



Научная статья

УДК 547.884.9

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-11-18

## СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА 1,2,4,5-ТЕТРАЗИНОВ

А. Д. Котов<sup>1</sup>, Д. Ю. Самаренкова<sup>1</sup>, Е. А. Васильева<sup>2,1</sup>, И. К. Проскурина<sup>1</sup>

Александр Дмитриевич Котов, д-р хим. наук, профессор; Дарья Юрьевна Самаренкова, магистрант; Елена Андреевна Васильева, аспирант; Ирина Константиновна Проскурина, канд. биол. наук, доцент

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, 108/1; kotad@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», Россия, 119071, Москва, ул. Малая Калужская, 1, elena.vasileva.1997.lena@mail.ru

**Ключевые слова:** 1,2,4,5-тетразины, ароматические нитрилы, гидразингидрат, дигидротетразины, реакции окисления

**Аннотация.** В статье рассмотрен синтез 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов взаимодействием ароматических нитрилов с гидразингидратом в присутствии элементарной серы. В результате исследования строения синтезированных дигидро-1,2,4,5-тетразинов с помощью ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и квантово-химического моделирования методом функционала плотности с базисным набором 6-31G (d,p) установлено, что 1,4-дигидро- и 1,2-дигидротетразины близки по значениям общей энергии и находятся в смеси в равновесии для большинства субстратов в приблизительно равных количествах. Окислением полученных дигидро-1,2,4,5-тетразинов нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте синтезированы соответствующие 3,6-диарил-1,2,4,5-тетразины, структура которых подтверждена методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Для всех синтезированных целевых соединений прогнозируется эффективное связывание с рецепторами и ферментами.

### Для цитирования:

Котов А.Д., Самаренкова Д.Ю., Васильева Е.А., Проскурина И.К. Синтез, строение, свойства 1,2,4,5-тетразинов // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 11-18. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

### Введение

Среди большого разнообразия гетероциклических соединений особое место занимают азагетероциклы [1], которые привлекают к себе внимание, в первую очередь, из-за их широкого спектра биологической активности. Из семейства тетразинов наиболее известными являются 1,2,4,5-тетразины. Наличие в их структуре четырех акцепторных атомов азота определяет уникальность физико-химических свойств данного класса гетероциклических соединений. Они привлекают внимание исследователей из-за их флуоресцентных свойств [2], способности взаимодействовать с



различными нуклеофилами и диенофилами [3-6], как высокоэнергетические соединения [7-11]. Имея в своей структуре большое количество гетероатомов, тетразины обладают дополнительными возможностями для нековалентного связывания с различными биологическими мишенями, а высокий электрофильный характер гетероцикла может обеспечивать химическое связывание с патогенными объектами, приводя тем самым к нарушению их функций. Поэтому неудивительно, что производные 1,2,4,5-тетразинов проявляют различные виды биологической активности, такие как гербицидная [12], противомаларийная [13], противовоспалительная [14], антибактериальная [15], противоопухолевая [16-18].

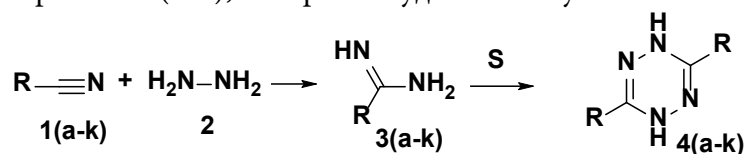
В связи с этим разработка методов получения и трансформаций 1,2,4,5-тетразинов является актуальной задачей для медицинской химии и химии гетероциклических соединений.

### Основная часть

Синтез целевых продуктов осуществляли в две стадии. На первой стадии взаимодействием ароматических нитрилов с гидразингидратом получали 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразины, которые на второй стадии окисляли нитритом натрия в уксусной кислоте в 1,2,4,5-тетразины (схема 1).

При нагревании ароматических нитрилов в значительном избытке (15-ти кратном по молям) моногидрата гидразина выходы 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов не превышали 50%. Для некоторых субстратов выделить индивидуальные продукты реакции вообще не удалось, многие из смесей были смолистыми, что связано с присутствием в них промежуточных (амидразонов), исходных и побочных соединений. В некоторых литературных источниках [19] упоминается использование серы для получения дигидро-1,2,4,5-тетразинов.

Добавление серы в реакцию синтеза дигидро-1,2,4,5-тетразинов позволило нам повысить выход 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4a** с 32% до 70%, а также получить дигидро-1,2,4,5-тетразины **4(b-k)**, которые не удалось получить без использования серы.



