

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Иркутский государственный университет»
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук»



На правах рукописи

Гнатовский Григорий Русланович

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОБРАЗОВАНИЯ
ПИРАЗОЛОВ И 2-ПИРАЗОЛИНОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНОВ, КЕТОНОВ, ГИДРАЗИНА И ЕГО
ПРОИЗВОДНЫХ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ**

1.4.4 – физическая химия

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Орел В.Б.

Иркутск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРАЗОЛОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ	12
1.1 Практическая значимость соединений с пиразольным ядром	12
1.2 Современные способы получения пиразолов и 2-пиразолинов.....	14
1.2.1 Методы синтеза пиразолов на основе реакций 1,3-дикарбонильных соединений с гидразинами	15
1.2.2 Методы синтеза пиразолов на основе реакций ненасыщенных карбонильных соединений с гидразинами	18
1.2.3 Методы синтеза пиразолов на основе реакций ацетиленовых кетонов с гидразинами.....	23
1.2.4 Методы синтеза пиразолов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения	25
1.2.5 Методы синтеза 2-пиразолинов.....	27
1.3 Применение суперосновных сред для синтеза пиразолов и 2-пиразолинов.....	30
1.3.1 Однореакторный синтез 2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов и замещённых гидразинов в суперосновной среде.....	31
1.3.2 Однореакторный синтез 1-формил-2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов, гидразина и муравьиной кислоты в среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$	33
1.3.3 Однореакторный синтез пиразолов из азинов и ацетиленов в среде $\text{NaO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$	35
1.4 Современное состояние теоретических исследований механизмов образования 2-пиразолинов и пиразолов.....	36
ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ.....	44
2.1 Учёт влияния растворителя.....	44
2.2 Учёт влияния суперосновности среды MOR/DMSO ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}; \text{R} = \text{H}, \text{Bu}^t$)	46
2.3 Выбор метода расчётов	50
2.4 Учёт дисперсионной поправки	53
2.5 Методика расчётов.....	54
2.6 Особенности структуры бензальдазина.....	56

ГЛАВА 3. КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СБОРКИ 1-ФОРМИЛ-2-ПИРАЗОЛИНА ИЗ ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА, АЦЕТОФЕНОНА, ГИДРАЗИНА И МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ В СРЕДЕ $\text{KOBu}^t/\text{DMSO}$	58
3.1 Реакция C -винилирования ацетофенона фенилацетиленом в среде $\text{KOBu}^t/\text{DMSO}$	58
3.2 Образование α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов	62
3.3 Комплексы гидразина с муравьиной кислотой и формиат-ионом в среде $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$	63
3.4 Конкурирующие реакции β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов с $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$	68
3.5 Конкурирующие реакции циклизации и формилирования β -гидразинилкетона.....	75
3.6 Формилирование 2-пиразолина с образованием 1-формил-2-пиразолина	79
3.7 Образование β,γ -ненасыщенного формилгидразона и его превращение в 1-формил-2-пиразолин.....	81
ГЛАВА 4. КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СБОРКИ ПИРАЗОЛОВ ИЗ БЕНЗАЛЬДАЗИНА И ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА В СРЕДЕ $\text{NaOBu}^t/\text{DMSO}$...	91
4.1 Этилирование бензальдазина фенилацетиленом.....	91
4.2 Механизм образования 4-бензилпиразола через внутримолекулярную циклизацию аниона N -пропаргилгидразона.....	93
4.3 Образование 4-бензилпиразола через внутримолекулярную циклизацию аниона N -алленилгидразона.....	96
4.4 Образование 1-бензилпиразола	98
4.5 Влияние <i>трет</i> -бутилата натрия и его ближайшего сольватного окружения $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ на конкурирующие изомеризации	101
4.6 Моделирование побочных реакций с участием аниона N -пропаргилгидразона	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Азотосодержащие гетероциклические соединения широко распространены в природе и играют ключевую роль в функционировании биологических систем живых организмов. Их структурные элементы присутствуют во многих природных веществах, таких как аминокислоты, белки, гормоны, витамины и алкалоиды. Особое место среди таких биологически значимых соединений занимают пиразолы – пятичленные ароматические *N*-гетероциклы с двумя соседними атомами азота. Пиразол и его различные производные обладают широким спектром биологически активных свойств [1–4], благодаря чему имеют высокий потенциал для применения в медицине. Например, препараты, содержащие в своем составе пиразольное ядро, могут оказывать антибактериальное [1], противовирусное [2], противовоспалительное [3] и даже противораковое [4] действия. Пиразолы остаются важнейшими компонентами некоторых красителей [5] и продолжают активно применяться в различных областях химической промышленности, включая фармацевтику [6] и агрохимию [7–9].

В литературе представлено множество методов синтеза пиразолов и 2-пиразолинов [10–17], обладающих высокой синтетической и фармацевтической значимостью. Тем не менее среди них сложно найти такие методы, которые бы одновременно обладали высокой селективностью, были просты в реализации, осуществлялись с достаточной скоростью и в мягких условиях, а также соответствовали важнейшим принципам «зелёной» химии. Поиск таких высокоэффективных и при этом мало энергозатратных методик синтеза по праву можно считать актуальной задачей. Данными качествами обладают проводимые в суперосновных средах (MOR/DMSO, где M = Na, K; R = H, Bu^t) синтезы на основе ацетиленов, кетонов, гидразина и его производных [18–21]. Из простых и доступных реагентов можно получать целый ряд замещённых пиразолов и 2-пиразолинов за небольшое время (1 час) в мягких условиях (100°C) и, что не менее важно, без использования

катализаторов, содержащих переходные металлы. Подробные знания о механизмах образования пиразолов и 2-пиразолинов в суперосновных средах позволяют выявить факторы, влияющие на селективность и выходы целевых продуктов, а также в целом расширить представления о суперосновных системах и реакциях в их присутствии. В этой области востребованным, наряду с экспериментальными исследованиями, является привлечение методов квантовохимического моделирования.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день одним из перспективных направлений, развиваемых в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, является однореакторный синтез функционализированных карбо- и гетероциклов из ацетиленов и кетонов под действием супероснований [22, 23]. В частности, была открыта целая ветвь каскадныхборок *N*-гетероциклов при взаимодействии ненасыщенных кетонов (продуктов *C*-винилирования кетонов ацетиленами [24–26]) с различными азотосодержащими реагентами [19, 20, 27–30]. Применение в качестве таких реагентов гидразина в избытке муравьиной кислоты открывает простой путь к получению различных замещённых 1-формил-2-пиразолинов [20]. Образующиеся на первом этапе этого синтеза ненасыщенные кетоны обладают сразу двумя центрами для атаки гидразином: карбонильная группа и двойная $C=C$ связь. В литературе нет однозначного ответа на вопрос о предпочтительности атаки гидразина по одному из этих центров, поэтому остаётся невыясненным по какому пути и через какие интермедиаты (ненасыщенные гидразоны или β -гидразинил кетоны) происходит сборка. В реакционной смеси обнаруживают ненасыщенные формилгидразоны, которые, как предполагается, могут быть ключевыми интермедиатами сборки [20]. Разнообразие маршрутов образования 1-формил-2-пиразолинов ещё более возрастает, если учесть, что неизвестно, в какой форме находится гидразин в системе $N_2H_4/HCOOH/K^+HCOO^-/DMSO$ перед его взаимодействием с ненасыщенными кетонами, а также не установлена

последовательность дальнейших циклизации и формилирования возможных интермедиатов.

В качестве перспективного способа получения пиразолов в суперосновной среде относительно недавно был предложен синтез на основе ацетиленов и арилальдазинов [21]. В этой реакции в мягких условиях образуются 4-бензилпиразолы (продукты [4+1]-циклоприсоединения) и лишь небольшие количества 1-бензилпиразолов – продуктов ожидаемого (как в случае с бутадиеном) [3+2]-циклоприсоединения. Причины такой необычной селективности реакции не ясны. Предполагаемым интермедиатом на пути к обоим пиразолам является продукт этинилирования арилальдазинов – *N*-пропаргилгидразон, алленовый изомер которого приводит к 4-бензилпиразолу, а диазеновый изомер приводит к 1-бензилпиразолу. Стоит также отметить, что выходы целевых 4-бензилпиразолов не превышают 47%, что, вероятно, связано с высокой реакционной способностью арилальдазинов, конденсирующихся с промежуточными продуктами с образованием трудноидентифицируемых смол.

Описанные выше механистические особенности сборок пиразолов и 2-пиразолинов представляют значительные трудности для экспериментального изучения. В связи с этим для детального исследования механизмов данных реакций особую ценность приобретают современные методы квантовохимического моделирования.

Цель работы - исследование механизмов сборок 2-пиразолинов и пиразолов на основе реакций кетонов, ацетиленов и производных гидразина в суперосновных средах.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Квантовохимическое моделирование механизма сборки 5-бензил-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбальдегида из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты в среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$;

2. Квантовохимическое моделирование механизма сборки целевого 4-бензил-3,5-дифенил-1*H*-пиразола и побочного 1-бензил-3,5-дифенил-1*H*-пиразола из бензальдазина и фенилацетилена в среде NaOBu^t/DMSO; Тема диссертационной работы является частью научного направления ФГБОУ ВО «ИГУ» «Разработка и применение неэмпирических методов и моделей квантовой химии для исследования строения, свойств и реакционной способности молекул в основном и возбужденных состояниях», выполняемом в лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем (ЛКХММС) ИГУ в рамках государственного задания Минобрнауки РФ № FZZE-2020-0025 (2020-2023 г.г.); государственного задания Минобрнауки РФ № FZZE-2024-0002 (2023-2026 г.г.). Отдельные задачи диссертационного исследования выполнены при финансовой поддержке Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научная новизна работы. На примере реакции ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты с использованием квантовохимического подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*) исследован механизм образования 1-формил-2-пиразолина. Описан механизм C-винилирования ацетофенона фенилацетиленом под действием KOBu^t/DMSO с образованием α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов. Изучены комплексы гидразина с муравьиной кислотой и свободным формиат-ионом, а также с пентасольватным комплексом формиата калия 5DMSO·K⁺HCOO⁻ в системе N₂H₄/HCOOH/K⁺HCOO⁻/DMSO. Проанализированы кинетические и термодинамические характеристики предполагаемых маршрутов и определён наиболее выгодный маршрут сборки 1-формил-2-пиразолина из α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов, гидразина и муравьиной кислоты. Установлена причина обнаружения в эксперименте промежуточного β,γ -ненасыщенного формилгидразона и определён механизм его превращения в конечный 1-формил-2-пиразолин.

В рамках подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*) проведено квантовохимическое моделирование механизма образования целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензилпиразола из фенилацетилена и бензальдазина в суперосновной среде NaOBu^t/DMSO. Рассмотрены возможные маршруты сборки пиразолов и обнаружены стадии, определяющие селективность образования пиразолов. Сравнение кинетических и термодинамических характеристик этих стадий позволило объяснить умеренные выходы целевого 4-бензилпиразола, а также условия реакции в эксперименте.

Теоретическая и практическая значимость работы. Изучение механизма образования 1-формил-2-пиразолина в среде KOBu^t/DMSO из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты позволяет установить наиболее предпочтительный маршрут и определить лимитирующую стадию всей сборки. Данное исследование объясняет причины обнаружения промежуточного β,γ -ненасыщенного формилгидразона в эксперименте и определяет лимитирующую стадию его дальнейшего перехода в конечный продукт. Оценка кинетических и термодинамических характеристик сборки пиразолов из фенилацетилена и бензальдазина в системе NaOBu^t/DMSO даёт представление о причинах образования именно 4-бензилпиразола в качестве целевого продукта. Наличие побочных взаимодействий промежуточного *N*-пропаргилгидразона и бензальдазина объясняет умеренные выходы пиразолов и условия проведения синтеза. Полученные фундаментальные теоретические результаты и данные представляют интерес для дальнейших исследований в области разработки новых методов синтеза пиразолосодержащих соединений, оптимизации условий проведения реакции и повышения селективности и выхода продукта.

Методология и методы диссертационного исследования. Квантовохимические расчёты проводились в рамках комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*. Учёт растворителя DMSO осуществлялся в рамках континуальной модели IEFPCM (B3LYP/6-31+G*).

Для оценки изменений энтропии в растворе DMSO использовалась методика, основанная на результатах Верца, согласно которой энтропия в растворе S_{sol} может быть оценена на основании величины энтропии S_{harm} , найденной в гармоническом приближении для идеального газа, как $S_{\text{sol}} = 0.74S_{\text{harm}} - 3.21 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$. Все кинетические кривые были смоделированы при $T = 293 \text{ К}$ с помощью уравнения Эйринга–Поляни $k(T) = K_B \cdot T/h \times \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ с использованием программы KINET. Все расчеты были выполнены в программном пакете GAUSSIAN-16 с использованием компьютерного парка ЛКХММС ИГУ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты квантовохимического исследования механизма C-винилирования ацетофенона фенилацетиленом в системе $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ с образованием β,γ - и α,β - ненасыщенных кетонов;
2. Результаты изучения комплексов гидразина с муравьиной кислотой и формиат-ионом в системе $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-$;
3. Результаты квантовохимического исследования механизма образования 1-формил-2-пиразолина из β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов, гидразина и муравьиной кислоты в среде $\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-$;
4. Результаты квантовохимического моделирования механизма сборки целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензилпиразола из бензальдазина и фенилацетилена в среде $\text{NaO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$;

Личный вклад автора заключался в изучении научной литературы, проведении расчётов, обработке и анализе полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в постановке задачи, формулировании выводов и подготовке статей к публикации.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность научных результатов определяется использованием современных квантовохимических методов расчета, которые выбраны на основе сравнения с высокоточными методами CCSD(T) и CBS-QB3.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на 1 международной конференции: «Двенадцатая международная научная конференция “Химическая термодинамика и кинетика”» (16 – 20 мая, 2022 г., Тверь) – и 4 всероссийских конференциях: «XXXII Российская молодежная научная конференция с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. А. Тагер» (19–22 апреля 2022 г., Екатеринбург); Школа-конференция «Современные проблемы химической физики и теоретической химии» (25-29 июля 2022 г., Большие коты); «Научно-практическая конференция с международным участием «Science present and future: research landscape in the 21st century»» (18 мая 2023 г., Иркутск); XI Всероссийский с международным участием молодежный научный форум Openscience 2024 (13-15 ноября 2024 г., Гатчина).

Достоверность результатов работы подтверждается 9 публикациями, в том числе 3 статьями в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК (из них 2 – в журналах K1, 1 – в журнале K2) и индексируемых базой Web of Science.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность своим коллегам по лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ за плодотворное сотрудничество. Особая признательность научному руководителю кандидату химических наук, доценту Владимиру Борисовичу Орлу за терпение и всестороннюю помощь. Гнатовский Г.Р. сердечно благодарит доктора химических наук, профессора Надежду Моисеевну Витковскую за мудрые советы и бесценный жизненный опыт.

Автор также благодарен сотрудникам Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского под руководством научного руководителя института академика, д-ра хим. наук, проф. Бориса Александровича Трофимова и д-ра хим. наук Елены Юрьевны Шмидт за интересные химические реакции, которые дали основу для теоретических исследований, изложенных в данной работе.

Гнатовский Г.Р. глубоко признателен кандидату химических наук Ивану Анатольевичу Бидусенко за неоценимую поддержку и обстоятельные дискуссии в период обучения в аспирантуре Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка использованной литературы; общий объем 141 страница, включая 49 схем, 36 рисунков, 8 таблиц и список цитируемой литературы из 196 наименований.

ГЛАВА 1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРАЗОЛОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1 Практическая значимость соединений с пиразольным ядром

Пиразол и его производные представляют собой пятичленные гетероароматические соединения с двумя атомами азота в соседних положениях (Рисунок 1.1.1).

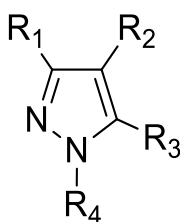


Рисунок 1.1.1 – Структура пиразола

Пиразолы могут иметь различные заместители в 1, 3, 4 и 5 положениях цикла, что обеспечивает ценное для медицинской химии многообразие соединений, являющихся кандидатами в фармацевтические препараты [31]. В литературе встречаются статьи, посвящённые изучению фармакологической активности замещенных пиразолов [32–36]. Показано, что соединения, содержащие в своём составе пиразольное ядро, проявляют противовоспалительные [37–40], противоопухолевые [41–44], противомикробные [44–46], противомаларийные [47–49], антидепрессивные [50–52], успокоительные [53] свойства и могут быть использованы для создания лекарственных препаратов. Так, например, пиразолы уже входят в состав таких известных препаратов, как целекоксиб (противовоспалительный препарат) [54], залеплон (успокоительный, снотворный препарат) [53], кризотиниб (противоопухолевый препарат) [55], лоназолак (противовоспалительный препарат) [56] и др. (Рисунок 1.1.2).

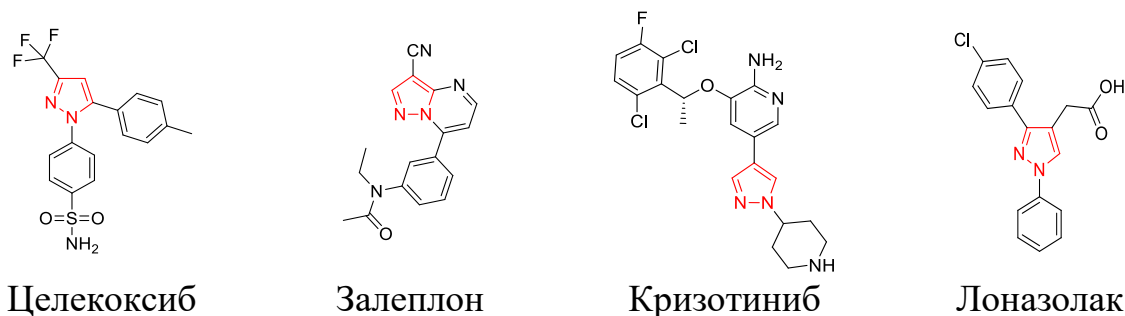


Рисунок 1.1.2 – Структуры некоторых лекарственных препаратов, содержащих пиразольный цикл

Кроме того, различные замещённые пиразолы являются строительными блоками для создания красителей [57–60], агрохимикатов [61] и пестицидов [62], а также используются в качестве бифункциональных лигандов для получения палладиевых катализаторов [63]. Пиразолы используются в качестве хелатирующих и экстрагирующих реагентов для таких ионов металлов, как стронций, кадмий, медь и олово [64–67]. Полимеры, содержащие пиразол, участвуют в очень быстрых процессах протонной проводимости [68] и могут применяться в электрохимических элементах.

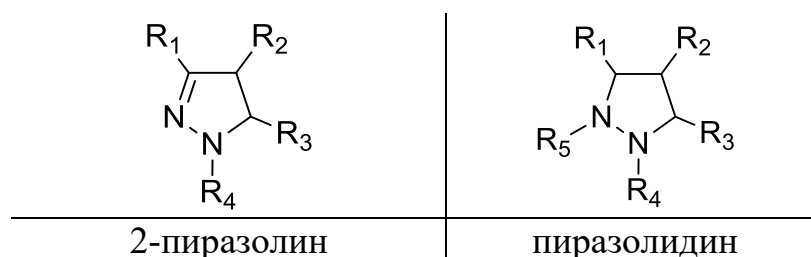


Рисунок 1.1.3 – Структуры 2-пиразолина и пиразолидина

Продукты восстановления пиразола – 2-пиразолины и пиразолидины (Рисунок 1.1.3) – также проявляют различные биологически активные свойства. Например, производные 2-пиразолина имеют противовоспалительную [69, 70], противотуберкулёзную [71–74], антидепрессивную [74–76], противоопухолевую [77–79] и инсектицидную [80, 81] активности, а производные пиразолидина – противовоспалительную [82], противомикробную [83] и противоопухолевую [84]. В частности, медные комплексы 1-формил-2-пиразолинов демонстрируют хорошую антиамёбную активность в отношении штамма HM1:IMSS *E. histolytica* [85]. К известным лекарственным препаратам на основе пиразолина относятся феназон

(антипирин) и метамизол натрия (анальгин), к производным пиразолидина – фенилбутазон (бутадион) (Рисунок 1.1.4).



Рисунок 1.1.4 – Структуры некоторых лекарственных препаратов, содержащих пиразолины и пиразолидины

1.2 Современные способы получения пиразолов и 2-пиразолинов

Широкое применение производных пиразола вызывает интерес к разработке эффективных и экологичных способов получения соединений, содержащих пиразольное ядро. Одним из таких способов может стать извлечение соответствующих пиразолов напрямую из природных источников, например, из семян арбуза [86] или корней *Withania somnifera Dunal* [87]. Однако пиразолы и 2-пиразолины среди природных соединений встречаются довольно редко [88, 89], поэтому чаще их получают синтетическим путём. В литературе есть несколько крупных обзоров [10–17], посвящённых современным подходам к синтезу соединений с пиразольным ядром. Среди них часто встречаются методы, основанные на усовершенствовании уже устоявшихся классических реакций: циклоконденсации гидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями и их 1,3-дизэлектрофильными аналогами или 1,3-диполярных циклоприсоединений азотосодержащих 1,3-диполей к алкенам и алкинам. Тем не менее эффективных и экономичных методов синтеза, которые бы при этом удовлетворяли принципам «зеленой» химии [90], оказывается не так много. В данном разделе собраны наиболее значимые примеры современных подходов к синтезу соединений с пиразольным ядром и рассмотрены их основные преимущества и недостатки.

1.2.1 Методы синтеза пиразолов на основе реакций 1,3-дикарбонильных соединений с гидразинами

Одним из классических, а также наиболее распространённых способов синтеза пиразолов является метод Кнорра – **циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений** с гидразином и его производными (Схема 1.2.1). Первый синтез производного пиразола этим способом был открыт Кнорром ещё в 1883 году (Схема 1.2.2) [91].

Схема 1.2.1

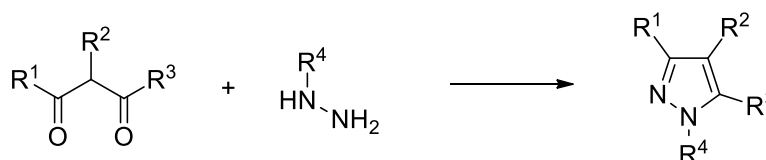
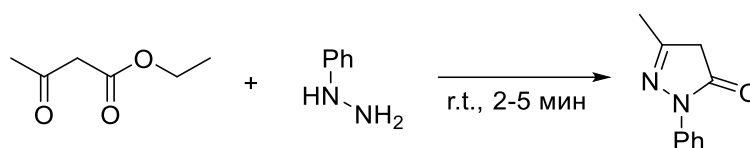
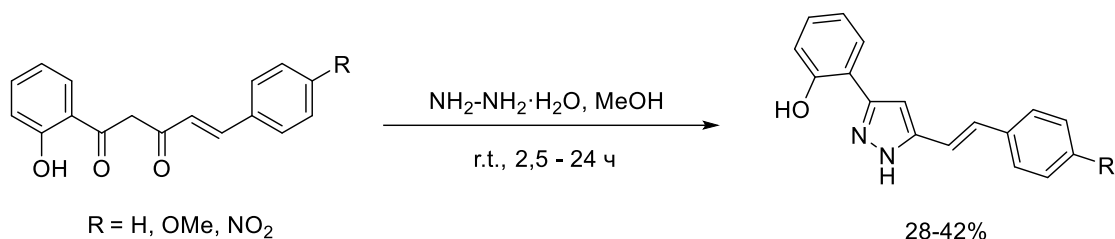


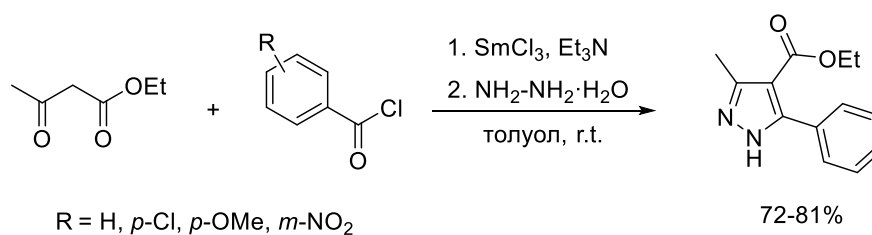
Схема 1.2.2



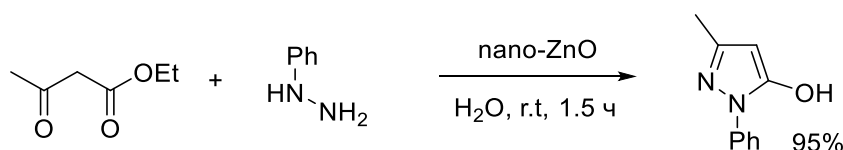
За последнее столетие было много успешных попыток усовершенствовать этот метод за счёт использования катализаторов и оптимизации условий реакции, а также расширить его возможности, варьируя заместители в гидразинах и 1,3-дикарбонильных соединениях. Так, например, в статье [92] был предложен способ получения 1*H*-пиразолов с помощью реакции циннамил-2-гидроксibenзоилметанов и гидразином в метаноле. Данным методом можно получать 3-(2-гидроксифенил)-5-стирилпиразолы без использования катализатора, но за довольно длительное время (от 2,5 до 24 часов) и с относительно умеренными выходами 28-42% (Схема 1.2.3).



Другим примером получения *1H*-пиразолов является их однореакторный синтез из ацетоуксусного эфира и хлорангидридов в присутствии катализатора SmCl₃ с последующим добавлением гидразин-гидрата (Схема 1.2.4) [93]. Данный синтез позволяет получать фармацевтически значимые пиразол-4-карбоксилаты в мягких условиях и с выходами до 81%.

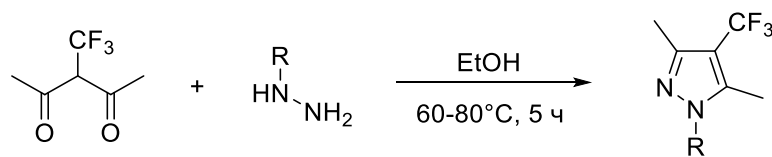


В литературе также существует множество примеров синтеза *N*-замещенных пиразолов за счёт вовлечения в реакцию с 1,3-дикетонами гидразинов с арильными или алкильными заместителями. Одним из них является синтез 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола из фенилгидразина и ацетоуксусного эфира с использованием нано-ZnO катализатора (Схема 1.2.5) [94]. Главным преимуществом данного метода является высокая селективность реакции, большой выход продукта (95%) и небольшое время синтеза (1.5 часа).



Ещё одним примером, описанным в работе Оцука и др. [95], является синтез 1,3,4,5-замещенных пиразолов из 2-(трифторметил)-1,3-дикетона и гидразинов с различными заместителями (Схема 1.2.6). Показано, что при использовании в реакции незамещённого гидразина и фенилгидразина достигаются наилучшие выходы пиразолов (92% и 94%), тогда как в случае метилгидразина при данных условиях выход оказывается меньше (76%). Среди преимуществ данного синтеза можно выделить мягкие условия реакции и хорошие выходы, однако его серьёзным недостатком является отсутствие селективности для некоторых несимметричных 1,3-дикетонов [95].

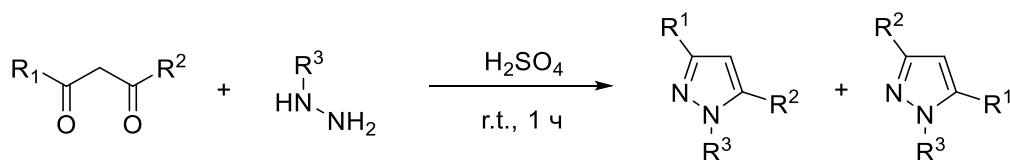
Схема 1.2.6



R = H (92%), Me (76%), Ph (94%)

В статье Ван и др. [96] описан синтез 1,3,5-замещённых пиразолов из 1,3-дикетонов и арилгидразинов без растворителя с использованием в качестве катализатора концентрированной серной кислоты (Схема 1.2.7). Несмотря на хорошие выходы пиразолов (до 96%), главным недостатком такого подхода являются довольно жёсткие условия, создаваемые серной кислотой, из-за которых в случае использования несимметричных 1,3-дикетонов образуется смесь двух региоизомеров.

Схема 1.2.7



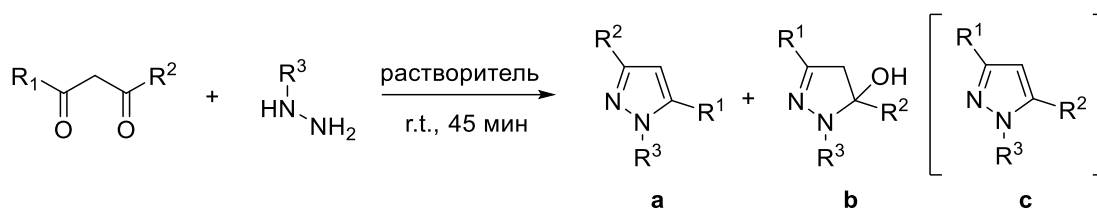
R¹ = Me, Bu^t, COOEt
 R² = Me, Bu^t, COOEt, Ph
 R³ = H, Ph, *p*-MeC₆H₄

74-92%

Стоит отметить, что проблемы с региоселективностью часто возникают при использовании несимметричных 1,3-дикетонов в реакции с гидразинами

[95–98]. В работе Фустеро и др. [99] сообщается об исследовании влияния растворителя на региоселективность реакции 1,3-дикетонов с замещёнными гидразинами. На схеме 1.2.8 приведены некоторые соотношения образующихся региоизомеров и выходов смеси в присутствии трёх разных растворителей: EtOH, 2,2,2-трифторэтанола (TFE) и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (HFIP). Делается вывод о значительно большей региоселективности реакции в растворителях TFE и HFIP, чем в EtOH.

Схема 1.2.8



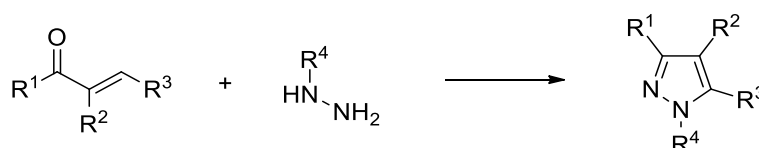
R ¹	R ²	R ³	a : b : c (%)		
			EtOH	TFE	HFIP
2-Furyl	CF ₃	Me	36:64:0 (99)	85:15:0 (99)	97:3:0 (98)
2-Furyl	CF ₃	Ph	48:0:52 (75)	87:0:13 (93)	97:0:3 (92)
2-Furyl	CF ₂ CF ₃	Me	36:64:0 (93)	85:15:0 (99)	>99:<1:0 (99)
2-Furyl	CF ₂ CF ₃	Ph	18:72:10 (52)	91:9:0 (92)	99:1:0 (93)
2-Furyl	CO ₂ Et	Me	44:0:56 (86)	89:0:11 (99)	93:0:7 (98)
2-Furyl	CO ₂ Et	Ph	49:0:51 (69)	89:0:11 (65)	94:2:4 (67)
Ph	CF ₃	Ph	24:76:0 (60)	81:19:0 (98)	99:1:0 (96)
Ph	CF ₃	Me	36:64:0 (99)	79:21:0 (98)	92:8:0 (98)
Me	CF ₃	Me	65:35:0 (98)	88:12:0 (99)	96:4:0 (98)
Me	CF ₃	Ph	5:95:0 (60)	30:70:0 (50)	99:1:0 (73)

1.2.2 Методы синтеза пиразолов на основе реакций ненасыщенных карбонильных соединений с гидразинами

Отдельно остановимся на реакциях гидразинов с другими важными прекурсорами – *α,β-ненасыщенными кетонами и альдегидами* (Схема 1.2.9), которые также часто используются для получения пиразольных структур [14, 16]. Последнее время ненасыщенные карбонильные соединения набирают популярность в синтезе пиразолов благодаря своей высокой реакционной способности и возможности введения различных заместителей в пиразольное

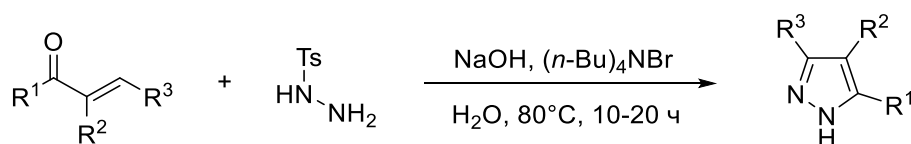
кольцо. При этом соответствующие ненасыщенные карбонильные соединения могут быть легко синтезированы из относительно простых и доступных реагентов. Например, их можно получить с помощью карбонилирования алкинов, алкенов и алленов [100, 101], кросс-сочетания вторичных спиртов и альдегидов [102] или реакций ацетиленов с кетонами в суперосновных средах [24–26, 103].

Схема 1.2.9



Описан метод синтеза замещенных 1H-пиразолов посредством циклоконденсации α,β -ненасыщенных кетонов и альдегидов с тозилгидразином в присутствии NaOH и $(n\text{-Bu})_4\text{NBr}$ (Схема 1.2.10) [104]. Данный метод интересен широким набором заместителей, хорошими выходами 1H-пиразолов (35–99%) и мягкими условиями проведения, но имеет большую длительность реакции (10-20 часов).

Схема 1.2.10



$R^1 = \text{H, Bn, Me, Ph}$

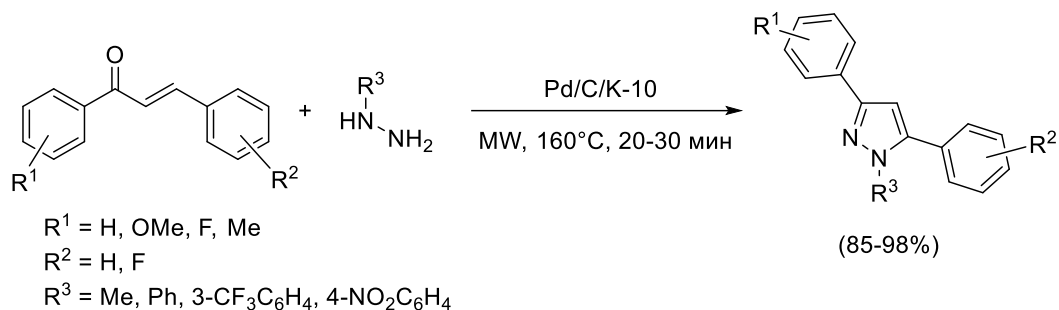
$R^2 = \text{H, Me, Et}$

$R^3 = \text{Ph, } p\text{-MeC}_6\text{H}_4, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, p\text{-MeC}_6\text{H}_4, o\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, o\text{-OH C}_6\text{H}_4, p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-BrC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{pyridyl, furyl}$

Достаточно часто для проведения реакций с гидразинами в качестве ненасыщенных карбонильных реагентов вовлекаются халконы. В статье [105] приведен одnoreакторный синтез *N*-замещенных пиразолов из халконов и гидразинов в водной среде (Схема 1.2.11). Реакция характеризуется высокой селективностью, и высокими выходами в диапазоне 85-98%. Однако для достижения этого требуется применение катализатора Pd/C/K-10 и облучение

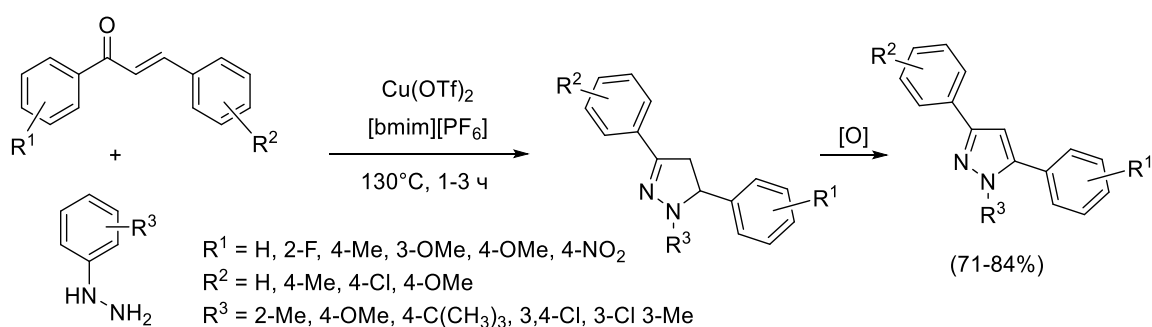
реакционной среды микроволновым излучением, а также повышенной температуры реакции (160°C).

Схема 1.2.11

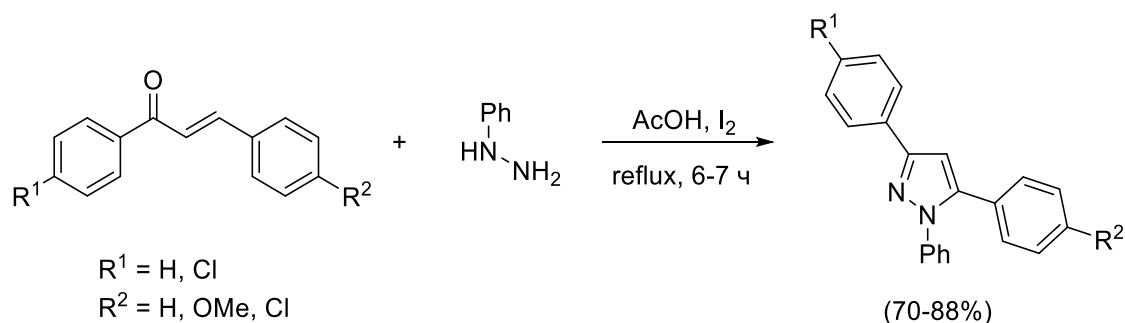


Рао и др. [106] описали конденсацию халконов с арилгидразинами под действием трифлата меди в ионной жидкости [bmim][PF₆] с образованием промежуточных пиразолинов (Схема 1.2.12). После быстрого окисления этих пиразолинов кислородом воздуха без добавления дополнительного окислителя были получены соответствующие 1,3,5-тризамещенные пиразолы с хорошими выходами 71-84%. Такой подход представляет собой простой и селективный способ получения различных 1,3,5-арилпиразолов из халконов и гидразинов, обеспечивая при этом эффективность и экологичность благодаря использованию небольшого количества катализатора (20 мол%).

