

Продукты разложения тетразолов как исходные реагенты вторичных химических и биохимических реакций†

В.А.Островский,^{a,b*} Е.Н.Чернова,^b З.А.Жаковская,^b Ю.Н.Павлюкова,^a М.А.Илюшин,^a Р.Е.Трифонов^a

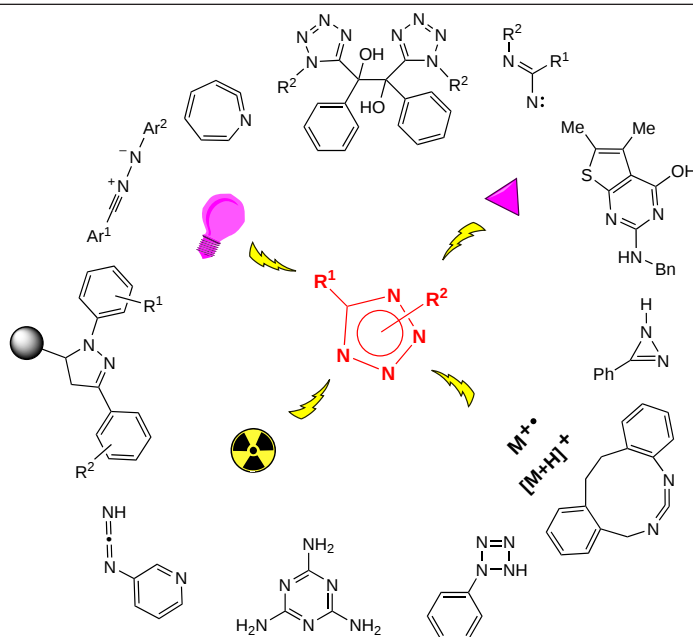
^a Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский просп., 24–26/49 лит. А

^b Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Россия, 199178 Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, 39

Быстропротекающие процессы разложения тетразолов служат источниками запасенной в пятичленном гетероцикле химической энергии, а также газообразных продуктов, в первую очередь молекулярного азота. Благодаря этим свойствам энергоемкие производные тетразола нашли применение в различных областях науки, технологий, техники, например как компоненты энергетических материалов и изделий, а также средств экстренного спасения. В обзоре представлен альтернативный взгляд на процессы разложения тетразолов, сфокусированный на разнообразии, различиях и подобиях механизмов и продуктов разложения, которые образуются под действием внешних источников энергии. Некоторые из этих продуктов являются ценными реагентами для синтеза недоступных ранее соединений, а также перспективными объектами аналитической, медицинской и биоортогональной химии.

Библиография — 140 ссылок.

Ключевые слова: тетразолы, термолиз, пиролиз, фотолиз, радиолит, масс-спектрометрическая фрагментация, продукты разложения, механизмы, применение.



Оглавление

1. Введение	1	4. Фрагментация тетразолов в условиях масс-спектрального эксперимента	14
2. Термическое разложение тетразолов	3	5. Радиационная деструкция тетразолов	15
3. Фотоиндуцированное разложение тетразолов	8	6. Заключение	17
3.1. Фотолиз тетразолов в криогенных матрицах	8	7. Список сокращений и обозначений	17
3.2. Фотолиз тетразолов в органических растворителях	10	8. Литература	17
3.3. «Фотоклик»-химия	11		
3.4. Фотолиз производных 4,5-дигидро-1H-тетразола	13		

1. Введение

Тетразол $1(N^1H)^{\ddagger}$ и некоторые его производные впервые синтезировал в 1885 г. Bladin¹ (см. также юбилейную статью²). В ряду простейших стабильных азолов этот гетероцикл имеет наибольшее содержание азота и обладает

наивысшим значением энтальпии образования (ΔH_f°) (рис. 1).^{3,4} Незамещенный пентазол (HN_5), в отличие от его солей и N-арилпроизводных, в свободном виде пока не получен и изучен только расчетными методами.⁵

Быстропротекающие процессы разложения тетразола и его энергоемких производных, такие как горение и детонация, начиная со второй половины XX-го в. являются предметом систематических исследований ведущих научных школ, возглавляемых известными учеными и специалистами в области синтеза, а также химической физики энергонасыщенных веществ и материалов. Производным тетразола уделено значительное внимание в ряде монографий, посвященных химии, термическому разложению, термо-

† Посвящается памяти профессора Рольфа Хьюзгена (1920–2020 гг.).

‡ В настоящем обзоре для незамещенных по атому азота соединений рядом с номером в скобках использована поясняющая запись NH , для таутомеров указано положение этого фрагмента в виде верхнего индекса.

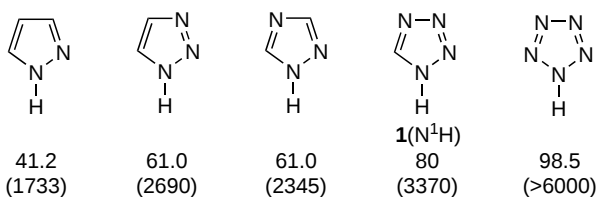


Рисунок 1. Содержание азота (в %) и значения ΔH_f° (в скобках, в кДж · кг⁻¹) для простейших представителей ряда азолов.

химии, горению, детонации энергонасыщенных соединений и материалов.^{6–10} Ниже выборочно в хронологическом порядке процитированы оригинальные публикации, которые отражают важные направления химии энергоемких тетразолов и вклад их авторов в развитие этой темати-

ки, не теряющей актуальности с конца XIX в. и до наших дней.^{11–31}

Анализу и обобщению результатов исследований химии и химической физики энергоемких тетразолов, а также процессам разложения тетразолов посвящены специализированные обзорные статьи и главы монографий^{32–38}. Темы традиционных направлений химии и химической физики энергоемких тетразолов, имеющих отношение к процессам термического разложения, остаются актуальными, о чем свидетельствуют работы, опубликованные в последние годы.^{31,39,40} На рис. 2 в качестве примеров приведены формулы типичных энергоемких тетразолов, под которыми указаны фамилия автора и год получения.

Химия энергоемких тетразолов, как следует из изложенного выше, уходит корнями в XIX в., но продолжает интенсивно развиваться в XXI в. Основное направление разви-

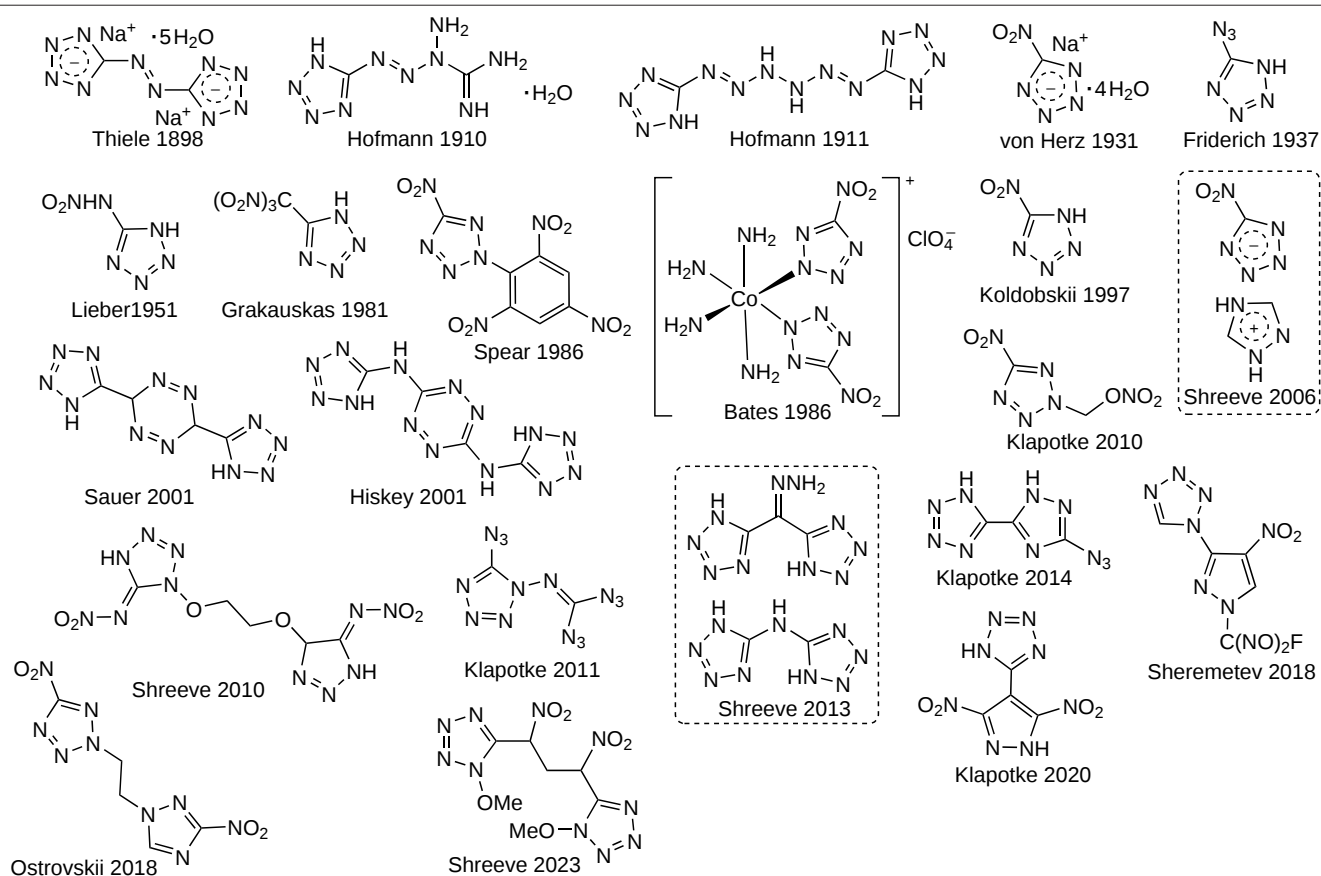


Рисунок 2. Структуры и годы открытия энергоемких тетразолов.

В.А.Островский (V.A.Ostrovskii). Доктор химических наук, профессор, профессор СПбГТИ (ТУ) и СПб ФИЦ РАН.
E-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Область научных интересов: высокоазотистые гетероциклические соединения — синтез, свойства, реакционная способность, гибкое малотоннажное производство.

Е.Н.Чернова (E.N.Chernova). Кандидат химических наук, старший научный сотрудник СПб ФИЦ РАН.
E-mail: s3561389@yandex.ru

Область научных интересов: инструментальные методы анализа, масс-спектрометрия.

З.А.Жаковская (Z.A.Zhakovskaya). Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник СПб ФИЦ РАН.
E-mail: zoia.zhakovskaya@gmail.com

Область научных интересов: экоаналитика, масс-спектрометрия.

Ю.Н.Павлюкова (Yu.N.Pavlyukova). Кандидат химических наук, доцент СПбГТИ (ТУ). E-mail: julia_pavlyukova@mail.ru

Область научных интересов: азотсодержащие гетероциклические соединения, физико-химические свойства и реакционная способность.

М.А.Илюшин (M.A.Ilyushin). Доктор химических наук, профессор, профессор СПбГТИ (ТУ).
E-mail: explaser1945@yandex.ru

Область научных интересов: металлокомплексы с азотсодержащими гетероциклами — синтез, физико-химические свойства и реакционная способность.

Р.Е.Трифонов (R.E.Trifonov). Доктор химических наук, профессор, профессор СПбГТИ (ТУ). E-mail: rost_trifonov@mail.ru
Область научных интересов: азотсодержащие гетероциклы — синтез, физико-химические свойства и реакционная способность; медицинская химия, химия природных соединений.

тия — поиск новых соединений, свойства которых позволяют рассчитывать на компромисс между высоким содержанием выделяемой в ходе быстротекущих процессов горения или детонации энергии и безопасностью в обращении, определяющейся чувствительностью к механическим воздействиям (удару, трению), лучу огня, электрическому разряду, когерентным источникам света и другим первичным импульсам.⁴⁰

Наряду с традиционными направлениями исследований, в последние десятилетия интенсивно формируется новый, альтернативный вектор развития химии тетразолов, который ориентирован на синтез и идентификацию продуктов разложения тетразольного цикла, инициированного внешними источниками энергии. У истоков данного научного направления стоял великий Рольф Хьюзген (1920–2020 гг.).⁴¹ Развитие этого направления недавно получило дополнительный импульс в связи с присуждением в 2022 г. Нобелевской премии по химии группе ученых — Каролин Бертоцци, Барри Шарплессу, Мортену Мельдалю, изучавших процессы «клик»- (Click-Chemistry) и биоортогональной химии. Очевидно, что для синтеза и исследования дальнейших превращений продуктов практически невозможно использовать быстротекущие процессы термического разложения энергоемких тетразолов. Следует учитывать риск неконтролируемого перехода разложения таких соединений в детонацию. Но известны и исключения. Например, в работе³⁹ описан успешный синтез бис(1,2,4-триазоло[1,5-*b*;5',1'-*f*])-1,2,4,5-тетразина путем термочиклизации энергоемкого 3,6-бис(1*H*-1,2,3,4-тетразол-5-илимино)-1,2,4,5-тетразина (BTATz). Авторам работы⁴², пусть и не без труда, но удалось найти условия для исследования кинетики и механизма разложения энергоемкого 5-нитраминотетразола. Тем не менее более подходящими моделями, несомненно, являются производные тетразола, не обладающие эксплозифорными заместителями. Известно, что замена эксплозифорных групп, таких как NO₂, NHNO₂, C(NO₂)₃, N₃, N=N и др. (см. рис. 2), у эндоциклических атомов азота и углерода на арильные, некоторые гетарильные, алкильные, алкоксильные заместители в неаннелированных гетероциклах³⁸ делает данные производные тетразола не только безопасными в обращении, но и востребованными как активные ингредиенты современных лекарственных средств.⁴³ Несмотря на пока еще отрывочные и

малочисленные публикации по этой тематике, значительный интерес в данном контексте представляют также исследования процессов с участием аннелированных тетразолсодержащих соединений и продуктов их разложения^{44,45} (рис. 3).

В настоящем обзоре обсуждены результаты изучения процессов разложения тетразолов, авторам которых удалось обнаружить, идентифицировать, а в некоторых случаях и выделить продукты разложения неаннелированных и аннелированных тетразолов, инициированного внешними источниками энергии. Эти процессы протекают без участия катализаторов под действием высокой температуры (термоллиз, пиролиз), света (фотолиз), радиационного излучения (радиоллиз). Отдельный раздел настоящего обзора посвящен работам, в которых фрагментация тетразольного цикла происходит в условиях масс-спектрального эксперимента.

2. Термическое разложение тетразолов

Результаты исследований термического разложения незамещенного тетразола, его N- и C-производных, как неаннелированных, так и аннелированных, и поливинилтетразолов, опубликованных до 1992 г., обобщены в фундаментальном обзоре П.Н.Гапоника, О.И.Ивашкевича и соавт.³³ Приведенные в этом обзоре данные демонстрируют многообразие механизмов, интермедиатов и конечных продуктов этого процесса, а также зависимость его скорости и активационных параметров от природы заместителей, температуры, полярности растворителей и других факторов. Отдельного упоминания заслуживают цитируемые в обзоре³³ пионерские работы Хьюзгена и соавт.,^{46–48} посвященные механизмам и продуктам термического разложения тетразолов. На основании именно этих работ сформировалось представление о нитрилиминах как ключевых реагентах (1,3-диполях) для 1,3-диполярного циклоприсоединения. Идеи Хьюзгена позволили ряду специалистов системно подойти к интерпретации результатов количественных исследований указанного процесса.

В работе⁴⁹ описаны результаты исследования манометрическим методом кинетики термического разложения 2,5-диарилтетразолов в 1-хлорнафталине при 165.8°C. Скорость реакции контролировали по объему выделяющегося азота. Основываясь на значении параметра ρ корреляционной зависимости логарифмов наблюдаемых констант скорости первого порядка от электронных констант заместителей Гаммета, а также на оценке величины энтропии активации авторы пришли к выводу, что в механизмах элиминирования молекулы азота из 2,5-диарилтетразола под действием высокой температуры не реализуется симметричное переходное состояние реакции ретро-1,3-циклоприсоединения. Первоначально происходит разрыв связи N(2)–N(3) с образованием открытоцепного интермедиата и последующим элиминированием молекулы азота. Для определения кинетических и активационных параметров термического разложения тетразолов применяли также дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC).^{50,51} Как показали авторы этих работ, активационные параметры разложения тетразолов довольно сильно зависят от условий проведения эксперимента, особенно от скорости нагрева.