R = Ph (a), PhCH<sub>2</sub> (b), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e),

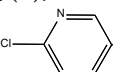
4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (g), Py (h),  (i), 3-Tr (j), 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k)

Схема 1

Механизм реакции в присутствии серы не исследован, но, судя по тому, что в ходе реакции выделяется сероводород, можно полагать, что сначала происходит замещение иминогруппы (=NH) на серу с ее последующим отщеплением в ходе реакции (схема 2).

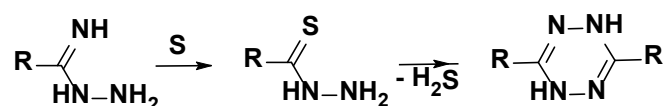


Схема 2



3,6-Диарилдигидро-1,2,4,5-тетразины могут образовываться и находиться в виде трех изомеров (схема 3).

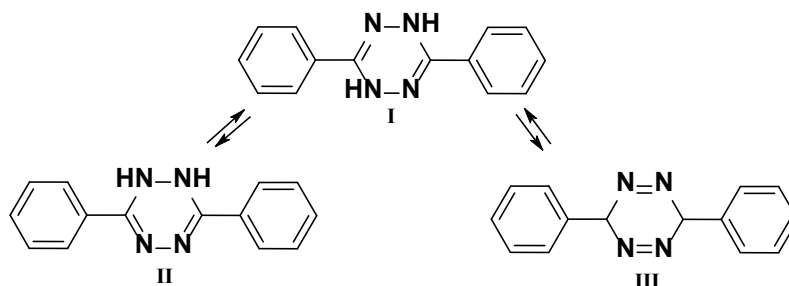


Схема 3

Следует отметить, что в литературных источниках одни авторы предлагают структуру 1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразинов, которые неустойчивы и подвержены окислению, другие – 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразинов, а третьи – 3,6-дигидро-1,2,4,5-тетразинов. При этом никто из авторов не приводит спектральные данные для данной группы соединений. Все исследователи использовали их дальше для получения 1,2,4,5-тетразинов. Нами было изучено строение синтезированных 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии и квантово-химического моделирования. Из данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектров следует, что большинство дигидро-1,2,4,5-тетразинов образуются в виде смесей изомеров с преобладанием одного из них. Только для 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4a** и 3,6-ди(пиридин-4-ил)-дигидро-1,2,4,5-тетразина **4h** на спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы протонов одного изомера, которые невозможно однозначно отнести к конкретной структуре.

Для определения наиболее устойчивых изомеров 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4a**, которые, следовательно, и будут в большем количестве присутствовать в изомерной смеси, было проведено квантово-химическое моделирование всех трех возможных изомеров. Расчеты были проведены с использованием программного комплекса PC GAMESS /FireFly8.2 [20], для газовой фазы методом функционала плотности с базисным набором 6-31G (d,p). Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Энергетические характеристики изомерных 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразинов

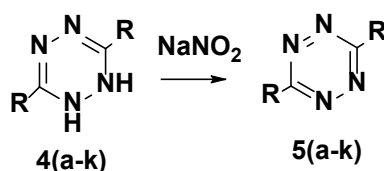
Изомер	Общая энергия, ат. ед. ( $\Delta E$ , кДж/моль)
 I	-759.6677 ( $\Delta E = 0$ )
 II	-759.6573 ( $\Delta E = 27.31$ )
 III	-759.6141 ( $\Delta E = 140.75$ )

\* – рассчитаны относительно энергии самого термодинамически устойчивого изомера



По данным расчетов (табл. 1) можно сделать вывод, что наиболее устойчивым изомером является 3,6-дифенил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин **I**, а наименее устойчивым 3,6-дифенил-3,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин **III**. Следовательно, образование и нахождение последнего изомера в выделенном продукте маловероятно. Следует отметить, что 1,4-дигидротетразин **I** и 1,2-дигидротетразин **II** близки по значениям общей энергии ( $\Delta E = 27.31$  кДж/моль), что позволяет сделать предположение об их взаимопревращениях и нахождении в смеси в равновесии в приблизительно равных количествах. Это объясняет сложную для интерпретации систему сигналов протонов на ЯМР  $^1\text{H}$  спектре 3,6-дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразина **4a**.

