka. Jest to również jedna z przyczyn, która może tłumaczyć różne zachowanie się badanych pochodnych nitrowych w roztworach.

Jak stwierdzono wcześniej polarność rozpuszczalnika w bardzo istotny sposób określa zdolność pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny do tautomeryzacji tetrazolowo-azydkowej [23, 24,25]. W przypadku pochodnych nitrowych zdolność do otwierania pierścienia tetrazolowego rośnie w szeregu: dmf, dms, acetonitryl, dioksan, metanol, aceton, benzen, chlorek metylenu, chloroform i czterochlorek węgla, jak to określiłem za pomocą integracji widm  $^1\text{H}$  NMR (stała temperatura i stałe stężenie) dla związku **6** (Tabela 6.10). Szereg ten nie jest zgodny np.: z przyjętym w chromatografii szeregiem eluotropowym i może świadczyć o dużej specyficzności oddziaływań rozpuszczalnik - substancja rozpuszczona.

**Tabela 6.10.** Stałe równowagi tetrazol - azydek dla 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**6**) w temperaturze 300K w zależności od rozpuszczalnika (stężenie 0,05 mol/dm<sup>3</sup>).

$\text{CCl}_4$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CD}_2\text{Cl}_2$	$\text{C}_6\text{D}_6$	TFA	Aceton	$\text{CD}_3\text{OD}$	Dioksan	$\text{CD}_3\text{CN}$	DMSO	DMF
$\infty$	1,01	0,45	0,42	0,27	0,11	0,11	0,10	0,08	0,00	0,00

Przyjmując za punkt odniesienia roztwory w chloroformie i porównując wartości stałych równowagi tetrazol - azydek dla badanych związków (Tabela 6.11) można zauważyć, że największą tendencją do otwierania się ma pierścień tetrazolowy w 5-azydo-8(6)-nitro- **13** oraz 6,8-

dinitro- **10** pochodnych, w których podstawniki silnie destabilizują formę tetrazolową. Zamiana grupy nitrowej w pozycji 8 (związek **10**) na atom bromu (związek **11**) powoduje osłabienie zdolności pierścienia tetrazolowego do otwierania się, lecz stała równowagi tautomeryzacji tetrazol-azydek nadal wykazuje wysoką wartość. Pozbawienie związku **11** atomu bromu znacznie osłabia jego zdolność do występowania w formie azydkowej. Interesujące natomiast okazuje się zachowanie związków **7 - 9** z grupami metylowymi w pozycjach 5, 7 i 8, 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny. Grupa metylowa, która działa indukcyjnie donorowo, powoduje znaczne zróżnicowanie

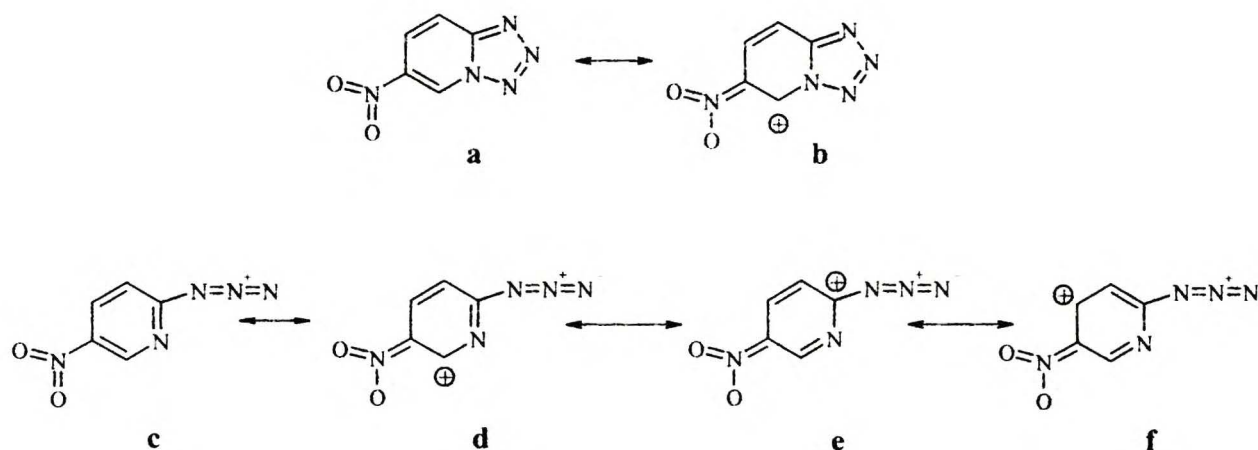
**Tabela 6.11.** Wartości stałych równowagi tetrazol - azydek dla związków **6 - 14** w różnych rozpuszczalnikach w zależności od temperatury oraz wartości entalpii i entropii izomeryzacji dla tej reakcji w CDCl<sub>3</sub>.

Związek R1, R2	Temperatura [K]	K <sub>T/A</sub> CDCl <sub>3</sub>	ΔH° [kJ/mol]	ΔS° [J/mol•K]	K <sub>T/A</sub> acetone	K <sub>T/A</sub> dmsso	K <sub>T/A</sub> TFA
<b>6</b> * 6-NO <sub>2</sub>	295	0,95	13,9±1,2	46,9±2,0	0,11	0,00	0,28
	308	1,24					
	318	1,47					
	325	1,69					
<b>7</b> 5-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub>	295	0,07	22,6±2,8	53,9±3,2	0,00	0,00	0,18
	308	0,10					
	318	0,13					
	325	0,15					
<b>8</b> 7-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub>	295	3,11	13,9±1,2	56,4±2,2	0,45	0,09	4,45
	308	3,89					
	318	4,65					
	325	5,25					
<b>9</b> 8-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub>	295	0,15	18,9±2,4	48,4±2,6	0,03	0,00	0,02
	308	0,21					
	318	0,27					
	325	0,31					
<b>10</b> 6-NO <sub>2</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	298	∞	-----	-----	0,50	0,10	0,05
<b>11</b> 8-Br, 6-NO <sub>2</sub>	295	5,93	11,7±1,2	53,8±2,0	0,31	0,05	0,03
	308	6,83					
	318	7,72					
	325	8,39					
<b>12</b> 8-NO <sub>2</sub>	298	0,00	-----	-----	0,00	0,00	0,00
	319	0,00			0,00		
<b>13</b> 5-N <sub>3</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	295	∞	-----	-----	∞	0,05	∞
<b>14</b> 5, 6 N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	295	0,49	13,6±1,6	40,0±2,0	0,00	0,00	0,05
	308	0,61					
	318	0,72					
	325	0,80					

\* - wartości stałych równowagi wyznaczyli również Sasaki i Kanematsu  
K<sub>T/A</sub>: 0,83 (296K), 1,04 (313K), 1,15 (333K) [30]

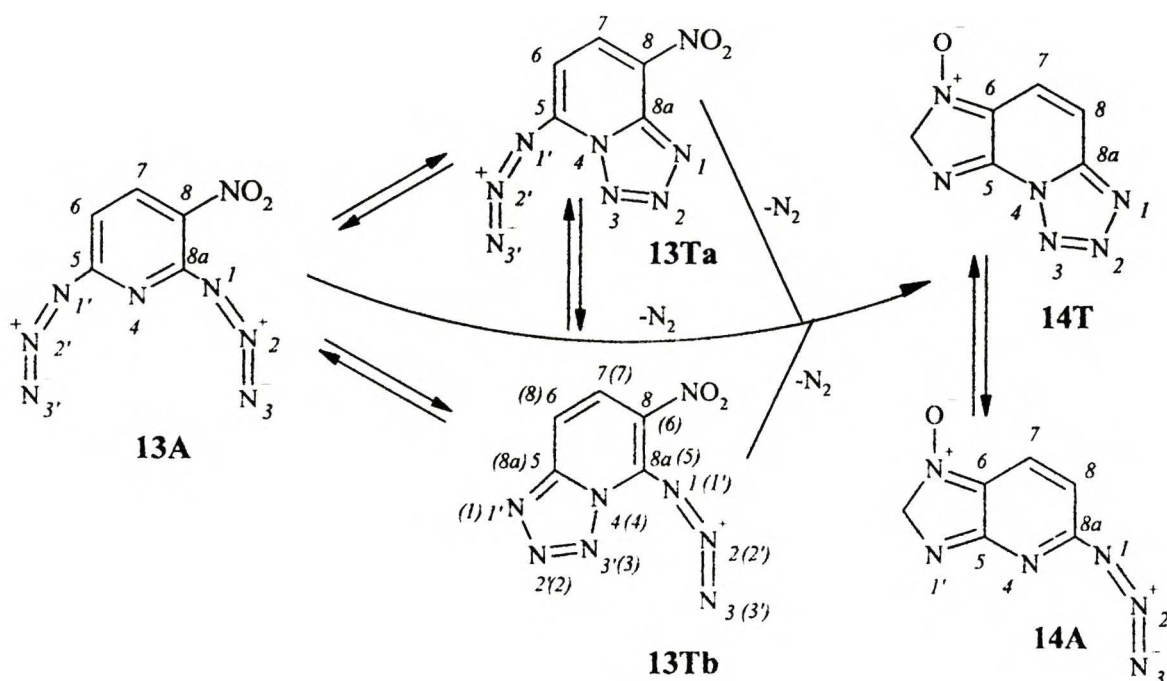


stałych równowagi omawianego typu, w zależności od pozycji w której się znajduje. Najsilniejsze działanie stabilizujące formę tetrazolową wykazuje podstawnik metylowy w pozycji 5 (7) zaś najslabsze w pozycji 7 (8). Wytlumaczenia tego faktu może dostarczyć analiza struktur mezomerycznych dla obu form 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (6) (Rys. 6.10).



Rys. 6.10. Struktury mezomeryczne dla formy tetrazolowej i azydkowej 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny.

Grupa metylowa w pozycji 5 stabilizuje obie formy (struktury b i d), podczas gdy ta sama grupa w pozycji 7 jedynie formę azydkową (struktura f). Związek 9 (metyl w pozycji 8) wykazuje mniejszą tendencję do otwierania pierścienia w porównaniu ze związkami 6 oraz 11 i w tym



Rys. 6.11. Schemat reakcji przebiegającej w roztworach zawierających diazodinitropirydynę 13 (tautomerizacja walencyjna oraz tworzenie pochodnej furoksanowej 14).

przypadku wykazuje zachowanie jakiego należałoby się spodziewać po wprowadzeniu do cząsteczki 6-nitropochodnej tej właśnie grupy.

Autorzy pracy [19] zasugerowali, że związek **13** powinien istnieć w postaci 5-azydo-8-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **13Ta** (**Rys. 6.11**). Z analizy widm  $^{15}\text{N}$  NMR (w roztworze  $\text{CDCl}_3$  i w acetonie) przeprowadzonej przez mnie wiadomo, że ta pochodna istnieje jedynie w postaci diazydkowej (**Tabela 6.15**). Fakt ten nie jest zresztą dziwny, gdyż grupa azydkowa w pozycji 5 oraz nitrowa w pozycji 8 (**13Ta**) albo (przyjmując numerację jak na **Rys. 6.11**) w pozycji 6 (**13Tb**) powinny stabilizować formę otwartą.

Związek **14** wykazuje dość silną tendencję do tautomeryzacji tetrazolowo-azydkowej na skutek tego, iż forma azydkowa jest stabilizowana przez ugrupowanie furoksanowe. Jak wynika z badań nad 8-nitropochodną (**12**) rozpuszczenie jej w rozpuszczalnikach o różnej polarności nie powoduje otwarcia pierścienia tetrazolowego. Oznacza to, że mimo swojego elektronoakceptowego charakteru grupa nitrowa w tej pozycji stabilizuje postać tetrazolową, prawdopodobnie na skutek skręcenia  $\text{NO}_2$  względem płaszczyzny, w której leży cząsteczka. Skręcenie utrudnia lub wręcz uniemożliwia sprzężenie z chmurą elektronową w obrębie cząsteczki i charakter grupy nitrowej ulega „zniesieniu”.

Z kolei wprowadzenie w pozycję 6 drugiej takiej grupy (związek **10**) powoduje znaczne osłabienie wiązania N3-N4 w cząsteczce tetrazolopirydyny i zdecydowanie preferowaną formą w roztworach rozpuszczalników o małej „polarności” jest azydek. Dla związków, które w roztworze  $\text{CDCl}_3$  wykazują równowagę tetrazolowo-azydkową (**6 - 10, 11, 14**) określiłem entalpię  $\Delta H^\circ$  i entropię  $\Delta S^\circ$  tautomeryzacji. Analizując dane **Tabeli 6.11** należy stwierdzić, że przy zachowaniu prawie stałej wartości entropii tautomeryzacji, której dodatnie wartości determinują istnienie równowagi tetrazolowo-azydkowej, sporym zmianom ulegają wartości entalpii. Wraz ze wzrostem wartości entalpii otwieranie pierścienia tetrazolowego staje się coraz trudniejsze. Jak łatwo zauważyć samo otwieranie pierścienia tetrazolowego jest procesem endotermicznym i wzrost temperatury powoduje zwiększenie zawartości formy azydkowej. W celu wyjaśnienia preferencji badanych pochodnych nitrowych (**6 - 14**) do tautomeryzacji walencyjnej typu tetrazol - azydek wykonałem obliczenia całkowitej energii SCF, momentów dipolowych (**Tabela 6.12**) oraz gęstości elektronowej na poszczególnych atomach azotu dla obydwu form tautomerycznych (**Tabela 6.13**).

Im mniejsza jest różnica energii SCF między oboma formami danej pochodnej tym większą tendencję do otwierania się wykazuje pierścień tetrazolowy. Istnieją wszakże odstępstwa od tej reguły. W kilku przypadkach (związki **7, 9, 11 i 14**) wartości różnic nie odpowiadają tendencji zmian stałej równowagi. Jak wspomniałem wcześniej obliczenia były dokonywane dla izolo-

wanych cząsteczek w fazie gazowej, bez jakiegokolwiek wpływu rozpuszczalnika i nie należy oczekiwać od takiego sposobu ich przeprowadzenia tego, że będą odzwierciedlały rzeczywistość w sposób idealny. Podobną tendencję preferowania azydku, w fazie gazowej, opisali w swoich ostatnich pracach Cubero *et al.* [26,27].

**Tabela 6.12.** Wartości obliczonych *ab initio* całkowitych energii SCF oraz momentów dipolowych dla formy tetrazolowej i azydkowej związków 6 - 14.

Związek R1, R2	Całkowita energia SCF [kJ/mol]		Różnica <sup>a</sup> [kJ/mol]	Moment dipolowy [D]	
	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>		<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>
<b>6</b> 6-NO <sub>2</sub>	-1608079,4	-1608054,7	-24,7	3,86	2,33
<b>7</b> 5-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub>	-1710505,0	-1710483,3	-21,7	3,50	1,44
<b>8</b> 7-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub>	-1710501,0	-1710472,1	-28,9	3,74	3,31
<b>9</b> 8-CH <sub>3</sub> , 6-NO <sub>2</sub>	-1710507,8	-1710492,5	-15,3	4,35	2,73
<b>10</b> 6-NO <sub>2</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	-2141926,1	-2141895,5	-30,6	4,28	3,34
<b>11</b> 8-Br, 6-NO <sub>2</sub>	-8353769,5	-8353743,8	-25,7	3,29	1,72
<b>12</b> 8-NO <sub>2</sub>	-1608042,4	-1608030,8	-11,6	5,01	7,82
<b>13</b> 5-N <sub>3</sub> , 8-NO <sub>2</sub>	-2034938,9	-2034875,8 * -2034886,4 §	-63,1* -52,5 <sup>§</sup>	4,96	7,41 0,43
<b>14</b> 5, 6 N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-1753388,0	-1753376,7	-11,3	5,42	4,06

a - różnica energii SCF pomiędzy formą azydkową a tetrazolową, \* - dla 5-azydo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydiny, § - dla 5-azydo-8-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydiny.

Obliczone wartości momentów dipolowych sugerują, że bardziej polarną formą jest azydek i ten powinien być preferowany w polarnych (w sensie momentów dipolowych) rozpuszczalnikach. W rzeczywistości jednak, w przypadku pochodnych nitrowych, obserwowałem, że preferowaną jest forma tetrazolowa. Ten wniosek implikuje kolejny bardziej ogólny, według którego oddziaływanie rozpuszczalnik - substancja rozpuszczona jest w przypadku równowag tetrazolowo - azydkowych bardzo specyficzne. W Tabeli 6.13 zaprezentowałem rozkład gęstości ładunku (według Roby'ego-Davidsona) na wybranych atomach obu form tautomerycznych dla badanych tetrazolopirydyn. Wzrost różnicy pomiędzy gęstością elektronową na atomach N4 i N3

w formach tetrazolowych badanych związków powoduje wzrost rzędu wiązania N3 - N4, a tym samym stabilizację tej formy. Na tej podstawie nie można jednak ustalić, w której z podstawowych nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyn pierścien tetrazolowy będzie miał większą tendencję do otwierania się, ponieważ wartości różnic gęstości elektronowych zawarte są w stosunkowo wąskich granicach.

**Tabela 6.13.** Obliczone gęstości elektronowe na poszczególnych atomach azotu w formach tetrazolowych i azydkowych związków 6 - 14.

	6		7		8		9	
	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>
N1	-0,485	-0,310	-0,486	-0,311	-0,484	-0,317	-0,482	-0,307
N2	0,643	0,006	0,646	0,004	0,645	0,010	0,641	0,006
N3	-0,193	-0,157	-0,200	-0,154	-0,195	-0,160	-0,196	-0,155
N4	-0,352	0,191	-0,354	0,198	-0,359	0,190	-0,347	0,195
<b>różnica N4/N3</b>	<b>-0,159</b>	<b><u>0,348</u></b>	<b>-0,154</b>	<b><u>0,352</u></b>	<b>-0,164</b>	<b><u>0,350</u></b>	<b>-0,151</b>	<b><u>0,350</u></b>
	10		11		12			
	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>	<i>Azydek</i>	<i>Tetrazol</i>		
N1	-0,426	-0,263	-0,469	-0,294	-0,440	-0,275		
N2	0,618	0,014	0,636	0,007	0,632	-0,001		
N3	-0,158	-0,142	-0,183	-0,152	-0,197	-0,162		
N4	-0,350	0,192	-0,351	0,190	-0,355	0,198		
<b>różnica N4/N3</b>	<b>-0,192</b>	<b><u>0,334</u></b>	<b>-0,168</b>	<b><u>0,342</u></b>	<b>-0,158</b>	<b><u>0,360</u></b>		
	13			14				
	<i>AA</i>	<i>Ta</i>	<i>Tb</i>	<i>Azydek</i> <sup>§</sup>	<i>Tetrazol</i> <sup>§</sup>	<i>Azydek</i> <sup>#</sup>	<i>Tetrazol</i> <sup>#</sup>	
N1	-0,438	-0,280	-0,400	-0,497	-0,285	-0,501	-0,275	
N2	0,626	0,012	0,584	0,636	-0,015	0,636	-0,030	
N3	-0,197	-0,184	-0,137	-0,163	-0,103	-0,169	-0,097	
N4	-0,444	0,164	0,156	-0,410	0,123	-0,362	0,154	
N1'	-0,487	-0,454	-0,317					
N2'	0,639	0,602	0,015					
N3'	-0,195	-0,146	-0,184					
<b>różnica N4/N3</b>	<b>-0,247</b>	<b><u>0,348</u></b>	<b><u>0,341</u></b>	<b>-0,247</b>	<b><u>0,226</u></b>	<b>-0,193</b>	<b><u>0,251</u></b>	
	<b>-0,249*</b>							

\* - różnica N4/N3', § - dla form N1-tlenkowych, # - dla form N3-tlenkowych,

Zachowanie się pochodnych nitrowych w roztworach kwasów jest inne niż w przypadku roztworów w rozpuszczalnikach aprotycznych. Dodanie do roztworów np.: w chloroformie równomolowej (albo dwu- lub trójrotnego nadmiaru) ilości kwasu względem tetrazolopirydyny powoduje, za każdym razem, jedynie obniżenie wartości stałej równowagi tetrazol - azydek. Oznacza to, że zakwaszenie roztworu powoduje wzrost stabilizacji formy tetrazolowej najprawdopodobniej ze względu na wzrost wypadkowej polarności mieszaniny rozpuszczalników (Tabela 6.14). Dodanie do roztworu 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (6) w chloroformie z dwukrotnym nadmiarem TFA ( $K_{T/A} = 0,18$ ), równej objętościowo ilości, chloroformu powoduje

**Tabela 6.14.** Stałe równowagi tetrazol - azydek  $K_{T/A}$  po dodaniu TFA do chloroformowych roztworów wybranych pochodnych nitrowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny,  $T = 303K$

Związek		(1 : 1)*	(2 : 1)*	(3 : 1)*
6	1,05	0,38	0,23	0,18
7	0,07	0,02	0,01	0,01
11	5,98	3,48	2,41	2,28
14	0,55	0,30	0,26	0,20

\* - stosunek TFA : badany związek.

Ekranowanie jądra atomu azotu N2 po protonowaniu, jak to zostanie wykazane poniżej, powinno być silniejsze. W przypadku widm  $^{14}N$  NMR mieszanin 3 : 1 (TFA : pochodna tetrazolopirydyny) sygnał ten ma nadal to samo położenie co oznacza, że nie dochodzi do protonowania form azydkowych. Prawdopodobnie również nie ulegają protonowaniu formy tetrazolowe.

Rozpuszczenie związków z grupy pochodnych nitrowych **6 - 14** w czystym TFA powoduje, ustalenie się stanu równowagi tetrazolowo - azydkowej w inny sposób niż w rozpuszczalnikach aprotycznych. Oprócz tautomerizacji drugim bardzo istotnym zjawiskiem jest oddziaływanie protonów pochodzących z kwasu z cząsteczkami tetrazolopirydyn. To ono w bardzo znaczący sposób wpływa na wartości stałej równowagi omawianego typu. Dla związków **9 - 11** oraz **14** równowaga tetrazol - azydek jest silnie przesunięta w kierunku formy tetrazolowej, a **12** w ogóle nie wykazuje, w roztworze kwasu, obecności formy azydkowej. Wartości stałej równowagi zależą oczywiście od rodzaju i położenia podstawnika, lecz jego wpływ nie jest do końca przewidywalny. Jediną tendencją jaką udało się ustalić, jest to, że obecność dwóch podstawników, bez względu na ich charakter elektronowy, w pozycjach 6 i 8 (związki **9, 10, 11**) oraz 5 i 6 (związki **7, 14**) w roztworach kwaśnych wywołuje takie samo zachowanie się tych związków pod względem ilościowym. Mianowicie w wymienionych powyżej przypadkach zdecydowanie preferowaną jest forma tetrazolowa. Fakt ten nie jest zgodny z ogólnie przyjętym wpływem kwasu na równowagę tetrazolowo - azydkową gdyż w roztworach kwasów przeważającą, jeśli nie jedyłą, powinna być forma azydkowa (**rozdział 3**). Dużo bardziej przewidywalne jest zachowanie się nitrowych pochodnych z punktu widzenia parametrów NMR. Tautomerizacji tetrazol - azydek, w środowisku kwaśnym, towarzyszy również zjawisko oddziaływania protonu z cząsteczką (protonowanie) a co za tym idzie istotna zmiana parametrów spektralnych NMR. Analizując dane **Tabel 6.7** oraz **6.8** stwierdziłem, że po rozpuszczeniu nitrowych pochodnych tetrazolopirydyny w TFA, jądra protonów H5, H6, H8 są silniej ekranowane w formach azydkowych w porów-

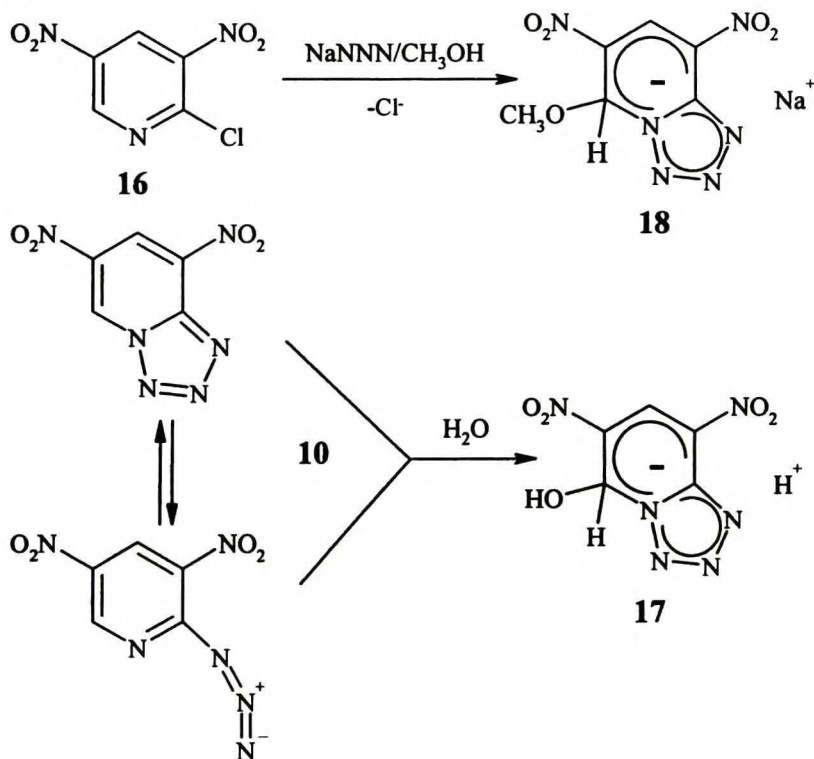
wzrost stężenia formy azydkowej i ustalenie się nowego stanu równowagi opisanego stałą  $K_{T/A} = 0,28$ . W warunkach „jedynie zwiększenia sumarycznej polarności układu rozpuszczalników” nie dochodzi jednak do protonowania tetrazolopirydyn **6, 7, 11** i **14**. Można się o tym przekonać rejestrując widma  $^{14}N$  NMR tych związków.

naniu z ich ekranowaniem w formach tetrazolowych. Jądro H7 jest silniej ekranowane w formach tetrazolowych niż w azydkowych. W przypadku rezonansu węglowego wszystkie jądra są silniej ekranowane w formach tetrazolowych niż w azydkowych, przy czym największe różnice obserwowałem dla jąder C8a (10 ppm), C5 (12 ppm) oraz C7 (12 ppm). W sposób dużo mniej regularny zmieniają się różnice przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla obydwu form tautomeerycznych. Jak wynika z analizy danych dotyczących rozkładu gęstości elektronowej w formach tetrazolowych i azydkowych tetrazolopirydyn (**Tabela 6.13**) największa gęstość elektronowa skupiona jest na atomie N1 formy tetrazolowej oraz N1 i N4 formy azydkowej. Te właśnie atomy azotu powinny oddziaływać z protonami kwasu. Jak udowodniono wcześniej [6], a moje badania dotyczące alkilowania (**rozdział 6.1.1**) potwierdziły tę koncepcję, tetrazolopirydyny ulegają protonowaniu na atomie azotu N1 (wzrost ekranowania o około 100 ppm). W przypadku nitrowych pochodnych niewielki wzrost wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla jąder N1 (**Tabela 6.8**) (około 30 ppm) może świadczyć o słabym oddziaływaniu protonu i tegoż atomu azotu w formie tetrazolowej. Z kolei obniżenie temperatury o  $30^\circ\text{C}$  powoduje wzrost ekranowania jądra N1 w formie tetrazolowej o około 5 ppm, co spowodowane jest silniejszym oddziaływaniem azot - proton, i dodatkowo potwierdza miejsce protonowania. Równocześnie dane **Tabeli 6.8** wskazują jednoznacznie na silne oddziaływanie protonu (pełne protonowanie) z atomem azotu N4 form azydkowych, bowiem następuje silny (o około 100 ppm), praktycznie niezależny od temperatury wzrost ekranowania właśnie tego jądra. Pełne protonowanie form azydkowych objawia się ponadto wzrostem ekranowania jąder N2 oraz azotu grup nitrowych (w stosunku do ich ekranowania w  $\text{CDCl}_3$ ) odpowiednio o: 8 i 10 ppm i osłabieniem ekranowania jądra N3 o 10 ppm. Na tej podstawie w przypadkach gdy stała równowagi tetrazol - azydek jest mocno przesunięta w stronę formy tetrazolowej daje się stwierdzić obecność również formy otwartej. Jednoznacznego potwierdzenia miejsc protonowania obu form w nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydynach dokonałem na podstawie eksperymentów  $^{15}\text{N}$  NMR dla związku **7** znaczonego izotopem azotu  $^{15}\text{N}$  w roztworze w TFA.

Miarą siły oddziaływania protonów kwasowych z atomami azotu mogą być również różnice przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  w widmach w rozpuszczalnikach obojętnych i protonujących. Dla w pełni protonowanej (lub alkilowanej w pozycji N1) formy tetrazolowej powinien nastąpić wzrost ekranowania jądra C8a i osłabienie ekranowania jądra C7 o około 7 - 8 ppm (**Tabela 6.2**). W przypadku form tetrazolowych pochodnych nitrowych różnice te wynoszą około 2 ppm, co świadczy o słabszym oddziaływaniu protonów kwasowych z atomem azotu N1. Oddziaływanie atomu azotu N4 form azydkowych z protonami kwasu, jak wspominałem wcześniej, jest silniejsze i objawia się: silnym wzrostem ekranowania jądra C5 (o około 8 ppm) oraz osłabieniem

ekranowania jądra C7 (o około 7 ppm) w roztworach kwasu w porównaniu z roztworami w rozpuszczalnikach aprotycznych. To zróżnicowanie ekranowania jąder w roztworach rozpuszczalników aprotycznych i protonodonorowych odpowiednio dla form tetrazolowych i azydkowych potwierdza wniosek o silnym elektrono-akceptorowym wpływie grupy nitrowej na rozkład gęstości elektronowej w obu formach pochodnych nitrotetrazolopirydyny (Tabela 6.13).

W Tabeli 6.15 zamieściłem dane NMR dla związków 10 oraz 13, gdyż wykazują one ciekawe właściwości z punktu widzenia ich reaktywności. Związek 10 podobnie jak 2-chloro-3,5-dinitropirydyna (16) jest podatny na odczynniki nukleofilowe objawiając w ten sposób silne własności elektrofilowe [19, 28]. Nawet w obecności wilgoci tworzy stabilny  $\sigma$ -addukt 17. Na Rys. 6.12 przedstawiłem schemat reakcji związku 16 z azydkiem sodowym w metanolu w wyniku, której powstaje  $\sigma$ -addukt 18 oraz reakcji związku 10 z wodą, która prowadzi do  $\sigma$ -adduktu 17. Z kolei związek 13, może ulegać cyklizacji dając jedną z dwóch form tetrazolowych (13Ta albo 13Tb) (Rys. 6.11). Sam jest jednak nietrwały i dość szybko ulega rozkładowi tworząc 14 [19].



Rys. 6.12. Schemat reakcji 2-chloro-3,5-dinitropirydyny (16) z azydkiem sodowym w metanolu oraz 6,8-dinitrotetrazolo[1,5-a]pirydyny (10) z wodą.

Najciekawsze w tego rodzaju zmianach strukturalnych są dane NMR (Tabela 6.15). Porównanie ich dla związków 10T, 17 i 18 pozwala stwierdzić, że utworzenie  $\sigma$ -adduktu (z którym związana jest drastyczna zmiana gęstości elektronowej) powoduje silny wzrost ekranowania jąder C5, C6 C8 oraz N2 i N4. Również jądra atomów azotu grup nitrowych doznają silniejszego

ekranowania w  $\sigma$ -addukcie niż w dinitrotetrazolopirydynie. W przypadku związku **13** przynajmniej teoretycznie możliwe jest zamykanie każdego z ugrupowań azydkowych do tetrazolu. W roztworze dmso faktycznie obserwowałem tworzenie formy zamkniętej, lecz ze względu na szybko przebiegającą reakcję tworzenia **14** oraz stosunkowo niewielką zawartość formy **13T**, nie udało się wykonać eksperymentów pozwalających udowodnić, która z grup azydkowych zamyka się do tetrazolu.

**Tabela 6.15.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR tautomerów walencyjnych związków **10**, **13**, **14** ( $\text{CDCl}_3$ ) oraz  $\sigma$ -adduktów **17**, **18** (dmso)

	<b>10A</b> <sup>\$</sup>	<b>10T</b> <sup>\$</sup>	<b>17</b> <sup>\$</sup>	<b>18</b> <sup>\$</sup>	<b>13A</b> <sup>*</sup>	<b>13T</b> <sup>*\$</sup>	<b>14A</b> <sup>A</sup>	<b>14T</b> <sup>B</sup>	<b>14T</b> <sup>D, E</sup>
H5	9,44	11,12	7,19	7,12	----	----	----	----	----
H7	9,12	9,28	8,63	8,74	8,35	8,91	7,71	7,63	7,34
H8					6,65	7,52	6,70	7,73	7,43
C8a	152,5	144,1	145,9	146,4	157,2	#	162,9	149,9	150,3
C5	148,2	133,0	75,0	82,5	148,9	#	157,8	144,1	144,1
C6	140,5	138,4	123,6	120,6	131,7	#	107,5	107,0	107,5
C7	131,1	126,0	128,3	129,0	138,3	#	124,7	119,3	121,4
C8	134,2	134,4	108,6	108,8	109,9	#	120,6	116,1	114,3
N1	#	-65,8	-71,9	-67,8	-268,3; -269,2	#	-261,7	-56,9	-78,6
N2	#	+28,1	+9,6	+12,7	-145,3; -145,9	#	-146,7	+23,2	+7,4
N3	#	-24,3	-22,1	-22,0	-137,3; -140,0	#	-136,6	-28,6 <sup>C</sup>	-30,4 <sup>C</sup>
N4	#	-125,6	-143,8	-148,0	-123,9	#	-140,4	-158,8	-158,2
6-NO <sub>2</sub>	#	-21,5	-12,8	-11,7	-19,0	#	----	----	----
8-NO <sub>2</sub>	#	-23,4	-19,8	-18,3	----	----	----	----	----

\$ - przesunięcia chemiczne w dmso, \* - zastosowano numerację jak na **Rys. 6.11** dla formy **13Tb**;  
 # - ze względu na przebiegającą reakcję nie zarejestrowano sygnałów tej formy, A - przesunięcia  $^{15}\text{N}$  dla N5: -13,9, N6: nieokreślone; B - przesunięcia  $^{15}\text{N}$  dla N5: -29,8<sup>C</sup>, N6: -22,3;  
 C - przypisania mogą być odwrócone; D - przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR w TFA, E - przesunięcia  $^{15}\text{N}$  dla N5: -31,4; N6: -21,8 ppm

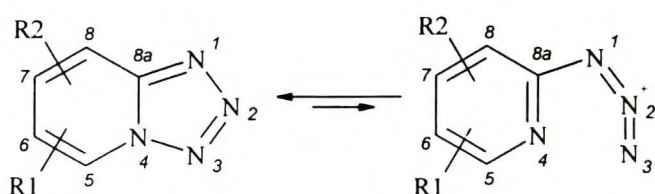
Analiza widma  $^{15}\text{N}$  NMR (w  $\text{CDCl}_3$  albo w acetonie) dla związku **13**, tuż po syntezie (**Tabela 6.15**), pozwala stwierdzić, że występuje on jedynie w postaci diazydkowej co z kolei potwierdzają charakterystyczne położenia sygnałów grup azydkowych. Ponowny pomiar  $^{15}\text{N}$  NMR, w dwa tygodnie po pierwszym, wykazuje, że w roztworze zamiast dziewięciu sygnałów jest ich dwanaście. Oznacza to, że w wyniku odszczepienia cząsteczki azotu ze związku **13A** powstaje pochodna **14T**, która w roztworze chloroformowym istnieje w stanie równowagi z formą **14A**. Między oboma typami związków (**13** i **14**) istnieją spore różnice ekranowania jąder węgla C6, C7, C8 oraz duża różnica w przesunięciach  $^{15}\text{N}$  NMR. Dla przykładu jądro N1' w formie **14A** ulega silnemu odsłanianiu jeśli porówna się jego ekranowanie w związku **13A**. Różnice w przesunięciach chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla obu form tautomerycznych związku **14** są takie same jak dla pozostałych nitrowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny z dwoma wszakże wyjątkami.



Mianowicie widać silny wpływ podstawienia w pozycjach 5 i 6 na ekranowanie jądra N1 w formie tetrazolowej **14T** oraz obniżenie różnicy w wartościach przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  pomiędzy azotami N4 w obu formach tautomerycznych związku **14** (Tabela 6.15).

### 6.1.3 POCHODNE HALOGENOWE

W literaturze najlepiej określony jest wpływ atomów halogenowców w reakcjach podstawienia elektrofilowego pochodnych aromatycznych. Atomy te traktuje się jako podstawniki dezaktywujące, kierujące w pozycję *para*- i *orto*- [29]. W przypadku badanych przeze mnie tetrazolo [1,5-*a*]pirydyn podstawionych atomami halogenowców (Rys. 6.13) zaobserwowałem różny wpływ podstawników na stabilizację formy tetrazolowej.



<b>19</b>	5-F
<b>20</b>	5-Cl
<b>21</b>	5-Br
<b>22</b>	6-Cl
<b>23</b>	6-Br
<b>24</b>	6-CF <sub>3</sub>
<b>25</b>	8-Cl
<b>26</b>	8-I
<b>27</b>	6-Cl, 8-Cl
<b>28</b>	6-Cl, 8-CF <sub>3</sub>
<b>29</b>	6-Br, 8-Br, 7-CH <sub>3</sub>

Rys. 6.13. Halogenowe pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich azydkowe tautomery walencyjne.

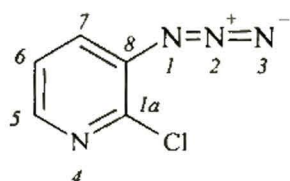
widni, wykonane w postaci pastylek w KBr dla wszystkich badanych związków tej grupy, stwierdziłem, że występują one w postaci tetrazolowej (Tabela 6.16). Świadczył o tym brak charakterystycznego pasma drgań rozciągających asymetrycznych oscylatora azydkowego, które występuje około 2130 cm<sup>-1</sup>. Jedynym wyjątkiem była pochodna fluorowa **19**, w widmie której nie obserwowałem drgań typowych dla ugrupowania tetrazolowego. Na podstawie widma IR określiłem więc, że występuje ona jedynie w formie azydkowej. W celach porównawczych w Tabeli 6.16 zamieściłem również pasma dla związku **30\*** (3-azydo-2-chloropirydyny),

\* - zastosowałem numerację jak dla pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny.

Tabela 6.16. Pasma w podczerwieni (pastylka w KBr) dla związków 19 - 27 i 30.

1	19A	20T	21T	22T	23T	24T	25T	26T	27T	28T	30A
3105	2924	3099	3098	3118	3114	3160	3100	3094	3104		
	2855	3070	3063	3056	3070	3091	3084	3054	3080	3080	
<u>3034</u>						3033	3036		3027	3030	3031
	2154 <sup>A</sup>										2124 <sup>A</sup>
	2117 <sup>A</sup>										2109 <sup>A</sup>
1632	1621	1619	1621	1627	1623	1650	1628	1615	1617	1648	
	1603										
1540	1577	1537	1536			1551	1541	1522	1536	1544	1561
						1518		1510		1503	
1492		1490	1482	1487	1480		1490	1478	1476		
1434	1442					1424*				1410*	1443
		1395	1391	1404	1395		1407	1414			1417
1367		1354	1349	1360	1357	1346	1370	1362	1336	1369	
<u>1327</u>	1307 <sup>A</sup>	1326	1329	1325	1315	1332	1330	1326	1324	1337	1309 <sup>A</sup>
				1283	1276	1293			1280		
<u>1236</u>	1239	1242	1240	1227	1225	1237	1234	1246	1246	1248	
		1231	1227					1229	1210	1228	1219
1160	1161	1166	1162	1170		1185*	1166	1178		1180*	1157
1140	1142			1143	1143				1147		1138
		1122	1117	1130	1132	1127	1135	1128		1130	
<u>1094</u>		1100	1098	1100	1101	1093	1102	1107	1102	1103	
		1090									
	1071	1077		1065	1054	1055			1073	1072	1066
		1047		1056			1044	1036			
<u>1015</u>		1010	1007	1002	1006		1011	1009			
<u>990</u>	996	990		997		997			1001	998	
	980		965				961		974	971	
<u>917</u>				926	923	928	925	930	916	936	940
				883	863		873	850	888	890	
				860					842	880	
	804	838	826	828	825	839				815	
		805	802	814	807						
780							788	800	797		798
770		748	748			767	760	762	758	763	
754											736
	727			724							726
700					706	683				696	
	673	648	644			653	650	646	634	666	
636		610	591	592	581	583	598	579	581	577	
566							561	560			528

A - pasma związane z drganiami ugrupowania azydowego, \* - pasma związane z drganiami grupy trifluorometylowej.



30

który nie ma możliwości zamykania się do tetrazolu. Analizując dane w Tabeli 6.16 można określić ponadto miejsce podstawienia oraz efekty ciężkich atomów, jak to jest widoczne dla pasm 1630, 1540, 1490, 1140 oraz 990 cm<sup>-1</sup> w widmach związków 20 i 21 oraz 25 i 26.