В более поздних работах^{52,53} с помощью количественных измерений определяли кинетические и активационные параметры термического разложения 1,5-дизамещенных (2а–е), 2,5-дизамещенных (3а–е) и NH-тетразолов 4а–h (схема 1). Исследования были проведены манометрическим

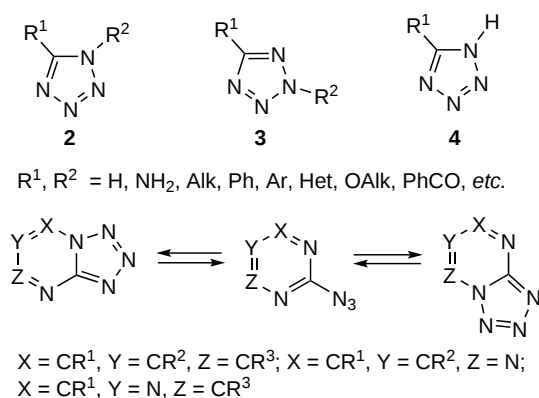
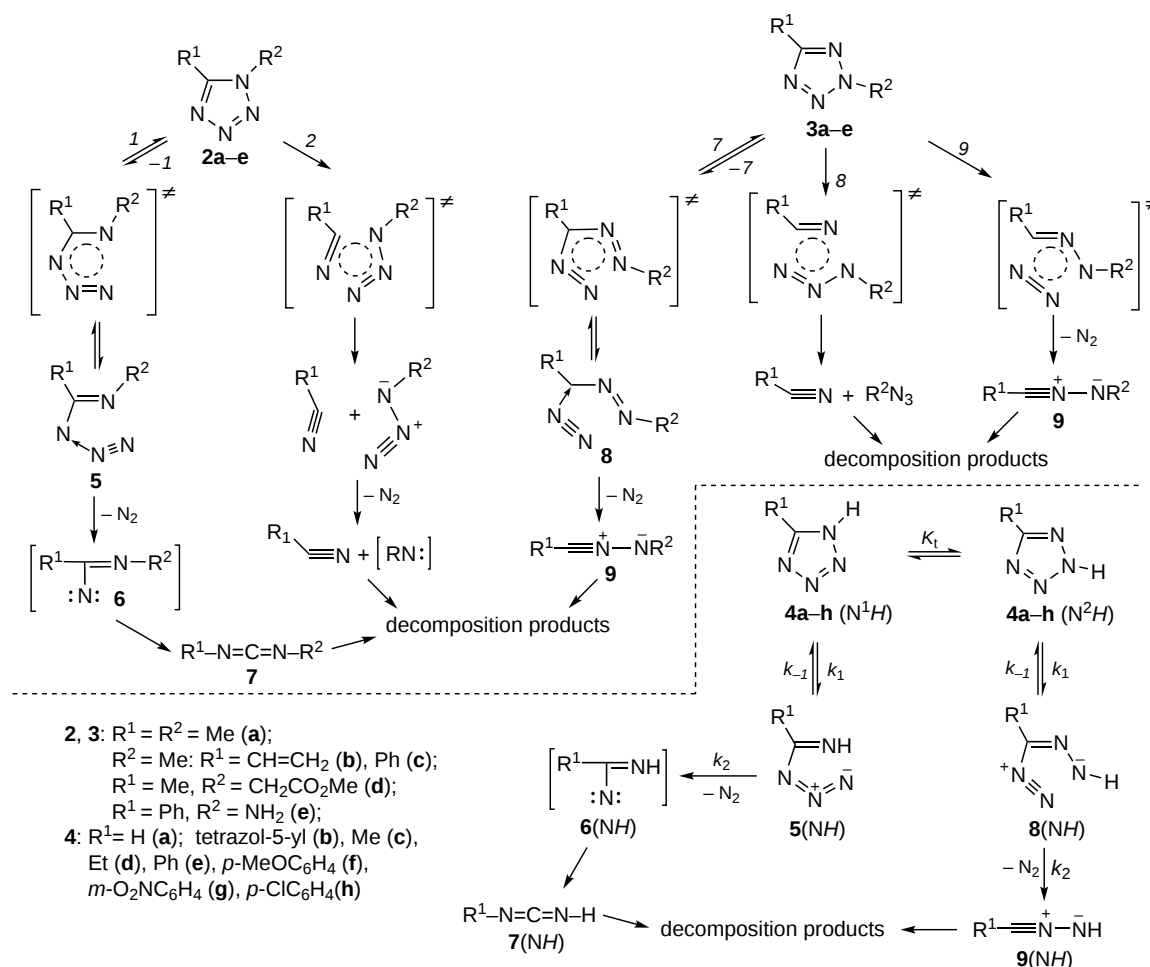


Рисунок 3. Структуры неаннелированных (2–4) и аннелированных производных тетразола как перспективных объектов для исследования процессов разложения, инициированных внешними источниками энергии.

Схема 1



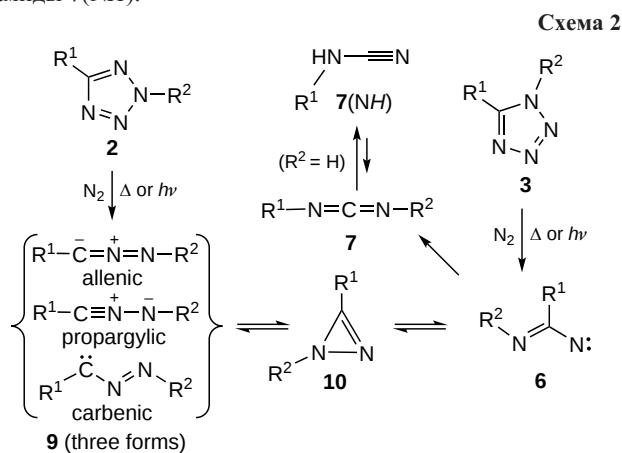
методом в изотермических условиях в сосудах Бурдона в газовой фазе (при 180–230°C), а также в растворе в нитробензоле (150–190°C). Показано, что термическое разложение 1,5-дизамещенных тетразолов **2a–e** реализуется преимущественно по каналу 1 с раскрытием цикла и образованием азидазометина **5** (см. схему 1). Элиминирование N_2 из азидазометина **5** приводит к нитрену **6**, последующая секстетная перегруппировка которого дает карбодиимид **7**. В случае 2,5-дизамещенных тетразолов **3a–e** реализуются пути 7–9, в которых образуются соединения **8**, но преимущественным направлением термического разложения является канал 9, приводя к реакционноспособным нитрилиминам **9**, часто выступающим в роли 1,3-диполей в реакциях 1,3-дипольного циклоприсоединения.⁴⁷ Мономолекулярное разложение NH-незамещенных тетразолов **4a–h** изначально предполагает быстрое обратимое взаимопревращение таутомерных 1H- и 2H-форм, каждая из которых разлагается в соответствии с определенным механизмом. Для 1H-таутомерной формы таких соединений характерно обратимое образование азидазометина **5(NH)** и дальнейшее элиминирование N_2 с получением нитрена **6(NH)**. В результате последующей секстетной перегруппировки этого нитрена формируется соответствующий карбодиимид **7(NH)**. Обратимое раскрытие цикла таутомерной 2H-формы NH-незамещенных тетразолов приводит на лимитирующей стадии к диазосоединению **8(NH)**, а на следующей быстрой стадии — к его распаду с элиминированием N_2 и образованием соответствующего нитрилимина **9(NH)** (см. схему 1).

Анализ влияния заместителей на скорость термического распада тетразолов указывает на определяющую роль про-

тотропной ($\text{N}^1\text{H} \rightleftharpoons \text{N}^2\text{H}$) таутомерии как фактора, влияющего на механизм термического разложения NH-незамещенных тетразолов⁵³ (см. схему 1). Иной точки зрения придерживаются авторы более ранней работы⁵⁴, посвященной исследованию кинетики термического разложения 5-арилтетразолов. По их мнению, более существенный вклад в этот процесс вносит кислотная диссоциация NH-незамещенных тетразолов с образованием соответствующего аниона — тетразолида.⁵⁴ В основу раздела «Стабильность тетразолов» известной монографии⁷ положены результаты, описанные в цитируемых выше статьях^{52,53}. В данной монографии, хорошо известной специалистам в области горения и взрыва, поддержано заключение авторов работы⁵³, указавших на определяющее влияние прототропной таутомерии на механизм термического разложения NH-незамещенных тетразолов. Анализ активационных параметров разложения тетразолов, представленных в цитируемых выше работах, представляет самостоятельный интерес. Однако, учитывая многообразие механизмов разложения тетразолов, кратко изложить эту проблему в рамках настоящего обзора практически невозможно. Анализу активационных параметров этого процесса уделено достаточно внимания в монографии Манелиса и соавт.,⁷ а также в серии статей Киселева и Синдицкого с соавт.^{55–57}

В последние годы увеличилось число работ, посвященных исследованию процессов термического разложения тетразолов с применением флэш-вакуумного пиролиза (FVP).⁵⁸ Флэш-вакуумный пиролиз, несмотря на весьма высокие рабочие температуры, нередко достигающие 600°C и более, в силу специфических инженерно-технических ре-

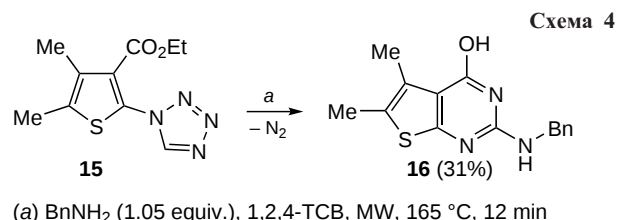
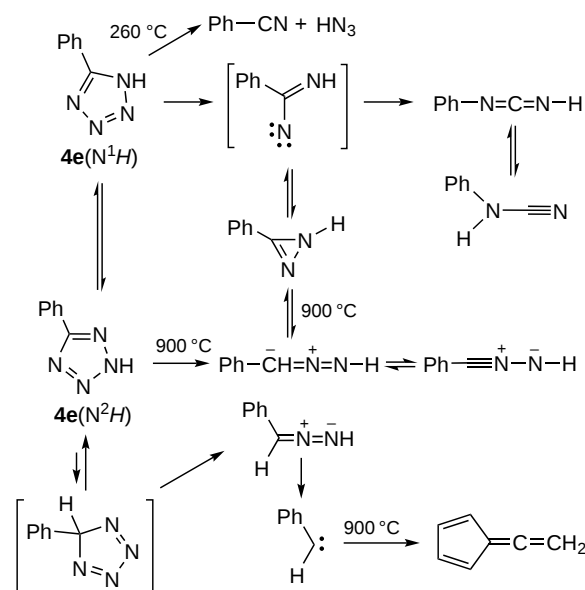
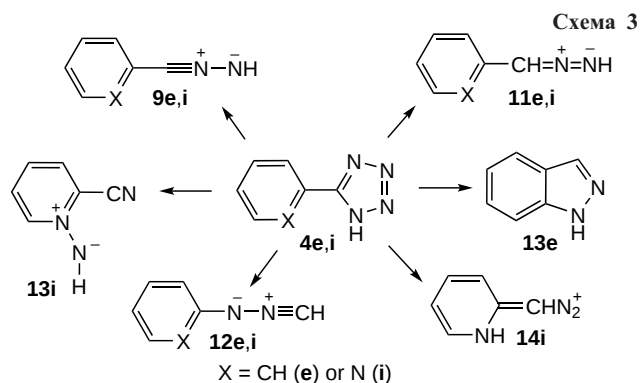
шений и аппаратного оформления является перспективным методом генерации реакционноспособных интермедиатов, способных к участию во вторичных химических и биохимических реакциях и контроля за продуктами разложения.⁵⁹ Данные FVP позволяют существенно расширить и углубить сложившиеся ранее представления о механизме термического разложения тетразолов. Например, в работе⁶⁰ показано, что нитрилимины **9**, в том числе с $R^2 = H$ (см. схему 1), могут существовать в виде трех изоэргических форм: алленовой, пропаргильной и карбеновой (схема 2). Карбеновые нитрилимины обладают максимальной энергией и стабилизируются электронодонорными заместителями. В общем процессе разложения (см. схему 2) наряду с нитрилиминами **9** также принимают участие 1*H*-диазирины **10**, имидоилнитрены **6** и карбодиимиды **7**, в том числе цианамиды **7(NH)**.^{60–62}



Флэш-вакуумный пиролиз тетразолов **4e,i** является удобным источником реакционноспособных соединений: нитрилиминов **9e,i**, арилдiazосоединений **11e,i**, *N*-нитрилиминов **12e,i**, индазола **13e**, цианопиридин-*N*-имидов **14e,i**. Теоретические исследования,⁶² выполненные с помощью теории функционала плотности (DFT) на уровне CASPT2, показали возможность переноса атома водорода пиррольного типа тетразола **4i** на атом азота пиридинового цикла с последующим элиминированием молекулы N_2 и образованием 1*H*-2-(дiazометилиден)пиридина **14i** с энергетическим барьером ~ 26 ккал·моль⁻¹ (схема 3). Этот простой механизм ранее не рассматривали.

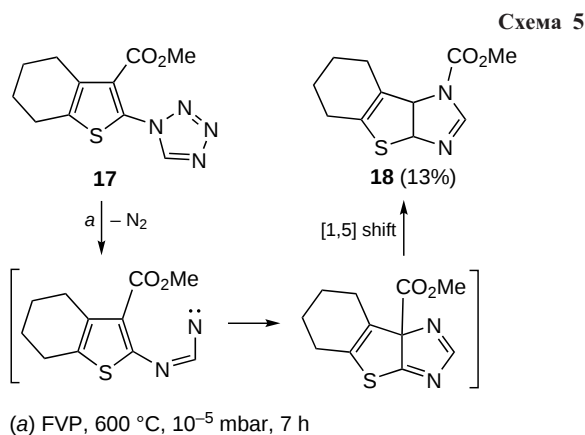
В работе⁵⁹ представлены результаты превращения NH-незамещенного 5-фенилтетразола (**4e**) в условиях FVP. Авторы показали, что наряду с ожидаемыми интермедиатами и продуктами образуются также бензонитрил и HN_3 (см. схему 3).

Изучено разложение 1-(тиофен-2-ил)-1*H*-тетразолов при микроволновой активации (MW) и FVP.⁶³ Состав и выход продуктов термолита существенно зависят от условий проведения процесса. Ниже показаны два примера из обширного материала статьи⁶³. Отметим, что, несмотря на невысокие выходы, в этой работе наглядно продемонстрирована возможность синтеза анелированных пиримидинов и имидазолов как основных продуктов FVP. Термолит этил-4,5-диметил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)тиофен-3-карбоксилата (**15**) проводили при 165°C в растворе 1,2,4-трихлорбензола (1,2,4-TCB) в условиях микроволнового облучения в присутствии бензиламина. В результате с умеренным выходом был получен 2-бензиламино-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-ол (**16**) (схема 4).⁶³



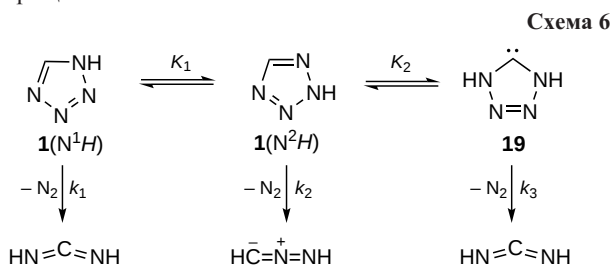
В процессе FVP из метил-2-(1*H*-тетразол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиенофен-3-карбоксилата (**17**) образуется метил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]-имидазол-1-карбоксилат (**18**) с небольшим выходом.⁶³ Возможный механизм этой реакции включает элиминирование N_2 из тетразола и дальнейшую внутримолекулярную атаку терминального атома азота имидоилнитрена по атому углерода в положении 3 тиофенового цикла с последующей электроциклизацией. Процесс завершается [1,5]-сигматропным сдвигом метоксикарбонильной группы (схема 5).

В связи с развитием новых методов исследования тетразолов и областей применения процессов их разложения востребованными являются результаты теоретических работ, позволяющие интерпретировать уже полученные экспериментальные данные, а также прогнозировать новые знания в этом направлении. Таутомеры тетразола **1(N^{1H})** и **1(N^{2H})** (см. рис. 1), а также NH-незамещенные 5-*R*-тетразолы **4(N^{1H})**, **4(N^{2H})**, содержащие простые заместители у эндоциклического атома углерода ($R = H, Me, NH_2, NO_2, Cl$ и т.д.), являются удобными моделями для теоретического и



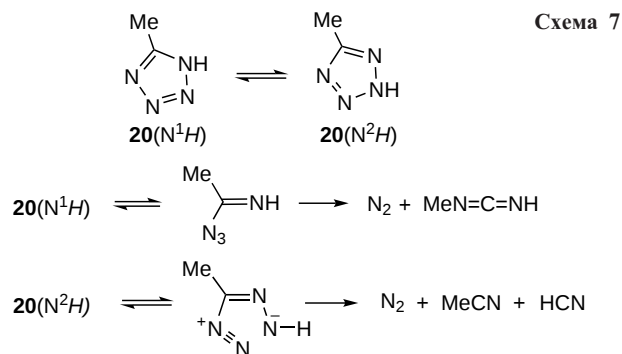
экспериментального изучения закономерностей термического распада пятичленного цикла. На связь аннулярного таутомеризма и закономерностей термического разложения NH-незамещенных тетразолов авторы обращали внимание уже в ранних экспериментальных работах (см., например, статью⁷).