Схема 1.2.12

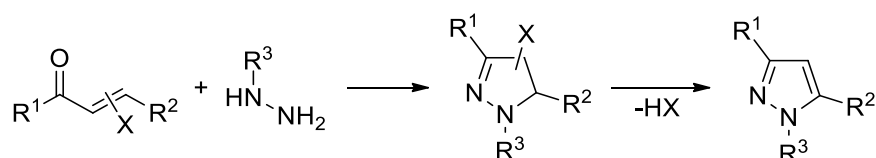


Аналогичным образом был описан метод синтеза 1,3,5-тризамещенных пиразолов из соответствующих халконов и фенилгидразина в уксусной кислоте в присутствии иода (Схема 1.2.13) [107]. Данная реакция проходит селективно с хорошими выходами до 88%, но требует кипячения с обратным холодильником около 6-7 часов.



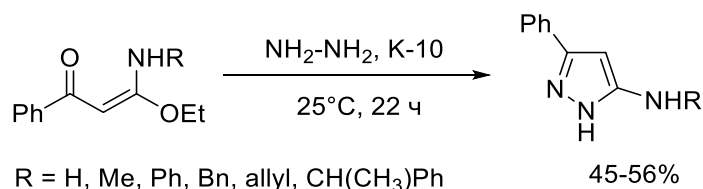
Хорошо известен способ получения пиразолов по реакции гидразинов и α,β -ненасыщенных кетонов, содержащих уходящую группу. В данном случае сначала происходит образование пиразолинов, которые после удаления уходящей группы дают соответствующие пиразолы (Схема 1.2.14).

Схема 1.2.14



Примером такой реакции, в которой элиминируется молекула EtOH, является синтез 5-амино-3-фенилпиразолов из *O,N*-ацеталей оксокетена с использованием монтмориллонита К-10 в условиях ультразвуковой обработки (Схема 1.2.15) [108]. Таким способом можно получать 1*H*-пиразолы с выходами 45-56% при небольшой температуре (25°C), но за довольно длительное время (22 часа).

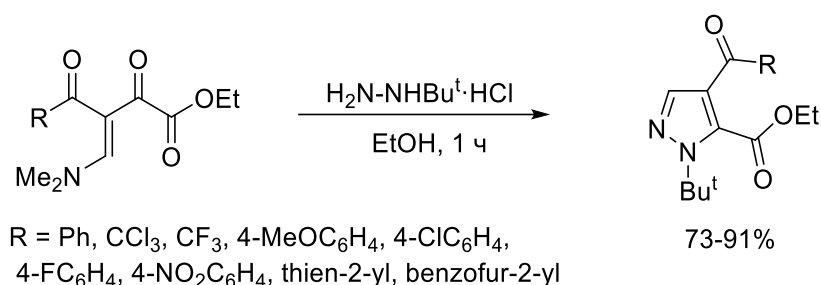
Схема 1.2.15



Разработан региоспецифический синтез 1-*трет*-бутилпиразол-5-карбоксилатов из енаминодикетонов и гидрохлорида *трет*-бутилгидразина в этаноле (Схема 1.2.16) [109]. Благодаря тому, что Me_2N -группа является

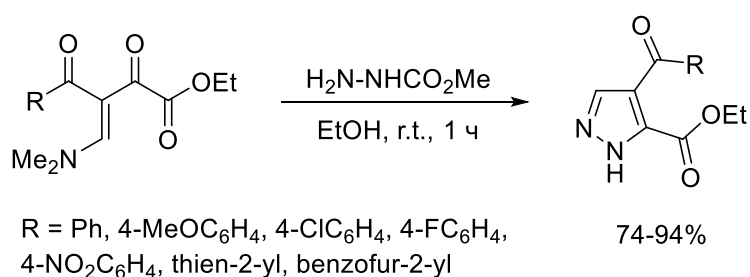
хорошей уходящей группой, обеспечиваются высокие выходы продукта (73-91%) и мягкие условия проведения синтеза 4-замещенных пиразолов.

Схема 1.2.16

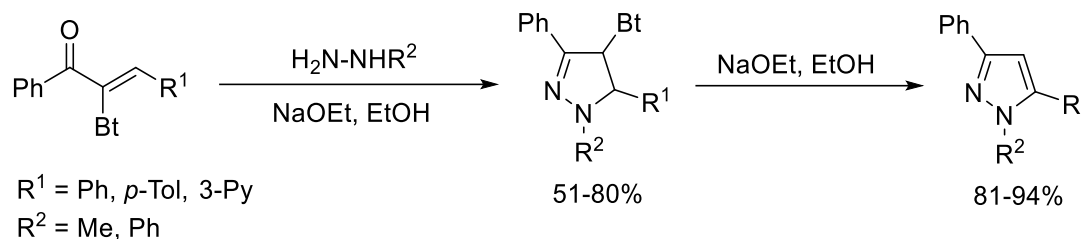


В случае использования карбоксиметилгидразина в реакции с енаминодикетонами можно также региоспецифически получать 1*H*-пиразол-5-карбоксилаты с выходами до 94% (Схема 1.2.17) [109].

Схема 1.2.17



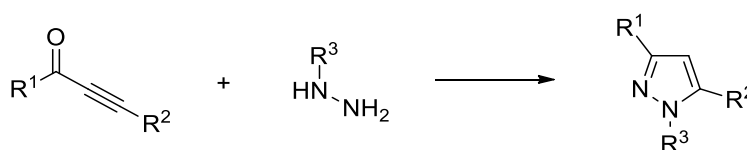
Кроме того, в статье [110] описан синтез пиразолов путем региоселективной циклоконденсации бензотриазолиленонов с метил- или фенилгидразинами в присутствии каталитического количества NaOEt в этаноле (Схема 1.2.18). Синтез осуществляется последовательно в два этапа. На первом этапе формируются промежуточные 2-пиразолины с бензотриазольным заместителем в 4-ом положении цикла (50–94%). На втором этапе проводится элиминирование бензотриазола в 2-пиразолинах с образованием целевых 1,3,5-тризамещенных пиразолов с выходами до 94%.



1.2.3 Методы синтеза пиразолов на основе реакций ацетиленовых кетонов с гидразинами

Ещё одним ярким примером классического подхода к синтезу пиразолов является их получение за счёт введения в реакцию с гидразинами ***α -ацетиленовых кетонов*** (Схема 1.2.19). Как правило, ацетиленовые кетоны проявляют бóльшую активность по отношению к нуклеофильным агентам, чем рассмотренные выше виниловые кетоны. Благодаря своей реакционной способности данные соединения уже давно привлекают химиков-синтетиков для синтеза различных гетероциклических структур [111]. Особенно примечательно многообразие способов их получения из легкодоступных и низких по стоимости реагентов [112]. Например, α -ацетиленовые кетоны могут быть синтезированы окислением вторичных спиртов [113] и алкинов [114–116] или же кросс-сочетанием алкинов с хлорангидридами кислот [117–120], в том числе карбонилирующим кросс-сочетанием алкинов с арилиодидами [121].

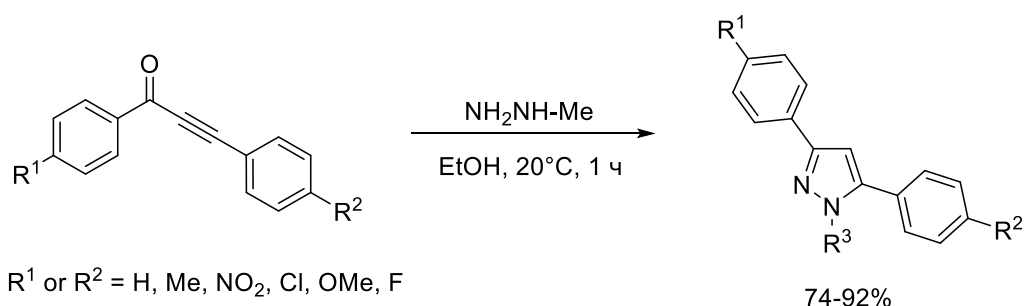
Схема 1.2.19



В 2003 году Бишоп и др. [122] описали методику получения целого ряда 1,3,5-замещенных пиразолов из арилзамещённых ацетиленовых кетонов и

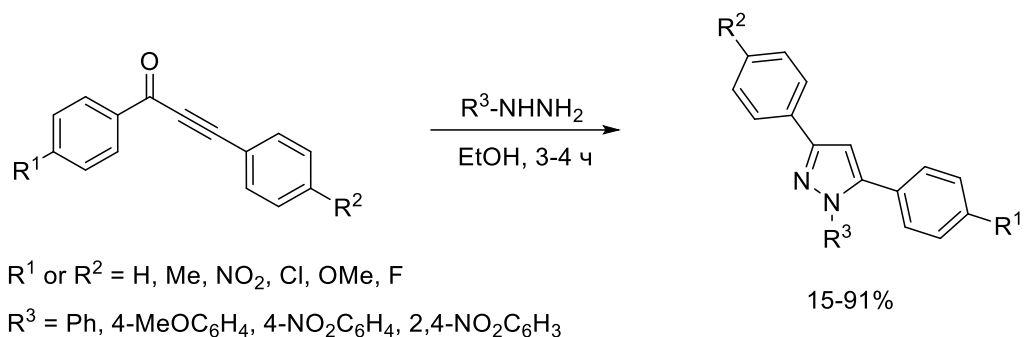
метилгидразина в растворителе EtOH (Схема 1.2.20). Реакция обладает высокой региоселективностью с выходом продукта до 92% и при этом протекает в мягких условиях (20°C, 1 час).

Схема 1.2.20

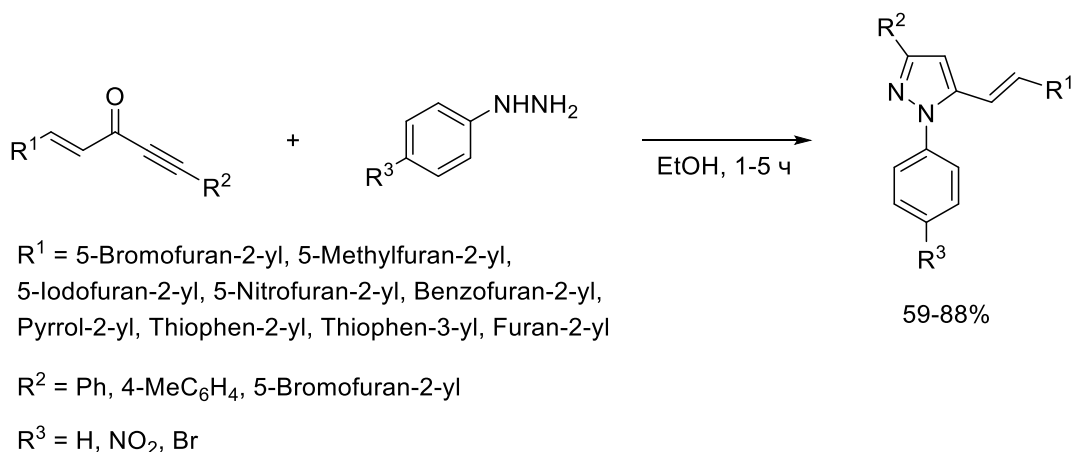


Интересно, что при использовании в данной реакции арилгидразинов происходит образование совершенно другого региоизомера 1,3,5-замещенных пиразолов (Схема 1.2.21) [122]. В данном случае реакция проводится в чуть более жёстких условиях, но также региоселективно с выходом до 91%.

Схема 1.2.21



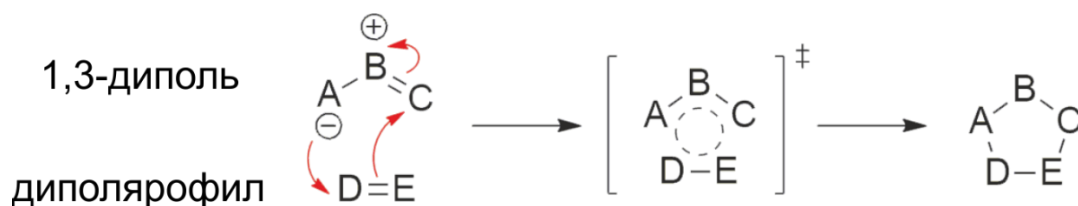
Помимо этого, был предложен региоселективный синтез производных пиразола путём циклоконденсации кросс-сопряженных енинонов и арилгидразинов в мягких условиях и с хорошими выходами 59-88% (Схема 1.2.22) [123]. Отметим, что данная реакция также демонстрирует потенциал для получения 2-пиразолинов при взаимодействии 1,5-дифенилпент-1-ен-4-ин-3-она с арилгидразинами.



1.2.4 Методы синтеза пиразолов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения

Наконец, рассмотрим реакции *1,3-диполярного циклоприсоединения*, которые стали уже классическими для синтеза различных пятичленных гетероциклов и также нашли широкое применение для синтеза пиразолов. Концепция 1,3-диполярных циклоприсоединений была представлена Рольфом Хейсгенем более 60 лет назад [124], согласно которой 1,3-диполь реагирует с диполярофилом, образуя пятичленное кольцо в результате согласованного [3+2] циклоприсоединения (Схема 1.2.23). Для получения пиразолов в качестве 1,3-диполей могут использоваться диазосоединения, сидноны или нитрилимиды, а в качестве диполярофилов – алкины или алкены.

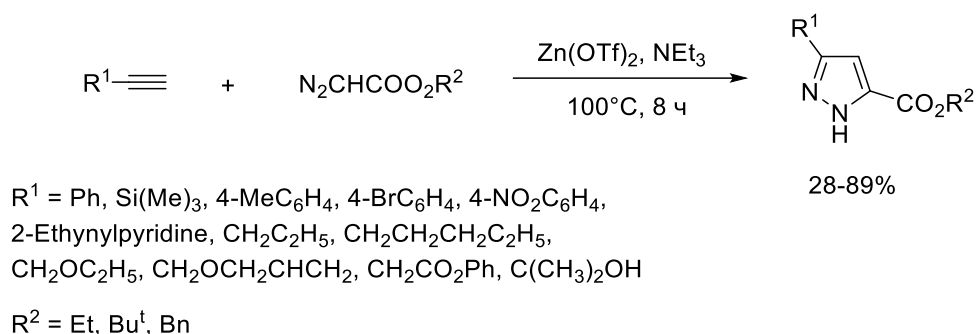
Схема 1.2.23



В статье [125] описан одностадийный синтез *1H*-пиразолов, который осуществляется посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения

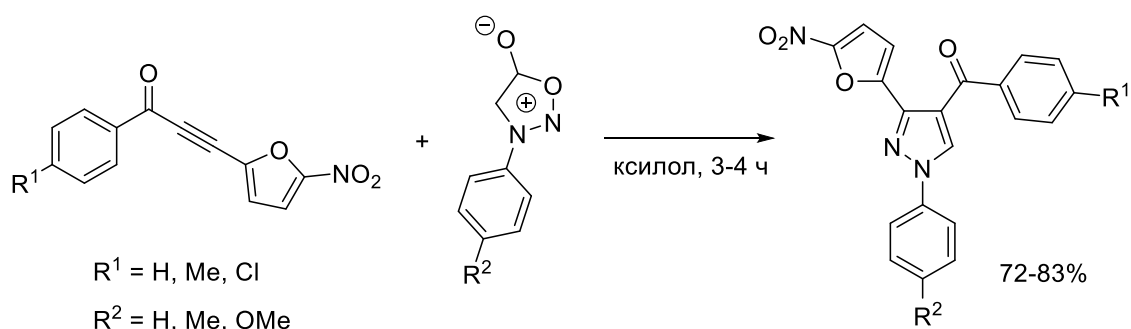
терминальных алкинов с диазокарбонильными соединениями под действием небольших количеств катализатора $Zn(OTf)_2$ и NEt_3 (Схема 1.2.24). Хорошие выходы продукта (28-89%), мягкие условия реакции ($100^\circ C$), простота синтеза и отсутствие растворителя положительно характеризуют данный метод. К небольшим недостаткам можно отнести длительность синтеза около 8 часов.

Схема 1.2.24

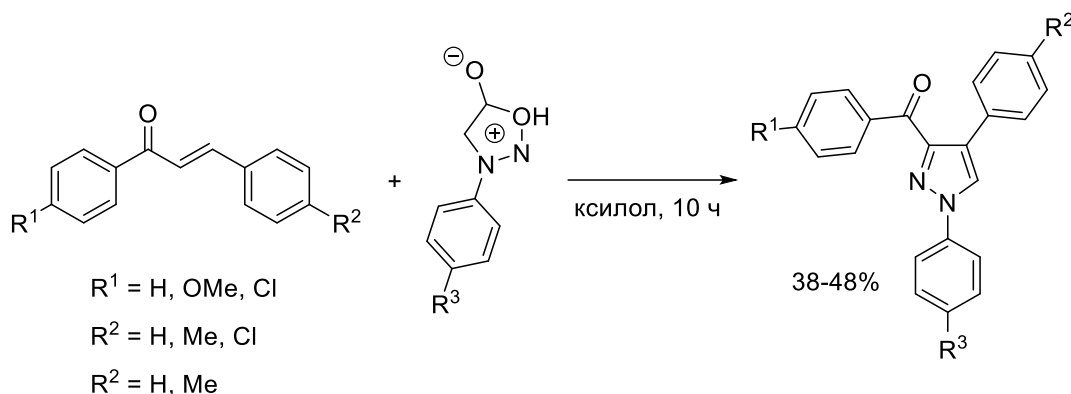


В своей статье Рай и др. [126] предложили способ получения 1,3,4-замещённых пиразолов за счёт циклоприсоединения арилсиднонов и α -ацетиленовых кетонов с выходами до 83% (Схема 1.2.25). Преимущество данного подхода заключается в достижении региоспецифичности и хороших выходов продуктов без использования в реакции каких-либо катализаторов и жёстких условий.

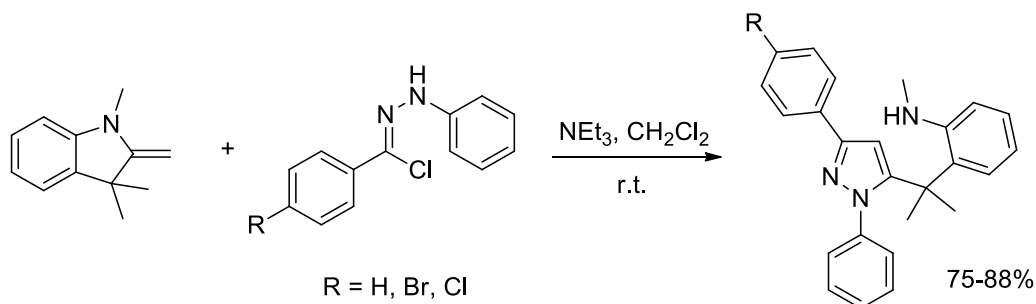
Схема 1.2.25



Аналогичным образом арилсидноны могут реагировать с α, β -ненасыщенными кетонами с образованием соответствующих 1,3,4-замещённых пиразолов (Схема 1.2.26) [127]. Реакция проводится в таких же условиях, однако выходы продуктов снижаются до 48%, а время реакции увеличивается до 10 часов.



Дадибойена и др. [128] разработали синтез 1,3,5-замещенных пиразолов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к алкену в дихлорметане с небольшим количеством триэтиламина (Схема 1.2.27). Реакция проводится при комнатной температуре и приводит к региоселективному образованию пиразолов с выходами 75-88%.



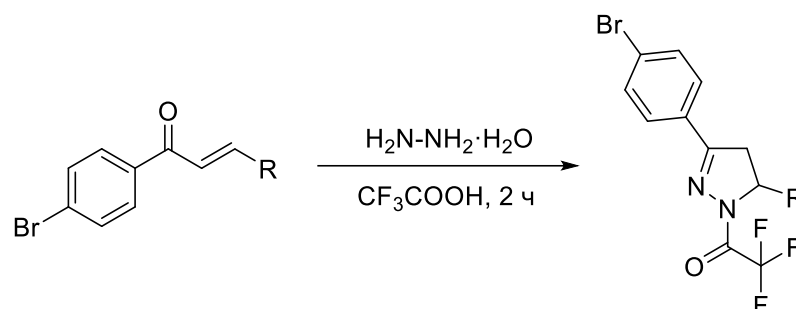
1.2.5 Методы синтеза 2-пиразолинов

Различные замещённые 2-пиразолины часто являются интермедиатами [106, 110, 129–131] или побочными продуктами [19, 20, 109, 123] при синтезе пиразолов. Однако отдельных синтезов конкретно пиразолинов в литературе встречаются не так много.

В обзоре 2024 года [132] уделили внимание последним достижениям в области синтеза производных пиразолина из халконов и гидразина. Среди

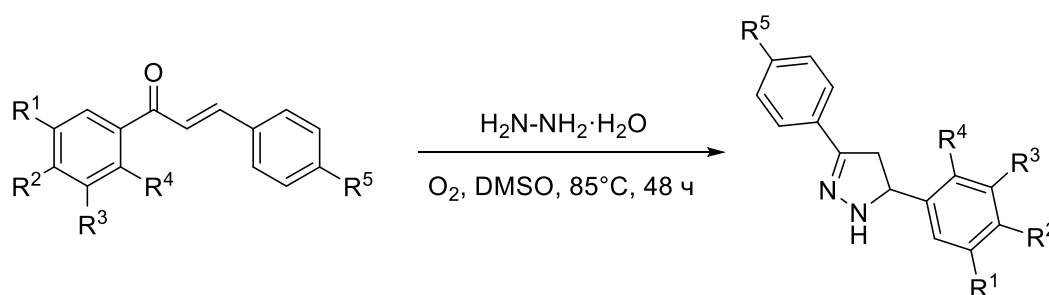
представленных синтезов можно выделить получение *N*-трифторацетил-2-пиразолинов путем циклизации халконов с гидразином и трифторуксусной кислотой (Схема 1.2.28) [133]. Данные соединения были получены в мягких условиях и с хорошими выходами 72-79 %.

Схема 1.2.28



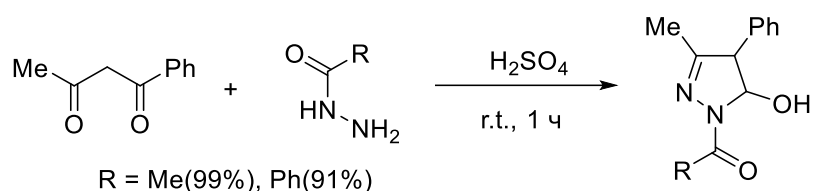
В 2021 году Пейн и др. [134] предложили одностадийный синтез 3,5-диарил-1*H*-пиразолиновых соединений за счёт циклического окисления халкона и гидразина в DMSO с выходами до 90 % (Схема 1.2.29). Несмотря на отличные выходы и разнообразие арильных заместителей в полученном 2-пиразолине, главным недостатком является длительное время синтеза 48 часов.

Схема 1.2.29



В статье [96] приведена региоселективная реакция 1-фенилбутан-1,3-диона с ацилгидразинами, которая приводит к 5-гидрокси-2-пиразолину с высокими выходами 99% и 91% (Схема 1.2.30).

Схема 1.2.30



Стоит отметить, что введение в пиразолиновое кольцо формильного заместителя позволит расширить возможности применения пиразолинов в медицине за счёт открытия новых биологически активных свойств и увеличения его растворимости в водных растворах. Однако методы синтеза 1-формил-2-пиразолинов в литературе встречаются редко. Удалось найти методики, основанные на реакции производных халкона с гидразингидратом в присутствии муравьиной кислоты (Схема 1.2.31) [135] и реакции α,β -ненасыщенного кетона с гидразингидратом и муравьиной кислотой при облучении вольфрамовым светом (Схема 1.2.32) [136].

Схема 1.2.31

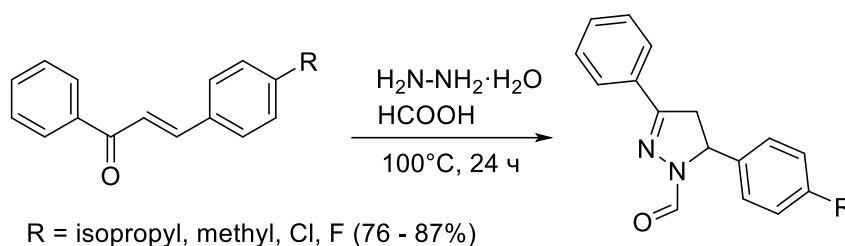
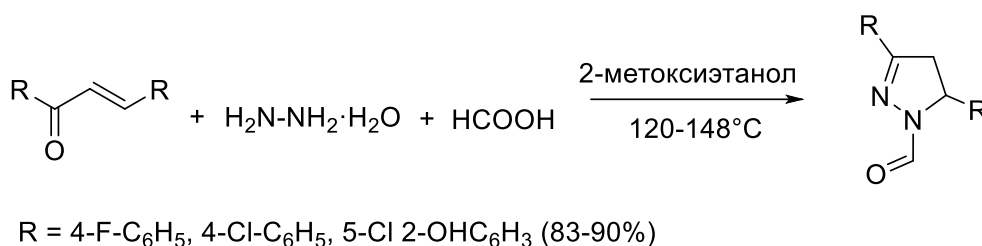


Схема 1.2.32



Данные методы характеризуются относительно высокими выходами (76-90%), однако имеют недостатки, связанные с большой длительностью реакции (24 часа, [135]), высокой температурой (120-148°C) и дополнительным облучением реакционной смеси [136].

1.3 Применение суперосновных сред для синтеза пиразолов и 2-пиразолинов

Современные подходы к получению пиразолов и 2-пиразолинов развиваются в сторону более экологичных, эффективных и селективных методов синтеза, соответствующих принципам «зелёной» химии. Для достижения этих целей к синтезам часто применяется так называемая парадигма PASE (pot-, atom-, step-economy), которая включает три основных требования к реакциям: одностадийность, каскадность и многокомпонентность [90]. Данным требованиям удовлетворяют синтезы замещённых пиразолов и 2-пиразолинов из кетонов, ацетиленов и производных гидразина под действием суперосновных сред [18–21].

Суперосновная среда впервые была определена в работах академика Б.А. Трофимова как “среда, состоящая из сильного основания и растворителя или реагента, способного специфически связывать катион, «обнажая» сопряженный анион...” [137]. В рамках этой концепции супероснование было охарактеризовано как комплекс сильно ионизированного основания Бренстеда с лигандом (основанием Льюиса), специфически взаимодействующим с катионом этого основания в среде, слабо сольватирующей анионы (Схема 1.3.1).

Схема 1.3.1



M = Li, Na, K, Rb, Cs; B = R (карбанион), H, OH, OR, NH₂, NR₂

Y = эфиры (полиэфиры), амины (полиамины), аммиак, сульфоксиды, сульфоны, амидины, окиси фосфинов и т.п.

В качестве катионов в таких системах могут быть катионы щелочных металлов или тетраалкиламмония, а анионами – карбанионы, гидрид-ион, алкоксид-, амид- и гидроксид-ионы. Лигандами же могут быть типичные

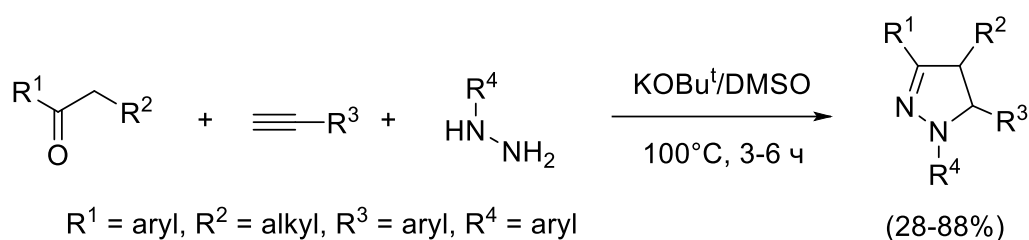
основания Льюиса – амины (полиамины), амиды, жидкий аммиак, эфиры (полиэфиры), сульфоксиды, сульфоны, окиси фосфинов, криптанды и др.[138].

Преимуществами таких систем являются доступность компонентов, простота приготовления и универсальность. Система KOH/DMSO обладает так называемой регулируемой основностью, то есть способностью к изменению основности в зависимости от содержания воды в DMSO, а кроме того, является самонастраиваемой, так как вода, образующаяся в результате протекания реакции, практически не изменяет основность системы, благодаря поглощению её твёрдой фазой KOH [138]. В отличие от гидроксида калия, суперосновная система на основе *трет*-бутилата калия (KO^tBu/DMSO) обеспечивают высокую концентрацию KO^tBu в жидкой фазе, за счет её хорошей растворимости в DMSO.

1.3.1 Однореакторный синтез 2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов и замещённых гидразинов в суперосновной среде

Взаимодействие в суперосновной среде KO^tBu/DMSO алкиларилкетонов с арилацетиленами приводит к реакции *C*-винилирования, а вовлечение арилгидразинов в качестве третьего компонента позволяет получать 1-арил-2-пиразолины [18] (Схема 1.3.2).

Схема 1.3.2

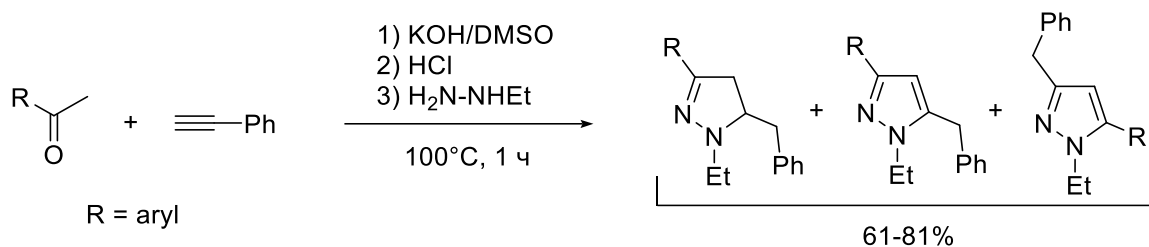


Эта реакция включает стадии присоединения арилгидразина к β,γ -ненасыщенному кетону с образованием β,γ -ненасыщенного гидразона,

изомеризации его в α,β -ненасыщенный гидразон и циклизации с образованием конечного продукта. При этом выходы 1-арил-2-пиразолинов составляют 28-88%.

В случае реакции с этилгидразином [19], образующуюся после взаимодействия алкиларилкетон с фенилацетиленом в системе KOH/DMSO реакционную смесь предварительно обрабатывают концентрированной (36%) соляной кислотой, после чего в систему добавляют этилгидразин. В результате реакции образуется смесь целевых 1-этил-2-пиразолинов и побочных бензилпиразолов с выходом смеси 61-87% (Схема 1.3.3).

Схема 1.3.3

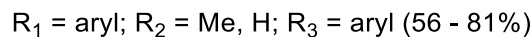
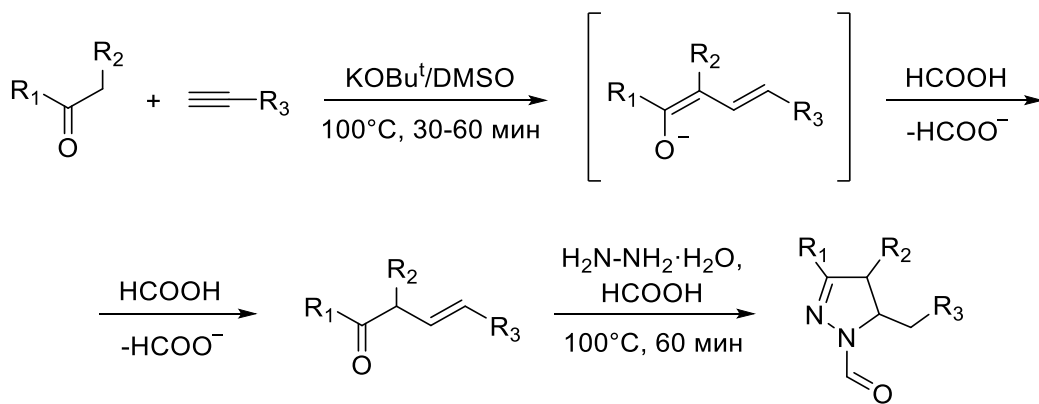


Авторы эксперимента [19] предполагают, что в реакцию с алкилгидразином вступает исключительно β,γ -ненасыщенный кетон, образовавшийся в результате реакции *S*-винилирования алкиларилкетон с фенилацетиленом и нейтрализации реакционной смеси соляной кислотой. Далее через присоединение алкилгидразина терминальным атомом азота по карбонильной группе (C=O) кетона образуется β,γ -ненасыщенный гидразон, который изомеризуется в α,β -ненасыщенный гидразон. В дальнейшем, именно α,β -ненасыщенный гидразон циклизуется с образованием 1-алкил-2-пиразолинов. При этом образование побочных продуктов связывают с окислением 4,5-дигидропиразолов и присоединением алкилгидразина интернальным атомом азота.

1.3.2 Однореакторный синтез 1-формил-2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов, гидразина и муравьиной кислоты в среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$

В статье Шмидт и соавт. [20] был опубликован метод однореакторного синтеза замещённых 1-формил-2-пиразолинов посредством последовательной четырехкомпонентной реакции между алкиларилкетонами, арилацетиленами, гидразином и муравьиной кислотой (Схема 1.3.4).

Схема 1.3.4



Сборка 1-формил-2-пиразолинов по этой методике осуществляется последовательно в два этапа: (i) синтез ненасыщенных кетонов из алкиларилкетонов и арилацетиленов в суперосновной среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$, и (ii) введение их во взаимодействие с гидразином в присутствии 30-ти кратного избытка муравьиной кислоты. На первом синтетическом этапе под действием супероснования $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ осуществляется реакция C-винилирования исходных кетонов арилацетиленом [20]. Продукты винилирования (α,β - или β,γ -ненасыщенные кетоны) выделяются при обработке реакционной смеси муравьиной кислотой (Схема 1.3.4).

На втором синтетическом этапе, после введения в реакцию гидразина и избытка муравьиной кислоты, образуются 1-формил-2-пиразолины (Схема 1.3.4). При этом экспериментально удается выделить ненасыщенный формилгидразон, один из возможных интермедиатов сборки пиразолина на

данном этапе. Предполагается, что основными маршрутами образования формилгидразона могут быть: (i) присоединение по карбонильной группе α,β - или β,γ -ненасыщенных кетонов исходного гидразина с последующим формилированием образовавшегося гидразона; (ii) формилирование гидразина и присоединение формилгидразина по карбонильной группе α,β - или β,γ -ненасыщенных кетонов (Схема 1.3.5). Дальнейшая циклизация формилгидразонов будет приводить к образованию конечных 1-формил-2-пиразолинов. Кроме того, на этом пути и сами гидразоны могут циклизоваться до пиразолинов, которые затем формилируются с образованием целевых 1-формил-2-пиразолинов.

Схема 1.3.5

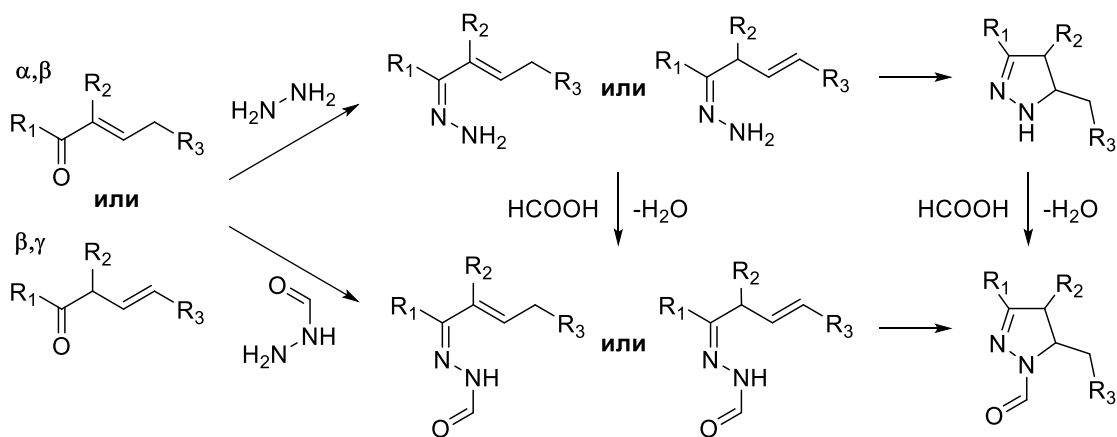
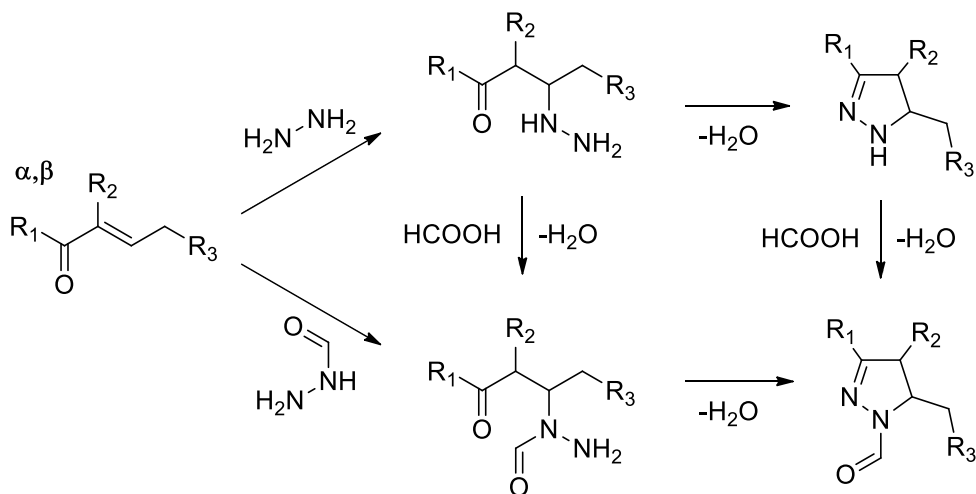


Схема 1.3.6



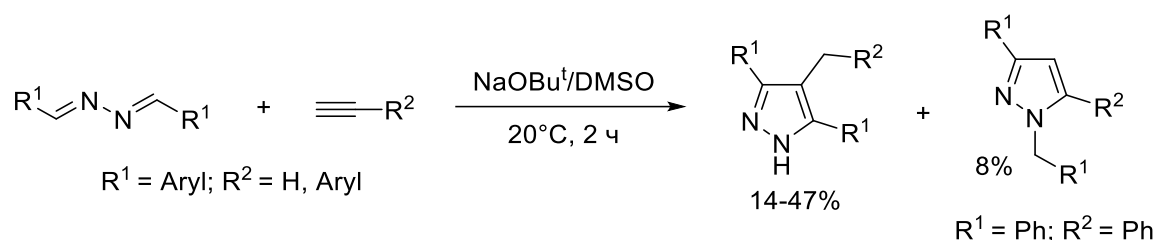
С другой стороны, присоединение гидразина может осуществляться не по карбонильному атому углерода $C=O$ связи, а по β -атому углерода двойной

C=C связи [139] с образованием, как β -гидразинил кетона, так и β -(1-формилгидразинил) кетона, которые могут являться промежуточными интермедиатами альтернативного механизма сборки 1-формил-2-пиразолина (Схема 1.3.6).