Rozpuszczenie badanych pochodnych w czterochlorku węgla lub chloroformie i rejestracja widm IR pozwoliła na obserwację obu form w roztworze dla związków **20 - 24** oraz **27 - 29** (związki **25 i 26** nie rozpuszczały się w  $\text{CCl}_4$ ). Podobnie jak w przypadku pochodnych nitrowych wzrost

**Tabela 6.17.** Pasma w podczerwieni dla związków **22** i **27** w  $\text{CCl}_4$  oraz  $\text{CHCl}_3$ .

<b>22</b>	<b>22</b>	<b>27</b>	<b>27</b>
( $\text{CCl}_4$ ) *	( $\text{CHCl}_3$ ) *	( $\text{CCl}_4$ ) *	( $\text{CHCl}_3$ ) *
2151	2150 ↓		
2120	2118 ↓	2137	2138 ↓
1634	1635		1619 ↑
1582	#	1567	1568 ↓
1490	1491 ↑	1552	
1456	#	1533	1535 ↑
1413	#		1518
1379	#	1483	1479 ↑
1368	1359 ↓	1466	
1324	1324	1451	
1295	#	1422	1423 ↓
1283	1284, 1274	1381	1382 ↓
1239	#		1324 ↑
1225	#	1301	1301 ↓
1140	1144	1245	1247
1134	1137	1228	
1123	#	1155	
1112	#	1142	1146 ↑
1095	1099	1124	1124 ↓
1052	1060	1107	1105 ↑
1048	#	1078	
994	998	1065	1070 ↑
924	926	1055	1055 ↓
836	837	997	1002 ↑
830	815	973	976 ↑
591	591	896	896 ↓
583	583	888	888 ↑
		874	874 ↓
		826	826

\* - wykonane ilościowo, ↑ ↓ - natężenie pasm odpowiednio wzrasta i maleje, # - pasma b. słabe albo ich brak.

powyżej, związki **25** i **26** nie rozpuszczały się w  $\text{CCl}_4$  i przeprowadzenie takiej analizy w ich przypadku nie było możliwe. Można jednak przypuszczać, że podobnie jak dla związku **12** (grupa nitrowa w pozycji 8) podstawniki halogenowe w tej pozycji będą stabilizować formę tetrazolową.

polarności rozpuszczalnika ( $\text{CCl}_4 \rightarrow \text{CHCl}_3$ ) powodował wzrost zawartości formy tetrazolowej w roztworze.

Najwyraźniej widać było te zmiany w przypadku 6-chloro- (**22**) oraz 6,8-dichlorotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**27**) (**Tabela 6.17**), bowiem natężenie pasm typowych dla formy tetrazolowej, znajdujących się około 1330, 1240, 1120 oraz 1090  $\text{cm}^{-1}$ , zdecydowanie wzrastało, natomiast osłabieniu ulegała intensywność pasm związanych z ugrupowaniem azydkowym. Poza tym, w przypadku związku **27** widać wyraźnie, że niektóre z pasm oprócz efektu rozpuszczalnikowego doznają przesunięć związanych z tautomerią tetrazol-azydek. Najistotniejsze takie zmiany występują około 1150, 1070 oraz w zakresie 896 - 870  $\text{cm}^{-1}$  i najprawdopodobniej są związane ze zmianą drgań deformacyjnych pierścienia pirydynowego na skutek otwarcia albo zamknięcia pierścienia tetrazolowego. Jak już wspomniałem

**Tabela 6.18.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla wybranych halogenowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich form azydkowych

związek/ tautomer	$^1\text{H}$			$^{13}\text{C}$			$^{15}\text{N}$		
		$\text{CDCl}_3$	TFA		$\text{CDCl}_3$	TFA		$\text{CDCl}_3$	TFA
19A	H6	6,67	7,26	C8a	153,0	151,6	N1	-275,5	-277,4
	H7	7,72	8,24	C5	162,6	159,6	N2	-143,2	^
	H8	6,70	7,02	C6	104,8	105,0	N3	^	^
				C7	143,2	148,6	N4	-131,0 <sup>B</sup>	-185,8
				C8	110,7	111,0			
20A	H6	7,07	7,16	C8a	154,5	154,2	N1	-273,9 <sup>F,*</sup>	-274,2
	H7	7,58	8,00	C5	150,2	144,3	N2	-141,3 <sup>F,*</sup>	-152,2
	H8	6,72	7,22	C6	120,1	121,9	N3	-143,0*	-132,2
				C7	140,7	149,2	N4	-102,3 <sup>F,*</sup>	-199,3
				C8	112,2	114,6			
20T	H6	7,30	7,31	C8a	149,2	144,8	N1	-64,4 <sup>F,*</sup>	-135,0!
	H7	7,68	7,78	C5	127,4	131,2	N2	+17,9*	-10,1!
	H8	8,02	7,84	C6	116,3	120,3	N3	-32,6 <sup>F,*</sup>	-36,2
				C7	132,4	139,8	N4	-129,0 <sup>F,*</sup>	-131,1
				C8	114,2	110,9			
23A	H5	8,40	8,29	C8a	?	150,3	N1		-275,0
	H7	7,73	8,36	C5	149,8	139,5	N2		-152,1
	H8	6,72	7,48	C6	115,8	115,1	N3	-143,0 <sup>G</sup>	-132,1
				C7	141,0	150,5	N4		-201,4
				C8	115,3	116,7			
23T	H5	9,03	9,05	C8a	147,4	141,6	N1	-67,0*	-135,8!
	H7	7,77	8,10	C5	125,6	126,4	N2	+18,8*	-9,5!
	H8	8,00	8,02	C6	111,7	115,0	N3	-31,4 <sup>G,*</sup>	-35,3
				C7	135,7	142,1	N4	-126,1*	-129,0
				C8	116,3	112,2			
25A	H5	#	8,30	C8a	#	147,4	N1	#	-270,3 <sup>F</sup>
	H6	#	7,56	C5	#	138,3	N2	#	-152,4 <sup>C</sup>
	H7	#	8,37	C6	#	122,4	N3	#	^
				C7	#	149,0	N4	#	-195,2 <sup>C,F</sup>
				C8	#	128,5			
25T	H5	8,80	8,92	C8a	147,8	144,8	N1	-67,9*	-111,6!
	H6	7,21	7,50	C5	124,0	125,1	N2	+18,2*	-4,6!
	H7	7,71	8,04	C6	116,5	119,8	N3	-27,8*	-31,3
				C7	130,8	136,3	N4	-126,2*	-129,6
				C8	123,0	121,0			
27A	H5	8,21	8,35	C8a	149,9	146,8	N1	-276,1	-276,3 <sup>F</sup>
	H7	7,68	8,30	C5	145,3	137,8	N2	-143,3	-152,2 <sup>C,F</sup>
				C6	127,4	130,4	N3	-141,4	^
				C7	138,1	147,3	N4	-90,8 <sup>D</sup>	-192,1 <sup>C,F</sup>
				C8	121,0	128,3			
27T	H5	8,84	8,91	C8a	146,7	145,5	N1	-66,3	-95,8!
	H7	7,73	7,91	C5	122,2	122,8	N2	+20,8	-7,8!
				C6	124,9	128,1	N3	-27,7	-30,4
				C7	132,4	135,9	N4	-129,8 <sup>D</sup>	-130,0
				C8	123,1	122,0			

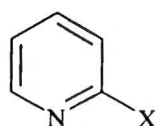
A - nie zarejestrowano w eksperymencie korelacyjnym  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia, B - stała sprzężenia  $^2\text{J}(^{15}\text{N}$ - $^{19}\text{F}) = 51,0$  Hz, \* - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR w dmso, # - brak sygnałów ze względu na nieobecność tej formy, C - z pomiarów  $^{14}\text{N}$  NMR, ! - przesunięcie chemiczne zależne od temperatury, D - stałe sprzężenia  $^2\text{J}(^{15}\text{N}$ - $^1\text{H})$ ; A: 11,7, T: 1,5 Hz, F - z pomiarów korelacyjnych  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ , G - dla związku znaczonego w pozycji N3.

W celu potwierdzenia spostrzeżeń dokonanych na podstawie widm w podczerwieni wykonałem szereg eksperymentów  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR dla badanych związków stosując jako rozpuszczalniki chloroform, aceton, dmsu oraz TFA. Obecność w widmach dwóch zestawów sygnałów świadczyła o tym, że w roztworze występują oba tautomery, przy czym na podstawie różnic w przesunięciach chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR między formą azydkową i tetrazolową (**rozdział 6.1.2.1**) mogłem rozróżnić obie formy i w ilościowy sposób opisać równowagę tetrazol - azydek. W **Tabeli 6.18** zaprezentowałem wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla wybranych, najbardziej reprezentatywnych, halogenowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w roztworach chloroformowych i kwasu TFA. Podobnie jak w przypadku pochodnych nitrowych zauważyłem, że jądra atomów wodoru w formach azydkowych są silniej ekranowane niż w formach tetrazolowych. Przeciwną tendencję zaobserwowałem dla jąder węgla, które są słabiej ekranowane w formach azydkowych w porównaniu z tymi samymi pozycjami w tetrazolach. Przesunięcia jąder  $^{15}\text{N}$  znajdują się w zakresach typowych odpowiednio dla form azydkowych i tetrazolowych. Jedyne różnice w porównaniu z przesunięciami  $^{15}\text{N}$  NMR w obu formach tautomerycznych pochodnych nitrowych i halogenowych polegają na tym, że jądra N4 form azydkowych związków **19** - **21** są silniej ekranowane, ze względu na obecność atomów fluorowców w pozycji 5, zaś jądra N2 w formach tetrazolowych halogenowych pochodnych są silniej ekranowane niż w pochodnych nitrowych.

**Tabela 6. 19.** Wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$ , obliczonych stałych ekranowania  $^{15}\text{N}$  i gęstości elektronowych na atomach azotu pirydynowego dla form azydkowych związków **19**, **20**, **21**, **27** oraz związków **30** i **31a** - c.

Związek	$\delta(^{15}\text{N})$ [ppm]	$\sigma(^{15}\text{N})$ [ppm]	Gęstość elektro- nowa na atomie azotu [au]
<b>31a</b> (2-chloropirydyna)	-72,6 <sup>B,C</sup>	-74,7	-0,281
Forma azydkowa <b>20</b> (5-chloro-)	-102,3 <sup>B</sup>	-27,0	-0,3639
<b>30</b> (3-azydo-2-chloropirydyna) <sup>#</sup>	-68,8 <sup>B</sup>	-90,6	-0,2592
Forma azydkowa <b>27</b> (6,8-dichloro-)	-90,8 <sup>D</sup>	-38,4	-0,3374
<b>31b</b> (2-fluoropirydyna)	-104,5 <sup>E,C</sup>	-36,3	-0,3093
Forma azydkowa <b>19</b> (5-fluoro-)	-131,0 <sup>D</sup>	5,0	-0,3869
<b>31c</b> (2-bromopirydyna)	-64,3 <sup>B,C</sup>	-67,4	-0,234
Forma azydkowa <b>21</b> (5-bromo-)	-94,8 <sup>B</sup>	-34,1	-0,3648

przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$ : B: w dmsu, C: przesunięcia chemiczne z pracy [35], D: w  $\text{CDCl}_3$ , E - czysty związek, # - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR (w dmsu) dla jąder azotu grupy azydkowej; N1: -289,3, N2: -145,4, N3: -140,9 ppm.

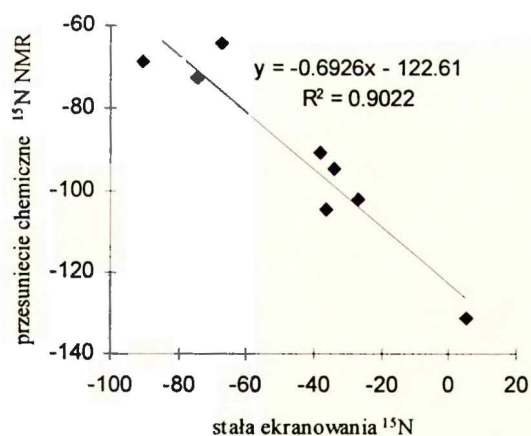


31a X = Cl  
 31b X = F  
 31c X = Br

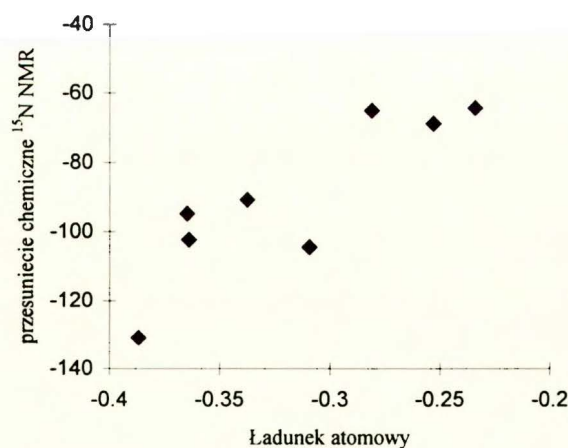
Pewną ciekawą tendencję wykazują wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla jąder N4 form azydkowych. Otóż wzrost elektroujemności atomu fluorowca pozycji 5 powoduje silny wzrost ekranowania tego jądra. I tak przesunięcia  $^{15}\text{N}$

NMR wynoszą odpowiednio: -131,0 (19), -102,3 (20) oraz -94,8 ppm (21). Oznacza to duży wpływ atomu fluoru na przesunięcie chemiczne pirydynowego atomu azotu, bowiem efekt samej tylko grupy azydkowej w pozycji 2 pierścienia pirydynowego na przesunięcie chemiczne jądra azotu pirydynowego można określić na 26 - 30 ppm (porównując przesunięcia chemiczne jąder azotu w związkach 31a - c i odpowiednich formach azydkowych związków 19, 20 i 21) (Tabela 6.19).

Wykorzystując wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla pirydynowego atomu azotu i obliczone stałe ekranowania można stwierdzić dobrą korelację pomiędzy oboma tymi parametrami (Rys. 6.14). Równanie na wykresie ma bardzo zbliżoną postać do zależności (1) oraz do tej na Rys. 6.4 (rozdział 6.1.1). Natomiast w przypadku gęstości elektronowej i przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla pirydynowego atomu azotu można jedynie mówić o pewnym kierunku zmian. Wraz ze wzrostem gęstości ładunku na tym atomie następuje wzrost ekranowania jądra tego atomu (Rys. 6.15).



**Rys. 6.14.** Zależność przesunięcia chemicznego  $^{15}\text{N}$  NMR od obliczonej stałej ekranowania  $^{15}\text{N}$  NMR dla pirydynowego atomu azotu.



**Rys. 6.15.** Korelacja: ładunek atomowy na pirydynowym atomie azotu - przesunięcie chemiczne  $^{15}\text{N}$  dla tego jądra.

Bardzo istotnym parametrem z punktu widzenia tautomerii tetrazol - azydek jest zmiana stałych sprzężenia  $^1J(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$  pomiędzy oboma formami w równowadze. W Tabeli 6.20 podam wartości tych stałych wraz z obliczonymi długościami i rzędowością wiązań dla formy tetrazolowej oraz azydkowej związku 20 oraz dla porównania dla związku 30, który istnieje jedynie

w formie azydkowej. Jak widać zamiana położenia podstawnika (np.: grupy azydkowej) jest związana z silną zmianą wartości stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ . Jednak w przypadku związku **20** obydwie formy tautomeryczne mają atom chloru w pozycji 5 i dlatego można ocenić wpływ zamknięcia pierścienia tetrazolowego na lokalizację wiązań. Wzrostowi rzędowości oraz skróceniu długości wiązań C5-C6 oraz C7-C8, przy przejściu od formy azydkowej do tetrazolowej, towarzyszy wzrost wartości stałej sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ . Najbardziej zmiany te są widoczne w przypadku wiązania C5-C6, gdzie wartość stałej wzrasta o 10 Hz.

**Tabela 6.20.** Stałe sprzężenia przez jedno wiązanie  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$  oraz długości i rzędowości wiązań dla formy azydkowej i tetrazolowej związku **20** oraz związku **30**.

Wiązanie	$^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$			Długość wiązania			Rzędowość wiązania		
	20 A	20 T	30 A	20 A	20 T	30 A	20 A	20 T	30 A
C5-C6	68,4	78,7	54,5	1,377	1,341	1,376	1,857	2,029	1,915
C6-C7	53,8	52,7	56,1	1,389	1,435	1,385	1,876	1,686	1,895
C7-C8	56,5	60,3	61,6	1,375	1,347	1,383	1,952	2,126	1,878
C8-C8a	69,6	70,1	79,6	1,392	1,423	1,400	1,800	1,654	1,733

**Tabela 6.21.** Niektóre stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  dla wybranych tetrazolo[1,5-a]pirydyń oraz ich form azydkowych (roztwory w  $\text{CDCl}_3$  i TFA)

związek		$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$		$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$
		$\text{CDCl}_3$		$\text{CDCl}_3$	TFA
<b>20A</b>	H6-H7	7,75	C6-H6	173,4	181,9
	H7-H8	7,95	C7-H7	164,8	173,3
	H6-H8	0,60	C8-H8	169,1	176,3
<b>20T</b>	H6-H7	7,25	C6-H6	173,3	178,0
	H7-H8	8,95	C7-H7	168,6	173,7
	H6-H8	0,80	C8-H8	176,0	184,0
<b>22A</b>	H7-H8	8,60	C5-H5	187,7	196,6
	H5-H7	2,57	C7-H7	169,0	176,2
	H5-H8	0,60	C8-H8	169,1	176,2
<b>22T</b>	H7-H8	9,45	C5-H5	196,8	201,0
	H5-H7	1,80	C7-H7	172,0	176,8
	H5-H8	0,90	C8-H8	175,6	184,1
<b>27A</b>	H5-H7	2,20	C5-H5	189,2	**
			C7-H7	172,5	**
<b>27T</b>	H5-H7	1,54	C5-H5	198,3	201,6
			C7-H7	176,0	177,4

\*\* - brak sygnałów ze względu na małe stężenie tej formy.

Ze względu na różnice w przesunięciach chemicznych oraz stałych sprzężenia wydawało się celowe sprawdzenie w jaki sposób struktura związku wpływa na jeszcze jeden parametr spektralny a mianowicie czasy relaksacji podłużnej  $T_1$ . Wykorzystując sekwencje „odwrócenia i powrotu” dla odgazowanych roztworów zawierających odpowiednio związki **19**, **20** oraz **21** do-

Również inne parametry spektralne można zastosować w rozważaniu równowag tetrazolo-wo-azydkowych. Mianowicie wraz ze zmianami wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  oraz stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  zmianie ulegają również stałe  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ . Podobnie jak w przypadku pochodnych nitrowych, przy przejściu od azydku do tetrazolu, wyraźnie wzrastają wartości stałych wicynalnych H7-H8 oraz stałych przez jedno wiązanie C5-H5, C7-H7 oraz C8-H8 (**Tabela 6.21**).

konalem pomiaru czasów relaksacji podłużnej jąder  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$ . Jak wynika z analizy danych (Tabela 6.22) zamknięcie pierścienia tetrazolowego powoduje nieznaczne, mało diagnostyczne, skrócenie czasów relaksacji podłużnej jąder wodoru oraz węgla. Na podstawie wyznaczonych dla związku **21** czasów  $T_1$  protonów, rezultatów eksperymentu transferu nasycenia oraz dzięki zastosowaniu równań (3) oraz (4) [36] potwierdziłem, że równowaga tetrazol - azydek jest procesem powolnym w skali czasu NMR.

**Tabela 6.22.** Czasy relaksacji podłużnej  $T_1$  dla formy azydkowej i tetrazolowej związków **19 - 21** ( $\text{CDCl}_3$ , 295K)

Związek		$T_1$ [s]		$T_1$ [s]
<b>19A</b>	H6	29,4±1,6	C6	#
	H7	19,5±0,6	C7	#
	H8	29,7±1,6	C8	#
<b>20A</b>	H6	35,6±2,6	C6	5,4±0,3
	H7	17,3±1,2	C7	6,2±0,3
	H8	29,9±2,0	C8	6,3±0,3
<b>20T</b>	H6	33,5±2,2	C6	4,7±0,8
	H7	16,4±1,2	C7	6,3±1,2
	H8	27,2±2,0	C8	5,7±1,2
<b>21A</b>	H6	26,1±1,2	C6	4,9±0,3
	H7	*	C7	5,8±0,3
	H8	25,0±1,2	C8	5,4±0,3
<b>21T</b>	H6	*	C6	4,4±0,4
	H7	10,8±0,7	C7	4,9±0,3
	H8	18,6±14,5	C8	5,0±0,3

\*- nie określiłem ze względu na nakładające się sygnały,  
# - nie zmierzyłem.

wie otrzymanych przeze mnie wartości mogłem stwierdzić, że równowaga tetrazol - azydek dla pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny jest szybsza niż dla pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirymidyny. Oznacza to również, że otwieranie pierścienia tetrazolowego w pochodnych halogeno-

Wyznaczone stałe szybkości reakcji otwierania albo zamykania pierścienia tetrazolowego  $k_1$  i  $k_{-1}$  ( $T = 295\text{K}$ ) wynoszą odpowiednio:  $0,059 \pm 0,005$  i  $0,012 \pm 0,005$  [1/s]. Stosunek tych wartości, 4,90, dość dobrze oddaje, wyznaczoną na podstawie integracji, wartość stałej  $K_{T/A}$  wynoszącą 5,95. Obie wartości stałych szybkości są około 100 razy większe niż te wyznaczone przez Krivopalova *et. al* [37], który dla reakcji tautomerizacji: 2,4-diazydopiryminy - 7-azydotetrazolo[1,5-*a*]pirymidyna ( $T = 295\text{K}$ ) wyznaczył stałą szybkości  $k_{-1} = (5,8 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$  [1/s]. Na podsta-

$$K_{T/A} = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[A]}{[T]} \quad (3)$$

$$f_S^A \{S^T\} = \frac{-k_{-1}}{R_S^A + k_{-1}} \quad (4)$$

gdzie:  $K_{T/A}$  - stała równowagi,  $k_1$ ,  $k_{-1}$  - stałe szybkości reakcji odpowiednio: otwierania i zamykania pierścienia tetrazolowego,  $[A]$ ,  $[T]$  - stężenia formy azydkowej i tetrazolowej w stanie równowagi wyznaczone na podstawie integracji w widmie  $^1\text{H}$  NMR,  $f_S^A \{S^T\}$  - obserwowana częściowa zmiana intensywności wybranego sygnału formy azydkowej przy naświetlaniu tego sygnału w formie tetrazolowej,  $T_1$  - czas relaksacji podłużnej dla wybranego protonu,  $R_S^A = 1/T_1$ .



**Tabela 6.23.** Wartości entalpii i entropii tautomeryzacji tetrazol-azydek dla wybranych pochodnych halogenowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny

Związek	$\Delta H^\circ$ [kJ/mol]	$\Delta S^\circ$ [J/mol•K]
	<i>CDCl<sub>3</sub></i>	
<b>21</b>	10,6±0,5	50,6±2,7
<b>24</b>	24,1±1,2	54,9±3,3
<b>27</b>	19,0±1,5	54,6±4,2
<b>29</b>	20,2±1,2	57,4±3,1
	<i>dms</i>	
<b>20</b>	13,5±0,5	53,4±2,5
<b>21</b>	17,6±0,5	55,5±2,7

wych tetrazolopirydyny jest bardziej uprzywilejowane niż jego zamykanie. Potwierdzeniem tego stwierdzenia są wyznaczone, na podstawie równania van't Hoffa, parametry termodynamiczne  $\Delta H^\circ$  i  $\Delta S^\circ$  dla reakcji tautomeryzacji związków **20**, **21**, **24**, **27** i **29** (Tabela 6.23).

Podobnie jak w przypadku pochodnych nitrowych dodatnia wartość entropii jest odpowiedzialna za to, że niektóre pochodne halogenowe tetrazolopirydyny mogą istnieć w stanie równowagi ze swoimi formami azydkowymi. Im większa wartość entalpii

**Tabela 6.24.** Wartości stałych równowagi tetrazol - azydek dla halogenowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w temperaturze 300K

Związek	<i>CDCl<sub>3</sub></i>	aceton	<i>dms</i>	TFA <sup>§</sup>
<b>19</b>	∞	∞	∞	∞
<b>20</b>	15,30	10,10	2,75	2,20/1,80 <sup>#</sup> /0,90 <sup>@</sup>
<b>21</b>	5,90	3,20	0,65	0,80/0,80 <sup>#</sup> /0,80 <sup>@</sup>
<b>22</b>	0,03	0,00	0,00	0,45/0,32 <sup>*</sup>
<b>23</b>	0,03	0,00	0,00	0,40/0,40 <sup>#</sup> /0,40 <sup>@</sup>
<b>24</b>	0,04	0,00	0,00	0,38/0,27 <sup>*</sup>
<b>25</b>	0,00	0,00	0,00	0,00/0,03 <sup>*</sup>
<b>26</b>	0,00	0,00	0,00	0,00/0,00 <sup>*</sup>
<b>27</b>	0,31	0,07	0,00	0,03/0,03 <sup>*</sup>
<b>28</b>	0,34	0,08	0,00	0,03/0,03 <sup>*</sup>
<b>29</b>	0,30	<i>a</i>	0,00	<i>a</i>

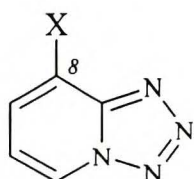
§ - w TFA jako stosunek stężeń a nie stała równowagi, gdyż równowaga, w niektórych przypadkach ustala się niesłychanie powoli,

\* - po 2 - 3 miesiącach w roztworze, # - po roku w roztworze,

@ - po dwóch latach w roztworze, *a* - nie zmierzylem.

tym mniejsza tendencja podstawionych tetrazolopirydyn do tautomeryzacji tetrazol-azydek (Tabela 6.24). Poza tym, z porównania wartości entalpii dla związku **21** w chloroformie i *dms* wynika, że wzrost polarności rozpuszczalnika powoduje wzrost różnicy entalpii między formą tetrazolową i azydkową i tym samym forma tetrazolowa jest preferowana w *dms*. Wyznaczone na podstawie integracji wartości stałych równowagi

$K_{T/A}$  pozwalają dyskutować wpływ podstawników na równowagę omawianego typu. Porównując



**32**, X = Br

**33**, X = CF<sub>3</sub>

wartości stałych równowagi w chloroformie, najwyraźniejszą tendencję zaobserwowałem w przypadku 5-halogenopodstawionych tetrazolopirydyn (**19** - **21**). Otóż im bardziej elektroujemny atom fluorowca w tej pozycji tym większa preferencja związków do występowania w postaci azydkowej. Podstawniki w pozycji 6 powodują, że związki **22** - **24** wykazują bardzo słabą zdolność do istnienia w postaci azydkowej podczas gdy zamiana po-

**Tabela 6.25.** Różnice gęstości ładunków na atomach N4 i N3 oraz energii całkowitej SCF dla wybranych halogenotetrazolopirydyn

Związek	Różnica gęstości N4/N3 (Azydek)	Różnica gęstości N4/N3 (Tetrazol)	Różnica energii SCF A/T [kJ/mol]
19	-0,1688	0,3097	-49,63
20	-0,1448	0,3405	-34,46
21	-0,1460	0,3374	-30,49
27	-0,1217	0,3652	-16,76
22	-0,1188	0,3696	-13,70
25	-0,1216	0,3721	-7,74

zycji podstawnika z 6 na 8, podobnie jak dla związków 32 i 33 [31, 32], powoduje silną stabilizację formy tetrazolowej. Wprowadzenie drugiego atomu fluorowca lub grupy zawierającej fluorowec w pozycję 8 związków z podstawnikami w pozycji 6 (22, 23,

24) powoduje znaczne osłabienie mocy wiązania N3-N4 i równowaga przesuwana się w kierunku formy azydkowej, chociaż formą nadal dominującą jest tetrazol.

Powyższe obserwacje zostały potwierdzone wynikami obliczeń *ab initio* parametrów molekularnych (całkowitych energii SCF, rozkładu gęstości elektronowej) dla obu form tautomerycznych kilku wybranych pochodnych halogenowych. Im większa różnica gęstości elektronowej między atomami N4/N3 formy tetrazolowej oraz mniejsza między tymi samymi atomami formy azydkowej tym większa tendencja badanych pochodnych do istnienia jako tetrazole. Ponadto, podobnie jak dla pochodnych nitrowych, wzrost różnicy (bezwzględnej wartości) całkowitej energii SCF między formą azydkową a tetrazolową odpowiedzialny jest za zwiększenie preferencji halogenopodstawionych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn do istnienia w formie azydkowej.

**Tabela 6.26.** Stałe równowagi tetrazol - azydek  $K_{T/A}$  po dodaniu TFA do chloroformowych roztworów wybranych pochodnych halogenowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny, T = 303K

Związek		(1 : 1)*	(2 : 1)*	(3 : 1)*
20	13,21	1,73	1,01	0,72
21	5,80	0,73	0,38	0,25
27	0,30	0,11	0,06	0,04

\* - stosunek TFA : badany związek.

jak w przypadku pochodnych nitrowych, powoduje zwiększenie polarności mieszaniny rozpuszczalników i przesunięcie równowagi w kierunku formy tetrazolowej (Tabela 6.26). W samym tylko TFA badane związki 19 - 29 zachowują się w sposób bardzo zróżnicowany. W przeciwieństwie do pochodnych nitrowych 6 - 14 równowaga tetrazol - azydek dla związków 19 - 28 ustala się powoli albo bardzo powoli, o czym świadczy zmiana stosunku stężeń formy azydkowej do tetrazolowej (Tabela 6.24). Pochodna fluorowa 19 występuje jedynie jako forma azydkowa,

Zachowanie się badanych halogenopochodnych w roztworach TFA różni się od ich zachowania się w rozpuszczalnikach aprotycznych. Dodanie do roztworów chloroformowych równomolowej ilości a następnie jedno- i dwukrotnego nadmiaru kwasu, podobnie

podczas gdy pozostałe istnieją w stanie równowagi ze swoimi tautomerami azydkowymi. Raczej zaskakujące jest to, że związki z podstawnikami w pozycji 6 (**22** - **24**) w roztworach kwasu mają większą tendencję do tautomeryzacji niż w rozpuszczalnikach aprotycznych, lecz jak zostanie to pokazane w dalszych rozdziałach takie zachowanie się podstawionych w pozycji 6 tetrazolo [1,5-*a*]pirydyn w roztworach kwasu jest regułą. W przypadku pochodnej podstawionej w pozycji 5 atomem chloru stan równowagi nie został osiągnięty nawet po dwóch latach. Analizując wartości stosunku stężeń dla związku **20** wyraźnie widać, że obecność kwasu sprzyja zamykaniu pierścienia tetrazolowego pomimo tego, że azot formy azydkowej jest silnie protonowany (**Tabela 6.18**). Związki **21** i **23** z atomem bromu nie wykazują takiej tendencji a wartości stosunku stężeń formy azydkowej do tetrazolowej nie ulegają zmianie na przestrzeni 2 lat. Wzrost stężenia formy tetrazolowej w roztworze TFA z czasem wykazują również inne związki, w których pierwotne stężenie formy azydkowej było porównywalne ze stężeniem jej tautomeru walencyjnego np.: **22** i **24**. W przypadku związków zawierających atomy halogenowców w pozycjach 8 oraz 6 i 8 (**25**, **27** - **28**) forma azydkowa pojawiła się po około 2 miesiącach a jej zawartość nie ulegała zmianie z czasem. Można więc przyjąć, że stosunek stężeń obu form określa stan równowagi, który opisują bardzo małe wartości stałych równowagi  $K_{T/A}$ . Jediną pochodną, która nie wykazywała tendencji do tautomeryzacji tetrazol - azydek w obecności TFA była 8-jodotetrazolo[1,5-*a*] pirydyna (**26**). W każdym z powyższych przypadków dowodem na obecność formy azydkowej (protonowanej) były, obserwowane przeze mnie, sygnały -152 i -200 ppm (charakterystyczne dla protonowanych azydopirydyn) w widmach  $^{14}\text{N}$  NMR. Dodatkowe potwierdzenie uzyskałem również analizując widma korelacyjne ghmhc  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  dla związków rozpuszczonych w nadmiarze kwasu TFA. Dla wszystkich związków tej grupy sygnał -152 ppm korelował zawsze z protonem H7 w formie azydkowej, sygnał -200 ppm z protonami H5, H6 i H8 (jeśli te były obecne w cząsteczce), zaś sygnał -270 ppm z protonami H7 i H8 formy azydkowej.

Jak stwierdziłem w rozdziale **6.1.2.1**, obecność dwóch podstawników w pozycji 6 oraz 8 (związki **27** i **28**) powoduje, że wprawdzie w roztworze kwasu istnieje forma azydkowa ale równowaga jest silnie przesunięta w stronę tetrazolu.

Kwasowość środowiska ma wpływ nie tylko na wartości stałych równowagi  $K_{T/A}$  ale również na zmianę parametrów spektralnych. Po ustaleniu się równowagi w kwaśnych roztworach halogenowych pochodnych stwierdziłem, że, w stosunku do roztworów w rozpuszczalnikach aprotycznych, jądra atomów wodoru H7 są silniej ekranowane w formach azydkowych niż w tetrazolowych. Inne zmiany dotyczą jąder atomów węgla. Mianowicie, w stosunku do roztworów w rozpuszczalnikach aprotycznych, maleje różnica przesunięć chemicznych między formą azydkową a tetrazolową dla jądra C5 (z około 20 do 12 ppm) i równocześnie rośnie dla jądra C7

(z około 8 do 12 ppm) (**Tabela 6.18**). Interesujące wydawało się również to, w jaki sposób rozpuszczenie halogenowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w kwasie wpłynie na stałe sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  obu form tautomerycznych. W **Tabeli 6.27** zaprezentowałem wartości tych

**Tabela 6.27.** Stałe sprzężenia  $^1J(^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C})$  dla protonowanych form azydkowej i tetrazolowej związku **20**.

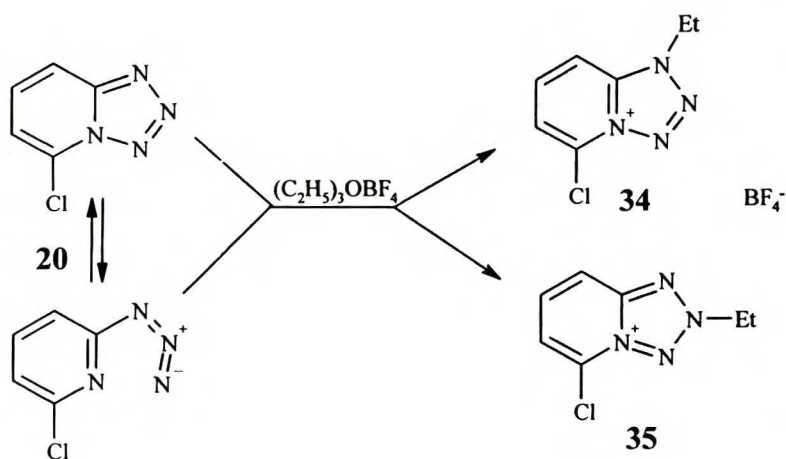
	A	T
C5-C6	71,5	77,1
C6-C7	52,8	52,3
C7-C8	56,6	59,6
C8-C8a	66,1	69,4

stałych dla związku **20**. Porównując je z tymi w rozpuszczalniku aprotycznym (dmsO) (**Tabela 6.20**) należy stwierdzić, że protonowanie (wytworzenie dużego ładunku dodatniego na atomie azotu) ma większy wpływ na

formę azydkową niż na tetrazolową, ponieważ po protonowaniu azydku rośnie wartość stałej C5-C6 (o około 3 Hz) i jednocześnie maleje wartość C8-C8a (o około 3,5 Hz) zaś wartości stałych  $^1J(^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C})$  w tetrazolu praktycznie nie ulegają zmianom.

Jeszcze bardziej istotne zmiany zaobserwowałem dla jąder azotu, których wolne pary elektronowe oddziałują z protonami. W porównaniu z pochodnymi nitrowymi różnica przesunięć chemicznych jądra N1 formy tetrazolowej pomiędzy związkami nie- i sprotonowanymi w halogenowych pochodnych (np.: **20** i **23**) jest większa i wynosi około 70 ppm (**Tabela 6.18**). Oznacza to, że formy tetrazolowe, np. 5-halogeno- podstawionych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn (**20**, **21**) są silniej protonowane niż te same formy z podstawnikami silnie elektronoakceptorowymi (związki **6**, **7**, **8**, **9** - **12**). Podobne efekty, jak dla nitrowych pochodnych, czyli słabszego oddziaływania azotu N1 formy tetrazolowej z protonami, obserwowałem również dla 8-chloro- **25** i 6,8-dichloro- **27** tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn. Można więc przypuszczać, że atomy chloru w pozycji 8 albo 6 i 8 zmniejszają na tyle gęstość elektronową na atomie N1, iż bardziej prawdopodobne, jako oddziaływanie, jest tutaj międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe (kwas - atom azotu N1) niż protonowanie. W przeciwieństwie do form tetrazolowych, które oddziałują z kwasami poprzez atom N1, formy azydkowe ulegają pełnemu protonowaniu na pirydynowym atomie azotu, gdyż, po rozpuszczeniu w kwasie, ekranowanie jąder N4 wzrasta o około 100 ppm. Wyjątek stanowi 2-azydo-6-fluoropirydyna (**19**), w której obecność atomu fluoru powoduje silne zwiększenie gęstości elektronowej na atomie pirydynowym (**Tabela 6.19**), a mimo to efekt protonowania jest mniejszy i wynosi jedynie 65 ppm (**Tabela 6.18**).

Aby się przekonać o tym czy powyższa koncepcja, zróżnicowania gęstości elektronowej na atomach azotu w zależności od podstawnika, jest słuszna postanowiłem, wykorzystując tetrafluoroboran trietylokseniowy, sprawdzić jak na równowagę tetrazol-azydek, w roztworze chloru metylenu, oraz miejsce alkilowania wpłynie obecność odczynnika etylującego. Widma proto-



Rys. 6.16. Schemat reakcji związanych z etylowaniem związku 20.

**Tabela 6.28.** Procentowe zawartości soli N1-etylowej w mieszaninie po reakcji etylowania związków 20, 23, 25 i 27 (w  $CH_2Cl_2$ ) tetrafluoroboranem trietylooksoniowym.

Związek	Procentowa zawartość soli N1-etylowej
20	78%
23	78%
25	90%
27	62%

(Tabela 6.28). Można przypuszczać, że takie wyniki są spowodowane raczej czynnikami elektronowymi niż przestrzennymi. Prawdopodobnie obecność drugiego atomu chloru w pozycji 6 związku 25 powoduje obniżenie zasadowości atomu azotu N1 i zwiększenie jej na atomie N2, przez co rośnie zawartość soli N2-etylowej (związek 27). Gdyby czynniki przestrzenne (atom fluorowca - grupa etylowa) odgrywały tutaj istotniejszą rolę to przy

nowe i węglowe mieszaniny poreakcyjnej wskazywały na to, że dodanie odczynnika alkilującego, do mieszaniny równowagowej (w  $CH_2Cl_2$ ) zawierającej obie formy tautomeryczne związku 20, powoduje zamknięcie pierścienia tetrazolowego i etylowanie atomów azotu N1 i N2 (Rys. 6.16). Reakcje z  $(C_2H_5)_3OBF_4$  powtó-

rzyłem również dla związków 23, 25 i 27, za każdym razem otrzymując jedynie mieszaninę soli N1- i N2-etylowych typu 34 i 35 (Tabela 6.28).

W powyżej wymienionych przypadkach najbardziej istotne okazały się proporcje obu typów soli w mieszaninie poreakcyjnej, warunkowane wpływem podstawnika.

**Tabela 6.29.** Przesunięcia chemiczne  $^1H$ ,  $^{13}C$  i  $^{15}N$  NMR dla soli N1-metylowych związków 23 i 25 oraz soli N1- (34) i N2-etylowej (35) związku 20 w dmsO, T = 300K.

	23M	25M	34	35
H5	10,32	9,82	----	----
H6	----	8,03	8,32	8,35
H7	8,79	8,75	8,62	8,41
H8	8,67	----	8,76	8,74
$CH_3/CH_2$	4,52	4,69	1,63; 5,02	1,76; 5,32
C8a	139,9	138,8	141,7	150,6
C5	129,3	128,3	129,8	127,5
C6	115,6	121,9	121,6	123,2
C7	144,2	141,4	142,2	138,6
C8	112,4	117,9	110,2	115,5
$CH_3/CH_2$	36,2	38,8	13,6; 45,8	13,6; 53,8
N1	-164,6*	-163,7*	-151,5	-76,1
N2	-12,2*	-10,7*	-13,1	-83,1
N3	-39,8	-39,7	-39,4	-42,8
N4	-126,5	-125,8	-129,0	-132,8

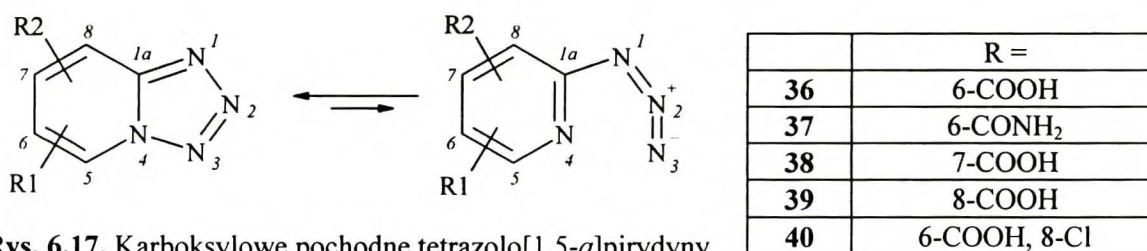
\* - stałe sprzężenia  $^1H$ - $^{15}N$  równe 2,1 Hz, sygnały w widmach INEPT widoczne jako kwartety.

przejściu od związków **20** i **23** do **25** powinien nastąpić drastyczny spadek zawartości soli *N1*-etylowej. W przypadku użycia do alkilowania siarczanu metylowego tworzą się jedynie sole *N1*-metylowe, co stwierdziłem na podstawie analizy widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR). Z punktu widzenia magnetycznego rezonansu jądrowego różnice między solami *N1*- i *N2*-alkilowymi a obojętnymi cząsteczkami są bardzo charakterystyczne i zostały opisane w rozdziale 6.1.1. W Tabeli 6.29 zaprezentowałem wyniki dla soli *N1*-metylowych związków **23** i **25** oraz *N1*-etylowej (**34**) i *N2*-etylowej (**35**) związku 20. Najbardziej diagnostyczne zmiany po alkilowaniu dla soli *N1*-alkilowych to: silny wzrost ekranowania jądra N1 (o około 80 - 100 ppm) oraz wzrost ekranowania jąder C8a, N2 i N3 odpowiednio o: 8, 30 i 10 ppm. Z kolei dla soli *N2*-etylowej charakterystyczny jest wzrost ekranowania jąder N2, N1, N3, C6 i C7 odpowiednio o: 100, 10, 10, 6 i 6 ppm.