Объектами теоретических расчетов, выполненных с помощью высокоуровневых квантово-химических методов *ab initio*, стали тетразолы **1**(N¹H), **1**(N²H), а также карбен **19**.⁵⁵ Как полагают авторы цитируемой статьи, не только таутомеры незамещенного тетразола **1**(N¹H) и **1**(N²H) (см. рис. 1 и схему 1), но и карбеноидная структура **19** принимают участие в процессе термического разложения, причем последняя, по-видимому, является наиболее активной (схема 6).⁵⁵ В данной работе приведены результаты расчетов констант равновесия (K_1 , K_2) между различными таутомерными формами NH-незамещенного тетразола, значения констант скорости (k_1 , k_2 , k_3) мономолекулярного термического разложения, а также представлены параметры уравнения Аррениуса (E_a , $\lg A$) для соответствующих превращений.



Термическое разложение прототропных таутомерных форм 5-метилтетразола **20**(N¹H) и **20**(N²H) изучено экспериментальными и теоретическими методами.⁶⁴ Эксперименты представляли собой контроль с помощью фотоэлектронной УФ-спектроскопии за продуктами термического разложения образца 5-метилтетразола, который подвергали быстрому и медленному (< 60 °C в мин) нагреванию от комнатной температуры до 500 °C. Теоретическое исследование выполняли с привлечением данных квантово-химических расчетов методом MP2/6-311++G(d,p) и с учетом представлений, сформированных ранее⁵⁵ (см. схему 6). Установлено, что термическое разложение преобладающего в равновесной смеси таутомера **20**(N²H) начинается в газовой фазе при температуре 195 °C и приводит к образованию низкомолекулярных соединений — N₂, MeCN и HCN (схема 7).

Молекула азота образуется двумя конкурирующими путями из таутомеров 5-метилтетразола **20**(N²H) и **20**(N¹H),



активационный барьер изомеризации которых составляет 150.2 и 126.2 кДж·моль⁻¹ соответственно. Два конкурирующих пути с энергиями активации 218.3 кДж·моль⁻¹ из таутомера **20**(N²H) и 198.6 кДж·моль⁻¹ из таутомера **20**(N¹H) приводят также к ацетонитрилу. Образование HCN, по данным квантово-химических расчетов, происходит в результате вторичных реакций с участием продуктов термического разложения⁶⁴ — MeCN и MeN=C=NH.

Проблема активации термического разложения тетразолов рассмотрена в работе⁶⁵ на примере 2,5-диметилтетразола (**21**), 2-метил-5-фенилтетразола (**22**), 5-метил-2-фенилтетразола (**23**) и 2,5-дифенилтетразола (**24**), а также других замещенных тетразолов. Данные, полученные с использованием функционала M06-2x и базиса 6-31+G(d,p) с учетом сольватационной модели (SMD), косвенно указывают на возможность существенного (~80 кДж·моль⁻¹) снижения активационного барьера термического разложения тетразолов путем применения наиболее подходящих растворителей и введения электроноакцепторной группы в заместитель у атома N(2) тетразольного цикла.⁶⁵

Пристальное внимание исследователей привлекло термическое разложение 5-аминотетразола (**25**).⁴ Это высокоазотистый представитель азолов обладает большой энтальпией образования, но при этом безопасен в обращении.^{4,6} В процессе его термического разложения могут возникать таутомерные формы **25**(N¹H), **25**(N²H), а также 1,4-дигидро-5H-тетразол-5-имин (**26**) (рис. 4).

И действительно, как отмечают Палецкий и соавт.⁶⁶ со ссылкой на работы^{67,68}, механизм термического распада 5-аминотетразола предполагает участие в процессе как обеих прототропных таутомерных аминоформ **25**(N¹H) и **25**(N²H), так и изомерной иминоформы **26**, которая при плавлении переходит в таутомер **25**(N¹H). В результате из указанных выше форм образуются газообразные (HN₃, N₂, NH₂CN, NH₃, HCN) и конденсированный (меламин **27**) продукты. Азотистоводородная кислота, в свою очередь, разлагается с выделением энергии, что интенсифицирует разложение исходного образца 5-аминотетразола (**25**). Такой процесс может реализоваться при самоподдерживающимся

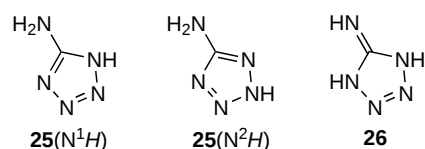
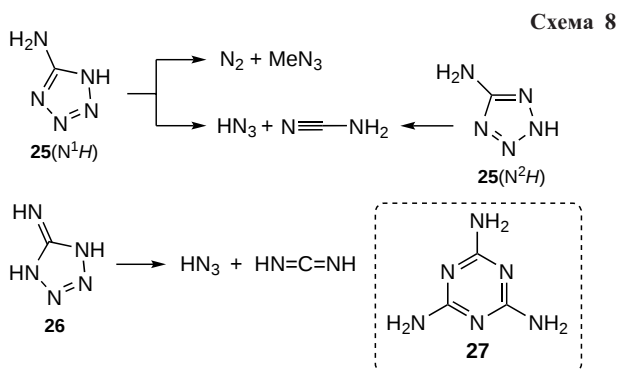
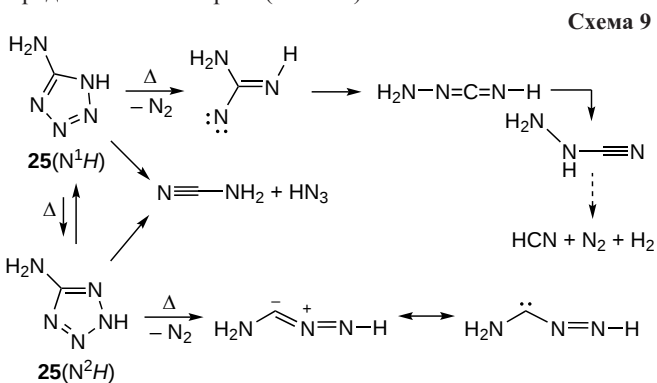


Рисунок 4. Структуры прототропных таутомерных форм 5-аминотетразола **25** и его изомера — 1,4-дигидро-5H-тетразол-5-имина (**26**).



горении соединения **25** в условиях повышенного давления (схема 8).⁶⁶

Обобщенный механизм термического разложения 5-аминотетразола, дополняющий результаты публикаций^{66,67,69}, представлен в обзоре⁵⁹ (схема 9).



Результаты теоретического изучения (метод DFT с гибридным функционалом B3LYP) термического разложения 5-аминотетразола **25** в газовой фазе и в расплаве (упрощенная модель) описаны в работе⁷⁰. Как следует из анализа энергетических диаграмм и значений активационных параметров, термолит иминоформы **26** в конденсированной фазе (расплаве) не может быть описан только с помощью традиционного представления о мономолекулярном механизме. Следует учитывать образование промежуточных реакционноспособных димеров. Димеры **28** и **28'** могут формироваться с участием атомов водорода как группы NH₂ соединения **28**, так и эндоциклической NH-группы тетразола **28'**. Во втором случае водородная связь образуется с атомом азота пиррольного типа (рис. 5).

Для исследования термолита 5-аминотетразола (**25**), 5-амино-1-метилтетразола (**29a**), 1,5-диаминотетразола (**30**) и натриевой соли 5-аминотетразола **31** применяли комплекс взаимодополняющих экспериментальных методов: термогравиметрический анализ (DSC, DTA), термоволюметриче-

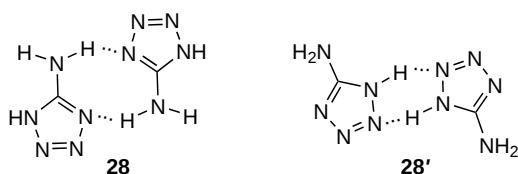


Рисунок 5. Структуры димеров **28** и **28'**, образованные двумя молекулами 5-аминотетразола (**25**) с участием атомов водорода аминогруппы или эндоциклических NH-групп тетразольных циклов соответственно.

ский анализ (TVA), анализ выделяющихся газов (EGA), ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, газовую хроматографию.^{67,68} К обсуждению были привлечены также данные кинетического эксперимента. Для 5-аминотетразола (**25**) подтверждены два основных маршрута термического разложения, определяемые участием амина- и иминоформ. Так, при нагревании соединения **25** увеличивается содержание иминоформы **26**, плавление и разложение которой происходит одновременно с образованием азидов водорода и карбодиимида. В конденсированной фазе обнаружены продукты полимеризации карбодиимида и меламин **27**. Последующее нагревание приводит к разложению соответствующей аминаформы **25(N¹H)**, которое сопровождается элиминированием азота. Показано, что вторичные реакции позволяют существенно расширить круг продуктов термического разложения 5-аминотетразолов.^{67,68} Следует еще раз подчеркнуть, что экспериментальные данные, обсуждаемые в работах^{67,68}, согласуются с механизмом, который представлен в публикации⁶⁶.

Термическое разложение 1-(*R*-фенил)тетразолов, где *R* = H (**32**), 2-Cl (**33**), 4-Cl (**34**), 4-OH (**35**), 4-OMe (**36**), 4-NO₂ (**37**), 1-(3-пиридил)тетразола **38**, а также 1,4-бис(тетразол-1-ил)бензола (**39**) изучено теоретическим (B3LYP/cc-pVDZ level of theory) и экспериментальными методами (TGA, DSC и ИК-спектроскопии).⁶⁹ Показано, что *орто*- и *пара*-замещенные 1-арилтетразолы **33**, **34** (*R* = Cl) и **36** (*R* = 4-OMe) разлагаются при 190–240°C с выделением энергии и образованием соответствующих арилизонитрилов и бинарной смеси газообразных продуктов, состоящей из 1.5 моль N₂ и 0.5 моль H₂. Закономерности термического разложения 1-фенилтетразола (**32**) и его 4-нитропроизводного **37** отличаются от указанных выше. Как полагают авторы статьи, это обусловлено разным характером делокализации электронной плотности. Так, в случае соединения **37** (*R* = NO₂) в ходе распада происходит восстановление нитрогруппы. Наличие двух тетразольных фрагментов в 1,4-бис(тетразол-1-ил)бензоле (**38**) приводит в процессе разложения к потере 95% массы молекулы.⁷¹

Химия тетразолсодержащих полимеров и материалов на их основе традиционно привлекает внимание исследователей.³⁵ В качестве примера приведем результаты разложения тетразольного цикла в поливинилтетразолах. Методами термогравиметрии высокого разрешения, DSC и термометрии изучено термическое разложение поли(1-винил-5-метилтетразола) **39** и поли(1-винил-5-фенилтетразола) **40**.⁷² По мере повышения температуры эти полимеры разлагаются ступенчато, а начинается процесс, как и следует ожидать, с деструкции тетразолильных фрагментов. Последующие превращения обусловлены образованием активных интермедиатов, таких как азиды **41**, имидонитрены **42**, а также продукты (**43** и **44**) последующих превращений макромолекул, которые реализуются в диапазоне температур 210–290°C. Деструкция полимерной цепи происходит при температуре ≥320°C (рис. 6).⁷²

В случае аннелированных тетразолов неизменный интерес вызывает азидо-тетразольное равновесие.^{44,45} Однако работы, посвященные исследованию закономерностей термического разложения аннелированных тетразолов и установлению природы образующихся продуктов, представлены единичными примерами. Например, в работе⁷³ показано, что в результате FVP аннелированных бензольными кольцами гекса- и гептаметилтетразолов (**45**, **46**) вместо ожидаемых цианамидов **47**, **48** образуются 9- или 10-членные

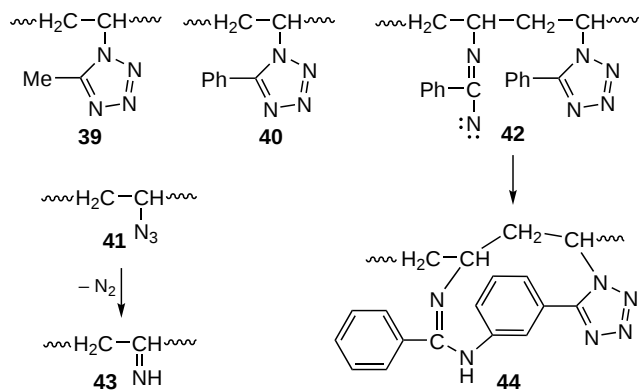
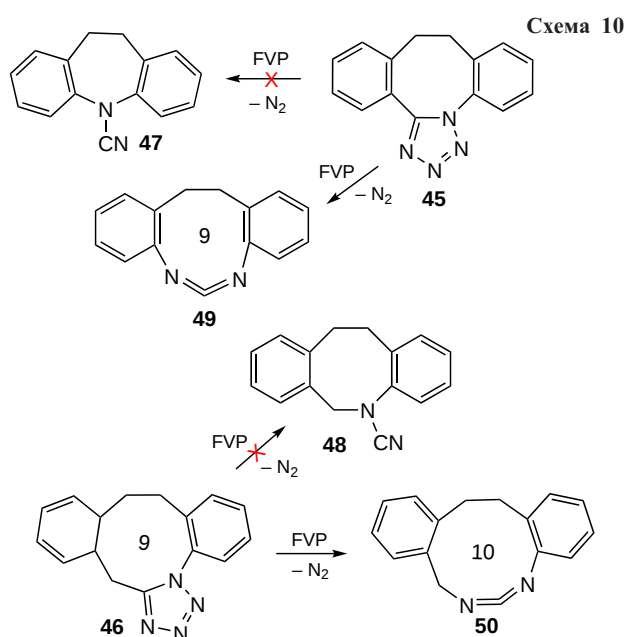


Рисунок 6. Структуры поли(1-винил-5-метилтетразола) **39**, поли(1-винил-5-фенилтетразола) **40** и продуктов их термического разложения **41–44**.⁷²



циклические карбодиимиды **49** и **50** соответственно (схема 10).

Завершая раздел по термическому разложению тетразолов, следует отметить, что развитие этой интересной и перспективной тематики в настоящее время было бы невозможно без пионерских исследований в области направленного синтеза и химической физики энергоемких тетразолов, выполненных в конце прошлого века учеными и специалистами профильных научно-исследовательских институтов, конструкторских бюро и вузовских коллективов СССР, ссылки на которые даны во Введении. В связи с развитием новых методологий процессов разложения, например FVP, в результате которых можно синтезировать и контролировать их продукты, в ближайшем будущем следует ожидать новых результатов исследования термического разложения как неаннелированных, так и аннелированных тетразолов.

3. Фотоиндуцированное разложение тетразолов

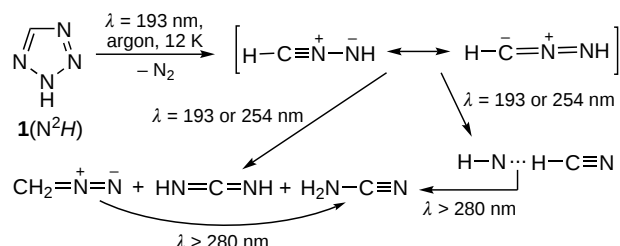
Тетразолы являются исключительно интересными и перспективными объектами фотохимии. Исследователей при-

влекает возможность вызвать контролируемую деструкцию тетразольного цикла под действием света с определенной длиной волны, в том числе когерентного излучения, генерируемого лазерами.^{74,75} Условия образования продуктов фотохимического разложения тетразолов значительно более мягкие по сравнению с термическим разложением, что облегчает аналитический контроль за промежуточными и конечными продуктами. Кроме того, эти продукты можно применять в качестве реагентов для дальнейших химических и биохимических превращений с целью синтеза практически важных соединений заданного строения. Выделяют несколько способов проведения фотохимического разложения, развиваемых в настоящее время ведущими лабораториями мира и кратко представленных в данном разделе.

3.1. Фотолиз тетразолов в криогенных матрицах

В обзоре⁷⁵ со ссылкой на оригинальную статью⁷⁶ приведена схема фотоиндуцированного разложения в криогенной матрице (депонирование в твердом аргоне при 12 K) незамещенного тетразола **1**(N²H). Фотолиз под действием когерентного источника света с длиной волны (λ) 193 нм (лазер ArF) приводит к фоторасщеплению тетразола, которое сопровождается элиминированием молекулы N₂ и формированием разнообразных продуктов фотохимических превращений, включая нитрилимины, комплекс HCN·NH, диазометан, карбодиимид и цианамид (схема 11).

Схема 11



Строение нитрилиминов, генерированных в результате фотоиндуцированной деструкции 2,5-диарилтетразолов в криогенных матрицах, рассмотрено в статье⁷⁷.