1.3.3 Однореакторный синтез пиразолов из азинов и ацетиленов в среде NaOBu^t/DMSO

Недавно был разработан принципиально новый способ получения пиразолов, основанный на взаимодействии альдазинов (продукта конденсации арил(гетарил)альдегидов с гидразином) с ацетиленами в суперосновной среде NaOBu^t/DMSO (1 об. % EtOH) [21]. В качестве целевого продукта в этой реакции образуются 4-арилметилпиразолы с выходом до 47% (Схема 1.3.7). При взаимодействии бензальдазина (R¹=Ph) с фенилацетиленом (R²=Ph) также обнаруживается побочный продукт – 1-бензилпиразол (8%).

Схема 1.3.7

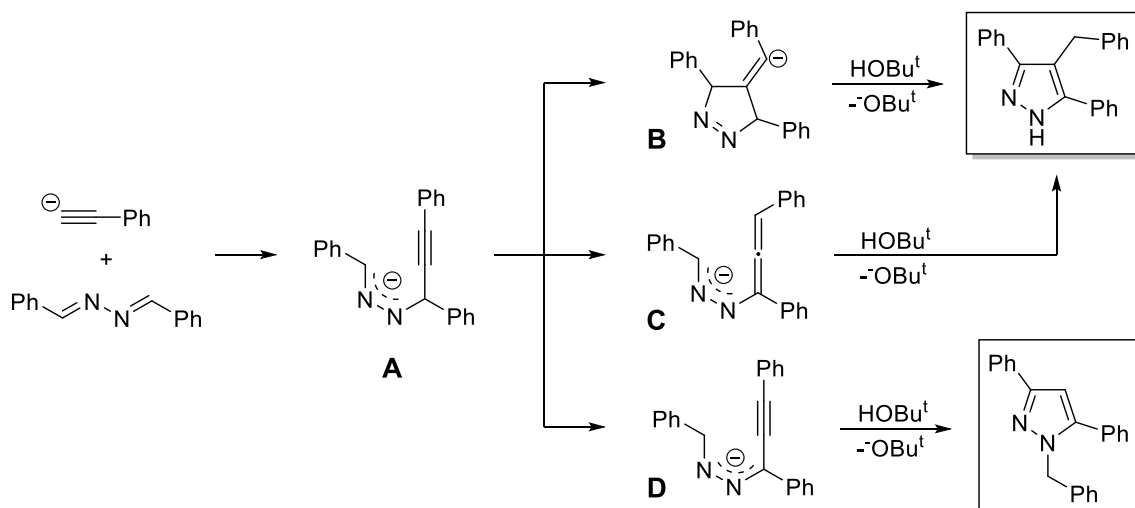


Для оптимизации условий синтеза на примере сборки 4-бензилпиразола была проведена сравнительная оценка оснований (NaOBu^t, KOBu^t, LiOBu^t и др.) и растворителей (DMSO, DMF, THF и др.). Лучше всего себя проявила система NaOBu^t/DMSO, показав относительно большие выходы продукта 4-бензилпиразола. После этого было оценено влияние температуры, концентрации основания, а также очередности введения компонентов. Уменьшение, как и увеличение концентрации основания приводит к снижению выходов продуктов. Увеличение времени проведения реакции не дало никакого

существенного изменения, как и увеличение температуры реакции до 40°C. Значительное влияние на выход продукта оказала небольшая добавка этанола (1 об.% по отношению к DMSO), которая обеспечила выход до 28%, хотя такое же количество HOBu^t не оказало влияния на ход реакции. Увеличение выхода до 47% было получено путём изменения очередности введения реагентов: раствор азина добавляют по каплям к смеси арилацетилену и основания.

Авторами эксперимента был предложен механизм реакции, согласно которому на первой стадии ацетиленовый карбанион присоединяется по одной из $\text{C}=\text{N}$ связей азина с образованием диазааниона *N*-пропаргилгидразона **A** (Схема 1.3.8). Далее анион **A** может перегруппировываться в диазаалленовый анион **C**, либо в анион ацетиленового гидразона **D**. Внутримолекулярная циклизация **A** (через пиразолин **B**) и **C** приводят к целевому 4-бензилпиразолу, тогда как циклизация аниона **D** завершается образованием побочного 1-бензилпиразола.

Схема 1.3.8



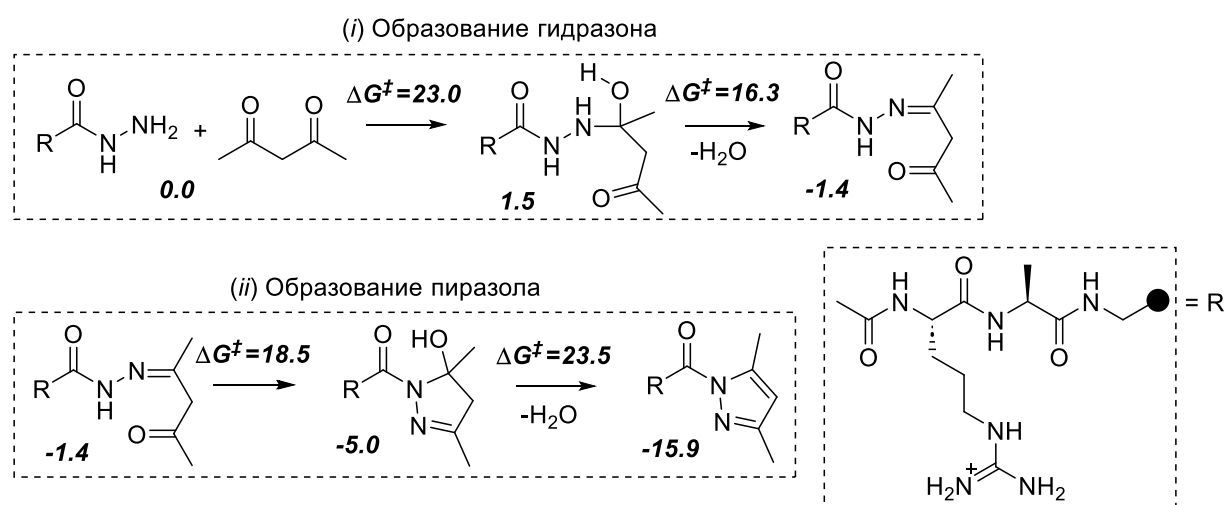
1.4 Современное состояние теоретических исследований механизмов образования 2-пиразолинов и пиразолов

В последние годы наблюдается значительный скачок в развитии

теоретических исследований механизмов образования различных карбо- и гетероциклов, в том числе и пиразолов, что связано с развитием методов вычислительной химии, в первую очередь теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT). Классические методы синтеза пиразолов, такие как синтез Кнорра (реакции 1,3-дикарбонильных соединений с гидразинами) и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, долгое время оставались наименее изученными с теоретической точки зрения. Современные исследования с использованием методов DFT позволили существенно детализировать и уточнить механизмы данных реакций.

Детальное теоретическое исследование механизма образования пиразола по методу Кнорра с применением расчётов на уровне M06-2X/Def2-SVP [140] показало, что реакция протекает по классическому механизму в два последовательных этапа: (i) образование гидразона (нуклеофильная атака гидразина по С=О связи дикарбонильного соединения с последующим элиминированием молекулы воды) и (ii) образование пиразола (внутримолекулярная циклизация гидразона с последующим элиминированием молекулы воды) (Схема 1.4.1). Лимитирующей стадией оказалось элиминирование молекулы воды ($\Delta G^\ddagger = 23.5$ ккал/моль) на этапе образования пиразола.

Схема 1.4.1

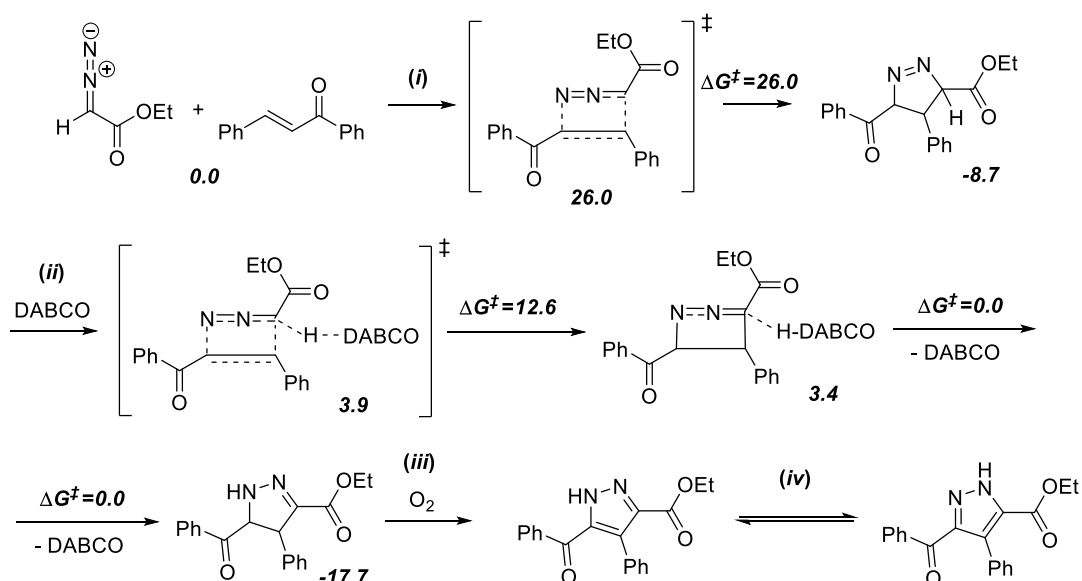


Исследования показали, что на стадии образования гидразона и пиразола

сильно влияет кислотность раствора. Особенно сильное влияние кислая среда оказывает на стадию образования пиразолов. Эффективность реакции зависит от pH, поскольку некоторые стадии реакции требуют протонирования атомов кислорода для повышения электрофильности карбонильной группы или способности гидроксильной группы к отщеплению, что делает кислые условия подходящими для этой реакции.

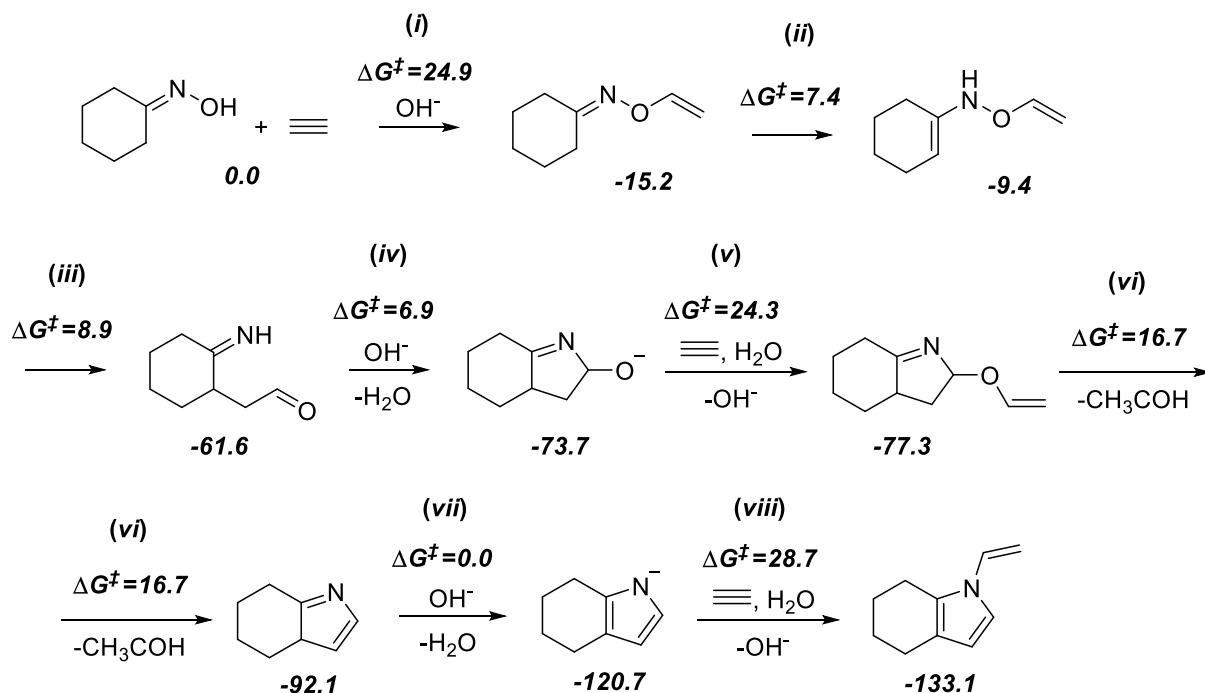
В работе Фэн и др. [141] на уровне метода M06-2X (D3)/Def2-SVP была изучена реакция образования пиразолов за счёт 1,3-диполярного циклоприсоединения диазочарбонильных соединений с енонами без использования уходящих групп. На примере реакции халкона и этилдиазоацетата под действием основания (DABCO или TMEDA) были предложены и рассчитаны три возможных пути сборки пиразолов. Наиболее предпочтительным из них оказался путь, состоящий из следующих стадий: (i) циклоприсоединение этилдиазоацетата с халконом (ii) отщепление протона в 3-ем положении цикла основанием DABCO, (iii) окисление 2-пиразолина и (iv) изомеризация в конечный 1*H*-пиразол (Схема 1.4.2). Также дополнительно была выявлена отрицательная зависимость между выходом продукта и зарядами на карбонильном атоме углерода халконов, рассчитанными в рамках схемы ADCH (Atomic Dipole Moment Corrected Hirshfeld)[142].

Схема 1.4.2

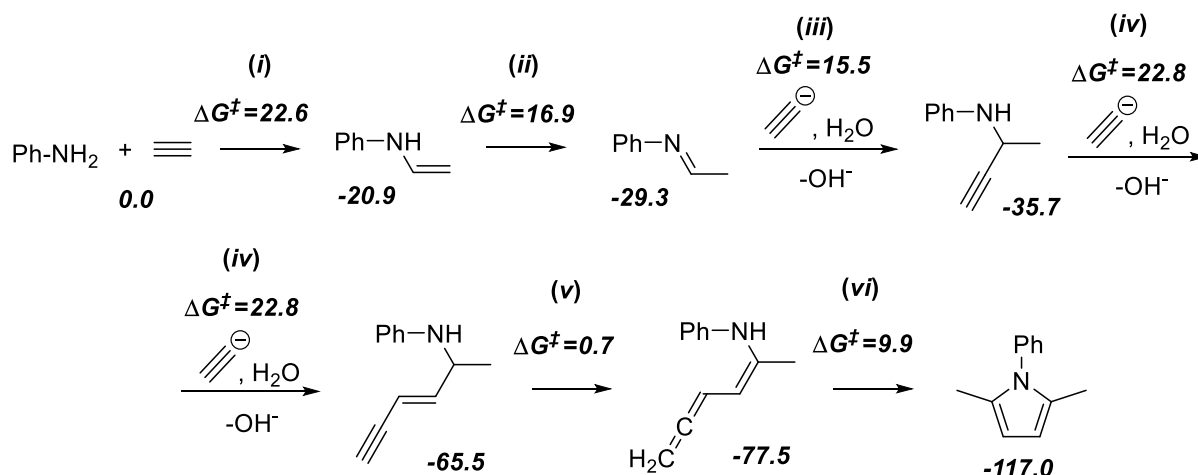


Нам не удалось найти литературных данных об изучении механизмов сборок 2-пиразолинов и пиразолов из кетонов, ацетиленов и производных гидразина в суперосновных средах. Однако в нашей лаборатории активно занимаются теоретическими исследованиями механизмов сборок других азотсодержащих гетероциклов на основе схожих реакций с участием ацетиленов и различных нуклеофилов в суперосновных средах. Так, в рамках подхода B2PLYP(D)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* уже проводилось моделирование сборок пирролов [143, 144], пирролинов [145] и Δ^2 -изоксазолинов [146].

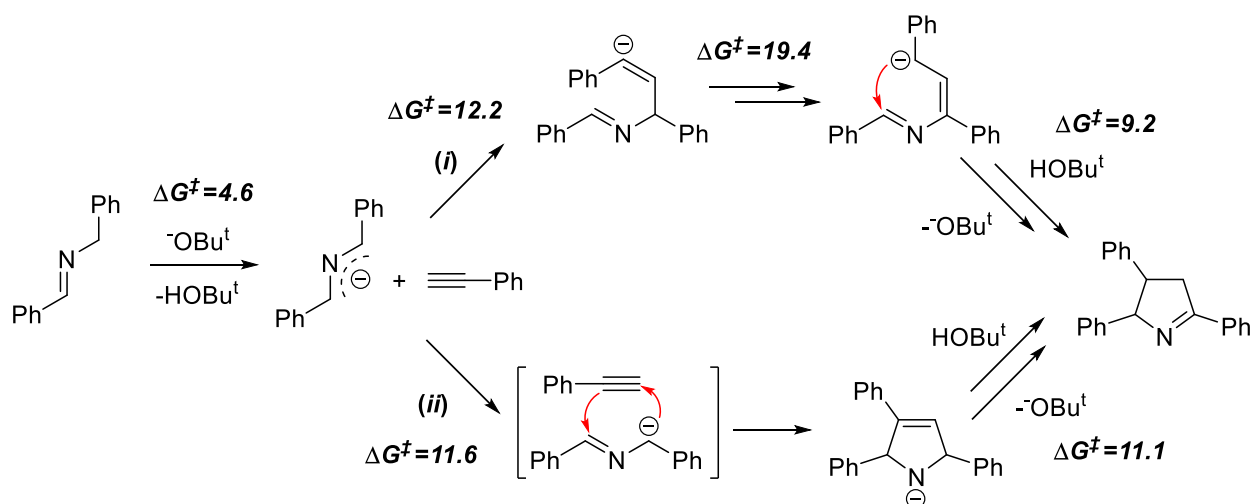
В работе Бобкова и соавт. [143] были изучены все стадии реакции Трофимова на примере сборки 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола из ацетилена и оксима циклогексанона в среде KOH/DMSO, а также его последующего винилирования ацетиленом. Показано, что реакция осуществляется по наиболее предпочтительному пути, включающему такие стадии как: (i) *O*-винилирование кетоксима, (ii) 1,3-прототропная перегруппировка *O*-винилоксима в винилоксиамин, (iii) [3,3]-сигматропный сдвиг с образованием иминоальдегида, (iv) циклизация в 5-гидроксипирролин, (v) *O*-винилирование с формированием 5-винилоксипирролина, (vi) образование 3*H*-пиррола через элиминирование молекулы ацетальдегида при содействии гидроксид-иона, (vii) перегруппировка в 1*H*-пиррол (Схема 1.4.3). При этом дальнейшая стадия винилирования 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (viii) осуществляется с бóльшим активационным барьером, чем лимитирующая стадия его образования, что качественно согласуется с кинетическими исследованиями. Проведенное теоретическое исследование позволило значительно дополнить данные о механизме реакции Трофимова.



Была подробно исследована сборка *N*-фенил-2,5-диметилпиррола из ацетилена и анилина в системе KOH/DMSO [144]. Согласно расчётам, наиболее кинетически предпочтительным оказался путь через (i) *N*-винилирование анилина с последующими (ii) енамин-иминной изомеризацией, (iii) этинилизацией альдимины по связи $\text{C}=\text{N}$ (аза-реакция Фаворского), (iv) этинилизацией пропаргильной формы, (v) 1,3-прототропный сдвиг и (vi) циклизацией алленильной формы (Схема 1.4.4). Рассчитанные маршруты образования *N*-фенил-2,5-диметилпиррола демонстрируют способность ацетилена реагировать в рамках одной сборки как электрофил и как нуклеофил, а также объясняют отсутствие промежуточных продуктов в каскадной сборке.



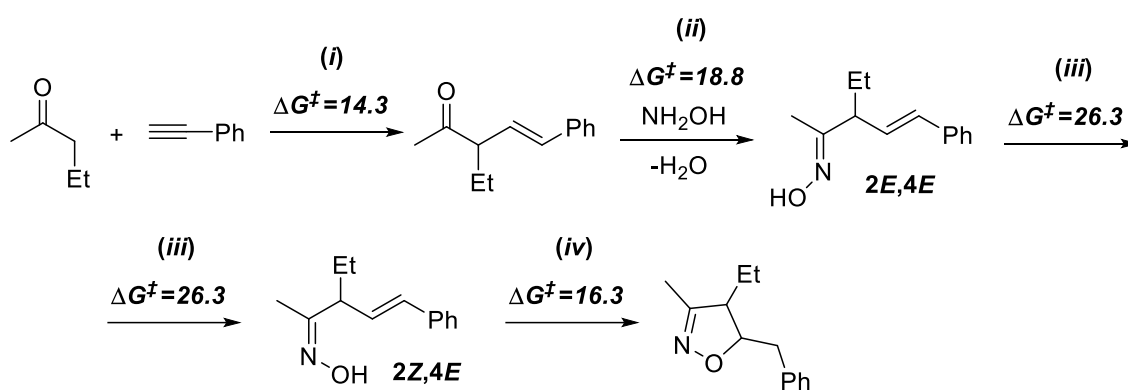
В работе [145] было проведено квантовохимическое исследование механизма сборки пирролинов из *N*-бензил-1-фенилметанимина и фенилацетилена в среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$. Изучены два возможных механизма: (i) стадийное (через *C*-винилирование азааллильного аниона и циклизацию аддукта) и (ii) согласованное [3+2]-циклоприсоединение (Схема 1.4.5). Показано, что кинетически более предпочтительным является согласованный механизм, переходное состояние которого стабилизируется водородной связью молекулы HO^tBu или растворителя DMSO с азааллильным анионом.



Наконец, ещё одним примером является квантовохимическое исследование сборки Δ^2 -изоксазолинов из кетонов, арилацетиленов и гидросиламина в присутствии $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ [146]. Для данной сборки был

получен наиболее выгодный маршрут, состоящий из следующих последовательных стадий: (i) винилирования пентан-2-она фенилацетиленом с образованием β,γ -ненасыщенного кетона, (ii) оксимирования (присоединение гидроксилamina по C=O связи β,γ -ненасыщенного кетона), (iii) изомеризации 2*E*,4*E*-изомера β,γ -ненасыщенного оксима в 2*Z*,4*E*-форму и (iv) внутримолекулярной циклизации 2*Z*,4*E*-изомера β,γ -ненасыщенного оксима с образованием конечного Δ^2 -изоксазолина (Схема 1.4.6). Лимитирующей стадией сборки оказывается изомеризация 2*E*,4*E*- в 2*Z*,4*E*-изомер β,γ -ненасыщенного оксима.

Схема 1.4.6



В современной литературе представлено множество методов синтеза пиразолов и 2-пиразолинов, основанных на улучшении классических подходов – циклоконденсации дикарбонильных соединений и их аналогов, а также реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. К числу наиболее перспективных относятся реакции ацетиленов, кетонов и производных гидразина, проводимые в суперосновных средах. Механизмы классических синтезов пиразолов уже исследовались с использованием методов квантовой химии, в частности методами DFT. Также подробно изучались осуществляемые в присутствии супероснований сборки других азотсодержащих гетероциклов. Теоретические же исследования образования пиразолов и 2-пиразолинов в суперосновных средах до сих пор не

проводились. Восполнить этот пробел призвано данное диссертационное исследование, в котором использованы как известные литературные данные, так и накопленный опыт моделирования сборок в суперосновных средах.

ГЛАВА 2. ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

В экспериментальных работах, посвящённых каскадным сборкам карбо- и гетероциклов в суперосновных средах, не раз отмечалось, что варьирование различных комбинаций растворителей (DMSO, DMF, THF и др.) и оснований (NaOBu^t, KOBu^t, LiOBu^t и др.) приводит к различным выходам продуктов или их полному отсутствию [22, 26]. К примеру, в реакции бензальдазина и фенилацетилена образование 4-бензилпиразола наблюдалось при использовании систем KOH/DMSO, NaOBu^t/DMSO и KOBu^t/DMSO (выходы 7–13%), в то время как пара LiOBu^t/DMSO оказалась неактивной, как и комбинация NaOBu^t с DMF, THF и 1,4-диоксаном [21]. Поэтому при квантовохимическом моделировании механизмов реакций в суперосновных средах очень важно учитывать влияние растворителя и природы супероснования, а также использовать подходящий метод расчётов, который не уступал бы по точности прецизионным методам уровня CCSD(T) и CBS-QB3, но при этом имел достаточно низкую ресурсоёмкость при исследовании многоатомных систем.

2.1 Учёт влияния растворителя

Важным аспектом при теоретическом исследовании реакций в различных средах является учёт влияния, которое оказывает растворитель на механизмы реакций и, следовательно, на выход конечных продуктов. Известно, что сольватационные эффекты растворителя вносят существенный вклад в полную энергию системы, тем самым влияя на термодинамические и кинетические характеристики реакций. Поэтому методы учёта влияния

растворителя имеют ключевое значение в квантовохимических расчётах химических реакций.

Наиболее полно учесть влияние сольватационных эффектов на кинетические и термодинамические параметры реакций может модель, основанная на явном включении в расчёт молекул растворителя. Это позволяет напрямую учесть происходящие в системе взаимодействия молекул растворителя и реагентов, что даёт более точные результаты при моделировании исследуемых реакций. Однако такая модель очень сильно усложняет расчёт и даже при нынешнем развитии вычислительных мощностей время расчётов остаётся слишком долгим. Поэтому при моделировании реакций часто используются модели неявного учёта растворителя, которые значительно уменьшают время проведения расчёта. Согласно одному из таких упрощенных подходов, сольватация описывается в континууме, где растворитель берётся как единое целое пространство с диэлектрической проницаемостью ϵ . Такой метод учёта растворителя называется континуальным.

Одним из распространённых континуальных методов является модель поляризуемого диэлектрического континуума (Polarizable continuum method, PCM). В отличие от простейшей модели SCRF – модели Онзагера [147], которая хорошо описывает только молекулярные системы, близкие к сферической форме, модель PCM задаётся в виде перекрывающихся сфер, пропорциональных ван-дер-ваальсовым радиусам соответствующих атомов [148].

Современная версия PCM представлена в интегральной формулировке (Integral Equation Formalism PCM, IEFPCM) [149]. Одна из самых больших проблем для методов PCM состоит в том, что все они получены, предполагая, что плотность растворенного заряда полностью заключена внутри полости. Часто это условие нарушается, поскольку электронное распределение частично выходит за пределы полости. Подход IEFPCM лучше других справляется с этим эффектом. В последнее время используется

дополнительная параметризация модели IEFPCM, которая учитывает размер молекул растворителя и того, насколько близко она может подойти к растворённой молекуле. Это достигается путём расширения моделируемой полости за счёт введения масштабирующих коэффициентов, которые учитывают электростатическое взаимодействие между молекулами растворителя и растворённого вещества. Учёт масштабирующего коэффициента позволяет в некоторой степени скомпенсировать ошибки, связанные с пренебрежением специфической сольватацией.

В своей статье [150] Плиего и др. предложили эффективную параметризацию модели IEFPCM с использованием масштабирующего коэффициента $\alpha=1.35$, позволяющего адекватно описывать сольватацию анионов в DMSO. Применимость такой параметризации была также доказана в рамках метода B3LYP/6-311+G** [151] и комбинированного подхода B2PLYP-D/6-311+G**// B3LYP/6-31+G* [152].

Несмотря на то, что континуальный подход не учитывает особенностей химической природы растворителя и возможного каталитического влияния растворителя на осуществление реакции, он характеризуется низкой ресурсоемкостью и простотой проведения расчётов. В то время как, основные недостатки данного подхода решаются включением в расчёт ограниченного количества молекул растворителя в явном виде и учётом остальных эффектов сольватации с помощью континуальной модели.

2.2 Учёт влияния суперосновности среды MOR/DMSO (M = Na, K; R = H, Bu^t)

В Лаборатории квантовой химии ИГУ уже много лет проводятся квантовохимические расчёты реакций ацетиленов в суперосновных средах типа гидроксид (*трет*-бутоксид) щелочного металла/диметилсульфоксид MOR/DMSO (M = Na, K; R = H, Bu^t) [153–157]. В рамках этих исследований

была предложена модель суперосновного центра, в которой реакционный центр представлен комплексом недиссоциированной молекулы MOR в ближайшем окружении молекул растворителя DMSO с учётом остальных эффектов сольватации на уровне континуальной модели IEFPCM. Для систем KOH(KOBu^t)/DMSO показано, что ближайшее окружение содержит до пяти молекул DMSO, образуя комплекс октаэдрического строения KOR·5DMSO, R = H, Bu^t, а ионная пара катион – нуклеофил оказывается существенно разрыхленной (Рисунок 2.2.1) [153–155, 158]. Для систем NaOH(NaOBu^t)/DMSO молекула щёлочи находится в ближайшем сольватном окружении четырех молекул растворителя, образуя комплекс типа тригональной бипирамиды NaOR·4DMSO, R = H, Bu^t (Рисунок 2.2.2) [154, 155, 158]. Получаемые в рамках этой модели результаты дают хорошее согласие с экспериментом, а также объясняют ряд наблюдаемых особенностей суперосновных реакций ацетилена. Однако такая модель характеризуется достаточно высокой ресурсоёмкостью для исследования превращений с большими молекулярными системами.

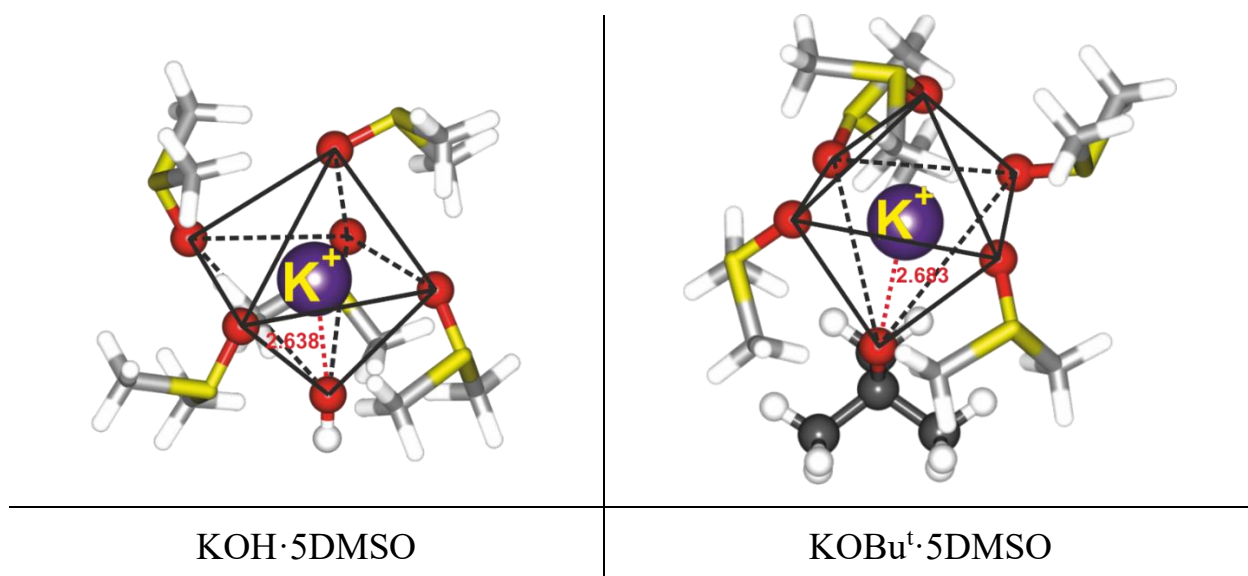


Рисунок 2.2.1 – Структуры суперосновных комплексов KOH·5DMSO и KOBu^t·5DMSO

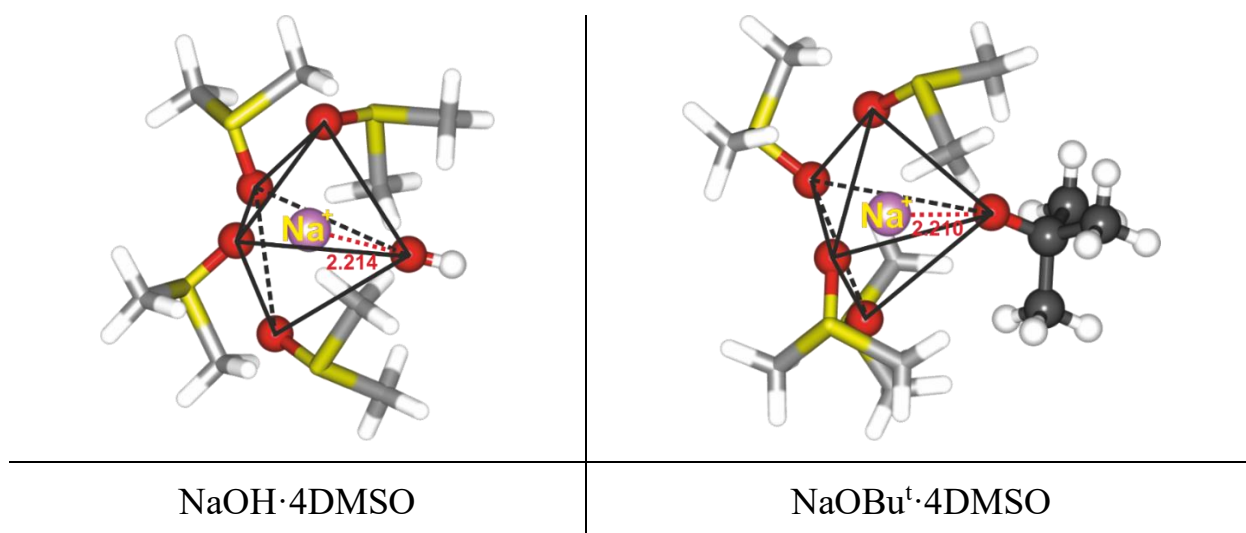
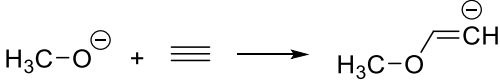
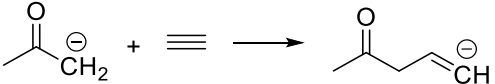
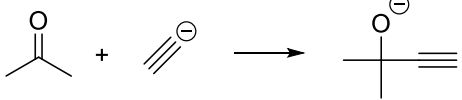
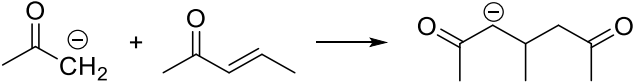


Рисунок 2.2.2 – Структуры суперосновных комплексов $\text{NaOH}\cdot 4\text{DMSO}$ и $\text{NaOBu}^t\cdot 4\text{DMSO}$

В то же время, не раз отмечалось, что при моделировании реакций винилирования и этилирования различных кетонов ацетиленами под действием супероснований, присоединение образующейся *C*-нуклеофильной частицы к тройной связи ацетилена или ацетиленового аниона по карбонильной группе кетона происходят на периферии реакционной системы [154–157]. Этот факт позволяет использовать для моделирования подобных реакций так называемую **анионную модель**, в которой при моделировании взаимодействия анионного нуклеофила с субстратом не учитывается наличие удаленного катиона с его ближайшим сольватным окружением, а сольватационные эффекты рассматриваются только в рамках континуальной модели. Стоит отметить, что упрощенная анионная модель имеет некоторые недостатки, отсутствующие в более полной модели учёта супероснования. Она была разработана и введена для моделирования реакций в суперосновных средах чтобы уменьшить ресурсозатратность расчётов. Одним из недостатков анионной модели является то, что при описании механизма образования нуклеофила и его дальнейших превращений с соответствующим электрофилом остаются невыясненными различия между суперосновными системами MOH/DMSO и $\text{MOBu}^t/\text{DMSO}$, $\text{M} = \text{Na}, \text{K}$. Кроме того, такая модель пренебрегает ролью катиона щелочного металла, природа которого может влиять как на структуру продуктов реакции, так и на скорость

превращений. Несмотря на это, низкая ресурсозатратность делает такую модель очень привлекательной для первоначальной оценки кинетических и термодинамических характеристик реакции, а также выбора наиболее предпочтительного механизма реакции. Применимость анионной модели в данном ключе ранее была продемонстрирована в нашей лаборатории [156] на примере фундаментальных реакций ацетилена в присутствии KOH/DMSO с использованием подхода B2PLYP/6-311+G**/B3LYP/6-31+G*. В рамках этой работы были подробно рассмотрены реакции винилирования спиртов и кетонов, этинирования кетонов ацетиленом, а также присоединение карбаниона ацетона по двойной C=C связи α,β -ненасыщенного кетона. Было показано, что анионная модель даёт активационные барьеры сопоставимые с более сложной моделью, учитывающей комплекс KOH·5DMSO в явном виде (Таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Активационные барьеры (ΔG^\ddagger , ккал/моль) винилирования (1) метанола и (2) ацетона, (3) этинирования ацетона ацетиленом, (4) присоединения карбаниона ацетона по двойной C=C связи α,β -ненасыщенного кетона.

№	Реакция	KOH·5DMSO	$\cdot\text{OH}$
1		22.0	19.7
2		25.7	22.1
3		16.2	15.2
4		15.2	11.1

2.3 Выбор метода расчётов

Прецизионными методами CCSD(T) и CBS-QB3 не всегда удаётся моделировать превращения в молекулярных системах с несколькими десятками атомов, что затрудняет детальное изучение многих органических реакций. Это вызывает необходимость в поиске подходящего метода расчёта, сохраняющего баланс между точностью и ресурсоёмкостью.

При решении квантовохимических задач в последнее время стали популярны методы, основанные на теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT). Наибольший интерес среди методов DFT представляют так называемые гибридные методы, в которых при описании как обменной, так и корреляционной частей используются разные виды функционалов. Использование гибридных функционалов позволяет получать результаты с приемлемой точностью [159], поэтому они часто применяются в квантовохимических расчетах [156, 160–162]. Одним из часто используемых в расчётах функционалов является B3LYP, в котором для построения обменного функционала используют хартри-фоковский обменный функционал, функционалы локальной спиновой плотности, а также функционал Бекке [163]. При этом корреляционный функционал включает функционал LYP, разработанный Ли, Янгом и Парром [164].

Результаты, полученные в рамках метода B3LYP, сравнимы по точности с результатами метода теории возмущений второго порядка MP2 [165, 166], дающего результаты близкие к химической точности для малых и средних молекул. Было показано, что метод B3LYP при расчёте ионизационных потенциалов, энергий атомизации и сродства к электрону целого ряда соединений даёт лучшие результаты, чем метод MP2 [167]. Также оба этих подхода демонстрируют близкие по точности расчёты молекулярных структур и колебательных спектров пиррола и карбазола [168]. Метод B3LYP с достаточной точностью позволяет находить геометрию и строение различных комплексов, а также переходных состояний. Однако рассчитанные при этом

энергии стационарных точек оказываются неудовлетворительными для оценки характеристик реакций [169] и требуют уточнения в методах более высокого уровня.