#### 6.1.4 POCHODNE KARBOKSYLOWE I AMIDOWE

Jedynym związkiem tej grupy, który opisano w literaturze jest pochodna z grupą karboksylową w pozycji 8. Pollak *et al.* [18] nie stwierdzili w jej przypadku istnienia formy azydkowej. Analizując zachowanie się podstawionych w pozycji 6 pochodnych nitrowych i halogenowych postanowiłem zbadać również wpływ grupy karboksylowej i amidowej na równowagę tetrazol - azydek. W grupie tej znalazło się pięć związków **36** - **40**, podstawionych w różnych pozycjach grupą karboksylową i w jednym przypadku amidową (Rys. 6.17).

Pochodne te występują w fazie stałej jako tetrazolopirydyny, co stwierdziłem na podstawie analizy widm IR wykonanych w postaci pastylek z KBr (Tabela 6.30). Oprócz pasm typowych dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w widmach związków **36** - **40** pojawiają się pasma ugrupowa-



Rys. 6.17. Karboksylowe pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich azydkowe tautomery walencyjne.

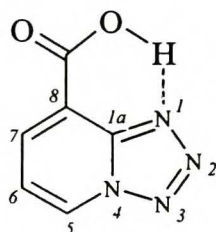
nia karboksylowego, pochodzące od drgań oscylatora C=O ( $1720 - 1700 \text{ cm}^{-1}$ ) oraz kilka szero- kich pasm, pomiędzy  $3500$  a  $2400 \text{ cm}^{-1}$ , związanych z drganiami grupy wodorotlenowej zaangażowanej w oddziaływania międzycząsteczkowe. W zakresie  $1300-1000 \text{ cm}^{-1}$  występuje również szereg pasm związanych z drganiami deformacyjnymi grupy hydroksylowej. Pasma drgań grupy

karboksylowej, w przypadku związku **39**, jest przesunięte o około  $20\text{ cm}^{-1}$  w kierunku niższych wartości liczb falowych, w stosunku do położenia tego pasma w widmie związku **36** ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ),

**Tabela 6.30.** Pasma w widmach w podczerwieni (pastylka w KBr) dla związków **36**, **37**, **39** i **40**.

<b>36</b>	<b>37</b>	<b>39</b>	<b>40</b>
3511-3350*	3413	3550, 3502, 3340*	3500-3420*
3085	3200	3102	3084
3025	3074	3031	-----
2925*	-----	2850	2921
2808*	-----	-----	2787
2631	-----	-----	2640
2512*	-----	2427*	2514
2361	-----	1921*	-----
1721	1700, 1675	1700	1726
1635	1614	1629, 1612, 1569	1674, 1632
1502	1502	1490	1493
1447	-----	1469	1440
1411	1418, 1394	1427	1394
1335	1331	1363, 1345	1331
1289	1284	1297	1297
1248	1236	1258, 1223	1242
1145	1167	1171, 1140	1172
1094	1104	1105	1103
1071	1072	1063	1074
1015	1003	1014	993, 975
939, 907	891	890	905
846	843	-----	841
775	774	768	785, 779
746	758	744	730, 700
680	638	657, 615	639
583, 529	584, 518	560*	574, 539

\* - pasmo szerokie



**39**

**Rys. 6.18.** Wewnętrzne wiązanie wodorowe w cząsteczce 8-karboksylotetrazolo[1,5-a]pirydyny.

co może świadczyć o prawdopodobnym, wewnątrzcząsteczkowym wiązaniu wodorowym (**Rys. 6.18**). Potwierdzeniem tej hipotezy może być również obecność w widmie IR związku **39** wąskiego pasma drgań grupy -OH leżącego około  $3550\text{ cm}^{-1}$  a które może być związane z oddziaływaniem wewnątrzcząsteczkowym zasugerowanego wcześniej typu.

Jak zaprezentowałem to w dalszej części rozdziału w roztworze dmsu takie oddziaływanie nie jest widoczne. Ze względu na nierozpuszczalność związków tej grupy w  $\text{CHCl}_3$  oraz  $\text{CCl}_4$  było niemożliwe określenie czy pierścień tetrazolowy w badanych związkach może ulegać otwieraniu

**Tabela 6.31.** Wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla karboksylowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **36 - 40**, dmsO, temperatura 303K

	<b>36</b>	<b>37<sup>B</sup></b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>
<b>H5</b>	9,78	9,79	9,34	9,56	9,65
<b>H6</b>	-----	-----	7,82	7,58	-----
<b>H7</b>	8,28	8,25	-----	8,44	8,28
<b>H8</b>	8,21	8,28	8,55	-----	-----
<b>NH<sub>2</sub></b>	-----	7,90;8,35	-----	-----	-----
<b>COOH</b>	~5,00 br	-----	5,05 br	~5,00 br	6,21 br
<b>C8a</b>	149,0	148,5	148,5	146,8	147,8
<b>C5</b>	129,4	126,7	125,7	130,3	127,5
<b>C6</b>	121,9	124,3	117,1	116,8	119,5
<b>C7</b>	132,6	132,0	140,3	136,6	132,0
<b>C8</b>	114,9	114,6	115,0	119,4	125,0
<b>COOH</b>	164,6	164,0	165,2	163,5	163,9
<b>N1</b>	-67,9	-68,1	-64,8	-65,3	*
<b>N2</b>	+22,3	+21,6	+20,4	+19,1	*
<b>N3</b>	-28,9	-29,9	-31,5	-31,7	*
<b>N4</b>	-128,9	-129,5	-127,3	-125,9	*
<b>NH<sub>2</sub></b>		-275,2 <sup>#</sup>			

br - sygnał szeroki, \* - nie zarejestrowałem, # - stała sprzężenia  $^1\text{J}(^{15}\text{N} - ^1\text{H}) = 88,5$  Hz. B - stałe sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C} - ^{13}\text{C})$ : C5-C6: 70,0, C6-C7: 56,3, C6-CO: 64,1, C7-C8: 60,7, C8-C8a: 69,9 Hz.

do azydku. Wykonując widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR stwierdziłem, że w roztworze dmsO pochodne **36 - 40** istnieją w jednej formie a na podstawie badań z wykorzystaniem rezonansu  $^{15}\text{N}$  NMR określiłem, że jest nią tetrazol. Wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR jąder tych związków są typowe i charakterystyczne dla formy tetrazolowej (**Tabela 6.31**). Rozpuszczenie powyżej wymienionych pochodnych w kwasie trifluorooctowym w przypadku związków **36**, **37**, i **40** powoduje protonowanie z równoczesnym otwarciem pierścienia tetrazolowego, bowiem w widmach  $^{15}\text{N}$  NMR pojawiają się sygnały charakterystyczne dla protonowanych form azydko-

**Tabela 6.32.** Stosunek stężeń formy azydkowej do tetrazolowej dla karboksylowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **36 - 40**, TFA, T = 300K.

Związek	$c_{\text{A}}/c_{\text{T}}$
<b>36</b>	0,70 <sup>§</sup> /0,55 <sup>**</sup>
<b>37</b>	0,30 <sup>§</sup> /0,90 <sup>*</sup>
<b>38</b>	0,00 <sup>§</sup> /0,10 <sup>**</sup>
<b>39</b>	0,00 <sup>§</sup> /0,00 <sup>**</sup>
<b>40</b>	0,03 <sup>§</sup> /0,03 <sup>**</sup>

§ - po rozpuszczeniu, \* - po 14 godzinach w roztworze, \*\* - po 2 miesiącach i równocześnie po 2 latach w roztworze.

wych (**Tabela 6.33**). Stosunki stężeń formy azydkowej do tetrazolowej dla karboksylowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny przedstawiłem w **Tabeli 6.32**. Tak jak w przypadku pochodnych halogenowych również tutaj stwierdziłem, że równowaga pomiędzy formami tautomerycznymi (**T** i **A**) ustala się bardzo powoli. Między związkami **36** i **37** a **40** istnieje zasadnicza różnica ich zachowania się w obecności kwasu.



Mianowicie w przypadku pochodnej z dwoma podstawnikami w pozycji 6 i 8 (związek 40) stała równowagi  $K_{T/A}$  ma bardzo małą wartość co świadczy o tym, że równowaga jest silnie przesunięta w kierunku formy tetrazolowej. Jest to zgodne z obserwacją z poprzednich rozdziałów (6.1.2.1 i 6.1.2.2) a dotyczącą wpływu kwasu na równowagę tetrazol - azydek w związkach zawierających podstawniki równocześnie w pozycji 6 i 8. Bez względu na ich charakter elektronowy, w kwasie, zdecydowanie preferowana jest postać tetrazolu. Związki 36 i 37 z podstawnikami w pozycji 6 są najmniej stabilne w obecności kwasu, gdyż po rozpuszczeniu w kwasie pierścien tetrazolowy stosunkowo szybko ulega otwarciu z wytworzeniem formy azydkowej, która jest z kolei protonowana. W przypadku związku 37, z grupą amidową trudno określić, czy stan równowagi zostaje osiągnięty ponieważ badana pochodna po kilku dniach ulega hydrolizie, natomiast w przypadku związku 36 można mówić o ustaleniu się równowagi, która zostaje osiągnięta już po 3 godzinach. Ciekawe jest to, że dla pochodnej 38, z grupą karboksylową w pozycji 7, pojawienie się drugiej formy, azydkowej, zaobserwowałem dopiero po kilkudziesięciu dniach (2 miesiące) natomiast dla związku (39) z grupą karboksylową w pozycji 8 w ogóle nie daje się zauważyć obecności drugiej formy.

**Tabela 6.33.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla karboksylowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny 36 - 39 oraz ich form azydkowych, TFA, T = 298K.

	36		37 <sup>@</sup>		38 <sup>B</sup>		39
	T	A	T	A	T	A	T
H5	9,63	8,91	9,65	8,94	9,08	8,50	9,29
H6	---	---	---	---	8,08	8,10	7,86
H7	8,52	8,87	8,50	8,87	---	---	8,96
H8	8,20	7,73	8,27	7,75	8,93	8,28	---
NH <sub>2</sub>	---	---	7,27; 7,42	7,14; 7,37	---	---	---
COOH	*	*	---	---	*	*	*
C8a	145,4	155,0	145,7	155,0	137,4	155,3	140,0
C5	129,9	141,7	128,6	140,9	127,1	141,0	131,2
C6	122,2	123,0	125,6	126,4	118,5	119,8	120,0
C7	136,3	147,5	135,9	146,7	146,0	153,9	143,2
C8	112,9	116,3	113,9	117,0	117,2	121,1	115,5
COOH	166,0	164,8	167,6	166,2	167,3	165,2	163,6
N1	-119,1 !	-269,3	-119,2 !	-270,5	B	B	-151,2
N2	-1,8 !	-153,1	-0,9 !	-152,9	B	B	-9,7
N3	-31,8	-130,3	-32,0	-131,9	B	B	-33,6
N4	-131,8	-203,8	-130,7	-204,0	B	B	-129,0
NH <sub>2</sub>	---	---	-273,8 <sup>#</sup>	-275,0 <sup>#</sup>	---	---	---

@ - ulega hydrolizie, \* - nie zarejestrowałem, ze względu na szybką wymianę z kwasem, ! - położenie sygnału zależne od temperatury, # - stała sprzężenia  $^1\text{J}(^{15}\text{N} - ^1\text{H})$  w obu przypadkach wynosi 92,0 Hz, B - nie zmierzyłem

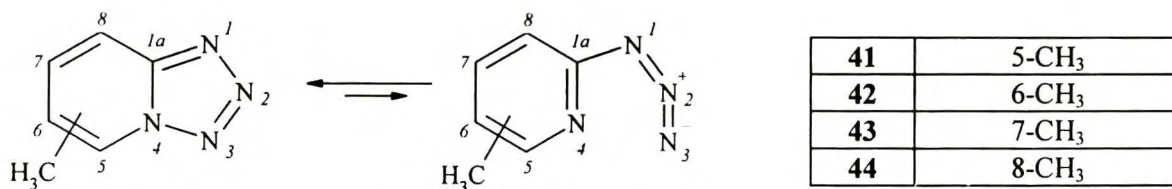
W tym ostatnim przypadku następuje jedynie całkowite protonowanie cząsteczki w pozycji N1, bowiem ekranowanie jądra azotu N1, po rozpuszczeniu związku **39** w TFA, wzrasta o około 90 ppm (**Tabela 6.33**).

W przypadku pozostałych związków oddziaływanie cząsteczka tetrazolopirydyny - kwas jest słabsze, o czym świadczy różnica przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR przed i po rozpuszczeniu w kwasie. I tak, dla form tetrazolowych związków **36** i **37** różnica ta wynosi około 50 ppm i znajduje się pośrodku zakresu, jaki z jednej strony stanowi słabe oddziaływanie protonu kwasowego i atomu azotu N1 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **6** (około 30 ppm), a z drugiej silne oddziaływanie proton - atom azotu N1 niepodstawionej tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **1** (około 90 ppm). Różnica ta może być miarą mocy elektronoakceptorowej podstawników.

Wpływ grupy karboksylowej na równowagę tetrazol - azydek można ocenić analizując stosunki stężeń formy azydkowej do tetrazolowej w kwasie (**Tabela 6.32**). Najsilniejsze oddziaływanie wykazuje grupa karboksylowa w pozycji 6 a następnie 7. Ta sama grupa w pozycji 8, podobnie jak i inne podstawniki w tej pozycji, stabilizuje jedynie formę tetrazolową. Równocześnie grupa amidowa, w pozycji 6, działa w kwasie silniej destabilizująco na formę tetrazolową.

### 6.1.5 POCHODNE METYLOWE

Pochodne metylowe tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**Rys. 6.19**) zostały opisane w kilku publikacjach ale prace te dotyczą głównie syntezy [38,39,40] oraz reakcji przegrupowań w warunkach termolizy [12]. Tylko w trzech publikacjach [7,41,42] można znaleźć rozważania związane z tematem mojej pracy. Są to: praca Wentrupa, w której autor stwierdził obecność formy azydkowej 6-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**42**) w mieszaninie HF-SbF<sub>5</sub> [41] oraz cytowana już wcześniej praca Thetaza *et al.* [7], poświęcona między innymi analizie widma IR tego związku znaczonego w pozycji 1 oraz 3 izotopem  $^{15}\text{N}$ .



**Rys. 6.19.** Metylowe pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich azydkowe tautomery walencyjne.

Z kolei Amonov *et al.* [42] opisali reakcje pochodnych metylowych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny z fosforem trietylowym, w wyniku której powstają trietylo-(2-pirydyloamino)fosforany i okre-

ślili efekt ich protonowania na podstawie widm  $^{31}\text{P}$  NMR, IR oraz krystalografii. Moje badania zostały poświęcone 5-, 6-, 7- i 8-metylopo pochodnym tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny. Na podstawie widm IR w cieple stałym (pastylki z KBr) oraz w roztworach stwierdziłem, że badane pochodne **41** - **44** występują jedynie w postaci tetrazolowej. Świadczą o tym charakterystyczne pasma ugrupowania tetrazolowego, występujące około: 1330, 1100, 1020, 990 oraz 920  $\text{cm}^{-1}$ . Podobnie w roztworach w  $\text{CHCl}_3$  oraz dmsO, związki **41** - **44** istnieją w postaci tetrazolowej (Tabela 6.34). Wpływ grupy metylowej na przesunięcie chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR jest niewielki. Typowy efekt osłabienia ekranowania (o około 11 ppm), obserwowałem dla jądra węgla, z którego atomem połączona jest grupa metylowa [43]. Położenie grupy metylowej we fragmencie pirydynowym nie ma praktycznie żadnego wpływu na wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR, z wyjątkiem jądra N4. W tym przypadku ekranowanie wzrasta w następującej kolejności: 5-metylo- > 6-metylo-, 8-metylo- > 7-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna (Tabela 6.34).

**Tabela 6.34.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR dla metylowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny w DMSO, T = 300K.

	Związek			
	41 <sup>a</sup>	42	43	44
H5	----	9,14	9,21	9,14
H6	7,33	----	7,33	7,36
H7	7,83	7,74	----	7,65
H8	8,09	8,11	7,99	----
CH <sub>3</sub>	2,91	2,45	2,54	2,68
C8a	148,2	147,0	148,3	148,6
C5	136,6	123,5	125,3	123,7
C6	115,9	127,5	119,8	117,2
C7	132,9	135,8	144,5	130,9
C8	112,4	114,1	112,9	125,8
CH <sub>3</sub>	16,8	17,2	20,9	16,2
N1	-67,6	-69,1	-70,7	-68,6
N2	+16,8	+16,4	+17,8	+16,8
N3	-34,6	-33,6	-33,3	-30,9
N4	-126,2	-128,6	-131,2	-129,0

a - stałe sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$ : C5-C6: 68,8, C6-C7: 52,9, C7-C8: 69,5, C8-C8a: 70,2, C5-CH<sub>3</sub>: 48,0 Hz.

Wprawdzie, jak stwierdziłem już wcześniej nie ma korelacji pomiędzy rozkładem gęstości ładunku na atomach a przesunięciami chemicznymi NMR ale wzrastająca wartość przesunięcia chemicznego  $^{15}\text{N}$  NMR może określać tendencję pierścienia tetrazolowego do otwierania się. W rozdziale 6.1.2.1, traktującym o nitrowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny dyskutowałem podobną tendencję. Mianowicie wzrost ekranowania jądra azotu N4 może być powiązany ze wzrastającą wartością stałej równowagi tetrazol - azydek. W rzeczywistości spostrzeżenie to zostało potwierdzone w przypadku zastosowania do badań polarnego i jednocześnie protonującego TFA. Po rozpuszczeniu związków **41** - **44** w kwasie trifluoroctowym (TFA) następuje ich całkowite protonowanie, o czym można się przekonać obserwując zmiany położenia sygnałów pochodzących od jąder C8a, C7 oraz N1 i N2 w widmach  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR (Tabela 6.35). Jądra te są czułą sondą pozwalającą określić efekt protonowania. W przypadku pełnego protonowania jądra C8a, N1 oraz N2 są sil-

niej ekranowane w stosunku do ich położenia w roztworach rozpuszczalników aprotycznych odpowiednio o około: 8, 90-100, 30 ppm. Jedynie C7 ulega odsłanianiu a różnica pomiędzy przesunięciem tego jądra w roztworach rozpuszczalników aprotycznych i protonujących wynosi od 7

**Tabela 6.35.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla metylowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny oraz ich form azydkowych w TFA, T = 300K.

	41		42		43		44 <sup>*,D</sup>
	T	A	T	A	T	A	T
<b>H5</b>	----	----	8,88	8,06	8,96	8,07	8,93
<b>H6</b>	7,53	7,31	----	----	7,60	7,34	7,64
<b>H7</b>	8,23	8,23	8,18	8,23	----	----	8,06
<b>H8</b>	8,04	7,39	8,11	7,54	7,98	7,41	----
<b>CH<sub>3</sub></b>	3,00	2,60	2,55	2,38	2,67	2,55	2,71
<b>C8a</b>	140,6	151,4	138,7	148,9	139,5	150,5	140,0
<b>C5</b>	141,2	153,4	124,7	137,5	125,9	137,4	124,5
<b>C6</b>	120,4	122,0	133,7	133,6	123,1	122,2	120,7
<b>C7</b>	141,6	148,2	143,9	149,3	156,9	164,0	139,8
<b>C8</b>	108,2	113,4	109,8	115,5	108,7	115,6	123,6
<b>CH<sub>3</sub></b>	15,3		15,8	15,2	20,4		14,2
<b>N1</b>	-167,1	-267,0 <sup>B</sup>	-165,5	#	-170,4	-276,2 <sup>B</sup>	-149,0
<b>N2</b>	-15,6	-151,2 <sup>B</sup>	-14,7	-151,1 <sup>B</sup>	-15,2	-152,3 <sup>B</sup>	-15,9 <sup>C</sup>
<b>N3</b>	-37,8	#	-35,7	#	-36,0	#	-34,9 <sup>C</sup>
<b>N4</b>	-129,4	-197,8 <sup>B</sup>	-130,3	-203,5 <sup>B</sup>	-134,6	-210,0 <sup>B</sup>	-131,2 <sup>C</sup>

\* - brak obecności formy azydkowej, B - przesunięcia chemiczne z pomiarów  $^{14}\text{N}$  NMR albo korelacji  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia, C - pomiar w temperaturze 270K, D - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR w temperaturze 337K: N1: -149,0, N2: -11,3, N3: -33,3, N4: -131,0, # - nie obserwowałem.

do 10 ppm. Po upływie miesiąca w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR roztworów związków 41 - 44 w TFA pojawiły się sygnały pochodzące od formy azydkowej. Dalszy wzrost zawartości formy azydkowej obserwowałem mierząc widma  $^1\text{H}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR po kolejnych dwóch miesiącach. Najbardziej charakterystyczne i pozwalające zidentyfikować drugą formę okazały się, jak poprzednio, sygnały pochodzące od jąder azotu N2 i N4, odpowiednio -151 i około -200 ppm, protonowanych form azydkowych (Tabela 6.35). Podobnie jak w przypadku 6-nitro- oraz 5-bromo-pochodnej eksperyment transferu nasycenia daje pozytywny wynik, co oznacza, że obydwie formy są w równowadze. Jedynym wyjątkiem była 8-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna (44), która nie otwiera się do azydku ze względu na stabilizujące działanie grupy metylowej w tej pozycji.

W przypadku pozostałych pochodnych metylowych, po dwóch miesiącach stosunek stężeń formy azydkowej do tetrazolowej jest następujący : 0,10, 0,36 i 0,50 odpowiednio dla: 5-metylo- (41), 6-metylo- (42), 7-metylo-pochodnej (43). Po roku w roztworze w TFA zmienia się jedynie stosunek stężeń dla pochodnej 5-metylo- (41) oraz 7-metylowej (43) osiągając odpowiednio wartości: 0,16 i 0,80. Ponowna rejestracja widm  $^1\text{H}$  NMR dla roztworów metylowych pochodnych 41 - 44 w TFA (po 2 latach) pozwala stwierdzić, że ustala się wreszcie stan równo-

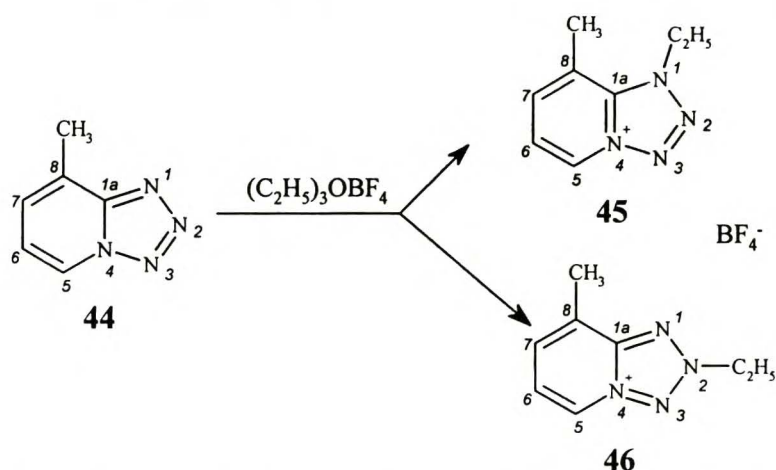
wagi, który można opisać następującymi stałymi równowagi tetrazol - azydek: 0,16, 0,36 i 0,80 odpowiednio dla pochodnej **41**, **42** i **43**. Wartości te świadczą o tym, że największą tendencją do otwierania się pierścienia tetrazolowego, w środowisku kwaśnym, ma 7-metylo pochodna. Zaobserwowałem tutaj podobny wpływ oddziaływania grupy metylowej na równowagę tetrazol - azydek, jak w przypadku nitrowych pochodnych (patrz rozdział 6.1.2.1). Grupa metylowa w pozycji 7 powoduje zwiększenie tendencji pierścienia tetrazolowego do otwierania się, podczas gdy ta sama grupa w pozycji 5 powoduje większą stabilizację formy tetrazolowej.

**Tabela 6.36.** Wartości ładunków atomowych oraz całkowitych energii SCF (obliczone *ab initio*) dla metylowych pochodnych tetrazolopirydyny **41** - **44** i ich form azydkowych.

		<b>41</b>		<b>42</b>		<b>43</b>		<b>44</b>	
		T	A	T	A	T	A	T	A
LA*	N1	-0,3154	-0,4945	-0,3199	-0,4938	-0,3253	-0,4938	-0,3175	-0,4904
	N2	-0,0161	0,6572	-0,139	0,6563	-0,0106	0,6575	-0,0142	0,6527
	N3	-0,1791	-0,2380	-0,1782	-0,2429	-0,1779	-0,2375	-0,1822	-0,2357
	N4	0,2113	-0,3596	0,2045	-0,3394	0,1936	-0,3455	0,2114	-0,3648
R#		0,3904	-0,1216	0,3827	-0,0965	0,3715	-0,1080	0,3936	-0,1291
RCE\$		1,28		-4,58		-3,52		-1,06	

\* - ładunki atomowe [au], # - różnica ładunków atomowych między atomami N4 i N3, \$ - różnica całkowitej energii SCF pomiędzy formą azydkową i tetrazolową [kJ/mol].

Obliczone różnice gęstości elektronowej pomiędzy atomami N4 i N3 odpowiednio form tetrazolowych i azydkowych (**Tabela 6.36**), podobnie jak poprzednio, wskazywały na zwiększenie



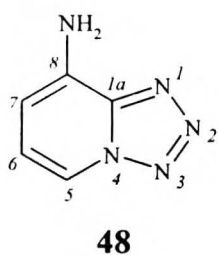
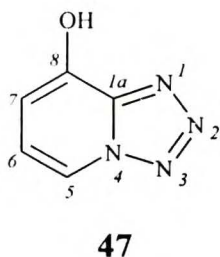
**Rys. 6.20.** Produkty etylowania 8-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **44** tetrafluoroboranem trietylooksoniowym.

nie trwałości formy tetrazolowej w następującym szeregu: **43** > **42** > **41** > **44**. Odpowiada on moim obserwacjom poczynionym na podstawie integracji w widmach <sup>1</sup>H NMR roztworów tych związków w TFA, po 2 latach. Natomiast obliczone różnice całkowitej energii SCF pomiędzy formą azydkową i tetrazolową mają nie-

wielkie wartości, co wskazuje na to, że metylowe pochodne nie powinny mieć tendencji do tautomerizacji. Faktycznie w roztworach rozpuszczalników aprotycznych związki **41** - **44** występują jedynie w postaci stabilnych form tetrazolowych.

Podobnie jak pochodne halogenowe, a w przeciwieństwie do pochodnych nitrowych, związki **41** i **44** ulegają etylowaniu za pomocą tetrafluoroboranu trietylooksoniowego (Rys. 6.20). W wyniku tej reakcji tworzą się mieszaniny soli *N1*- i *N2*-etylowych, przy czym w drugim przypadku ze względu na oddziaływania steryczne (grupa metylowa w pozycji 8 - grupa etylowa w pozycji 1) zawartość soli *N2*-etylowej znacznie rośnie osiągając 66%. Stwierdzenia tego faktu dokonałem na podstawie integracji odpowiednich sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR oraz znajomości charakterystycznego położenia sygnałów w widmach  $^{15}\text{N}$  NMR obu soli (rozdział 6.1.1), które rozróżniłem wcześniej na podstawie eksperymentu korelacji  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  ghmbc.

### 6.1.6 INNE POCHODNE



Spośród innych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny zsyntezowałem dwie : 8-hydrokso- (**47**) oraz 8-aminotetrazolo[1,5-*a*]pirydynę (**48**). Na podstawie widm IR (w postaci pastylek z KBr) Boyer i Hyde [44] stwierdzili, że obydwie związki występują w ciele stałym jako formy tetrazolowe. Brak

było danych jak związki te zachowują się w roztworze. Na podstawie wykonanych przeze mnie widm w roztworach w  $\text{CCl}_4$  oraz w chloroformie stwierdziłem, że pochodne **47** i **48** występują w jednej formie. Charakterystyczny zestaw przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR (Tabela 6.37) pozwolił bezsprzecznie stwierdzić, że formą tą jest tetrazol. Rozpuszczenie tych związków w kwasie trifluoroctowym powoduje w pierwszym przypadku (**47**) protonowanie tego związku, w drugim zaś (**48**), prawdopodobnie, jego utlenianie i rozkład. Po około miesiącu, w kwaśnym roztworze zawierającym 8-hydrokso-tetrazolopirydynę **47** zaczyna pojawiać się druga forma. Na podstawie eksperymentu korelacji  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  ghmbc potwierdziłem, że tą drugą formą jest protonowana forma azydkowa. Świadczyły o tym charakterystyczne przesunięcia chemiczne jąder azotu *N1*, *N2* i *N4* formy azydkowej (Tabela 6.37). W tym, jak i w przypadku podstawionych, grupą metylową oraz atomami halogenowców, tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn równowaga ustala się powoli, gdyż wartość stosunku stężenia formy azydkowej do tetrazolowej ulega zmianie w czasie. Równowaga w roztworze w TFA dla związku **47** ustala się dopiero po 6 miesiącach i można ją określić stałą  $K_{T/A} = 0,60$ . Zachowanie się tej pochodnej jest raczej zaskakujące, ponieważ podstaw-

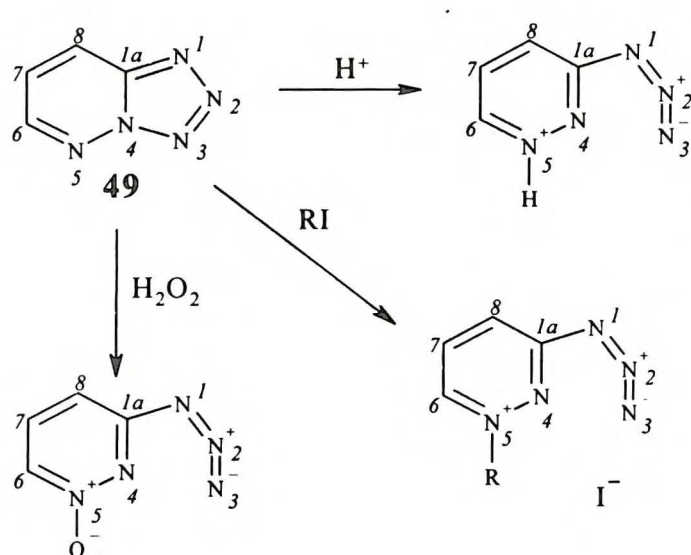
**Tabela 6.37.** Wartości przesunięć chemicznych dla 8-hydroksy- **47** i 8-aminotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **48**, w dmsu oraz w TFA, T = 303K

	47			48	
	dmsu	TFA		dmsu	TFA
	T	T	A	T	T
<b>H5</b>	8,77	8,60	7,68	8,46	8,68
<b>H6</b>	7,25	7,50	7,29	7,15	7,44
<b>H7</b>	7,01	7,56	7,76	6,68	7,44
<b>OH, NH<sub>2</sub></b>	11,68	-----	-----	6,55	-----
<b>C8a</b>	143,9	135,4	140,4	142,4	137,7
<b>C5</b>	116,9	118,3	128,4	112,5	120,8
<b>C6</b>	111,4	121,2	121,2	106,4	119,5
<b>C7</b>	118,1	120,5	130,4	118,9	123,8
<b>C8</b>	145,7	142,3	149,0	136,4	125,7
<b>N1</b>	-69,9	<sup>E</sup>	-285,7	-71,8 <sup>C</sup>	#
<b>N2</b>	+15,2	<sup>E</sup>	-153,6	+14,9 <sup>C</sup>	#
<b>N3</b>	-31,0	<sup>E</sup>	<sup>E</sup>	-30,7 <sup>C</sup>	#
<b>N4</b>	-125,0 <sup>B</sup>	-128,9	-205,2	-127,6 <sup>C</sup>	#
<b>NH<sub>2</sub></b>				-323,9 <sup>C,D</sup>	#

B - stałe sprzężenia  $J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$ : 0,60, 1,80, 6,90 Hz, C - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR w acetonie, D - stała sprzężenia N-H w grupie  $\text{NH}_2$ : 87,5 Hz, E - brak sygnałów w widmie korelacyjnym  $^{15}\text{N}-^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia, # - brak sygnałów ze względu na przebiegającą reakcję w roztworze TFA.

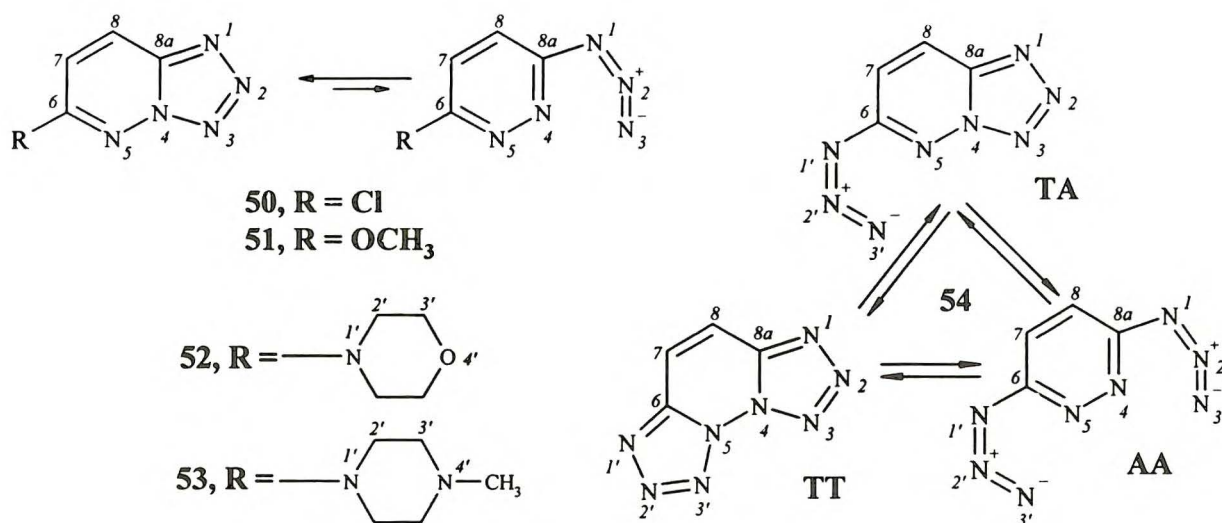
niki w pozycji 8 jak wykazałem we wcześniejszych rozdziałach stabilizują jedynie formę tetrazolową. Pewne przesłanki odnośnie otwierania pierścienia tetrazolowego, w roztworze TFA, wystąpiły już w przypadku pochodnych halogenowych **25**, **27** oraz **28** oraz pochodnych metylowych **41** - **43**, bowiem związki te ulegały tautomeryzacji po dość długim okresie czasu (ponad 2 miesiące). Wytłumaczeniem takiego zachowania się związku **47** może być to, że po protonowaniu na atomie tlenu skupiony jest duży ładunek dodatni i tak sprotonowana grupa wodorotlenowa działa jak silny podstawnik elektronoakceptorowy, który sprzyja tautomeryzacji tetrazol-azydek. Prawdopodobnie ta obserwacja jest słuszna również dla związku **48**, lecz ze względu na jego łatwość utleniania się nie udało się zaobserwować ani formy azydkowej ani efektów wpływu kwasu na przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR (Tabela 6.35).

## 6.2 POCHODNE TETRAZOLO[1,5-*b*]PIRYDAZYNY



Rys.6.21. Schemat reakcji tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny prowadzących do monocyklicznego azydku.

W przeglądowych pracach [23,24,25,45] można znaleźć wiele doniesień według których pochodne tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny nie mają tendencji do tautomerizacji tetrazol-azydek w rozpuszczalnikach aprotycznych. W nielicznych przypadkach, w których i tak decydującą rolę odgrywają podstawniki, tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny mogą otwierać się do formy azydkowej w roztworach mocnych kwasów. Również reakcje utleniania oraz alkilowania, na skutek zmniejszenia gęstości elektronowej, prowadzą do mono-



Rys. 6.22. Tautomery walencyjne tetrazol i azydek dla 6-podstawionych tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyn.

cyklicznych form azydkowych (Rys. 6.21). W moich badaniach wykorzystałem 5 pochodnych tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny z podstawnikami w pozycji 6 (Rys. 6.22) a dla niepodstawionej pochodnej 49 zaprezentowałem jedynie dane spektralne <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N NMR oraz wyniki obliczeń *ab initio* niektórych parametrów cząsteczkowych (Tabela 6.38). Z uwag poczynionych przeze mnie w poprzednich rozdziałach a dotyczących różnic całkowitej energii SCF pomiędzy formami



azydkową a tetrazolową pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny wynika, że skoro te różnice w przypadku związków **49** - **51** są dodatnie (trwalszą formą w fazie gazowej jest tetrazol), to pochodne te, jak również **52** - **53**, nie powinny ulegać tautomerizacji tetrazol-azydek. Dla związku **54**, który przynajmniej teoretycznie może występować w postaci trzech form tautomerycznych, różnice energii wskazują, że najtrwalszą jest forma **AT** i ta powinna występować w roztworach. Forma **TT** ze względu na niekorzystną różnicę energii (wartość ujemna) nie powinna w ogóle pojawiać się w roztworach, podobnie jak nie obserwuje się jej obecności w ciele stałym [46].

**Tabela 6.38.** Niektóre obliczone *ab initio* własności molekularne dla formy azydkowej i tetrazolowej związków **49** - **51** oraz **54**.

		<b>49</b>		<b>50</b>		<b>51</b>		<b>54</b>		
		<i>A</i>	<i>T</i>	<i>A</i>	<i>T</i>	<i>A</i>	<i>T</i>	<i>AA</i>	<i>AT</i>	<i>TT</i>
$\sigma(^{15}\text{N})$ [ppm]	N1	172,4	-69,7	172,4	-71,7	176,4	-74,3	175,2	-74,2	-78,3
	N2	7,7	-197,6	8,7	-197,2	6,8	-191,4	7,6	-192,6	-192,0
	N3	-13,3	-131,2	-14,7	-132,7	-12,2	-133,4	-13,4	-131,9	-118,3
	N4	-130,4	-31,1	-122,5	-26,0	31,9	-18,0	-115,6	-20,3	14,3
	N5	-200,4	-88,0	-175,3	-71,5	-91,1	-5,0	-115,6	-17,5	14,3
$\sigma(^{13}\text{C})$ [ppm]	C8a	25,8	42,9	26,6	44,2	31,9	45,1	30,2	44,7	43,8
	C6	41,3	44,9	33,9	36,3	25,6	28,3	30,2	31,9	43,8
	C7	56,1	63,7	53,8	60,6	64,1	67,1	62,7	66,7	65,8
	C8	68,5	60,0	65,7	59,0	61,2	57,0	62,7	57,3	65,8
$\text{ŁA}$ [au]	N1	-0,506	-0,317	-0,507	-0,311	-0,509	-0,306	-0,510	-0,309	-0,290
	N2	0,649	-0,025	0,645	-0,025	0,655	-0,038	0,648	-0,038	-0,027
	N3	-0,217	-0,151	-0,206	-0,145	-0,226	-0,152	-0,222	-0,154	-0,129
	N4	-0,260	0,268	-0,254	0,274	-0,243	0,292	-0,239	0,296	0,215
	N5	-0,122	-0,190	-0,154	-0,225	-0,245	-0,324	-0,239	-0,331	0,215
$\text{RŁA}^*$		-0,043	0,419	-0,048	0,419	-0,017	0,444	-0,017	0,450 -0,150	0,344
RESCF [kJ/mol]			22,3		14,3		30,6		23,4	-35,1

$\sigma(^{13}\text{C})$ ,  $\sigma(^{15}\text{N})$  - absolutne stałe ekranowania jąder  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$ ,  $\text{ŁA}$  - ładunki atomowe,  
 $\text{RŁA}^*$  - różnice gęstości elektronowej pomiędzy atomami N4 i N3,  
 RESCF - różnice całkowitej energii SCF pomiędzy formą A i T.

Ogólnie, im większa wartość różnicy tym silniej powinna być stabilizowana forma tetrazolowa. Podobny wniosek implikują różnice gęstości elektronowej pomiędzy atomami N4 i N3 w formach tetrazolowych. Im wyższa wartość tej różnicy tym silniejsze wiązanie N4-N3 a tym samym mniejsza szansa na występowanie badanych związków w formie azydkowej. Z analizy widm  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR w dmsO oraz TFA wynika, że w przypadku każdego ze związków **50** - **53** jedyną formą w jakiej występują badane pochodne jest tetrazol (**Tabela 6.39**). Wyjątek stanowi związek **54**, który, ze względu na obecność dwóch grup azydkowych zdolnych do tautomerizacji tetrazol - azydek, występuje w postaci tetrazolowo-azydkowej **AT**.

W widmach  $^{15}\text{N}$  NMR bardzo wyraźnie zaznacza się wpływ podstawników na przesunięcie chemiczne jąder azotu. Mianowicie wzrost elektroujemności podstawników powoduje wzrost ekranowania jądra N5. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami obliczeń *ab initio* absolutnych stałych ekranowania jąder azotu w związkach **49** - **51** oraz **54** (Tabela 6.38).