Для контроля за продуктами химических превращений, происходящих при фотоиндуцированном разложении производных тетразола в изолированных криогенных матрицах, успешно применяют спектральные методы, в том числе ИК-спектроскопию с преобразованием Фурье (FTIR). С использованием этого метода для тетразолов **29**, **51a–c**, **52a–c** удалось установить закономерности фотоиндуцированной фрагментации тетразольного цикла, вплоть до идентификации расщепления отдельных связей с фиксацией соответствующих продуктов в матрице (рис. 7).^{78,79}

Влияние заместителей на процесс фотоиндуцированного разложения некоторых тетразолов изучено в криогенных матрицах — жесткой среде затвердевших благородных газов (аргона, ксенона) при температурах 10 K. В таких условиях продукты образуются и сохраняются в фиксированном состоянии, непосредственно в матричной клетке, не вступая в дальнейшие реакции. Это существенно упрощает последовательность превращений и позволяет установить строение интермедиатов и некоторых продуктов с помощью FTIR. Полезным аналитическим инструментом является возможность сопоставления данных эксперимен-

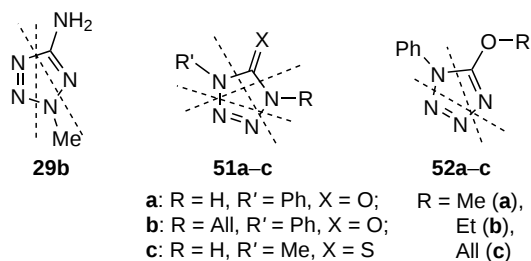
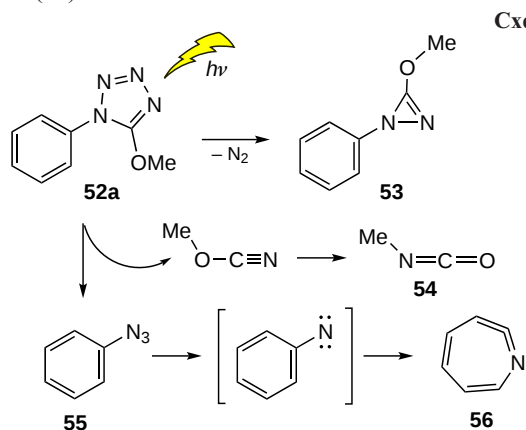


Рисунок 7. Варианты разрыва ковалентных связей гетероцикла (показаны штриховыми линиями) при фотоиндуцированном разложении в криогенных матрицах 5-амино-2-метилтетразола (**29**), 1,4-дизамещенных 1,4-дигидро-5*H*-тетразол-5-(ти)онов **51a–c** и 5-алкокси-1-фенилтетразолов **52a–c**.

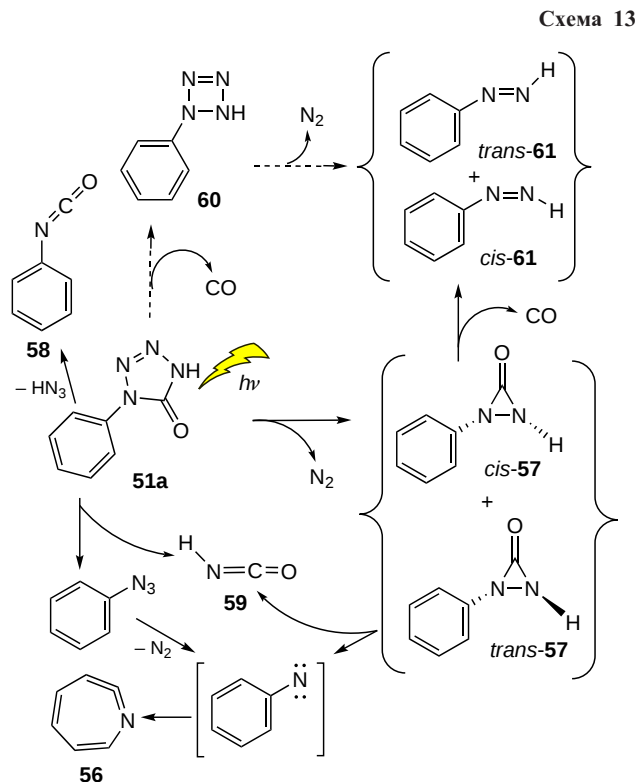
тальных и теоретических спектров, вычисленных для состояния частиц в вакууме.⁷⁹ Результаты таких исследований продемонстрированы для ряда 1,5-дизамещенных тетразолов. На схемах 12 и 13 в качестве примера приведены схемы фотоиндуцированного ($\lambda > 235$ нм) разложения в криогенной матрице 5-метокси-1-фенил-1*H*-тетразола (**52a**) и 1-фенилтетразолон (**51a**) соответственно.

Как видно из схемы 12, в случае соединения **52a** обнаружены продукты вторичных превращений разнообразного строения: 3-метокси-1-фенил-1*H*-диазириин (**53**), метилизотиоцианат (**54**), фенилазид (**55**) и 1-азациклогепта-1,2,4,6-тетраен (**56**).

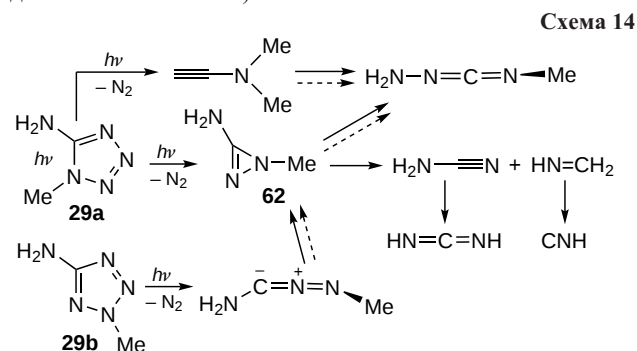


Результат фотохимического превращения тетразолон **51a** включает несколько неожиданных продуктов. Авторами цитируемой работы⁷⁹ зафиксировано образование двух конформеров (с *цис*- и *транс*-конфигурациями) 1-фенилдиазирин-3-она (**57**), фенилизотиоцианата (**58**), уже упомянутого выше 1-азациклогепта-1,2,4,6-тетраена (**56**), изоциановой кислоты (**59**), 3-фенил-2,3-дигидротетразета (**60**), а также *цис*- и *транс*-изомеров фенилдиазена **61** (см. схему 13).

Фотоиндуцированное разложение тетразолов в криогенных матрицах представляет значительный практический интерес как метод контроля за устойчивостью активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) лекарственных средств к электромагнитному излучению в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. Пример такой методологии приведен в статье⁸⁰, которая посвящена исследованию *N*-метилтетразолилсахаринатов. Эти соединения привлекают внимание в качестве катализаторов окисления первичных и вторичных спиртов, а также как перспективные кандидаты в лекарственные препараты, обладающие выраженными цитостатическими свойствами.⁸⁰ Авторы приво-



дят маршруты фотоиндуцированного разложения региоизомерных *N*-метилтетразолилсахаринатов, которые подвергали узкополосному УФ-излучению при различных длинах волн. Процесс контролировали с помощью инфракрасной спектроскопии, а для интерпретации данных применяли *ab initio* квантово-химические расчеты. Данной работе предшествовали исследования,⁸¹ выполненные тем же авторским коллективом, по фотоиндуцированному разложению региоизомерных 5-амино-1-метил- и 5-амино-2-метилтетразолов **29a,b** в криогенных аргоновых матрицах при 15 К (схема 14; сплошные стрелки показывают маршруты фотолиза тетразолов **29a,b** при облучении светом с длиной волны 222 и 250 нм соответственно, штриховые стрелки — с длиной волны 325 нм).

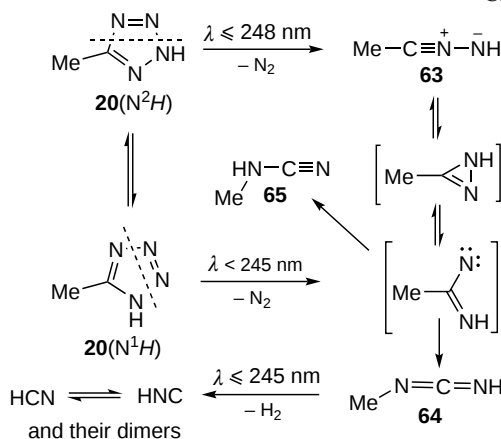


При сопоставлении результатов фотохимического разложения региоизомерных *N*-метилтетразолилсахаринатов и региоизомерных *N*-метил-5-аминотетразолов **29a,b** (см. схему 14) были выявлены общие направления фотоиндуцированного распада. Например, показана возможность образования общего для изомеров **29a,b** интермедиата — 1-метил-1*H*-дизирин-3-амин (**62**). Авторы цитируемой статьи отмечают, что функционализация аминогруппы в положении 5 тетразольного цикла оказывает существенный стабили-

лизирующий эффект.⁸¹ По мнению авторов, этот эффект может быть востребован при дизайне модельных соединений, предназначенных специально для исследования механизма разложения тетразолов в криогенных матрицах.

Фотоиницированное разложение 5-метилтетразола **20** изучено в твердой криогенной аргоновой матрице при 10 К. С этой целью применяли УФ-лазерную перестраиваемую систему, что позволило исследовать процессы фотодеструкции при различных длинах волн. За ходом реакций следили с помощью FTIR-спектроскопии. По данным колебательных спектров, в криогенной матрице преобладает изомер 5-метилтетразола **20**(N²H). Интерпретация результатов выполнена с привлечением кинетических методов, а также данных квантово-химических расчетов (методом DFT и его зависимо от времени варианта (TD-DFT)). В результате успешно идентифицированы три продукта деструкции тетразольного цикла: *C*-метилнитрилимин (**63**), *N*-метилкарбодиимид (**64**) и метилцианамид (**65**). В свою очередь, *N*-метилкарбодиимид **64** далее разлагается на две молекулы HCN или HNC. Последние находятся в равновесном состоянии в матричных клетках и в дальнейшем образуют различные димеры посредством водородных связей (схема 15).⁸²

Схема 15



Фотолиз 2-(тетразол-1-ил)- (**66**), 3-(тетразол-1-ил)- (**67**) и 2-(тетразол-5-ил)пиридинов (**68**) в криогенных аргоновых матрицах приводит к 2-пиридил- (**69**) или 3-пиридилкарбодиимиду (**70**).⁸³ С помощью спектрального анализа зафиксировано также образование уникального продукта протекающей в процессе фотолиза перегруппировки —

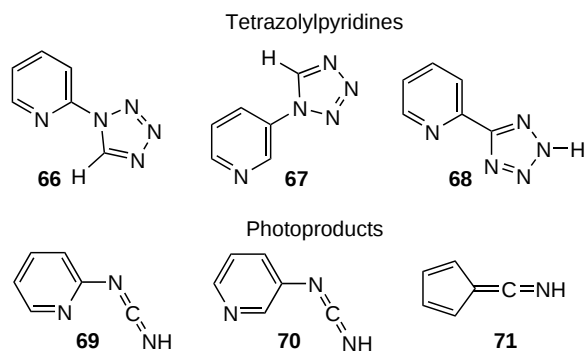


Рисунок 8. Структуры исходных тетразолилпиридинов **66–68** и продукты их фотоиндуцированного разложения в криогенных матрицах **69–71**.

1-циклопента-2,4-диенилкетенимина (**71**). Процесс формирования кетенимина **71** удалось объяснить, привлекая для этой цели данные квантово-химического расчета (приближение B3LYP/6-311+g(2d,2p)) (рис. 8).

Несмотря на уникальные возможности и перспективы применения криогенных матриц для установления структуры продуктов фотолиза тетразолов, следует принимать во внимание, что выделение таких продуктов в индивидуальном виде, например с помощью экстракционных методов, представляет существенную сложность. Это ограничивает использование фотоиндуцированной деструкции тетразолов как эффективного метода направленного синтеза органических соединений.^{75,84} Как справедливо полагают авторы цитируемых выше статей, фотодеструкция тетразолов в органических растворителях является более перспективной стратегией, имеющей прикладное значение для синтеза соединений, неизвестных ранее или труднодоступных для получения другими методами.

3.2. Фотолиз тетразолов в органических растворителях

Применение различных органических растворителей и варьирование условий проведения фотохимических процессов позволяют влиять на селективность образования и выход целевых продуктов фотодегградации.⁷⁵ В данном разделе представлены публикации, посвященные синтезу индивидуальных соединений путем фотодегградации тетразолов в растворах.

Heatt и Swenson⁸⁵ впервые осуществили фотохимический синтез 9*H*-пиримидо[4,5-*b*]индолов **72** из аннелированных 8-(*para*-замещенных) тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов в трифторуксусной кислоте с применением лампы 16 RPR-3000-Å. Quast и Bieber⁸⁶ опубликовали метод получения и результаты исследования фотолиза 1,4-диалкил-1,4-дигидро-5*H*-тетразол-5-онов и -5-тионов. Впоследствии Quast и Nahr⁸⁷ сообщили о синтезе алкенилдиазиридинов **73a–c** путем фотохимической деструкции ($\lambda = 254$ нм, 20°C, дегазированный образец при давлении 10⁻⁵ Торр, Hg-лампа мощностью 150 Вт) соответствующих 1-алкенил-4-*тем*-бутил-1,4-дигидро-5*H*-тетразол-5-онов. Те же авторы⁸⁸ показали, что 1-аллил-4-алкилтетразол-5-тионы при облучении ($\lambda \geq 254$ нм, Hg-лампа высокого давления, 20°C) в метилциклогексане-d₁₄ и ацетонитриле-d₃ образуют с выходом 50–80% соответствующие карбодиимиды **74**. В работе⁸⁸ сообщается также о синтезе бензимидазолонов **75** с выходом, близким к количественному, путем фотолиза 1-фенил-1,4-дигидро-5*H*-тетразол-5-онов ($\lambda = 254$ нм, Hg-лампа мощностью 150 Вт, 20°C) в метаноле, ацетонитриле или пропан-2-оле. В более поздней публикации⁸⁹ Quast и соавт. сообщили о получении в результате фотолиза 5-алкилден-4,5-дигидро-1*H*-тетразолов в толуоле-d₈ соединений двух классов — гексагидронафтиридинов **76** ($\lambda \geq 320$ нм, Hg-лампа высокого давления, -60°C, 1.25 ч, выход 95%) и иминоазиридинов **77** ($\lambda \geq 305$ или 320 нм, Hg-лампа высокого давления, выход 30–50%). Успешный синтез 2-фениламино-1,3-оксазинов **78** фотолизом 5-аллилокси-1-арилтетразолов, проведенный при облучении ртутной лампой низкого давления ($\lambda = 254$ нм) в метаноле, ацетонитриле и циклогексане, представлен в работах^{75,90} (рис. 9).

По мнению авторов обзора⁷⁵, опубликованного в 2010 г., фотолиз тетразолов в органических растворителях является одной из наиболее привлекательных стратегией синтеза некоторых органических соединений. Селективность таких

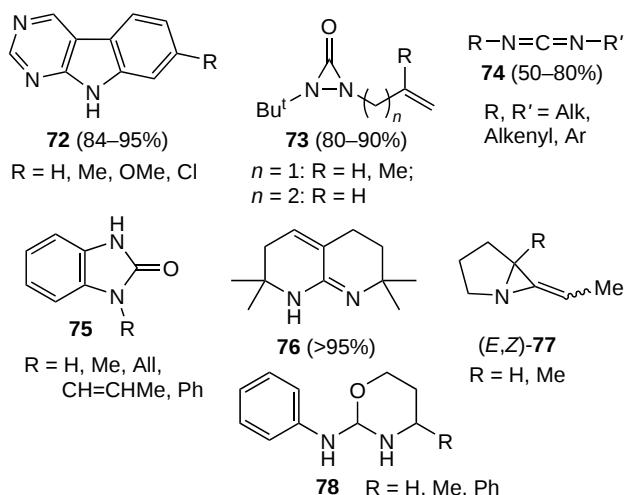
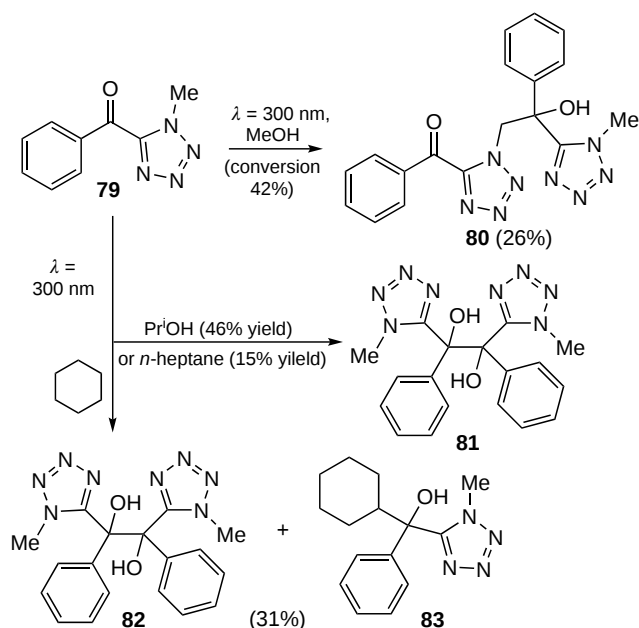


Рисунок 9. Структуры соединений **72–78**, синтезированных путем фотолиза соответствующих тетразолов в органических растворителях.