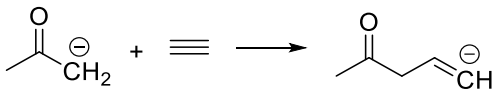
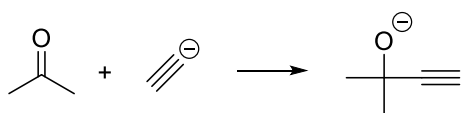
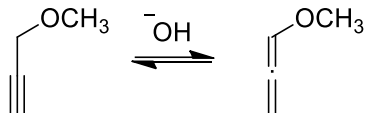
На сегодняшний день весьма популярными становятся так называемые дабл-гибридные функционалы. Одним из них является функционал B2PLYP [170], основанный на смешении стандартных обобщенных градиентных приближений для обмена по Бекке и корреляции Ли, Янга и Парра (LYP) с обменом Хартри-Фока и корреляционным вкладом, задаваемым во втором порядке теории возмущений [171]. Метод B2PLYP характеризуется достаточной химической точностью, показывая плавную сходимость к пределу CBS [172]. Также B2PLYP можно рассматривать как лучший функционал плотности общего назначения для молекул, который даёт среднее абсолютное отклонение для двух наборов тестов только 1.8 и 3.2 ккал/моль по сравнению с другими точными функционалами плотности [164]. Однако метод B2PLYP также оказывается слишком ресурсоёмким при оптимизации геометрии многоатомных структур [156]. Решением этой проблемы стало использование комбинированного подхода к расчётам сложных молекулярных систем. В этом подходе оптимизация геометрии осуществляется в менее ресурсоёмком методе B3LYP, а энергия уточняется с помощью более точного метода B2PLYP.

Так, расчёты в рамках B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*), на примере моделирования каскадных взаимодействий ацетилена с ацетоном (реакции C-винилирования и этинилирования), показали близкие значения активационных барьеров по сравнению с высокоточным методом CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* (Таблица 2.3.1) [156]. Разница значений активационных барьеров реакций C-винилирования и этинилирования не превышала $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.6$ ккал/моль.

Ещё одной важной реакцией химии ацетилена является пропин-алленовая изомеризация, которая также хорошо передается в методе B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*) с разницей

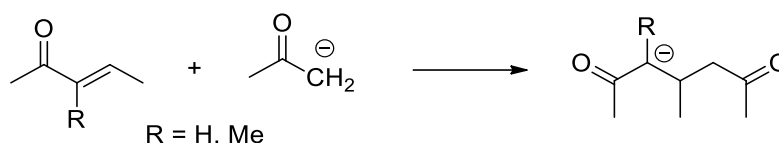
активационных барьеров всего $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.1$ ккал/моль относительно метода CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* (Таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1 – Активационные барьеры (ΔG^\ddagger , ккал/моль) (1) C-винилирования и (2) этинирования ацетона ацетиленом, (3) пропин-алленовой изомеризации.

№	Реакция	CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G*	B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*
1		22.7	22.1
2		15.5	15.2
3		14.8	13.7

В работе [156] также было проведено сравнение популярных на сегодняшний день квантовохимических методов и подходов на примере нуклеофильного присоединения карбаниона ацетона по двойной C=C связи α,β -ненасыщенных кетонов (Схема 2.3.1).

Схема 2.3.1



Из всех рассматриваемых подходов только B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* и B2PLYP/6-311++G**//B3LYP/6-31+G* обеспечивают энергии активации ($\Delta\Delta G^\ddagger = -0.8$ и -0.3 ккал/моль) близкие к высокоточным подходам CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* и CBS-QB3 (Таблица 2.3.2). Причём, было показано, что использование дополнительных диффузных функций на атомы водорода в методе B2PLYP/6-311++G**//B3LYP/6-31+G* не меняет значений энергии активации, полученных с помощью B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*.

Таблица 2.3.2 – Активационные барьеры ($\Delta\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) реакции присоединения карбанионов ацетона по двойной C=C связи пент-3-ен-2-она (R=H) и 3-метилпент-3-ен-2-она (R=Me), рассчитанных с помощью различных подходов.

Подходы	R=H		R=Me	
	ΔG^\ddagger	$\Delta\Delta G^\ddagger$	ΔG^\ddagger	$\Delta\Delta G^\ddagger$
CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31G*	14.1	0.0	17.3	0.0
CBS-QB3	14.1	0.0	16.9	-0.4
MP2/6-311++G**//B3LYP/6-31+G*	12.0	-2.1	14.5	-2.8
MP4/6-311++G**//B3LYP/6-31+G*	12.6	-1.5	14.3	-3.0
MP2/6-311++G**//MP2/6-31+G*	11.8	-2.3	13.0	-4.3
B3LYP/6-311++G**//B3LYP/6-31+G*	14.4	0.3	19.0	1.7
M062X/6-311+G**//M062X/6-31+G*	12.1	-2.0	14.6	-2.7
B2PLYP/6-311++G**//B3LYP/6-31+G*	13.3	-0.8	17.0	-0.3
B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*	13.3	-0.8	17.0	-0.3

Таким образом, подход B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*) характеризуется низкой ресурсоёмкостью и хорошо согласуется с высокоточным методом CCSD(T)/6-311+G**//CCSD/6-31+G* при расчётах реакций ацетилена, проводимых в суперосновной среде. Это определяет выбор подхода B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* (PCM: B3LYP/6-31+G*) для исследования механизмов сборки пиразолов и 2-пиразолинов из кетонов, ацетиленов и производных гидразина.

2.4 Учёт дисперсионной поправки

Отдельно следует остановиться на вопросе учёта дисперсионной поправки. Известно, что в методах DFT дальнедействующие дисперсионные вклады не учитываются из-за полулокальной природы приближения функционала плотности [173, 174]. Это привело к созданию способов учета поправок на дисперсионное взаимодействие.

В 2006 году Гримме был разработан простой вариант учёта поправки DFT-D2 [175]. Эта поправка включает один мультипольный член, зависящий от шестого порядка на расстоянии R_{AB} между двумя атомами А и В. Другими словами, DFT-D2 учитывает дисперсионный вклад всех возможных пар атомов в этой химической системе по формуле:

$$E_{disp} = \sum_{AB} \frac{C_6^{AB}}{R_{AB}^6} \quad (2.1)$$

Где E_{disp} – энергия дисперсии, R_{AB} – расстояние между молекулами или атомами А и В, C_6 – коэффициент дисперсии шестого порядка для данного взаимодействия между молекулами или атомами А и В.

В исследованиях лаборатории квантовой химии ИГУ было показано, что метод M06-2X, в эмпирических параметрах которого уже заложен учёт дисперсионной поправки, показывает заниженные значения энергии активации нуклеофильного присоединения карбаниона ацетона к пент-3-ен-2-ону относительно результатов высокоточного метода CBS-QB3 [156]. Однако при использовании функционала wB97XD, который учитывает дисперсию на уровне поправки Гримме, были обнаружены незначительные различия в расчетах при сравнении с методами B3LYP и MP2 [176].

В рамках данной диссертационной работы специального исследования влияния дисперсионной поправки не проводилось. Все расчеты осуществлялись с включением поправки D2 в рамках комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*.

2.5 Методика расчётов

В данном диссертационном исследовании расчеты сечений поверхностей потенциальной энергии реакции (ППЭ) проведены в рамках комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*. Оптимизация структурных параметров исследуемых систем осуществлялась в

рамках метода функционала плотности (DFT) с функционалом B3LYP [163, 164] и базисным набором 6-31+G*. В том же методе B3LYP/6-31+G* выполнялся расчет колебательных поправок при стандартной температуре 298,15 К и оценивалась поправка на энергию сольватации в рамках континуальной модели IEFPCM [149]. Для каждой стационарной точки проведен предварительный отбор конформеров в рамках программного пакета CREST с использованием полуэмпирического квантовохимического метода ХТВ [177].

Для найденных стационарных точек поверхности потенциальной энергии (ППЭ) рассчитывалось число отрицательных собственных значений матрицы Гессе, связь полученных переходных состояний с соответствующими минимумами на ППЭ доказывалась спуском по координате реакции (IRC) с использованием алгоритма квадратичной аппроксимации (LQA) [178]. Далее энергии стационарных форм уточнялись в рамках дабл-гибридного функционала B2PLYP [170] с расширенным базисом 6-311+G** и с учётом дисперсионной поправки D2 [175].

Для оценки изменений энтропии в растворе DMSO мы применили основанную на результатах Верца [179] методику, предложенную в работе [180] и использованную нами для раствора диметилсульфоксида [181] согласно которой энтропия в растворе S_{sol} может быть оценена на основании величины энтропии S_{harm} , найденной в гармоническом приближении для идеального газа, как $S_{\text{sol}} = 0.74S_{\text{harm}} - 3.21 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$.

Профили реакций часто содержат так называемые «ложные» переходные состояния, будучи локализованы на поверхности потенциальной энергии (ППЭ), они оказываются ниже по свободной энергии Гиббса (которая отвечает за колебательные поправки и энергию сольватации), чем минимумы, которые они разделяют. В таких случаях мы считали, что превращение осуществляется без активационного барьера.

В работе все кинетические кривые были смоделированы при $T = 293 \text{ К}$ по уравнению Эйринга–Поляни $k(T) = K_B \cdot T/h \times \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ с

использованием программы KINET [182]. Все расчеты были выполнены в программном пакете GAUSSIAN-16.

2.6 Особенности структуры бензальдазина

В исследуемой реакции образования 4-бензилпиразолов и 1-бензилпиразолов с фенилацетиленом реагирует бензальдазин, который легко получается в результате конденсации гидразина с соответствующим фенилальдегидом [21]. В бензальдазине имеется две кратных C=N связи и одна N–N связь, что обуславливает возможность существования нескольких изомеров. Согласно экспериментальным данным в реакцию вовлекают *E*-изомеры относительно обеих C=N связей [21], при этом не уточняется конформация бензальдазина относительно N–N связи. Считается, что этот тип изомерии в азинах зависит от степени сопряженности двойных C=N связей. Экспериментальные и теоретические исследования сопряжений в азинах проводились ещё с 50-ых годов XX века [183–186]. В этих работах был сделан вывод о том, что в азинах с различными алкильными, арильными и гетарильными заместителями несмотря на наличие двух имино групп, соединённых связью N–N, сопряжение крайне мало, либо отсутствует вовсе. Такие азины были названы «стопорами сопряжения». Отсутствие сопряжения в данном случае объясняется отталкиванием друг от друга неподелённых электронных пар на атомах азота, которые не дают двойной C=N связи вступать в сопряжение друг с другом. С другой стороны, в 2004 году было обнаружено, что если концевой углерод азиновой цепи C=N–N=C является частью карбоциклического или гетероциклического кольца, то двойные C=N связи всё же могут участвовать в сопряжении друг с другом, а также с неподелёнными парами азота (Рисунок 2.6.1) [187]. Азинам, проявляющим такие свойства, дали название «переключатели сопряжения» [160].

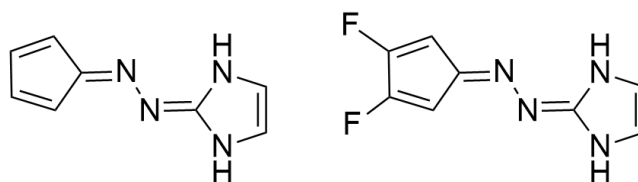


Рисунок 2.6.1 – Примеры азинов, являющихся «переключателями сопряжения»

В теоретической работе [160] в рамках метода B3LYP/6-31+G* уже была исследована конформационная изомерия некоторых азинов, в том числе рассматриваемого в нашей работе бензальдазина. Были получены торсионные профили вращения вокруг N–N связи азинов, а также проведено сравнение с аналогичными торсионными профилями для бутадиенов. Показано, что самой стабильной оказывается *s*-транс-конформация (*AP*), тогда как *s*-цис-конформация (*SP*) крайне нестабильна, а скрученные конформации более стабильны, чем *SP*, но менее стабильны, чем *AP*. Подобное поведение азинов с объемными заместителями объясняется тем, что относительные энергии вращения вокруг N–N связи в них определяются уже стерическими взаимодействиями и не отражают сопряжение. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными о различных кристаллических решётках азинов, взятыми из Кембриджского центра кристаллографических данных [188], которые показывают, что $\angle\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}$ в азинах варьируется от 110° до 180° . В данной работе моделирование сборки пиразолов проводилось с бензальдазином в наиболее стабильной *AP*-конформации (Рисунок 2.6.2).

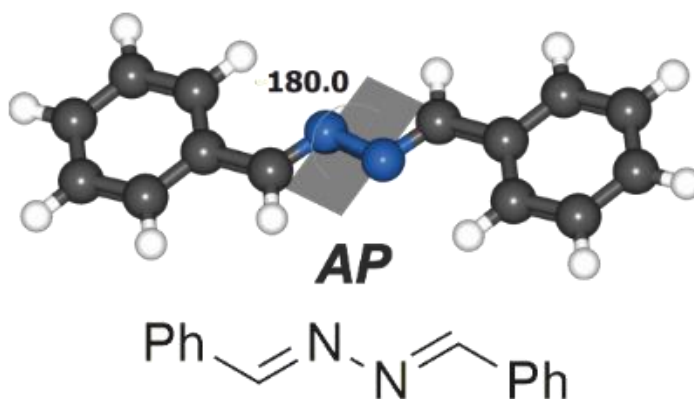
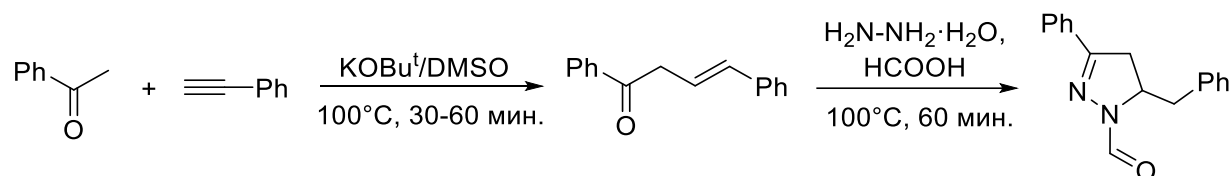


Рисунок 2.6.2 – Структура бензальдазина

**ГЛАВА 3. КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СБОРКИ
1-ФОРМИЛ-2-ПИРАЗОЛИНА ИЗ ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА, АЦЕТОФЕНОНА, ГИДРАЗИНА
И МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ В СРЕДЕ $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$**

В данном разделе описаны основные стадии реакции образования 1-формил-2-пиразолина из фенилацетиленов, ацетофенона, гидразина и муравьиной кислоты (Схема 3.1) в рамках комбинированного подхода $\text{B2PLYP-D2/6-311+G}^{**}/\text{B3LYP/6-31+G}^* + \text{IEFPCM (B3LYP/6-31+G}^*)$ [189, 190]. Подробно рассмотрен первый этап сборки, в котором осуществляется *C*-винилирование ацетофенона фенилацетиленом с последующей *Z-E*-изомеризацией диенолят-иона, а также образование α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов после нейтрализации диенолят-иона молекулой муравьиной кислоты. В рамках второго этапа рассмотрены возможные маршруты сборки 1-формил-2-пиразолина из α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов гидразина и муравьиной кислоты.

Схема 3.1



3.1 Реакция *C*-винилирования ацетофенона фенилацетиленом в среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$

Сборка 1-формил-2-пиразолина начинается со стадии образования 1,4-дифенилбута-1,3-диен-1-олята по реакции *C*-винилирования ацетофенона фенилацетиленом в суперосновной среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$. Механизм *C*-винилирования ранее был подробно изучен нами для различных

комбинаций кетонов с ацетиленами и различных суперосновных сред вида MOR/DMSO ($M = \text{Na}, \text{K}; R = \text{H}, \text{Bu}^t$) [154, 155, 157, 181]. Было показано, что первоначально под действием супероснований происходит депротонирование кетонов и образование соответствующих карбанионов, которое связано с активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 8.0 - 13.7$ ккал/моль и понижением свободной энергии системы до 2.8 ккал/моль [155, 191, 192]. Образование карбаниона ацетофенона **1** под действием аниона $^-\text{OBu}^t$ также происходит с относительно низким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 4.9$ ккал/моль и сопровождается понижением энергии системы на $\Delta G = -4.6$ ккал/моль. Исходя из этого, при исследовании реакции *C*-винилирования в качестве исходных реагентов мы выбрали карбанион ацетофенона **1**, фенилацетилен **2** и HOBu^t (для моделирования транспорта протонов). Сумма свободных энергий Гиббса перечисленных реагентов была принята за ноль отсчета.

При взаимодействии молекулы фенилацетилена **2** с анионом ацетофенона **1** образуется предреакционный комплекс **3**, при этом происходит незначительное повышение энергии системы на $\Delta G = 1.5$ ккал/моль (Рисунок 3.1.1). Далее в комплексе **3** происходит нуклеофильное присоединение карбаниона ацетофенона по тройной ацетиленовой связи через переходное состояние $\text{TS}_{3 \rightarrow 4}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.1$ ккал/моль. Фенилацетилен в переходном состоянии $\text{TS}_{3 \rightarrow 4}$ находится исключительно в *транс*-искаженной форме, что было показано ранее при моделировании винилирования ацетона [157]. В результате реакции образуется анион β, γ -ненасыщенного кетона **4** с повышением энергии системы на $\Delta G = 4.3$ ккал/моль относительно суммы энергий реагентов **1** и **2** (молекула HOBu^t не участвует в этом превращении). Наконец анион **4** без активационного барьера протонируется молекулой HOBu^t (через образование промежуточных комплексов **5** и **6**) с образованием изолированного β, γ -ненасыщенного кетона **7** и аниона $^-\text{OBu}^t$ ($\Delta G = -16.8$ ккал/моль, Рисунок 3.1.1).

Реакция не завершается на этапе образования **7**, далее под действием аниона $^-\text{OBu}^t$ происходит депротонирование $\alpha\text{-CH}_2$ группы кетона **7**, ещё более

кислой, чем CH_3 группа исходного ацетофенона. Эта стадия осуществляется через предреакционный комплекс **8** с координацией t^-OBu по $\alpha\text{-CH}_2$ группе (его образование связано с повышением энергии до $\Delta G = -15.2$ ккал/моль) и осуществляется с образованием устойчивого комплекса $1Z,3Z$ -диенолята с HOBu^{t} **9** ($\Delta G = -20.7$ ккал/моль относительно **7**). Стоит отметить, что на пути $4 \rightarrow 9$ локализуются особые переходные состояния $\text{TS}_{5 \rightarrow 6}$ и $\text{TS}_{8 \rightarrow 9}$, которые при учёте колебательных поправок и энергии сольватации становятся ниже по энергии, чем соответствующие им предреакционные комплексы. При этом активационный барьер исчезает, и можно говорить о превращении, происходящем без активационного барьера.

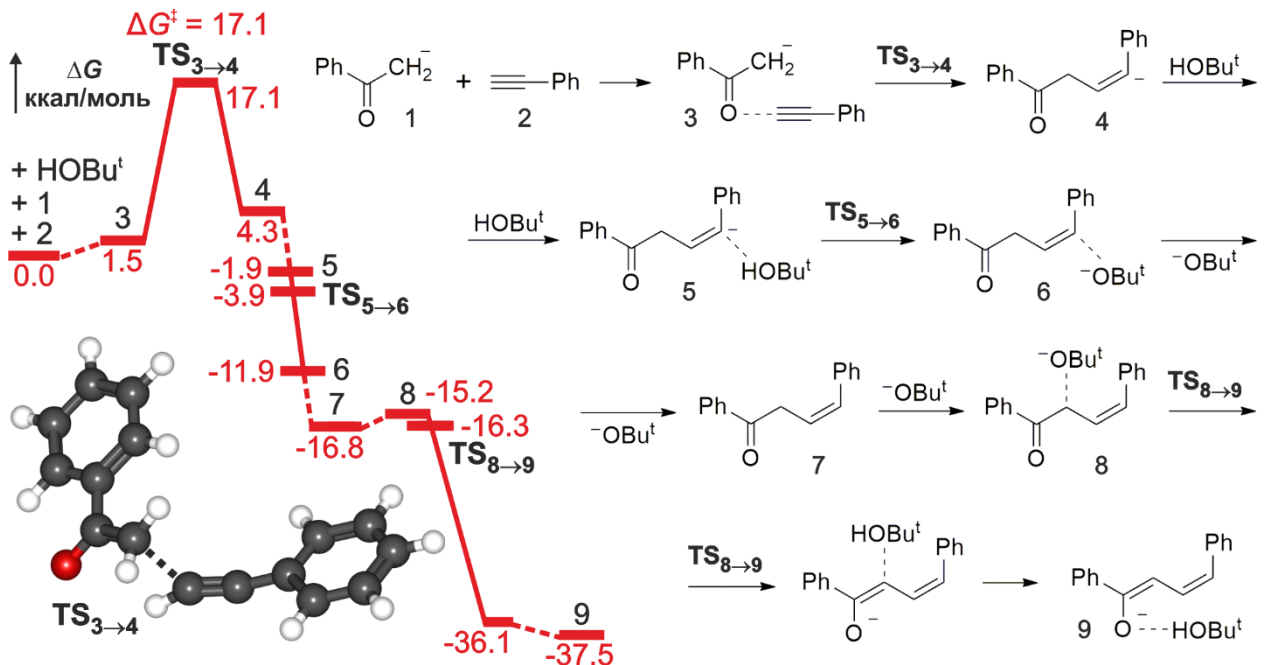


Рисунок 3.1.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структура переходного состояния C -винилирования карбаниона ацетофенона **1** фенилацетиленом **2**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

В комплексе **9** диенолят находится в $1Z,3Z$ -форме, тогда как экспериментально установлено, что в результате C -винилирования ацетофенона фенилацетиленом образуется $1Z,3E$ -изомер [20]. Z - E -Изомеризация $1Z,3Z$ -диенолята непосредственно через вращение вокруг C_β - C_γ связи происходит с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 34.2$ ккал/моль, который не преодолим в условиях эксперимента (100°C , 30 мин [20]). Возможен альтернативный путь из $1Z,3Z$ - в $1Z,3E$ -диенолят – через

промежуточный α,β -ненасыщенный кетон. Его образование происходит в несколько стадий (Рисунок 3.1.2). Сначала происходит переориентация молекулы HOBu^t в комплексе **9** с α - на γ -атом углерода $1Z,3Z$ -диенолята с образованием комплекса **10** ($\Delta G = 0.7$ ккал/моль, относительно **9**). Далее γ -атом углерода в комплексе **10** протонируется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 25.7$ ккал/моль с образованием комплекса **11** ($\Delta G = 22.9$ ккал/моль, относительно **9**). Комплекс **11** затем диссоциирует на O^-Bu^t и α,β -ненасыщенный кетон **12** с понижением энергии системы на $\Delta G = 4.9$ ккал/моль. В α,β -ненасыщенном кетоне **12** с небольшим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 2.9$ ккал/моль осуществляется SP/AC -конформационное превращение с образованием α,β -ненасыщенного кетона **13**.

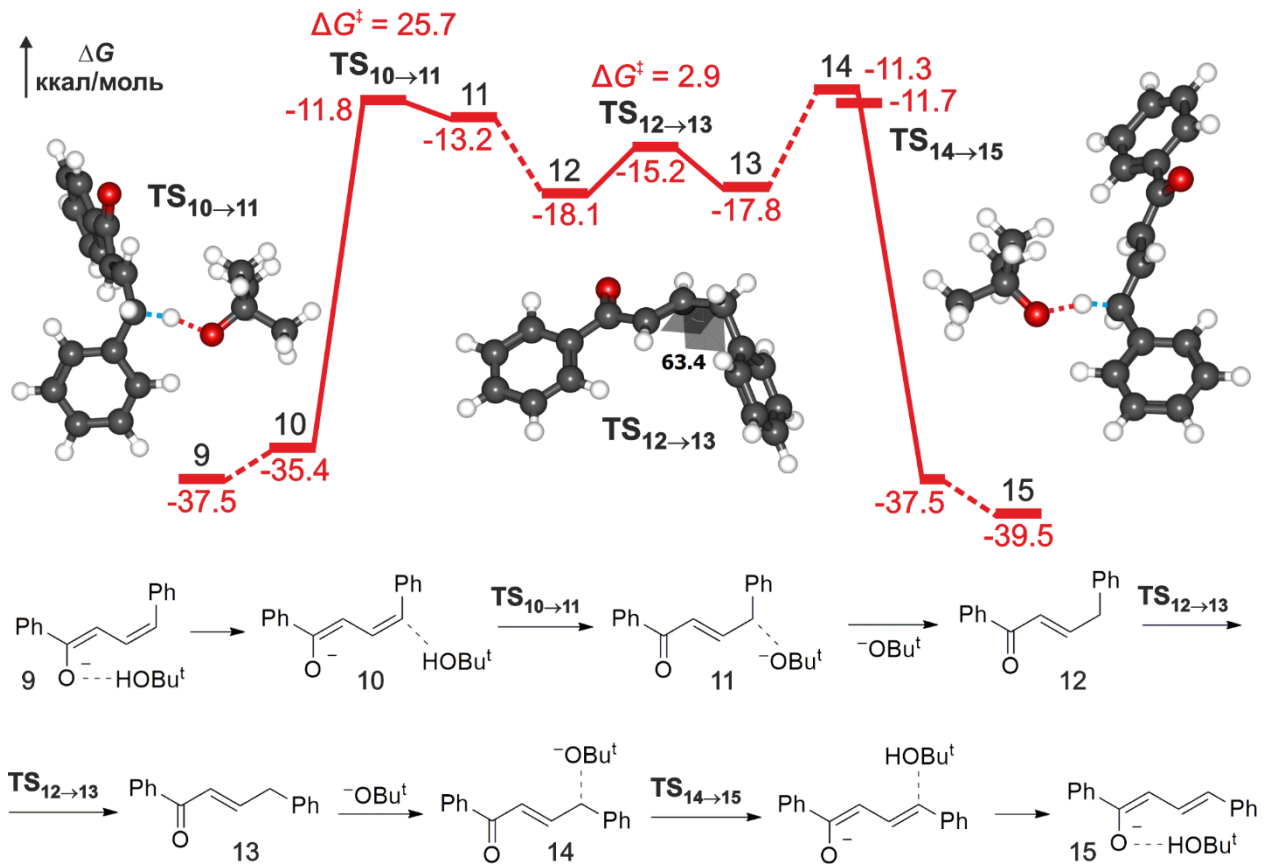


Рисунок 3.1.2 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний $Z-E$ -изомеризации $1Z,3Z$ -диенолята **9**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль. На рисунках **TS** синим пунктиром указано образование связи, а красным – разрыв связи

В завершение кетон **13** образует с O^-Bu^t комплекс **14**, который без активационного барьера перегруппировывается в комплекс $1Z,3E$ -изомера **1,4-**

дифенилбута-1,3-диен-1-олята с NOBu^t **15**. Образовавшийся 1*Z*,3*E*-диенолят в комплексе **15** оказывается устойчивее комплекса 1*Z*,3*Z*-диенолята **9** на 2.0 ккал/моль (Рисунок 3.1.2). С учетом преодолимости активационного барьера $\Delta G^\ddagger_{10 \rightarrow 11} = 25.7$ ккал/моль в условиях реакции (100°C, 30 мин) такая термодинамическая предпочтительность обеспечивает преобладание *E*-формы в смеси, что находится в согласии с экспериментальными данными [20].

3.2 Образование α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов

После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры в систему добавляется эквимольное по отношению к диенолят-иону количество муравьиной кислоты (HCOOH) [20]. Взаимодействие комплекса 1*Z*,3*E*-диенолята **15** с муравьиной кислотой приводит к термодинамически выгодному замещению NOBu^t на HCOOH с образованием комплексов с координацией молекулы кислоты как по α - (**16a**, $\Delta G = -2.1$ ккал/моль), так и по γ -атому углерода диенолят-иона (**16b**, $\Delta G = -1.1$ ккал/моль) (Рисунок 3.2.1). В этих комплексах с невысокими активационными барьерами $\Delta G^\ddagger_{16a \rightarrow 17a} = 2.0$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger_{16b \rightarrow 17b} = 5.2$ ккал/моль происходит протонирование α - или γ -атома углерода молекулой HCOOH . В результате образуются комплексы β,γ - **17a** и α,β -ненасыщенных **17b** кетонов с формиат-ионом. Их распад на изолированные ненасыщенные кетоны **18a** и **18b** и формиат-ион связан с понижением свободной энергии Гиббса до $\Delta G_{18a} = -15.3$ ккал/моль и $\Delta G_{18b} = -14.9$ ккал/моль, относительно исходных комплекса **15** и молекулы HCOOH .

Образование β,γ -ненасыщенного кетона **18a** оказывается кинетически ($\Delta \Delta G^\ddagger = 4.2$ ккал/моль) и термодинамически ($\Delta \Delta G = 0.4$ ккал/моль) выгоднее (Рисунок 3.2.1), чем образование α,β -ненасыщенного кетона **18b**. Вместе с тем изомеризация **18a** в **18b** связана с энергией активации 19.4 ккал/моль, которая преодолима при комнатной температуре. Таким образом, на первом

синтетическом этапе устанавливается термодинамическое равновесие между **18a** и **18b**.

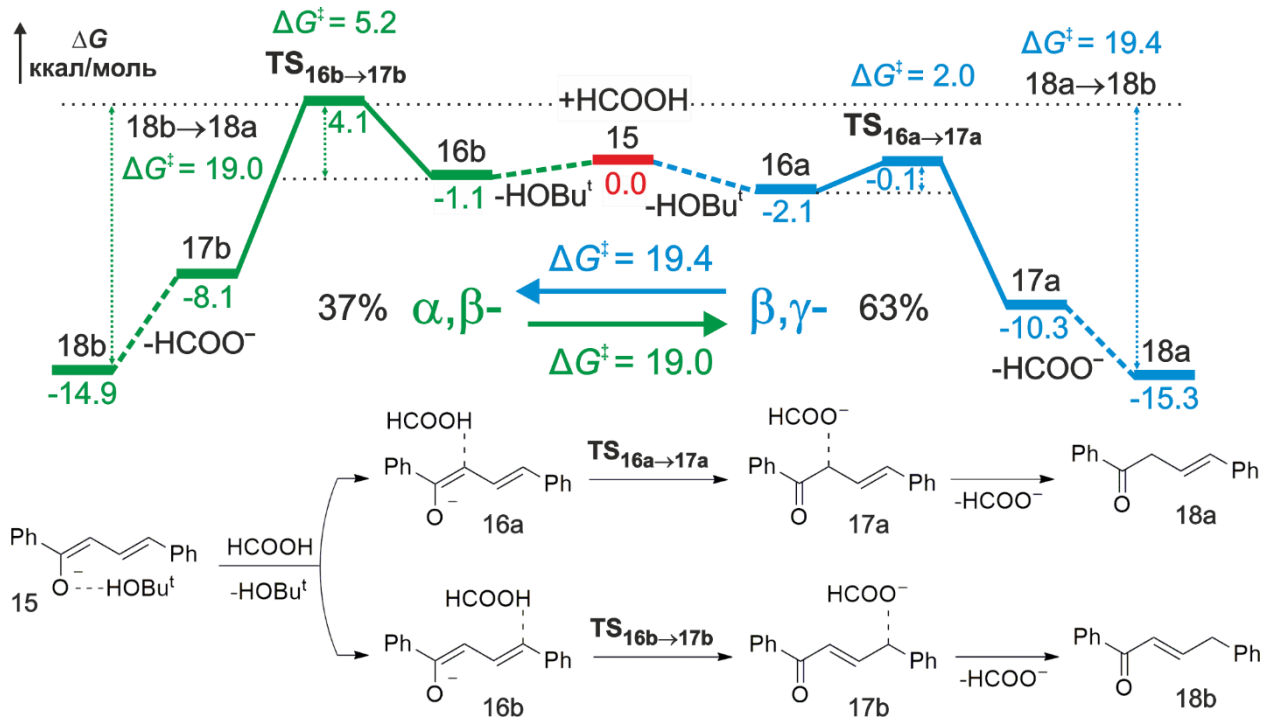


Рисунок 3.2.1 – Реакционный профиль и схема реакции образования β,γ - (**18a**) и α,β -ненасыщенных кетонов (**18b**) при нейтрализации комплекса диенолят-иона с $HOBu^t$ (**15**) молекулой $HCOOH$. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

3.3 Комплексы гидразина с муравьиной кислотой и формиат-ионом в среде $N_2H_4/HCOOH/HCOO^-/DMSO$

На следующем этапе синтеза реакцию смесь нагревают до $100^\circ C$ и добавляют в неё гидразин и избыток муравьиной кислоты [20]. Образуется система состава **18a(18b)/ N_2H_4 /HCOOH/HCOO^-/DMSO. Прежде чем перейти к исследованию взаимодействий гидразина с ненасыщенными кетонами **18a** и **18b**, необходимо установить, во-первых, в какой форме находится гидразин: свободной или связанной в комплекс с $HCOOH$ и $HCOO^-$, а во-вторых, каково влияние катиона калия и растворителя $DMSO$? Для ответа на эти вопросы были детально изучены комплексы, которые могут образовываться в системе**

$\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$. В частности, в этом разделе рассмотрено образование комплексов гидразина с молекулами муравьиной кислоты и свободным формиат-ионом, а также с формиатом калия (образующимся при нейтрализации диенолята калия муравьиной кислотой) и его сольватным окружением из молекул DMSO.

Комплексы гидразина с муравьиной кислотой и формиат-ионом.

Координация молекулы HCOOH к молекуле гидразина приводит к образованию устойчивого комплекса $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCOOH}$ (Рисунок 3.3.1) с понижением энергии системы на $\Delta G = -4.3$ ккал/моль относительно суммы энергий гидразина и HCOOH. Взаимодействие $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCOOH}$ с формиат-ионом приводит при оптимизации геометрии к комплексу состава $[\text{N}_2\text{H}_5(\text{HCOO})_2]^-$ ($\Delta G = -9.1$ ккал/моль) в результате переноса протона от кислоты на атом азота гидразина. Энергия образовавшегося комплекса оказывается на $\Delta G = -4.7$ ккал/моль ниже, относительно $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCOOH}$ и HCOO^- . Связывание $[\text{N}_2\text{H}_5(\text{HCOO})_2]^-$ с ещё одной молекулой HCOOH приводит к более устойчивому комплексу $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$, $\Delta G = -17.1$ ккал/моль за счет переноса протона от HCOOH на атом азота гидразина, осуществляющегося в результате оптимизации геометрии системы (Рисунок 3.3.1).

Образование комплекса $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ может происходить и в другой последовательности. Так, комплекс $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCOOH}$ сначала взаимодействует не с формиат-ионом, а со второй молекулой HCOOH с образованием устойчивого комплекса $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCOOH}$ ($\Delta G = -8.4$ ккал/моль), за счет координации гидразина атомом азота по водороду кислоты (1.721 \AA) и атомом водорода по кислороду кислоты (2.024 \AA) (Рисунок 3.3.1). Отметим, что в этом комплексе перенос протонов от молекул HCOOH на атомы азота гидразина с образованием соли гидразина $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_2]$ ($\Delta G = -4.5$ ккал/моль) связан с повышением энергии системы на $\Delta G = 3.9$ ккал/моль. Дальнейшее присоединение HCOO^- к комплексу $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCOOH}$ приводит при

оптимизации геометрии к комплексу $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ ($\Delta G = -17.1$ ккал/моль) за счет переноса протонов двух молекул HCOOH на атомы азота гидразина.

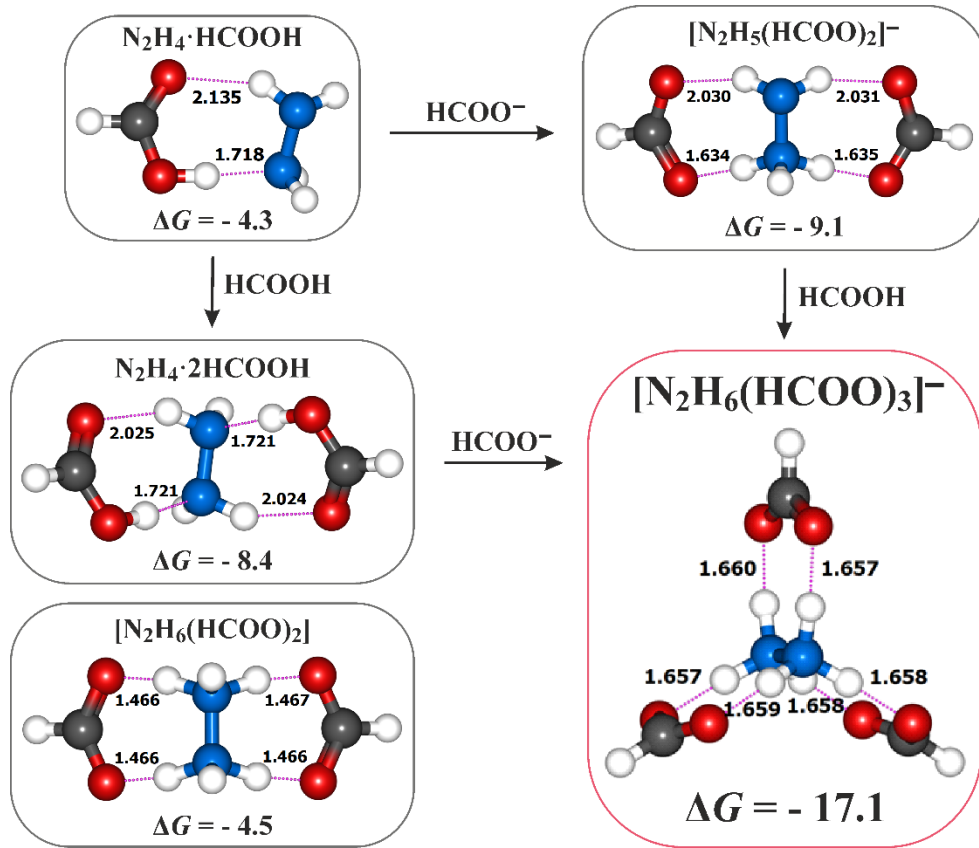


Рисунок 3.3.1 – Строение и термодинамическая устойчивость (ΔG относительно изолированных реагентов, ккал/моль) комплексов гидразина с муравьиной кислотой и формиат-ионом. Схема образования ближайшего сольватного окружения гидразина из двух молекул муравьиной кислоты и формиат-иона

Также в системе $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-$ сначала могут образовываться комплексы только между формиат-ионом и молекулами кислоты. Энергия образования комплекса из двух молекул кислоты и формиат-иона ($2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$) составляет $\Delta G = -11.1$ ккал/моль. Присоединение молекулы гидразина с образованием комплекса $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ понижает энергию ещё на $\Delta\Delta G = -6.0$ ккал/моль до $\Delta G = -17.1$ ккал/моль.