**Tabela 6.39.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^3\text{J}(^1\text{H}-^1\text{H})$  i  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  związków **49** - **54** (dmsO, TFA), T = 300K

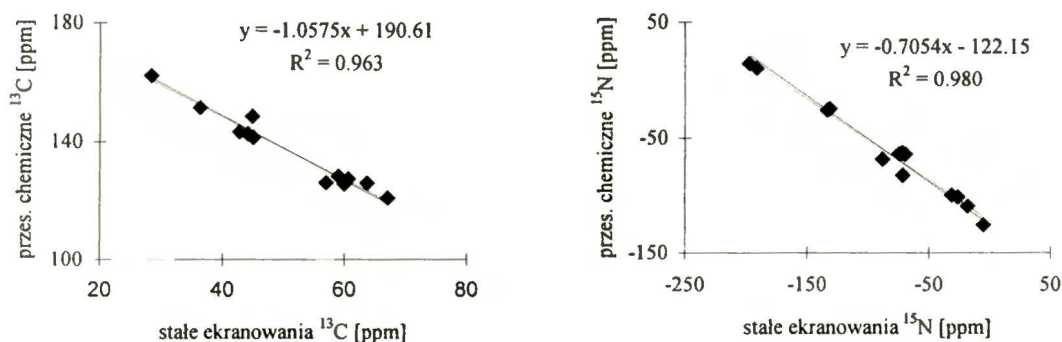
	<b>49<sup>B,C</sup></b>		<b>50</b>		<b>51<sup>D</sup></b>		<b>52<sup>E</sup></b>		<b>53<sup>F</sup></b>		<b>54</b>	
	dmsO	dmsO	TFA	dmsO	TFA	dmsO	TFA	dmsO	TFA	dmsO	dmsO <sup>I</sup>	TFA <sup>J</sup>
<b>H7</b>		8,05	7,76	7,50	7,46	7,71	7,69	7,74	7,74	7,50		7,25
<b>H8</b>		8,95	8,61	8,63	8,42	8,40	8,26	8,39	8,39	8,75		8,40
<b>H7-H8</b>		9,46	9,50	9,64	9,75	10,00	10,10	10,04	10,04	9,50		
<b>C8a</b>	143,2	142,6	141,9	141,4	139,4	139,7	135,8	139,6	142,2	140,5		
<b>C6</b>	148,4	151,4	154,6	162,3	163,8	156,2	156,5	156,1	154,8	157,2		
<b>C7</b>	125,9	127,3	130,2	120,9	123,9	117,9	121,1	118,2	121,5	123,4		
<b>C8</b>	125,6	128,2	125,3	126,1	122,8	123,7	120,5	123,7	127,2	124,2		
<b>C7-H7</b>		182,4	181,7	176,7	185,3	172,6	173,7	172,4	177,9	179,0		
<b>C8-H8</b>		181,3	184,8	180,4	178,3	178,8	187,4	178,7	181,4	184,1		
<b>N1</b>	-64,2	-63,1	*	-64,1 <sup>G</sup>	-109,5 <sup>G,H</sup>	-64,0	-131,4 <sup>H</sup>	-63,8	-63,5 <sup>G</sup>	-96,8 <sup>H</sup>		
<b>N2</b>	+14,5	*	*	+10,6	-15,1 <sup>H</sup>	+8,6	-16,0 <sup>H</sup>	+8,4	+12,3	-10,6 <sup>H</sup>		
<b>N3</b>	-25,6	*	*	-26,1	-29,3	-26,4	-31,2	-26,3	-27,0	-29,7		
<b>N4</b>	-99,9	-101,6 <sup>G</sup>	-105,9 <sup>G</sup>	-109,3 <sup>G</sup>	-110,4 <sup>G</sup>	-105,4 <sup>G</sup>	-106,3 <sup>G</sup>	-104,8	-106,2 <sup>G</sup>	-108,1 <sup>G</sup>		
<b>N5</b>	-68,9	-82,5 <sup>G</sup>	-81,4 <sup>G</sup>	-124,4 <sup>G</sup>	-125,4 <sup>G</sup>	-131,5 <sup>G</sup>	-132,8 <sup>G</sup>	-131,9	-108,8 <sup>G</sup>	-110,4 <sup>G</sup>		
<b>N1'</b>						-297,7 <sup>G</sup>	-295,4 <sup>G</sup>	-295,5				
<b>N4'</b>								-344,1				

B - przesunięcia  $^{13}\text{C}$  NMR z [47], C - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR z [1], D -  $\text{CH}_3$  (dmsO) ( $^1\text{H}$ ): 4,12, ( $^{13}\text{C}$ ): 55,8;  $\text{CH}_3$  (TFA) ( $^1\text{H}$ ): 4,18, ( $^{13}\text{C}$ ): 55,3, E -  $\text{H}_2'$  (dmsO) ( $^1\text{H}$ ): 3,65, ( $^{13}\text{C}$ ): 45,3;  $\text{H}_3'$  (dmsO) ( $^1\text{H}$ ): 3,76, ( $^{13}\text{C}$ ): 65,4;  $\text{H}_2'$  (TFA) ( $^1\text{H}$ ): 3,83, ( $^{13}\text{C}$ ): 44,5;  $\text{H}_3'$  (TFA) ( $^1\text{H}$ ): 4,00, ( $^{13}\text{C}$ ): 65,3; F -  $\text{H}_2'$  ( $^1\text{H}$ ): 2,47, ( $^{13}\text{C}$ ): 45,0;  $\text{H}_3'$  ( $^1\text{H}$ ): 3,67, ( $^{13}\text{C}$ ): 53,8;  $\text{CH}_3$  ( $^1\text{H}$ ): 2,25, ( $^{13}\text{C}$ ): 45,5, \* - brak sygnału w widmie korelacyjnym  $^{15}\text{N}-^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia, G - sygnały zarejestrowane również w eksperymencie korelacyjnym  $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ , H - sygnał poszerzony (eksperyment INVGATE), I - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR dla jąder grupy azydkowej  $\text{N}1'$ : -276,8<sup>G</sup>,  $\text{N}2'$ : -146,0<sup>G</sup>,  $\text{N}3'$ : -140,3 ppm, J - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR dla jąder grupy azydkowej  $\text{N}1'$ : -275,8<sup>G</sup>,  $\text{N}2'$ : -150,2<sup>G</sup>,  $\text{N}3'$ : -135,7 ppm.

Obliczone wartości stałych ekranowania bardzo dobrze korelują z eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi obydwu rodzajów jąder a na podstawie równań (Rys. 6.23), podobnych do wyznaczonych dla tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn, można z dużą dokładnością przypisywać sygnały w obu typach widm.

Rozpuszczenie pochodnych **50** - **52** oraz **54** w kwasie TFA, nawet po długim okresie czasu, nie powoduje pojawienia się w roztworze drugiej formy. W tych warunkach dochodzi jedynie do protonowania form tetrazolowych, co objawia się zmianami parametrów spektralnych, w szczególności  $^{15}\text{N}$  NMR (Tabela 6.39). Zgodnie z danymi Tabeli 6.38 największy ładunek ujemny skupiony jest na atomie N1 oraz w przypadku związku **51** na atomach N1 i N5 co sugeruje, że protonowaniu powinien ulegać atom azotu N1 albo N5. Jest to zgodne z wynikami

Downinga *et al.* [48], którzy wykorzystując metodę magnetycznego dichroizmu kołowego również sugerowali, że protonowaniu ulega atom N1 albo N5 (związek **49** oraz związki pokrewne).



**Rys. 6.23.** Zależność eksperymentalnych przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR od obliczonych *ab initio* stałych ekranowania dla związków **49** - **51** oraz **54**.

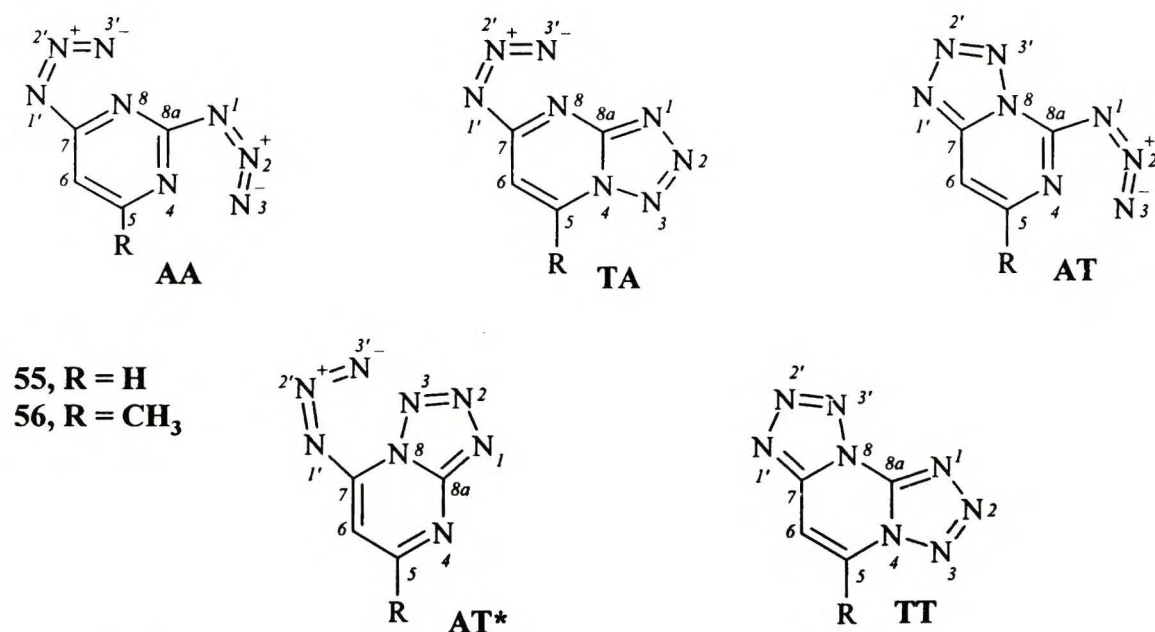
Oczywiście, w przypadkach oddziaływania związków, zawierających atomy azotu, z kwasami, najbardziej wymowne są wyniki pomiarów  $^{15}\text{N}$  NMR, ponieważ po protonowaniu ekranowanie takiego jądra powinno silnie wzrastać. I tak w przypadku związków **51**, **52** oraz **54** następuje wzrost ekranowania jądra N1 odpowiednio o: 45, 67 oraz 34 ppm co sugeruje oddziaływanie atomu azotu N1 z kwasowym protonem a także pozwala w jakościowy sposób stwierdzić, że w pierwszym i trzecim przypadku jest ono słabsze niż w drugim. Oznacza to, że charakter podstawnika ma istotny wpływ na gęstość elektronową (podstawniki elektronodonorowe w pozycji 6 zmniejszają gęstość na atomie N1 (**Tabela 6.38**)) w bicyklicznej cząsteczce a tym samym na zdolność atomów azotu do oddziaływania z kwasowym protonem.

### 6.3 POCHODNE DI- I TRIAZYDOPIRYMIDYNY

W literaturze wiele miejsca poświęcono równowadze tetrazol-azydek w układach zawierających fragment pirymidynowy [5,23,24,25,45,49]. W swoich badaniach wykorzystalem di- i triazydkowe pochodne pirymidyny, które potencjalnie mogą występować w kilku formach tautomerycznych. Wykorzystując eksperymenty magnetycznego rezonansu jądrowego dla jąder  $^{15}\text{N}$  oraz wyniki obliczeń *ab initio* określiłem formy preferowane w roztworach rozpuszczalników o różnej polarności dla każdego z badanych związków.

### 6.3.1 2,4-DIAZYDOPIRYMIDYNY

Teoretycznie 2,4-diazydopirymidyny **55** i **56** mogą występować w postaci pięciu tautomerów tetrazolowo-azydkowych (Rys. 6.24). Z badań Krivopalova *et al.* [37], którzy wykorzystali rezonans  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  wynika, że w zależności od polarności rozpuszczalnika, w roztworze obserwuje się obecność trzech form tautomerycznych: AA, TA i TT związków **55** i **56**, natomiast w ciele stałym istnieje tylko jedna forma TA. W Tabeli 6.40 zaprezentowałem wyniki obliczeń *ab initio* geometrii dla istniejącego w ciele stałym tautomeru **55TA** i porównałem je z otrzymanymi z badań krystalograficznych [37]. Analizując te dane stwierdziłem dobrą ich zgodność. Denisov *et al.* [4] rozszerzyli badania dla związku **55** i na podstawie zróżnicowania przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR oraz analizy stałych sprzężenia  $^n\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  trzem występującym w roztworach tautomerom przypisali struktury AA, TA oraz TT. Celem potwierdzenia słuszności określe-



Rys. 6.24. Formy tautomeryczne, w których mogą występować 2,4-diazydopirymidyny **55** i **56**.

nia struktury tautomerów związków **55** i **56** istniejących w roztworach różnych rozpuszczalników, wykonałem obliczenia *ab initio* całkowitej energii SCF i gęstości elektronowej na poszczególnych atomach (Tabela 6.41) dla pięciu form związku **55**. Najmniejszą szansę istnienia ma tautomer **55AT\***, ponieważ jego energia jest o 73,7 kJ/mol większa w stosunku do najtrwalszej, jak wynika z obliczeń, formy diazdkowej **55AA**. Jeśli różnice energii SCF pomiędzy formą AA i dowolnym innym tautomerem, w fazie gazowej, przyjąć za wyróżnik preferencji istnienia danej formy, to przenosząc te dane na fazę ciekłą, ze wzrostem polarności rozpuszczalnika w roztworach powinny się pojawiać kolejno formy TA, następnie AT i w końcu TT. Wnioski te są zgodne

**Tabela 6.40.** Długości wiązań i kąty między wiązaniami z badań krystalograficznych oraz obliczone *ab initio* dla związku **55 TA**.

	Długości wiązań [Å]			Kąty między wiązaniami [°]	
	B	C		B	C
			<b>N2-N1-C8a</b>	105,3	105,6
			<b>N1-N2-N3</b>	113,3	113,4
<b>N1-N2</b>	1,344	1,329	<b>N2-N3-N4</b>	104,7	104,0
<b>N2-N3</b>	1,290	1,249	<b>N3-N4-C5</b>	129,2	128,9
<b>N3-N4</b>	1,366	1,339	<b>N3-N4-C8a</b>	108,6	108,1
<b>N1-C8a</b>	1,330	1,298	<b>C5-N4-C8a</b>	122,2	123,0
<b>N4-C5</b>	1,377	1,359	<b>N4-C5-C6</b>	116,0	116,9
<b>N4-C8a</b>	1,352	1,349	<b>C5-C6-C7</b>	119,7	117,7
<b>C5-C6</b>	1,318	1,338	<b>C6-C7-N8</b>	124,7	123,5
<b>C6-C7</b>	1,416	1,445	<b>C7-N8-C8a</b>	114,3	116,4
<b>C7-N8</b>	1,316	1,288	<b>N1-C8a-N4</b>	108,1	107,5
<b>N8-C8a</b>	1,343	1,345	<b>N1-C8a-N8</b>	128,9	130,8
<b>C7-N1'</b>	1,383	1,377	<b>N4-C8a-N8</b>	123,1	121,7
<b>N1'-N2'</b>	1,262	1,256	<b>C6-C7-N1'</b>	114,7	113,2
<b>N2'-N3'</b>	1,104	1,082	<b>N8-C7-N1'</b>	120,6	122,1
			<b>C7-N1'-N2'</b>	115,4	113,2
			<b>N1'-N2'-N3'</b>	171,4	174,2

B - z badań krystalograficznych [37], C - obliczone *ab initio*.

z ogólną prawidłowością obserwowaną przeze mnie już wcześniej dla pochodnych tetrazolo [1,5-*a*]pirydyny (**rozdział 6.1**) oraz tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny (**rozdział 6.2**), mówiącą, że im mniejsza różnica energii SCF pomiędzy formą azydkową i tetrazolową tym większa tendencja tej ostatniej do otwierania się.

**Tabela 6.41.** Całkowite energie SCF oraz ładunki atomowe dla tautomerów związku **55**.

	<b>AA</b>	<b>TA</b>	<b>AT</b>	<b>AT*</b>	<b>TT</b>
<b>N1</b>	-0,473	-0,336	-0,461	-0,321	-0,310
<b>N2</b>	0,639	-0,003	0,622	0,011	-0,009
<b>N3</b>	-0,211	-0,181	-0,164	-0,214	-0,140
<b>N4</b>	-0,438	0,142	-0,422	-0,334	0,143
<b>N8</b>	-0,440	-0,404	0,134	0,120	0,132
<b>N1'</b>	-0,497	-0,499	-0,327	-0,462	-0,296
<b>N2'</b>	0,645	0,634	-0,004	0,604	-0,015
<b>N3'</b>	-0,194	-0,166	-0,140	-0,151	-0,110
<b>różnica N4/N3</b>	-0,227	0,323	-0,258		0,283
<b>różnica N8/N3</b>	-0,229			0,334	
<b>różnica N8/N3'</b>	-0,246	-0,238	0,274		0,242
<b>CSCF [kJ/mol]*</b>	-1546756,4	-1546728,6	-1546722,0	-1546682,7	-1546702,0
<b>RCE<sup>#</sup></b>	-----	-27,8	-34,4	-73,7	-54,4

\* - całkowita energia SCF, # - różnice energii SCF pomiędzy AA a danym tautomerem.

**Tabela 6.42.** Procentowa zawartość tautomerów w warunkach równowagi dla związków **55\*** i **56\***.

Związek	Forma	CDCl <sub>3</sub>	aceton	dmsO
<b>55</b>	<b>AA</b>	88	33	5
	<b>TA</b>	12	59	58
	<b>TT</b>	----	8	37
<b>56</b>	<b>AA</b>	53	11	2
	<b>TA</b>	47	85	83
	<b>TT</b>		4	15

\* - według pracy [37]

pojawienie się formy tricyklicznej **TT**. Autorzy nie zaobserwowali, wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika, obecności drugiej formy tetrazolowo - azydkowej **AT**. Mogło to być spowodowane niewielką różnicą energii SCF (6,6 kJ/mol) pomiędzy formami **TA** i **AT** (**Tabela 6.41**).

Również analiza różnic gęstości ładunku między atomami, pomiędzy którymi tworzy się lub rozrywa wiązanie, sugeruje pewne preferencje. Im mniejsza jest wartość różnicy pomiędzy ładunkami atomowymi w formie azydkowej, tym silniejsze odpychanie obu atomów i tym większa stabilizacja tej formy. Podobnie, im większa wartość różnicy w formie tetrazolowej, tym silniejsze przyciąganie ładunków a tym samym większa stabilizacja formy tetrazolowej. Przyjmując powyższe jako postulaty (którymi można się wspierać w rozważaniach równowag tetrazolowo-azydkowych) stwierdziłem, że formą bardziej preferowaną po zamknięciu jednej z grup azydkowych diazydku **AA** do tetrazolu powinna być **TA** (większa wartość różnicy N4/N3). Tautomer **AT** ma mniej korzystną wartość tej różnicy a ponadto ze względu na mniej korzystną wartość różnicy energii SCF (w stosunku do formy **TA**) może zostać wykluczony z rozważań. Tak więc na podstawie obliczeń teoretycznych i powyżej wymienionych spostrzeżeń należy przyjąć, że w roztworach mogą istnieć jedynie trzy formy: **AA**, **TA** oraz **TT**.

Potwierdzenia wniosków wynikających z rozważań wyników teoretycznych a tym samym rozstrzygnięcia, które z wymienionych tautomerów istnieją w rozpuszczalnikach polarnych (dmsO, dmf) dokonałem porównując ze sobą przesunięcia chemiczne <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N obliczone na podstawie równań: (5) i (6):

$$\delta(^{13}\text{C})_{\text{oblicz.}} = -0,716 \times \sigma_{\text{abs.}} + 171,27 \quad (5)$$

$$\delta(^{15}\text{N})_{\text{oblicz.}} = -0,776 \times \sigma_{\text{abs.}} - 133,38 \quad (6)$$

wiązanych ze sobą obliczone absolutne stałe ekranowania oraz przesunięcia chemiczne <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N dla opisanych w poprzednich rozdziałach związków, z wartościami eksperymentalnymi (**Tabele 6.43** i **6.44**).

Faktycznie zbliżony schemat zmian zawartości poszczególnych tautomerów, w zależności od polarności rozpuszczalnika, obserwowali w swojej pracy Krivopalov *et al.* [37] (**Tabela 6.42**). Wzrost polarności rozpuszczalnika powodował wzrost stężenia jednej z form tetrazolowo - azydkowych (według [37] **TA**) a następnie

**Tabela 6.43.** Obliczone *ab initio* absolutne stałe ekranowania, przesunięcia chemiczne oraz eksperymentalne przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  dla tautomerów związku **55** i **56**.

		<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>C7</b>	<b>C8a</b>
<b>55AA</b>	$\sigma_{\text{abs}}$	22,2	91,0	14,6	20,8
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	155,4	106,1	160,8	156,4
	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{C}}$	160,0	106,5	164,0	162,1
<b>55TA</b>	$\sigma_{\text{abs}}$	48,0	89,4	18,3	31,5
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	136,9	107,3	158,2	148,7
	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{C}}$	136,7	106,7	162,4	154,1
<b>55AT</b>	$\sigma_{\text{abs}}$	37,9	90,0	32,0	37,3
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	144,1	106,9	148,4	144,6
	$\delta_{\text{eksp.}}$				
<b>55AT*</b>	$\sigma_{\text{abs}}$	21,8	99,5	37,6	28,9
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	155,7	100,1	144,4	150,6
	$\delta_{\text{eksp.}}$				
<b>55TT</b>	$\sigma_{\text{abs}}$	55,8	90,1	35,6	40,8
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	131,3	106,8	145,8	142,1
	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{C}}$	130,2	103,5	149,4	145,0
		<b>C5</b>	<b>C6</b>	<b>C7</b>	<b>C8a</b>
<b>56AA*</b>	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{D}}$	171,4	105,7	163,0	160,5
<b>56TA*</b>	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{D}}$	148,4	104,9	161,8	154,1
<b>56TT*</b>	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{D}}$	141,2	100,8	149,3	144,4

\* - przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  dla grupy  $\text{CH}_3$ : **56AA**: 23,3 ppm, **56TA**: 16,4 ppm, **56TT**: 16,5 ppm, B - przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  obliczone na podstawie równania (5), C - eksperymentalne przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  NMR (w dmso) według pracy [4], D - w dmso.

Analizując dane w **Tabeli 6.43** stwierdziłem, że wyniki pomiarów eksperymentalnych [4] zgadzają się z obliczonymi tylko w przypadku struktur **AA**, **TA** i **TT**. Dwie pozostałe **AT** i **AT\*** wykluczyłem z rozważań, gdyż niektóre obliczone wartości przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  były niezgodne z przypisaniem sygnałów w widmach węglowych [4].

W **Tabeli 6.44** zestawilem, otrzymane w wyniku eksperymentu  $^{15}\text{N}$  NMR INVGATE, przesunięcia chemiczne dla dwóch tautomerów, najbardziej rozpowszechnionych w roztworze dmso, wraz z obliczonymi *ab initio* stałymi ekranowania jąder azotu i odpowiednio przeliczonymi według równania (6) przesunięciami chemicznymi  $^{15}\text{N}$  NMR. Poprawność przypisania sygnałów w widmie  $^{15}\text{N}$  NMR odpowiednim formom tautomerycznym potwierdziłem stosując eksperymenty korelacji gradientowej

$^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia. Struktury **AA** i **TT** są bardzo łatwo rozróżnialne ze względu na charakterystyczne położenie sygnałów w widmach  $^{15}\text{N}$  NMR (**Tabela 6.44**). Stwierdziłem, która spośród trzech pozostałych form **AT**, **AT\*** i **TA** jest obecna w roztworze stanowi jednak pewien problem. Zastosowanie eksperymentów korelacyjnych  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  pozwala rozstrzygnąć tę kwestię. Dla trzeciej formy związku **55** proton H6 koreluje z sygnałami: -262,6, -148,6, -146,1, -75,5 oraz -31,9 ppm podczas gdy proton H5 odpowiednio z: -262,6, -148,6, -146,1 oraz +21,1 ppm. Biorąc za podstawę korelacje dla formy **TT**, gdzie proton H6 koreluje odpowiednio z sygnałami: -155,4, -145,6 oraz -26,7 ppm a H5 z sygnałami: -155,4, -145,6, -62,6 oraz +13,8 ppm stwierdziłem, że w roztworze w dmso, może być obecna jedynie forma **TA**.

Tak więc z punktu widzenia, niewielkich zresztą, zmian strukturalnych w obrębie pięciu możliwych struktur związku **55**, zmiany parametrów spektralnych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR są następujące. Zamknięciu diazydki do tetrazoloazydki (**AA**→**TA**) towarzyszy wzrost ekranowania jąder C5,

C7, C8a, N4 i N8 odpowiednio o około: 23, 2, 8, 24 i 9 ppm oraz silne i typowe dla tworzenia tetrazolu osłabienie ekranowania jąder N1, N2 i N3. Przy zamknięciu drugiej grupy azydowej w formie TA do ditetrazolu TT następuje dalszy wzrost ekranowania jąder C5, C7, C8a i N8 odpowiednio o: 7, 12, 10 i 7 ppm.

Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR oraz podobna, jak dla związku **55**, korelacja  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  pozwoliły zidentyfikować trzy formy tautomeryczne związku **56** w dmso. Zamiana protonu w pozycji 5 na grupę metylową (związek **56**) spowodowała znaczny wzrost stężenia formy TA i jednocześnie obniżenie stężenia formy TT. Oznacza to, że grupa metylowa w pozycji *orto*- do azotu N4 i *para*- do azotu N8 stabilizuje formę TA, natomiast destabilizuje formę TT. Podobny wpływ grupy metylowej na destabilizację formy tetrazolowej zauważyłem w przypadku pochodnych tetrazolo [1,5-*a*]pirydyny **8** i **43** (rozdziały 6.1.2.1 i 6.1.2.4).

**Tabela 6.44.** Obliczone *ab initio* stałe ekranowania, przesunięcia chemiczne oraz eksperymentalne przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR dla form tautomerycznych związków **55** i **56**.

		N1	N2	N3	N4	N8	N1'	N2'	N3'
<b>55AA</b>	$\sigma_{\text{abs.}}$	153,2	5,5	-14,3	17,6	24,0	155,3	7,8	-15,5
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	-252,2	-137,6	-122,3	-147,0	-152,0	-253,9	-139,4	-121,4
	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{C}}$	*	*	*	-122,9	-139,6	-268,4	-142,7	*
<b>55TA</b>	$\sigma_{\text{abs.}}$	-54,7	-216,0	-110,6	25,6	32,8	149,7	9,7	-18,7
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	-90,9	34,2	-47,6	-153,2	-158,8	-249,5	-140,9	-118,9
	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{D}}$	-75,5	21,1	-31,9	-146,1	-148,6	-262,6	-145,0	-138,0
<b>55AT</b>	$\sigma_{\text{abs.}}$	158,6	10,5	-17,7	43,4	18,4	-57,9	-211,5	-112,4
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	-256,4	-141,5	-119,6	-167,0	-147,7	-88,5	30,7	-46,2
	$\delta_{\text{eksp.}}$								
<b>55AT*</b>	$\sigma_{\text{abs.}}$	-59,1	-221,7	-89,8	-8,2	23,5	172,7	12,8	-18,3
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	-87,5	38,6	-63,7	-127,0	-151,6	-267,4	-143,3	-119,2
	$\delta_{\text{eksp.}}$								
<b>55TT</b>	$\sigma_{\text{abs.}}$	-46,9	-201,5	-123,0	30,8	35,9	-71,5	-205,4	-126,4
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	-97,0	23,0	-38,0	-157,3	-161,2	-77,9	26,0	-35,3
	$\delta_{\text{eksp.}}^{\text{D}}$	-83,6	13,8	-26,7	-145,6	-155,4	-62,6	21,5	-30,0
		N1	N2	N3	N4	N8	N1'	N2'	N3'
<b>56AA</b> <sup>C,E</sup>	$\delta_{\text{eksp.}}$	-269,0	-144,1	-137,4	-123,9	-147,1	-269,0	-147,0	-140,0
<b>56TA</b> <sup>D</sup>	$\delta_{\text{eksp.}}$	-75,5	19,4	-35,2	-142,6	-154,4	-264,3	-145,2	-139,1
<b>56TT</b> <sup>D</sup>	$\delta_{\text{eksp.}}$	-82,7	12,6	-28,7	-142,1	-157,3	-65,4	21,4	-31,1

\* - brak sygnałów w widmie korelacyjnym  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  na małą stałą sprzężenia, B - obliczone na podstawie równania (6), C - przesunięcia w  $\text{CDCl}_3$ , D - przesunięcia w dmso, E - przypisanie sygnałów azotowych dla obu grup azydowych może być zamienione.

Interesującym również wydawało się określenie w jaki sposób na równowagę tego typu będzie wpływała obecność kwasu. Rozpuszczenie związku **56** w kwasie TFA i rejestracja widma  $^{15}\text{N}$  NMR w temperaturze 263K pozwoliła stwierdzić obecność dwóch protonowanych form w



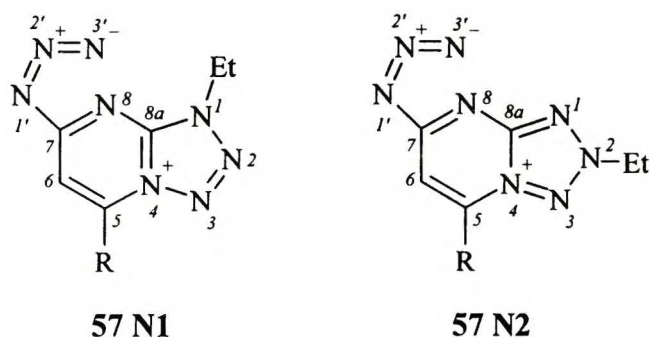
roztworze. Sugerując się danymi w **Tabeli 6.41** przypuszczałem, że w przypadku związków **55** i **56** będzie istnieć konkurencja między atomami azotu o miejsce protonowania. Analizując wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR ustaliłem jednak, że związek **56** ulega protonowaniu w postaci form **AA** oraz **TA**. Typowy dla protonowania wzrost ekranowania (o około 100 ppm) obserwowałem dla jądra N1 w formie **TA** oraz N4 w formie **AA** (**Tabela 6.45**).

**Tabela 6.45.** Przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  dla związku **56** w roztworze TFA oraz po jego etylowaniu.

	Po rozpuszczeniu, T = 263K		Po 1 dniu w roztwo- rze, T = 303K	Etylowane pochodne	
	<b>AA</b>	<b>TA</b>	<b>AA</b>	<b>57 N1</b>	<b>57 N2</b>
<b>N1</b>	-265,6	-171,6	-265,0	-159,8	-89,9
<b>N2</b>	-152,2	-16,6	-151,5	-16,5	-85,2
<b>N3</b>	-131,1	-38,5	-130,3	-43,1	-45,0
<b>N4</b>	-224,7*	-147,6*	-223,9*	-143,0	-144,3
<b>N8</b>	-153,9*	-172,0*	-153,0*	-170,1	-157,5
<b>N1'</b>	-253,5*	-252,7*	-252,8*	-252,6	-254,9
<b>N2'</b>	-153,7	-152,3	-153,7	-148,7	-147,8
<b>N3'</b>	-131,9	-130,7	-131,1	-132,7	-134,3

\* - sygnały zarejestrowane w eksperymencie INEPT oraz w korelacji  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  ghmbc.

Protonowanie wywołuje również inne zmiany do których należą: wzrost ekranowania jąder N2 i N2' w obu formach **AA** i **TA** oraz jądra N8 w formie **TA**, osłabienie ekranowania jąder N1', N3 i N3' w formie **AA** oraz N1' i N3' w formie **TA**. Po upływie 1 dnia w roztworze nie obserwowałem już formy **TA** a jedynie protonowaną formę **AA**. Potwierdza się więc tutaj ogólne spostrzeżenie, według którego obecność kwasu sprzyja otwieraniu pierścienia tetrazolowego do azydku. Dodatkowym potwierdzeniem miejsca protonowania oraz formy w której związek **56** może ulegać protonowaniu była rejestracja widma korelacyjnego  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  ghmbc dla mieszaniny po reakcji etylowania tego związku tetrafluorobor-



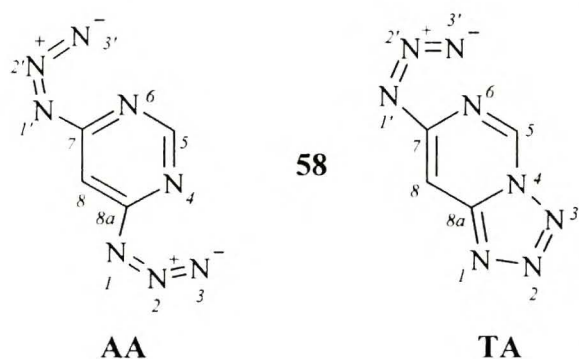
**Rys. 6.25.** Produkty etylowania związku **56**.

anem trietylooksoniowym. Tak jak w przypadku tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (**1**) oraz jej halogenowych pochodnych (**20**, **23**, **25** i **27**) (rozdział 6.1.1 oraz 6.1.2) również tutaj powstają dwa typy soli: N1- (**57N1**) i N2-etylowa (**57N2**) (**Rys.6.25**), dla których obserwowałem charakterystyczne zmiany ekranowania jąder azotu (**Tabela 6.44**). Dodatkowo wzrostowi ekranowania jąder N1, N2 i N3 w soli N1-etylowej (związek **3E**) w przypadku **57N1** towarzyszy wzrost ekranowania

jądra N8 i N2' odpowiednio o: 15 i 4 ppm oraz osłabienie ekranowania jądra N1' o 12 ppm. Powyższe zmiany w pełni potwierdzają miejsce protonowania formy TA związku 56.

### 6.3.2 4,6-DIAZYDOPIRYMIDYNA

Ze względu na symetrię 4,6-diazydopirymidyny 58 możliwe jest istnienie tylko dwóch tautomerów walencyjnych 58AA i 58TA (Rys.6.26). Wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika (CDCl<sub>3</sub> → dmsO) zawartość formy TA w mieszaninie wzrasta od 3 do 73% [37], co sugeruje



Rys.6.26. Formy tautomeryczne dla 4,6-diazydopirymidyny 58.

podobną zdolność formy 58AA do tworzenia pierścienia tetrazolowego jak w przypadku związku 56 (Tabela 6.42). Z obliczeń *ab initio* całkowitej energii SCF dla obu tautomerów wynika, że forma diazydkowa związku 58, w fazie gazowej, jest trwalsza o 40 kJ/mol od formy tetrazolowo-azydkowej. Wynik ten potwierdza więc zdolność tautomeru 58AA do cyklizacji. Zamknięcie pierścienia powoduje niewielkie zmiany w przesunięciach chemicznych

jąder N4 i N6, w porównaniu ze związkami 55 i 56, gdyż jądra te są ekranowane silniej jedynie o około 8 i 3 ppm w stosunku do obu jąder azotu w formie AA (Tabela 6.46). Rozpuszczenie tego związku w TFA powoduje otwarcie pierścienia tetrazolowego formy TA i protono-

wanie formy diazydkowej na atomie azotu N4 = N6. Świadczy o tym wzrost ekranowania jąder N2 oraz N4 = N6 (forma AA) odpowiednio o: 10 i 50 ppm. Ta ostatnia wartość, mniejsza o połowę od zwykle obserwowanej dla pełnego protonowania, wynika zapewne z uśrednienia procesu wymiany pomiędzy protonem a pirymidynowymi atomami azotu.

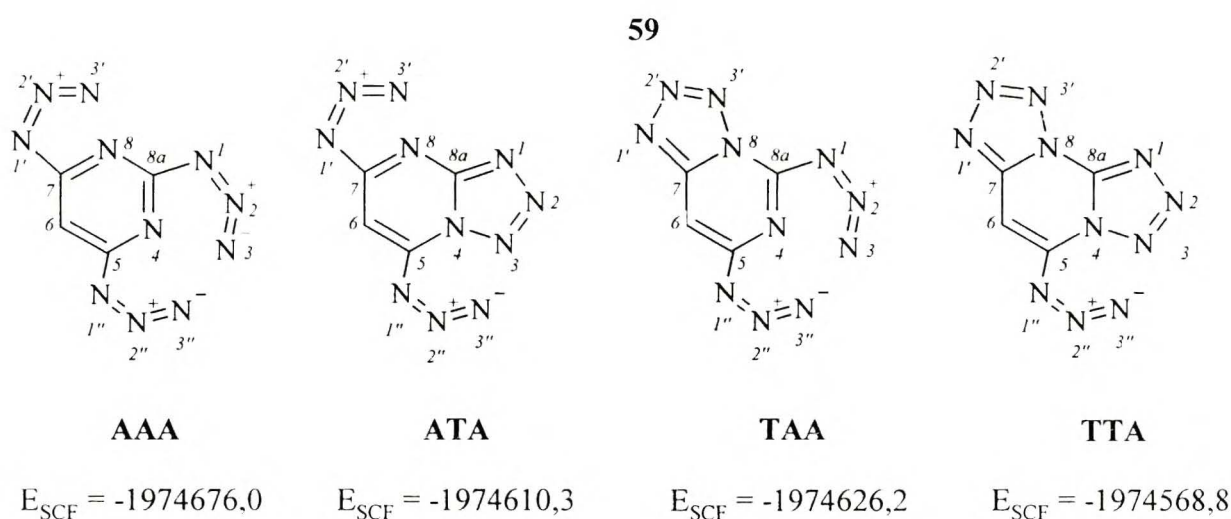
Tabela 6.46. Przesunięcia chemiczne <sup>15</sup>N NMR dla obu form tautomerycznych związku 58 (dmsO).

	58AA	58TA	58 (TFA)
N1	-269,0	-72,5	-260,7
N2	-142,1	+24,3	-152,3
N3	-140,3	-34,7	*
N4	-122,4	-130,1	-172,0
N6	-122,4	-126,0	-172,0
N1'	-269,0	-271,9	-260,7
N2'	-142,1	-143,3	-152,3
N3'	-140,3	-141,4	*

\* - brak sygnału w korelacji <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H ghmbc.

### 6.3.3 2, 4, 6-TRIAZYDOPIRYMIDYNA

2,4,6-triazydopirymidynę **59** można traktować jako pochodną związku **55** albo **58**, w której atom wodoru w pozycji 5 został zastąpiony grupą azydkową. Ze względu na symetrię dla związku **59** (w porównaniu ze związkami **55** i **58**) możliwe są jedynie cztery formy tautomeryczne (Rys.6.27).



**Rys. 6.27.** Formy tautomeryczne dla związku **59** wraz z wartościami całkowitej energii SCF [kJ/mol] dla każdej z nich.

Obliczone *ab initio* wartości całkowitej energii SCF sugerują, że tworzenie któregośkolwiek tautomeru (**ATA**, **TAA** albo **TTA**), poza najtrwalszym **AAA**, będzie utrudnione z powodu dużych

**Tabela 6.47.** Różnice gęstości elektronowej między atomami pomiędzy którymi tworzy się lub rozrywa wiązanie.

	<b>AAA</b>	<b>ATA</b>	<b>TAA</b>	<b>TTA</b>
N4-N3	-0,312	0,310	-0,331	0,275
N4-N3''	-0,316		-0,265	
N8-N3'	-0,267	-0,265	0,266	0,234
N8-N3	-0,252			

różnic energii SCF między formą azydkową a formami tetrazolowymi. Do podobnych wniosków doszedłem analizując różnice gęstości elektronowej między atomami, pomiędzy którymi tworzy się lub rozrywa wiązanie (**Tabela 6.47**). Obniżenie tej wartości pomiędzy atomami N4/N3, N4/N3'' oraz N8/N3' w formie tetrazolowej i równocześnie wzrost bezwzględnej wartości różnic w formach azydkowych jest odpowiedzialny za stabilizację formy azydkowej. Te różnice np.: w porównaniu z nitrowymi pochodnymi tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **6** - **14** w pierwszym przypadku są dużo mniejsze w drugim zaś większe co jeszcze raz potwierdza słuszność sformułowanych wcześniej wniosków a tym samym przydatność obu tych parametrów w rozważaniach równowag tetrazolowo - azydkowych. W rzeczywistości w szeregu

**Tabela 6.48.** Absolutne stałe ekranowania  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  w dmsu i TFA dla związku **59** (w formie AAA) oraz jego soli etylowej **60**.

	$\sigma_{\text{abs}}$ [ppm]	$\delta_{\text{oblicz.}}$ [ppm] <sup>B</sup>	dmsu	TFA	<b>60</b> (dmsu) <sup>#</sup>
<b>H6</b>			6,44	6,42	7,50
<b>C8a</b>	15,5	160,2	160,7	164,5	164,8
<b>C5</b>	14,4	161,0	164,4	157,3	156,0
<b>C7</b>	14,4	161,0	164,4	164,5	159,2
<b>C6</b>	104,5	96,5	94,9	93,3	97,4
<b>N1</b>	152,5	-251,7	-266,3	-264,4	-262,3
<b>N2</b>	5,5	-137,7	-143,3 *	-153,4	-151,7*
<b>N3</b>	-14,4	-122,2	-140,0 *	-131,2	-134,6 *
<b>N4</b>	44,1	-167,6	-149,2	<sup>C</sup>	-219,6
<b>N8</b>	44,1	-167,6	-149,2	<sup>C</sup>	-155,6
<b>N1', N1''</b>	155,5	-254,0	-268,5	-262,6	-257,7; -266,8
<b>N2', N2''</b>	7,3	-139,0	-144,4 *	-152,0	-148,1; -150,4 *
<b>N3', N3''</b>	-14,6	-122,1	-139,2 *	-130,6	-129,8; -132,8 *

B - przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  obliczone na podstawie absolutnych stałych ekranowania oraz równań:  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{oblicz.}} = -0,716 \times \sigma_{\text{abs.}} + 171,27$ ,  $\delta(^{15}\text{N})_{\text{oblicz.}} = -0,776 \times \sigma_{\text{abs.}} - 133,38$ ,

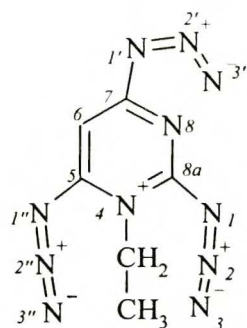
C - brak sygnału prawdopodobnie ze względu na wymianę  $\text{H}^+$  między pozycjami N4 i N8,

\* - przypisania sygnałów N2, N2', N2'', N3, N3', N3'' w związkach **59** i **60** mogą

być odwrócone, # - przes. chem  $^1\text{H}$  NMR:  $\text{CH}_3$ : 1,32,  $\text{CH}_2$ : 4,16 ppm,

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\text{CH}_3$ : 12,3,  $\text{CH}_2$ : 45,2 ppm.

rozpuszczalników używanych przeze mnie do badań związku **59** obserwowałem istnienie tylko formy triazydkowej **AAA** (Tabela 6.48). Również w roztworach TFA występowała jedynie forma triazydkowa.