фотохимических процессов теоретически возможно контролировать и изменять в сторону образования нужных продуктов путем подбора растворителей и условий реакции. При этом общим признаком фотохимического разложения тетразолов в органических растворителях является элиминирование молекулярного азота, в то время как в криогенных матрицах реализуется множество не поддающихся контролю альтернативных вариантов деструкции тетразольного цикла.

В некоторых случаях влияние растворителя на фотоиндуцированную деструкцию выражено особенно сильно, однако при этом затруднительно спрогнозировать тип образующихся продуктов. Например, неожиданные результаты получены при наносекундном лазерном фотолизе 5-бензоил-1-метилтетразола (**79**). В результате фотолиза в H-донорном растворителе (пропан-2-оле), неполярных растворителях (гептане, циклогексане) и, наконец, в апротонном диполярном растворителе (ацетонитриле) получены продукты **80–83** разного строения (схема 16).⁹¹

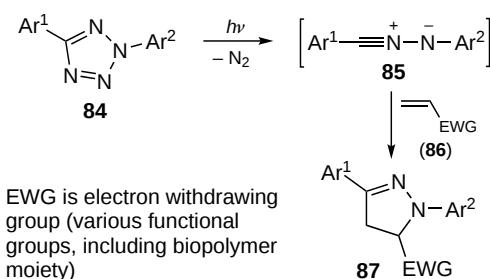
Схема 16



3.3. «Фотоклик»-химия

В последнее десятилетие наблюдается кардинальная переоценка роли фотоиндуцированного разложения тетразолов в синтезе новых или малодоступных органических соединений, представляющих практическую ценность. Новые стратегии так называемой «фотоклик»-химии ориентированы на использование активных интермедиатов, образующихся *in situ* в процессе фотоиндуцированного разложения тетразольного цикла, в реакциях с вводимыми извне соединениями, чаще всего нуклеофильными агентами. Уместно напомнить, что пионерские работы в данной области химии тетразолов были опубликованы Huisgen с соавт.^{47,92,93} в конце 50-х годов прошлого века (см. также юбилейную статью⁴¹). Стратегия «фотоклик»-химии приобрела особую значимость в современной науке после присуждения Нобелевской премии по химии 2022 г. (см. Введение). Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к нитрилам, приводящие к формированию тетразольного цикла, а также реакции с участием активных интермедиатов, образующихся при его разложении, входят в ограниченное число превращений, которые удовлетворяют концепции биоортогональной химии, впервые сформулированной Bertozzi.⁹⁴ В число таких превращений входит и фотоиндуцированное разложение 2,5-диарилтетразолов **84**, в результате которого генерируются промежуточные нитрилимины **85** — диполи, вступающие в реакцию циклоприсоединения с алкенами **86** как диполярофилами с образованием соответствующих 1,3-диарилпроизводных 4,5-дигидро-1H-пиразолов **87** (схема 17).⁹⁵

Схема 17



Следует отметить, что динамичное развитие данной концепции непосредственно связано с успехами в разработке рациональных и селективных путей синтеза 2,5-диарил- (**84**) и 2,5-дигетарилтетразолов как наиболее перспективных исходных реагентов, востребованных в методологии «фотоклик»-химии.⁹⁶ На рис. 10 приведены примеры 2,5-диарилтетразолов, **85–87**, применяемых в таких превращениях.⁹⁷

Начиная с 2008 г. направление биоортогональной химии, основанное на фотоиндуцированном разложении 2,5-диарилтетразолов **84** и последующем 1,3-диполярном циклоприсоединении с участием нитрилиминов и алкенов становится приоритетным наряду с азид-алкиновым и азид-нитрильным вариантами. Отмечая достоинства и перспективы данной стратегии фотохимического синтеза, авторы обзора⁹⁸ обращают внимание на необходимость глубокого понимания механизмов химических, физических и физико-химических процессов, относящихся к методологии «фотоклик»-химии. Для ее успешной реализации в соответствии с принципами биоортогональной химии нужны сведения о химическом строении и реакционной способности упомянутых выше активных интермедиатов, образующихся в ходе фотоиндуцированной деструкции тетр-

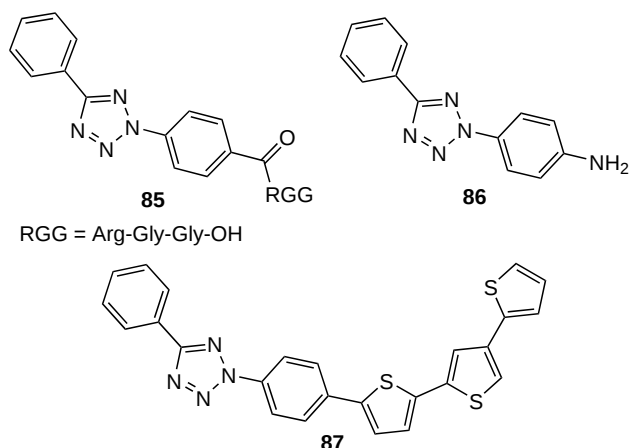
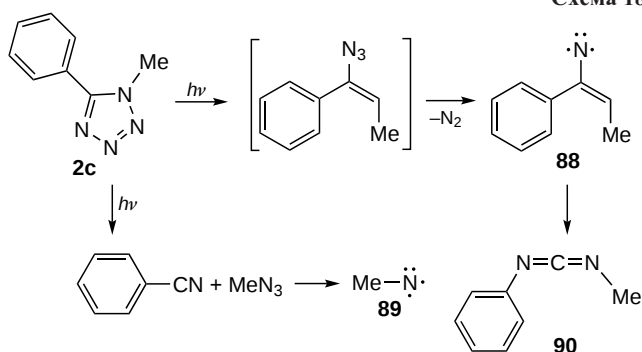


Рисунок 10. Структуры 2,5-дизамещенных тетразолов **85–87** — исходных реагентов для фотоиндуцированного разложения.

азольного цикла. Пути формирования и дальнейшие превращения таких интермедиатов, как нитрилимины, имидонитрены и др., ранее обычно просто постулировались,⁵⁹ а квантово-химические методы не всегда однозначно определяли их наиболее стабильную форму.⁹⁹ Однако в последние 15 лет ситуация быстро изменилась. В 2020 г. была издана монография⁶¹, посвященная строению, свойствам и реакционной способности нитрилиминов. В ней были систематизированы и подробно рассмотрены способы и механизмы генерации нитрилиминов из 2,5-диарилтетразолов **84**, а также процитированы работы, в которых экспериментально зафиксировано образование нитрилиминов с помощью спектральных методов: УФ- и ИК-спектроскопии, а также спектроскопии ЯМР.

Wentrup и соавт.¹⁰⁰ экспериментально, с помощью спектроскопии ЭПР, зафиксировали в процессе фотолиза 1-метил-5-фенилтетразола (**2c**) образование нитренов **88** и **89**. Конечным продуктом фотолиза в данном случае являлся метил(фенил)карбодиимид **90** (схема 18).

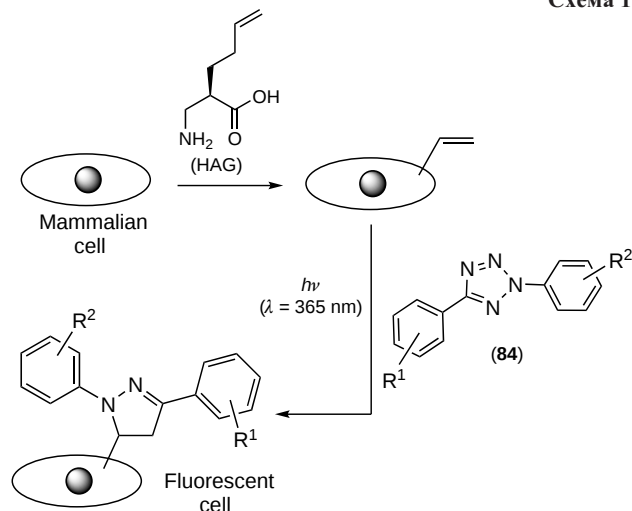
Схема 18



В монографии⁶¹ значительное внимание уделено результатам исследования 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилиминов **9**, генерируемых в процессе фотолиза 2,5-диарилтетразолов **84**, к нуклеофильным реагентам различной природы. Lin и соавт.¹⁰¹ обосновали применение для биоортогональной химии «фотоклик»-реакций с участием неактивированных алкенов (дипольрофилов) и нитрилиминов (1,3-диполей) — продуктов фотоиндуцированного разложения 2,5-диарилтетразолов **84**. В результате 1,3-дипольного циклоприсоединения 1,3-диполей к соответствующим дипольрофилам образуются флуоресцирующие пиазолино-

вые циклоаддукты, с помощью которых возможен контроль за процессом функционализации белков в клетках.¹⁰¹ Например, простая алкеновая метка, гомоаллилглицин (HAG), была котрансляционно включена в рекомбинантный белок, а также в эндогенные, вновь синтезированные белки в клетках млекопитающих посредством 1,3-дипольного циклоприсоединения с участием терминальной двойной связи HAG и нитрилиминов, генерированных в результате фотолиза 2,5-диарилтетразолов **84** (схема 19).¹⁰²

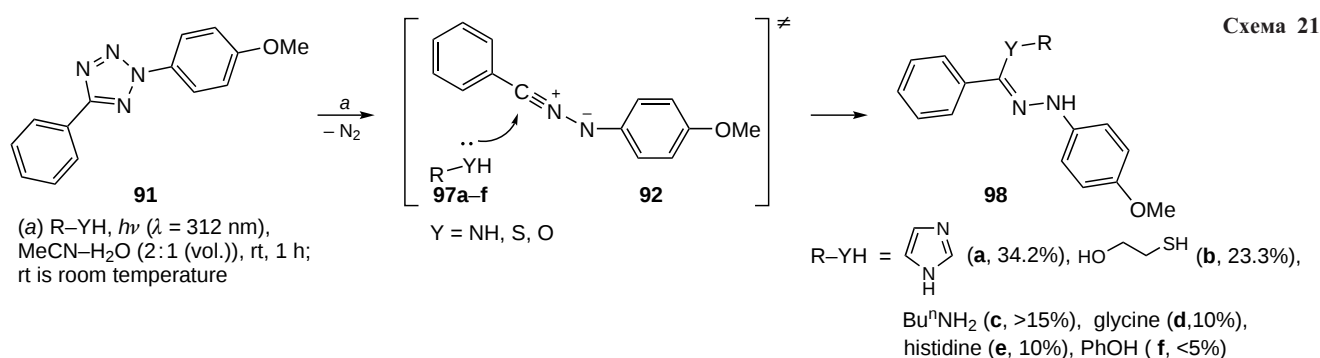
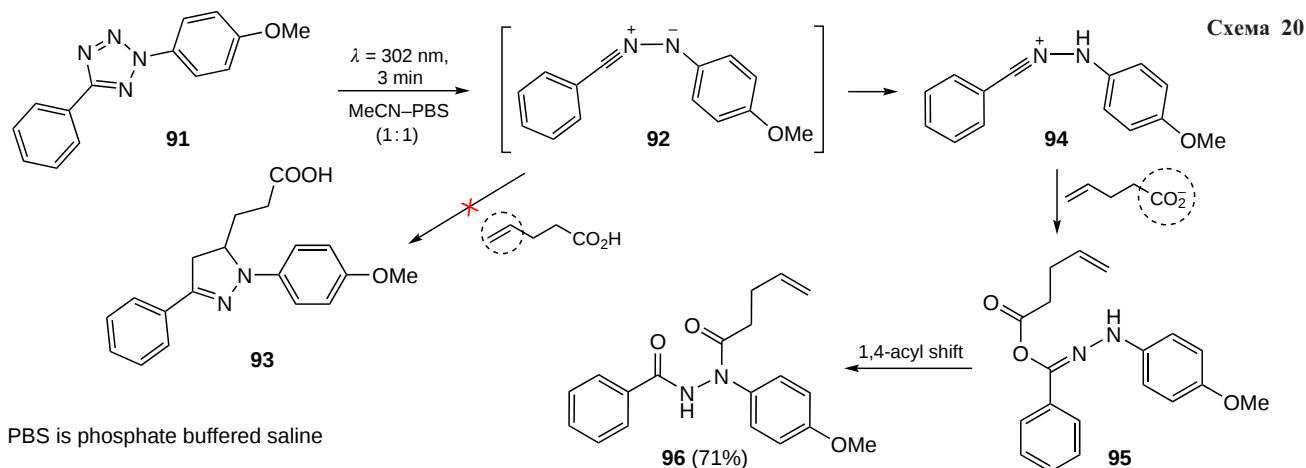
Схема 19



Основываясь на данных, полученных авторами процитированных выше работ, можно сделать вывод о том, что фотохимия тетразолов становится полезным инструментом приоритетных исследований в сфере современной медицины и биотехнологии. Например, подобные химические превращения могут быть востребованы для фоторадиохимического мечения моноклональных антител (mAbs). Описано применение «фотоклик»-химии с участием 2,5-диарилтетразолов **84** в схемах синтеза радиофармпрепаратов для позитронно-эмиссионной томографии (PET).¹⁰³

Другим интересным направлением «фотоклик»-химии является возможность формирования самособирающихся микрослоев (SAM) в процессах фотоиндуцированной микроконтактной печати.¹⁰⁴

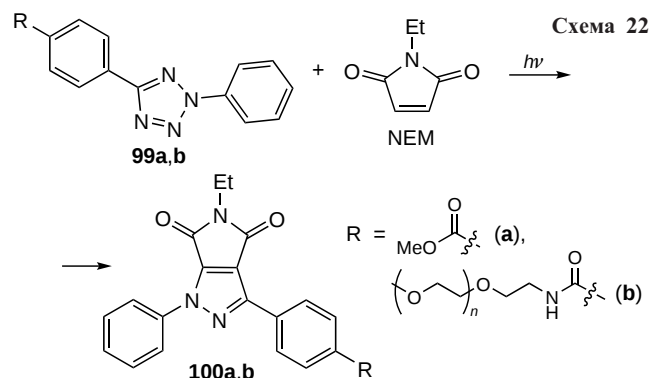
Однако, как уже упоминалось выше, в настоящее время еще не создана универсальная методология, позволяющая с высокой эффективностью использовать данные процессы в биоортогональной химии. Исследователи подчас сталкиваются с неожиданностями, обусловленными строением и проявлением двойственной реакционной способности активных интермедиатов, например нитрилиминов **85**.⁶¹ Авторы статьи¹⁰⁵ констатировали, что фотоиндуцированное разложение 2,5-диарилтетразолов **84** в присутствии нуклеофильных реагентов, таких как алкены **86**, не всегда отвечает требованиям биоортогональной химии. Например, в результате фотоиндуцированного разложения 2-(4-метокси-фенил)-5-фенил-2H-тетразола (**91**) в присутствии пент-4-еновой кислоты, имеющей два реакционных центра, вместо продукта циклоприсоединения нитрилимина **92** по терминальной двойной связи 3-[1-(4-метоксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиазол-5-ил]пропановой кислоты (**93**) был получен неожиданный продукт. Вследствие нуклеофильной атаки карбоксилат-аниона пент-4-еновой кислоты по атому углерода нитрилиминного фрагмента протонированного соединения **94** образуется бензгидразон **95**, последующая перегруппировка которого приводит к N-(4-



метоксифенил)-*N*-(пент-4-еноил)бензгидразида **96** с выходом 71% (схема 20).¹⁰⁵

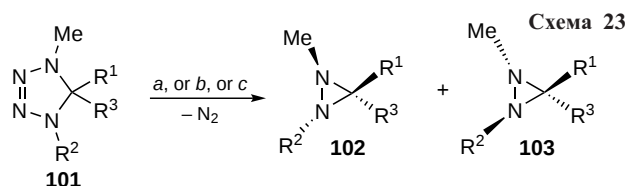
Важным этапом реализации стратегии «фотоклик»-химии является выбор нуклеофильных реагентов для взаимодействия *in situ* с нитрилиминами, образующимися в процессе фотолиза тетразолов. В этом плане привлекает внимание статья¹⁰⁶, в которой рассмотрены реакции нитрилимина **92**, генерируемого при фотолизе 2,5-диарилтетразола **91**, с нуклеофилами **97a–f**, приводящие к гидразонам **98** (схема 21).