Для получения 3,6-диарил-1,2,4,5-тетразинов окисление 3,6-диарилдигидро-1,2,4,5-тетразинов нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте проводили по известной методике, описанной в работе [21] (схема 4).



R = Ph (**a**),  $\text{PhCH}_2$  (**b**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**c**),  $4\text{-FC}_6\text{H}_4$  (**d**),  $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (**e**),

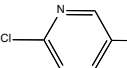
$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**f**),  $2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**g**), Py (**h**),  (**i**), 3-Tr (**j**),  $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**k**)

Схема 4

Структура и чистота полученных веществ **5(a-k)** подтверждены с помощью ТСХ, элементного анализа и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Для синтезированных соединений с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online [22] рассчитаны предполагаемые биологические активности. Для всех исследованных соединений **5(a-k)** прогнозируется эффективное связывание с рецепторами и ферментами (ингибирование арилмалонатдекарбоксилазы, никотиновых альфа-6-бета-3-бета-4-альфа-5 рецепторов и др.).

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL – 400» для растворов в  $\text{DMSO-}d_6$  при  $25^\circ\text{C}$ . В качестве эталона для отсчета химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана. Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560.

**Общая методика синтеза соединений 4(a-k).** В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 30 ммоль нитрила, 209 ммоль гидразингидрата и 30 ммоль серы, растворенной в 15 мл этанола. При перемешивании при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч реакционная масса затвердевала и превращалась в желтый кристаллический «пирог» (происходило выделение сероводорода). Полученную массу охлаждали, осадок отфильтровывали и промывали на фильтре этанолом. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола.



3,6-Дифенилдигидро-1,2,4,5-тетразин (**4a**). Выход 2.49 г (70%), кристаллическое вещество, т.пл. 195-197 °С. Найдено, %: С 71.24, Н 4.95, N 23.81.  $C_{14}H_{12}N_4$ . Вычислено, %: С 71.17, Н 5.12, N 23.71.

3,6-Дибензилдигидро-1,2,4,5-тетразин (**4b**). Выход 1.11 г (28%), кристаллическое вещество белого цвета, т.пл. 170-172 °С. ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.08 (с, 2H,  $CH_2$ ), 5.81 (с, 1H, NH), 7.08-7.32 (м, 5H, Ph). Найдено, %: 72.67, Н 6.21, N 21.12.  $C_{16}H_{16}N_4$ . Вычислено, %: С 72.70, Н 6.10, N 21.20.

3,6-Ди(4-бромфенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4c**). Выход 5.50 г (93%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 194-197 °С. Найдено, %: С 42.56, Н 2.67, N 14.03.  $C_{14}H_{10}Br_2N_4$ . Вычислено, %: С 42.67, Н 2.56, N 14.22.

3,6-Ди(4-фторфенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4d**). Выход 3.88 г (95%), кристаллическое вещество оранжевого цвета, т.пл. 182-185 °С. Найдено, %: С 61.53, Н 3.77, N 21.01.  $C_{14}H_{10}F_2N_4$ . Вычислено, %: С 61.76, Н 3.70, N 20.58.

3,6-Ди(4-метоксифенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4e**). Выход 1.07 г (24%), кристаллическое вещество жёлтого цвета, т.пл. 194-197 °С. Найдено, %: С 64.71, Н 5.53, N 18.88.  $C_{16}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 64.85, Н 5.44, N 18.91.

3,6-Ди(4-нитрофенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4f**). Выход 0.99 г (25%), кристаллическое вещество красного цвета, т.пл. 195-198 °С. Найдено, %: С 51.66, Н 3.11, N 25.65.  $C_{14}H_{10}N_6O_4$ . Вычислено, %: С 51.54, Н 3.09, N 25.76.

3,6-Ди(2,4-диметоксифенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4g**). Выход 1.92 г (36%), кристаллическое вещество красного цвета, т.пл. 97-100 °С. Найдено, %: С 60.46, Н 5.75, N 15.62.  $C_{18}H_{20}N_4O_4$ . Вычислено, %: С 60.66, Н 5.66, N 15.72.

3,6-Ди(пиридин-4-ил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4h**). Выход 0.42 г (12%), кристаллическое вещество белого цвета, т.пл. 186-189 °С. ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.51 (с, 1H, NH), 8.12 (д, 2H, H-3,5,  $J=7.5$ ), 8.76 (д, 2H, H-2,6,  $J=7.5$ ). Найдено, %: С 60.55, Н 4.14, N 35.31.  $C_{12}H_{10}N_6$ . Вычислено, %: С 60.50, Н 4.23, N 35.27.