**60**

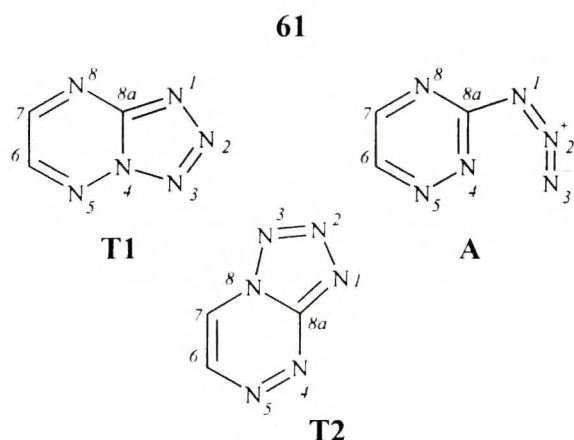
Ze względu na wymianę protonu między pozycjami N4 i N8 nie obserwowałem sygnału pochodzącego od tych jąder azotu. Etylowanie związku **59** za pomocą tetrafluoroboranu trietylooksoniowego nie powodowało zamykania pierścienia tetrazolowego a jedynym produktem, który powstawał w tej reakcji była sól etylowa **60** (Tabela 6.48). Ze względu na to, iż etylowanie przebiega tylko w jednej pozycji największą zmianę przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR zaobserwowałem na etylowanym atomie azotu N4 (wzrost ekranowania około 70 ppm) a mniejszą na atomie N8 (wzrost ekranowania o około 6 ppm). Etylowanie powoduje również zróżnicowanie przesunięć chemicznych jąder azotu grup azydkowych (Tabela 6.48) ale z wykorzystaniem korelacji  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  ghmbc udało się przypisać jedynie sygnały azotów N1, N1', N1''.

Z punktu widzenia wpływu podstawników na równowagę tetrazolowo-azydkową stwierdziłem, że zamiana protonu na grupę azydkową w pozycji 5 w związkach **55** i **58**, powoduje stabilizację formy azydkowej **AAA**. Podobny wpływ grupy azydkowej obserwowałem również w przypadku pochodnej tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **13** (rozdział 6.1.2).

Z punktu widzenia wpływu podstawników na równowagę tetrazolowo-azydkową stwierdziłem, że zamiana protonu na grupę azydkową w pozycji 5 w związkach **55** i **58**, powoduje stabilizację formy azydkowej **AAA**. Podobny wpływ grupy azydkowej obserwowałem również w przypadku pochodnej tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **13** (rozdział 6.1.2).

## 6.4 TETRAZOLO[1,5-B][1,2,4]TRIAZYNA

Dla cząsteczki tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny **61** teoretycznie możliwe jest występowanie



**Rys.6.28.** Formy tautomeryczne tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyny.

trzech tautomerów walencyjnych (**Rys. 6.28**). Goodman *et al.* [50] stwierdzili, że w ciele stałym związek **61** występuje jako forma **T1** a Stefaniak *et al.* [51,52] podali jego charakterystykę spektralną w roztworze dmso, wykorzystując metody  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR. Angażując do badań wyniki obliczeń *ab initio*, a szczególnie wartości całkowitej energii SCF oraz gęstości elektronowej (**Tabela 6.49**) sprawdziłem czy z teoretycznego punktu widzenia możliwa jest równowaga w układzie **T1** - **T2** - **A**. Ze względu

na dużą różnicę energii SCF pomiędzy formą azydkową **A** i tetrazolową **T2** istnienie tego ostatniego, w fazie gazowej, jest praktycznie niemożliwe. Do podobnego wniosku doszedłem analizując różnice pomiędzy ładunkami na atomach azotu N3, N4 i N8. Różnice te w przypadku

**Tabela 6.49.** Wartości energii SCF, momentów dipolowych oraz ładunki atomowe na atomach azotu dla form tautomerycznych związku **61**.

	<b>A</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
<b>CESCF<sup>B</sup></b>	-1160774,2	-1160768,3	-1160720,3
<b>RSCF<sup>C</sup></b>		-5,9	-53,9
<b>N1</b>	-0,482	-0,312	-0,291
<b>N2</b>	0,636	-0,017	-0,002
<b>N3</b>	-0,201	-0,157	-0,183
<b>N4</b>	-0,302	0,243	-0,144
<b>N5</b>	-0,061	-0,131	-0,062
<b>N8</b>	-0,296	-0,211	0,199
<b>N4-N3</b>	-0,101	0,400	
<b>N8-N3</b>	-0,095		0,392

B - wartości całkowitej energii SCF, C - różnice energii SCF pomiędzy formą azydkową tetrazolową

formy azydkowej są bardzo małe i dlatego związek **61** powinien istnieć właściwie w formie tetrazolowej **T1**. Porównując ze sobą wartości eksperymentalnych przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR i przeliczonych w oparciu o absolutne stałe ekranowania (**Tabela 6.50**) potwierdziłem, że jedyną formą godzącą ze sobą wartości eksperymentalne i obliczone jest faktycznie struktura **T1**. Rozpuszczenie **61T1** w kwasie TFA powodowało częściowe otwieranie pierścienia tetrazolowego a tym samym

ustalenie się stanu równowagi między sprotonowaną formą tetrazolową **T1** i azydkową **A**. Rozróżnienia obu form tautomerycznych w roztworze TFA dokonałem na podstawie eksperymentu korelacyjnego  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  ghmbc. Protony o przesunięciach chemicznych 9,54 i 9,73 ppm korelowały

między innymi z sygnałem -259, 7 ppm, co oznacza ich przynależność do formy azydkowej **A**. Początkowy stosunek stężeń formy azydkowej do tetrazolowej, określony na podstawie integracji sygnałów w widmie  $^1\text{H}$  NMR, wynosił 0,60 i wzrósł do 0,70 po okresie 2 miesięcy w roztworze. Po tym czasie stężenie obu form było już niezmiennie i na tej podstawie określiłem stałą równowagi tetrazol - azydek jako równą 0,70. Wartość ta świadczy o tym, iż forma tetrazolowa jest preferowana w roztworach kwasów.

Analizując inne dane spektroskopowe a w szczególności przesunięcia chemiczne w widmie  $^{15}\text{N}$  NMR stwierdziłem, że po rozpuszczeniu w kwasie związku **61**, oddziaływanie protonu z chmurą elektronową na atomie azotu N1 (największa gęstość elektronowa, **Tabela 6.49**) formy **T1** jest słabe. Efekt wzrostu ekranowania jest mniejszy niż w przypadkach całkowitego protonowania i wynosi jedynie około 30 ppm (**Tabela 6.50**). Jest on podobny do tych jakie zaobserwowałem w przypadku rozpuszczenia w TFA związków z grupy nitrowych pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny **6 - 14** i oznacza, że pierścień triazyny musi wykazywać dość silne własności elektronoakceptorowe. Stwierdzenie tylko na podstawie danych z **Tabeli 6.49**, który z atomów azotu azydotriazyny powinien być protonowany nie jest już takie jednoznaczne, bowiem wartości ładunku zgromadzonego na atomach N4 i N8 są bardzo do siebie zbliżone. Porównanie przesunięć chemicznych obliczonych dla formy azydkowej związku **61** w warunkach aprotycznych z wartościami eksperymentalnymi (w TFA) wskazuje na to, że oba atomy N4 i N5 mogą być protonowane (wzrost ekranowania odpowiednio o: 100 i 83 ppm).

**Tabela 6.50.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla związku **61** (dms0 oraz TFA).

	<b>T1</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>T1</b>
	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	$\delta$ (dms0) <sup>C</sup>	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\text{B}}$	$\delta$ (TFA)*	$\delta$ (TFA)*
<b>H6</b>		9,12			9,54	9,35
<b>H7</b>		9,20			9,73	9,57
<b>C8a</b>	144,0	148,9	149,6	155,6	161,5	147,6
<b>C6</b>	134,4	143,3	130,1	139,4	143,1	142,7
<b>C7</b>	146,1	153,4	122,7	147,9	160,6	153,3
<b>N1</b>	-80,8	-66,7	-76,7	-259,9	-259,7 <sup>D</sup>	-89,2
<b>N2</b>	+25,2	+15,9	+33,8	-139,6	-156,2	-1,6
<b>N3</b>	-36,1	-27,5	-47,8	-121,0	-128,3	-28,0 <sup>D</sup>
<b>N4</b>	-124,7	-117,2 (9,2) <sup>#</sup>	+45,8	-56,2	-156,2 (7,4) <sup>#D,E</sup>	-119,6 (9,4) <sup>#D,E</sup>
<b>N5</b>	-45,1	-57,3 (1,1, 14,4) <sup>#</sup>	+108,2	+60,1	-23,1 (15,0) <sup>#D,E</sup>	-51,8 (15,0) <sup>#D,E</sup>
<b>N8</b>	-76,0	-84,5 (11,5) <sup>#</sup>	-151,1	-103,5	-88,8 (11,3) <sup>#D,E</sup>	-86,7 (11,6) <sup>#D,E</sup>

\* - pomiar w temperaturze 263K, B - przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  obliczone na podstawie absolutnych stałych ekranowania oraz równań:  $\delta(^{13}\text{C})_{\text{oblicz.}} = -0,716 \times \sigma_{\text{abs.}} + 171,27$ ,  
 $\delta(^{15}\text{N})_{\text{oblicz.}} = -0,776 \times \sigma_{\text{abs.}} - 133,38$ , C - przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR z prac [51,52],  
D - sygnały zarejestrowane w eksperymencie korelacyjnym  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ ,  
E - sygnały zarejestrowane w eksperymencie INEPT, # - stałe sprzężenia  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ .

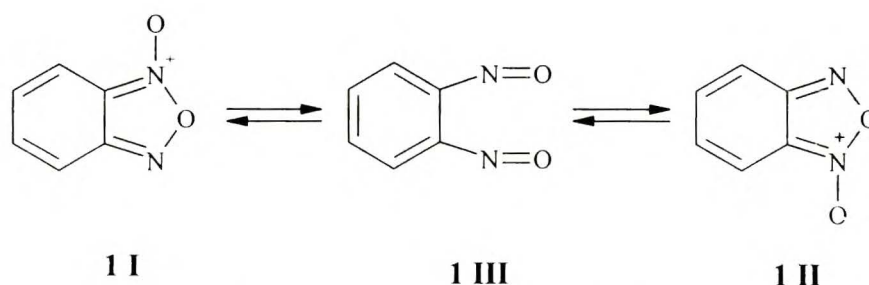
1. L. Stefaniak, J. D. Roberts, M. Witanowski, B. T. Hamdi, G. A. Webb, *Org. Magn. Reson.*, **22**, 209 (1984).
2. J. Müller, *Z. Naturforsch.*, **34B**, 437 (1979).
3. W. E. Hull, M. Künstlinger, E. Breitmaier, *Angew. Chem.*, **92**, 957 (1980).
4. A. Yu. Denisov, V. P. Krivopalov, V. I. Mamatyuk, V. P. Mamaev, *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 42 (1988).
5. S. W. Schneller, „*Comprehensive Heterocyclic Chem*”, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, vol. **5**, rozdz. 4.15, s. 901, Pergamon Press, London 1984.
6. J. W. Wiench, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Magn. Reson. Chem.*, **32**, 373 (1994).
7. C. Thetaz, F. W. Wehrli, C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 259 (1976).
8. M. E. C. Biffin, J. Miller, D. B. Paul, „*The chemistry of functional groups, The chemistry of the azido group*”, ed. S. Patai Interscience Publishers, s. 57, New York 1971.
9. A. J. Jones, G. A. Jenkins, M. L. Heffernan, *Aust. J. Chem.*, **33**, 1275 (1980).
10. J. W. Wiench, *Praca doktorska*, IChO PAN, Warszawa 1997.
11. W. D. Crow, C. Wentrup, *Chem. Commun.*, 1082 (1968).
12. C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1386 (1969).
13. A. Messmer, G. Hajos, J. Fleischer, M. Czugler, *Monatsh. Chem.*, **116**, 1227 (1985).
14. A. Messmer, A. Gelleri, G. Hajos, *Tetrahedron*, **42**, 4827 (1986).
15. A. Messmer, G. Hajos, Z. Juhasz-Riedl, P. Sohar, *J. Org. Chem.*, **53**, 973 (1988).
16. M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Ann. Rep. NMR Spectr.*, ed. G. A. Webb, vol. **25**, s. 1, Academic Press, London 1993.
17. J. H. Boyer, E. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4671 (1959).
18. A. Pollak, S. Polanc, B. Stanovnik, M. Tisler, *Monatsh. Chem.*, **103**, 1591 (1972).
19. Ch. K. Lowe-Ma, R. A. Nissan, W. S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **55**, 3755 (1990).
20. H. C. Van der Plas, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 462 (1978).
21. D. A. de Bie, B. Geursten H. C. Van der Plas, *J. Org. Chem.*, **50**, 484 (1985).
22. D. W. Boykin, *<sup>17</sup>O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, CRC Press, Boston 1991.
23. R. N. Butler, *Chem. Ind.*, 371 (1973).
24. M. Tišler, *Synthesis*, 123 (1973).
25. V. J. Pacionok, L. F. Avramenko, T. F. Grigorienko, W. N. Skopienko, *Usp. Khim.*, **44**, 1028 (1975).
26. E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4723 (1998).
27. E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Org. Chem.*, **63**, 2354 (1998).
28. I. E. Filatov, G. L. Rusinov, O. N. Ciupakhin, K. Solans, M. Font-Barbija, M. Font-Altava, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, **7**, 1278 (1994).

- 
29. R. T. Morrison, R. N. Boyd, *Chemia organiczna*, t. 1, s. 406, PWN, Warszawa 1990.
  30. T. Sasaki, K. Kanematsu, *Tetrahedron*, **27**, 5121 (1971).
  31. Yu. A. Azev, G. A. Mokrushina, I. J. Postovsky, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **6**, 792 (1974).
  32. R. A. Evans, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1062 (1992).
  33. A. Reisinger, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 813 (1996).
  34. R. A. Evans, M. Wah Wong, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4009 (1996).
  35. M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Ann. Rep. NMR Spectr.*, ed. G. A. Webb, vol. **11B**, s. 335, Academic Press, London 1981.
  36. D. Neuhaus, M. P. Williamson, „*The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*”, VCH, New York 1989.
  37. V. P. Krivopalov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, V. I. Mamatiuk, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **300**, 115 (1988).
  38. J. H. Boyer, R. F. Reinisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2218 (1960).
  39. J. Paolini, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 461 (1972).
  40. B. Stanovnik, M. Tišler, D. Gabrijelčič, M. Kunaver, J. Zmitek, *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 1567 (1979).
  41. C. Wentrup, *Tetrahedron*, **26**, 4969 (1970).
  42. R. U. Amonov, E. I. Matrosov, M. Yu. Antipin, A. A. Khodak, A. G. Matveeva, *Izv. Akad. Nauk SSSR ser. Khim.*, **1**, 88 (1993).
  43. G. C. Levy, G. L. Nelson, „*Carbon-13 NMR for Organic Chemists*”, s. 81, Wiley-Interscience, New York 1972.
  44. J. H. Boyer, H. W. Hyde, *J. Org. Chem.*, **25**, 458 (1960).
  45. R. N. Butler, „*Adv. Heterocyclic Chem.*”, ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, vol. **21**, s. 408, Academic Press, London 1977.
  46. A. S. Katrusiak, M. Gdaniec, A. A. Katrusiak, *Pol. J. Chem.*, **71**, 488 (1997).
  47. R. J. Pugmire, J. C. Smith, D. W. Grant, B. Stanovnik, M. Tisler, B. Verecek, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 805 (1987).
  48. J. W. Downing, J. W. Waluk, B. Stanovnik, M. Tišler, B. Verecek, J. Michl, *J. Org. Chem.*, **50**, 302 (1985).
  49. G. Hajos, „*Comprehensive Heterocyclic Chem. IP*”, Ed. A. R. Katritzky, Ch. W. Rees, E. F. V. Scriven, vol. **8**, rozdz. 8.18, s. 465, Pergamon, Oxford 1996.
  50. M. M. Goodman, J. L. Atwood, R. Carlin, W. Hunter, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.*, **41**, 2860 (1976).
  51. L. Stefaniak, M. Witanowski, U. Mahmoud, J. D. Roberts, G. A. Webb, *J. Crystall. Spect. Res.*, **19**, 159 (1989).
  52. J. Jazwiński, L. Stefaniak, M. Witanowski, G. A. Webb, *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.*, **37**, 313 (1989).



## 7. PRZEGRUPOWANIE TYPU FUROKSANOWEGO

W literaturze można znaleźć wiele doniesień na temat pochodnych benzofuroksanu oraz równowag typu furoksanowego (**Rys. 7.1**) natomiast stosunkowo niewiele uwagi poświęcono pirydofuroksanom. Wyniki wielostronnych badań w dziedzinie furoksanów i skondensowanych furoksanów zostały podsumowane w pracach przeglądowych [1,2,3,4,5,6] i opisane przeze mnie w **rozdziale 4**. Wynika z nich między innymi nie do końca jasny sposób przypisania sygnałów w widmach NMR, szczególnie rezonansu azotowego. Poza tym brak danych spektralnych opisujących obie formy w roztworach. W swoich badaniach, stanowiących rozwinięcie dotychczasowych, zastosowałem metody magnetycznego rezonansu jądrowego, ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu jąder azotu do charakterystyki spektralnej pochodnych pirydo-, benzofuroksa-



**Rys. 7.1.** Schemat przegrupowania typu furoksanowego.

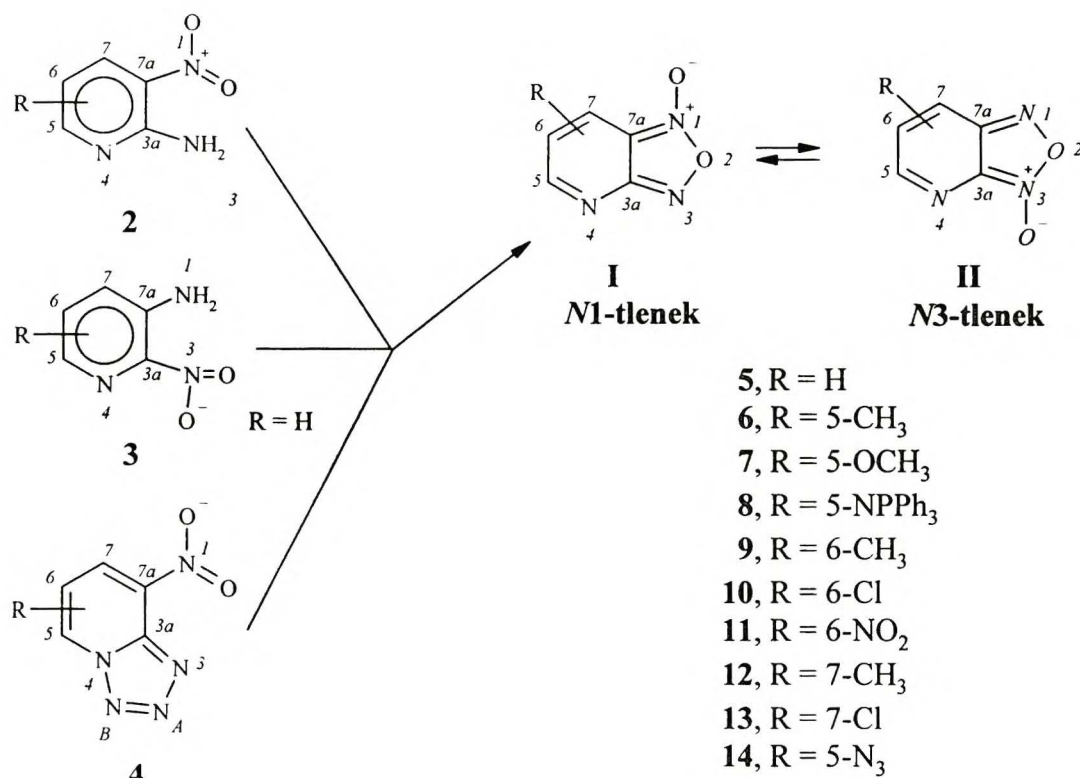
nów oraz siarkowych i selenowych analogów benzofuroksanu. Jak wykazałem w **rozdziale 4** znany jest rzeczywisty mechanizm przegrupowania furoksanowego, który polega na otwieraniu pierścienia furoksanowego w **1 I** z wytworzeniem *o*-dinitrozobenzenu **1 III** oraz na jego ponownym zamknięciu do **1 II** (**Rys. 7.1**). Posługując się jedynie szybkimi metodami spektroskopowymi (IR, UV/Vis), w bardzo niskich temperaturach, można było stwierdzić istnienie formy przejściowej **1 III**. Z punktu widzenia NMR proces przegrupowania jest bliski koalescencji (w temperaturze pokojowej) a w widmach widoczne są szerokie sygnały świadczące o procesie wymiany. Dopiero obniżenie temperatury umożliwia spowolnienie procesu wymiany **I/II** i w widmach NMR, podstawionych pochodnych skondensowanych furoksanów, można obserwować sygnały pochodzące od obu form biorących udział w przegrupowaniu.

Dzięki zastosowaniu metody korelacji ghmbc  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , w obniżonej temperaturze, w jednoznaczny sposób przypisałem sygnały w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR pochodnych furoksanów. Duże zróżnicowanie przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR dla jąder azotu pozwoliło potwierdzić fakt, że w widmach widoczne są jedynie sygnały pochodzące od struktur produktów

przegrupowania I i II (Rys 7.1). Podstawą tego stwierdzenia stał się wniosek wypływający z analizy przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR tych związków w obniżonej temperaturze. Dla wszystkich badanych związków z grupy furoksanów w widmach  $^{15}\text{N}$  NMR obserwowałem jedynie sygnały w zakresie  $-250 \div 0$  ppm. Wiadomo, że sygnał pochodzący od jądra azotu w grupie nitrozowej (struktura 1 III) występuje przy bardzo niskich natężeniach pól (około  $+500$  ppm) [7], podczas gdy sygnały jąder azotu w ugrupowaniu furoksanowym (struktury I i II) mają położenie charakterystyczne dla azotu grupy nitrowej związanej z układem aromatycznym (około  $0$  ppm) [8,9].

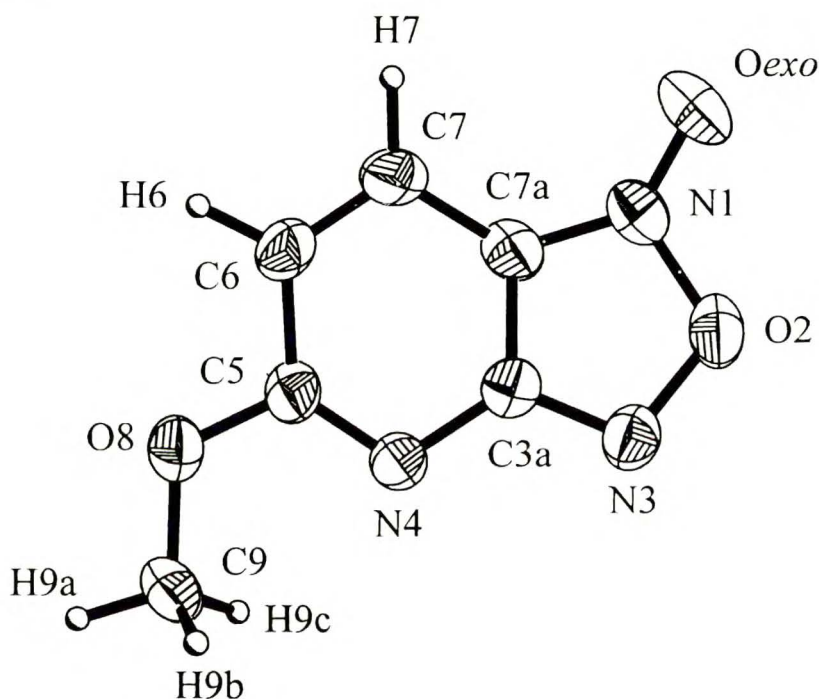
## 7.1 POCHODNE N-TLENKU PIRYDOFURAZANU

W wyniku oksydatywnej cyklizacji pochodnych 2-amino-3-nitropirydyny 2 i jej izome-rów 3 albo też termolizy podstawionych pochodnych 8-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny 4 powstają pochodne *N*-tlenku pirydofuranu (*N*-tlenku [1,2,5]oksadiazolo[4,5-*b*]pirydyny), które podobnie



**Rys. 7.2.** Schemat reakcji w wyniku, których można otrzymać pirydofuroksan 5 i jego pochodne 6 - 14, dla związków 2 - 4 zastosowano numerację jak dla pochodnych pirydofuroksanu, niezgodną z konwencją IUPAC.

jak benzofuroksany wykazują tendencję do równowagi *N1*-tlenek/*N3*-tlenek (**Rys. 7.2**). Jak wykazali Boulton, Halls i Katritzky [10] równowaga dla pirydofuroksanu i jego metylowych homologów jest silnie przesunięta w kierunku formy *N1*-tlenkowej **I** (na skutek oddziaływania wolnych par elektronowych atomu tlenu z atomem azotu *N4*), lecz wartość stałej równowagi, podobnie jak w przypadku pochodnych benzofuroksanu, zależy od rodzaju i położenia podstawnika. Celem potwierdzenia postulatu o większej stabilności struktury *N1*-tlenkowej w ramach niniejszej pracy zostały wykonane pomiary struktury krystalograficznej związku **7** z grupą metoksyłową w pozycji 5 (**Rys. 7.3**), który w roztworach (w zakresie temperatur  $-40 \div +50^\circ\text{C}$ ) nie wykazuje równowagi typu furoksanowego a w widmach NMR obserwuje się jedynie sygnały pochodzące od jednej formy.



**Rys. 7.3.** Struktura krystalograficzna 5-metoksypirydofuroksanu **7**.

Eksperymentalne dane (**Tabela 7.1**) potwierdzają fakt istnienia pochodnej **7** jako formy *N1*-tlenkowej, z typowym dla furoksanów krótkim wiązaniem *N1*-*Oexo* i krótszym *N1*-*O2* oraz dłuższym *O2*-*N3* (**rozdział 4.2**). Zamiana, w cząsteczce benzofuroksanu **1**, atomu węgla w pozycji 4 na atom azotu powoduje znaczne skrócenie wiązań *C5*-*N4* oraz *N4*-*C3a*. Analiza kątów torsyjnych pozwala stwierdzić, że badana cząsteczka jest prawie płaska chociaż największe odchylenie od koplanarności ( $10^\circ \div 15^\circ$ ) wykazują układy wiązań *O1*-*N1*-*C7a*-*C7*, *N4*-*C3a*-*C7a*-*C7*, *C6*-*C7*-*C7a*-*C3a*, *C7a*-*C7*-*C6*-*C5* oraz *N4*-*C5*-*C6*-*C7*. Długości wiązań oraz kąty między

wiązaniami, przynajmniej dla części furoksanowej, zgadzają się z wynikami, które otrzymali Lowe-Ma *et al.* [11] dla formy tetrazolowej związku **14**, który w ciele stałym występuje również jako forma N1-tlenkowa (**I**).

Tabela 7.1. Długości wiązań i kąty między wiązaniami dla związku 7.

	Długości wiązań [Å]		Kąty między wiązaniami [°]		Kąty torsyjne [°]
N1-Oexo	1,215(4)	C5-N4-C3a	113,5(4)	C3a-N4-C5-O8	-176,7(1)
N1-O2	1,446(5)	C5-O8-C9	117,6(4)	C3a-N4-C5-C6	-2(2)
O2-N3	1,389(6)	O8-C9-H9a	109,7(1)	C9-O8-C5-N4	0(2)
N3-C3a	1,318(5)	O8-C9-H9b	105,5(1)	C9-O8-C5-C6	-176,0(1)
C3a-N4	1,364(5)	H9a-C9-C9b	112,4(6)	O2-N3-C3a-N4	179,5(1)
N4-C5	1,294(6)	O8-C9-H9c	103,4(1)	O2-N3-C3a-C7a	-1(2)
C5-C6	1,461(6)	H9a-C9-H9b	144,8(1)	C5-N4-C3a-N3	-177,3(1)
C6-C7	1,328(6)	C3a-N3-O2	105,4(4)	C5-N4-C3a-C7a	3(2)
C7-C7a	1,422(7)	Oexo-N1-C7a	135,1(5)	C3a-N3-O2-N1	-3(2)
C7a-C3a	1,418(6)	Oexo-N1-O2	118,2(4)	Oexo-N1-O2-N3	-180,0(1)
N1-C7a	1,330(6)	C7a-N1-O2	106,4(4)	C7a-N1-O2-N3	5(2)
C6-H6	1,00	N4-C5-O8	120,8(4)	Oexo-N1-C7a-C3a	-179(2)
C7-H7	1,00	N4-C5-C6	126,3(4)	O2-N1-C7a-C3a	-5(2)
C5-O8	1,325(5)	O8-C5-C6	112,7(4)	O1-N1-C7a-C7	15(3)
O8-C9	1,453(6)	N3-C3a-N4	124,0(4)	O2-N1-C7a-C7	-170,8(1)
C9-H9a	1,07(3)	N3-C3a-C7a	112,3(4)	N3-C3a-C7a-N1	4(2)
C9-H9b	1,13(3)	N4-C3a-C7a	112,3(4)	N4-C3a-C7a-N1	-177(2)
C9-H9c	1,05(2)	N4-C3a-C7a	123,7(4)	N3-C3a-C7a-C7	171,4(1)
		N3-O2-N1	108,8(3)	N4-C3a-C7a-C7	-9(2)
		C6-C7-C7a	114,5(4)	C6-C7-C7a-N1	177(2)
		C6-C7-H7	122,8(3)	C6-C7-C7a-C3a	13(2)
		C7a-C7-H7	122,7(3)	C7a-C7-C6-C5	-11(3)
		N1-C7a-C3a	106,9(5)	N4-C5-C6-C7	7(3)
		N1-C7a-C7	131,3(5)	O8-C5-C6-C7	-178(2)
		C3a-C7a-C7	120,4(4)		
		C7-C6-C5	120,3(4)		
		C7-C6-H6	119,8(2)		
		C5-C6-H6	119,8(2)		

Analiza widm  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR związku **7** pozwoliła ustalić zestaw parametrów charakterystycznych dla formy N1-tlenkowej (Tabela 7.2). Przypisania sygnałów we wszystkich trzech rodzajach widm dokonałem na podstawie eksperymentów korelacji  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  oraz  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  optymalizowanych odpowiednio na małą oraz na małą i dużą stałą sprzężenia. W widmie korelacyjnym  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  obserwowałem jedynie korelacje dla sygnałów azotu  $\delta = -24,9$  oraz  $-163,4$  ppm. Pierwszy z sygnałów przypisałem atomowi azotu N1 (korelacja z sygnałami 7,00 oraz 8,03 ppm w widmie protonowym, stała sprzężenia  $^3\text{J}(\text{N1-H7}) = 1,40$  Hz) zaś drugi pirydy-

nowemu atomowi azotu N4 (korelacja z sygnałem  $^1\text{H}$  NMR przy 7,00 ppm, stała sprzężenia  $^3\text{J}(\text{N4-H6}) = 1,60$  Hz). Pozostały sygnał przy -17,4 ppm (otrzymany w widmie INVGATE) przypisałem atomowi N3. Dodatkowym wsparciem dla takiego przypisania sygnałów azotowych w cząsteczce związku **7** (Tabela 7.2) była stosunkowo mała (190 Hz) szerokość w połowie wysokości sygnału  $\delta = -24,9$  ppm w widmie  $^{14}\text{N}$  NMR. Jak stwierdzili Witanowski i Stefaniak [12] na skutek dość małego gradientu pola elektrycznego wokół jądra, sygnał azotu *N*-tlenkowego powinien być w tym przypadku stosunkowo ostry.

Na podstawie korelacji  $^{15}\text{N}$  -  $^1\text{H}$  dokonałem również rozróżnienia sygnałów protonowych. Skoro azot N4 koreluje jedynie z sygnałem przy 7,00 ppm to oznacza to, że ten właśnie sygnał należy przypisać protonowi H6.

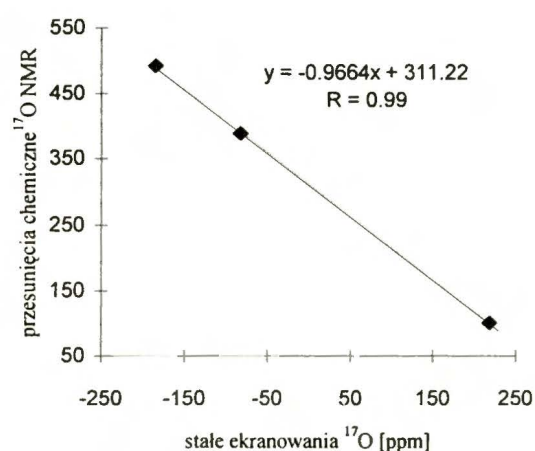
Z kolei korelacje  $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  optymalizowane odpowiednio na małą i dużą stałą sprzężenia oraz widmo sprzężone z protonami  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  pozwoliły przypisać sygnały w widmach węglowych (Tabela 7.2). Szczególnie charakterystyczne okazały się tutaj przesunięcia chemiczne jąder C7a oraz C3a a także stałych sprzężenia  $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$ . Dla benzofuroksanu **1**, na skutek przesłaniającego działania ugrupowania *N*-tlenkowego, sygnał pochodzący od jądra C7a znajduje się przy wyższych natężeniach pola niż sygnał jądra C3a [13]. Poza tym z wartości stałych sprzężenia wynika, że  $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  dla atomu C7a ma dużo większą wartość niż ten sam rodzaj stałej dla jądra C3a (Tabela 7.2).

**Tabela 7.2.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  (w dmsO) i  $^{17}\text{O}$  NMR (w acetonie) oraz stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  i  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  dla związku **7**.

	$\delta$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}^{\$}$	J
<b>CH<sub>3</sub></b>	4,03	28,3	a	----
<b>H6</b>	7,00	25,7	a	9,40
<b>H7</b>	8,03	23,8	a	9,40
<b>CH<sub>3</sub></b>	55,1	143,2	68,7	148,1
<b>C7a</b>	107,3	83,7	111,4	11,2 (H6)
<b>C3a</b>	158,5	24,0	154,1	4,8 (H7)
<b>C5</b>	167,7	17,2	158,9	(H6) 4,2; 10,5 (H7)
<b>C6</b>	120,7	72,8	119,1	175,3 (H6)
<b>C7</b>	124,9	56,1	131,0	180,2 (H7)
<b>N1</b>	-24,9 (190 Hz)*	-135,4	-28,2	1,40
<b>N3</b>	-17,4	-108,6	-49,0	----
<b>N4</b>	-163,4 (400 Hz)*	44,3	-167,7	1,60
<b>OCH<sub>3</sub></b>	101,0 (250 Hz) #	218,3	a	----
<b>Oexo</b>	388,0 (290 Hz) #	-82,5	a	----
<b>O2</b>	492,0 (350 Hz) #	-184,8	a	----

\* - szerokość sygnałów  $^{14}\text{N}$  NMR w połowie wysokości, # - szerokość sygnałów  $^{17}\text{O}$  NMR w połowie wysokości, \$ - przeliczone według równań dla szeregu tetrazoloazyn i ich form azydkowych (rozdział 6) dla  $^{13}\text{C}$ :  $\delta_{\text{oblicz.}} = -0,716 \cdot \sigma + 171,3$ , dla  $^{15}\text{N}$ :  $\delta_{\text{oblicz.}} = -0,776 \cdot \sigma - 133,4$ , a - brak równania korelacyjnego

Dużo bardziej kłopotliwym okazało się przypisanie sygnałów w widmach  $^{17}\text{O}$  NMR. Z danych literaturowych wynika, że sygnał tlenu egzocyklicznego *Oexo* powinien się znajdować przy wyższej wartości przesunięcia chemicznego [14]. Jednak przypisanie sygnałów w widmach  $^{17}\text{O}$  NMR budziło moją wątpliwość, gdyż dokonano go jedynie przez analogię do przypisania dokonanego dla furazanu [15]. Celem sprawdzenia moich wątpliwości dokonałem obliczeń *ab initio* stałych ekranowania jąder  $^{17}\text{O}$  w związku 7. Próba korelacji otrzymanych stałych ekranowania  $^{17}\text{O}$  z eksperymentalnymi przesunięciami chemicznymi  $^{17}\text{O}$  NMR dała prostą o równaniu bardzo zbliżonym do tego, które wyznaczył Wiench [16] dla kilku związków mezojonowych (Rys. 7.4).

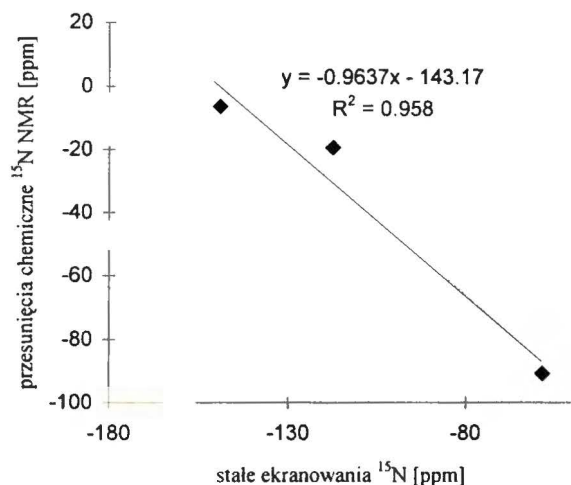


Rys. 7.4. Korelacja stała ekranowania - eksperymentalne przesunięcie chemiczne dla jąder tlenu w związku 7.

Stosując to równanie, (pozwalające przeliczyć stałe ekranowania na przesunięcia chemiczne, odwróciłem przypisanie sygnałów tlenowych, dotychczas istniejące w literaturze [14]. Podobnie obliczone stałe ekranowania  $^{13}\text{C}$  posłużyły jako wsparcie w przypisaniu sygnałów w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR. Chociaż rozbieżność wyników eksperymentalnych i obliczonych jest tutaj dość duża (Tabela 7.2) to potwierdzona została kolejność przypisania

sygnałów poszczególnym jądrom  $^{13}\text{C}$ . Natomiast z obliczeń na tym poziomie przybliżenia (SCF, Hartree-Fock) wynika, że zoptymalizowana, programem Turbomole (z funkcjami bazowymi tz2p), geometria nie może służyć dokładnym obliczeniom stałych ekranowania  $^{15}\text{N}$ . Otrzymana metodą SCF geometria, wykazuje dość dobrą zgodność z wynikami krystalograficznymi, z jednym wszakże wyjątkiem, bowiem obserwowałem znaczną różnicę pomiędzy długością wiązania N1-O2 eksperymentalną i obliczoną. W procesie optymalizacji znacznemu skróceniu ulega to właśnie wiązanie z około 1,44Å do 1,324Å. To z kolei, najprawdopodobniej, powoduje, że obliczone wartości  $\sigma(^{15}\text{N})$  są błędne (Tabela 7.2) i na ich podstawie należałoby odwrócić przypisanie sygnałów widmach  $^{15}\text{N}$  NMR. Ponadto sama dokładność metody SCF (Hartree-Focka) jest zbyt mała aby odzwierciedlić niewielkie, w skali azotowej, różnice w przesunięciach chemicznych występujące w przypadku atomów azotu ugrupowania furoksanowego. Podobny brak zgodności obserwowałem dla ekranowania jąder N2 i N3 form azydkowych (rozdział 6). Wykorzy-

stanie innych programów przy użyciu których można policzyć stałe ekranowania daje znacznie lepsze rezultaty. Na przykład wykorzystanie metody DFT w programie Malkinów [17] pozwoliło obliczyć stałe ekranowania  $^{15}\text{N}$ , które znacznie lepiej korelują z wartościami rzeczywistymi (Rys. 7.5). Wykorzystanie tej *ab initio* - półempirycznej metody jest bardziej skuteczne w przypisywaniu sygnałów  $^{15}\text{N}$  NMR niż metoda SCF [18].

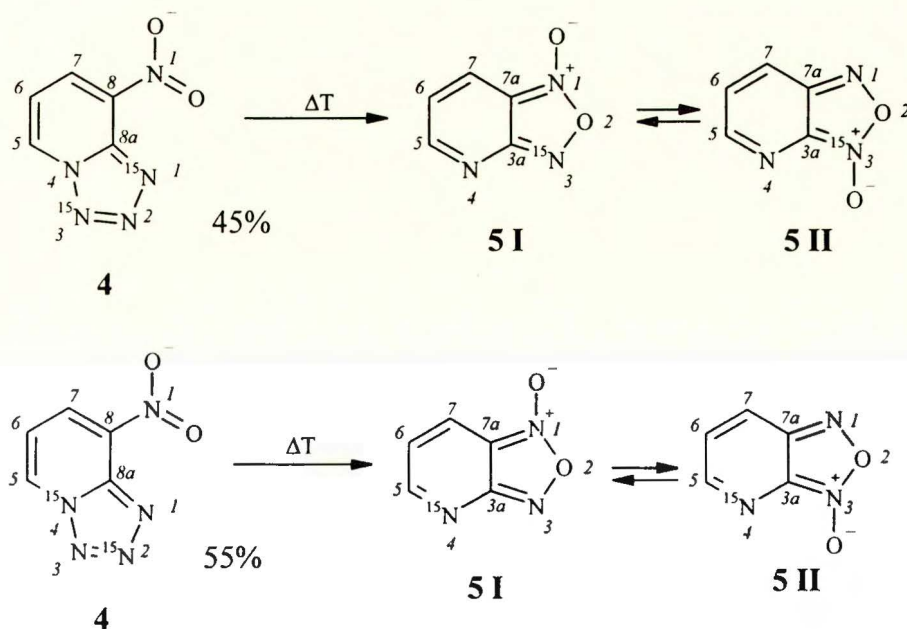


Rys. 7.5. Korelacja stała ekranowania (obliczona metodą DFT) - eksperymentalne przesunięcie chemiczne dla jąder azotu w związku 5.

Po zarejestrowaniu widm  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, w temperaturze pokojowej, dla związku podstawowego 5 oraz jego pochodnych 6, 9 - 13 okazało się, że sygnały wykazują dynamiczne poszerzenie, które można przypisać przegrupowaniu typu furoksanowego. Obniżenie temperatury do  $-40^\circ\text{C}$  powodowało spowolnienie wymiany i w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR obserwowałem sygnały obu form.

Wykorzystując dane spektralne dla związku 7 oraz angażując do badań różnego rodzaju eksperymenty NMR (korelacje  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , widma sprzężone  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , selektywne transfery polaryzacji z wybranego protonu - eksperymenty typu INEPT) dla związków 5, 8, 9 - 13 obu ich formom zostały przypisane

odpowiednie zestawy sygnałów wielojądrowego rezonansu magnetycznego (Tabela 7.3).