Для идентификации и установления структуры нитрилиминов применяют комбинацию нескольких спектральных методов в сочетании с квантово-химическими расчетами. Предпринимаются также попытки введения в реакционную смесь соединений-«ловушек», способных к захвату активных интермедиатов.¹⁰⁷ В цитируемой статье обозначен еще один, исключительно важный аспект методологии исследования фотоиндуцированного разложения тетразолов — зависимость направления процесса от длины волны возбуждающего излучения. Авторы обращают внимание на необходимость количественного изучения реакционной способности и механизма фотоиндуцированного разложения тетразолов. Им удалось установить ряд количественных закономерностей с применением сложной лазерной системы с перестраиваемой длиной волны для инициирования фотохимических процессов. Это исследование выполнено на примере фотоиндуцированного разложения в присутствии *N*-этилмалеимида (NEM) метил-4-(2-фенил-2*H*-тетразол-5-ил)бензоата (**99a**) и макромолекулы **99b** на основе полиэтиленгликоля (PEG), содержащей в цепи терминальный фрагмент 2,5-дифенилтетразола. В результате были получены производные 5-этилдигидропирироло[3,4-*c*]пиазол-4,6(1*H*,5*H*)-диона **100a,b** (схема 22).^{107, 108}



3.4. Фотолиз производных 4,5-дигидро-1*H*-тетразола

В качестве моделей для исследования фотоиндуцированного разложения тетразолов используют преимущественно 2,5-диарилтетразолы **84**, молекулы которых имеют π -электронную систему с высоким индексом ароматичности. Как уже обсуждалось выше (см. схему 17), при фотолизе 2,5-диарилтетразолов **84** происходит элиминирование молекулы N₂ с образованием реакционноспособных нитрилиминов.^{61, 98, 109} В случае, когда ароматичность цикла нарушена, например для производных 4,5-дигидро-1*H*-тетразолов, механизмы превращений могут существенно различаться. В обзоре¹¹⁰, посвященном химии 5-алкил(арил)- и 5-алкилидензамещенных 4,5-дигидро-1*H*-тетразолов, уделено внимание работам^{111, 112} по фотолизу таких соединений. На основании этих данных в настоящий момент можно уверенно утверждать, что как при фотолизе в органическом растворителе (CH₂Cl₂) или криогенной матрице, так и при термоллизе 1-метил-4,5-дигидро-1*H*-

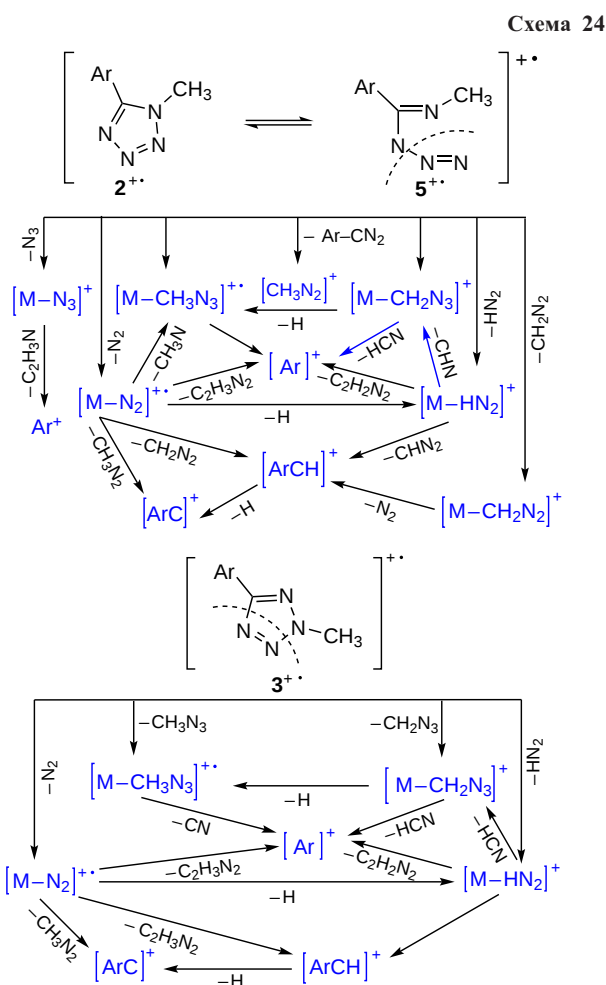


(a) $h\nu$, CH_2Cl_2 , rt; (b) $h\nu$, PhH, -155°C (matrix);
(c) 100°C , PhMe, 3 h

тетразолов **101** наблюдается элиминирование молекулы азота и образование двух энантиомерных диазиридинов **102** и **103**, соотношение которых определяется условиями процесса и природой заместителей R^1 , R^2 и R^3 (схема 23).

4. Фрагментация тетразолов в условиях масс-спектрального эксперимента

Исследования тетразолов с помощью масс-спектрометрии начались в 60-х годах XX в.^{113,114} В работе¹¹⁵ установлена связь между продуктами фрагментации и строением молекулярных ионов, полученных из региоизомерных 1-метил-(**2**) и 2-метил-5-арилтетразолов (**3**) в результате «жесткой» ионизации электронным ударом (70 эВ). В результате электронного удара из 1-метил-5-арилтетразолов **2** образуется молекулярный ион, который может существовать как в циклической (тетразольной), так и в открытой (азидоазометиновой) формах вследствие участия в кольчато-цепном рав-



новесии.¹¹⁵ Именно молекулярный ион 5^{++} в форме азидаозометина в данном случае является основным источником продуктов, образующихся на последующих стадиях фрагментации (схема 24).

Молекулярный ион, полученный в результате электронного удара из 2,5-дизамещенных тетразолов **3**, претерпевает синхронный разрыв связей $\text{N}(2)-\text{N}(3)$ и $\text{N}(4)-\text{C}(5)$. Этот процесс определяет как общие с региоизомерным молекулярным ионом 2^{++} эффекты, например элиминирование молекулы N_2 , так и отличительные особенности его дальнейшей фрагментации. В зарегистрированных масс-спектрах отмечают преимущественное элиминирование частиц N_2 , HN_3 , HCN .¹¹⁵ Как в цитируемой экспериментальной работе¹¹⁵, так и в последующей обзорной статье¹¹⁶ сопоставлены и обобщены результаты независимых исследований термического разложения (см. схему 1) и масс-спектрометрической фрагментации региоизомерных тетразолов (см. схему 24). Авторы обеих работ указывают на определенные аналогии в схемах разложения тетразолов, инициированных различными источниками энергии.

Характерной тенденцией современных масс-спектрометрических исследований тетразолов является применение методов «мягкой» ионизации (например, электрораспылением (electrospray)). Ее используют, например, для изучения свойств активных фармацевтических ингредиентов современных лекарственных препаратов, содержащих тетразольный фрагмент. Как правило, это многоатомные системы с объемными заместителями в тетразольном цикле. Так, с помощью масс-спектрометрии с «мягкой» ионизацией контролируют пути деградации молекул активных компонентов сартанов — современных препаратов для лечения артериальной гипертензии.^{117–121} В последние годы применение указанных методов является неотъемлемым требованием при производстве и хранении лекарственных средств в соответствии с правилами GMP.¹¹⁹

Кроме прикладных исследований, в настоящее время «мягкие» методы ионизации используют и для установления индивидуальных особенностей молекулярных ионов труднодоступных ранее тетразолсодержащих соединений, например для NH-незамещенного 5-винилтетразола (**104**) (рис. 11).^{118,120–123} Часто в масс-спектрах наблюдаются молекулярные пики аддуктов с натрием или калием — ионами, которые всегда присутствуют в следовых количествах в подвижной фазе.^{121,123} В режиме сканирования полного диапазона масс в спектре тетразолсодержащих соединений регистрируют также фрагментные ионы, образующиеся в результате «мягкой» ионизации. Так, в этом режиме в спектре 3-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)пиридина **105** максимальная интенсивность отмечена для иона, соответствующего

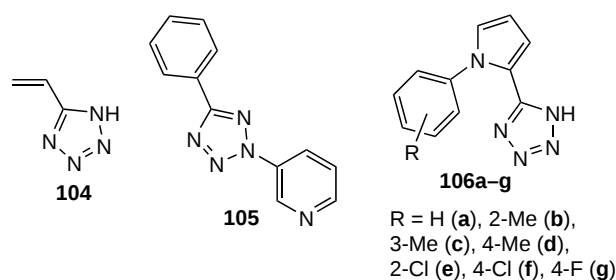


Рисунок 11. Структуры тетразолов **104–106**, исследованных методом масс-спектрометрии в условиях электрораспылительной ионизации.

фрагменту структуры $[M+H-N_2]^+$, в то время как интенсивность протонированного молекулярного иона составляет лишь 10%.⁹⁶ При получении фрагментных спектров тетразолсодержащих соединений наблюдается характерное элиминирование молекулы N_2 .^{118,120} Отмечают и другие типичные для относительно небольших молекул тетразолсодержащих соединений пути фрагментации с отщеплением фрагментов HCN и HN_3 . Например, такой результат зафиксирован при изучении фрагментации 5-(1-арил-1H-пиррол-2-ил)-1H-тетразолов **106a–g** с регистрацией положительных и отрицательных ионов (см. рис. 11).^{118,123}

В заключение данного раздела следует обратить внимание на тот факт, что при применении как «жестких» (см. схема 24), так и «мягких» способов ионизации фрагментация протекает в соответствии со специфическими закономерностями, связанными со структурой тетразолов. Косвенно это указывает на основной вклад в механизм масс-спектральной фрагментации деструкции именно высокоазотистого тетразольного цикла как «консервативного фактора», определяющего маршруты распада и природу образующихся частиц.

5. Радиационная деструкция тетразолов

Исследования результатов воздействия радиоактивного излучения на органические соединения, включающие в структуру тетразольный фрагмент, важны не только с научной точки зрения, но и для решения практических задач. Такой задачей, например, является определение условий хранения и применения тетразолсодержащих жизненно-необходимых лекарственных препаратов и энергетических составов при повышенном радиационном фоне в чрезвычайных ситуациях и в космическом пространстве, а также при лечении и диагностике заболеваний с использованием радиофармпрепаратов. Для ряда соединений именно тетразольный цикл как наиболее энергонасыщенный фрагмент способен активировать деструкционные процессы. Некоторые производные тетразола можно рассматривать как эффективные радиопротекторы, улавливающие радиационное ионизирующее излучение и защищающие более сложные биологические молекулы от его воздействия.¹²⁴

Опубликованные в литературе данные в большей степени посвящены оценке воздействия γ -излучения на тетразольный цикл. Отметим, что классические систематические работы в этой области были выполнены еще прошлым веком и принципиально не пересматривались. Первыми γ -радиолиз незамещенного тетразола **1** исследовали Berk и Gisser¹²⁵ в 1973 г. Авторы показали, что при облучении тетразола дозами от $1.1 \cdot 10^{20}$ до $4.7 \cdot 10^{22}$ эВ $\cdot$ г⁻¹ при 100°C образуется большое количество газообразных продуктов (97% от общего количества), причем эта газовая смесь на 99% состоит из азота. Деструкция тетразольного цикла наблюдалась также при небольшой дозе облучения ($1.0 \cdot 10^{18}$ эВ $\cdot$ г⁻¹) и более низкой температуре, причем с генерированием радикальных частиц, что было подтверждено методом ЭПР. Разложение энергонасыщенного 5-аминотетразола (**25**) и его производных **107–111** под действием γ -излучения обсуждалось в нескольких публикациях^{125–128} (рис. 12).

Moorthy и соавт.¹²⁶ привели результаты экспериментов по радиолизу тетразола **25** в водных растворах импульсами электронов высокой энергии (7 МэВ с продолжительностью импульсов 2 мкс и 50 нс), полученных с использованием

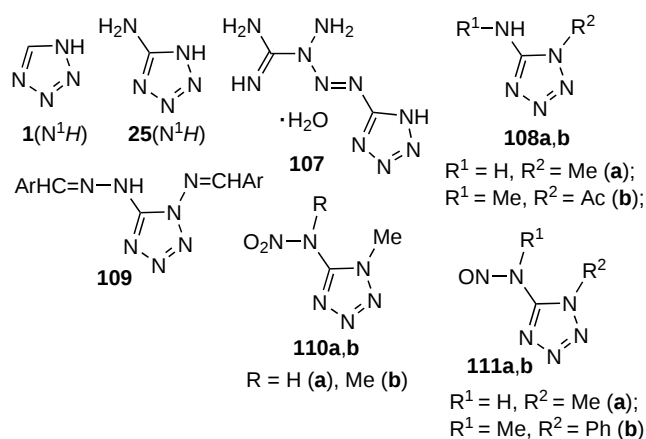
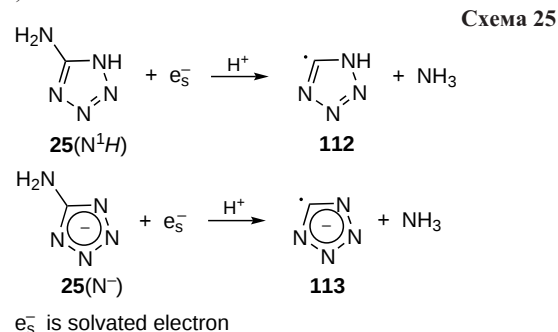


Рисунок 12. Структуры для исследования радиационной деструкции: тетразол **1**(N¹H), 5-аминотетразол **25**(N¹H), тетразен **107**, N-замещенные аминотетразолы **108a,b** и **109**, 1-метил-5-нитроаминотетразолы **110a,b**, 5-нитрозоаминотетразолы **111a,b**.

линейного ускорителя. При этом доза облучения образцов составляла 15–25 Гр на 1 импульс. Эксперименты проводили при pH 4.5 и 7.5, при котором 5-аминотетразол существует в нейтральной **25**(N¹H) и анионной **25**(N⁻) формах. Были также исследованы вторичные процессы, происходящие в данных растворах. Как следует из результатов этой работы, для обеих форм наблюдалось отщепление аммиака с образованием радикалов **112** и **113** соответственно. Следует отметить, что соответствующий тетразолат-анион (тетразолид) оказался более устойчив к действию излучения (схема 25).



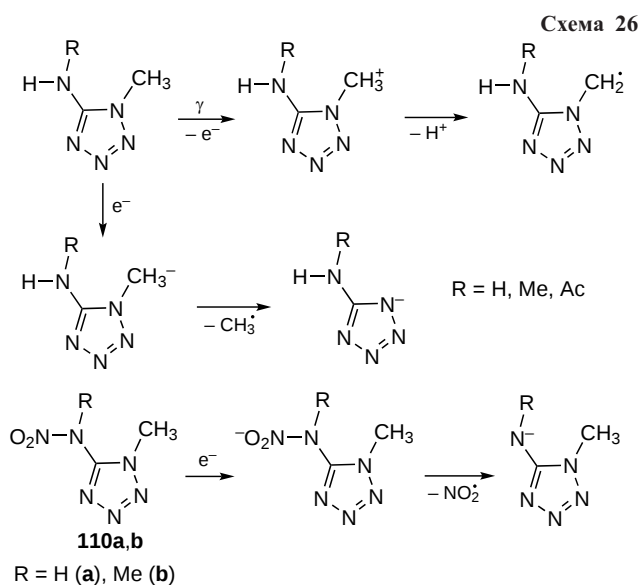
Butler и соавт.^{127,128} в 1970-х исследовали методом электронного спинового резонанса процесс деструкции под действием γ -облучения трех серий производных 5-аминотетразола: 1H-тетразол-5-иламинов **25**, N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)нитроаминов **110** и N-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)нитрозоаминов **111**. Соединения **110**, имеющие в своей структуре метильный заместитель, разлагаются с образованием радикалов типа $XCH_2\cdot$ и $CH_3\cdot$ в соответствии со схемой 26. Деструкция нитраминов **110** протекает с разрывом экзоциклической связи N–N и образованием радикала $NO_2\cdot$ (см. схему 26). Разложение нитрозоаминов **111** носит более сложный характер.

Рябых и соавт.¹²⁹ показали, что зависимость радиационно-химического выхода (G) для тетразена **107** в условиях γ -радиолиза описывается эмпирической формулой:

$$G = \alpha T^{1.53}$$

где α — коэффициент, T — температура.

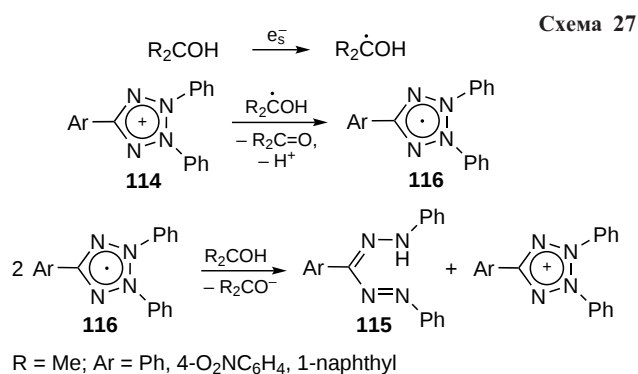
Авторы работы¹³⁰ исследовали также влияние ионизирующего излучения (радиационные дозы 20–80 кГр), полу-



ченного с помощью линейного ускорителя электронов, на физико-химические характеристики поли(*N*-метилаллил-5-винилтетразола) и композиций на его основе. Показано, что характер термического разложения полимера, облученного большими дозами (до 80 кГр), существенно меняется по сравнению с необлученным образцом, что может быть связано с деструкцией компонентов сополимера. Использование ионизирующего излучения позволяет существенно сократить время затвердевания таких полимерных композиций.