3,6-Ди(2-хлорпиридин-4-ил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4i**). Выход 2.03 г (44%), кристаллическое вещество оранжевого цвета, т.пл. 187-190 °С. Найдено, %: С 46.80, Н 2.65, N 27.19.  $C_{12}H_8Cl_2N_6$ . Вычислено, %: С 46.93, Н 2.63, N 27.36.

3,6-Ди(тиофен-3-ил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4j**). Выход 1.49 г (40%), кристаллическое вещество кирпичного цвета, т.пл. 203-207 °С. Найдено, %: С 48.43, Н 3.29, N 22.35.  $C_{10}H_8N_4S_2$ . Вычислено, %: С 48.37, Н 3.25, N 22.56.

3,6-Ди(4-(трифторметил)фенил)дигидро-1,2,4,5-тетразин (**4k**). Выход 2.73 г (49%), кристаллическое вещество розоватого цвета, т.пл. 180-183 °С. Найдено, %: С 51.74, Н 2.66, N 14.92.  $C_{16}H_{10}F_6N_4$ . Вычислено, %: С 51.62, Н 2.71, N 15.05.

**Общая методика синтеза 3,6-диарил-1,2,4,5-тетразинов 5(a-k).** В плоскодонной колбе, снабженной обратным холодильником, растворяли 12 ммоль дигидро-1,2,3,5-тетразина в 10 мл ледяной уксусной кислоты. При охлаждении и интенсивном перемешивании вносили раствор нитрита натрия (20 ммоль) в 5 мл воды. Смесь перемешивали в течение 20 мин, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.



3,6-Дифенил-1,2,4,5-тетразин (**5a**). Выход 1.26 г (45%), кристаллическое вещество ярко-розового цвета, т.пл. 193-195 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.68-7.75 (м, 3H, Ph), 8.54-8.58 (м, 2H, Ph). Найдено, %: C 71.66, H 4.32, N 23.82.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 71.78, H 4.30, N 23.92.

3,6-Дибензил-1,2,4,5-тетразин (**5b**). Выход 1.07 г (34%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 63-64 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.58 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.22-7.32 (м, 5H, Ph). Найдено, %: C 73.37, H 5.45, N 21.18.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 73.26, H 5.38, N 21.36.

3,6-Ди(4-бромфенил)-1,2,4,5-тетразин (**5c**). Выход 1.41 г (30%), кристаллическое вещество светло-розового цвета, т.пл. 195-197 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.69 (д, 2H, H-3,5,  $J=8.5$ ), 8.00 (д, 2H, H-2,6,  $J=8.5$ ). Найдено, %: C 43.04, H 2.16, N 14.19.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 42.89, H 2.06, N 14.29.

3,6-Ди(4-фторфенил)-1,2,4,5-тетразин (**5d**). Выход 0.91 г (28%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 183-185 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.28-7.34 (м, 2H, H-3,5), 8.65-8.69 (м, 2H, H-2,6). Найдено, %: C 62.01, H 3.08, N 20.88.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 62.22, H 2.98, N 20.73.

3,6-Ди(4-метоксифенил)-1,2,4,5-тетразин (**5e**). Выход 0.76 г (24%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. 220-223 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.00 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.10-7.30 (м, 2H, H-3,5), 8.45-8.55 (м, 2H, H-2,6). Найдено, %: C 65.42, H 4.68, N 19.08.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 65.30, H 4.79, N 19.04.

3,6-Ди(4-нитрофенил)-1,2,4,5-тетразин (**5f**). Выход 1.87 г (48%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. 231-234 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.51 (д, 2H, H-2,6,  $J=8.6$ ), 8.91 (д, 2H, H-3,5,  $J=8.6$ ). Найдено, %: C 51.76, H 2.51, N 25.85.  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 51.86, H 2.49, N 25.92.

3,6-Ди(пиридин-4-ил)-1,2,4,5-тетразин (**5h**). Выход 0.42 г (15%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. > 250 °С (с разл.). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.46-8.53 (м, 2H, H-3,5), 8.93-8.90 (м, 2H, H-2,6). Найдено, %: C 61.09, H 3.44, N 35.51.  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6$ . Вычислено, %: C 61.01, H 3.41, N 35.58.