Rys. 7.6. Schemat przegrupowania Boultona - Katritzke'go izotopomerów związku 4.

Posługując się inkrementami podstawnikowymi oraz regułą addytywności wyliczyłem wartości oczekiwanych przesunięć chemicznych dla jąder węgla C7a oraz C3a w obu formach pirydofuroksanu **5**, wykorzystując jako modele naftalen i chinolinę. Wartości te wynoszą odpowiednio: dla formy N1-tlenkowej: 110 i 170 ppm, zaś dla formy N3-tlenkowej: 148 i 130 ppm i jak widać dobrze zgadzają się z tymi otrzymanymi eksperymentalnie (Tabela 7.3).

**Tabela 7.3.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  NMR oraz niektóre stałe sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  najbardziej reprezentatywnych związków z grupy pirydofuroksanów (aceton, T = 233K)

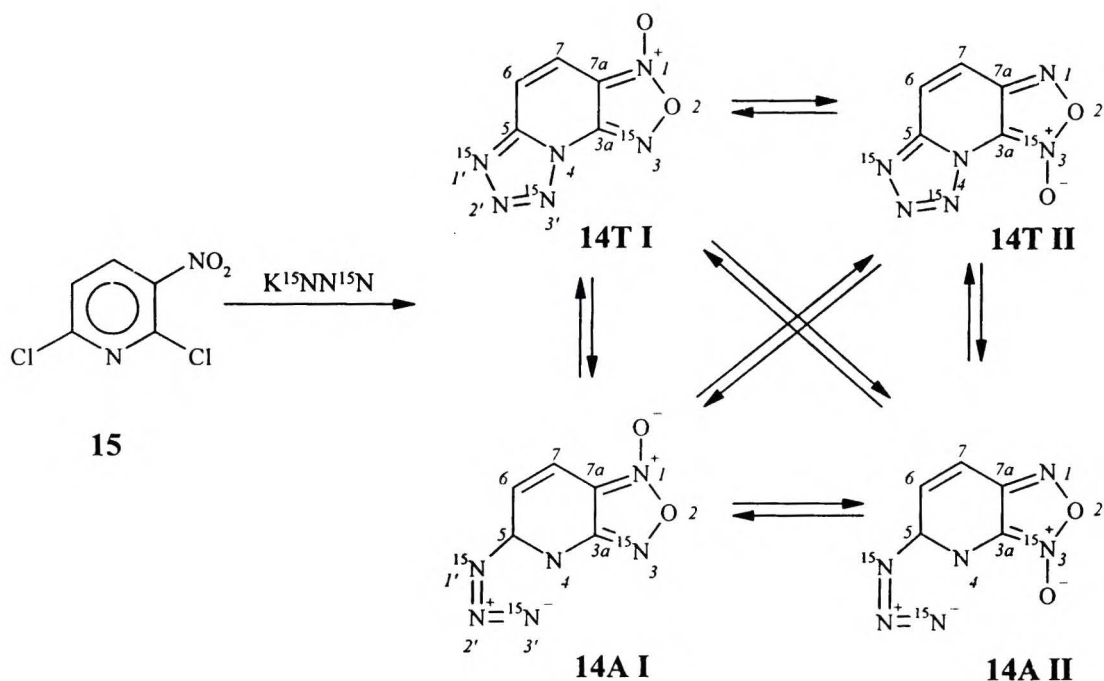
	5 I	5 II	8 I <sup>B</sup>	9 I <sup>C</sup>	9 II <sup>D</sup>	10 I	10 II	12 I <sup>E</sup>	12 II <sup>F</sup>	13 I	13 II
<b>H5</b>	8,99 <sup>A</sup>	8,80 <sup>A</sup>	----	8,82	8,62	8,91	8,73	8,70	8,59	8,84	8,71
<b>H6</b>	7,53 <sup>A</sup>	7,70 <sup>A</sup>	7,00	----	----	----	----	7,23	7,43	7,60	7,86
<b>H7</b>	8,16 <sup>A</sup>	8,39 <sup>A</sup>	7,32	7,80	8,03	8,38	8,60	----	----	----	----
<b>H5-H6</b>	3,80 <sup>A</sup>	3,75 <sup>A</sup>	----	----	----	----	----	4,03	3,96	4,34	4,29
<b>H6-H7</b>	9,05 <sup>A</sup>	9,25 <sup>A</sup>	9,35	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>H5-H7</b>	1,60 <sup>A</sup>	1,35 <sup>A</sup>	----	2,04	1,80	2,28	2,06	----	----	----	----
<b>C7a</b>	109,6 <sup>A</sup>	148,4	106,9	108,9	148,4	109,2	148,0	109,7	149,3	108,3	147,5
<b>C3a</b>	160,4 <sup>A</sup>	126,2	160,4	159,6	124,6	158,4	124,4	160,2	125,3	160,8	127,3
<b>C5</b>	161,7 <sup>A</sup>	157,3 <sup>A</sup>	167,7	164,5	160,0	160,9	156,3	161,0	156,9	160,8	156,2
<b>C6</b>	125,8 <sup>A</sup>	129,2 <sup>A</sup>	129,6	136,6	140,0	131,6	135,3	124,4	127,3	125,0	128,3
<b>C7</b>	123,3 <sup>A</sup>	127,7 <sup>A</sup>	119,7	119,0	123,8	121,0	125,3	137,1	139,8	131,2	134,8
<b>C7a-H6</b>	11,6	10,0	?	----	----	----	----	10,5	9,6	9,6	8,1
<b>C3a-H5</b>	15,4	16,4	----	15,2	16,4	15,1	*	15,6	16,6	16,5	17,9
<b>C3a-H7</b>	4,2	*	?	3,8	*	4,0	*	----	----	----	----
<b>C5-H5</b>	185,7	187,9	----	183,7	186,0	193,6	196,1	183,8	186,3	188,7	191,3
<b>C6-H6</b>	172,1	170,0	?	----	----	----	----	168,8	167,3	175,4	173,6
<b>C7-H7</b>	179,2	176,7	?	176,4	173,5	183,0	180,8	----	----	----	----
<b>C5-C6</b>	48,8	49,6	?	48,6	*	56,4	*	49,6	50,6	#	#
<b>C6-C7</b>	61,4	61,1	?	63,8	*	74,1	73,3	63,0	*	#	#
<b>C7-C7a</b>	64,1	62,4	?	64,8	*	66,2	*	64,1	*	#	#
<b>C7a-C3a</b>	65,5	G	?	G*	*	G	*	G	*	#	#
<b>N1</b>	-19,4	-4,4	-31,2	-20,7	-5,6	-20,2	-3,8	-18,6	-6,0	-17,8	-6,5
<b>N3</b>	-6,4	-20,0	-27,6	-7,4	-21,5	-5,0	-21,0	-7,5	-19,5	-7,3	-19,0
<b>N4</b>	-90,7	-98,0	-160,5	-91,3	-99,5	-86,1	-93,8	-98,6	-106,1	-94,5	-101,3
<b>N4-H5</b>	12,2	12,5	----	12,2	12,6	11,8	12,0	13,1	13,5	13,1	13,2
<b>Oexo</b>	403,0		?	405,0		410,0		409,0		#	
<b>O</b>	500,6		?	501,5		518,0		506,0		#	

A - przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR w acetonie według pracy [11], B - przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  NMR w  $\text{CDCl}_3$  [11],  $\delta(\text{NPPH}_3)$ : -255,6 ppm, C -  $\delta(\text{CH}_3)$ : ( $^1\text{H}$ ): 2,54 ppm, ( $^{13}\text{C}$ ): 19,0 ppm, D -  $\delta(\text{CH}_3)$ : ( $^1\text{H}$ ): 2,56 ppm, ( $^{13}\text{C}$ ): 19,2 ppm, E -  $\delta(\text{CH}_3)$ : ( $^1\text{H}$ ): 2,62 ppm, ( $^{13}\text{C}$ ): 15,5 ppm, F -  $\delta(\text{CH}_3)$ : ( $^1\text{H}$ ): 2,65 ppm, ( $^{13}\text{C}$ ): 15,4 ppm, ? - nie zmierzone ze względu na słabą rozpuszczalność związku, \* - nie określone ze względu na małe stężenie tej formy, # - nie zmierzone ze względu na rozkład związku, G - nie określone ze względu na brak tej stałej w widmie INADEQUATE

Dodatkowym potwierdzeniem przypisania sygnałów  $^{15}\text{N}$  NMR okazała się rejestracja tego typu widm dla znaczonych izotopem  $^{15}\text{N}$  związków **5** oraz **14**.



W wyniku reakcji 2-chloro-3-nitropyridyny ze znaczącym w skrajnych pozycjach, izotopem  $^{15}\text{N}$ , azydkiem potasowym otrzymałem mieszaninę znaczących w dwóch pozycjach izotopomerów **4**. Zawartość produktu reakcji zwykłego podstawienia nukleofilowego wynosiła 45% wag., natomiast 55% wag. stanowił produkt reakcji ANRORC [19, 20] (widmo  $^{15}\text{N}$  NMR związku **4** w dmsO). W wyniku przegrupowania powstała mieszanina dwóch pirydofuroksanów **5** (Rys. 7.6), w proporcji będącej konsekwencją powstałych w poprzedniej reakcji znaczących 8-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyn **4**.



Rys. 7.7. Schemat reakcji prowadzący do tetrazolopirydofuroksanu **14**.

Z kolei w reakcji podstawienia nukleofilowego atomów chloru w związku **15** (2,6-dichloro-3-nitropyridyna) grupami azydowymi, z wykorzystaniem znaczonego, jak poprzednio, azydki potasowego, powstał związek **14**, będący wspólnym ogniwem łączącym związki omówione w rozdziale 6 z furoksanami. Pochodna ta, przynajmniej teoretycznie może występować w 4 formach tautomerycznych (Rys. 7.7). Lowe-Ma *et al.* [11] stwierdzili wprawdzie, że związek **14**, w stosunkowo mało polarnych roztworach, występuje w postaci mieszaniny równowagowej ale tylko na podstawie widma IR (w  $\text{CDCl}_3$ ) przypisali mu jedynie zdolność do tautomerizacji tetrazol-azydek.

Rejestracja widm INVGATE  $^{15}\text{N}$  NMR dla mieszaniny znaczących pirydofuroksanów **5** (w niskiej temperaturze) oraz **14** (w temperaturze pokojowej) dała wyniki, które zaprezentowałem w Tabeli 7.4. Oba te związki wykazują różny typ równowagi. Pierwszy z nich (**5**), w obni-

zonej temperaturze, stanowi mieszaninę równowagową N1-/N3-tlenek, drugi zaś, jak wynika z analizy przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR znaczonego **14**, jest mieszaniną formy tetrazolowej (sygnały o większej intensywności) i azydkowej (sygnały o mniejszej intensywności) w postaci N1-tlenkowej.

**Tabela 7.4.** Wynik rejestracji widm  $^{15}\text{N}$  NMR (INVGATE) dla mieszaniny znaczonego związku **5** ( $t = -40^\circ\text{C}$ , w acetonie) oraz znaczonego **14** ( $t = 25^\circ\text{C}$ , w  $\text{CDCl}_3$ ).

	<b>5</b>	<b>14</b>
sygnały intensywne	-6,4; -90,7 (12,2)*	-28,6; -29,8; -57,0
sygnały o mniejszej intensywności	-20,0; -98,0 (12,5)*	-13,9; -136,7; -261,7

\* - stała sprzężenia  $^2\text{J}(^{15}\text{N}-^1\text{H})$

Dokładna analiza widma  $^{15}\text{N}$  NMR związku **5** znaczonego izotopem  $^{15}\text{N}$  (**Rys. 7.6**) pozwala nie tylko potwierdzić mechanizm według, którego przebiega reakcja podstawienia chloru w 2-chloro-3-nitropyridynie grupą azydkową a następnie termolizy nitrotetrazolopyridyny ale również umożliwia określenie stałej równowagi przegrupowania furoksanowego. Wyznaczona na podstawie integracji odpowiednich par sygnałów  $^{15}\text{N}$  (-6,4; -20,0 ppm oraz -90,7; -98,0 ppm) wartość wynosi 0,10 i jest zgodna z wartością wyznaczoną w pomiarach  $^1\text{H}$  NMR (**Tabela 7.6**).

**Tabela 7.5.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{17}\text{O}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^1\text{H}-^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$  (T = 300K) dla związku **14** (**Rys. 7.7**)

	$\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ )		$\delta$ (aceton)
	<b>A I</b>	<b>T I</b>	<b>T I</b>
<b>H6</b>	6,70 (9,30)	7,73	7,96*
<b>H7</b>	7,71 (9,30)	7,63	7,96*
<b>C7a</b>	107,5 (11,3)	107,0 (12,3)	109,1 (66,1; 74,4)
<b>C3a</b>	157,8 (4,4)	144,1 (5,3)	146,9 (74,4)
<b>C5</b>	162,9 (8,4)	149,9 (4,3, 10,7)	152,0 (70,4)
<b>C6</b>	120,6 (174,8)	116,1 (181,5)	117,5 (66,7; 70,4)
<b>C7</b>	124,7 (178,5)	119,3 (181,3)	120,6 (66,1; 66,7)
<b>N1</b>	§	-22,3	-23,9 <sup>#</sup>
<b>N3</b>	-13,9	-29,8	-30,0 <sup>#</sup>
<b>N4</b>	-140,4	-158,8	-155,5 <sup>#</sup>
<b>N1'</b>	-261,7	-57,0	-57,0 <sup>#</sup>
<b>N2'</b>	-146,7	+23,2	+20,5 <sup>#</sup>
<b>N3'</b>	-136,7	-28,6	-33,7 <sup>#</sup>
<b>O2</b>			502,0
<b>Oexo</b>			406,0

& - stałe sprzężenia w nawiasach, \* - sygnał zdegenerowany,

§ - brak sygnału w widmie  $^{15}\text{N}$  NMR (INVGATE),

# - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR w dmsO,

Dane w **Tabelach 7.4** oraz **7.5** dla związku **14** jednoznacznie potwierdzają istnienie tego związku w stanie równowagi tetrazolowo-azydkowej (charakterystyczny dla ugrupowania azydkowego sygnał -261,7 ppm pochodzący od jądra N1' oraz bardzo wąski w widmie  $^{14}\text{N}$  NMR sygnał azotu N2' formy azydkowej - **rozdział 6.1.2**). Jednocześnie analiza przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  NMR oraz wartość stałej sprzężenia  $^3\text{J}(\text{C7a-H6})$  jest podstawą stwierdzenia, że równowaga tetrazolowo-azydkowa zachodzi między formami N1-tlenkowymi tetrazolu i azydku. W przypadku **14**, jak wynika to z szeregu eksperymentów korelacyjnych  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  dla znaczonego i niezaczonego związku, sygnał -29,8 ppm (w  $\text{CDCl}_3$ ) oraz -30,0 ppm (w acetonie) powinien zostać przypisany atomowi N3. Ponadto otwarcie albo zamknięcie pierścienia tetrazolowego wpływa na ekranowanie jąder w ugrupowaniu furoksanowym. W formie azydkowej jądro N3 jest silniej ekranowane niż to samo jądro w formie tetrazolowej (**Tabela 7.5**).

**Tabela 7.6.** Stałe równowagi  $K^*$  przegrupowania pirydofuroksanów na podstawie integracji odpowiednich sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR (aceton,  $T = 233\text{K}$ ).

Związek	5	6	7	8 <sup>a</sup>	9	10	11	12	13 <sup>b</sup>	14
K	0,10	0,08	0,00	0,00	0,13	0,17	0,05	0,21	1,22	0,00

\* - jako stosunek integracji formy mniej rozpowszechnionej do bardziej rozpowszechnionej,  
 a - w  $\text{CDCl}_3$ , b - jako stosunek integracji formy bardziej rozpowszechnionej do mniej rozpowszechnionej, ponieważ formą dominującą jest N3-tlenek.

Wykorzystując stosunki integracji sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR formy mniej rozpowszechnionej do bardziej rozpowszechnionej określiłem wartość stałej równowagi przegrupowania furoksanowego N1-tlenek/N3-tlenek (**Tabela 7.6**).

Jak wynika z analizy widm  $^{13}\text{C}$  NMR (**Tabela 7.3**), wszystkim bardziej rozpowszechnionym tautomerom (z wyjątkiem związków nie ulegających przegrupowaniu w warunkach pomiarowych tj. **7**, **8**, **14** oraz związku **13**) należy przypisać struktury N1-tlenkowe (**I**) bowiem w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR przesunięcia chemiczne oraz stałe sprzężenia  $^3\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  dla jąder C3a i C7a mają wartości bardzo zbliżone do obserwowanych dla tych samych jąder w formie N1-tlenkowej „niedynamicznego” związku **7**. Tylko w przypadku związku **13** bardziej rozpowszechniona jest forma N3-tlenkowa, co wynika z analizy średnich różnic przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR odpowiednich jąder w obu formach tautomerycznych (**Tabela 7.7**). Najistotniejsze z nich, które pozwalają rozróżnić obie formy i jednocześnie wynikające z „migracji” tlenu funkcji N-tlenkowej, to wzrost ekranowania jąder H6, H7, C6, C7, N1 oraz N4 przy przejściu od formy **I**

do **II**. To dzięki tym różnicom stwierdziłem, że równowaga przegrupowania furoksanowego jest silnie przesunięta w stronę formy *N3*-tlenkowej w przypadku związku **13**.

**Tabela 7.7.** Różnice parametrów spektralnych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  NMR (przesunięcia chemiczne, stałe sprzężenia)\* pomiędzy formą *N1*- i *N3*-tlenkową.

	$\Delta(\delta_{\text{I}} - \delta_{\text{II}})$		$\Delta(J_{\text{I}} - J_{\text{II}})$
<b>H5</b>	<b>0,20</b>		
<b>H6</b>	<b>-0,18</b>	<b>H5-H6</b>	<b>0,05</b>
<b>H7</b>	<b>-0,23</b>	<b>H6-H7</b>	<b>-0,20</b>
<b>C7a</b>	<b>-39,0</b>	<b>H5-H7</b>	<b>+0,20</b>
<b>C3a</b>	<b>+34,3</b>		
<b>C5</b>	<b>+4,4</b>	<b>C5-H5</b>	<b>-2,5</b>
<b>C6</b>	<b>-3,3</b>	<b>C6-H6</b>	<b>+1,9</b>
<b>C7</b>	<b>-4,0</b>	<b>C7-H7</b>	<b>+2,5</b>
<b>N1</b>	<b>-14,1</b>		
<b>N3</b>	<b>+13,5</b>		
<b>N4</b>	<b>-7,5</b>		

\* - obliczone jako wartości średnie dla związków **5 - 6** oraz **9 - 12**.

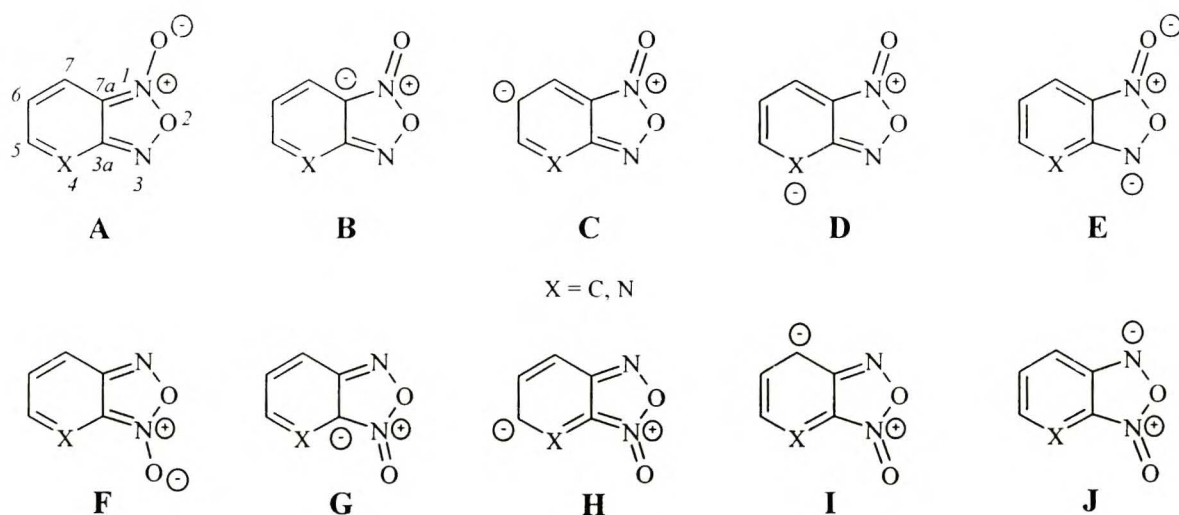
duże odwrócenie tendencji ekranowania jąder *N1* i *N3* formy *N1*-tlenkowej. W tym przypadku, jak już opisałem wcześniej, silniej ekranowane jest jądro *N3*.

Analizując dane w **Tabeli 7.6** stwierdziłem, że tylko w przypadku podstawienia atomem chloru w pozycji **7** (związek **13**) stała równowagi znacznie odbiega swoją wartością od wartości typowych dla pirydofuroksanu i jego pochodnych. Również związek **12** (grypa metylowa w pozycji **7**) wykazuje nieco większą wartość stałej  $K_{\text{III}}$ , natomiast związki **7**, **8** oraz **14** nie mają tendencji do przegrupowania w warunkach pomiarowych. Związek **14**, mający teoretycznie możliwość występowania w obu formach **I** i **II**, jest ogniwem łączącym związki omawianego tutaj typu i związki wykazujące równowagę tetrazolowo-azydkową, omówioną w **rozdziale 6**. Związek ten jednak w warunkach rejestracji widm NMR występuje w formie *N1*-tlenkowej, która, z kolei, istnieje w stanie równowagi tetrazol-azydek.

Wartości stałych równowagi tautomerizacji *N1*-/*N3*-tlenek odzwierciedlają zdolność podstawników do stabilizacji jednej bądź drugiej formy. Analizując struktury mezomeryczne (**Rys. 7.8**) stwierdziłem, że powinna istnieć zależność pomiędzy charakterem elektronowym podstawnika a wartością stałej równowagi. Sam pirydynowy atom azotu (*N4*) działa jak podstawnik silnie elektronoakceptorowy i dzięki takiej jego własności silnie stabilizuje formę *N1*-tlenkową (struktury **A - E**). Podstawniki elektronodonorowe w pozycjach **5** i **7** oraz elektronoak-

Różnica przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR między azotami *N1* i *N3* w związkach **5**, **6** i **9 - 13**, bez względu na formę, wynosi 12 - 16 ppm. Natomiast dla związków **7**, **8** i **14** z podstawnikami zawierającymi atom o dużej elektroujemności różnica ta ulega znacznemu obniżeniu i waha się od 4 do 8 ppm (**Tabela 7.4**). Ponadto dla związków z takimi podstawnikami następuje silny wzrost ekranowania jądra *N4* (o około 70 ppm) i *N3* (o około 10 - 20 ppm). Zamknięcie ugrupowania azydkowego, w związku **14A I**, do tetrazolu powoduje

ceptorowe w pozycji 6 pirydofuroksanu **5** powinny destabilizować formę *N3*-tlenkową i tak faktycznie dzieje się w roztworach. Na przykład dla pirydofuroksanów podstawionych w pozycji 6 charakter destabilizujący formę *N3*-tlenkową wzrasta w szeregu podstawników: Cl, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>. Dla 7-podstawionych pochodnych pirydofuroksanu dużą różnicę wartości stałych równowagi pomiędzy *N1*- i *N3*-tlenkiem można tłumaczyć z jednej strony efektem elektronowym podstawnika (chlor bardziej stabilizuje formę *N3*-tlenkową niż grupa metylowa), a z drugiej oddziaływaniem sterycznym pomiędzy podstawnikiem a „egzocyklicznym” atomem tlenu. Przyjmując, że grupa metylowa ma porównywalny rozmiar z atomem chloru można stwierdzić, że to efekt elektronowy ma decydujący wpływ na wartość stałej  $K_{I/II}$  w przypadku 7-podstawionych pochodnych. Dlatego dla pochodnej **13** równowaga *N1*-/*N3*-tlenek jest bardzo wyraźnie przesunięta w kierunku formy *N3*-tlenkowej (**II**). Grupa metoksyłowa (**7**) oraz trifenylofosfazyłowa (**8**) w pozycji 5 działają na tyle silnie elektronodonorowo (struktura **H**), że w roztworach obserwowałem jedynie obecność formy *N1*-tlenkowej (**I**).



**Rys. 7.8.** Struktury mezomeryczne dla skondensowanych furoksanów.

Jak wspominałem wcześniej (w tym rozdziale) obliczone parametry geometryczne (długości wiązań, kąty pomiędzy wiązaniami i kąty torsyjne), dla obu form tautomerycznych badanych związków, zgadzają się dość dobrze z otrzymanymi z badań krystalograficznych dla związku **7** (wyjątek stanowi wiązanie N1-O2 w formach *N1*-tlenkowych). Dla tak zoptymalizowanych cząsteczek policzyłem wartości całkowitej energii SCF. Zbyt małe zróżnicowanie różnic energii SCF pomiędzy oboma tautomerami badanych związków (**Tabela 7.8**) nie znajduje swojego odbicia w zróżnicowaniu stałych równowagi  $K_{I/II}$ .

**Tabela 7.8.** Różnice całkowitej energii SCF pomiędzy formą N1-tlenkową i N3-tlenkową dla związków 5 - 14.

	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>różnica energii SCF [kJ/mol]</b>	-11,9	-9,0	-28,0	-40,6	-15,5
	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
<b>różnica energii SCF [kJ/mol]</b>	-9,0	-10,5	-3,7	+4,1	-33,0 <sup>A</sup> / -19,0 <sup>B</sup>

A - dla formy tetrazolowej, B - dla formy azydkowej.

W przypadku badanych związków można zauważyć, że jeśli różnica energii SCF jest ujemna to formą istniejącą w przewodzie jest N1-tlenek (I), zaś jeśli różnica SCF jest dodatnia to przeważa forma N3-tlenkowa (II). W skrajnych przypadkach, jeśli różnica ta jest mniejsza niż -20 kJ/mol, to w roztworach nie powinno się obserwować obecności formy N3-tlenkowej.

**Tabela 7.9.** Gęstości elektronowe na wybranych atomach w formach N1- i N3-tlenkowych (obliczone *ab initio*) pochodnych pirydofuroksanu (Rys. 7.2).

	R	Ładunek atomowy [au]			
		N1	Oexo	N3	N4
<b>5 I</b>	H	0,678	-0,577	-0,195	-0,284
<b>5 II</b>		-0,212	-0,559	0,666	-0,234
<b>6 I</b>	5-CH <sub>3</sub>	0,681	-0,579	-0,203	-0,298
<b>6 II</b>		-0,207	-0,573	0,660	-0,250
<b>7 I</b>	5-OCH <sub>3</sub>	0,685	-0,580	-0,213	-0,394
<b>7 II</b>		-0,100	-0,600	0,634	-0,360
<b>8 I</b>	5-NPPh <sub>3</sub>	0,685	-0,596	-0,242	-0,487
<b>8 II</b>		-0,185	-0,634	0,606	-0,448
<b>9 I</b>	6-CH <sub>3</sub>	0,670	0,589	-0,188	-0,273
<b>9 II</b>		-0,222	-0,559	0,670	-0,229
<b>10 I</b>	6-Cl	0,674	-0,574	-0,187	-0,272
<b>10 II</b>		-0,213	-0,549	0,672	-0,222
<b>11 I</b>	6-NO <sub>2</sub>	0,687	-0,553	-0,185	-0,262
<b>11 II</b>		-0,200	-0,530	0,654	-0,210
<b>12 I</b>	7-CH <sub>3</sub>	0,676	-0,581	-0,193	-0,298
<b>12 II</b>		-0,210	-0,563	0,666	-0,246
<b>13 I</b>	7-Cl	0,689	-0,549	-0,196	-0,288
<b>13 II</b>		-0,196	-0,552	0,668	-0,236
<b>14T I*</b>	5-N <sub>3</sub>	0,687	-0,559	-0,189	0,123
<b>14T II*</b>		-0,163	-0,575	0,644	0,154
<b>14A I*</b>	5-N <sub>3</sub>	0,685	-0,580	-0,217	-0,410
<b>14A II*</b>		-0,191	-0,593	0,636	-0,362

\* - ładunek na atomie N1' w formie I: -0,285, w formie II: -0,275, forma A I jest trwalsza od T I o 11,3 kJ/mol, zaś forma A II o 25 kJ/mol od T II.

W przeciwieństwie do równowagi typu omawianego w **rozdziale 6**, stałe równowagi przegrupowania furoksanowego nie są zależne od polarności rozpuszczalnika i tylko w granicach błędu wynikającego z integracji sygnałów  $^1\text{H}$  NMR obu form zależą od temperatury. Dla pirydo-furoksanu **5**, stałe równowagi  $K_{\text{I/II}}$  w roztworach w chlorku metylenu, chloroformie oraz acetonie w temperaturze 233K mają tę samą wartość, która wynosi 0,10. Wzrost temperatury od 233K do 269K dla związku **5** powoduje jedynie poszerzenie sygnałów, wynikające z przyspieszenia wymiany, ale wartości stałej  $K_{\text{I/II}}$  nie ulegają zmianie.

Istotnym wydawało się zbadanie zachowania się pirydofuroksanów **5 - 14** w środowisku kwaśnym. Z obliczonego *ab initio* rozkładu gęstości elektronowej wynika, że największy ładunek ujemny skupiony jest na „egzocyklicznym” atomie tlenu oraz pirydynowym atomie azotu, podczas gdy najmniejsza gęstość elektronowa istnieje na atomie N1 (**Tabela 7.9**). Na podstawie tych danych można przypuszczać, że pirydofuroksan oraz jego pochodne, powinny ulegać protonowaniu albo na „egzocyklicznym” atomie tlenu albo na pirydynowym atomie azotu. Rejestracja widm NMR dla wybranych związków z tej grupy, rozpuszczonych w TFA, pozwala stwierdzić, że w roztworach kwasowych następuje stabilizacja jednej z form (**I**) albo (**II**) a zastosowanie do badań metody rezonansu jądrowego  $^{15}\text{N}$  umożliwia rozstrzygnięcie pomiędzy potencjalnie możliwymi miejscami protonowania.

Analiza struktur mezomerycznych (**Rys. 7.8**) prowadzi do wniosku, że oddziaływanie protonu z wolną parą elektronową na atomie N4 powinno stabilizować formę *N1*-tlenkową (struktura **D**). W roztworach badanych związków w TFA, występuje faktycznie tylko jedna forma, o czym świadczy pojedynczy zestaw sygnałów w widmach NMR (**Tabela 7.10**). Do podobnego wniosku prowadzi analiza widm NMR soli *N*-etylowych pirydofuroksanu (**16**) i 7-metylo-pirydofuroksanu (**17**) (**Tabela 7.10, Rys. 7.9**). Silny wzrost ekranowania jądra N4 (o około 80 - 110 ppm) stał się podstawą stwierdzenia, że atom azotu N4 istotnie jest najbardziej prawdopodobnym miejscem protonowania i alkilowania pirydofuroksanów. Porównanie parametrów spektralnych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  dla wybranych pirydofuroksanów w acetonie z tymi w TFA pozwala zauważyć, że po protonowaniu, podobnie jak po alkilowaniu, następuje silny wzrost ekranowania jąder C3a i N3 (o około 10 ppm) oraz osłabienie ekranowania jądra C7 o około 10 ppm. Wartość tych zmian jest jednak zależna od temperatury pomiaru. W temperaturze 263K ekranowanie jądra atomu azotu N4 jest silniejsze co świadczy o tym, że atom ten jest „silniej” protonowany niż w temperaturze 300K. Wyznacznikiem mocy oddziaływania kwasowego protonu z azotem pirydynowym pirydofuroksanu jest również zmiana ekranowania jąder C7 i N3. W niższej temperaturze oddziaływanie proton - azot N4 jest silniejsze i to ono wywołuje efekty wzrostu ekranowa-

nia jąder C7 i N3 (Tabela 7.10). Tylko w przypadku związków **7** oraz **10**, odpowiednio z grupą OCH<sub>3</sub> w pozycji 5 oraz atomem chloru w pozycji 6, obserwowałem znacznie słabszy wzrost ekranowania po rozpuszczeniu tych związków w TFA. Wprawdzie z obliczeń (Tabela 7.9) nie wynika obniżenie gęstości elektronowej (a wręcz jej wzrost dla związku **7**) ale w rzeczywistości

**Tabela 7.10.** Parametry spektralne <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N NMR (w TFA) niektórych pochodnych pirydofuroksanu, (T = 263K) oraz soli *N*-etylowych **16** i **17** (w acetonie, T = 263K).

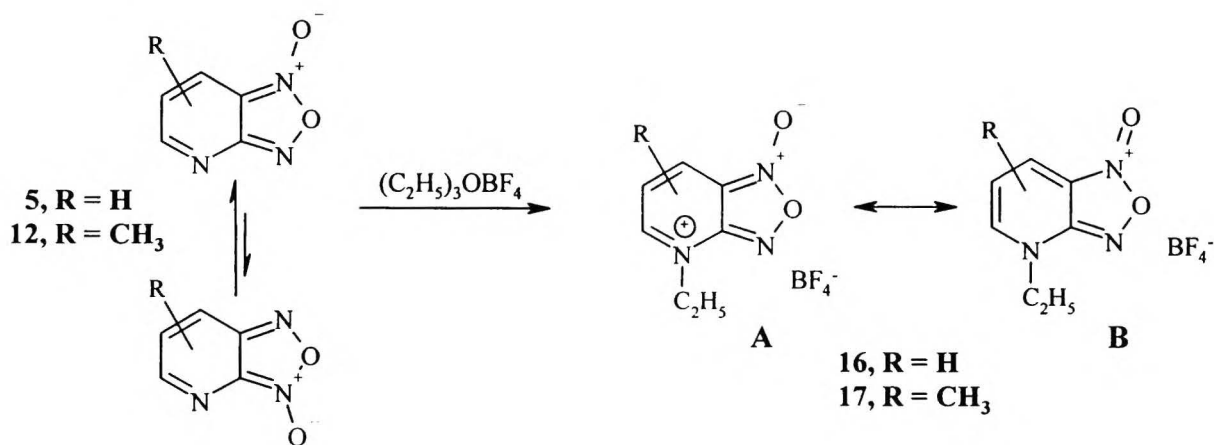
	<b>5</b> <sup>A</sup>	<b>5</b> <sup>*</sup>	<b>16</b> <sup>B</sup>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>17</b> <sup>C</sup>
<b>H5</b>	8,54	8,56	9,78	-----	8,46	8,02	8,44	9,50
<b>H6</b>	7,00	7,04	8,11	6,42	-----	-----	6,92	7,87
<b>H7</b>	7,80	7,81	9,11	7,30	7,59	7,15	-----	-----
<b>CH<sub>3</sub></b>	-----	-----	-----	3,66	2,00	-----	2,29	2,92
<b>H5-H6</b>	4,75	4,63	5,36	-----	-----	-----	5,42	5,50
<b>H6-H7</b>	8,90	9,05	8,90	9,50	-----	-----	-----	-----
<b>C7a</b>	110,9	111,0	114,1	109,1	110,9	109,6	112,2	114,4
<b>C3a</b>	151,5	152,7	150,9	157,3	150,7	155,2	147,8	150,7
<b>C5</b>	158,8	159,0	161,4	169,7	161,1	160,7	155,3	159,2
<b>C6</b>	123,6	123,1	125,1	121,8	136,4	132,6	121,8	123,7
<b>C7</b>	132,3	129,7	136,5	124,9	129,0	122,1	157,6	154,5
<b>CH<sub>3</sub></b>	-----	-----	-----	56,7	17,3	-----	16,5	17,4
<b>N1</b>	-18,2		-17,2	-31,9	-21,2	-23,1	-17,6	#
<b>N3</b>	-17,0	-13,6	#	-30,0	#	#	-21,7	#
<b>N4</b>	-177,4	-150,5	-188,9	-191,9	-173,6	-116,1	-212,0	-196,5

A - stałe sprzężenia <sup>1</sup>J(<sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C): C7a-C3a: 71,2 Hz, C7a-C7: 65,1 Hz, C7-C6: 58,4 Hz, C6-C5: 53,6 Hz, B - δ (<sup>1</sup>H NMR): CH<sub>3</sub>: 1,83 ppm, CH<sub>2</sub>: 5,09 ppm, δ (<sup>13</sup>C NMR): CH<sub>3</sub>: 13,7 ppm, CH<sub>2</sub>: 53,2 ppm, C - δ (<sup>1</sup>H NMR): CH<sub>3</sub>: 1,74 ppm, CH<sub>2</sub>: 4,96 ppm, δ (<sup>13</sup>C NMR): CH<sub>3</sub>: 13,7 ppm, CH<sub>2</sub>: 52,1 ppm, \* - pomiar w temperaturze 300K dla związku znaczonego w pozycjach N3 i N4 izotopem <sup>15</sup>N, # - brak sygnału w eksperymencie korelacyjnym <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H GHMBC.

oddziaływanie kwasu z pirydynowym atomem azotu jest, dla związków **7** i **10**, dużo słabsze niż w pozostałych przypadkach. Potwierdzeniem tego faktu są niewielkie, raczej wynikające z efektów rozpuszczalnikowych niż z protonowania, zmiany ekranowania jąder C7 i C3a.

Bardzo interesujące było określenie struktury protonowanych albo alkilowanych pirydofuroksanów (Rys. 7.9). W tym celu dla związku **5** w TFA, wykonałem eksperyment INADEQUATE, pozwalający wyznaczyć stałe sprzężenia <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C. Porównanie odpowiednich wartości stałych (w acetonie i TFA) prowadzi do wniosku, że protonowanie powoduje wzrost stałych sprzężenia C5-C6, C7-C7a i C7a-C3 oraz obniżenie tej wartości dla stałej C6-C7. Oznacza to, że lokalizacja wiązań w strukturze **16A** zostaje zachwiana i jako bardziej prawdopodobną strukturę protonowanego pirydofuroksanu (lepiej odpowiadającą danym eksperymentalnym) należy przyjąć strukturę **16B** (Rys. 7.9).





Rys. 7.9. Schemat reakcji alkilowania pyridofuroksanów wraz ze strukturami soli *N*-etylowych.

Tabela 7.11. Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  i  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$  (w dmso) dla 2-amino-3-nitropyridyny (**2**), 2-nitro-3-aminopyridyny (**3**) oraz 8-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pyridyny (**4**) - prekursorów pyridofuroksanu **5**.

	<b>2</b> <sup>A</sup>	<b>3</b> <sup>A</sup>	<b>4</b> <sup>B</sup>
H5	8,47	7,87	9,77
H6	6,83	7,55	7,70
H7	8,44	7,62	8,90
H5-H6	4,43	3,89	6,80
H6-H7	8,36	8,48	7,56
H5-H7	1,63	1,16	0,80
C7a	126,8	141,3	135,7
C3a	153,7	139,7	143,2
C5	156,0	135,5	132,9
C6	112,4	130,3	116,2
C7	134,7	128,7	132,0
N1	-9,7	-306,8	-19,9
N3	-291,5	-7,9	-67,3
N4	-99,3	-80,8	-122,9
C3a-C7a	71,2	76,2	*
C7a-C7	67,8	55,8	71,9
C7-C6	56,0	59,5	52,8
C6-C5	51,4	50,5	65,5
C5-H5	178,8	186,5	197,5
C6-H6	171,1	165,1	177,7
C7-H7	167,6	166,4	174,2

A - przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^1\text{J}(^1\text{H}-^1\text{H})$  i  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  (w dmso) z pracy [21],

B - przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR: NA: +20,7,

NB: -30,0 ppm (Rys. 7.2), \* - nie określone ze względu na brak sygnału w widmie INADEQUATE.

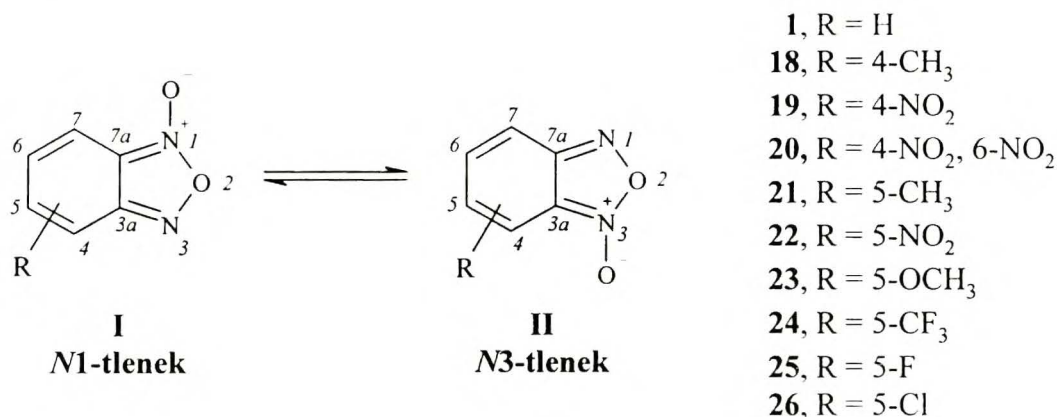
Na koniec chciałbym zwrócić uwagę na różnice parametrów spektralnych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR (przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia) pomiędzy badanymi związkami a ich prekursorami (Tabela 7.11). Oksydacyjna cyklizacja aminonitropyridyn **2** bądź **3**, jak wynika ze struktur schematycznie zaprezentowanych na Rys. 7.2, związana jest z drastyczną zmianą gęstości elektronowej i lokalizacji wiązań w powstającej cząsteczce **5**. Choć nie ma bezpośredniej, prostej korelacji pomiędzy ładunkiem atomowym a przesunięciami chemicznymi to zmiany gęstości elektronowej wywołują znaczne zmiany wartości większości parametrów spektralnych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR. Szczególnie wyraźnie widać to w przypadku wartości stałych sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$ . Obniżenie jej dla stałej

C5-C6 oraz wzrost stałej C6-C7 (pomiędzy związkami **2 - 3** i **5**) dowodzi lokalizacji wiązań i tworzenia struktury chinoidowej. Powstawanie pirydofuroksanu **5** z jego prekursorów, w zależności od formy, jest związane ze zmianami ekranowania jąder  $^{13}\text{C}$ , ale również a właściwie przede wszystkim, jąder  $^{15}\text{N}$ . I tak dla formy N1-tlenkowej (**I**) pomiędzy **2 - 3** a pirydofuroksanem **5** następuje wzrost ekranowania jąder C7 i C7a oraz osłabienie ekranowania jąder C3a, C5 oraz C6, podczas gdy dla formy N3-tlenkowej (**II**) wzrost ekranowania jąder C3a, C7 i osłabienie ekranowania C7a oraz C6. Najbardziej zmieniają swoje wartości przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR, ponieważ z różnego typu podstawników (grupa  $\text{NO}_2$  i  $\text{NH}_2$ ) powstaje ugrupowanie (furoksanowe) zawierające atomy zbliżone charakterem do grupy nitrowej. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w bardzo silnym osłabieniu ekranowania jądra atomu azotu, który pierwotnie istniał w postaci grupy aminowej. Utworzenie struktury furoksanowej ma natomiast niewielki wpływ na przesunięcie chemiczne jądra atomu azotu pirydynowego N4 a zmiany ekranowania wahają się w zakresie 10 - 30 ppm. W przypadku związku **4**, który w warunkach termolizy traci cząsteczkę azotu i przegrupowuje się do pirydofuroksanu **5**, zmiany parametrów spektralnych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR są jeszcze silniejsze. Następuje więc wzrost ekranowania jąder C7 i C7a natomiast silnemu odsłanianiu ulegają jądra C3a, C5 i C6. To, że jedna struktura chinoidowa przechodzi w drugą (**Rys. 7.2**) pociąga za sobą istotne zmiany stałych sprzężenia  $^1\text{J}(^{13}\text{C}-^{13}\text{C})$  i dowodzi zmiany lokalizacji wiązań podwójnych. Poza tym tworzenie struktury furoksanowej powoduje bardzo znaczące zmiany ekranowania jąder azotu, związane z przeorganizowaniem struktury (**Tabela 7.11**).