Большое число работ посвящено проведению радиолитического разложения триарилтетразолевых солей **114** в различных средах (спиртовых, водных или водно-спиртовых растворах, твердых матрицах), что имеет практическую ценность. Значительный вклад в данную область химии внесли З.К.Криминская и Р.К.Пикаев, результаты которых обобщены в обзоре¹³¹. Процесс γ -радиолитического разложения триарилтетразолевых солей **114** протекает с высокими радиационно-химическими выходами и приводит к образованию окрашенных формазанов **115**. Такое радиологическое восстановление является двухэлектронным процессом, однако значение *G* зачастую превышает половину от количества сольватированных электронов, что свидетельствует об участии в превращении и других радикалов, возникающих в реакционной среде. Например, согласно предполагаемой схеме, подтвержденной методом ЭПР, в присутствии пропан-2-ола на первом этапе происходит образование тетразолевого радикала **116**, который далее в результате диспропорционирования превращается в формазан **115** (схема 27).

Данные процессы могут быть использованы при разработке перспективных дозиметрических систем, поскольку окрашенные продукты легко обнаружить невооруженным глазом или количественно измерить спектрофотометрически.^{132, 133} Заметное влияние на такую



реакцию оказывает присутствие окислителей и восстановителей.^{134, 135}

Как уже упоминалось ранее, важной характеристикой лекарственных средств является их устойчивость к действию ионизирующего излучения. Это свойство определяет возможность использования препарата при высоком радиационном фоне или методов их стерилизации с помощью рентгеновского либо β -излучения. Принимая во внимание то, что тетразольный гетероцикл является весьма чувствительным к радиолитическому разложению, такие исследования представляются довольно актуальными. Так, Sarcap и соавт.¹³⁶ показали, что активный ингредиент лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии лозартан (**117**) устойчив к действию рентгеновского излучения. Исследование механизма деструкции соединения **117** в водных растворах при γ -радиолитическом разложении (дозы 0.5–4 кГр) выполнено в работе¹³⁷. Методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии определены продукты деструкции исходного соединения, среди которых присутствует незамещенный тетразол 1(*N*¹H). Кроме того, установлено, что изначально процесс активирует гидроксильный радикал, образующийся из воды (схема 28).

Несколько работ (см., например, статью¹³⁸) посвящено оценке стабильности активного ингредиента полусинтетического антибиотика цефазолина (кефзола, **118**) в водных растворах и твердой фазе (рис. 13). Деструкция соединения **118** в условиях электронного импульсного радиолитического разложения (средние дозы 3–5 Гр за импульс в 2–3 нс) в водной среде акти-

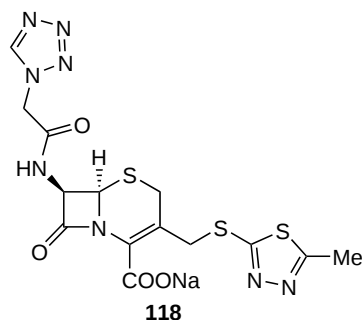
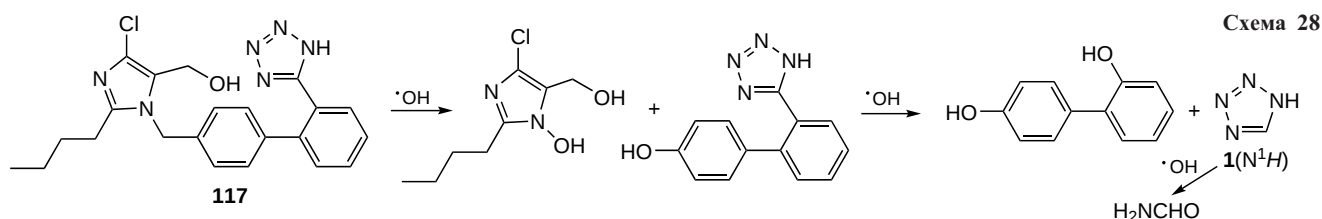


Рисунок 13. Структура цефазолина (кефзола).



вируется также гидроксильным радикалом. Однако состав продуктов разложения данного соединения установить не удалось.

Натриевая соль **118** в твердой фазе оказывается весьма устойчивой к действию γ -радиации.¹³⁹ В условиях облучения с использованием линейного электронного ускорителя вплоть до доз 25 кГр существенной деструкции данного соединения в твердой фазе также не наблюдали, что позволяет безопасно проводить стерилизацию этого препарата с помощью облучения.¹⁴⁰

6. Заключение

Процессы разложения тетразолов, инициированные термическим нагревом, электромагнитным или радиационным излучением, ионизацией в условиях масс-спектрального эксперимента, в настоящее время оказались в центре внимания широкого круга исследователей. При этом высвобождается химическая энергия, запасенная в тетразольном цикле, и происходит элиминирование газообразных продуктов, в первую очередь молекулярного азота. В результате образуются высокореакционноспособные интермедиаты, например открытые Р.Хьюзеном нитрилимины, которые могут быстро и селективно взаимодействовать с дипольрофилами по механизму 1,3-дипольного циклоприсоединения, а также принимать участие в реакциях с нуклеофилами. Интенсивное развитие данной области исследований связано с появлением новых технологий, в том числе аппаратуры для проведения флэш-вакуумного пиролиза. Благодаря импульсному воздействию температуры (до 500–900°C) и применению вакуумной техники FVP позволяет контролировать с помощью спектральных методов образование продуктов разложения тетразолов.

Разложение тетразолов является одной из составляющих научной концепции «клик»-химии и биоортогональных реакций, авторы которой удостоены в 2022 г. Нобелевской премии по химии. Это доказывает актуальность тематики, связанной с образованием из тетразолов различных продуктов и их дальнейшими превращениями. Вместе с тем ее развитие будет во многом зависеть от успехов в разработке методов препаративного выделения целевых соединений, а также проведения и контроля за биоортогональными реакциями, протекающими внутри клетки.

Авторы настоящего обзора надеются, что данная тема вызовет интерес у широкой научной аудитории.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №23-13-00224, <https://rscf.ru/project/23-13-00224/>).

7. Список сокращений и обозначений

e_s — сольватированный электрон,
 G — радиационно-химический выход,
 ΔH_f° — энтальпия образования,
BTATz — 3,6-бис(1H-1,2,3,4-тетразол-5-илимино)-1,2,4,5-тетразин,
DFT — теория функционала плотности,
DSC — дифференциально-сканирующая калориметрия,
EWG — электроноакцепторная группа,
FTIR — ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье,
FVP — флэш-вакуумный пиролиз,
HAG — гомоаллилглицин,

mAbs — моноклональные антитела,
MW — микроволновая активация,
NEM — *N*-этилмалеимид,
PBS — фосфатно-солевой буфер,
PEG — полиэтиленгликоль,
PET — позитронно-эмиссионная томография,
rt — комнатная температура,
TCB — трихлорбензол,
SAM — самособирающиеся микрослои,
SMD — сольватационная модель,
TGA — термогравиметрический анализ,
АФИ — активный фармацевтический ингредиент.

8. Литература

1. J.A.Bladin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **18**, 1544 (1885); <https://doi.org/10.1002/cber.188501801335>
2. Г.И.Колдобский, В.А.Островский. *Химия гетероцикл. соединений*, 857 (1985)
3. А.А.Балепин, В.П.Лебедев, Е.А.Мирошниченко, Г.И.Колдобский, В.А.Островский, Б.П.Ларионов, Б.В.Гидаспов, Ю.А.Лебедев. *Свойства веществ и строение молекул*. (Под ред. Ю.А.Лебедева). (Калинин: Калининский гос. ун-т, 1977)
4. V.A.Ostrovskii, M.S.Pevzner, T.P.Kofman, M.B.Shcherbinin, I.V.Tselinskii. In *Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties*. Vol. 3. (Eds O.A.Attanasi, D.Spinelli). (Roma: Ital. Soc. Chem., 1999). P. 467
5. T.M.Klapötke, A.Hammerl. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Vol. 6. (Eds A.R.Katritzky, C.A.Ramsden, E.F.V.Scriven, R.J.K.Taylor). (Oxford: Elsevier, 2008). P. 739; <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00525-3>
6. Л.И.Барал. *Иницирующие взрывчатые вещества*. (Москва: Машиностроение, 1975)
7. Г.Б.Манелис, Г.М.Назин, Ю.И. Рубцов, В.А.Струнин. *Термическое разложение и горение взрывчатых веществ и порохов*. (Москва: Наука, 1996)
8. R.Matyás, J.Pachman. *Primary Explosives*. (Heidelberg: Springer, 2013); <https://doi.org/10.1007/978-3-642-28436-6>
9. M.A.Hiskey, D.E.Chavez. *Insentitive High-Nitrogen Compounds*. LA-UR-01-1493. (Los Alamos: Los Alamos National Laboratory, 2001); https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc717430/m2/1/high_res_d/776133.pdf
10. T.M.Klapötke. *Chemistry of High-Energy Materials*. (Berlin, Boston: de Gruyter, 2019); <https://doi.org/10.1515/9783110624571>
11. V.Grakauskas, A.H.Albert. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1477 (1981); <https://doi.org/10.1002/jhet.5570180741>
12. M.L.Lieberman. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, **24** (3), 436 (1985)
13. R.J.Spear, M.Maksachelff. *Termochim. Acta*, **105**, 287 (1986); [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(86\)85245-5](https://doi.org/10.1016/0040-6031(86)85245-5)
14. A.I.Lesnikovich, V.V.Sviridov, G.V.Printsev, O.A.Ivashkevich, P.N.Gaponik. *Nature*, **323**, 706 (1986); <https://doi.org/10.1038/323706a0>
15. А.И.Лесникович, Г.В.Принцев, О.А.Ивашкевич, В.А.Люцко, К.К.Коваленко. *Физика горения и взрыва*, **24** (5), 48 (1988)
16. Г.И.Колдобский, Д.С.Солдатенко, Е.С.Герасимова, Н.Р.Хохрякова, М.Б.Щербинин, В.П.Лебедев, В.А.Островский. *Журн. орг. хим.* **33** (12), 1854 (1997)
17. Y.V.Grigoriev, S.V.Voitekhovich, V.P.Karavai, O.A.Ivashkevich. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53**, 670 (2017); <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2108-7>
18. T.B.Brill, H.Ramanathan. *Combust. Flame*, **122** (1), 165 (2000); [https://doi.org/10.1016/S0010-2180\(00\)00111-5](https://doi.org/10.1016/S0010-2180(00)00111-5)
19. Р.С.Степанов, А.М.Астахов, Л.А.Круглякова, О.А.Голубцова. *Журн. общей химии*, **70** (6), 999 (2000)
20. J.Sauer, G.R.Pabst, U.Holland, H.-S.Kim, S.Loebbecke. *Eur. J. Org. Chem.*, (4), 697 (2001); [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200102\)2001:4<697::AID-EJOC697>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200102)2001:4<697::AID-EJOC697>3.0.CO;2-N)

21. A.Hammerl, T.M.Klapötke, H.Nöth, M.Warchhold. *Propell. Explos. Pyrotechn.*, **28** (4), 165 (2003); <https://doi.org/10.1002/prep.200300001>
22. R.P.Singh, R.D.Verma, D.T.Meshri, J.M.Shreeve. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 3584 (2006); <https://doi.org/10.1002/anie.200504236>
23. J.Stierstorfer, K.R.Tarantik, T.M.Klapötke. *Chem. – Eur. J.*, **15** (23), 5775 (2009); <https://doi.org/10.1002/chem.200802203>
24. T.M.Klapötke, S.M.Sproll. *Eur. J. Org. Chem.*, (6), 1169 (2010); <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901226>
25. В.П.Синдицкий, В.Ю.Егоршев, Т.Я.Дутова, М.Д.Дутов, Т.Л.Джан, Д.Г.Джан. *Физика горения и взрыва*, **47** (1), 42 (2011)
26. Y.-H.Joo, J.M.Shreeve. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49** (40), 7320 (2010); <https://doi.org/10.1002/anie.201003866>
27. V.P.Sinditskii, V.Yu.Egorshv, G.F.Rudakov, A.V.Burzhava, S.A.Filatov, L.D.Sang. *Thermochim. Acta*, **535**, 48 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.tca.2012.02.014>
28. J.Gluck, T.M.Klapötke, T.Küblböck. *New J. Chem.*, **42** (13), 10670 (2018); <https://doi.org/10.1039/C8NJ01786G>
29. O.M.Nesterova, Y.N.Pavlyukova, V.V.Tolstyakov, A.S.Kozlov, V.A.Ostrovskii. *Russ. Chem. Bull.*, **68** (4), 832 (2019); <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2492-5>
30. M.A.Ilyushin, I.V.Shugalei, A.S.Tverjanovich, A.V.Smimov. *Russ. J. Gen. Chem.*, **90** (4), 640 (2020); <https://doi.org/10.1134/S1070363220040131>
31. X.Wu, J.Xu, Y.Li, S.Zhu, W.Dong, J.-G.Zhang. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **25**, 6481 (2023); <https://doi.org/10.1039/D2CP05692E>
32. D.Moderhack. *J. Prakt. Chem.*, **340**, 687 (1998); <https://doi.org/10.1002/prac.19983400802>
33. A.I.Lesnikovich, S.V.Levchik, A.I.Balabanovich, O.A.Ivashkevich, P.N.Gaponik. *Thermochim. Acta*, **200**, 427 (1992); [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(92\)85135-1](https://doi.org/10.1016/0040-6031(92)85135-1)
34. В.А.Островский, Г.И.Колдобский. *Рос. хим. журн.*, **41** (2), 84 (1997)
35. P.N.Gaponik, O.A.Ivashkevich. In *Tetrazoles: Synthesis, Structure, Physico-Chemical Properties and Application*. (Ed. O.A.Ivashkevich). (Minsk: Belarusian State University, 2003). P. 193; <https://core.ac.uk/download/pdf/290227793.pdf>
36. V.A.Ostrovskii, G.I.Koldobskii, R.E.Trifonov. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Vol. 6. (Eds A.R.Katritzky, C.A.Ramsden, E.F.V.Scriven, R.J.K.Taylor). (Oxford: Elsevier, 2008). P. 257; <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00517-4>
37. V.A.Ostrovskii, E.A.Popova, R.E.Trifonov. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 123. (Eds C.F.V.Scriven, Ch.A.Ramsden). (Gainesville: Academic Press, 2017). P. 1; <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.12.003>
38. V.A.Ostrovskii, E.A.Popova, R.E.Trifonov. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. Vol. 6. (Eds D.Black, J.Cossy, C.Stevens). (Oxford: Elsevier, 2022). P. 182; <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818655-8.00131-1>
39. G.F.Rudakov, V.P.Sinditskii, I.A.Andreeva, A.I.Botnikov, P.R.Veselkina, S.K.Kostanyan, N.V.Yudin, V.V.Serushkin, G.V.Cherkaev, O.V.Dorofeeva. *Chem. Eng. J.*, **450** (3), 138073 (2022); <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138073>
40. K.Chinnam, R.J.Staples, J.M.Shreeve. *Org. Lett.*, **25** (9), 1481 (2023); <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c00170>
41. V.A.Ostrovskii, L.L.Rodina. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **57** (6), 611 (2021); <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02955-x>
42. А.М.Астахов, Р.С.Степанов, Л.А.Круглякова, А.А.Нефедов. *Журн. орг. химии*, **37** (4), 611 (2001)
43. E.A.Popova, R.E.Trifonov, V.A.Ostrovskii. *Russ. Chem. Rev.*, **88** (6), 644 (2019); <https://doi.org/10.1070/RCR4864>
44. В.Я.Починок, Л.Ф.Авраменко, Т.Ф.Григоренко, В.Н.Скопенко. *Успехи химии*, **44**, 1028 (1975)
45. С.Л.Деев, Е.С.Шейна, Т.С.Шестакова, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, (2024) (в печати)
46. R.Huisgen, J.Sauer, M.Seidel. *Liebigs Ann. Chem.*, **654** (1), 146 (1962); <https://doi.org/10.1002/jlac.19626540115>
47. J.S.Cloviss, A.Eckell, R.Huisgen, R.Sustmann. *Chem. Ber.*, **100** (1), 60 (1967); <https://doi.org/10.1002/cber.19671000108>
48. Р.Хьюзген. *Успехи химии*, **35**, 150 (1966)
49. S.Y.Hong, J.E.Baldwin. *Tetrahedron*, **24** (10), 3787 (1968); [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92586-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92586-4)
50. A.I.Lesnikovich, O.A.Ivashkevich, V.A.Lyutsko, G.V.Printsev, K.K.Kovalenko, P.N.Gaponik, S.V.Levchik. *Thermochim. Acta*, **145**, 195 (1989)
51. S.V.Vyazovkin, A.I.Lesnikovich, V.A.Lyutsko. *Thermochim. Acta*, **165**, 17 (1990); [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(90\)80202-A](https://doi.org/10.1016/0040-6031(90)80202-A)
52. В.Г.Прокудин, В.С.Поплавский, В.А.Островский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2209 (1996)
53. В.Г.Прокудин, В.С.Поплавский, В.А.Островский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2216 (1996)
54. J.H.Markgraf, S.H.Brown, M.W.Kapilinsky, R.G.Peterson. *J. Org. Chem.*, **29** (9), 2629 (1964); <https://doi.org/10.1021/jo01032a037>
55. V.G.Kiselev, P.B.Cheblakov, N.P.Gritsan. *J. Phys. Chem. A*, **115** (9), 1743 (2011); <https://doi.org/10.1021/jp112374t>
56. V.P.Sinditskii, A.D.Smirnova, V.V.Serushkin, N.V.Yudin, I.A.Vatsadze, I.L.Dalinger, V.G.Kiselev, A.B.Sheremetev. *Thermochim. Acta*, **698**, 178876 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.tca.2021.178876>
57. M.V.Gorn, N.P.Gritsan, C.F.Goldsmith, V.G.Kiselev. *Phys. Chem. A*, **124** (38), 7665 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c04985>
58. C.Wentup. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56** (47), 14808 (2017); <https://doi.org/10.1002/anie.201705118>
59. C.Wentup. *Chem. Rev.*, **117** (5), 4562 (2017); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00738>
60. C.Wentup, D.Kvaskoff. *Aust. J. Chem.*, **66**, 286 (2013); <https://doi.org/10.1071/CH12502>
61. C.Jamieson, K.Livingstone. *The Nitrile Imine 1,3-Dipole. Properties, Reactivity and Application*. (Cham: Springer, 2020); <https://doi.org/10.1007/978-3-030-43481-6>
62. D.Bégué, A.Dargelos, C.Wentup. *J. Org. Chem.*, **85** (12), 7952 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00773>
63. M.I.L.Soaes, A.C.F.de Lyra, M.S.C.Henriques, J.A.Paixão, T.M.V.D.Pinho e Melo. *Tetrahedron*, **71** (21), 3343 (2015); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.03.102>
64. R.M.Pinto, A.A.Dias, M.L.Costa. *Chem. Phys.*, **392** (1), 21 (2012); <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2011.09.001>
65. V.Doan, B.B.Noble, M.L.Coote. *J. Org. Chem.*, **85** (15), 10091 (2020); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01354>
66. А.А.Палецкий, Н.В.Будачев, О.П.Коробейничев. *Кинетика и катализ*, **50** (5), 653 (2009)
67. S.V.Levchik, O.A.Ivashkevich, A.I.Balabanovich, A.I.Lesnicovich, P.N.Gaponik, L.Costa. *Thermochim. Acta*, **207**, 115 (1992); [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(92\)80129-K](https://doi.org/10.1016/0040-6031(92)80129-K)
68. A.I.Lesnicovich, O.A.Ivashkevich, S.V.Levchik, A.I.Balabanovich, P.N.Gaponik, A.A.Kulak. *Thermochim. Acta*, **388**, 233 (2002); [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(02\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(02)00027-8)
69. R.M.Pinto, A.A.Dias, M.L.Costa. *Chem. Phys.*, **381**, 49 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2011.01.008>
70. V.G.Kiselev, N.P.Gritsan. *J. Phys. Chem. A*, **113** (15), 3677 (2009); (15), 3677 (2009); <https://doi.org/10.1021/jp900285y>
71. N.Yilmaz, S.Oz, A.Atakol, I.Svoboda, B.Aydiner, M.A.Akay, O.Atakol. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **119** (3), 2321 (2014); <https://doi.org/10.1007/s10973-014-2423-z>
72. S.V.Levchik, O.A.Ivashkevich, L.Costa, P.N.Gaponik, T.N.Andreeva. *Polym. Degrad. Stab.*, **46** (2), 225 (1994); [https://doi.org/10.1016/0141-3910\(94\)90054-X](https://doi.org/10.1016/0141-3910(94)90054-X)
73. C.Wentup, M.Vosswinkel. *J. Anal. Appl. Pyrol.*, **117** (1), 214 (2016); <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2015.11.013>
74. *Applied Photochemistry*. (Eds R.C.Evans, P.Douglas, H.D.Burrows). (Amsterdam: Springer, 2013)
75. L.M.T.Frija, A.Ismael, M.L.S.Cristiano. *Molecules*, **15** (5), 3757 (2010); <https://doi.org/10.3390/molecules15053757>
76. G.Maier, J.Eckwert, A.Bothur, H.P.Reisenauer, C.Schmidt. *Liebigs Ann.*, **1996** (7) 1041 (1996); <https://doi.org/10.1002/JLAC.199619960704>
77. S.-L.Zheng, Y.Wang, Z.Yu, Q.Lin, P.Coppens. *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (50), 18036 (2009); <https://doi.org/10.1021/ja9094523>
78. A.Gómez-Zavaglia, I.D.Reva, L.M.T.Frija, M.L.S.Cristiano, R.Fausto. In *Photochemistry Research Progress*. (New York: Nova Publ., 2008). P. 295; <https://doi.org/10.13140/2.1.1183.3281>
79. A.Gómez-Zavaglia, I.D.Reva, L.M.T.Frija, M.L.S.Cristiano, R.Fausto. *Chem. Phys. Res. J.*, **1** (4), 221 (2009)