3,6-Ди(2-хлорпиридин-4-ил)-1,2,4,5-тетразин (**5i**). Выход 2.82 г (77%), кристаллическое вещество кирпичного цвета, т.пл. 186-188 °С. Найдено, %: C 47.09, H 2.07, N 27.31.  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_6$ . Вычислено, %: C 47.24, H 1.98, N 27.54.

3,6-Ди(тиофен-3-ил)-1,2,4,5-тетразин (**5j**). Выход 1.56 г (53%), кристаллическое вещество розово-неонового цвета, т.пл. 208-210 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.87 (д, 1H, H-5,  $J=5.1$ ), 7.99 (д, 1H, H-4,  $J=5.1$ ), 8.76 (с, 1H, H-2). Найдено, %: C 48.60, H 2.40, N 22.56.  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 48.76, H 2.46, N 22.75.

3,6-Ди(4-(трифторметил)фенил)-1,2,4,5-тетразин (**5k**). Выход 1.29 г (29%), кристаллическое вещество фиолетового цвета, т.пл. >220 °С (с разл.). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.88-7.92 (м, 2H, H-2,6), 8.75-8.79 (м, 2H, H-3,5). Найдено, %: C 51.79, H 2.26, N 15.19.  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 51.90, H 2.18, N 15.13.





## Выводы

В ходе выполнения данного исследования была изучена реакционная способность ароматических нитрилов в реакциях с гидразингидратом и сделан вывод о том, что для эффективного синтеза дигидро-1,2,4,5-тетразинов необходимо наличие серы. В результате исследования строения синтезированных дигидро-1,2,4,5-тетразинов с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии и квантово-химического моделирования установлено, что 1,4-дигидро- и 1,2-дигидротетразины близки по значениям общей энергии и находятся в смеси в равновесии в приблизительно равных количествах. На основе полученных дигидро-1,2,4,5-тетразинов были синтезированы структуры 1,2,4,5-тетразинов и для всех синтезированных соединений прогнозируется эффективное связывание с рецепторами и ферментами.

## Список источников

1. Бегунов Р.С., Савина Л.И., Астафьева Д.А. Внутримолекулярное аминирование *орто*-нитро-трет-анилинов как один из путей синтеза конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2025, 6(1), 22-33. <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view> (дата обращения 08.09.2025).
2. Calahorra A.J., Peñas-Sanjuan A., Melguizo M., Fairen-Jimenez D., Zaragoza G., Fernández B., Salinas-Castillo A., Rodríguez-Diéguez A. First Examples of Metal–Organic Frameworks with the Novel 3,3'-(1,2,4,5-Tetrazine-3,6-diyl)dibenzoic Spacer. Luminescence and Adsorption Properties. *Inorg. Chem.*, 2013, 52(2), 546-548. DOI: 10.1021/ic302318j.
3. Ros E., Bellido M., Verdaguer X., Ribas de Pouplana L., Riera A. Synthesis and Application of 3-Bromo-1,2,4,5-Tetrazine for Protein Labeling to Trigger Click-to-Release Biorthogonal Reactions. *Bioconjugate Chem.*, 2020, 31(3), 933-938. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00052.
4. Soenen D.R., Zimbleman J.M., Boger D.L. Synthesis and Inverse Electron Demand Diels–Alder Reactions of 3,6-Bis(3,4-dimethoxybenzoyl)-1,2,4,5-tetrazine. *J. Org. Chem.*, 2003, 68(9), 3593-3598. DOI: 10.1021/jo020713v.
5. Kawai K., Ikeda K., Sato A., Kabasawa A., Kojima M., Kokado K., Kakugo A., Sada K., Yoshino T., Matsunaga S. 1,2-Disubstituted 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3,6-dione as a Dynamic Covalent Bonding Unit at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144(3), 1370-1379. DOI: 10.1021/jacs.1c11665.
6. Schnierle M., Leimkühler M., Ringenberg M.R.  $[(\eta^6\text{-}p\text{-Cymene})[3\text{-(pyrid-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine}]chlororuthenium(II)]$ , Redox Noninnocence and Dienophile Addition to Coordinated Tetrazine. *Inorg. Chem.*, 2021, 60(9), 6367-6374. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.1c00094.
7. Wei T., Zhu W., Zhang X., Li Y.-F., Xiao H. Molecular Design of 1,2,4,5-Tetrazine-Based High-Energy Density Materials. *J. Phys. Chem. A*, 2009, 113(33), 9404-9412. DOI: 10.1021/jp902295v.
8. Hu L., He C., Zhao G., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. Selecting Suitable Substituents for Energetic Materials Based on a Fused Triazolo-[1,2,4,5]tetrazine Ring. *ACS Appl. Energy Mat.*, 2020, 3(6), 5510-5516. DOI: 10.1021/acsaem.0c00487.
9. Yu Q., Yang H., Imler G.H., Parrish D.A., Cheng G., Shreeve J.M. Derivatives of 3,6-Bis(3-aminofurazan-4-ylamino)-1,2,4,5-tetrazine: Excellent Energetic Properties with Lower Sensitivities. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, 12(28) 31522-31531. DOI: 10.1021/acsami.0c08526.
10. Liu Y., Zhao G., Yu Q., Tang Y., Imler G.H., Parrish D.A., Shreeve J.M. Intermolecular Weak Hydrogen Bonding (Het-H–N/O): an Effective Strategy for the Synthesis of Monosubstituted 1,2,4,5-Tetrazine-Based Energetic Materials with Excellent Sensitivity. *J. Org. Chem.*, 2019, 84(24), 16019-16026. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02484.
11. Babaryk A.A., Haouas M., Khaynakova O., Elkaïm E., Horcajada P. Bis-3,5-Diamino-1,2,4-Triazolyl-1,2,4,5-Tetrazine: From Insensitive High Energy Density Materials to Small Molecule Organic Semiconductors. *Cryst. Growth Des.*, 2020, 20(10), 6510-6518. DOI: 10.1021/acs.cgd.0c00698.