## 7.2 POCHODNE N-TLENKU BENZOFURAZANU

Podobnie, jak opisane w poprzednim rozdziale pochodne N-tlenku pirydofurazanu, benzofuroksan **1** (**Rys. 7.1**) i jego pochodne wykazują zdolność do przegrupowania typu furoksanowego. Na podstawie widm  $^1\text{H}$  NMR, w szeregu wcześniejszych prac, określono stałe równowagi tego przegrupowania (na podstawie stosunku integracji sygnałów protonowych jednej formy do drugiej) dla pochodnych benzofuroksanu [4]. Ze względu na to, iż w literaturze naukowej nie ma zbyt wiele danych spektralnych NMR a szczególnie takich z wykorzystaniem rezonansu węglowego i azotowego postanowiłem uzupełnić tę lukę. Do badań wybrałem pochodne z podstawnikami w pozycji 4 (**18 - 20**) oraz w pozycji 5 (**21 - 26**) (**Rys. 7.10**).

Benzofuroksan w temperaturze pokojowej występuje w stanie szybkiej wymiany pomiędzy pozycjami **I** oraz **II** (Rys. 7.10) i dopiero jej obniżenie powoduje zahamowanie tego procesu. Jednak ze względu na symetrię obserwowałem sygnały tylko jednej formy. Wprowadzenie do cząsteczki benzofuroksanu **I** podstawników w pozycje 4, 5, 6 albo 7, w większości przypadków powoduje to, że w widmach wielojądrowego rezonansu magnetycznego (w obniżonej temperaturze) obserwuje się dwa zestawy sygnałów pochodzące od obu struktur przegrupowania furoksanowego **I** i **II** związków **21** - **26** (Rys. 7.10).



Rys.7.10. Badane pochodne *N*-tlenku benzofurazanu.

Tylko dla pochodnych **19** i **20** w widmach <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C oraz <sup>15</sup>N NMR występował jeden zestaw sygnałów, bez względu na temperaturę, co świadczy o tym, że nie mają one tendencji do ulegania omawianemu przegrupowaniu. Rozróżnienia pomiędzy oboma tautomerami **I** i **II** dokonałem na podstawie założeń poczynionych wcześniej [4].

Otóż z rozważań struktur mezomerycznych (Rys. 7.8, rozdział 7.1) oraz prac Harrisa *et al.* [22] i Boultona *et al.* [23] wiadomo, że w obecności grupy metoksyowej (**23**) preferowana jest forma *N1*-tlenkowa (**I**), podczas gdy wprowadzenie grupy nitrowej (**22**) powoduje przesunięcie równowagi w stronę formy *N3*-tlenkowej (**II**). Dla tych dwóch pochodnych przeprowadziłem szereg eksperymentów NMR (korelacje <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H, <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H, selektywne transfery polaryzacji z wybranego protonu) i wykorzystując dodatkowo dane z Tabeli 7.7 przypisałem zestawy sygnałów w widmach <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C i <sup>15</sup>N NMR odpowiednim jądrom (Tabela 7.12). Jako przykład przedstawię przypisanie sygnałów dla pochodnych **22**.

Przypisanie sygnałów w widmach protonowych dla obu form związku **22** zaczerpnąłem z pracy Harrisa *et al.* [22]. Wykorzystując eksperymenty <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H oraz <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H GHMBC, odpowiednim zestawom sygnałów protonowych przypisałem stosowne sygnały w obu typach widm. I tak sygnały <sup>1</sup>H NMR formy mniej rozpowszechnionej związku **22** (8,94; 8,08;

7,86 ppm) korelowały z sygnałami  $^{13}\text{C}$  NMR: 115,1; 116,0; 117,1; 123,4; 151,6 oraz 152,3 ppm. Pozostałe sygnały w widmie protonowym (Tabela 7.12) korelowały z sygnałami  $^{13}\text{C}$  NMR: 113,6; 114,5; 120,4; 127,3; 147,8 i 152,8 ppm. Na podstawie różnic przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR między oboma formami tautomerycznymi pirydofuroksanów (Tabela 7.7), mniej rozpowszechnionej formie związku **22** przypisałem strukturę N1-tlenkową (I). Potwierdzeniem poprawnego przypisania struktur obu zestawom sygnałów, rozróżnionym w widmie korelacyjnym, była zgodność multipletowości i stałych sprzężenia  $^3J(^{13}\text{C}-^1\text{H})$  dla jąder C7a oraz C3a obu form 5-nitrobenzofuroksanu (**22**) w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR z nieodsprzężonymi protonami. Z kolei korelacja GHMBC  $^{15}\text{N}-^1\text{H}$  dała odpowiednie piki korelacyjne i na tej podstawie dokonałem rozróżnienia zestawów sygnałów  $^{15}\text{N}$  NMR opisujących obydwie formy związku **22**.

**Tabela 7.12.** Parametry spektralne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR (przesunięcia chemiczne, stałe sprzężenia) obu form 5-nitro- (**22**) i 5-metoksy- (**23**) benzofuroksanów.

	<b>22 I</b>	<b>22 II</b>	<b>23 I</b>	<b>23 II</b>
<b>H4</b>	8,94	8,68	6,90	6,57
<b>H6</b>	8,08	8,27	7,02	7,21
<b>H7</b>	7,86	8,09	7,42	7,68
<b>CH<sub>3</sub></b>	-----	-----	3,98	3,98
<b>H6-H7</b>	9,70	9,90	9,60	9,75
<b>H4-H6</b>	1,84	2,00	2,02	2,08
<b>C7a</b>	115,1	152,8	112,4	151,8
<b>C3a</b>	152,3	114,5	154,7	115,1
<b>C4</b>	117,1	113,6	92,1	87,3
<b>C5</b>	151,6	147,8	163,3	160,6
<b>C6</b>	123,4	127,3	127,4	131,0
<b>C7</b>	116,0	120,4	114,5	119,7
<b>CH<sub>3</sub></b>	-----	-----	56,7	56,8
<b>C7a-H6</b>	11,5	10,9	12,5	9,4
<b>C7a-H4</b>	6,0	4,4	5,9	4,4
<b>C3a-H7</b>	5,3	6,3	5,2	8,2
<b>C4-H4</b>	179,7	181,5	170,0	173,4
<b>C6-H6</b>	174,7	*	168,0	166,1
<b>C7-H7</b>	178,9	175,1	176,2	174,0
<b>N1</b>	-16,6	-5,7	-24,1	-7,0
<b>N3</b>	+0,8	-18,3	-14,4	-22,7
<b>NO<sub>2</sub></b>	-16,4	-16,8	-----	-----
<b>O<sub>exo</sub></b>		415,3	369,7	372,7
<b>O2</b>		532,7	498,4	504,3
<b>NO<sub>2</sub>/OCH<sub>3</sub></b>		582,0	72,8	72,8

\* - przypisanie sygnałów  $^{17}\text{O}$  NMR przez analogię do dokonanego w rozdziale 7.1

Podobny tok postępowania zastosowałem dla wszystkich związków tej grupy i na tej podstawie przypisałem odpowiednim zestawom sygnałów odpowiednie formy N-tlenkowe. Ponie-

waż przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  NMR badanych związków są opisane w literaturze, w **Tabeli 7.13** postawiłem zamieścić tylko przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR obu form tautomerycznych. Dla porównania przedstawiłem również przesunięcia chemiczne niepodstawionego benzofuroksanu **1**. Analizując dane w **Tabeli 7.13** stwierdziłem, że wartości przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR pomiędzy oboma formami w związkach **18**, **21** oraz **24** - **26** są do siebie bardzo podobne a jedyne różnice w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR, które obserwowałem dla jąder C4 albo C5 wynikają z efektu podstawnikowego na ich ekranowanie [24].

**Tabela 7.13.** Przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR (w acetonie, T = 233K) obu form związków **18** - **26**.

	<b>1</b> <sup>A</sup>	<b>18 I</b>	<b>18 II</b>	<b>19 I</b> <sup>B</sup>	<b>20 I</b> <sup>C</sup>	<b>21 I</b>	<b>21 II</b>
<b>C7a</b>	114,7	114,6	153,9	116,6	116,6	113,8	152,9
<b>C3a</b>	153,4	154,1	114,6	145,4	144,9	153,9	114,6
<b>C4</b>	118,3	128,9	125,7	136,5	136,6	115,2	110,1
<b>C5</b>	133,8	131,6	128,5	133,3	126,5	144,7	141,3
<b>C6</b>	130,2	130,4	133,7	127,8	144,7	133,4	137,1
<b>C7</b>	113,3	110,5	115,5	121,8	120,8	112,7	117,8
<b>CH<sub>3</sub></b>	-----	15,6	15,7	-----	-----	22,0	21,7
<b>N1</b>	-20,2	-20,3	-8,9	-19,8	-17,5	-21,9	-7,1
<b>N3</b>	-6,7	-8,5	-19,5	-5,5	-5,7	-9,5	-21,7
<b>4-NO<sub>2</sub></b>	-----	-----	-----	-17,9	-22,0	-----	-----
<b>6-NO<sub>2</sub></b>	-----	-----	-----	-----	-19,7	-----	-----
<b>Oexo</b>	390,0	389,7		406,4	433,4	386,0	
<b>O2</b>	502,0	509,1		518,4	531,2	509,0	
<b>4-NO<sub>2</sub></b>	-----	-----		589,4	592,0	-----	
<b>6-NO<sub>2</sub></b>	-----	-----		-----	577,0	-----	
	<b>24 I</b> <sup>D</sup>	<b>24 II</b> <sup>E</sup>	<b>25 I</b> <sup>F</sup>	<b>25 II</b> <sup>G</sup>	<b>26 I</b>	<b>26 II</b>	
<b>C7a</b>	114,8	152,9	113,3	151,7	113,7	152,0	
<b>C3a</b>	152,1	114,0	153,4	114,6	153,2	114,8	
<b>C4</b>	118,2	113,8	100,8	96,5	116,9	112,2	
<b>C5</b>	134,6	130,5	164,8	161,9	139,1	135,0	
<b>C6</b>	125,1	129,0	123,1	126,8	131,5	135,2	
<b>C7</b>	116,1	120,8	116,6	121,5	115,5	120,3	
<b>N1</b>	-19,1	-6,3	-21,9	-5,5	-21,5	-6,6	
<b>N3</b>	-2,5	-19,1	-10,3	-20,2	-9,8	-22,3	

A -  $\delta(^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N})$  NMR odpowiednio z prac [22,13,25], B -  $\delta^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR według [25], w dmsO, T = 303K, C -  $\delta^{15}\text{N}$  NMR na podstawie eksperymentu GHMBC  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  w dmsO, T = 303K, błędne przypisanie według [25], D -  $\delta(\text{CF}_3)$ : 123,4 ppm,  $J(^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F})$ : C4-F: 5,4 Hz,  $\text{CF}_3$ -F: 271,9 Hz, C5-F: 33,1 Hz, C6-F: 2,6 Hz, E -  $\delta(\text{CF}_3)$ : 123,4 ppm,  $J(^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F})$ : C4-F: 5,7 Hz,  $\text{CF}_3$ -F: 271,9 Hz, C5-F: 33,5 Hz, C6-F: 2,6 Hz, F -  $J(^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F})$ : C4-F: 27,6 Hz, C7-F: 11,4 Hz, C6-F: 33,2 Hz, C5-F: 255,5 Hz, C3a-F: 14,1 Hz;  $J(^{15}\text{N}$ - $^{19}\text{F})$ : N3-F: 7,1 Hz, N1-F: 1,2 Hz; G -  $J(^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F})$ : C4-F: 30,3 Hz, C7-F: 9,8 Hz, C6-F: 32,4 Hz, C5-F: 255,9 Hz;  $J(^{15}\text{N}$ - $^{19}\text{F})$ : N3-F: 7,7 Hz.

Wpływ podstawników na ekranowanie jąder azotu ugrupowania furoksanowego jest bardzo mały a przesunięcia chemiczne par jąder N1 i N3 mają wartości bardzo zbliżone do tych obserwowanych dla macierzystego benzofuroksanu **1**.

Stosując równanie opracowane przeze mnie w **rozdziale 7.1**, które wiąże wartości eksperymentalne przesunięć chemicznych  $^{17}\text{O}$  NMR i obliczone *ab initio* stałe ekranowania  $^{17}\text{O}$  [16] dla szeregu związków mezojonowych, oraz obliczone *ab initio* ekranowanie jąder  $^{17}\text{O}$  w badanych układach (**Tabela 7.14**), przypisałem sygnały rezonansu tlenowego różnego typu jądrum tlenu.

**Tabela 7.14.** Obliczone *ab initio* absolutne stałe ekranowania  $^{17}\text{O}$  oraz przesunięcia chemiczne  $^{17}\text{O}^*$  NMR wybranych podstawionych benzofuroksanów.

	19 I		20 I		22 I		22 II	
	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$
<b>Oexo</b>	-85,8	422,2	-101,9	439,3	-72,3	408,0	-108,9	446,7
<b>O2</b>	-160,7	501,6	-180,5	522,6	-179,3	521,4	-163,2	504,3
<b>O (4-NO<sub>2</sub>)</b>	-254,1	600,6	-256,9	603,6	-249,1	595,4	-240,0	585,7
<b>O (6-NO<sub>2</sub>)</b>			-240,3	586,0				
	23 I		23 II		26 I		26 II	
	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$	$\sigma$	$\delta_{\text{oblicz.}}$
<b>Oexo</b>	-51,3	385,7	-17,5	350,0	-64,5	400,0	-57,2	392,0
<b>O2</b>	-139,7	480,0	-146,1	486,2	-162,5	504,0	-164,3	505,5
<b>O (OCH<sub>3</sub>)</b>	248,4	68,0	257,8	58,0				

\* - przeliczone według równania:  $\delta_{\text{oblicz.}} = -1,06 \cdot \sigma_{\text{oblicz.}} + 331,1$  dla pirydofuroksanu i jego pochodnych (rozdział 7.1).

W przypadku związku **23** z grupą metoksyową proces wymiany jest na tyle powolny, że pozwala to zaobserwować w widmach  $^{17}\text{O}$  NMR dwie pary sygnałów, pochodzących odpowiednio od egzocyklicznego i mostkowego jądra atomu tlenu (**Tabela 7.12**), już w temperaturze 273K.

Na podstawie integracji odpowiednich sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR, w temperaturze 233K określiłem wartości stałych równowagi N1-/N3-tlenek dla związków **18 - 19** i **21 - 26**. Przytoczyłem je tutaj aby porównać wpływ podstawników na wartości stałych równowagi omawianego typu z różnicami energii SCF (obliczonymi jako różnica energii SCF formy N1-tlenkowej i N3-tlenkowej) obu form tautomerycznych dla wszystkich badanych związków (**Tabela 7.15**).

Wszystkie związki z wyjątkiem 4-nitro- (**19**) oraz 4,6-dinitro- (**20**) pochodnej wykazują w temperaturze pokojowej wymianę pomiędzy formą N1- (**I**) i N3-tlenkową (**II**), o czym świadczy silne poszerzenie sygnałów rezonansowych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR. Rozważając struktury mezome-

ryczne dla benzofuroksanu (**Rys. 7.8**) doszedłem do wniosku, że grupa nitrowa w pozycjach 4 oraz 4 i 6, ze względu na charakter elektronowy jak również przestrzenny, powinna powodować przesunięcie równowagi w kierunku formy N1-tlenkowej (**I**) (struktury **C** i **D**, na **Rys. 7.8**). Równocześnie obecność grupy metylowej w pozycji 4 (związek **18**), ze względu na jej indukcyjne donorowe oddziaływanie, destabilizuje częściowo strukturę **D** (**Rys. 7.8**) i dlatego w widmach  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR obserwuje się również pewną ilość formy N3-tlenkowej (**II**). Dla pochodnych benzofuroksanu z podstawnikami w pozycji 5 nie mają znaczenia efekty przestrzenne a jedynie elektronowe. I tak zgodnie z danymi **Tabeli 7.15** zdolność podstawników do destabilizacji formy N3-tlenkowej (**II**) (struktura **H**) wzrasta w następującym szeregu:  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{F}$ . Oznacza to, że w tym szeregu maleje zdolność elektronoakceptorowa podstawników.

**Tabela 7.15.** Wyniki obliczeń *ab initio* całkowitej energii SCF oraz gęstości elektronowych na wybranych atomach dla obu form tautomerycznych pochodnych benzofuroksanu oraz stałe równowagi N1-/N3-tlenek (aceton, T = 233K).

	CESCF*	Różnica	$K_{\text{N1-/N3}}$	Gęstości elektronowe na atomach [au]		
				N1	N3	Oexo
<b>18 I</b>	-1386079,0			0,667	-0,198	-0,595
<b>18 II</b>	-1386068,6	-10,4	0,30	-0,200	0,668	-0,594
<b>19 I</b>	-1818538,6			0,689	-0,155	-0,564
<b>19 II</b>	-1818509,6	-29,0	0,00	-0,191	0,691	-0,525
<b>21 I</b>	-1386075,0			0,675	-0,213	-0,591
<b>21 II</b>	-1386069,7	-5,3	0,90	-0,194	0,665	-0,600
<b>22 I</b>	-1818552,0			0,674	-0,179	-0,573
<b>22 II</b>	-1818558,6	+6,6	1,60	-0,198	0,697	-0,544
<b>23 I</b>	-1582948,0			0,679	-0,227	-0,591
<b>23 II</b>	-1582941,2	-6,8	0,50	-0,181	0,643	-0,620
<b>24 I</b>	-2166170,9			0,676	-0,191	-0,576
<b>24 II</b>	-2166182,8	+11,9	1,18	-0,195	0,687	-0,568
<b>25 I</b>	-1543411,1			0,682	-0,216	-0,579
<b>25 II</b>	-1543404,2	-6,9	0,30	-0,186	0,656	-0,598
<b>26 I</b>	-2490031,9			0,676	-0,204	-0,582
<b>26 II</b>	-2490029,5	-2,4	0,58	-0,193	0,669	-0,587

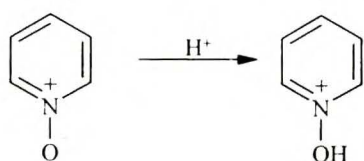
\* - wartości całkowitej energii SCF w kJ/mol.

Obliczone *ab initio* wartości całkowitej energii SCF dla obu tautomerycznych form kilku wybranych pochodnych (**Tabela 7.15**) pozwalają określić, która z form będzie przeważała. Wyniki te są zgodne z powyższymi wnioskami poczynionymi na podstawie integracji sygnałów dla obu form w widmach  $^1\text{H}$  NMR.

Dodatnia wartość różnicy energii SCF sugeruje, że korzystniejszą energetycznie jest forma N3-tlenkowa (**II**). Faktycznie, w roztworze obserwowałem przewagę formy N3-tlenkowej dla

związków **22** i **24** odpowiednio z grupami nitrową i trifluorometylową w pozycji 5 (działającymi elektronoakceptorowo). Różnice energii pomiędzy formą **I** i **II** dla pozostałych związków są ujemne i świadczą o większej stabilizacji formy N1-tlenkowej. W przypadku związku **19**  $\Delta E = -29,0$  kJ/mol i istotnie w roztworze nie obserwowałem sygnałów pochodzących od formy N3-tlenkowej (**II**).

Analiza struktur mezomerycznych (**Rys. 7.8**) prowadzi do wniosku, że największa gęstość elektronowa powinna występować na atomach N3 i Oexo. Wyniki obliczeń *ab initio* ładunków atomowych (**Tabela 7.14**) wskazują na słuszność powyższego stwierdzenia. W **rozdziale 7.1** udowodniłem, że pirydofuroksan oraz jego podstawione pochodne ulegają protonowaniu na



**Rys.7.11.** Protonowanie N-tlenku pirydyny na atomie tlenu.

pirydynowym atomie azotu. Gęstości elektronowe na atomie N3 badanych związków (**18 - 26**) mają wartości zbliżone do wartości obliczonych dla pochodnych pirydofuroksanu (**Tabela 7.9**) i tym samym wykluczają atom N3 jako miejsce protonowania. Jedynym takim miejscem, wynikającym z obliczeń rozkładu ładunku, pozostaje egzocykliczny atom tlenu Oexo ze względu na największą gęstość elektronową.

Rozstrzygnięcie kwestii protonowania, w przypadku pochodnych benzofuroksanu, nie jest rzeczą prostą. Jednak wykorzystanie rezultatów pomiarów  $^{15}\text{N}$  NMR w roztworach w TFA (**Tabela 7.16**) pozwoliło rozwiązać ten problem.

**Tabela 7.16.** Przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR dla związków **19**, **23**, **24** i **26** (w TFA, T = 263K).

	<b>19 I</b>	<b>22 I</b>	<b>22 II</b>	<b>23 I</b>	<b>23 II</b>	<b>24 I</b>	<b>24 II</b>	<b>26 I</b>	<b>26 II</b>
<b>N1</b>	-24,8	-23,1	-18,4	-38,4	-12,3	-26,2	-16,0	-30,2	-13,5
<b>N3</b>	-20,4	*	-21,9	*	-43,2	-8,9	-25,3	-19,9	-32,2
<b>NO<sub>2</sub></b>	-21,3	-18,4	-15,1						

\* - brak sygnały w korelacji  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  GHMBC.

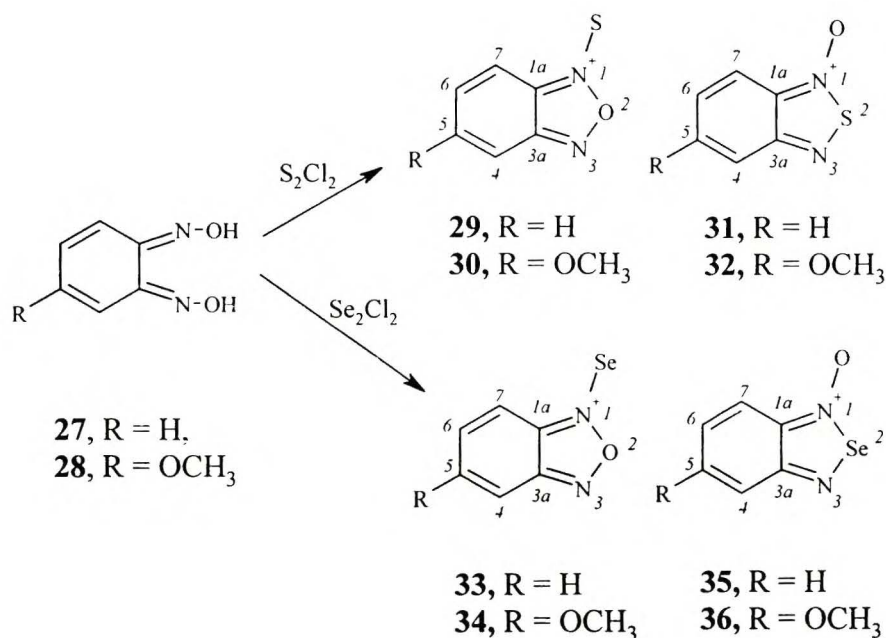
Jądra N1 i N3 pochodnych benzofuroksanu, bez względu na formę, są w TFA silnie ekranowane o 6 - 20 ppm w stosunku do ich ekranowania w acetonie (**Tabele 7.12** i **7.13**). Różnice te są za małe aby mówić o typowym efekcie związanym z protonowaniem, bowiem np.: protonowanie N-tlenku pirydyny w roztworze TFA (**Rys. 7.11**) przebiegające na atomie tlenu powoduje wzrost ekranowania azotu pirydynowego o 50 ppm [26], podczas gdy protonowanie samego azotu pirydynowego np.: w pochodnych 2-azydopirydyny (rozdział **6.1**) wzrost ekranowania o około 100 ppm. Rozpuszczenie w TFA badanych związków powoduje nieznaczną zmia-



nę stałych równowagi  $K_{N1/N3}$  i wzrost jej wartości jedynie dla związków **23**, **25** i **26**, odpowiednio do: 1,00; 0,45 oraz 1,00. W pozostałych przypadkach wartości stałych równowagi pozostają niezmienione. Oznacza to, że obecność kwasu sprzyja przesunięciu równowagi w stronę formy *N1*-tlenkowej szczególnie dla związków z podstawnikami elektroujemnymi w pozycji 5.

### 73 SIARKOWE I SELENOWE ANALOGI *N*-TLENKU BENZOFURAZANU

Reakcja *o*-benzodioksymów (**27** i **28**) ze związkami siarki albo selenu jako główny produkt daje odpowiednio siarkowe albo selenowe analogi benzofuroksanu (Rys. 7.8). W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymałem krystaliczne żółte substancje, dla których przeprowadziłem standardowe badania, pozwalające określić budowę otrzymanych połączeń. Wyniki



Rys. 7.8. Schemat reakcji prowadzących do siarkowych i selenowych analogów benzofuroksanu.

analizy elementarnej, widma w podczerwieni, widma masowe pozwoliły jedynie na określenie wzoru sumarycznego. W literaturze natrafiłem na prace, w których autorzy [27,28,29,30] próbowali przypisać strukturę powstającym połączeniom, jednak kwestia ta do dzisiaj nie została jednoznacznie rozstrzygnięta. Witanowski i Stefaniak [12] na podstawie widma <sup>14</sup>N NMR potwierdzili niesymetryczną budowę związku powstającego w reakcji *o*-benzodioksymu **27** z chlorkiem siarki i ze względu na dużą różnicę przesunięć chemicznych dla atomów azotu N1 i N3 przypisali mu strukturę **31**.

Ciekawym wydawało się więc określenie, które z możliwych struktur (**29 - 36**) powstają w reakcjach oraz, w jaki sposób zamiana atomu tlenu na siarkę albo selen wpływa na równowagę typu furoksanowego.

Moje badania metodami NMR pozwoliły stwierdzić, że otrzymane związki mają budowę bicykliczną (w widmie  $^{14}\text{N}$  NMR brak sygnału charakterystycznego dla grupy nitrozowej) i nie wykazują tendencji do przegrupowania furoksanowego. Analiza widm NMR w obniżonej i podwyższonej temperaturze pozwoliła stwierdzić brak przegrupowania typu furoksanowego dla badanych pochodnych. Oznacza to, że zastąpienie stosunkowo dużym atomem siarki bądź selenu jednego z atomów tlenu w benzofuroksanie **1** powoduje całkowite zahamowanie równowagi typu furoksanowego i w roztworach obserwuje się tylko jedną formę tautomeryczną.

W celu rozstrzygnięcia poprawności przypisań sygnałów w widmie azotowym oraz rozstrzygnięcia problemu strukturalnego zbadałem produkty reakcji 4-metoksy-*o*-benzodioksymu (**28**) odpowiednio z chlorkiem siarki  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  i selenu  $\text{Se}_2\text{Cl}_2$ .

W tym celu wykorzystałem metody wielojądrowego rezonansu magnetycznego (**Tabela 7.17**). Przypisanie sygnałów w widmach protonowych nie nastęrczało żadnych problemów, ze względu na typowe dla pierścieni aromatycznych wartości stałych sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . Z kolei korelacje GHMBC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  oraz  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  pozwoliły określić przypisanie sygnałów w widmach  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR. Dodatkowym wsparciem przypisania zaprezentowanego w **Tabeli 7.17** była analiza stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  oraz szerokości w połowie wysokości sygnałów w widmach  $^{14}\text{N}$  NMR (**rozdział 7.1**).

**Tabela 7.17.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  dla produktów reakcji 4-metoksy-*o*-benzodioksymu odpowiednio z chlorkami siarki i selenu.

	Produkt reakcji 28 z $\text{S}_2\text{Cl}_2$	Produkt reakcji 28 z $\text{Se}_2\text{Cl}_2$ #
<b>H4</b>	7,08 (0,45; 2,26)	6,77 (2,0)
<b>H6</b>	7,12 (2,26; 9,45)	6,88 (2,0; 9,5)
<b>H7</b>	7,56 (0,45; 9,45)	7,30 (9,5)
<b>CH<sub>3</sub></b>	3,89	3,83
<b><u>C</u>H<sub>3</sub></b>	56,0 (145,7)	55,8
<b>C7a</b>	135,2 (6,0; 10,6)	140,5
<b>C3a</b>	152,6 (5,6)	156,7
<b>C4</b>	100,0 (3,8; 166,9)	101,2
<b>C5</b>	162,5*	161,8
<b>C6</b>	123,4 (5,7; 166,7)	122,2
<b>C7</b>	114,5 (172,7)	115,0
<b>N1</b>	-30,0 [55]	-14,4
<b>N3</b>	-126,7 [370]	-86,5

w ( ) - stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  w Hz, w [ ] - szerokości sygnału w połowie wysokości w Hz (w acetonie), \* - złożony multiplet, # - związek słabo rozpuszczalny w dmsu, praktycznie nierozpuszczalny w acetonie i  $\text{CDCl}_3$ .

W eksperymencie korelacyjnym  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  sygnał protonowy H4 produktu reakcji *o*-benzodioxymu (**28**) z chlorkiem siarki (7,08 ppm) korelował z sygnałem -126,7 ppm, podczas gdy sygnał  $^1\text{H}$  NMR 7,56 ppm odpowiednio z -30,0 ppm. Oznacza to, że przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR (-126,7 i -30,0 ppm) należą odpowiednio do jąder azotu N3 i N1. Podobny zestaw korelacji obserwowałem dla produktu reakcji *o*-benzodioxymu (**28**) z chlorkiem selenu i dlatego jądrum azotu N1 i N3 należy przypisać odpowiednio sygnały: -14,4 i -86,5 ppm.

**Tabela 7.18.** Przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR oraz stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  dla produktów reakcji *o*-benzodioxymu **27** odpowiednio z chlorkami siarki i selenu (dmso, T = 303K)

	Produkt reakcji 27 z $\text{S}_2\text{Cl}_2$	Produkt reakcji 27 z $\text{Se}_2\text{Cl}_2$ #
H4	7,82 (0,96; 1,20; 9,00)	7,51*
H5	7,65 (1,23; 6,55; 9,00)	7,42*
H6	7,48 (0,96; 6,55; 8,86)	7,18*
H7	7,71 (0,96; 1,17; 8,86)	7,42*
C7a	139,8 (6,2; 10,8)	144,0 (6,4; 10,5)
C3a	152,9 (5,2; 10,7)	156,2 (5,8; 10,8)
C4	124,6 (1,0; 7,5; 169,3)	125,1 (1,8; 7,5; 167,9)
C5	132,4 (3,0; 9,0; 163,2)	130,5 (2,3; 9,2; 163,1)
C6	128,2 (3,1; 8,8; 163,4)	126,0 (2,0; 9,0; 164,4)
C7	115,1 (1,6; 8,0; 171,0)	114,7 (7,7; 169,1)
N1	-25,3 [35]	-13,4 [60]
N3	-119,6 [200]	-76,2 [-200]
O	435,0	#

w ( ) - stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  w Hz, w [ ] - szerokości sygnału w połowie wysokości w Hz (w acetonie), \* - złożony układ spinowy, # - brak sygnału w widmie, ze względu na słabą rozpuszczalność związku w acetonie.

Na podstawie powyżej opisanych wyników eksperymentów wykonanych dla produktów reakcji **28** odpowiednio z chlorkiem siarki i chlorkiem selenu oraz analizy szerokości sygnałów w połowie wysokości w widmie  $^{14}\text{N}$  NMR obu związków przypisałem odpowiednio struktury **32** i **36** z egzocyklicznym atomem tlenu. Podobny schemat postępowania zastosowałem dla produktów reakcji niepodstawionego *o*-benzodioxymu (**27**) odpowiednio z chlorkiem siarki i selenu a rezultaty pomiarów NMR przedstawiłem w Tabeli 7.18.

Analogicznie jak dla produktów reakcji **28** z chlorkami siarki i selenu produkty reakcji *o*-benzodioxymu **27** wykazują całkiem podobne zmiany parametrów NMR. Wyjątek stanowi jądro C5, które na skutek podstawienia grupą metoksyłową jest silniej odsłaniane o około 30 ppm w stosunku do tych w niepodstawionych związkach. Ze względu na bardzo duże podobieństwo

zmian parametrów NMR, produktom reakcji *o*-benzodiuksynu **27** z chlorkami siarki i selenu przypisałem struktury **31** i **35**.

**Tabela 7.19.** Energie SCF, absolutne stałe ekranowania  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  (obliczone *ab initio*) oraz przeliczone przesunięcia chemiczne  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla siarko- **29**, **31** i seleno- **33**, **35** analogów benzofuroksanu.

	<b>29</b>			<b>31</b>		
SCF	-2131829,3			-2131928,0		
	$\sigma_{\text{abs.}}$	$\delta_{\text{oblicz}}$	$\delta_{\text{eksp.}}$	$\sigma_{\text{abs.}}$	$\delta_{\text{oblicz}}$	$\delta_{\text{eksp.}}$
<b>N1</b>	-122,2	-38,6	-25,3	-176,3	3,4	-25,3
<b>N3</b>	-195,6	18,4	-119,6	-43,7	-99,5	-119,6
<b>C7a</b>	40,6	142,1	139,9	51,6	134,3	139,9
<b>C3a</b>	34,9	146,2	153,1	31,2	148,9	153,1
<b>C4</b>	68,5	122,2	124,6	64,4	125,1	124,6
<b>C5</b>	54,2	132,4	132,6	52,0	134,0	132,6
<b>C6</b>	52,9	133,3	128,2	63,4	125,8	128,2
<b>C7</b>	70,4	120,8	115,1	69,7	121,3	115,1
	<b>33*</b>			<b>35*</b>		
SCF	-7396281,7			-7396339,5		
	$\sigma_{\text{abs.}}$	$\delta_{\text{oblicz}}$	$\delta_{\text{eksp.}}$	$\sigma_{\text{abs.}}$	$\delta_{\text{oblicz}}$	$\delta_{\text{eksp.}}$
<b>N1</b>	-126,9	-34,9	-13,4	-212,5	31,5	-13,4
<b>N3</b>	-209,8	29,4	-76,2	-66,3	-81,9	-76,2
<b>C7a</b>	33,7	147,1	143,9	51,5	134,3	143,9
<b>C3a</b>	36,0	145,4	156,2	27,1	151,8	156,2
<b>C4</b>	68,1	122,4	125,1	63,1	126,0	125,1
<b>C5</b>	54,9	131,9	130,5	51,3	134,5	130,5
<b>C6</b>	51,7	134,1	126,0	65,0	124,7	126,0
<b>C7</b>	70,4	120,8	114,7	69,8	121,2	114,7

$\delta_{\text{oblicz}}$  - wartości przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  przeliczone na podstawie zależności dla pochodnych tetrazolo- i 2-azydoazyn odpowiednio:

$$\delta_{\text{oblicz.}}(^{13}\text{C}) = -0,716 \cdot \sigma_{\text{abs.}} + 171,2, \quad \delta_{\text{oblicz.}}(^{15}\text{N}) = -0,776 \cdot \sigma_{\text{abs.}} - 133,38$$

\* - dla selenu zastosowałem funkcje bazy dzp.

W **Tabeli 7.19** przedstawiłem wartości całkowitej energii SCF, absolutnych stałych ekranowania  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  oraz przeliczonych przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR dla struktur **29**, **31**, **33** i **35**. Analiza wartości całkowitej energii SCF sugeruje, że struktury **29** oraz **33** są mniej korzystne energetycznie niż struktury **31** i **35** odpowiednio o 98,7 i 57,8 kJ/mol. Przeliczone wartości przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  NMR nie stanowią wyróżnika tego, z którą formą mamy do czynienia w rzeczywistości, natomiast podstawę powyższego określenia struktury stanowią mogą przeliczone wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR. Chociaż zgodność tych wyników z eksperymentem nie jest zbyt dobra (**Tabela 7.19**), to jednak tylko w przypadku struktur z egzocyklicznym atomem tlenu zostaje zachowany kierunek zmian ekranowania jąder N1 i N3 siarkowych i selenowych analogów benzofuroksanu. Można zatem z dużym prawdopodobieństwem

przyjąć, że badane siarkowe i selenowe analogi benzofuroksanu mają struktury z egzocyklicznymi atomami tlenu.

Zastąpienie atomu tlenu (w pozycji 2) większymi atomami siarki i selenu powoduje nie tylko zahamowanie tendencji do przegrupowania typu furoksanowego ale również wywołuje jakościowe zmiany ekranowania niektórych jąder. Szczególnie widoczne jest to w przypadku azotu N3, bowiem jego ekranowanie (w stosunku do ekranowania tego jądra w benzofuroksanie **1**) wzrasta o około 110 i 70 ppm odpowiednio dla siarki oraz selenu. Ponadto jądro C7a jest o około 25 - 30 ppm słabiej ekranowane niż to samo jądro w **1**. Również wprowadzenie silnie elektroujemnego podstawnika, jakim jest grupa metoksylova, nie pozostaje bez znaczenia. Obecność grupy metoksylowej w pozycji 5 powoduje osłabienie ekranowania jądra C5 (co wynika z efektu tego podstawnika [24]) oraz wzrost o około 7 - 10 ppm ekranowania jądra N3 (**rozdział 7.1**).

- 
1. A. J. Boulton, P. B. Ghosh, *Adv. Heterocyclic Chem.*, ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, vol. **10**, s. 1, Academic Press, London 1969.
  2. R. M. Paton, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, vol. **5**, rozdz. 4.22, s. 393, Pergamon Press, Oxford 1984.
  3. A. Gasco, A. J. Boulton, *Adv. Heterocyclic Chem.*, ed. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, vol. **29**, 251, Academic Press, London 1981.
  4. A. R. Katritzky, M. F. Gordeev, *Heterocycles*, **35**, 483 (1993).
  5. R. M. Paton, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, vol. **4**, rozdz. 4.05, 229, Pergamon, Oxford 1996.
  6. V. J. Lee, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven vol. **7**, rozdz. 7.10, 388, Pergamon Press, Oxford 1996.
  7. M. Witanowski, Z. Biedrzycka, W. Sicińska, G. A. Webb, *Magn. Reson. Chem.*, **35**, 262 (1997).
  8. M. Witanowski, T. Urbański, L. Stefaniak, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2569 (1964).
  9. M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, ed. G. A. Webb, vol. **18**, s. 554, Academic Press, London 1986.
  10. A. J. Boulton, P. J. Halls, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. B*, 636 (1970).
  11. Ch. Lowe-Ma, R. A. Nissan, W. S. Wilson, *J. Org. Chem.*, **55**, 3755 (1990).
  12. M. Witanowski, L. Stefaniak, A. Grabowska, *Spectrochimica Acta*, **34A**, 877 (1978).
  13. F. A. L. Anet, I. Yavari, *Org. Magn. Reson.*, **8**, 158 (1976).
  14. W. G. Klemperer, *Angew. Chem.*, **90**, 258 (1978).

- 
15. H. A. Christ, P. Diehl, H. R. Schneider, H. Dahn, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 865 (1961).
  16. J. W. Wiench, Praca doktorska, IChO PAN, Warszawa 1997.
  17. V. G. Malkin, O. L. Malkina, M. E. Casida, D. R. Salahub, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5898 (1994).
  18. Tuż przed złożeniem pracy wykonano obliczenia dla znanej geometrii związku **55TA**. Korelacja pomiędzy wartościami rzeczywistymi a obliczonymi daje się opisać równaniem podobnym do zaprezentowanego na **Rys. 7.5**:  $\delta = -0,95 \cdot \sigma - 142,5$  ( $R = 0,995$ ).
  19. H. C. Van der Plas, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 462 (1978).
  20. D. A. de Bie, B. Geursten, H. C. Van der Plas, *J. Org. Chem.*, **50**, 484 (1985).
  21. E. Kolehmainen, K. Laihia, K. Rissanen, D. Rasała, R. Gawinecki, *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 527 (1992).
  22. R. K. Harris, A. R. Katritzky, S. Öksne, A. S. Bailey, W. G. Peterson, *J. Chem. Soc.*, 197 (1963).
  23. A. J. Boulton, A. R. Katritzky, M. J. Sewell, B. Willis, *J. Chem. Soc., B*, 914 (1967).
  24. G. C. Levy, G. L. Nelson, *Carbon-13 NMR for Organic Chemists*, s. 81, Wiley-Interscience, New York 1972.
  25. B. Kamiński, W. Schilf, J. Sitkowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Crystallogr. Spect. Res.*, **19**, 1003 (1989).
  26. I. Yavari, J. D. Roberts, *Org. Magn. Reson.*, **12**, 87 (1979).
  27. K. Pilgram, *J. Org. Chem.*, **35**, 1165 (1970).
  28. Ch. L. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **30B**, 675 (1976).
  29. Ch. L. Pedersen, Ch. Lohse, M. Poliakoff, *Acta Chem. Scand.*, **32B**, 625 (1978).
  30. Ch. L. Pedersen, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 745 (1979).