В комплексе $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ гидразин находится в виде его дважды протонированной формы (катиона гидразиния ($2+$), $\text{N}_2\text{H}_6^{2+}$) в окружении трёх формиат-ионов, и его термодинамическая стабильность обеспечивается за

счёт образования шести водородных связей (1.658Å) между кислородами формиат-ионов и атомами водорода катиона гидразиния (2+).

Дальнейшее наращивание количества молекул муравьиной кислоты приводит к образованию комплексов $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^- \cdot n\text{HCOOH}$, $n = 1 - 5$. При этом координация каждой следующей молекулы HCOOH понижает свободную энергию системы (Таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Изменение свободной энергии (ΔG , ккал/моль) при образовании комплексов $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^- \cdot n\text{HCOOH}$, $n = 0 - 5$ относительно изолированных реагентов и разница в устойчивости комплексов, отличающихся на одну молекулу HCOOH ($\Delta\Delta G = \Delta G_n - \Delta G_{n-1}$, при $n = 1 - 5$, ккал/моль)

n	0	1	2	3	4	5
ΔG , ккал/моль	-17.1	-20.5	-23.5	-26.3	-28.8	-31.2
$\Delta\Delta G$, ккал/моль	0.0	-3.4	-3.0	-2.8	-2.5	-2.4

Во всех рассмотренных случаях молекулы HCOOH координируются гидроксильными группами по атомам кислорода формиат-ионов, и исходная структура $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ изменяется незначительно (Рисунок 3.3.2). Это позволяет нам при моделировании превращений с кетонами в системе $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-$ ограничиться только анионной подсистемой $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$.

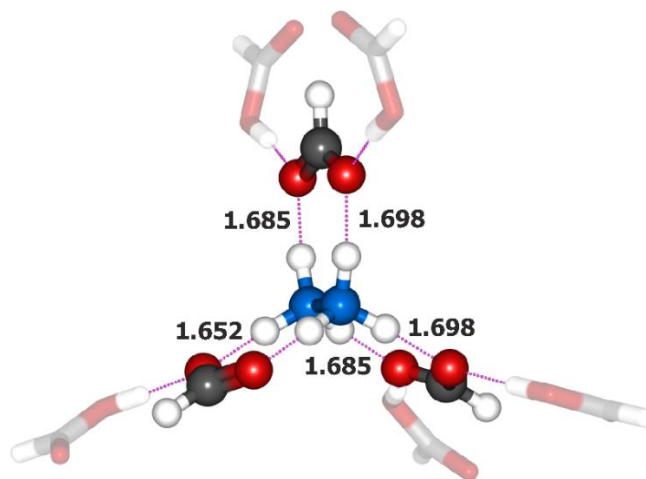


Рисунок 3.3.2 – Строение комплекса $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^- \cdot 5\text{HCOOH}$

Комплексы гидразина с муравьиной кислотой и $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+\text{HCOO}^-$.

При моделировании превращений с формиатом калия была дополнительно учтена специфическая сольватация катиона молекулами DMSO. В наших работах по исследованию суперосновных сред KOH/DMSO и $\text{KOBu}^t/\text{DMSO}$, было продемонстрировано, что ближайшее сольватное окружение катиона калия включает пять молекул диметилсульфоксида, и калиевые соли образуют стабильные пентасольватные комплексы [154, 155, 157, 158]. Энергия образования комплекса $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+\text{HCOO}^-$ (Рисунок 3.3.3) из пяти молекул DMSO и K^+HCOO^- составляет $\Delta G = -1.8$ ккал/моль. Образование комплекса $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+\text{HCOO}^-$ сопровождается существенным увеличением расстояния между катионом калия и атомом кислорода формиат-иона на $\Delta R = 0.4\text{\AA}$ по сравнению с несольватированной молекулой K^+HCOO^- . Это говорит о том, что с молекулой гидразина и другими молекулами кислоты взаимодействует практически свободный формиат-ион HCOO^- .

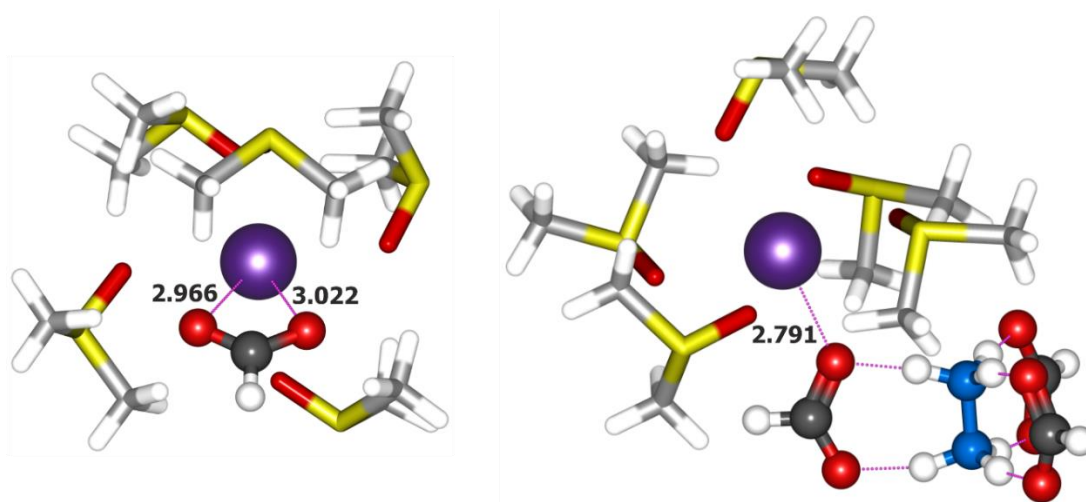


Рисунок 3.3.3 – Строение комплексов $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+\text{HCOO}^-$ и $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$

Кроме того, взаимодействие непосредственно комплекса $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+\text{HCOO}^-$ с гидразином и двумя молекулами муравьиной кислоты приводит к устойчивому ($\Delta G = -19.5$ ккал/моль) комплексу $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ (Рисунок 3.3.3). В эту энергию основной вклад вносит образование анионного комплекса $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ ($\Delta G = -17.1$ ккал/моль), структура которого сохраняется в $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$.

Таким образом, учёт дополнительных молекул кислоты и включение катиона калия с ближайшим сольватным окружением существенно не меняют структуру анионной подсистемы $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$. Это обстоятельство, а также большая ресурсозатратность расчетов с учетом дополнительных молекул HCOOH и комплекса $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ позволяют нам при моделировании реакций в системе $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{K}^+\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$ использовать анионный комплекс $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ (**19**) с учётом растворителя DMSO только на уровне континуума.

3.4 Конкурирующие реакции β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов с $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$

В предыдущем разделе обсуждалось, что в системе **18a(18b)**/ $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-$ образуется устойчивый анионный комплекс $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ (**19**), который может выступать в качестве формилирующего и гидразинирующего агента при моделировании соответствующих превращений с кетонами **18a** и **18b**. В соответствии со схемами 1.3.5 и 1.3.6 (раздел 1.3.2) на начальном этапе сборки формилпиразолина из ненасыщенных кетонов и комплекса **19** можно предположить четыре конкурирующие реакции:

1. Присоединение гидразина в комплексе **19** по $\text{C}=\text{O}$ связи β,γ -ненасыщенного кетона **18a**;
2. Присоединение гидразина в комплексе **19** по $\text{C}=\text{O}$ связи α,β -ненасыщенного кетона **18b**;
3. Присоединение гидразина в комплексе **19** по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи α,β -ненасыщенного кетона **18b** (кетон **18a** в данном случае не рассматривается, так как в нём отсутствует активация двойной $\text{C}=\text{C}$ связи);
4. Формилирование гидразина молекулой HCOOH в комплексе **19**.

Отметим, что в рассмотренных реакциях (1-4) гидразин участвует как комплекс гидразиния $[\text{N}_2\text{H}_5^+(\text{HCOO})_2\cdot\text{HCOOH}]^-$, часть $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$ которого выступает в качестве системы, осуществляющей все необходимые переносы протонов. В данном разделе подробно описан механизм каждой из этих конкурирующих реакций. В конце раздела приведены результаты сравнения их кинетических и термодинамических характеристик.

Присоединение гидразина по C=O связи β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов (реакции 1 и 2). Результаты квантовохимического моделирования этой реакции показали, что взаимопревращения **19** с β,γ - и α,β -ненасыщенными кетонами (**18a** и **18b**) осуществляются по схожим механизмам и включают три стадии (Рисунок 3.4.1), поэтому описание кинетических и термодинамических параметров этих превращений мы приводим только для β,γ -ненасыщенного кетона **18a**, а значения для α,β -ненасыщенного кетона **18b** будут указаны в скобках.

Классический механизм катализируемого кислотами присоединения гидразина по C=O группе включает стадии протонирования кислотой карбонильного атома кислорода и нуклеофильной атаки атомом азота по карбонильному атому углерода. Моделирование реакции присоединения гидразина в составе комплекса **19** по C=O группе кетонов **18a** (**18b**) показывает, что оба эти превращения осуществляются в одном переходном состоянии $\text{TS}_{22a\rightarrow 23a}$ ($\text{TS}_{22b\rightarrow 23b}$) (Рисунок 3.4.1). При этом первоначально взаимодействие **19** с кетоном **18a** (**18b**) приводит к образованию предреакционного комплекса **20a** (**20b**) с повышением энергии системы на $\Delta G_{20a} = 2.3$ ккал/моль ($\Delta G_{20b} = 3.4$ ккал/моль). В комплексе **20a** (**20b**) под действием формиат-иона происходит депротонирование одной из NH_3^+ -групп с образованием комплекса **21a** (**21b**). Далее комплекс **21a** (**21b**) перестраивается в полученный по спуску из переходного состояния $\text{TS}_{22a\rightarrow 23a}$ ($\text{TS}_{22b\rightarrow 23b}$) комплекс **22a** (**22b**), состав которого аналогичен составу комплекса **21a** (**21b**), однако молекула HCOOH в **22a** (**22b**) координирована по карбонильному атому кислорода кетона. Переход через $\text{TS}_{22a\rightarrow 23a}$ ($\text{TS}_{22b\rightarrow 23b}$)

связан с преодолением активационного барьера $\Delta G^\ddagger = 13.9$ ккал/моль ($\Delta G^\ddagger = 17.4$ ккал/моль) и приводит к повышению энергии до $\Delta G_{23a} = 12.1$ ккал/моль ($\Delta G_{23b} = 16.5$ ккал/моль) относительно **19** и **18a** (**18b**).

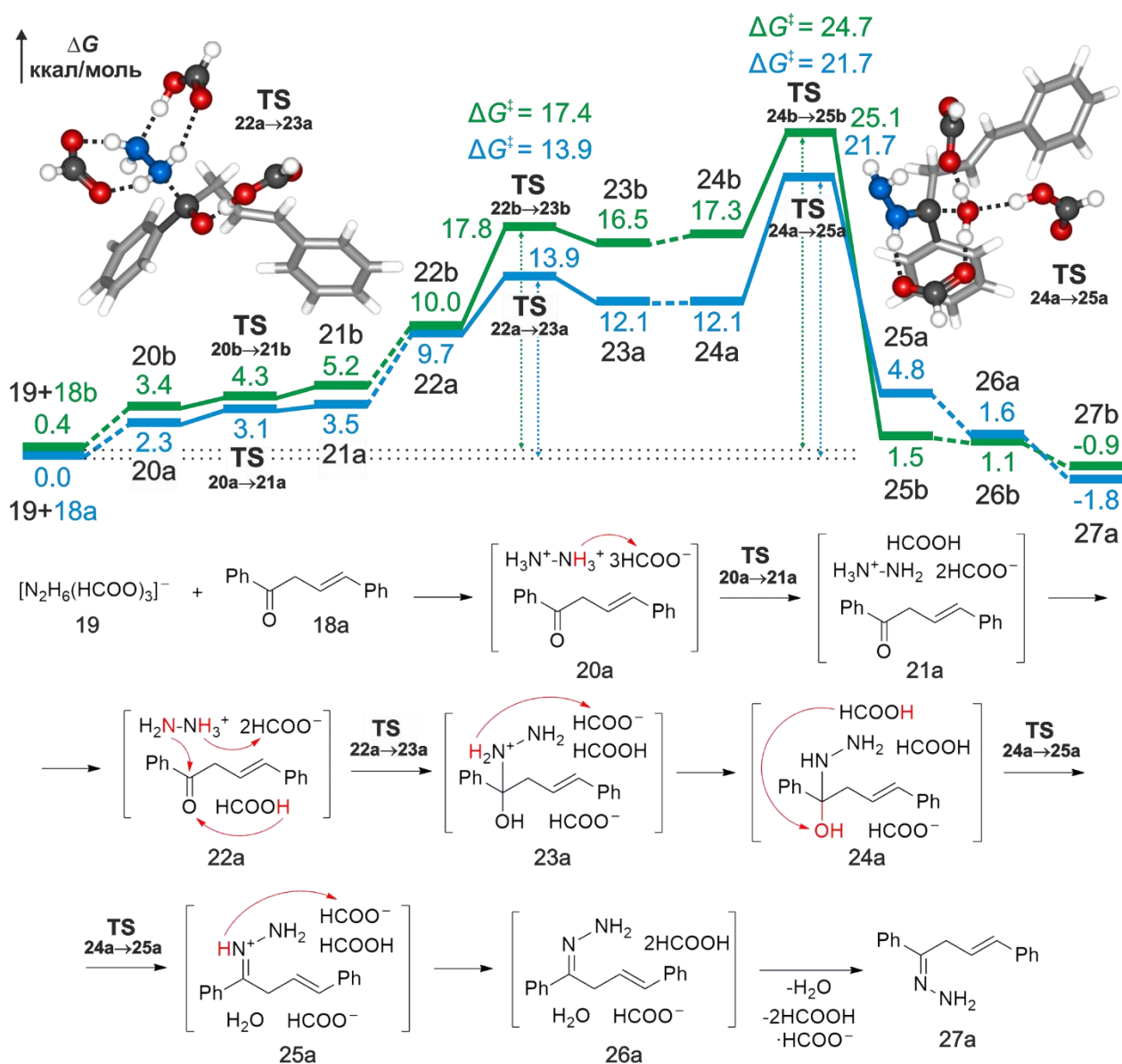


Рисунок 3.4.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний присоединения гидразина в комплексе **19** по C=O связи β,γ -ненасыщенного кетона **18a** (синяя кривая) и α,β -ненасыщенного кетона **18b** (зеленая кривая) с образованием соответствующих ненасыщенных гидразонов **27a** и **27b**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль. Превращения с **18a** и **18b** аналогичны, поэтому схема реакции представлена только для **18a**.

Образование комплекса ненасыщенного гидразона **26a** (**26b**) происходит в результате последовательных переносов протона: (i) от NH_2^+ -группы на формиат-ион в комплексе **23a** (**23b**); (ii) протона молекулы HCOOH на

гидроксильную группу в комплексе **24a** (**24b**) с элиминированием молекулы воды через переходное состояние $TS_{24a \rightarrow 25a}$ ($TS_{24b \rightarrow 25b}$) и (iii) протона $=NH^+$ -группы на кислород формиат-иона в комплексе **25a** (**25b**) (Рисунок 3.4.1). Результирующий активационный барьер образования комплекса ненасыщенного гидразона **26a** (**26b**) определяется энергией переходного состояния третьей стадии $TS_{24a \rightarrow 25a}$ ($TS_{24b \rightarrow 25b}$) и составляет $\Delta G^\ddagger = 21.7$ ккал/моль ($\Delta G^\ddagger = 24.7$ ккал/моль), относительно суммы энергий исходных комплекса **19** и ненасыщенных кетонов **18a** (**18b**).

Образование изолированного ненасыщенного гидразона **27a** (**27b**) в результате диссоциации комплекса **26a** (**26b**) приводит к понижению энергии до $\Delta G_{27a} = -1.8$ ккал/моль ($\Delta G_{27b} = -0.9$ ккал/моль), относительно исходных **19** и **18a** (Рисунок 3.4.1). При этом образование β,γ -ненасыщенного гидразона оказывается кинетически ($\Delta\Delta G^\ddagger = 3.0$ ккал/моль) и термодинамически ($\Delta\Delta G = 0.9$ ккал/моль) выгоднее, чем образование α,β -ненасыщенного гидразона.

Присоединение гидразина по C=C связи α,β -ненасыщенного кетона (реакция 3). Альтернативным направлением превращений комплекса **19** с ненасыщенными кетонами **18a** и **18b** может быть присоединение гидразина по их двойной C=C связи. Активность в этой реакции ожидаемо будет проявлять только α,β -ненасыщенный кетон, за счет сопряжения двойной C=C и C=O связей, которая приводит к электрофильной активации β -углерода (Рисунок 3.4.2), поэтому все дальнейшие превращения рассмотрены только с **18b**. В качестве точки отсчёта по-прежнему выступает сумма энергий β,γ -ненасыщенного кетона **18a** и комплекса **19**.

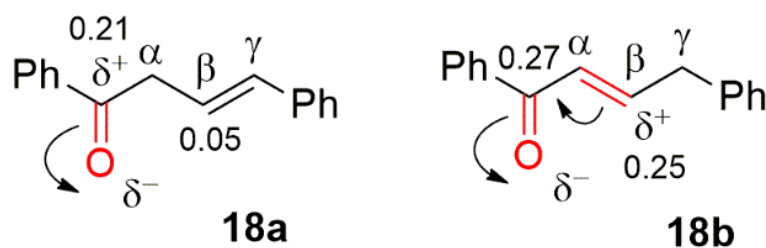


Рисунок 3.4.2 – Электронные эффекты в β,γ - (**18a**) и α,β -ненасыщенных кетонах (**18b**)

Взаимодействие комплекса **19** с **18b** приводит к образованию описанного ранее комплекса **21b**. Однако присоединение гидразина по β -углероду кетона происходит в менее устойчивом предреакционном комплексе **28b**, который отличается от комплекса **21b** только координацией молекулы HCOOH по карбонильному атому кислорода кетона (Рисунок 3.4.3). Активационный барьер дальнейшего присоединения гидразина свободным атомом азота по β -углероду кетона в комплексе **28b** ($TS_{28b \rightarrow 29b}$) с образованием комплекса **29b** составляет $\Delta G^\ddagger = 18.0$ ккал/моль (рассчитан относительно **19** и **18b**).

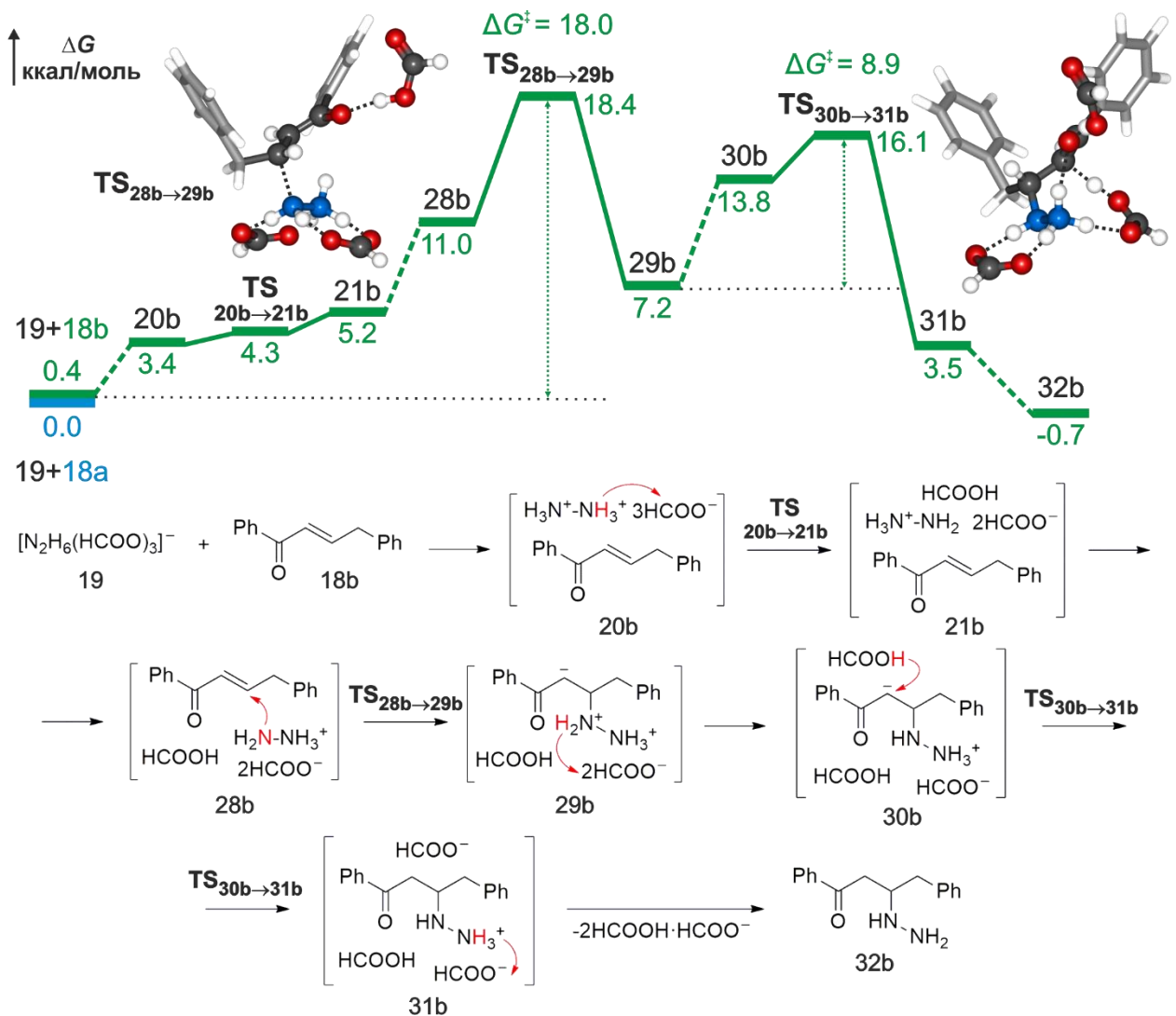


Рисунок 3.4.3 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний присоединения гидразина в комплексе **19** к двойной C=C связи α,β -ненасыщенного кетона **18b** с образованием β -гидразинилкетона **32b**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Следующая стадия завершается образованием β -гидразинил кетона **32b** в результате последовательных переносов (i) протона от NH_2^+ -группы на формиат-ион в комплексе **29b**; (ii) протона молекулы HCOOH на карбанион кетона в комплексе **30b** через переходное состояние $\text{TS}_{30b \rightarrow 31b}$ ($\Delta G^\ddagger = 8.9$ ккал/моль относительно **29b**); (iii) протона NH_3^+ -группы на кислород формиат-иона в комплексе **31b**.

Диссоциация комплекса **31b** с образованием свободного β -гидразинил кетона **32b** и комплекса $2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ связана с незначительным понижением энергии системы на $\Delta G = 1.1$ ккал/моль относительно **19** и **18b**. Лимитирующей стадией образования β -гидразинил кетона является присоединение гидразина по β -углероду двойной $\text{C}=\text{C}$ связи α,β -ненасыщенного кетона ($\text{TS}_{28b \rightarrow 29b}$) с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18.0$ ккал/моль.

Формилирование гидразина (реакция 4). На первой стадии формилирования гидразина происходит перестройка комплекса $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ (**19**) в предреакционный комплекс $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ (**33**) с повышением энергии на $\Delta\Delta G = 9.0$ ккал/моль. Далее, через $\text{TS}_{33 \rightarrow 34}$ со свободной энергией активации $\Delta G^\ddagger = 20.7$ ккал/моль осуществляется нуклеофильное присоединение гидразина по карбонильной группе муравьиной кислоты. При этом одновременно с образованием связи $\text{C}-\text{N}$ происходит протонирование кислорода $\text{C}=\text{O}$ группы другой молекулой HCOOH , в результате чего формируется комплекс 1-(дигидроксиметил) гидразиниума **34**, $\Delta G = 12.7$ ккал/моль (Рисунок 3.4.4).

Элиминирование молекулы воды происходит через образование промежуточного комплекса **35**, и далее через переходное состояние $\text{TS}_{35 \rightarrow 36}$ ($\Delta G^\ddagger = 11.6$ ккал/моль относительно **34**) образуется комплекс формилгидразина **36**, $\Delta G = 4.0$ ккал/моль. Результирующий активационный барьер на пути к **36** определяется энергией переходного состояния $\text{TS}_{35 \rightarrow 36}$ и составляет $\Delta G^\ddagger = 24.3$ ккал/моль, относительно **19** (Рисунок 3.4.4). Диссоциация комплекса **36** на изолированную молекулу формилгидразина **37**

и комплекс $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^- \cdot \text{Н}_2\text{О}$ приводит к понижению энергии системы на $\Delta G = -0.9$ ккал/моль относительно **19**. Лимитирующей стадией этой реакции является элиминирование молекулы воды ($\text{TS}_{35 \rightarrow 36}$), осуществляемое с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 24.3$ ккал/моль (Рисунок 3.4.4). Отметим, что формилирование гидразина только в присутствии одной или двух молекул муравьиной кислоты осуществляется с существенно большими активационными барьерами – $\Delta G^\ddagger_{\text{НСООН}} = 44.8$ ккал/моль и $G^\ddagger_{2\text{НСООН}} = 44.3$ ккал/моль, которые непреодолимы в условиях эксперимента (100°C , 1 час).

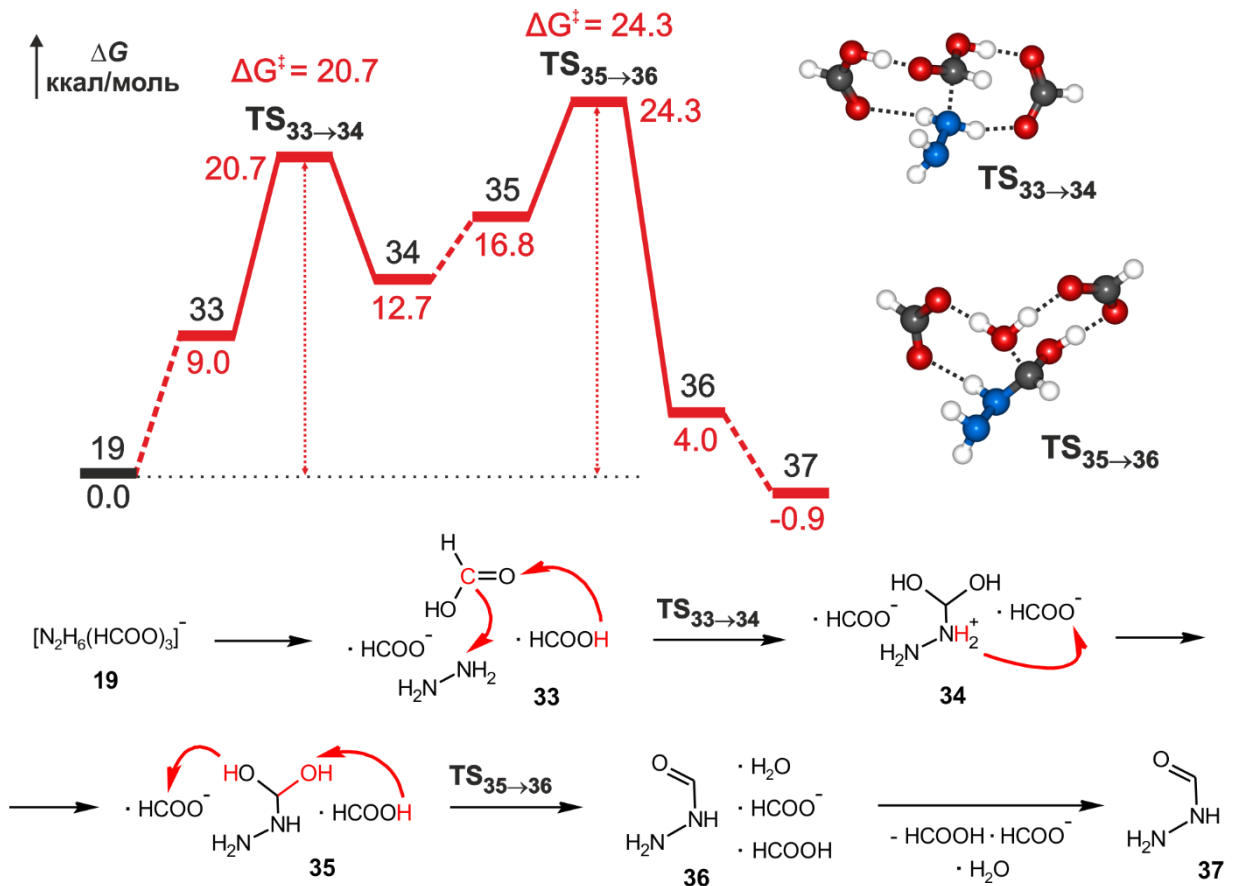


Рисунок 3.4.4 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний формилирования гидразина в комплексе $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ (**19**) с образованием формилгидразина **37**.

Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Активационные барьеры и термодинамические параметры обсуждаемых в этом разделе реакций сведены в таблице 3.4.1. Полученные результаты

указывают на то, что кинетически самым выгодным является взаимодействие α,β -ненасыщенного кетона **18b** и комплекса **19** с образованием β -гидразинил кетона **32b**. Все интермедиаты образуются с близким понижением свободной энергией Гиббса в диапазоне от -1.8 до -0.7 ккал/моль.

Таблица 3.4.1 – Активационные барьеры^a (ΔG^\ddagger , ккал/моль) на пути конкурирующих реакций 1-4 и энергии образования (ΔG , ккал/моль) промежуточных продуктов **27a**, **27b**, **32b** и **37**

	Реакция	ΔG^\ddagger , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
1		21.7	-1.8
2		24.7	-0.9
3		18.0	-0.7
4		24.3	-0.9

^a – указан результирующий барьер последовательных эндоэргических стадий

3.5 Конкурирующие реакции циклизации и формилирования β -гидразинилкетона

Образующийся β -гидразинил кетон может циклизироваться в 2-пиразолин или формилироваться в β -формилгидразинил кетон. В этом разделе подробно описаны обе эти реакции и оценены их кинетические и термодинамические характеристики.

Циклизация β -гидразинил кетона. На первой стадии циклизации β -гидразинил кетон **32b** образует с комплексом $2\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$ предреакционный комплекс **38** ($\Delta G = 0.8$ ккал/моль), в котором одна из молекул HCOOH без активационного барьера переносит протон на интернальный атом азота (Рисунок 3.5.1). Далее через переходное состояние $\text{TS}_{38\rightarrow39}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 6.2$ ккал/моль относительно **32b** и $2\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$ происходит присоединение терминальной аминогруппы по углероду карбонильной группы с образованием цикла в комплексе **39**. Одновременно с этим в $\text{TS}_{38\rightarrow39}$ происходят переносы протонов от молекулы HCOOH на кислород карбонильной группы и интернальной NH_2^+ -группы на HCOO^- . Это превращение термодинамически выгодно и связано с понижением свободной энергии Гиббса на $\Delta G = -3.6$ ккал/моль относительно HCOOH и **32b** (Рисунок 3.5.1).

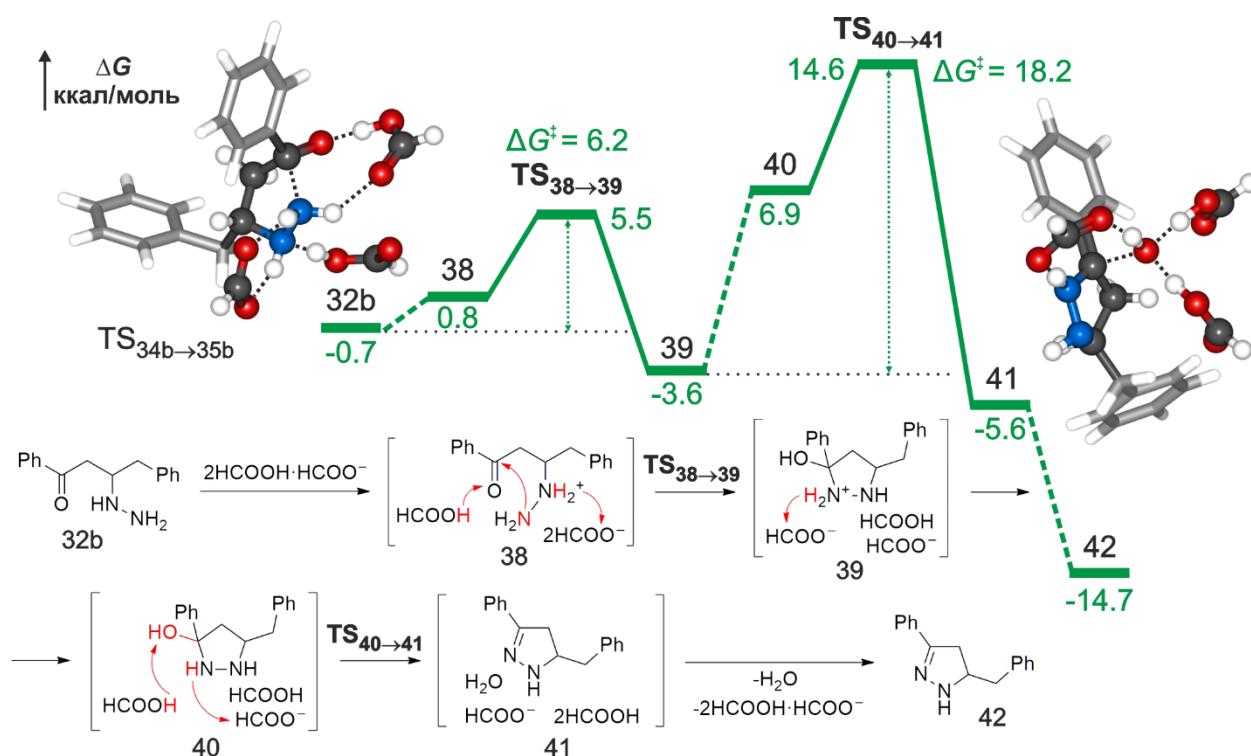


Рисунок 3.5.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний циклизации β -гидразинилкетона **32b** с образованием 2-пиразолина **42**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Далее через переходное состояние $\text{TS}_{40\rightarrow41}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18.2$ ккал/моль относительно **39** происходит отщепление молекулы воды

с образованием комплекса пиразолина **41** ($\Delta G = -5.6$ ккал/моль). Отметим, что переходное состояние $\text{TS}_{40 \rightarrow 41}$ связано по координате реакции с предреакционным комплексом **40**, который образуется из комплекса **39** в результате осуществляемого без активационного барьера депротонирования NH_2^+ -группы и переориентации молекул HCOOH на гидроксильную группу (Рисунок 3.5.1). Диссоциация комплекса **41** с образованием изолированного 2-пиразолина **42**, комплекса $2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ и молекулы воды происходит со значительным понижением энергии системы на $\Delta G = -14.0$ ккал/моль. Лимитирующей стадией образования 2-пиразолина является отщепление молекулы воды с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18.2$ ккал/моль.

Формилирование β -гидразинил кетона **32b** происходит под действием комплекса $2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ последовательно в две стадии: присоединение атома азота **32b** по карбонильной группе кислоты и элиминирование воды (Рисунок 3.5.2). Первоначально из **32b** и $2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ с повышением энергии системы на $\Delta G = 2.8$ ккал/моль образуется предреакционный комплекс **43**. Далее через переходное состояние $\text{TS}_{43 \rightarrow 44}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 19.1$ ккал/моль одновременно происходят образование $\text{N-C}_{\text{карб}}$ связи и протонирование карбонильной группы молекулой HCOOH . В образовавшемся в результате этого превращения комплексе **44** ($\Delta G = 15.9$ ккал/моль относительно **19** и **18a**) без активационного барьера протон четвертичной аминогруппы отрывается формиат-ионом с образованием комплекса **45** с незначительным понижением энергии системы до $\Delta G = 15.8$ ккал/моль.

В комплексе **45** осуществляется элиминирование молекулы воды через переходное состояние $\text{TS}_{45 \rightarrow 46}$ ($\Delta G^\ddagger = 7.9$ ккал/моль относительно **45**) с образованием комплекса **46** ($\Delta G = -3.9$ ккал/моль относительно **19** и **18a**) (Рисунок 3.5.2). Отметим, что переходное состояние $\text{TS}_{45 \rightarrow 46}$ находится энергетически выше, чем переходное состояние $\text{TS}_{43 \rightarrow 44}$, таким образом результирующий активационный барьер определяется энергией $\text{TS}_{45 \rightarrow 46}$ и составляет $\Delta G^\ddagger = 24.4$ ккал/моль относительно комплекса **32b**. При

диссоциации комплекса **46** образуется β -(1-формилгидразинил) кетон **47** и $\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ с понижением энергии системы до $\Delta G = -9.6$ ккал/моль.