12. Zhu Y.-Q., Cheng J., Zou X.-M., Hu F.-Z., Xiao Y.-H., Yang H.-Z. Design, Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Herbicidal Analogues of Pyrazolotetrazinones. *Chin. J. Org. Chem.*, 2008, 28(6), 1044-1049.
13. Nhu D., Duffy S., Avery V.M., Hughes A., Baell J.B. Antimalarial 3-arylamino-6-benzylamino-1,2,4,5-tetrazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20(15), 4496-4498. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.036.
14. Sharma P., Kumar A., Sahu V., Singh J. Diels Alder reaction strategy to synthesize 1,2,4,5-tetrazines and exploration of their anti-inflammatory potential. *Arkivoc*, 2008, (xii), 218-225. DOI: 10.3998/ark.5550190.0009.c23.
15. Tabassum S., Parveen M., Ali A., Alam M., Ahmad A., Khan A.U., Khan R.A. Synthesis of Aryl-1,2,4,5-tetrazinane-3-thiones, *in vitro* DNA binding studies, nuclease activity and its antimicrobial activity. *J. Mol. Struct.*, 2012, 1020, 33-40. DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.03.049.
16. Rao G.W., Guo Y.M., Hu W.X. Synthesis, Structure Analysis, and Antitumor Evaluation of 3,6-Dimethyl-1,2,4,5-tetrazine-1,4-dicarboxamide Derivatives. *ChemMedChem*, 2012, 7, 973-976. DOI: 10.1002/cmdc.201200109
17. Qiu L.N., Zhou Y.L., Wang Z.N., Huang Q., Hu W.X. ZGDHu-1 promotes apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Int. J. Oncol.*, 2012, 41, 533-540. DOI: 10.3892/ijo.2012.1467.
18. Hu W.-X., Rao G.-W., Sun Y.-Q. Synthesis and antitumor activity of s-tetrazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 1177-1181. DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.12.056.
19. Cui X., Ding C., Zhang C., Jiao Z., Zhang L., Zhao X., Zhao L. Computational Mechanistic Study of Brønsted Acid-Catalyzed Unsymmetrical 1,2,4,5-Tetrazines Synthesis. *J. Phys. Chem. A*, 2021, 125, 4715-4726. DOI: 10.1021/acs.jpca.1c00274.
20. Granovsky A.A. Firefly version 8.2, URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (дата обращения 08.09.2025).
21. Wang D., Chen W., Zheng Y., Dai C., Wang L., Wang B. A general and efficient entry to asymmetric tetrazines for click chemistry applications. *Heterocycl. Commun.*, 2013, 19(3), 171-177. DOI: 10.1515/hc-2013-0072
22. URL: <http://www.way2drug.com/passonline> (дата обращения 08.09.2025).

Поступила в редакцию 10.09.2025

Одобрена после рецензирования 27.10.2025

Принята к опубликованию 10.11.2025