80. A.Ismael, M.Abe, R.Fausto, M.L.S.Cristiano. *Pure Appl. Chem.*, **92** (1), 49 (2020); <https://doi.org/10.1515/pac-2019-0402>
81. A.Ismael, R.Fausto, M.L.S.Cristiano. *J. Org. Chem.*, **81** (23), 11656 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02023>
82. M.Pagacz-Kostrzewa, J.Krupa, M.Wierzejewska. *J. Photochem. Photobiol. A*, **277**, 37 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2013.12.011>
83. M.Pagacz-Kostrzewa, J.Krupa, A.Olbert-Majkut, M.Podruczna, R.Bronisz, M.Wierzejewska. *Tetrahedron*, **67** (44), 8572 (2011); <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.055>
84. L.M.T.Frija, M.L.S.Cristiano, A.Gómez-Zavaglia, I.Reva, R.Fausto. *J. Photochem. Photobiol. C*, **18**, 71 (2014); <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2013.09.001>
85. J.A.Hyatt, J.S.Swenton. *J. Org. Chem.*, **37** (21), 3216 (1972); <https://doi.org/10.1021/jo00986a005>
86. H.Quast, L.Bieber. *Chem. Ber. Recl.*, **114** (10), 3253 (1981); <https://doi.org/10.1002/cber.19811141007>
87. H.Quast, U.Nahr. *Chem. Ber. Recl.*, **116** (10), 3427 (1983); <https://doi.org/10.1002/cber.19831161017>
88. H.Quast, U.Nahr. *Chem. Ber. Recl.*, **118** (2), 526 (1985); <https://doi.org/10.1002/cber.19851180213>
89. H.Quast, A.Fuss, W.Nüdling. *Eur. J. Org. Chem.*, (2), 317 (1998); [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199802\)1998:2<317::AID-EJOC317>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199802)1998:2<317::AID-EJOC317>3.0.CO;2-A)
90. L.M.T.Frija, I.V.Khmelnitskii, C.Serpa, I.D.Reva, R.Fausto, M.L.S. Cristiano. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 1046 (2008); <https://doi.org/10.1039/b718104c>
91. M.Fréneau, C.Lefebvre, M.A.G.Fernández, C.Richard, N.Hoffmann. *New J. Chem.*, **43**, 17151 (2019); <https://doi.org/10.1039/c9nj03061a>
92. R.Huisgen, M.Seidel, J.Sauer, J.W.McFarland, G.Wallbillich. *J. Org. Chem.*, **24** (6), 892 (1959); <https://doi.org/10.1021/jo01088a034>
93. R.Huisgen, J.Sauer, M.Seidel. *Chem. Ber.*, **94** (9), 2503 (1961); <https://doi.org/10.1002/cber.19610940926>
94. C.R.Bertozzi. *Acc. Chem. Res.*, **44** (9), 651 (2011); <https://doi.org/10.1021/ja200193f>
95. V.Pirola, A.Benassi, F.Doria. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **21**, 879 (2022); <https://doi.org/10.1007/s43630-022-00173-8>
96. I.S.Ershov, K.A.Esikov, O.M.Nesterova, M.A.Skryl'nikova, A.V.Khranchikhin, N.T.Shmadel, I.S.Chernov, E.N.Chernova, A.M.Puzyk, E.V.Sivtsov, Y.N.Pavlyukova, R.E.Trifonov, V.A.Ostrovskii. *Molbank*, (1), M1598 (2023); <https://doi.org/10.3390/M1598>
97. V.Pirola, A.Benassi, F.Doria. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **21**, 891 (2022); <https://doi.org/10.1007/s43630-022-00173-8>
98. J.Sinha, B.E.Kirkpatrick, K.S.Anseth, Ch.N.Bowman. *Chem. Rev.*, **121** (12), 6915 (2021); <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01212>
99. Sh.-L.Zheng, Y.Wang, Zh.Yu, Q.Lin, Ph.Coppens. *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (50), 18036 (2009); <https://doi.org/10.1021/ja9094523>
100. M.Abe, D.Bégué, H.Santos-Silva, A.Dargelos, C.Wentrup. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **57** (12), 3212 (2018); <https://doi.org/10.1002/anie.201712689>
101. W.Song, Y.Wang, J.Qu, Q.Lin. *J. Am. Chem. Soc.*, **130** (30), 9654 (2008); <https://doi.org/10.1021/ja803598e>
102. W.Song, Y.Wang, Z.Yu, C.I.Rivera Vera, J.Qu, Q.Lin. *ACS Chem. Biol.*, **5** (9), 875 (2010); <https://doi.org/10.1021/cb100193h>
103. R.Fay, J.P.Holland. *Chem. – Eur. J.*, **27** (15), 4893 (2021); <https://doi.org/10.1002/chem.202100061>
104. B.Vonhören, O.Röling, C.Buten, M.Körsgen, H.F.Arlinghaus, B.J.Ravoo. *Langmuir*, **32** (9), 2277 (2016); <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b00059>
105. Zh.Li, L.Qian, L.Li, J.C.Bernhammer, H.V.Huynh, J.-S.Lee, Sh.Q.Yao. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **55** (6), 2002 (2016); <https://doi.org/10.1002/anie.201508104>
106. Y.Zhang, W.Liu, Z.K.Zhao. *Molecules*, **19** (1), 306 (2014); <https://doi.org/10.3390/molecules19010306>
107. J.P.Menzel, B.B.Noble, A.Lauer, M.L.Coote, J.P.Blinco, C.Barner-Kowollik. *J. Am. Chem. Soc.*, **139** (44), 15812 (2017); <https://doi.org/10.1021/jacs.7b08047>
108. E.Blasco, Y.Sugawara, P.Lederhose, J.P.Blinco, A.-M.Kelterer, C.Barner-Kowollik. *ChemPhotoChem*, **1** (5), 159 (2017); <https://doi.org/10.1002/cptc.201600042>
109. H.Szatyłowicz, O.A.Stasyuk, T.M.Krygowski. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **120**, 301 (2016); <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.03.007>
110. D.Moderhack. *Heterocycles*, **96** (4), 595 (2018); <https://doi.org/10.3987/REV-17-879>
111. T.Akiyama, T.Kitamura, T.Isida, M.Kawanisi. *Chem. Lett.*, **3** (2), 185 (1974); <https://doi.org/10.1246/CL.1974.185>
112. B.Carboni, F.Tonnard, R.Carrie. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **3**, 525 (1987)
113. R.R.Fraser, K.E.Haque. *Can. J. Chem.*, **46** (17), 2855 (1968); <https://doi.org/10.1139/v68-471>
114. D.M.Forkey, W.R.Carpenter. *Org. Mass. Spectrom.*, **2** (5), 433 (1969); <https://doi.org/10.1002/oms.1210020502>
115. Ю.В.Шурухин, Н.А.Клюев, В.А.Островский, Г.И.Колдобский, Г.Б.Ерусалимский. *Журн. орг. химии*, **20** (11), 2458 (1984)
116. Y.V.Shurukhin, N.A.Klyuev, I.I.Grandberg. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **21**, 605 (1985); <https://doi.org/10.1007/BF00515057>
117. S.Subramaniyan, A.T.Ansari. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **11** (1), 38 (2019); <http://doi.org/10.22159/ijpps.2019v11i1.29037>
118. R.P.Shah, A.Sahu, S.Singh. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **51** (5), 1037 (2010); <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.11.008>
119. V.A.Ostrovskii, S.B.Miron, Y.N.Pavlyukova. *Russ Chem Bull.*, **72**, 3037 (2023); <https://doi.org/10.1007/s11172-023-4116-3>
120. M.Peng, S.Li, J.Wu, Y.Guo, S.Cao, Y.Zhao. *J. Mass Spectrom.*, **52** (9), 591 (2017); <https://doi.org/10.1002/jms.3965>
121. S.Mehta, R.P.Shah, S.Singh. *Drug Test. Anal.*, **2** (2), 82 (2010); <https://doi.org/10.1002/dta.116>
122. D.M.Krygina, E.V.Sivtsov, Y.N.Pavlyukova, E.N.Chernova, M.A.Skryl'nikova, V.A.Baigildin, A.M.Puzyk, A.A.Oskorbyn, R.E.Trifonov, P.A.Aleshunin, V.A.Ostrovskii. *Molbank*, (1), M1565 (2023); <https://doi.org/10.3390/M1565>
123. W.Liu, Y.Guo, C.Han, X.Huang. *Life Science J.*, **5** (2), 25 (2008); <https://doi.org/10.7537/marslsj050208.05>
124. C.L.Greenstock, J.D.Chapman, J.A.Raleigh, E.Shierman, A.P.Reuvers. *Radiat. Res.*, **59** (3), 556 (1974); <https://doi.org/10.2307/3574073>
125. S.Berk, H.Gisser. *Radiat. Res.*, **56** (1), 71 (1973); <https://doi.org/10.2307/3573792>
126. G.R.Dey, D.B.Naik, K.Kishore, P.N.Moorthy. *Radiat. Phys. Chem.*, **47** (4), 559 (1996); [https://doi.org/10.1016/0969-806X\(95\)00108-A](https://doi.org/10.1016/0969-806X(95)00108-A)
127. R.C.Catton, R.N.Butler. *Can. J. Chem.*, **52** (8), 1248 (1974); <https://doi.org/10.1139/v74-194>
128. R.N.Butler, R.C.Catton, M.C.R.Symons. *J. Chem. Soc. B*, 378 (1970); <https://doi.org/10.1039/J29700000378>
129. S.M.Ryabykh, N.V.Kholodkovskaya. *High Energy Chem.*, **28** (6), 560 (1994)
130. L.F.Podaneva, Ye.V.Artemova, K.A.Sidorov, P.I.Kalmykov, K.G.Korolev, M.A.Mikhaylenko, B.P.Tolochko, A.A.Bryazgin. *Chem. Sustain. Dev.*, **27**, 468 (2019); <https://doi.org/10.15372/CSD2019167>
131. A.K.Pikaev, Z.K.Kriminskaya. *Russ. Chem. Rev.*, **67** (8), 671 (1998); <https://doi.org/10.1070/RC1998v067n08ABEH000392>
132. A.K.Pikaev, Z.K.Kriminskaya. *Mendeleev Commun.*, **5** (5), 200 (1995); <https://doi.org/10.1070/MC1995v005n05ABEH000052>
133. A.K.Pikaev, Z.K.Kriminskaya. *Radiat. Phys. Chem.*, **52** (1–6), 555 (1998); [https://doi.org/10.1016/S0969-806X\(98\)00094-2](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(98)00094-2)
134. A.Kovacs, L.Wojnarovits, M.Baranyai, A.Moussa, I.Othman, W.L.McLaughlin. *Radiat. Phys. Chem.*, **55**, 795 (1999); [https://doi.org/10.1016/S0969-806X\(99\)00230-3](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(99)00230-3)
135. Kovács, L. Wojnarovits, T. Pálfi, G.Emi-Reynolds, J. Fletcher. *Radiat. Phys. Chem.*, **77** (9), 1088 (2008); <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2008.06.006>
136. E.T.Sarcan, A.Tas, M.Silindir-Gunay, A.Y.Ozer, S.Colak, B.Hekimoglu. *J. Pharm. Biomed. Analysis*, **188**, 113311 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113311>
137. A.Zaouak, A.Noomen, H.Jelassi. *Radiat. Phys. Chem.*, **184**, 109435 (2021); <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109435>
138. M.K.Dail, S.P.Mezyk. *J. Phys. Chem. A*, **114** (32), 8391 (2010); <https://doi.org/10.1021/jp104509t>
139. S.Yürüş, M.Korkmaz. *Rad. Eff. Def. Sol.*, **160** (1–2), 11 (2005); <https://doi.org/10.1080/10420150500089333>
140. A.-S.Crucq, C.Slegers, V.Deridder, B.Tilquin. *Talanta*, **52** (5), 873 (2000); <https://doi.org/10.1016/S0039>