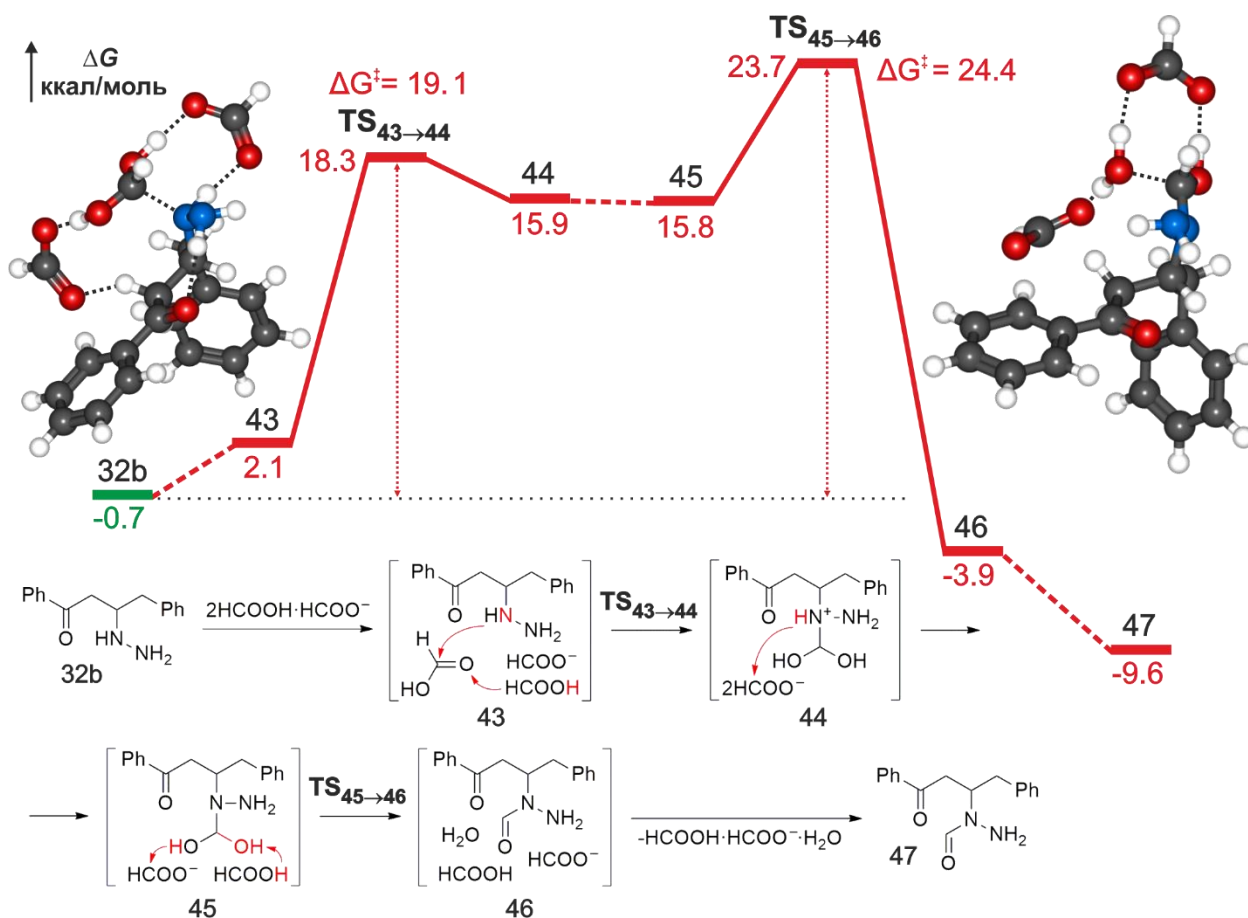
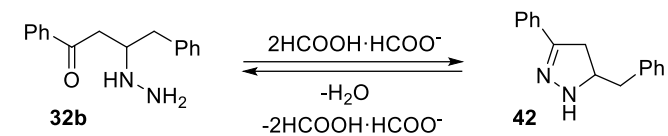
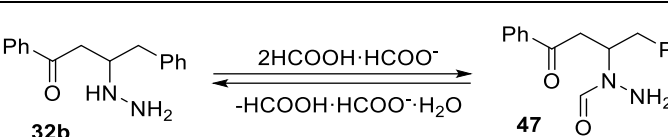


Рисунок 3.5.2 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний формилирования β -гидразинилкетона **32b** с образованием β -(1-формилгидразинил) кетона **47**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Активационные барьеры и термодинамические параметры конкурирующих реакций циклизации и формилирования β -гидразинил кетона приведены в таблице 3.5.1. Показано, что циклизация β -гидразинил кетона является кинетически на $\Delta\Delta G^\ddagger = 6.2$ ккал/моль и термодинамически на $\Delta\Delta G = 5.1$ ккал/моль более предпочтительной, чем его формилирование.

Таблица 3.5.1 – Активационные барьеры (ΔG^\ddagger , ккал/моль) циклизации (1) и формилирования (2) β -гидразинил кетона **32b** и энергии образования (ΔG , ккал/моль) промежуточных продуктов **42** и **47**

	Реакция	ΔG^\ddagger , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
1		18.2	-14.7
2		24.4 ^a	-9.6

^a указан результирующий барьер последовательных эндоэргических стадий

3.6 Формилирование 2-пиразолина с образованием 1-формил-2-пиразолина

Заключительной стадией сборки целевого 1-формил-2-пиразолина является формилирование 2-пиразолина под действием $2\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$. Первоначально с повышением энергии на $\Delta G = 2.3$ ккал/моль образуется предреакционный комплекс пиразолина с $2\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$ **48** (Рисунок 3.6.1). Далее последовательно происходит присоединение атома азота пиразолина по карбонильной группе кислоты и элиминирование воды. Эти превращения осуществляются через переходные состояния $\text{TS}_{48\rightarrow 49}$ и $\text{TS}_{50\rightarrow 51}$ с активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 15.9$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 6.9$ ккал/моль, соответственно.

Переходное состояние $\text{TS}_{50\rightarrow 51}$ находится энергетически выше, чем переходное состояние $\text{TS}_{48\rightarrow 49}$, таким образом результирующий активационный барьер формилирования определяется энергией $\text{TS}_{50\rightarrow 51}$ и составляет $\Delta G^\ddagger = 21.3$ ккал/моль относительно комплекса **42**.

В результате формилирования **42** образуется комплекс формилпиразолина **51**, диссоциация которого приводит к искомому 1-формил-2-пиразолину **52** с понижением свободной энергии относительно **42** и комплекса $2\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$ на $\Delta G = -4.8$ ккал/моль. Результирующее понижение энергии системы относительно изолированных **19** и **18a** составляет $\Delta G = -19.5$ ккал/моль.

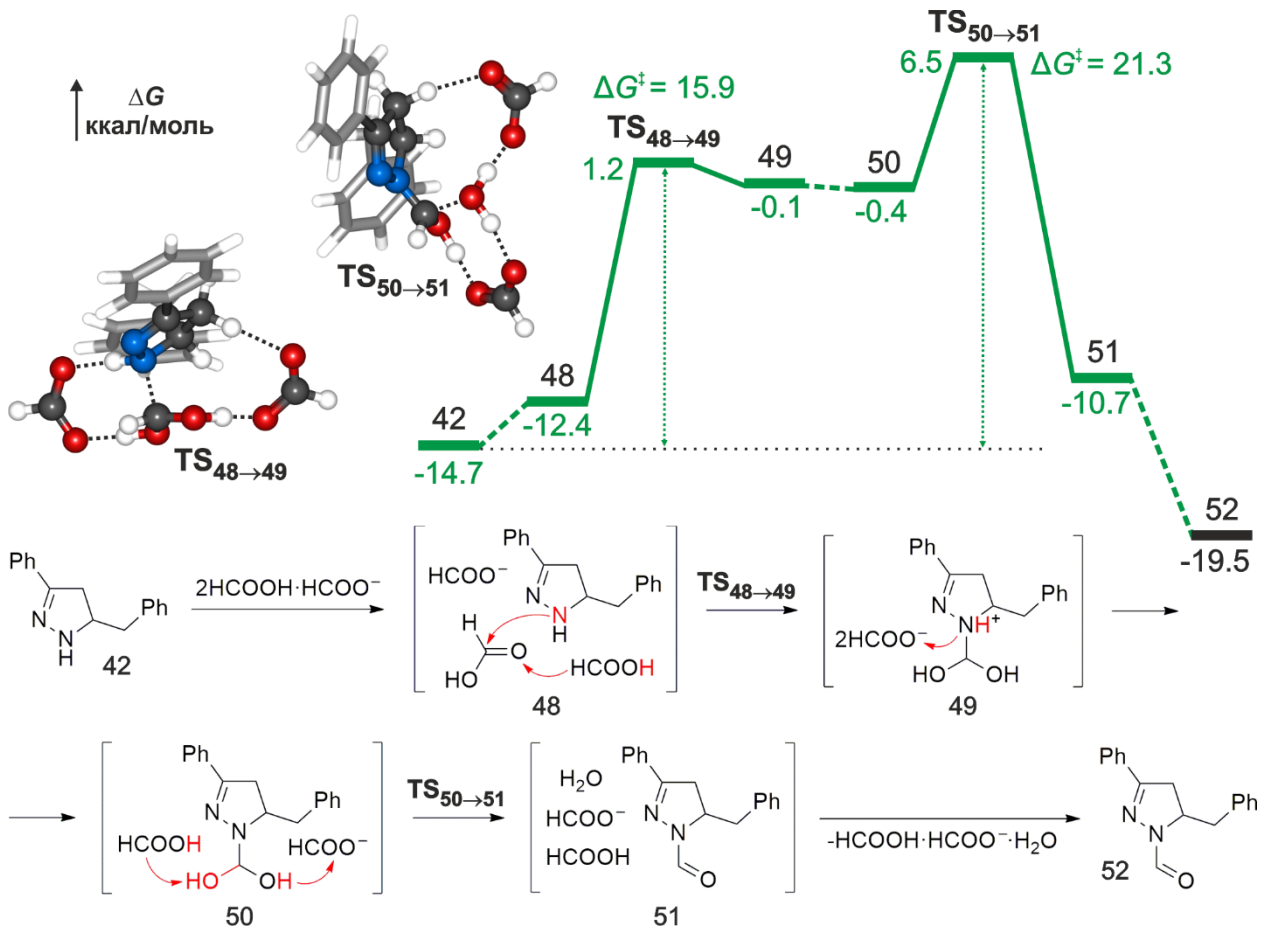


Рисунок 3.6.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний формилирования 2-пиразолина **42** с образованием целевого 1-формил-2-пиразолина **52**.

Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Общий реакционный профиль наиболее выгодного пути сборки 1-формил-2-пиразолина из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты представлен на рисунке 3.6.2. На пути образования 1-формил-2-пиразолина с наибольшими активационными барьерами осуществляются стадии *Z-E*-изомеризации диенолят-иона $\Delta G^\ddagger = 25.7$ ккал/моль (первый этап) и формилирования 2-пиразолина $\Delta G^\ddagger = 21.3$

ккал/моль (второй этап). Эти результаты хорошо согласуются с температурными условиями эксперимента 100°C [20].

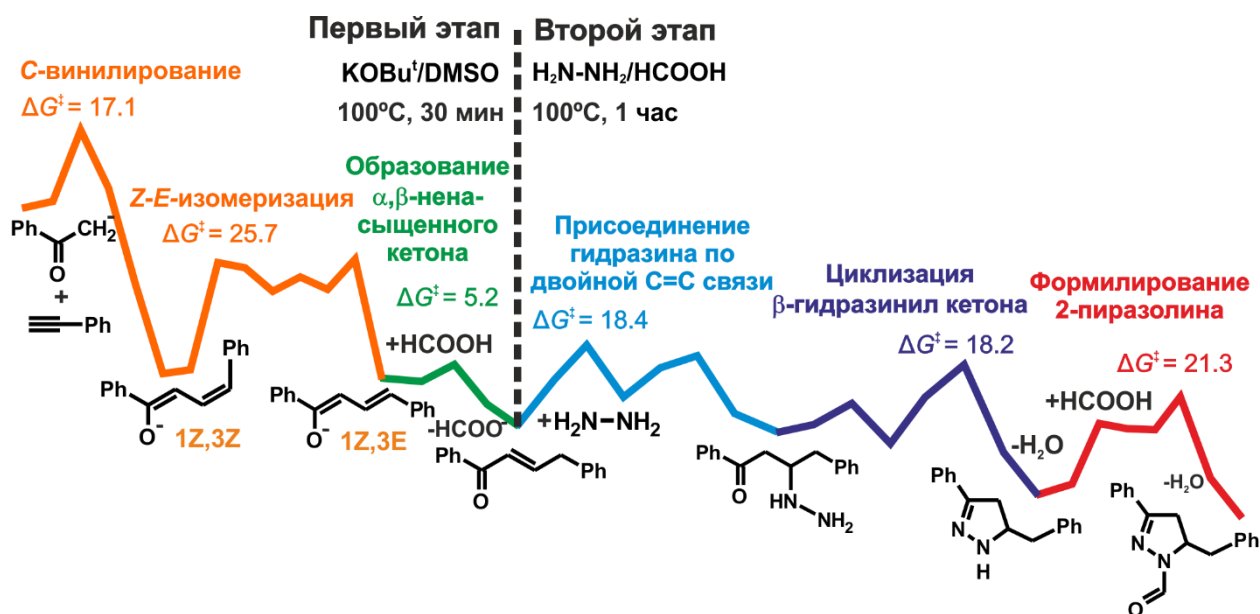


Рисунок 3.6.2 –Реакционный профиль наиболее выгодного пути сборки 1-формил-2-пиразолина из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты. Значения ΔG^{\ddagger} представлены в ккал/моль

3.7 Образование β,γ -ненасыщенного формилгидразона и его превращение в 1-формил-2-пиразолин

В предыдущем разделе было показано, что на втором этапе синтеза в образовании 1-формил-2-пиразолина участвует только α,β -ненасыщенный кетон **18b**. Однако в экспериментальных условиях (100°C) исходная смесь ненасыщенных кетонов содержит всего 37% кетона **18b**; остальное представлено β,γ -формой **18a**. На втором синтетическом этапе в среде N₂H₄/НСООН/НСОО⁻ с β,γ -ненасыщенным кетоном **18a** могут происходить следующие конкурирующие превращения:

1. Изомеризация β,γ -ненасыщенного кетона **18a** в α,β -ненасыщенный кетон **18b** с участием формилгидразина **37** и НСООН·НСОО⁻ или комплекса [N₂H₆(НСОО)₃]⁻ **19**;

2. Присоединение формилгидразина **37** по C=O связи β,γ -ненасыщенного кетона **18a** с участием HCOOH·HCOO⁻;
3. Присоединение гидразина в комплексе [N₂H₆(HCOO)₃]⁻ **19** по C=O связи β,γ -ненасыщенного кетона **18a** (уже рассмотрено в разделе 3.4);

В данном разделе подробно описаны механизмы реакций 1 и 2, а также приведено сравнение кинетических и термодинамических характеристик конкурирующих реакций 1-3.

Изомеризация β,γ -ненасыщенного кетона 18a в α,β -ненасыщенный кетон 18b (реакция 1). На втором синтетическом этапе изомеризация **18a** в **18b** может происходить под действием формилгидразина **37** (в комплексе с HCOOH·HCOO⁻) или комплекса **19**. На первой стадии изомеризации с участием формилгидразина **37** и HCOOH·HCOO⁻ образуется комплекс **53** ($\Delta G = 6.6$ ккал/моль относительно **18a**, **37** и HCOOH·HCOO⁻), в котором подсистема **37**·HCOOH·HCOO⁻ обеспечивает дальнейшие переносы протонов (Рисунок 3.7.1). В комплексе **53** через переходное состояние TS_{53→54} происходит депротонирование α -атома углерода кетона формиат-ионом с образованием диенолят-иона в комплексе **54** с повышением энергии системы до $\Delta G = 20.6$ ккал/моль. Отметим, что переходное состояние TS_{53→54} ($\Delta G = 20.4$ ккал/моль) находится ниже по энергии чем постреакционный комплекс **54** ($\Delta G = 20.6$ ккал/моль), поэтому данная стадия осуществляется без активационного барьера. Далее комплекс **54** переходит в менее термодинамически устойчивый на $\Delta G = 1.7$ ккал/моль комплекс **55** за счёт миграции молекулы HCOOH с α -атома на γ -атом углерода диенолят-иона. В комплексе **55** через переходное состояние TS_{55→56} с результирующим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 24.9$ ккал/моль (относительно **18a**, **37** и HCOOH·HCOO⁻) осуществляется протонирование γ -атома диенолят-иона молекулой HCOOH с образованием комплекса **56** ($\Delta G = 7.5$ ккал/моль относительно **18a**, **37** и HCOOH·HCOO⁻). Диссоциация комплекса **56** на α,β -ненасыщенный кетон **18b**, **37** и HCOOH·HCOO⁻ приводит к понижению энергии системы до $\Delta G = -0.5$ ккал/моль.

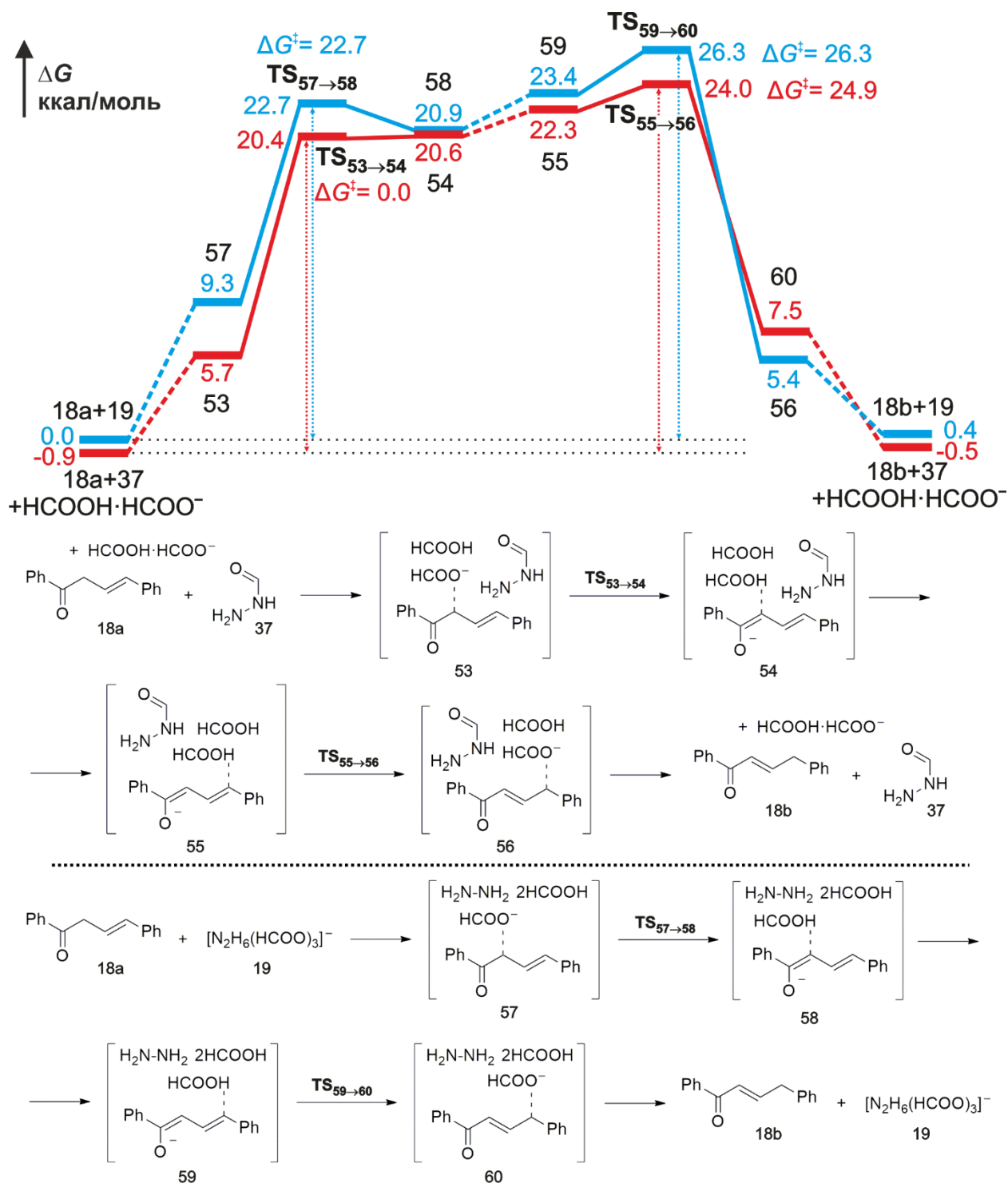


Рисунок 3.7.1 – Реакционный профиль и схема реакции изомеризации β,γ -ненасыщенного кетона **18a** в α,β -ненасыщенный кетон **18b** с участием **37** и $\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ (красная кривая) и комплекса **19** (синяя кривая). Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль.

Изомеризация β,γ -ненасыщенного кетона **18a** в α,β -ненасыщенный кетон **18b** с участием комплекса **19** происходит по схожему механизму, но все переносы протонов осуществляются под действием формиат-иона HCOO^- ,

входящего в комплекс $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^-$. На первой стадии α -атом углерода кетона депротонируется формиат-ионом ($\text{TS}_{57 \rightarrow 58}$, $\Delta G^\ddagger = 22.7$ ккал/моль относительно **18a** и **19**), а на второй γ -атома диенолят-иона протонируется молекулой кислоты ($\text{TS}_{59 \rightarrow 60}$, $\Delta G^\ddagger = 26.3$ ккал/моль относительно **18a** и **19**). Образуется α, β -ненасыщенный кетон **18b** и комплекс **19** с понижением энергии системы до $\Delta G = 0.4$ ккал/моль.

Таким образом, изомеризация β, γ -ненасыщенного кетона в α, β -изомер кинетически выгоднее (на $\Delta \Delta G^\ddagger = 1.4$ ккал/моль) с участием **37** и $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^-$, чем с участием комплекса **19**.

Присоединение формилгидразина 37 по C=O связи β, γ -ненасыщенного кетона 18a (реакция 2). На первой стадии этого превращения β, γ -ненасыщенный кетон **18a**, формилгидразин **37** и $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^-$ образуют комплекс **61a** с повышением энергии системы до $\Delta G = 7.6$ ккал/моль (Рисунок 3.7.2). Далее через переходное состояние $\text{TS}_{61a \rightarrow 62a}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 12.2$ ккал/моль относительно **18a**, **37** и $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^-$, происходит одновременно образование C–N связи и перенос протона от НСООН на атом кислорода формирующейся алкоголятной группы. При этом образуется комплекс **62a** с повышением энергии системы на $\Delta G = 7.8$ ккал/моль относительно **18a**, **37** и $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^-$.

Элиминирование молекулы воды из комплекса **62a** происходит через образование более устойчивого комплекса **63a** и далее через переходное состояние $\text{TS}_{63a \rightarrow 64a}$, что сопряжено с энергией активации $\Delta G^\ddagger = 11.1$ ккал/моль относительно **63a**. В результате образуется комплекс **64a**, который диссоциирует на изолированный β, γ -ненасыщенный формилгидразон **65a** и комплекс $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ с понижением энергии системы на $\Delta G = -4.6$ ккал/моль относительно **19** и **18a**. Результирующий активационный барьер, на пути к формилгидразону **65a** из **18a**, **37** и $\text{НСООН} \cdot \text{НСОО}^-$, составляет $\Delta G^\ddagger = 15.2$ ккал/моль.

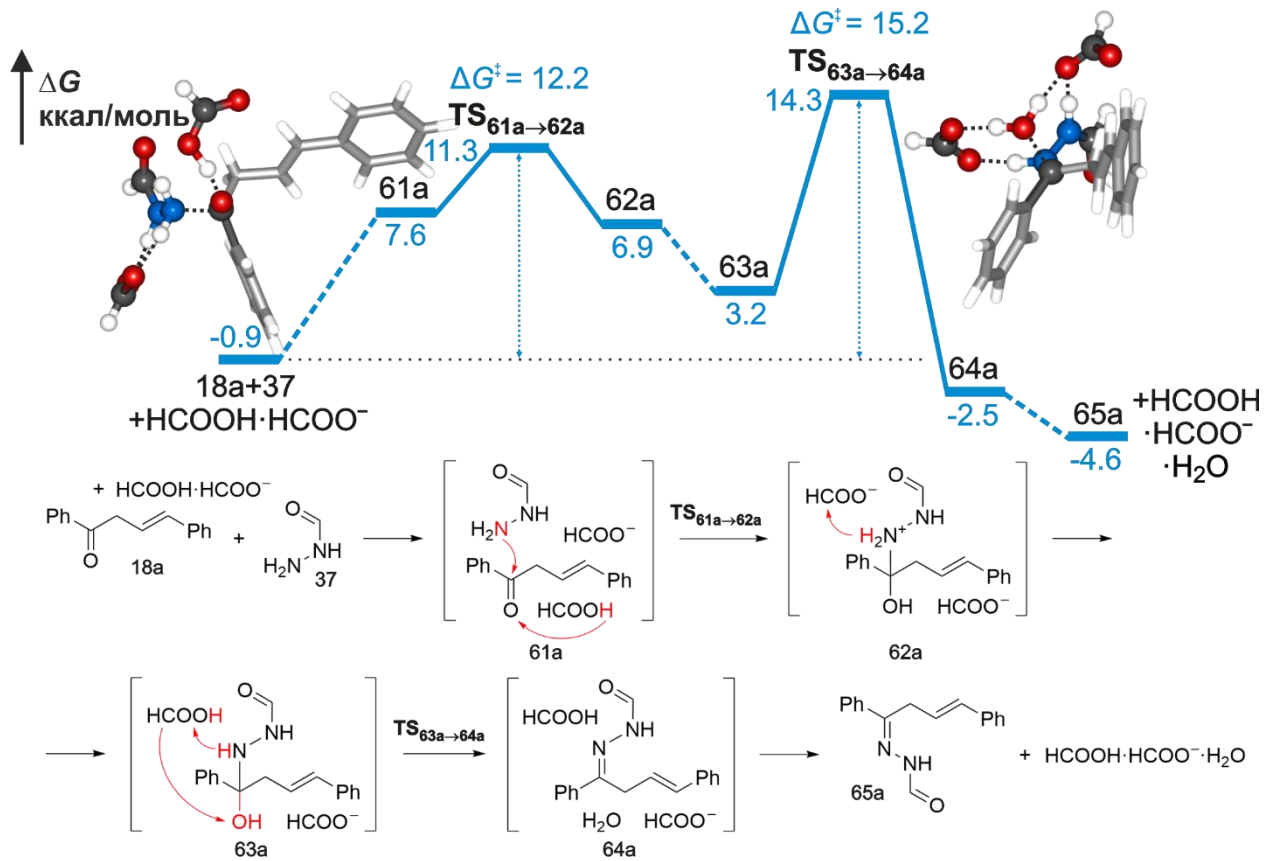
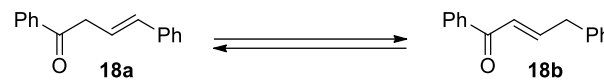
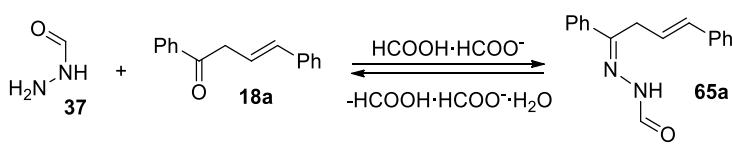
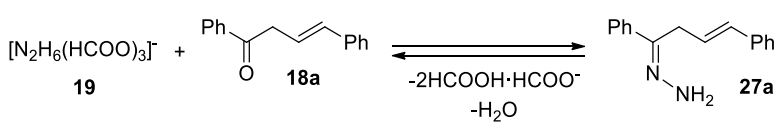


Рисунок 3.7.2 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний присоединения формилгидразина **37** по C=O связи β,γ -ненасыщенного кетона **18a** с образованием β,γ -ненасыщенного формилгидраза **65a**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Кинетические и термодинамические характеристики превращений 1-3 представлены в таблице 3.7.1. Согласно полученным результатам, кинетически (на $\Delta\Delta G^\ddagger = 6.5$ ккал/моль) и термодинамически (на $\Delta\Delta G = 2.8$ ккал/моль) выгоднее присоединение формилгидразина **37** по карбонильной группе кетона **18a** с образованием β,γ -ненасыщенного формилгидраза **65a**.

Таблица 3.7.1 – Активационные барьеры^a (ΔG^\ddagger , ккал/моль) конкурирующих реакций 1-3 и энергии образования (ΔG , ккал/моль) промежуточных продуктов **18b**, **65a** и **27a**

	Реакция	ΔG^\ddagger , ккал/моль	ΔG , ккал/моль
1		24.9 ^b (26.3) ^B	-0.5 ^b (0.4) ^B
2		15.2	-4.6
3		21.7	-1.8

^a указан результирующий барьер последовательных эндоэргических стадий

^b значения для изомеризации с участием формилгидразина **37** и $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$

^B значения для изомеризации с участием комплекса **19**

Далее β,γ -ненасыщенный формилгидразон может *циклизоваться* в конечный 1-формил-2-пиазолин или *изомеризоваться* в α,β -форму. На пути циклизации происходит отрыв протона от третичного атома азота β,γ -ненасыщенного формилгидразона **65a** формиат-ионом (Рисунок 3.7.3). Это превращение осуществляется без активационного барьера и приводит к образованию комплекса **66**, с повышением энергии системы до $\Delta G = 13.8$ ккал/моль. Далее в комплексе **66** осуществляется внутримолекулярная циклизация в пиазолиновый цикл через переходное состояние $\text{TS}_{66\rightarrow 67}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 31.3$ ккал/моль относительно **65a** и $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$. В результате происходит одновременное образование N-C $_{\beta}$ связи и перенос протона от молекулы HCOOH на γ -атом углерода – формируется комплекс 1-формил-2-пиазолина и $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$ **67** ($\Delta G = -4.9$ ккал/моль, относительно **65a** и $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$). Диссоциация комплекса **67** с образованием 1-формил-2-пиазолина **52** и комплекса $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$

приводит к значительному понижению энергии системы до $\Delta G = -19.5$ ккал/моль.

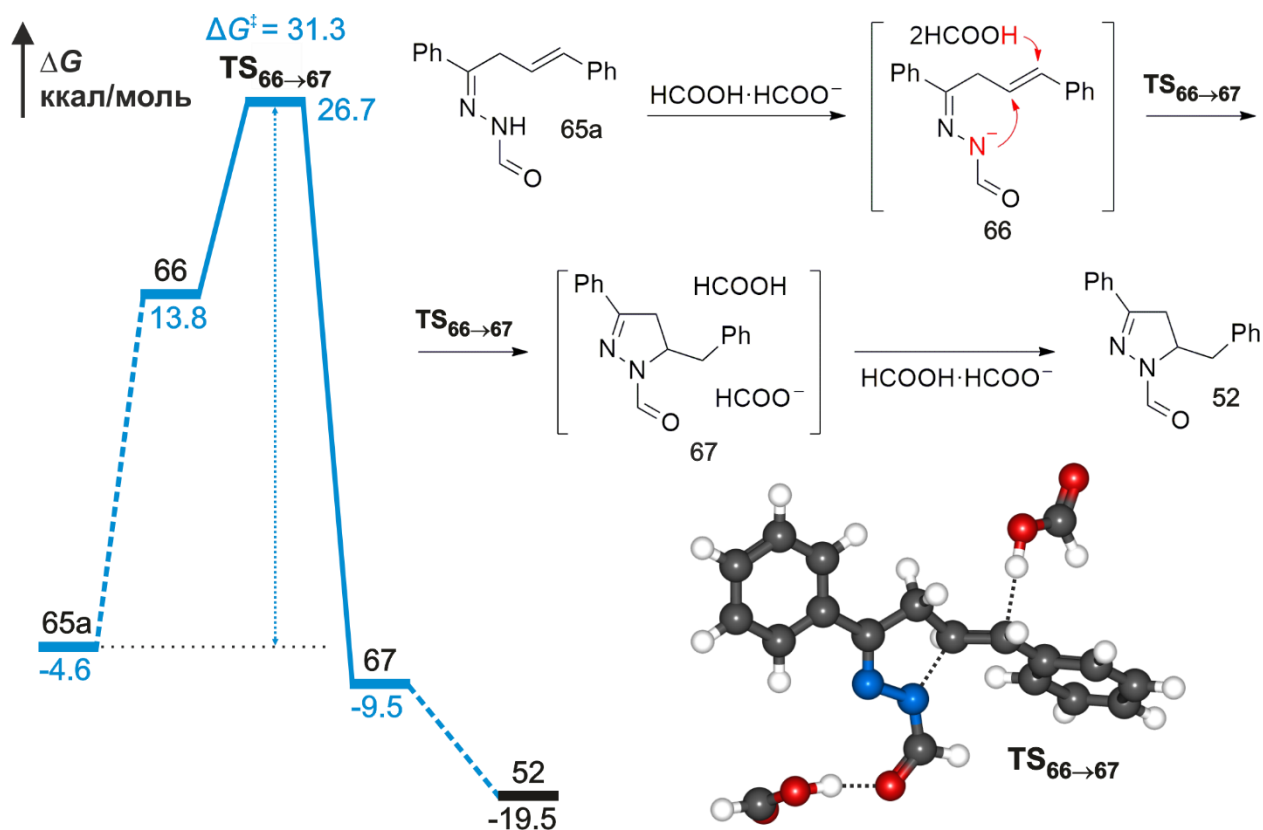


Рисунок 3.7.3 – Реакционный профиль, схема реакции и структура переходного состояния циклизации β,γ -ненасыщенного формилгидразона **65a** с образованием 1-формил-2-пиразолина **52**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Изомеризация β,γ -ненасыщенного формилгидразона происходит по аналогии с изомеризацией β,γ -ненасыщенного кетона **18a**, рассмотренного ранее (Рисунок 3.7.1). Однако в случае изомеризации β,γ -ненасыщенного формилгидразона **65a** переносы протонов осуществляются под действием комплекса $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$. На первой стадии происходит безбарьерное депротонирование α -атома углерода формилгидразона формиат-ионом ($\text{TS}_{68\rightarrow 69}$) с образованием комплекса **69** ($\Delta G = 27.9$ ккал/моль относительно **65a** и $\text{HCOOH}\cdot\text{HCOO}^-$). На второй стадии осуществляется протонирование γ -атома углерода в **69** молекулой HCOOH через переходное состояние $\text{TS}_{70\rightarrow 71}$. При этом образуется α,β -ненасыщенный формилгидразон **65b** с понижением энергии системы до $\Delta G = -4.3$ ккал/моль. Результирующий

активационный барьер второй стадии определяется разницей энергий между переходным состоянием $TS_{70 \rightarrow 71}$ и формилгидразоном **65a** и составляет $\Delta G^\ddagger = 28.9$ ккал/моль.

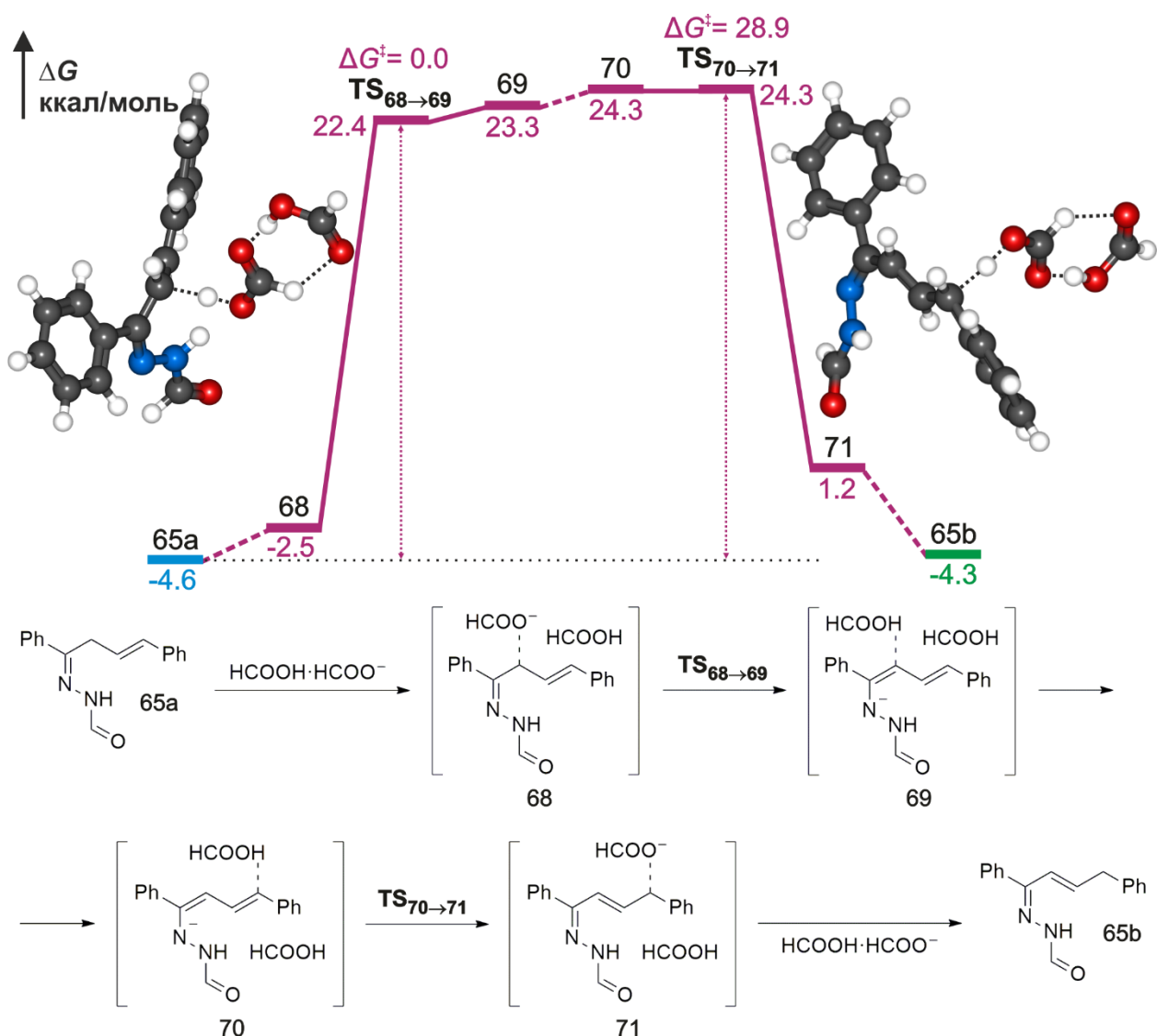


Рисунок 3.7.4 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний изомеризации β,γ -ненасыщенного формилгидразона **65a** в α,β -ненасыщенный формилгидразон **65b**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль.

Таким образом, циклизация β,γ -ненасыщенного формилгидразона в 1-формил-2-пиразолин или его изомеризация в α,β -ненасыщенный формилгидразон связаны с высокими активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 31.3$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 28.9$ ккал/моль, которые не могут быть преодолимы в условиях реакции (100°C, 1 час).

В результате, наиболее выгодным маршрутом превращения β,γ -ненасыщенного формилгидразона **65a** в термодинамически более выгодный 1-формил-2-пиразолин **52** (Рисунок 3.7.5) является распад **65a** (гидролиз) обратно в β,γ -ненасыщенный кетон **18a** ($\Delta G^\ddagger = 18.9$ ккал/моль), изомеризация **18a** в **18b** ($\Delta G^\ddagger = 24.9$ ккал/моль) и превращение α,β -ненасыщенного кетона **18b** в **52**, как показано на рисунке 3.6.2 ($\Delta G^\ddagger = 21.3$ ккал/моль).