## 8. PODSUMOWANIE

W pracy, obejmującej swoją tematyką tautomerię tetrazol - azydek oraz przegrupowanie typu furoksanowego, przebadalem kilka podstawowych układow tego typu wykorzystujac metody magnetycznego rezonansu jądrowego oraz spektroskopii IR.

W grupie związków, które wykazują równowagę tetrazol - azydek, znalazły się pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (31 związków), tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny (5 związków), diazydopirymidyny (4 związki) oraz tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyna.

W grupie związków mogących, przynajmniej teoretycznie, ulegać przegrupowaniu typu furoksanowego znalazły się pochodne *N*-tlenku pirydofurazanu (10 związków), *N*-tlenku benzofurazanu (10 związków) oraz cztery siarkowe i selenowe analogi *N*-tlenku benzofurazanu.

### A) Równowaga tetrazol - azydek

Wykorzystując widma w podczerwieni dla związków grupy tetrazoloazyn stwierdziłem, że prawie wszystkie pochodne tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny, tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny oraz tetrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazyna istnieją w ciele stałym w postaci tetrazolowej (wyjątek stanowią związki **13**, **19** - rozdziały 6.1.2 i 6.1.3). Pochodne diazydopirymidyny (**55**, **56**, **58**) występują jako struktury tetrazolowo-azydkowe, zaś związek **59** ma formę triazydkową. Rozpuszczenie niektórych badanych związków grupy tetrazoloazyn w stosunkowo mało polarnych rozpuszczalnikach powodowało osłabienie wiązania pomiędzy atomem typu pirydynowego N4, a skrajnym atomem azotu grupy azydkowej N3, prowadząc do otwierania się pierścienia tetrazolowego z wytworzeniem formy azydkowej. Jakościowo efekt ten był dobrze widoczny przy zastosowaniu widm IR, ponieważ obecność pasm około 2130 cm<sup>-1</sup> i 1300 cm<sup>-1</sup> stanowiła wyróżnik istnienia formy azydkowej. Wzrost polarności rozpuszczalnika powodował, w przypadkach związków rozpuszczalnych w tych rozpuszczalnikach, wzrost natężenia pasm oscylacyjnych, związanych z drganiami pierścienia tetrazolowego. Z większą precyzją równowagę typu tetrazol - azydek scharakteryzowałem wykorzystując metody magnetycznego rezonansu jądrowego. Dla powyżej wymienionych tetrazoloazyn dokonałem pełnej ich charakterystyki spektralnej, rozszerzając i uzupełniając, istniejące dotychczas w literaturze, informacje na ten temat.

Zastosowanie metod magnetycznego rezonansu jądrowego, a szczególnie przesunięć chemicznych <sup>15</sup>N NMR, pozwoliło za każdym razem bezsprzecznie przypisać strukturę badanym połączeniom w roztworach. W przypadku związku **13** (2,6-diazydo-3-nitropirydyny) stwierdzi-

łem, że występuje on w innej formie niż to opisano w literaturze, a w pozostałych przypadkach, na podstawie charakterystycznych wartości przesunięć chemicznych  $^{15}\text{N}$  NMR (dla formy azydkowej oraz tetrazolowej), określiłem formę, w jakiej istnieje dany związek w roztworze, w wybranym rozpuszczalniku.

Wykorzystując wartości przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR pomiędzy formą azydkową i tetrazolową określiłem różnice ekranowania jąder każdego rodzaju pomiędzy oboma formami tautomerycznymi tetrazoloazyn (**Tabela 8.1**). Na podstawie tych różnic można określić przesunięcia chemiczne NMR drugiej formy, jeśli znane są przesunięcia dla pierwszej z nich. Ponadto zamknięcie i otwarcie pierścienia tetrazolowego wpływa bardzo istotnie na zmianę innych parametrów spektralnych (stałe sprzężenia  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ ). Z reguły przy przejściu od formy azydkowej do tetrazolowej, następuje wzrost stałych sprzężenia H5-H6, H7-H8, C5-C6, C7-C8 oraz wzrost wszystkich stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ . Wartości czasów relaksacji po-

**Tabela 8.1.** Wartości  $\Delta(\delta^1\text{H})$ ,  $\Delta(\delta^{13}\text{C})$  i  $\Delta(\delta^{15}\text{N})$  NMR pomiędzy formą azydkową a tetrazolową dla pochodnych tetrazoloazyn.

	$\text{C}_6\text{D}_6$	$\text{CDCl}_3$	aceton	dmsO	TFA
<b>H5</b>	+0,37	-0,70	-1,10	-1,25	-0,65
<b>H6</b>	+0,50	-0,25	-0,35	-0,40	-0,15
<b>H7</b>	+0,37	-0,05	-0,03	-0,02	+0,40
<b>H8</b>	-0,95	-1,25	-1,24	-1,40	-0,50
<b>C8a</b>	+11,0	+9,6	+9,8	+10,0	+10,6
<b>C5</b>	+20,0	+21,0	+20,0	+21,0	+12,5
<b>C6</b>	+2,5	+2,5	+1,2	+1,0	+0,5
<b>C7</b>	+8,4	+8,1	+7,9	+8,0	+11,6
<b>C8</b>	-1,6	-2,0	-0,6	-0,6	+3,5
<b>N1</b>	*	-200	*	-210	#
<b>N2</b>	*	-170	*	-160	#
<b>N3</b>	*	-110	*	-110	#
<b>N4</b>	*	+35	*	+30	#

\* - nieokreślone, # - wartości różnic pomiędzy przesunięciami chemicznymi  $^{15}\text{N}$  NMR silnie zależą od podstawnika w pierścieniu tetrazoloazyny.

dłużnej  $T_1$  ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ) nie zmieniają swoich wartości w diagnostyczny sposób ale wyraźnie widać, że dla form azydkowych są nieco dłuższe. Może to świadczyć o tym, że formy azydkowe są bardziej mobilne od form tetrazolowych.

Wykorzystując jako modele: 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydynę (**6**) oraz 5-chlorotetrazolo[1,5-*a*]pirydynę (**20**) określiłem szereg rozpuszczalników, według którego rośnie zawartość for-



my tetrazolowej, a tym samym wzrasta polarność rozpuszczalnika [\*]. Był on następujący: CCl<sub>4</sub>, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, aceton, metanol, dioksan, acetonitryl, DMSO i DMF.

Stwierdziłem, że podstawniki elektronodonorowe bez względu na położenie sprzyjają zamykaniu się azydoazyn do odpowiednich tetrazoloazyn, a w niektórych przypadkach w ogóle uniemożliwiają pojawienie się formy azydkowej (np.: związki z grupą metylową **41** - **44**).

Największą zdolność do obniżenia rzędu wiązania N3-N4 mają atomy fluorowców w pozycji 5, przy czym atom fluoru działa na tyle silnie, że w tym przypadku nie obserwuje się w ogóle formy tetrazolowej. Zdolność do osłabienia wiązania N3-N4 rośnie wraz z elektroujemnością atomu fluorowca, czyli: Br, Cl, F. Związki zawierające te same atomy w pozycji 6 nie wykazują już takiej tendencji i zdecydowanie preferowana jest forma tetrazolowa a w roztworach obecne są jedynie ślady formy azydkowej. Te same podstawniki w pozycji 8 stabilizują jedynie formę tetrazolową i nie obserwuje się w ogóle formy azydkowej. Wprowadzenie drugiego atomu fluorowca do cząsteczek zawierających już taki atom w pozycji 6 albo 8 powoduje przesunięcie równowagi w stronę formy azydkowej, chociaż nadal dominująca jest forma tetrazolowa.

Zróżnicowany jest wpływ silnie elektronoakceptorowej grupy nitrowej. 8-Nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna (**12**) nie ma tendencji do tautomeryzacji tetrazol - azydek, podczas gdy 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna (**6**) istnieje w równowadze ze swoją formą azydkową w porównywalnych ilościach. Wprowadzenie dodatkowej grupy metylowej do cząsteczki 6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyny (związki: **7**, **8**, **9**) powoduje znaczne zróżnicowanie stałych równowagi w zależności od miejsca podstawienia. Przeciwny do oczekiwanego efekt, ze względu na indukcyjnie donorowy charakter grupy metylowej, wykazuje związek **8** (7-metylo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna), ponieważ formą dominującą jest tutaj azydek. Wprowadzenie do cząsteczki **6** drugiej grupy nitrowej jeszcze bardziej osłabia wiązanie N3-N4 i w chloroformie obserwuje się jedynie formę azydkową.

Nie udało się stwierdzić jaki jest wpływ grupy karboksylowej na równowagę tetrazol - azydek, gdyż pochodne zawierające to ugrupowanie były nierozpuszczalne w stosunkowo mało polarnych rozpuszczalnikach.

Zachowanie się badanych tetrazoloazyn w środowisku kwaśnym jest odmienne od zachowania się tych związków w roztworach w rozpuszczalnikach aprotycznych. Dodanie kwasu do roztworów niektórych związków w rozpuszczalnikach aprotycznych powoduje zwiększenie sumarycznej polarności roztworu i przesunięcie równowagi tetrazol - azydek w stronę formy

---

\* - jako rozpuszczalnik do porównania zachowania się podstawionych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyń wybrałem chloroform.

tetrazolowej. W przypadku pochodnych z atomami halogenów w pozycji 5 obie formy występują w porównywalnych ilościach, chociaż np.: atom fluoru, podobnie jak w rozpuszczalnikach aprotycznych, uniemożliwia wytworzenie formy tetrazolowej. W przypadku pochodnych z podstawnikami w pozycji 6 (grupy: karboksylowa, nitrowa oraz atomy halogenów), w przeciwieństwie do roztworów w rozpuszczalnikach aprotycznych, powstają znaczne ilości formy azydkowej. Obecność nadmiaru kwasu z reguły sprzyja otwieraniu pierścienia tetrazolowego, chociaż w przypadku pochodnych z podstawnikami w pozycji 8 oraz 6 i 8 forma azydkowa nie istnieje albo występuje w bardzo małym stężeniu. W przypadku niektórych związków np.: pochodnych metylowych (**41** - **44**) oraz pochodnej 8-hydroksylowej (**47**) ustalenie się stanu równowagi pomiędzy oboma formami tautomerycznymi trwa dość długo (około 1 rok), jednak po tym czasie w roztworach są obecne znaczne ilości formy azydkowej. Stała równowagi jest zależna od położenia w pierścieniu grupy metylowej, przy czym zawartości formy azydkowej rośnie w szeregu: 5-metylo- < 6-metylo- < 7-metylo-. Związek **44** (8-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna) z tą samą grupą w pozycji 8 w ogóle nie ma tendencji do tautomerizacji. Zaskakujące jest również zachowanie związku **47** z grupą hydroksylową w pozycji 8, który po 6 miesiącach istnieje w roztworze w porównywalnej ilości ze swoim tautomerem azydkowym.

Stwierdziłem, że podstawniki a właściwie ich położenie w pierścieniu skondensowanym z fragmentem tetrazolowym mają wpływ nie tylko na wartości stałej równowagi tetrazol - azydek ale również na „moc” oddziaływania proton kwasowy - atom azotu pierścienia tetrazolowego. W przypadku form azydkowych powyższe oddziaływanie zawsze jest silne (ekranowanie jądra azykowego atomu azotu wynosi zawsze około 100 ppm), natomiast oddziaływanie protonu kwasowego z atomem azotu N1 form tetrazolowych jest w istotny sposób zależne od charakteru podstawnika oraz jego położenia. Wszystkie pochodne z grupami elektronoakceptorowymi są znacznie słabiej protonowane (ekranowanie jądra atomu azotu N1 wzrasta w granicach 30-70 ppm).

Wykorzystując dwa odczynniki alkilujące (siarczan dimetylu oraz tetrafluoroboran trietylooksoniowy) określiłem, że ich obecność w roztworze przesuwa równowagę tetrazol - azydek w stronę formy bicyklicznej i alkilowaniu ulegają atomy azotu N1 oraz N2 (w zależności od twardości środka alkilującego). Na proporcje soli N1- i N2-alkilowych wpływają charakter elektronowy i położenie podstawnika (np.: pochodne nitrowe nie ulegają alkilowaniu).

Dla otrzymanych pochodnych N1- i N2-alkilowych określiłem typowe efekty zmiany ekranowania jąder azotu oraz węgla w stosunku do cząsteczek obojętnych. Alkilowanie, podobnie jak protonowanie, w zależności od typu soli, powoduje silny wzrost ekranowania jąder C8a, N1, N2 (sole N1-alkilowe) oraz N1, N2 i N3 (sole N2-alkilowe).

Stwierdziłem, że pochodne tetrazolo[1,5-*b*]pirydazyny **50** - **54** nie mają tendencji do tautomeryzacji tetrazol - azydek nawet w roztworach kwasów a ich protonowanie (wzrost ekranowania jądra N1 jest rzędu 30 - 50 ppm) przebiega na tym właśnie atomie azotu.

Wykorzystując widma  $^{15}\text{N}$  NMR oraz eksperymenty korelacyjne na małą stałą sprzężenia  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  dla związków **55**, **56** potwierdziłem słuszność przypisania form (dokonane w literaturze na podstawie widm  $^{13}\text{C}$  NMR) pochodnym zawierającym dwie lub większą liczbę grup azydkowych w cząsteczce. Dla przykładu w roztworach w dms<sub>o</sub> 2,4-diazydopirymidyn (**55**, **56**) istnieją jedynie trzy izomery o strukturach **AA**, **TA** oraz **TT** spośród pięciu możliwych. Przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR oraz wyniki eksperymentów korelacyjnych  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  (ghm<sub>bc</sub>) pozwoliły potwierdzić, że formą tetrazolowo-azydkową jest forma **TA**, w której grupa azydkowa w pozycji 2 zamyka się na atomie azotu N4. Jądra atomów azotu formy ditetrazolowej wykazują charakterystyczne przesunięcia chemiczne  $^{15}\text{N}$  NMR dla formy tetrazolowej, chociaż zaznacza się tutaj wpływ sąsiednich atomów, pozwalający z kolei określić efekty ekranowania jąder azotu w takich układach. Protonowanie takich pochodnych przebiega, przynajmniej początkowo z udziałem obu form tautomerycznych jednak obecność kwasu, w przeciwieństwie do pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny, sprzyja otwieraniu się pierścienia tetrazolowego. Alkilowanie powoduje przesunięcie równowagi tetrazol - azydek w kierunku formy azydkowo-tetrazolowej **TA** i tworzą się sole N1- i N2-alkilowe.

Dla wszystkich pochodnych tetrazoloazyn potwierdziłem zależność stałej równowagi tetrazol - azydek od temperatury, objawiającą się wzrostem stężenia formy azydkowej wraz ze wzrostem temperatury roztworów oraz stwierdziłem silną zależność stałych równowagi tetrazol - azydek od polarności rozpuszczalnika.

Wykorzystanie obliczeń kwantowo-mechanicznych pozwoliło w wielu przypadkach potwierdzić słuszność zachowania się badanych pochodnych tetrazoloazyn w roztworach rozpuszczalników nie- i słabo polarnych. Obliczenia były wykonywane dla obu form w fazie gazowej i bez oddziaływania z rozpuszczalnikiem, jednak mimo to w dobry sposób pozwalają na odtworzenie rzeczywistości i na przewidywanie zachowania związków grupy tetrazoloazyn. Na przykład: w wielu przypadkach, jeśli różnica energii SCF pomiędzy oboma formami tautomerycznymi (dla pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny) jest duża, to istnieje duże prawdopodobieństwo, że dany związek będzie miał w roztworach tendencję do tautomeryzacji tetrazol - azydek.

Podobne wnioski można wyciągnąć analizując różnicę gęstości elektronowej na atomach azotu N3 i N4, pomiędzy którymi tworzy się lub rozrywa wiązanie. Jeśli różnica ta w formie te-

trazolowej jest mała to trwałość wiązania N3-N4 jest niewielka i związek taki ma tendencje do tautomerizacji tetrazol - azydek.

Zastosowanie obliczonych (*ab initio*) wartości stałych ekranowania  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  pozwoliło na przypisanie sygnałów rezonansowych w widmach  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR badanych związków. Pomocne, w jednoznacznym przypisywaniu sygnałów  $^{15}\text{N}$  NMR, okazało się również selektywne znaczenie niektórych badanych związków izotopem  $^{15}\text{N}$ .

## B) Przegrupowanie furoksanowe

Wykorzystując dane pochodzące z badań krystalograficznych dla pochodnej 7-metoksy-pirydo-furoksanu (7, rozdział 7.1) określiłem zestaw parametrów NMR typowy dla formy N1-tlenkowej. Najbardziej charakterystyczne są w tym przypadku różnice przesunięć chemicznych  $^{13}\text{C}$  NMR, chociaż inne parametry spektralne również zmieniają swoje wartości w sposób bardzo regularny (Tabela 7.7, s. 137).

Zastosowanie obliczeń *ab initio* na poziomie SCF pozwoliło potwierdzić przypisanie zestawów sygnałów obu formom w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR, jednak ich dokładność nie była wystarczająca aby móc przypisać sygnały w widmach  $^{15}\text{N}$  NMR. W tym ostatnim przypadku dużo lepsze wyniki dało wykorzystanie metody *ab initio*-półempirycznej DFT. Dzięki zastosowaniu wyników obliczeń *ab initio* odwróciłem przypisanie sygnałów  $^{17}\text{O}$  NMR istniejące w literaturze.

Dla każdej z badanych pochodnych benzo- i pirydo-furoksanów określiłem, która z dwu możliwych form N-tlenkowych jest formą dominującą. Potwierdziłem fakt, że rozważanie struktur mezomerycznych może pozwolić na przewidywanie położenia równowagi N1-/N3-tlenek. W przypadku pochodnych pirydo-furoksanu stwierdziłem, że najistotniejsze oddziaływanie, warunkujące wartości stałych równowagi, wprowadza pirydynowy atom azotu. Równowaga jest tu silnie przesunięta w stronę formy N1-tlenkowej. Tylko w przypadku atomu chloru w pozycji 7 (związek 13, rozdział 7.1) równowaga jest silnie przesunięta w stronę formy N3-tlenkowej. Związki zawierające silnie elektroujemne atomy w pozycji 5 (związki 7, 8 oraz 14, rozdział 7.1) istnieją w roztworach jedynie w formie N1-tlenkowej. W pozostałych przypadkach zmiana wartości stałych równowagi przegrupowania furoksanowego dla pochodnych pirydo-furoksanu jest niewielka i zależy od charakteru elektronowego podstawnika.

Stałe równowagi przegrupowania furoksanowego zależą w istotny sposób od efektu przestrzennego podstawników (pozycje 4 i 7) oraz od ich elektronowego oddziaływania (pozycje 5 i 6). Duże przestrzennie podstawniki w pozycji 4 powodują, że preferowaną albo jedyną, w roz-

tworze, jest forma *N1*-tlenkowa. Z kolei oddziaływanie podstawników elektronoakceptorowych w pozycji 5 prowadzi do dominacji formy *N3*-tlenkowej.

Badane pochodne ulegają protonowaniu i alkirowaniu na pirydynowym atomie azotu, o czym świadczy wzrost ekranowania (o około 30 - 90 ppm) jądra tego atomu azotu po alkirowaniu albo protonowaniu (z powyższego powodu pochodne benzofuroksanu nie ulegają protonowaniu). Podobnie, jak w przypadku pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny, istnieje zależność „mocy” protonowania pirydynowego atomu azotu od charakteru elektronowego podstawników oraz ich położenia.

Wykorzystanie danych spektralnych  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR oraz obliczeń kwantowo-mechanicznych na poziomie SCF dla siarkowych i selenowych analogów benzofuroksanu pozwoliło na określenie struktury tych związków. Zastąpienie atomu tlenu większymi atomami siarki i selenu powoduje, że związki takie istnieją jedynie w jednej formie i to takiej, w której atom tlenu jest w pozycji 2, pomiędzy oboma atomami azotu. W związkach tych obserwuje się silny wzrost ekranowania jądra *N3* oraz osłabienie ekranowania jądra *C7a*, w porównaniu z odpowiednimi wartościami dla pirydo- i benzofuroksanów.

# CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA

## Pomiary NMR

Widma  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR wykonałem na spektrometrach: VARIAN 200 BB, BRUKER AM 500 oraz BRUKER AVANCE DRX 500. W Tabeli 9.1 zaprezentowałem typowe parametry i warunki pomiarów NMR.

Tabela 9.1 Typowe wartości parametrów i warunki pomiarów NMR.

Jądro	SF [MHz]	PW	RD [s]	AQ [s]	NS	Użyte sekwencje <sup>@</sup>
$^1\text{H}$	500,14 <sup>\$</sup> 199,98 <sup>#</sup>	60°-90°	1 - 2*	6	16 - 128	<b>NOEMULT</b>
$^{13}\text{C}$	125,76 <sup>\$</sup> 50,10 <sup>#</sup>	40° - 90°	2	1.5	160 - 1000	<b>GATEDEC, XHCCORRD, INADEQUATE, DEPT, SFDEC, INEPTLR, GHMBC</b>
$^{14}\text{N}$	36,14 <sup>\$</sup>	90°	0	0.1	1000 - 10000	<b>HAHNECHO</b>
$^{15}\text{N}$	50,69 <sup>\$</sup>	45°	7 - 10	1 - 2	100 - 3000	<b>INEPT, INEPTLR, INEPTSW, INVGATE, GHMBC</b>
$^{17}\text{O}$	67,80 <sup>\$</sup>	90°	0	0.05	200000	<b>HAHNECHO</b>

SF - częstotliwość rezonansowa, \$ - częstotliwości rezonansowe dla aparatów BRUKER AM 500 oraz BRUKER AVANCE DRX 500, # - częstotliwości rezonansowe dla aparatu VARIAN 200 BB  
PW - puls wzbudający, RD - zwłoka relaksacyjna, \* - w przypadku określania stałych równowagi stosowałem zwłoki relaksacyjne 5 - 20 [s], AQ - czas akwizycji, NS - liczba zarejestrowanych sygnałów swobodnej precesji (FID), @ - objaśnienia dotyczące oprogramowania ze standardowej biblioteki firmy BRUKER.

**NOEMULT** - pomiar efektu NOE w widmach  $^1\text{H}$  NMR,

**GATEDEC** - widma  $^{13}\text{C}$  sprzężone z efektem NOE,

**XHCCORRD** - dwuwymiarowe widma korelacji  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  z transferem polaryzacji,

**INADEQUATE** - widma pozwalające obserwować stałe sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ ,

**DEPT** - odsprężone widma  $^{13}\text{C}$  z transferem polaryzacji,

**SFDEC** - widma  $^{13}\text{C}$  NMR z efektem NOE przy selektywnym naświetlaniu jedną częstością,

**INEPT, INEPTSW** - widma  $^{15}\text{N}$  NMR z wykorzystaniem transferu polaryzacji od protonów odpowiednio przez jedno i przez kilka wiązań,

**INEPTLR** - widma  $^{13}\text{C}$  i  $^{15}\text{N}$  NMR z selektywnym transferem polaryzacji od wybranego protonu,

**GHMBC** - dwuwymiarowe widma korelacji  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  oraz  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  z wykorzystaniem filtru wielokwantowego i techniki gradientowej,

**HAHNECHO** - sekwencja impulsowa pozwalająca rejestrować szerokie sygnały  $^{14}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR

**INVGATE** - odsprężone widma  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  NMR bez efektu NOE

Pomiary  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  wykonałem w próbkach rezonansowych o średnicy 5 mm. Uzyskane widma kalibrowałem względem sygnału TMS ( $\delta = 0$  ppm) jąder  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ . Stosowałem roztwory (w rozpuszczalnikach deuterowanych) o stężeniu od 0,1 - 0,5 mol/dm<sup>3</sup>. Widma  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR w

TFA wykonywałem kalibrując je względem sygnałów  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR wzorca zewnętrznego, którym był aceton- $d_6$  albo dms $o$ - $d_6$ . W przypadku pomiarów INADEQUATE (stałych sprzężenia  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ ) roztwory miały stężenia przeciętnie 5 razy większe, tzn. około 0,5 - 2,5 mol/dm $^3$ . Do pomiarów  $^{15}\text{N}$  oraz  $^{17}\text{O}$  NMR stosowałem roztwory o stężeniu 0,2 - 0,5 mol/dm $^3$  a w przypadku widm  $^{14}\text{N}$  NMR o stężeniu 0,02 - 0,05 mol/dm $^3$ . Pomiarów wykonywałem w próbkach o średnicy 10 mm a kalibracji widm  $^{15}\text{N}$  NMR dokonywałem względem sygnału wzorca zewnętrznego, którym był nitrometan ( $\delta_{\text{N}} = 0$  ppm), zaś widm  $^{17}\text{O}$  NMR względem sygnału wzorca zewnętrznego, który stanowiła woda ( $\delta_{\text{O}} = 0$  ppm).

Rutynowe pomiary wykonywałem w temperaturze 295K (aparat VARIAN 200 BB) oraz 300 - 303K (aparat BRUKER 500). Celem określenia wartości parametrów termodynamicznych ( $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ) tautomerii tetrazol - azydek dla związków **6 - 14** oraz **19 - 29** wykonałem pomiary również w temperaturach 308, 318 i 325 K. Po zmianie temperatury, w przypadku eksperymentów mających doprowadzić do wyznaczenia stałych równowagi tetrazol - azydek stosowałem 1 - 2 godzinną przerwę między eksperymentami  $^1\text{H}$  NMR. Stałe równowagi tetrazol - azydek określałem na podstawie integracji odpowiednich sygnałów, w widmach  $^1\text{H}$  NMR, obu form tautomerycznych w roztworze. Dla związków grupy benzo- i pirydofuroksanów pomiary były prowadzone w acetonie- $d_6$  i w temperaturze 233K. W nielicznych przypadkach widma NMR rejestrowałem w temperaturze pokojowej.

Do pomiarów relaksacyjnych  $^1\text{H}$  oraz  $^{13}\text{C}$  NMR wykorzystywałem prostą sekwencję impulsową „odwrócenia i powrotu” a próbki przygotowywałem z zastosowaniem techniki „zmrożenia i odpompowania”, w ten sposób pozbywałem się z roztworu paramagnetycznego tlenu (przyśpieszającego relaksację podłużną  $T_1$ ).

## Widma IR

Widma w podczerwieni dla podstawionych: tetrazolo[1,5-*a*]pirydyn, benzo- i pirydofuroksanów były mierzone na spektrofotometrze FT-IR Perkin Elmer 2000. Próbki były przygotowywane w postaci pastylki w KBr a dla znacznej liczby związków wykonano również widma roztworów w  $\text{CCl}_4$  i  $\text{CHCl}_3$ . Dla pochodnych tetrazolo[1,5-*a*]pirydyny: 6-nitro- (**6**), 6-chloro- (**22**), 6,8-dichloro- (**27**) wykonano również pomiary ilościowe.

## Obliczenia *ab initio*

Do obliczeń *ab initio* własności molekularnych (całkowitej energii pola samouzgodnionego SCF, absolutnych izotropowych stałych ekranowania, geometrii cząsteczek, rzędów wiązań oraz ładunków atomowych) użyto programu Turbomole firmy Biosym/MSI<sup>TM</sup> [1] zainstalowanego na stacji roboczej Silicon Graphics Indygo 2 w Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego i Molekularnego Uniwersytetu Warszawskiego (ICM UW) oraz w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Do optymalizacji geometrii wykorzystano funkcje bazy double- $\zeta$  z dodatkową funkcją polaryzacyjną (dz+p) [2]. Do obliczeń energii SCF, rozkładu ładunku i rzędowości wiązań metodą Roby-Davidsona [3, 4] oraz stałych ekranowania metodą GIAO-CHF (Gauge Invariant Atomic Orbitals - Coupled Hartree Fock) użyto bazy funkcji triple- $\zeta$  z dwiema funkcjami polaryzacyjnymi (tz+p) [2]. Baza ta zawierała dla każdego atomu wszystkich cząsteczek funkcje 5s i 2p dla atomów wodoru, funkcje 10s, 6p i 2d dla atomów węgla, azotu, tlenu i fluoru oraz funkcje 12s, 9p i 2d dla atomów siarki. Dla uproszczenia założono, że cząsteczki mają symetrię  $C_s$ , a w niektórych przypadkach  $C_1$ , bądź  $C_v$ .

## Synteza związków

### Tetrazoloazyny

Wszystkie pochodne tetrazoloazyn zsyntezowałem według procedur opisanych w literaturze [5] na drodze: **A**) podstawienia nukleofilowego atomu chlorowca w pozycji 2 (albo 2 i 4) azyny anionem azydkowym, **B**) reakcji nitrozowania odpowiednich 2-hydrazynoazyn w środowisku kwaśnym. Niektóre ze związków otrzymałem po raz pierwszy i dla nich przedstawiłem wyniki analizy elementarnej, temperatury topnienia, widma masowe oraz pasma w podczerwieni.

5-metylo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna  $C_6H_5N_5O_2$  (**7**), metoda **A**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 39,11, %H = 2,79, %N = 40,22, otrzymano %C = 39,13, %H = 2,70, %N = 40,30.

Temp. top. = 128-129°C.

MS (EI): *m/z*: 179, 151, 134, 109, 105, 94, 78, 64, 51.

Pasma IR (KBr): 3076, 1636, 1570, 1533, 1500, 1384, 1371, 1349, 1332, 1268, 1196, 1136, 1091, 1086, 1030, 997, 881, 840, 770, 738, 714, 682, 594, 568, 522  $cm^{-1}$ .

Pasma IR ( $CCl_4$ ): 2132, 1636, 1597, 1578, 1565, 1535, 1524, 1506, 1500, 1443, 1342, 1332, 1301, 1267, 1195, 1160, 1140, 1125, 1082, 988, 878, 841  $cm^{-1}$ .



7-metylo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (**8**), metoda **B**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 39,11, %H = 2,79, %N = 40,22, otrzymano %C = 38,94, %H = 2,68, %N = 39,93.

Temp. top. = 96 - 98°C.

MS (EI): *m/z*; 179, 151, 134, 106, 93, 78, 66, 51.

Pasma IR (KBr): 3111, 3052, 1651, 1642, 1549, 1524, 1490, 1455, 1435, 1371, 1344, 1316, 1263, 1248, 1171, 1092, 1036, 995, 886, 789, 757, 747, 701, 617, 564 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CCl<sub>4</sub>): 2145, 2124, 1610, 1555, 1523, 1465, 1446, 1378, 1343, 1303, 1270, 1260, 1194, 1144, 1092, 1081, 1036, 940, 869, 840 cm<sup>-1</sup>.

8-metylo-6-nitrotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (**9**), metoda **B**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 39,11, %H = 2,79, %N = 40,22, otrzymano %C = 38,86, %H = 2,66, %N = 39,95.

Temp. top. = 108-110°C.

MS (EI): *m/z*; 179, 151, 134, 106, 93, 78, 66, 51.

Pasma IR (KBr): 3105, 1642, 1535, 1495, 1417, 1381, 1370, 1351, 1341, 1274, 1225, 1190, 1110, 1092, 1040, 990, 938, 881, 766, 758, 742, 560, 552, 530 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CCl<sub>4</sub>): 3115, 2142, 1639, 1600, 1586, 1550, 1527, 1494, 1418, 1346, 1292, 1276, 1191, 1181, 1138, 1101, 1089, 1029, 983, 937, 890, 832 cm<sup>-1</sup>.

2-azydo-6-fluoropirydydna C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>F (**19**), metoda **B**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 30,15, %H = 1,51, %N = 28,14, otrzymano %C = 30,06, %H = 1,43, %N = 28,03.

Temp. top. = 50°C.

MS (EI): *m/z*; 138, 110, 83, 65.

Pasma IR (KBr): 3095, 2924, 2855, 2154, 2117, 1620, 1603, 1576, 1442, 1307, 1239, 981, 804, 727, 673 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CHCl<sub>3</sub>): 3095, 2152, 2129, 2118, 1622, 1605, 1577, 1442, 1439, 1314, 1244, 1162, 1142, 1071, 996, 980 cm<sup>-1</sup>.

5-bromotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Br (**21**), metoda **B**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 30,15, %H = 1,51, %N = 28,14, otrzymano %C = 30,26, %H = 1,36, %N = 29,01.

Temp. top. = 118-120°C.

MS (EI): *m/z*; 200, 198, 172, 170, 145, 143, 119, 117, 91, 64.

Pasma IR (KBr): 3098, 3064, 1621, 1609, 1536, 1482, 1391, 1329, 1240, 1227, 1162, 1117, 1098, 965, 826, 802, 748, 644, 591 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CHCl<sub>3</sub>): 2174, 2129, 1624, 1582, 1558, 1483, 1424, 1405, 1292, 1163, 1147, 1129, 1092, 985, 967, 882 cm<sup>-1</sup>.

6-chlorotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>Cl (**22**), metoda **A**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 38,83, %H = 1,94, %N = 36,25, otrzymano %C = 39,08, %H = 1,83, %N = 35,93.

Temp. top. = 112-113°C.

MS (EI): *m/z*; 156, 154, 128, 126, 101, 99, 91, 64.

Pasma IR (KBr): 1627, 1487, 1404, 1325, 1283, 1230, 1225, 1170, 1143, 1130, 1100, 1065, 1057, 997, 926, 883, 860, 814 (br), 723, 592, 585 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CCl<sub>4</sub>): 3130, 3103, 2151, 2136, 2120, 1634, 1583, 1561, 1490, 1456, 1368, 1324, 1295, 1283, 1239, 1225, 1134, 1112, 1095, 1048, 994, 924, 830 cm<sup>-1</sup>.

6,8-dibromo-7-metylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> (**29**), metoda **B**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 24,66, %H = 1,37, %N = 19,18, otrzymano %C = 23,60, %H = 1,02, %N = 18,55.

Temp. top. = 116-118°C.

MS (EI): *m/z*; 294, 292, 290, 266, 264, 262, 185, 183, 158, 156, 149, 133, 131, 103, 76.

6-karboksylotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (**36**), metoda **A**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 43,90, %H = 2,44, %N = 34,15, otrzymano %C = 44,00, %H = 2,38, %N = 34,12.

Temp. top. = 220-221°C (rozkład).

MS (EI): *m/z*; 164, 136, 119, 109, 80, 64, 53.

Pasma IR (KBr): 3511 (br), 3085, 3025, 2926, 2809, 2638, 2513, 2362, 1721, 1635, 1554, 1502, 1443, 1411, 1381, 1335, 1289, 1248, 1145, 1095, 1071, 1015, 939, 907, 846, 776, 746, 680, 583, 529 cm<sup>-1</sup>.

6-amidotetrazolo[1,5-*a*]pirydyna C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O (**37**), metoda **A**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 40,22, %H = 2,79, %N = 39,11, otrzymano %C = 39,94, %H = 2,72, %N = 38,93.

Temp. top. - rozkład powyżej 240°C.

MS (EI): *m/z*; 163, 135, 119, 108, 94, 80, 65, 53, 44.

Pasma IR (KBr): 3413, 3199, 3074, 1675 (br), 1614, 1543, 1503, 1419, 1394, 1331, 1284, 1236, 1166, 1104, 1072, 1003, 890, 843, 777, 758, 638, 584, 518 cm<sup>-1</sup>.

### **Pochodne furoksanowe**

Pochodne benzofuroksanu oraz pirydo-furoksanu otrzymałem w reakcjach: **A**) utleniającej cyklizacji *o*-nitroaminopochodnych [6], **B**) termolizy *o*-azydonitropochodnych [6]. Dla otrzymanych po raz pierwszy przeze mnie związków tej grupy przedstawiłem wyniki analizy elementarnej, pomiarów temperatury topnienia, widma masowe oraz pasma w podczerwieni. Dwa związki (**31** i **35**) zostały scharakteryzowane lepiej niż w dotychczas dostępnej literaturze.

5-metoksypirydo-furoksan C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (**7**), metoda **B**.

Analiza elementarna: obliczono %C = 43,11, %H = 2,99, %N = 25,15, otrzymano %C = 43,14, %H = 2,98, %N = 24,69.

Temp. top. = 139 - 140°C.

MS (EI): *m/z*; 167, 151, 137, 121, 96, 94, 80, 64.

Pasma IR (KBr): 1617 (br), 1599, 1536, 1516, 1491, 1466, 1408, 1338, 1278, 1231, 1188, 1119, 1029, 992, 958, 832, 806, 759, 723, 690, 673, 567 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CCl<sub>4</sub>): 1621, 1600, 1537, 1524, 1464, 1455, 1437, 1404, 1332, 1267, 1224, 1182, 1107, 1029, 1001, 959 cm<sup>-1</sup>.

6-chloropirydofuroksan C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl (**10**), metoda A.

Analiza elementarna: obliczono %C = 34,99, %H = 1,17, %N = 24,90, otrzymano %C = 34,80, %H = 1,08, %N = 24,78.

MS (EI): *m/z*; 173, 171, 157, 155, 143, 141, 129, 127, 113, 111, 88, 86, 76.

Pasma IR (KBr): 1618 (br), 1572, 1518, 1503, 1492, 1418, 1338, 1238, 1169, 1050, 1030, 928, 873, 755, 698, 586 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CCl<sub>4</sub>): 1621, 1523, 1492, 1417, 1340, 1275, 1230, 1171, 1058, 1044, 939, 870 cm<sup>-1</sup>.

7-chloropirydofuroksan C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl (**13**), metoda A.

Analiza elementarna: obliczono %C = 34,99, %H = 1,17, %N = 24,90, otrzymano %C = 34,82, %H = 1,10, %N = 24,84.

MS (EI): *m/z*; 173, 171, 157, 155, 143, 141, 127, 125, 113, 111, 90, 88, 86, 76.

Pasma IR (KBr): 1606 (br), 1577, 1529, 1511, 1496, 1416, 1331, 1196, 1044, 1012, 949, 853, 615, 552 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CHCl<sub>3</sub>): 1615, 1578, 1528, 1514, 1496, 1415, 1372, 1328, 1175, 1040, 1012, 955, 853, 619, 557 cm<sup>-1</sup>.

Siarkobenzofuroksan C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS (**31**), metoda opisana przez Pilgrama [7].

Analiza elementarna: obliczono %C = 47,37, %H = 2,63, %N = 18,42 %S = 21,05, otrzymano %C = 47,20, %H = 2,34, %N = 18,31, %S = 20,87.

Temp. top. = 78-80°C.

MS (EI): *m/z*; 152, 136, 124, 104, 77, 45.

Pasma IR (KBr): 3085, 3058, 3036, 2998, 1595, 1540, 1476, 1433, 1405, 1381, 1363, 1317, 1310, 1248, 1185, 1141, 1105, 890, 820, 759, 744, 685, 621, 550, 480 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CHCl<sub>3</sub>): 1601, 1542, 1479, 1433, 1404, 1373, 1314, 1182, 1138, 1105, 888, 819 cm<sup>-1</sup>.

5-metoksysiarkobenzofuroksan C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (**32**), metoda opisana przez Pilgrama [7].

Analiza elementarna: obliczono %C = 46,15, %H = 3,30, %N = 15,38 %S = 17,58, otrzymano %C = 45,89, %H = 3,14, %N = 14,89, %S = 17,07.

MS (EI): *m/z*; 182, 166, 134, 123, 104, 91, 77, 54.

Pasma IR (KBr): 3105-2830 (kilkanaście pasm), 1608, 1456, 1435, 1410, 1368, 1360, 1285, 1259, 1220, 1183, 1171, 1105, 1098, 1016, 836, 822, 803, 748, 695, 628, 614, 526 cm<sup>-1</sup>.

Pasma (CCl<sub>4</sub>): 3080-2830 (kilkanaście pasm), 1608, 1454, 1448, 1433, 1408, 1388, 1283, 1256, 1222, 1183, 1167, 1102, 1022, 958, 889, 697, 626, 611, 526 cm<sup>-1</sup>.

Selenobenzofuroksan C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OSe (**35**), metoda opisana przez Pedersena [8].

Analiza elementarna: obliczono %C = 36,18, %H = 2,01, %N = 14,07, otrzymano %C = 36,00, %H = 1,87, %N = 13,87.

Temp. top. = 180-182°C.

MS (EI): *m/z*; 202, 200, 198, 197, 196, 184, 170, 143, 117, 104, 96, 93, 77, 63.

Pasma IR (KBr): 3080, 3054, 1527, 1471, 1433, 1397, 1361, 1306, 1255, 1240, 1171, 1152, 1100, 986, 942, 889, 836, 746, 738, 658, 580, 529, 507 cm<sup>-1</sup>.

Pasma IR (CHCl<sub>3</sub>): 1602, 1472, 1405, 1387, 1315, 1185, 1143, 1107, 887, 857 cm<sup>-1</sup>.

5-metoksyseselenobenzofuroksan C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se (**36**), metoda opisana przez Pedersena [8].

Analiza elementarna: obliczono %C = 36,68, %H = 2,62, %N = 12,23, otrzymano %C = 36,12, %H = 2,30, %N = 11,57.

- 
1. R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.*, **162**, 165 (1989).
  2. A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **97**, 2571 (1992).
  3. K. R. Roby, *Mol. Phys.*, **27**, 81 (1974).
  4. E. R. Davidson, *J. Chem. Phys.*, **46**, 1833 (1967).
  5. S. W. Schneller, „*Comprehensive Heterocyclic Chem*”, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, vol. 5, rozdz. 4.15, s. 901, Pergamon Press, London 1984.
  6. R. M. Paton, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, vol. 4, rozdz. 4.05, s. 229, Pergamon, Oxford 1996.
  7. K. Pilgram, *J. Org. Chem.*, **35**, 1165 (1970).
  8. Ch. L. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **30B**, 675 (1976).



B Org. 228/  
/99

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.228/99



70000000015225