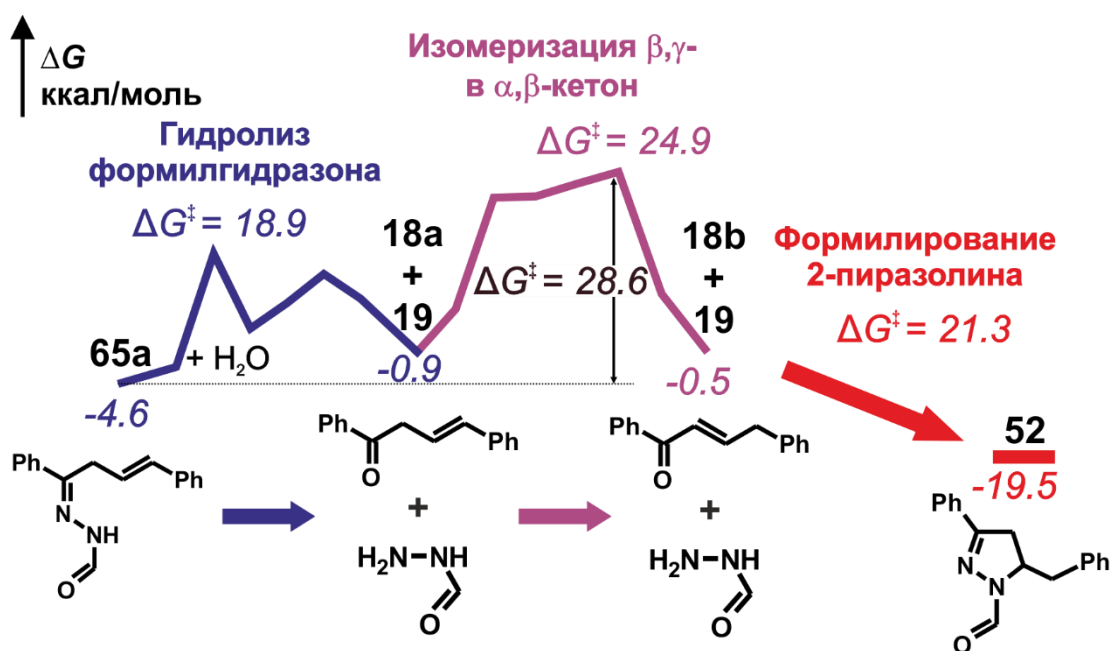


Рисунок 3.7.5 – Реакционный профиль превращения β,γ -ненасыщенного формилгидразона **65a** в 1-формил-2-пиразолин **52**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Из рисунка 3.7.5 можно сделать вывод, что образование стабильного формилгидразона **65a** ($\Delta G = -4.6$ ккал/моль) препятствует изомеризации β,γ -ненасыщенного кетона **18a** в α,β -ненасыщенный кетон **18b**, поскольку результирующий активационный барьер увеличивается до $\Delta G^\ddagger = 28.6$ ккал/моль. Это объясняет большую продолжительность второго этапа синтеза по сравнению с первым, а также экспериментальное обнаружение β,γ -ненасыщенных формилгидразонов [20].

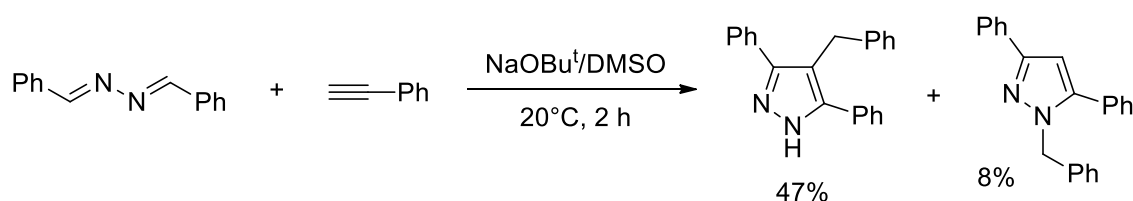
В результате проведенного исследования было установлено, что первый этап сборки 1-формил-2-пиразолина включает реакцию C-винилирования

ацетофенона с фенилацетиленом, катализируемую супероснованием $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$, за которой следует $Z-E$ изомеризация диенолят-иона. Нейтрализация последнего приводит к смеси α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов. Установлено, что кинетически наиболее выгодный путь последующего образования 1-формил-2-пиразолина включает: (i) присоединение гидразина по $\text{C}=\text{C}$ связи α,β -ненасыщенного кетона, (ii) циклизацию β -гидразинилкетона и (iii) формилирование 2-пиразолина (лимитирующая стадия). Показано, что β,γ -ненасыщенный кетон превращается в β,γ -ненасыщенный формилгидразон за счёт присоединения формилгидразина по $\text{C}=\text{O}$ связи кетона. Превращение β,γ -ненасыщенного формилгидразона в 1-формил-2-пиразолин происходит через гидратацию формилгидразона, в результате чего образуется β,γ -ненасыщенный кетон, который впоследствии изомеризуется в α,β -ненасыщенный кетон (лимитирующая стадия). Высокий энергетический барьер превращения β,γ -ненасыщенный формилгидразона в α,β -ненасыщенный кетон обуславливает большую продолжительность второго этапа синтеза (1 ч, 100 °C).

ГЛАВА 4. КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СБОРКИ ПИРАЗОЛОВ ИЗ БЕНЗАЛЬДАЗИНА И ФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА В СРЕДЕ NaOBu^t/DMSO

Данный раздел посвящён квантовохимическому исследованию механизмов образования целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензилпиразола из фенилацетилен и бензальдазина (Схема 4.1), а также исследованию возможных побочных реакций в этой системе. Особое внимание уделено выявлению стадий и факторов, влияющих на селективность образования одного из пиразолов, и объяснению невысоких выходов целевого продукта. Все расчёты проводились в рамках комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* + IEFPCM (B3LYP/6-31+G*) [193].

Схема 4.1



4.1 Этинилирование бензальдазина фенилацетиленом

На первой стадии сборки пиразолов под действием супероснования в реакционной системе бензальдазин/фенилацетилен происходит депротонирование фенилацетилен с образованием ацетиленового карбаниона (фенилэтинид иона). Образование фенилэтинид иона в различных суперосновных средах MOR/DMSO (M = Na, K; R = H, Bu^t) было подробно исследовано нами ранее [154, 156, 192, 194]. Было показано, что сначала под действием супероснований происходит депротонирование ацетиленов с небольшим активационным барьером в диапазоне $\Delta G^\ddagger = 0.0 - 0.8$ ккал/моль и понижением энергии системы до -4.9 ккал/моль. Депротонирование

фенилацетилену **1** анионом ${}^-\text{OBu}^t$ осуществляется без активационного барьера и приводит к комплексу фенилэтинида с HOBu^t **3** с понижением энергии системы на $\Delta G = -4.4$ ккал/моль (Рисунок 4.1.1).

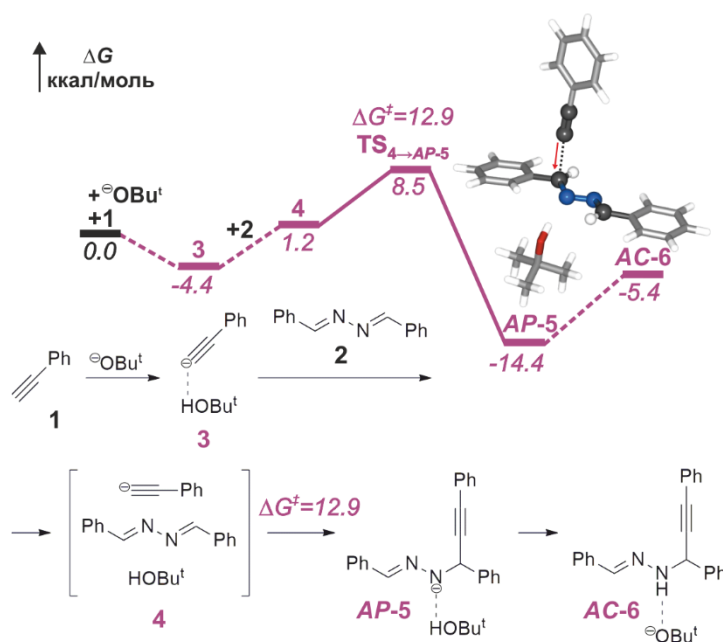


Рисунок 4.1.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структура переходного состояния этинилирования азина **2** фенилацетиленом **1**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль. Здесь и далее все значения свободной энергии рассчитаны относительно **1**, **2** и ${}^-\text{OBu}^t$

Взаимодействие комплекса **3** с азидом **2** приводит к предреакционному комплексу **4** с повышением энергии системы на 5.6 ккал/моль (Рисунок 4.1.1). В комплексе **4** далее происходит присоединение фенилэтинида по одной из $\text{C}=\text{N}$ связей азина. Данное превращение осуществляется через переходное состояние $\text{TS}_{4 \rightarrow \text{AP-5}}$ с активационным барьером 12.9 ккал/моль и приводит к понижению энергии системы до $\Delta G = -14.4$ ккал/моль. В результате образуется комплекс аниона *N*-пропаргилгидраза *AP-5*. В этом разделе приставка перед номером комплекса обозначает конформацию относительного положения $\text{C}=\text{N}$ и ${}^-\text{N}-\text{C}$ связей. Протонирование азаанионного центра *N*-пропаргилгидраза молекулой HOBu^t в комплексе *AP-5* с образованием комплекса *N*-пропаргилгидраза и ${}^-\text{OBu}^t$ (*AC-6*) происходит с повышением энергии на $\Delta G = 9.0$ ккал/моль (Рисунок 4.1.1).

Теоретически реакция этинилирования может осуществляться и в отсутствие HOBu^t . Однако его выход из исходного комплекса с

фенилэтинидом **3** сопровождается повышением энергии системы на $\Delta G = 1.6$ ккал/моль, а активационный барьер этинилирования бензальдазина свободным фенилэтинидом на $\Delta\Delta G^\ddagger = 2.7$ ккал/моль выше, чем комплексом **3**. Образующийся свободный анион *N*-пропаргилгидраза оказывается на $\Delta\Delta G = 3.2$ ккал/моль менее устойчив, чем его комплекс с HOBu^t . Таким образом, этинилирование в присутствии молекулы HOBu^t является кинетически и термодинамически более предпочтительным. Включение молекулы HOBu^t или сопряженного с ним аниона $^-\text{OBu}^t$ является также необходимым для моделирования стадий с переносом протона.

4.2 Механизм образования 4-бензилпиразола через внутримолекулярную циклизацию аниона *N*-пропаргилгидраза

В отличие от исходного азина **2**, конформационная изомерия как аниона *N*-пропаргилгидраза **5**, так и его протонированной формы **6** ранее не была изучена. Наши расчеты показывают, что в анионе *N*-пропаргилгидраза (изолированном или в комплексе с HOBu^t) и в его протонированной форме – *N*-пропаргилгидраzone (изолированном или в комплексе с $^-\text{OBu}^t$) за счёт вращения вокруг одинарной N–N связи возможен переход из *AP*- (либо *AC*-) в *SP*-конформацию. Изомеризация в комплексе *AP*-**5** происходит через переходное состояние $\text{TS}_{AP-5 \rightarrow SP-5}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.8$ ккал/моль и приводит к образованию комплекса *SP*-аниона **5** с незначительным повышением энергии системы на $\Delta G = 0.3$ ккал/моль (Рисунок 4.2.1). В отсутствие молекулы HOBu^t эта изомеризация происходит с существенно бóльшим барьером активации $\Delta G^\ddagger = 26.8$ ккал/моль.

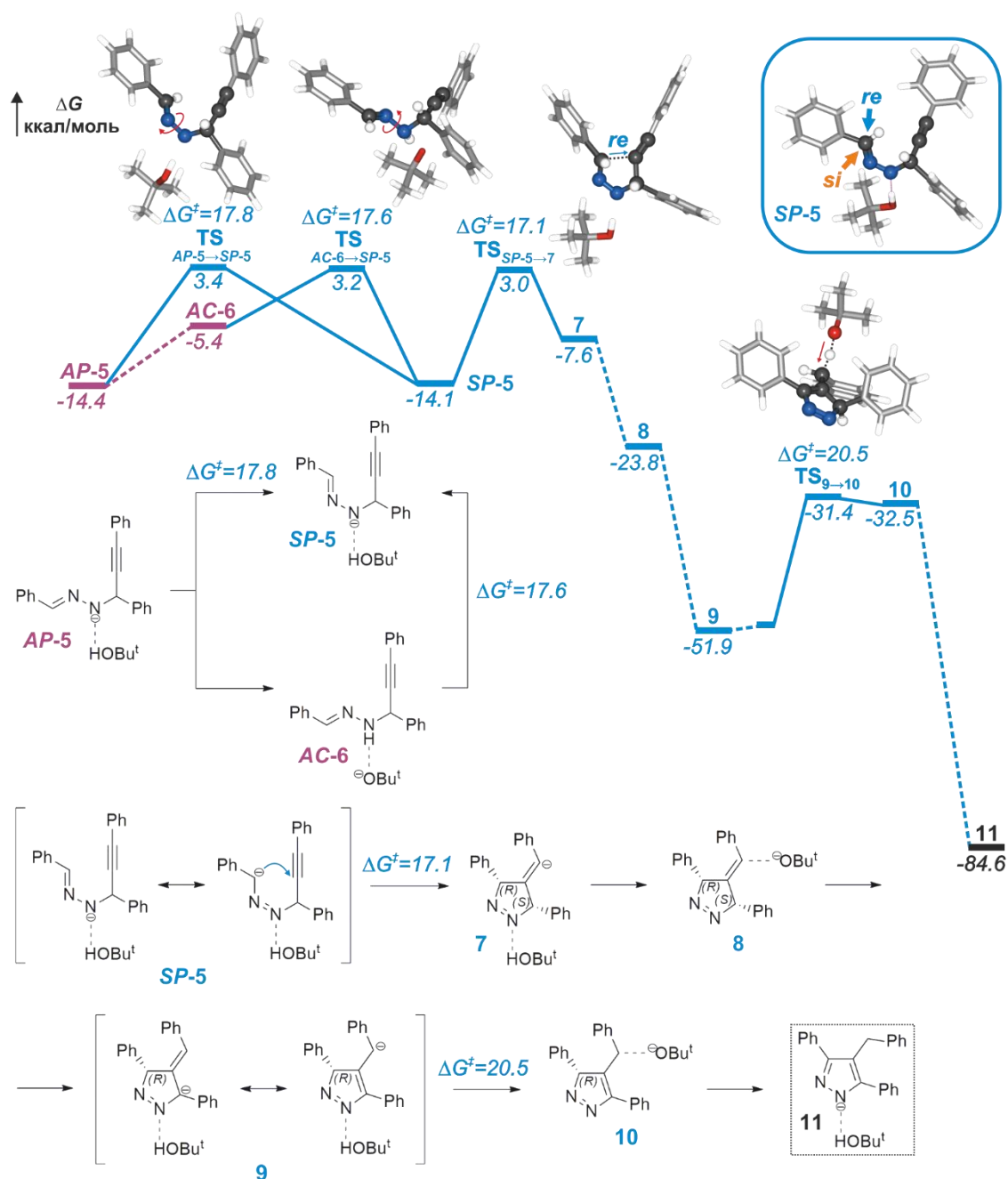


Рисунок 4.2.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний образования аниона 4-бензил-1*H*-пиразола **11** через циклизацию аниона *N*-пропаргилгидразона *AP-5*.

Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Вращение вокруг N–N связи в комплексе нейтрального *N*-пропаргилгидразона *AC-6* происходит с участием O^-Bu^t через переходное состояние $\text{TS}_{AC-6 \rightarrow SP-5}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.6$ ккал/моль (Рисунок 4.2.1). Это превращение вновь приводит к комплексу *SP-5* за счёт отрыва NH протона анионом O^-Bu^t при оптимизации геометрии, полученной при спуске по координате реакции в сторону продукта. Изомеризация

нейтрального *N*-пропаргилгидразона в отсутствие аниона $^-\text{OBu}^t$ в явном виде осуществляется с чуть большим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 18.1$ ккал/моль. Активационные барьеры изомеризаций анионной и нейтральной форм *N*-пропаргилгидразона близки и не превышают 17.8 ккал/моль.

Внутримолекулярная циклизация аниона *N*-пропаргилгидразона в комплексе *SP-5* осуществляется за счёт нуклеофильной атаки карбаниона по интернальному атому углерода ацетиленового фрагмента. Атака с *re* стороны через переходное состояние $\text{TS}_{SP-5 \rightarrow 7}$ связана с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.1$ ккал/моль (Рисунок 4.2.1) и приводит к *R,S*-диастереомеру аниона 4-бензилиден-3*H*-пиразолина в комплексе **7** с повышением энергии системы до $\Delta G = -7.6$ ккал/моль. Атака с *si* стороны связана с большим на 2.2 ккал/моль активационным барьером и с образованием менее термодинамически выгодного на 0.5 ккал/моль комплекса *S,S*-диастереомера, поэтому в дальнейшем рассматривались превращения только с комплексом *R,S*-диастереомера **7**.

В комплексе **7** переориентация молекулы NOBu^t с азота на карбанион приводит к безбарьерному протонированию карбанионного центра с образованием 4-бензилиден-3*H*-пиразолина в комплексе **8** ($\Delta G = -23.8$ ккал/моль, Рисунок 4.2.1). Депротонирование пятого положения цикла под действием аниона $^-\text{OBu}^t$ в комплексе **8** также происходит без активационного барьера и приводит к образованию комплекса аниона 4-бензил-3*H*-пиразола и NOBu^t **9** с понижением энергии системы до $\Delta G = -51.9$ ккал/моль. После переориентации молекулы NOBu^t в комплексе **9** с азота на карбанионный центр 4-бензил-3*H*-пиразола происходит его протонирование с образованием комплекса нейтрального 3*H*-пиразола с $^-\text{OBu}^t$ **10**. Это превращение происходит с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль и приводит к повышению энергии на 19.4 ккал/моль. В комплексе **10** 3*H*-пиразол без активационного барьера (при сканировании поверхности ППЭ переходное состояние не локализуется) перегруппировывается под действием $^-\text{OBu}^t$ в комплекс аниона 4-бензил-3,5-дифенил-1*H*-пиразола с NOBu^t **11**. Это

превращение связано с существенным понижением энергии на $\Delta G = -52.1$ ккал/моль (Рисунок 4.2.1). Протонирование аниона молекулой HOBu^t в комплексе **11** с образованием целевого 4-бензил-1*H*-пиразола не происходит – при оптимизации комплекса 4-бензил-1*H*-пиразола с $^-\text{OBu}^t$ образуется комплекс **11**. Это связано с тем, что в реакции [*N*-анион 1*H*-пиразола + $\text{HOBu}^t \rightleftharpoons$ 1*H*-пиразол + $^-\text{OBu}^t$] равновесие полностью смещено в сторону исходных веществ ($\Delta G = 19.7$ ккал/моль). Согласно экспериментальным данным для выделения целевого 4-бензил-1*H*-пиразола реакционную смесь обрабатывают водным раствором K_2CO_3 [21].

4.3 Образование 4-бензилпиразола через внутримолекулярную циклизацию аниона *N*-алленилгидразона

Образование 4-бензил-1*H*-пиразола может происходить через предварительную пропин-алленовую изомеризацию *N*-пропаргилгидразона. Данная изомеризация состоит из двух стадий (Рисунок 4.3.1): депротонирование СН-группы пропаргилгидразона ($\text{AC-6} \rightarrow \text{AC-12}$, $\Delta G^\ddagger = 16.8$ ккал/моль относительно *AP-5*) и протонирование терминального атома углерода ацетиленового фрагмента ($\text{AC-12} \rightarrow \text{AC-13}$, $\Delta G^\ddagger = 8.8$ ккал/моль относительно *AC-12*). В результате этих превращений образуется комплекс *N*-алленилгидразона *AC-13* на 2.6 ккал/моль менее устойчивый, чем комплекс *N*-пропаргилгидразона *AC-6*. Переориентация аниона $^-\text{OBu}^t$ в комплексе *AC-13* на NH-группу приводит к её депротонированию без локализации переходного состояния с образованием комплекса аниона *N*-алленилгидразона *AP-14* и значительным понижением энергии системы до $\Delta G = -26.4$ ккал/моль (Рисунок 4.3.1).

Лимитирующей стадией пропин-алленовой изомеризации является депротонирование СН-группы *N*-пропаргилгидразона с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 16.8$ ккал/моль. Образующийся анион *N*-алленилгидразона

(*AP-14*) оказывается термодинамически выгодней на $\Delta\Delta G = -12.0$ ккал/моль, чем анион *N*-пропаргилгидразона (*AP-5*).

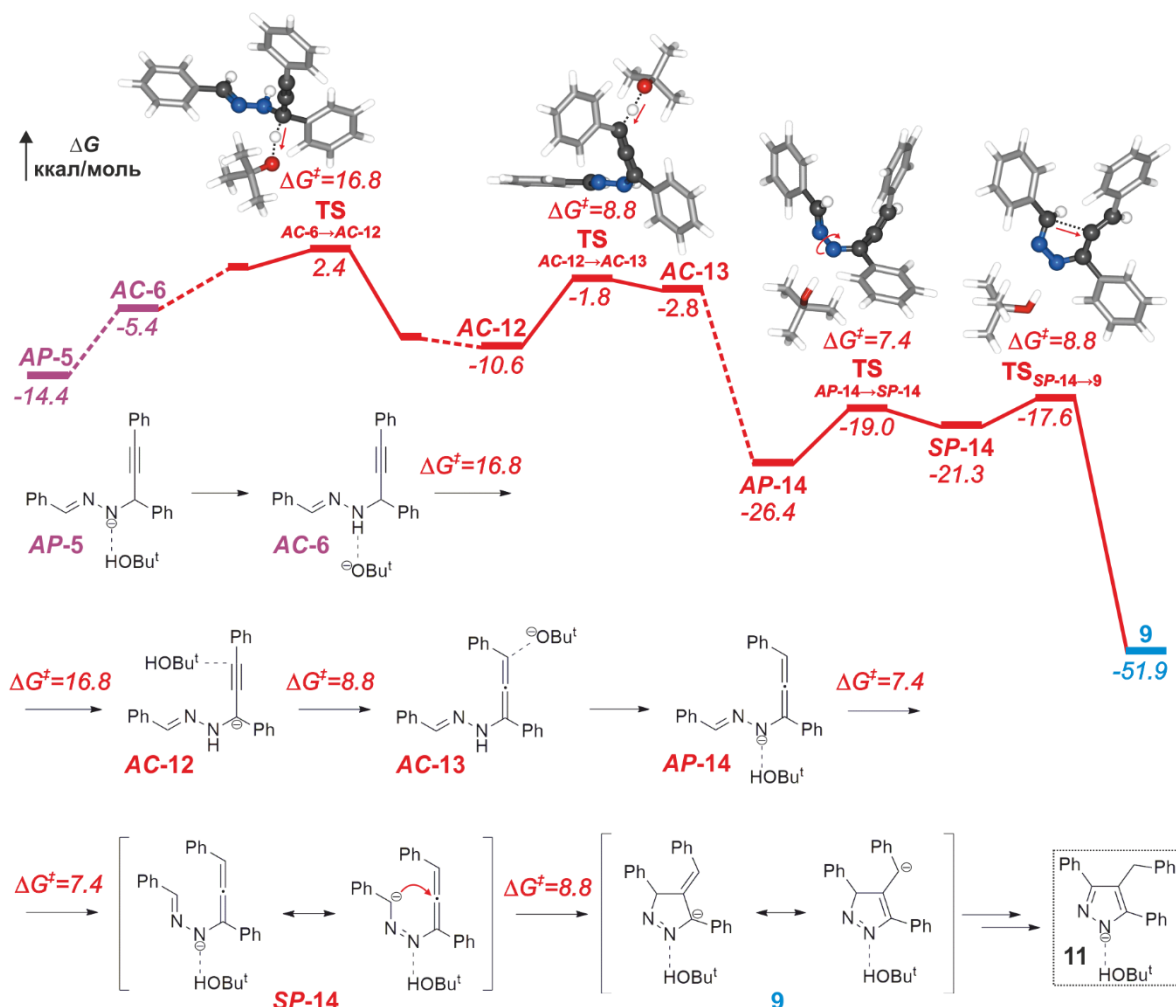


Рисунок 4.3.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний образования аниона 4-бензил-1*H*-пиразола **11** из *AP*-аниона *N*-пропаргилгидразона **5** через циклизацию аниона *N*-алленилгидразона. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

В комплексе *AP-14* достаточно легко через переходное состояние $\text{TS}_{AP-14 \rightarrow SP-14}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 7.4$ ккал/моль осуществляется *AP/SP*-изомеризация, которая приводит к комплексу аниона *N*-алленилгидразона *SP-14* с повышением энергии системы на $\Delta G = 5.1$ ккал/моль (Рисунок 4.3.1). Внутримолекулярная циклизация аниона *N*-алленилгидразона в комплексе *SP-14* происходит за счёт атаки карбанионного центра по интернальному атому алленового фрагмента ($\text{TS}_{SP-14 \rightarrow 9}$) с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 8.8$ ккал/моль относительно *AP-14* (Рисунок 4.3.1). Спуск вдоль координаты реакции в сторону продукта

приводит к уже полученному ранее в результате циклизации аниона *N*-пропаргилгидразона комплексу карбаниона 4-бензил-3*H*-пиразола **9** ($\Delta G = -51.9$ ккал/моль). При этом циклизация *N*-алленилгидразона происходит с меньшим на $\Delta\Delta G^\ddagger = 8.3$ ккал/моль активационным барьером, чем циклизация *N*-пропаргилгидразона.

Дальнейшие превращения аниона 4-бензил-3*H*-пиразола в комплексе **9** в анион 4-бензил-1*H*-пиразола в комплексе **11** связаны с наибольшим активационным барьером протонирования в 4-бензил-3*H*-пиразоле $\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль (см. раздел 4.2 и Рисунок 4.2.1).

Независимо от пути сборки 4-бензил-1*H*-пиразола через *N*-пропаргилгидразон или *N*-алленилгидразон, лимитирующей стадией является протонирование карбанионного центра 4-бензил-3*H*-пиразола. Дополнительное экспериментальное введение протонирующего агента будет увеличивать скорость протонирования. Это, действительно, отражается в повышении выходов 4-бензил-1*H*-пиразола за то же время при добавлении в систему небольшого количества EtOH [21].

4.4 Образование 1-бензилпиразола

Образование побочного продукта 1-бензилпиразола инициируется гидразон-диазеновой изомеризацией аниона *N*-пропаргилгидразона. Эта изомеризация происходит в результате протонирования не азаанионного, а карбанионного центра *N*-пропаргилгидразона в комплексе *AP-5* (Рисунок 4.4.1). Данное превращение осуществляется через переходное состояние $\text{TS}_{AP-5 \rightarrow AC-15}$ с высоким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 21.6$ ккал/моль и приводит к образованию комплекса *AC-15* со значительным повышением энергии системы на $\Delta G = 21.6$ ккал/моль относительно *AP-5*. В результате переориентации аниона $^-\text{OBu}^t$ на СН-группу пропаргилового фрагмента в комплексе *AC-15* без активационного барьера происходит депротонирование

с образованием комплекса аниона *N*-пропаргилдiazена и HOBu^t (**AP-16**). Это превращение происходит со значительным понижением энергии системы на $\Delta G = -29.6$ ккал/моль относительно **AC-15**. В комплексе **AP-16** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 12.4$ ккал/моль происходит внутримолекулярная циклизация аниона *N*-пропаргилдiazена за счёт атаки азааниона по терминальному атому углерода ацетиленового фрагмента ($\text{TS}_{\text{AP-16}\rightarrow\text{17}}$). Эта циклизация приводит к образованию аниона 1-бензилпиразола в комплексе **17** с понижением энергии системы до $\Delta G = -40.0$ ккал/моль. В комплексе **17** без активационного барьера происходит протонирование карбаниона пиразольного цикла молекулой HOBu^t с образованием комплекса 1-бензилпиразола и OBu^t **18** с понижением энергии системы до $\Delta G = -54.7$ ккал/моль. Диссоциация комплекса **18** на изолированные 1-бензилпиразол **19** и OBu^t приводит к ещё большему понижению энергии системы до $\Delta G = -58.1$ ккал/моль. Лимитирующей стадией сборки 1-бензилпиразола является протонирование карбаниона пропаргилгидразона молекулой HOBu^t с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 21.6$ ккал/моль.

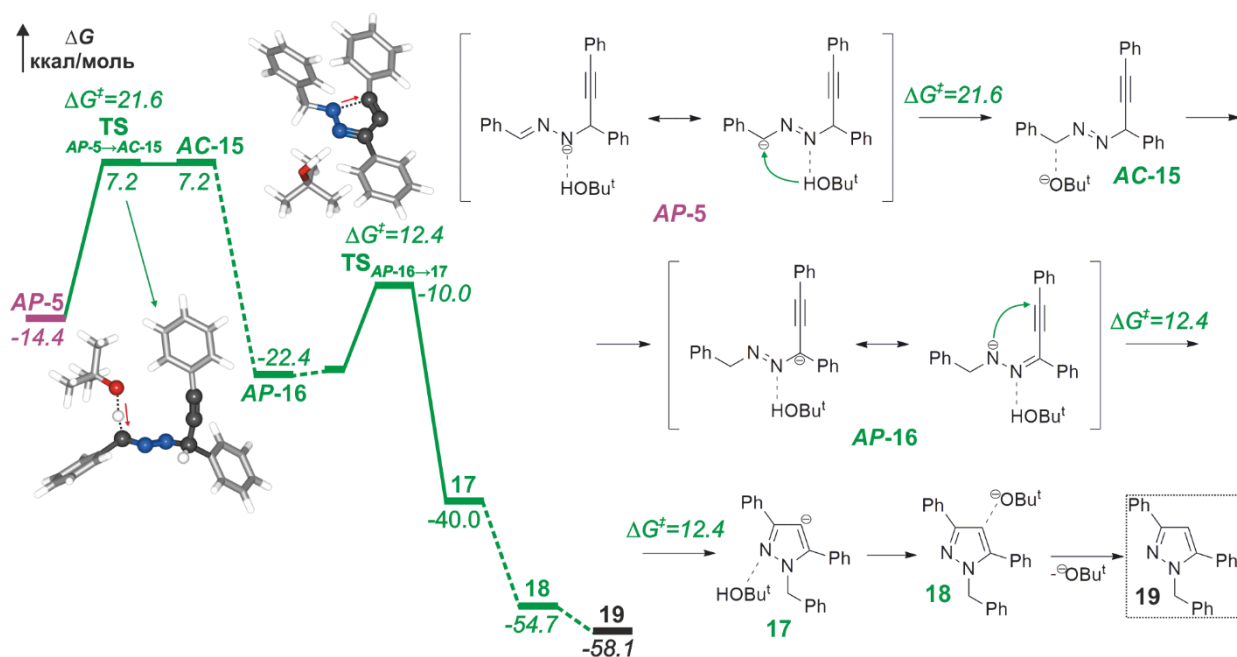
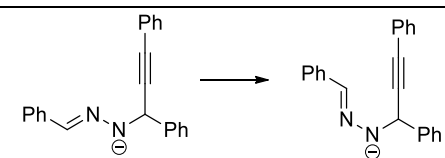
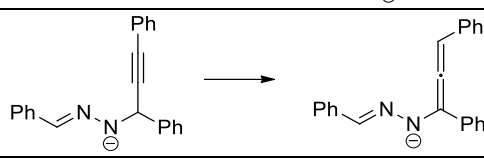
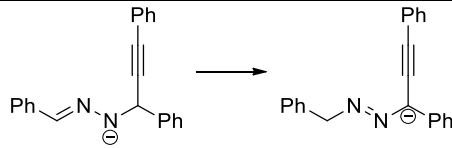


Рисунок 4.4.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний образования 1-бензилпиразола **19** из аниона *N*-пропаргилгидразона **AP-5**. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Сравнение реакционных профилей на рисунках 4.2.1, 4.3.1 и 4.4.1 показывает, что на начальных стадиях сборки пиразолов конкурируют три изомеризации аниона *N*-пропаргилгидразона: (I) конформационная (превращения *AP-5*→*SP-5* и *AC-6*→*SP-5*), (II) пропин-алленовая (превращение *AC-6*→*SP-14*) и (III) гидразон-диазеновая (превращение *AP-5*→*AP-16*) (Таблица 4.4.1). Соотношение активационных барьеров этих реакций определяет маршрут образования целевого 4-бензилпиразола (через *N*-пропаргилгидразон или через *N*-алленилгидразон), а также возможность образования побочного 1-бензилпиразола (т.е. селективность реакции).

Таблица 4.4.1 – Лимитирующие активационные барьеры (ΔG^\ddagger , ккал/моль) трёх возможных изомеризаций в *SP*-анионе *N*-пропаргилгидразона: (I) конформационной изомеризации, (II) пропин-алленовой изомеризации и (III) гидразон-диазеновой изомеризации

Реакция	$^-O\text{Bu}^t$	$\text{NaO}\text{Bu}^t \cdot 4\text{DMSO}$
I 	17.8 (17.6*)	17.4 (18.0*)
II 	16.8	16.6
III 	21.6	19.2

* - барьер для протонированной формы *N*-пропаргилгидразона

На обоих маршрутах сборки 4-бензилпиразола начальные стадии конформационной и пропин-алленовой изомеризаций *N*-пропаргилгидразона характеризуются близкими активационными барьерами (Таблица 4.4.1, I и II, $^-O\text{Bu}^t$). На пути образования побочного 1-бензилпиразола активационный барьер гидразон-диазеновой изомеризации III оказывается значительно на $\Delta G^\ddagger = 3.8 - 4.8$ ккал/моль выше барьеров изомеризации I и II (Таблица 4.4.1,

$^-\text{OBu}^t$). Эта разница слишком велика, чтобы можно было ожидать 1-бензилпиразол среди побочных продуктов реакции.

Известно, что природа супероснования может оказывать существенное влияние на соотношение продуктов [195, 196], поэтому для уточнения активационных барьеров конкурирующих реакций **I-III** мы учли в явном виде комплекс *трет*-бутилата натрия с ближайшим сольватным окружением из четырех молекул диметилсульфоксида $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$. Полученные результаты в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ представлены в следующем разделе.

4.5 Влияние *трет*-бутилата натрия и его ближайшего сольватного окружения $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ на конкурирующие изомеризации

Для явного учёта влияния супероснования на конкурирующие изомеризации аниона *N*-пропаргилгидразона (конформационную, пропин-алленовую и гидразон-диазеновую) была подробно рассмотрена каждая из трёх этих изомеризаций в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$.

Конформационная изомеризация аниона *N*-пропаргилгидразона.

Конформационная изомеризация за счёт вращения вокруг N–N связи *AP*-аниона *N*-пропаргилгидразона в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$, как и в присутствии только *трет*-бутилата (раздел 4.2., Рисунок 4.2.1), может осуществляться в анионной ($AP\text{-}20 \rightarrow SP\text{-}20$) и нейтральной ($AP\text{-}21 \rightarrow SP\text{-}21$) формах (Рисунок 4.5.1). Вращение вокруг N–N связи аниона *N*-пропаргилгидразона в окружении $\text{HOBu}^t \cdot \text{Na}^+ \cdot 4\text{DMSO}$ ($AP\text{-}20$) происходит через переходное состояние $\text{TS}_{AP\text{-}20 \rightarrow SP\text{-}20}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.4$ ккал/моль. Это приводит к образованию комплекса *SP*-аниона **20** с повышением энергии системы на $\Delta G = 1.4$ ккал/моль относительно $AP\text{-}20$. В тоже время, вращение вокруг N–N связи в комплексе нейтрального *N*-пропаргилгидразона в окружении $^-\text{OBu}^t \cdot \text{Na}^+ \cdot 4\text{DMSO}$ ($AP\text{-}21$) происходит с

участием комплекса $\text{OBu}^{\ominus}\cdot\text{Na}^{\oplus}\cdot 4\text{DMSO}$ через переходное состояние $\text{TS}_{AP-21\rightarrow SP-21}$ с активационным барьером $\Delta G^{\ddagger} = 18.0$ ккал/моль (Рисунок 4.5.1). При этом образуется комплекс SP -конформера N -пропаргилгидраzone и $\text{OBu}^{\ominus}\cdot\text{Na}^{\oplus}\cdot 4\text{DMSO}$ ($SP-21$) с повышением энергии системы на $\Delta G = 6.4$ ккал/моль относительно $AP-20$. В комплексе $SP-21$ без активационного барьера происходит отрыв NH протона N -пропаргилгидраzone анионом OBu^{\ominus} с образованием уже полученного ранее комплекса $SP-20$. Таким образом, активационные барьеры изомеризаций анионной и нейтральной форм N -пропаргилгидраzone с явным участием комплекса $\text{NaOBu}^{\ominus}\cdot 4\text{DMSO}$ близки и не превышают 18.0 ккал/моль.

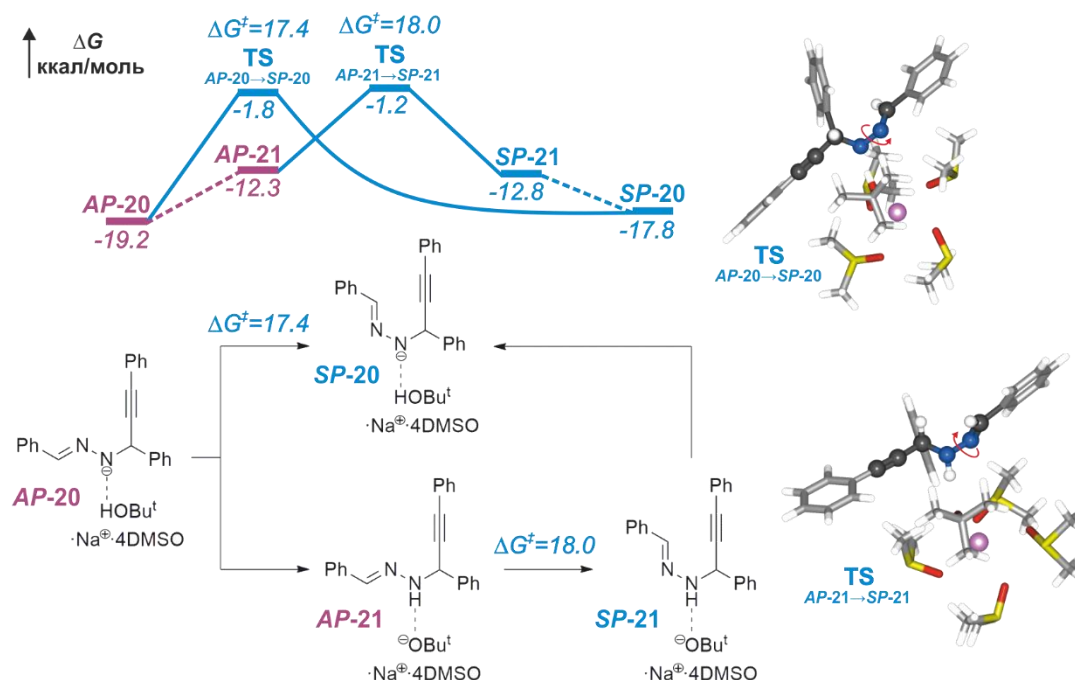


Рисунок 4.5.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний конформационной изомеризации анионной ($AP-20$) и нейтральной ($AP-21$) форм N -пропаргилгидраzone в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^{\ominus}\cdot 4\text{DMSO}$. Значения ΔG и ΔG^{\ddagger} представлены в ккал/моль. Все значения свободной энергии рассчитаны относительно **1**, **2** и $\text{NaOBu}^{\ominus}\cdot 4\text{DMSO}$

Пропин-алленовая изомеризация N -пропаргилгидраzone в комплексе $AP-21$ осуществляется в две стадии (Рисунок 4.5.2): депротонирование CH -группы пропаргилгидраzone анионом OBu^{\ominus} ($AP-21\rightarrow AP-22$, $\Delta G^{\ddagger} = 16.6$ ккал/моль относительно $AP-20$) и протонирование терминального атома углерода ацетиленового фрагмента молекулой HOBu^{\ominus} ($AP-22\rightarrow AP-23$, без

активационного барьера). В результате изомеризации $AP-21 \rightarrow AP-23$ образуется комплекс N -алленилгидраза $AP-23$ на 4.2 ккал/моль менее устойчивый, чем комплекс N -пропаргилгидраза $AP-21$. Переориентация аниона ${}^t\text{OBu}^-$ в комплексе $AP-23$ на NH -группу приводит к её безбарьерному депротонированию с образованием комплекса аниона N -алленилгидраза $AP-24$ и значительным понижением энергии системы до $\Delta G = -28.1$ ккал/моль. Лимитирующей стадией пропин-алленовой изомеризации в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ является депротонирование CH -группы N -пропаргилгидраза с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 16.6$ ккал/моль. Образующийся комплекс аниона N -алленилгидраза ($AP-24$) оказывается термодинамически выгодней на $\Delta\Delta G = -8.9$ ккал/моль, чем комплекс аниона N -пропаргилгидраза ($AP-20$).

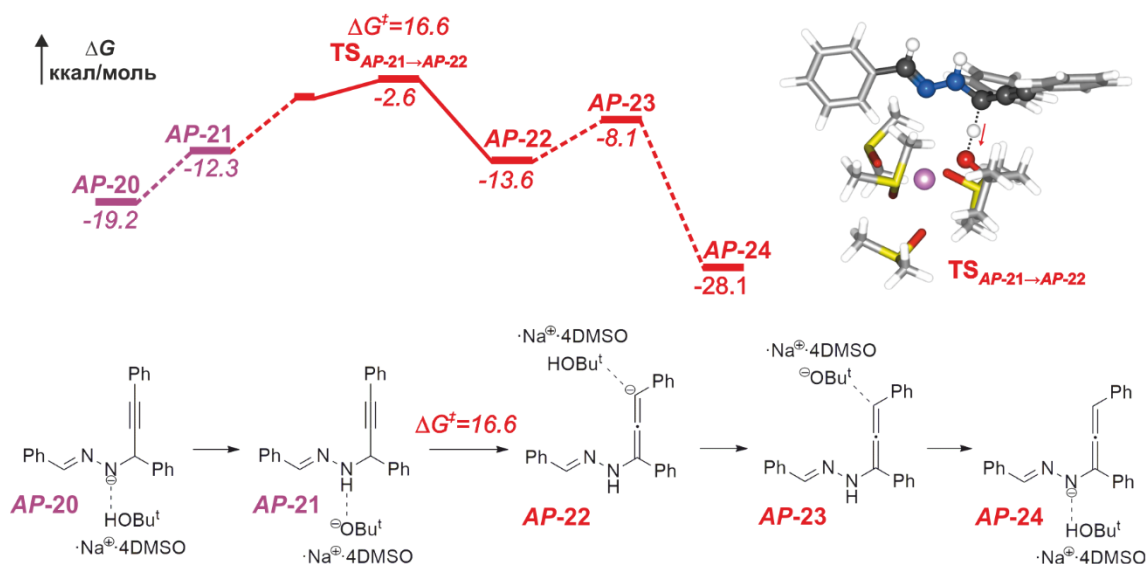


Рисунок 4.5.2 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний пропин-алленовой изомеризации аниона N -пропаргилгидраза $AP-20$ в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль. Все значения свободной энергии рассчитаны относительно **1**, **2** и $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$

Гидразон-диазеновая изомеризация аниона N -пропаргилгидраза.

Гидразон-азеновая изомеризация в комплексе $AP-20$ начинается с протонирования карбанионного центра N -пропаргилгидраза молекулой HOBu^t (Рисунок 4.5.3). Это превращение осуществляется через переходное

состояние $TS_{AP-20 \rightarrow AP-25}$ с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 19.2$ ккал/моль и приводит к образованию комплекса $AP-25$ с повышением энергии системы на $\Delta G = 19.2$ ккал/моль относительно $AP-20$. В результате переориентации аниона ${}^t\text{OBu}^-$ на СН-группу пропаргилового фрагмента в комплексе $AP-25$ без активационного барьера происходит депротонирование с образованием комплекса аниона N -пропаргилдiazена и $\text{HOBu}^t \cdot \text{Na}^+ \cdot 4\text{DMSO}$ ($AP-26$). Это превращением происходит со значительным понижением энергии системы на $\Delta G = -24.0$ ккал/моль относительно $AP-25$. Лимитирующей стадией гидразон-дiazеновой изомеризации в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ является протонирование карбаниона пропаргилгидразона с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 19.2$ ккал/моль.

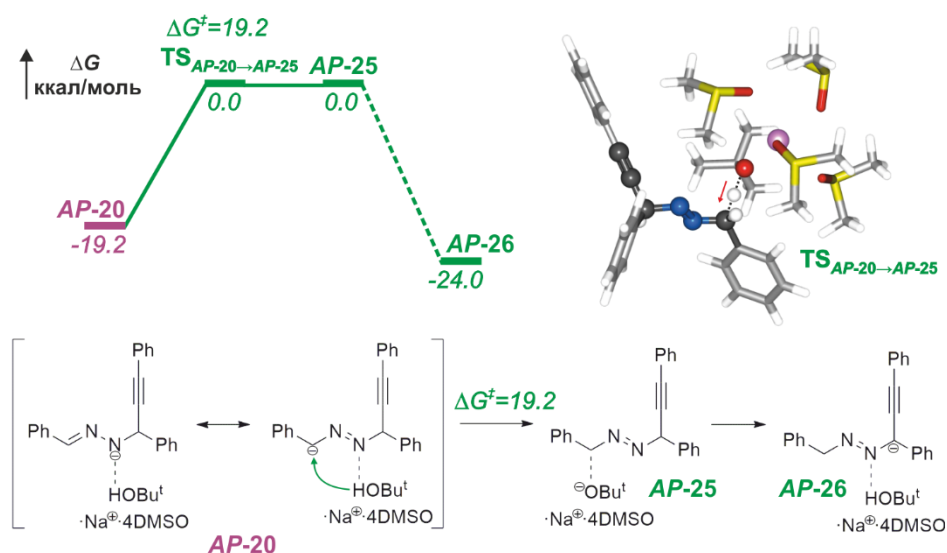


Рисунок 4.5.3 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний гидразон-дiazеновой изомеризации аниона N -пропаргилгидразона $AP-20$ в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$. Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль. Все значения свободной энергии рассчитаны относительно **1**, **2** и $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$

Таким образом, в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ активационные барьеры конформационной и пропин-алленовой изомеризаций N -пропаргилгидразона лишь незначительно уменьшились по отношению к активационным барьерам только с ${}^t\text{OBu}^-$, не более чем на $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.4$ ккал/моль

(Таблица 4.4.1, I и II). Тогда как активационный барьер гидразон-диазеновой изомеризации стал существенно на $\Delta\Delta G^\ddagger = 2.4$ ккал/моль меньше (Таблица 4.4.1, III). В результате, в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ соотношение активационных барьеров конкурирующих изомеризаций на пути к 4- и 1-бензилпиразолу понизилось до $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.2 - 2.6$ ккал/моль, что лучше соотносится с наблюдаемым соотношением выходов этих пиразолов. Эти выводы подтверждаются смоделированными нами с помощью программы KINET [182] кинетическими кривыми образования комплекса аниона 4-бензилпиразола **10** и 1-бензилпиразола **18** из фенилацетилена **1** и бензальдазина **2**. Так, в присутствии свободного аниона OBu^t (Рисунок 4.5.4а) и комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ (Рисунок 4.5.4б) быстро накапливается промежуточный комплекс аниона 4-бензил-3*H*-пиразола **9** (синяя кривая), который затем постепенно расходуется с образованием комплекса аниона 4-бензилпиразола **11** (красная кривая). С учётом только аниона OBu^t образование побочного 1-бензилпиразола **19** не происходит, тогда как с учетом комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ на стадиях конкурирующих изомеризаций, на кинетических кривых наблюдается небольшое количество 1-бензилпиразола **19** (Рисунок 4.5.4б, зелёная кривая).

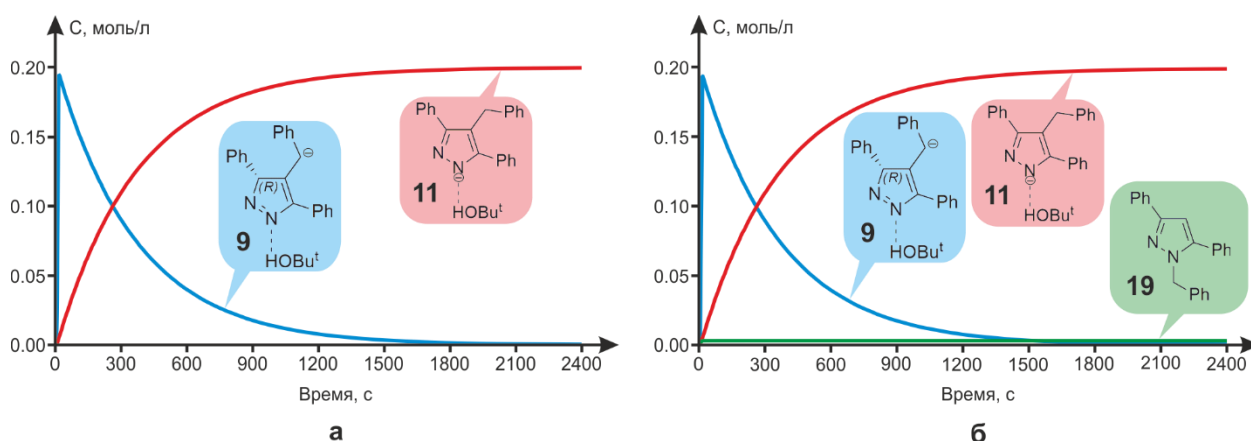


Рисунок 4.5.4 – Кинетические кривые образования комплекса аниона 4-бензилпиразола **11** и 1-бензилпиразола **19** из фенилацетилена **1** и бензальдазина **2** в присутствии свободного OBu^t (а) и комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ (б) при температуре синтеза $T=293$ К (20°C) за время $t = 40$ мин. Начальная концентрация каждого из реагентов **1** и **2** соответствует экспериментальной и составляет 0.2 моль/л [21]

4.6 Моделирование побочных реакций с участием аниона

N-пропаргилгидразона

Ключевым интермедиатом сборки бензилпиразолов является анион *N*-пропаргилгидразона, поэтому нами дополнительно были исследованы возможные побочные реакции с его участием. В частности, были изучены реакции *N*- и *C*-винилирования аниона *N*-пропаргилгидразона фенилацетиленом, а также присоединения аза- и карбаниона *N*-пропаргилгидразона к связи C=N молекулы азина (Рисунок 4.6.1).

Координация молекулы фенилацетилена **1** к комплексу аниона *N*-пропаргилгидразона *AP-5* приводит к образованию предреакционного комплекса **27** с понижением энергии системы до $\Delta G = -15.2$ ккал/моль. Дальнейшие реакции *N*- и *C*-винилирования (превращения **27**→**29** и **27**→**31**) осуществляются с близкими активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 17.8$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 18.5$ ккал/моль с образованием *N*- и *C*-винил производных *N*-пропаргилгидразона **29** и **31** (Рисунок 4.6.1, розовая и синяя кривые). При этом энергия системы понижается до $\Delta G = -24.4$ ккал/моль и $\Delta G = -21.9$ ккал/моль, соответственно.

С другой стороны, координация молекулы азина **2** к аниону *N*-пропаргилгидразона *AP-5* приводит к другому предреакционному комплексу **32**, но с небольшим повышением энергии системы на 1.2 ккал/моль (Рисунок 4.6.1). Дальнейшее присоединение *N*-пропаргилгидразона по C=N связи азина атомом азота или углерода (превращения **32**→**35** и **32**→**38**) связано с существенно меньшими, чем при сборке 4-бензилпиразола, активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 10.8$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 5.7$ ккал/моль относительно комплекса **27** (Рисунок 4.6.1, красная и оранжевая кривые). В результате происходит образование соответствующих продуктов конденсации **35** и **38** с понижением энергии до $\Delta G = -19.1$ ккал/моль и $\Delta G = -28.0$ ккал/моль, соответственно.

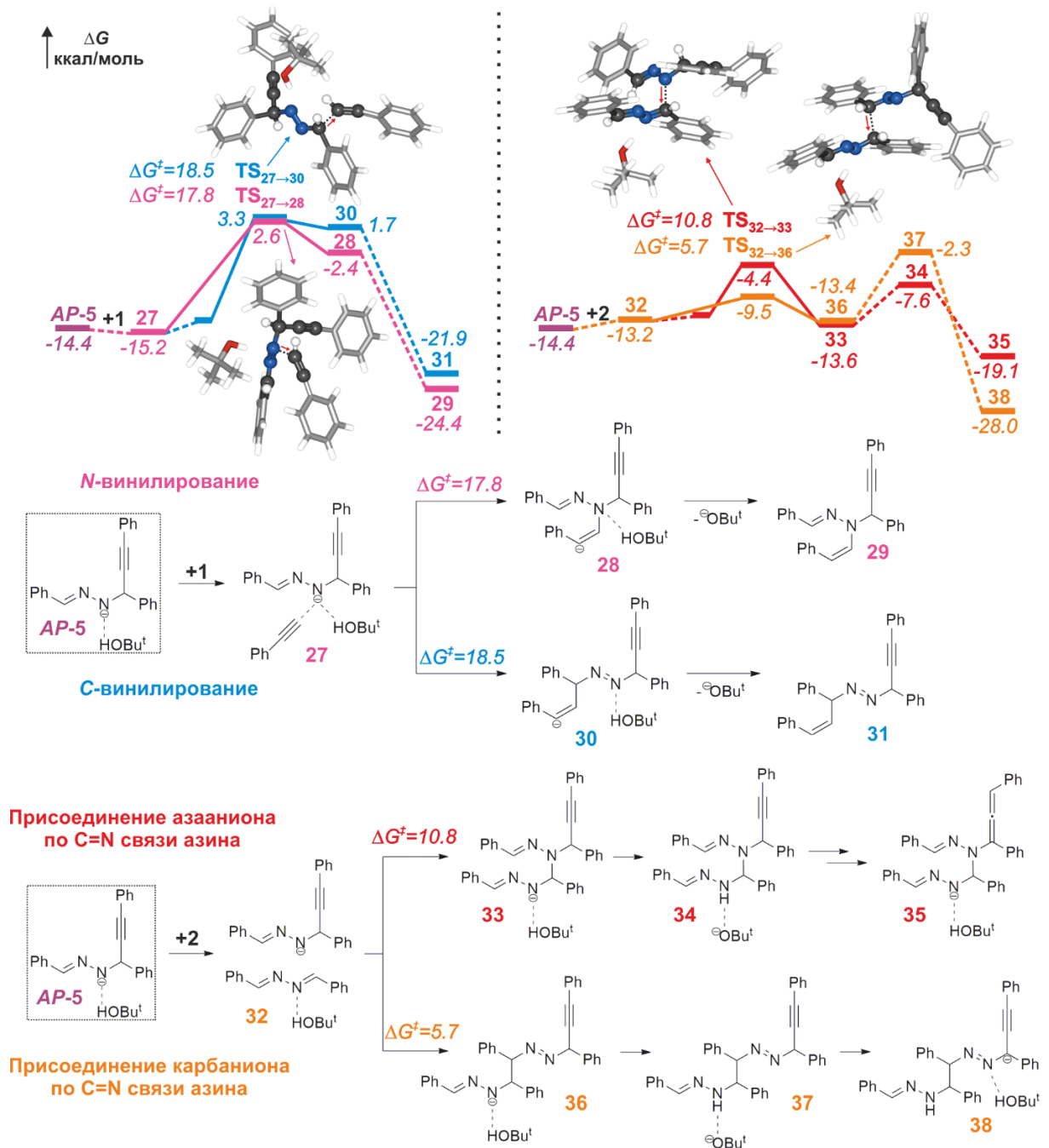


Рисунок 4.6.1 – Реакционный профиль, схема реакции и структуры переходных состояний побочных реакций аниона *N*-пропаргилгидразона *AP-5* с образованием продуктов винилирования (**29** и **31**) и конденсации (**35** и **38**). Значения ΔG и ΔG^\ddagger представлены в ккал/моль

Рассматриваемые побочные реакции могут снижать выход целевого 4-бензилпиразола, поскольку они протекают с сопоставимыми или более низкими активационными барьерами, чем на пути к 4-бензилпиразолу, и приводят к образованию термодинамически стабильных продуктов. Наибольшее действие оказывает реакция конденсации, влияние которой

можно снизить, добавляя исходный азин по каплям вместо одновременного смешивания азина и фенилацетилен. Действительно, в этом случае в эксперименте наблюдается увеличение выхода 4-бензилпиразола с 28% до 47% [21].

Согласно проведенным расчётам, сборка пиразолов инициируется стадией этилирования бензальдазина фенилацетиленом в присутствии *трет*-бутанола с образованием термодинамически выгодного комплекса аниона *N*-пропаргилгидразона. Показано, что дальнейшая сборка целевого 4-бензилпиразола равновероятно может осуществляться через циклизацию *SP*-конформера как аниона *N*-пропаргилгидразона, так и аниона *N*-алленилгидразона из-за близких активационных барьеров конформационной и пропин-алленовой изомеризаций. Лимитирующей стадией на обоих маршрутах является протонирование карбанионного центра 4-бензил-3*H*-пиразола молекулой NOBu^t ($\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль).

Побочный 1-бензилпиразол образуется в результате гидразон-диазеновой изомеризации аниона *N*-пропаргилгидразона и циклизации аниона *N*-пропаргилдиазена. Лимитирующей стадией в сборке 1-бензилпиразола является протонирование карбаниона *N*-пропаргилгидразона ($\Delta G^\ddagger = 21.6$ ккал/моль).

Установлено, что соотношение активационных барьеров гидразон-диазеновой изомеризации с барьерами конформационной и пропин-алленовой изомеризаций напрямую связано с селективностью сборки пиразолов. Наилучшее согласие с экспериментом демонстрирует соотношение активационных барьеров, полученных в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$, что подтверждается построенными кинетическими кривыми.

Наличие побочных реакций винилирования и конденсации промежуточного аниона *N*-пропаргилгидразона объясняет умеренные выходы целевого 4-бензилпиразола, а также необходимость добавления азина по каплям к фенилацетилену в реакционной среде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами квантовой химии (B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* + IEFPCM) впервые исследованы механизмы сборок 1-формил-2-пиразолина из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты в среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$, а также целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензилпиразола из бензальдазина и фенилацетилена в среде $\text{NaO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$.

Установлено, что сборка 1-формил-2-пиразолина из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты включает стадии: (i) C-винилирования ацетофенона фенилацетиленом; (ii) Z-E-изомеризации образующегося диенолят-иона с последующей его нейтрализацией в ненасыщенные кетоны; (iii) нуклеофильного присоединения гидразина в составе комплекса $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ по C=C связи α,β -ненасыщенного кетона; (iv) циклизации образующегося β -гидразинилкетона в 2-пиразолин; (v) формилирования 2-пиразолина.

Стадии i – ii осуществляются в ходе первого синтетического этапа, где лимитирующей является Z-E-изомеризация диенолят-иона $\Delta G^\ddagger = 25.7$ ккал/моль. Термодинамически наиболее предпочтительным на этом этапе является образование E-изомера диенолят-иона, что согласуется с экспериментом. Образование диенолят-иона приводит к понижению энергии системы на $\Delta G = -39.5$ ккал/моль относительно исходных аниона ацетофенона и фенилацетилена. Дальнейшая нейтрализация реакционной смеси муравьиной кислотой приводит к смеси α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов с понижением свободной энергии системы ещё на $\Delta G = -14.9$ ккал/моль и $\Delta G = -15.3$ ккал/моль.

Исследованы возможные комплексы гидразина с муравьиной кислотой и формиат-ионом в среде $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$, образовавшейся после нейтрализации диенолят-иона муравьиной кислотой. Наиболее устойчивым в данной среде оказался комплекс $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$, который также формируется

при взаимодействии гидразина с муравьиной кислотой и формиатом калия в окружении молекул DMSO ($K^+HCOO^- \cdot 5DMSO$).

Стадии *iii* – *v* осуществляются в рамках второго синтетического этапа и описывают наиболее предпочтительный маршрут сборки 1-формил-2-пиразолина. Лимитирующей стадией на этом этапе является формилирование пиразолина с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 21.3$ ккал/моль.

Целевой 1-формил-2-пиразолин образуется из α, β -ненасыщенного кетона с понижением свободной энергии системы на $\Delta G = -19.5$ ккал/моль, тогда как из β, γ -ненасыщенного кетона и гидразина сначала образуется кинетический продукт β, γ -ненасыщенный формилгидразон ($\Delta G = -4.6$ ккал/моль). Переход β, γ -ненасыщенного формилгидразона в конечный формилпиразолин осуществляется через его распад и последующую изомеризацию в α, β -ненасыщенный кетон с достаточно высоким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 28.6$ ккал/моль, что объясняет большую длительность второго синтетического этапа по сравнению с первым и экспериментальное обнаружение промежуточных ненасыщенных формилгидразонов.

При исследовании механизма сборки целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензилпиразола из бензальдазина и фенилацетилен в среде $NaOBu^t/DMSO$ установлено, что маршрут образования 4-бензилпиразола определяется соотношением активационных барьеров конформационной и пропин-алленовой изомеризаций аниона *N*-пропаргилгидразона (продукта этинилирования). Как в присутствии только свободного аниона $^-OBu^t$, так и при более детальном описании с участием комплекса $NaOBu^t \cdot 4DMSO$ активационные барьеры этих конкурирующих изомеризаций оказываются близки ($\Delta \Delta G^\ddagger = 0.4$ ккал/моль). Это указывает на равную вероятность сборки 4-бензилпиразола через циклизацию *SP*-конформера аниона *N*-пропаргилгидразона или аниона *N*-алленилгидразона. На обоих маршрутах наибольшим активационным барьером характеризуется протонирование

карбанионного центра 4-бензил-3*H*-пиразола молекулой NOBu^{\dagger} ($\Delta G^{\ddagger} = 20.5$ ккал/моль).

Образование побочного 1-бензилпиразола происходит в результате осуществления гидразон-диазеновой изомеризации *N*-пропаргилгидразона. Соотношение барьера этой изомеризации с барьерами конформационной и пропин-алленовой изомеризаций определяет селективность реакции. С учётом только аниона OBu^{\dagger} активационный барьер гидразон-азеновой изомеризации оказывается значительно выше ($\Delta\Delta G^{\ddagger} = 4.8$ ккал/моль), а в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^{\dagger}\cdot 4\text{DMSO}$ разница в барьерах сокращается до $\Delta\Delta G^{\ddagger} = 1.2 - 2.6$ ккал/моль. Моделирование реакции с учётом комплексов супероснования $\text{NaOBu}^{\dagger}\cdot 4\text{DMSO}$ в явном виде даёт лучшее согласие с экспериментально наблюдаемым соотношением продуктов, что говорит о влиянии природы основания на селективность реакции. Это подтверждается смоделированными кинетическими кривыми с явным учетом комплексов супероснования $\text{NaOBu}^{\dagger}\cdot 4\text{DMSO}$.

Показано, что активационные барьеры побочных реакций, включающих *C*- и *N*-винилирование аниона *N*-пропаргилгидразона, а также присоединение азааниона и карбаниона *N*-пропаргилгидразона к азину (конденсация), сопоставимы или ниже барьера образования целевого 4-бензилпиразола. В результате эти побочные реакции снижают выход целевых пиразолов. Эффект конденсации частично снижается экспериментально путем капельного добавления азина к смеси фенилацетилену с NaOBu^{\dagger} в DMSO.

Согласно полученным в работе результатам, сформулированы следующие выводы:


1. Первый этап сборки 1-формил-2-пиразолина осуществляется через стадии *C*-винилирования ацетофенона фенилацетиленом, *Z-E*-изомеризации диенолят-иона и нейтрализации *E*-изомера с образованием смеси α,β - и β,γ -ненасыщенных кетонов. Лимитирующей стадией первого этапа является *Z-E*-изомеризация диенолят-иона с барьером $\Delta G^{\ddagger} = 25.7$ ккал/моль;

2. На втором синтетическом этапе кинетически более выгодным на $\Delta\Delta G^\ddagger = 3.7$ ккал/моль оказывается взаимодействие гидразина с α,β -ненасыщенным кетоном. Маршрут образования 1-формил-2-пиразолина включает стадии присоединения гидразина по C=C связи α,β -ненасыщенного кетона, циклизации β -гидразинилкетона и формилирования 2-пиразолина – лимитирующей стадии с барьером $\Delta G^\ddagger = 21.3$ ккал/моль;
3. Из β,γ -ненасыщенного кетона образуется кинетически более предпочтительный β,γ -ненасыщенный формилгидразон ($\Delta\Delta G^\ddagger = 9.7$ ккал/моль), который наблюдается в эксперименте. Его образование препятствует быстрому превращению в пиразолин, поскольку требуется предварительный переход в α,β -ненасыщенный кетон сопряженный с высоким активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 28.6$ ккал/моль;
4. Сборка 4-бензилпиразола и 1-бензилпиразола из бензальдазина и фенилацетилена запускается реакцией этинилирования азина ($\Delta G^\ddagger = 12.9$ ккал/моль) с образованием аниона *N*-пропаргилгидразона;
5. Образование целевого 4-бензилпиразола осуществляется через циклизацию как аниона *N*-пропаргилгидразона, так и аниона *N*-алленилгидразона. Лимитирующей стадией по обоим маршрутам является протонирование карбаниона 4-бензил-3*H*-пиразола ($\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль);
6. Побочный 1-бензилпиразол образуется в результате гидразон-диазеновой изомеризации аниона *N*-пропаргилгидразона и циклизации *N*-пропаргилдиазена. Лимитирующей стадией его образования является протонирование карбаниона *N*-пропаргилгидразона ($\Delta G^\ddagger = 21.6$ ккал/моль);
7. Соотношение барьера гидразон-диазеновой изомеризации с барьерами конформационной и пропин-алленовой изомеризаций определяет селективность реакции. При моделировании этих изомеризаций в

присутствие комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ соотношение барьеров $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.2 - 2.6$ ккал/моль хорошо объясняет образование смеси пиразолов;

8. В суперосновной среде 4-бензилпиразол существует в более устойчивой анионной форме с понижением энергии системы на $\Delta G = -84.9$ ккал/моль. Побочный 1-бензилпиразол не имея NH-протона остается в нейтральной форме с меньшим понижением энергии системы на $\Delta G = -58.1$ ккал/моль.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ППЭ	– Поверхность потенциальной энергии
DABCO	– 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
B2PLYP	– Becke and Perturbational Lee-Young-Parr – двойной гибридный функционал
B3LYP	– Becke-Lee-Young-Parr – гибридный функционал
CBS	– Complete Basis Set – метод полного базисного набора
CCSD и CCSD(T)	– Coupled Cluster Single Double (Triple) – метод связанных кластеров с учетом одно-, двух-, трехкратных возбуждений
DFT	– Density Functional Theory – метод функционала плотности
DMF	– <i>N,N</i> -Dimethylformamide, <i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	– Dimethyl sulfoxide, диметилсульфоксид
IEF PCM	– Integral Equation Formulation Polarizable Continuum Model – модель поляризуемого континуума в интегральной формулировке
HFIP	– 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол
M062X	– Гибридный мета-обменный функционал
MP n	– Moeller-Plesset – теория возмущений Меллера-Плессе n -го порядка
PCM	– Polarizable Continuum Model – модель поляризуемого континуума
TFE	– 2,2,2-Trifluoroethanol, 2,2,2-трифторэтанол
THF	– Tetrahydrofuran, тетрагидрофуран
TMEDA	– <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethane-1,2-diamine, <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтан-1,2-диамин
TS	– Transition State, переходное состояние
	– Атом водорода

-  – Атом углерода
-  – Атом азота
-  – Атом кислорода
-  – Атом натрия
-  – Атом калия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A Alam, M. Antibacterial Pyrazoles: Tackling Resistant Bacteria / M. A Alam // *Future Med. Chem.* — 2022. — Vol. 14, N. 5. — P. 343–362.
2. *N*-Heterocycles as Promising Antiviral Agents: A Comprehensive Overview / G. Ahmad, M. Sohail, M. Bilal, N. Rasool, M.U. Qamar, C. Ciurea, L.G. Marceanu, C. Misarca // *Molecules.* — 2024. — Vol. 29, N. 10. — P. 2232 (1-67).
3. Molecular docking, ADME study, Cardiovascular biomarkers and gastric safety of new pyrazoles as selective anti-inflammatory agents / E.K.A. Abdelall, S.S. Zaghlool, J.Z.F. Saad, J.N. Philoppes // *J. Mol. Struct.* — 2025. — Vol. 1340. — P. 142338 (1-20).
4. A review of recent advances in anticancer activity and SAR of pyrazole derivatives / H.A. Hofny, M.F.A. Mohamed, H.A. Hassan, E.M.N. Abdelhafez, G.E.A. Abuo-Rahma // *Arch. Pharm.* — 2025. — Vol. 358, N. 3. — P. e2400470 (1-30)
5. New pyrazole-containing azo dyes for polycaproamide: synthesis and properties / K.I. Kobrakov, M.K. Feoktistov, G.S. Stankevich, V.I. Zvolinskii, K.M. Bormasheva, I.K. Moiseev, V.Y. Orlov, R.S. Begunov, O.Y. Yakovleva // *Fibre Chem.* — 2009. — Vol. 41, N. 2. — P. 73–79.
6. de la Torre, B.G. The Pharmaceutical Industry in 2019. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules / B.G. de la Torre, F. Albericio // *Molecules.* — 2020. — Vol. 25, N. 3. — P. 745 (1-13).
7. Maienfisch, P. Recent innovations in crop protection research / P. Maienfisch, K. Koerber // *Pest Manag. Sci.* — 2025. — Vol. 81, N. 5. — P. 2406–2418.
8. Lamberth, C. Pyrazole Chemistry in Crop Protection / C. Lamberth // *Heterocycles.* — 2007. — Vol. 71, N. 7. — P. 1467–1502.

9. The Future of Azoles in Agriculture—Balancing Effectiveness and Toxicity / M. Karnaš Babić, I. Majić, A. Dandić, V. Rastija // *Appl. Sci.* — 2025. — Vol. 15, N. 24. — P. 12902 (1-27).
10. Schmidt, A. Recent Advances in the Chemistry of Pyrazoles. Properties, Biological Activities, and Syntheses / A. Schmidt, A. Dreger // *Curr. Org. Chem.* — 2011. — Vol. 15, N. 9. — P. 1423–1463.
11. Li, X. Pyrazole Scaffold Synthesis, Functionalization, and Applications in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Treatment (2011–2020) / X. Li, Y. Yu, Z. Tu // *Molecules.* — 2021. — Vol. 26, N. 5. — P. 1202 (1-38).
12. Santos, C. Synthesis of Chromone-Related Pyrazole Compounds / C. Santos, V. Silva, A. Silva // *Molecules.* — 2017. — Vol. 22, N. 10. — P. 1665 (1-47).
13. Synthesis and pharmacological activities of Pyrazole derivatives: A review / K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y.N. Mabkhot, F.A. Al-Aizari, M. Ansar // *Molecules.* — 2018. — Vol. 23, N. 1. — P. 134 (1-86).
14. From 2011 to 2022: The development of pyrazole derivatives through the α,β -unsaturated carbonyl compounds / S. Sharma, V. Singh, Vaishali, R. Kumar, R. Jamra, N. Banyal, Jyoti // *J. Heterocycl. Chem.* — 2024. — Vol. 61, N. 2. — P. 232–284.
15. Vahora, M.S. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole and Oxadiazole Derivatives: a Review / M.S. Vahora, J.J. Boruah, S.P. Das // *Russ. J. Org. Chem.* — 2023. — Vol. 59, N. 5. — P. 846–869.
16. Keiko, N.A. Synthesis of Diheteroatomic Five-Membered Heterocyclic Compounds from α,β -Unsaturated Aldehydes / N.A. Keiko, N.V. Vchislo // *Asian J. Org. Chem.* — 2016. — Vol. 5, N. 10. — P. 1169–1197.
17. Ramajayam, R. A Comprehensive Review on Traditional and Modern Synthetic Approaches to Pyrazole and Its Analogs / R. Ramajayam // *J. Heterocycl. Chem.* — 2025. — Vol. 62, N. 11. — P. 1424–1462.

18. A one-pot approach to 4,5-dihydropyrazoles from ketones, arylacetylenes, and hydrazines / Y.-C. Wang, H.-S. Wang, G.-B. Huang, F.-P. Huang, K. Hu, Y.-M. Pan // *Tetrahedron*. — 2014. — Vol. 70, N. 8. — P. 1621–1628.
19. Base-catalyzed α -vinylation of ketones with acetylenes as a key step in one-pot synthesis of pyrazolines and pyrazoles / E.Y. Schmidt, E.V. Ivanova, N.V. Semenova, I.V. Tatarinova, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* — 2015. — Vol. 25, N. 2. — P. 131–132.
20. Base-catalyzed addition of ketones to alkynes as a key step in the one-pot synthesis of 1-formyl-2-pyrazolines / E.Y. Schmidt, E.V. Ivanova, I.V. Tatarinova, N.V. Semenova, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *Synth.* — 2015. — Vol. 47, N. 9. — P. 1329–1336.
21. The reaction of acetylenes with aldazines in the NaOBu^t/DMSO system: a contribution to the pyrazole chemistry / I.A. Bidusenko, E.Y. Schmidt, N.I. Protsuk, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* — 2024. — Vol. 34, N. 1. — P. 110–112.
22. Trofimov, B.A. Acetylenes in the Superbase-Promoted Assembly of Carbocycles and Heterocycles / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt // *Acc. Chem. Res.* — 2018. — Vol. 51, N. 5. — P. 1117–1130.
23. Schmidt, E.Y. Base-mediated C-vinylation of ketones with alkynes: synthesis of β,γ -ethylenic ketones and their synthetic applications / E.Y. Schmidt, N.V. Semenova, B.A. Trofimov // *Russ. Chem. Rev.* — 2026. — Vol. 95, N. 1. — P. RCR5206 (1-20).
24. Base-Catalyzed Stereoselective Vinylation of Ketones with Arylacetylenes: A New C(sp³)–C(sp²) Bond-Forming Reaction / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, N.V. Zorina, E.V. Skital'tseva, N.I. Protsuk, A.I. Mikhaleva // *Chem. Eur. J.* — 2010. — Vol. 16, N. 28. — P. 8516–8521.
25. Superbasic system CsOH/DMSO as a catalyst of nucleophilic addition of acetophenone to phenylacetylene / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt, N.V.

- Zorina, A.I. Mikhaleva // Russ. J. Gen. Chem. — 2010. — Vol. 80, N. 7. — P. 1385–1386.
26. Trofimov, B.A. New reactions of alkynes with ketones in superbasic media / B.A. Trofimov, E.Y. Schmidt // Russ. Chem. Bull. — 2013. — Vol. 62, N. 11. — P. 2292–2300.
27. Schmidt, E.Y. C-vinylation of enolates with acetylenes in a one-pot synthesis of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamides / E.Y. Schmidt, I.V. Tatarinova, B.A. Trofimov // Russ. J. Org. Chem. — 2015. — Vol. 51, N. 1. — P. 136–138.
28. One-pot synthesis of 3-(*E*)-styrylpyrroles from (*E*)-styrylmethyl ketoximes and acetylene / E.Y. Schmidt, N. V. Zorina, E. V. Ivanova, I. V. Tatarinova, I.A. Ushakov, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // Mendeleev Commun. — 2013. — Vol. 23, N. 6. — P. 340–341.
29. A One-Pot Approach to Δ^2 -Isoxazolines from Ketones and Arylacetylenes / E.Y. Schmidt, I. V Tatarinova, E. V Ivanova, N. V Zorina, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // Org. Lett. — 2013. — Vol. 15, N. 1. — P. 104–107.
30. A One-Pot Synthesis of 2-Aminopyrimidines from Ketones, Arylacetylenes, and Guanidine / E.Y. Schmidt, I. V. Tatarinova, N.I. Protsuk, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // J. Org. Chem. — 2017. — Vol. 82, N. 1. — P. 119–125.
31. Mezgebe, K. Synthesis and pharmacological activities of azo dye derivatives incorporating heterocyclic scaffolds: a review / K. Mezgebe, E. Mulugeta // RSC Adv. — 2022. — Vol. 12, N. 40. — P. 25932–25946.
32. APD791, 3-methoxy-*N*-(3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)benzamide, a novel 5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist: Pharmacological profile, pharmacokinetics, platelet activity and vascular biology / J.W. Adams, J. Ramirez, Y. Shi, W. Thomsen, J. Frazer, M. Morgan, J.E. Edwards, W. Chen, B.R. Teegarden, Y. Xiong, H. Al-Shamma, D.P. Behan, D.T. Connolly // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2009. — Vol. 331,

- N. 1. — P. 96–103.
33. Agonism of the 5-hydroxytryptamine 1F receptor promotes mitochondrial biogenesis and recovery from acute kidney injury / S.M. Garrett, R.M. Whitaker, C.C. Beeson, R.G. Schnellmann // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2014. — Vol. 350, N. 2. — P. 257–264.
34. In vivo pharmacological characterization of TAK-063, a potent and selective phosphodiesterase 10A inhibitor with antipsychotic-like activity in rodents / K. Suzuki, A. Harada, E. Shiraishi, H. Kimura // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2015. — Vol. 352, N. 3. — P. 471–479.
35. AZD9668: Pharmacological Characterization of a Novel Oral Inhibitor of Neutrophil Elastase / T. Stevens, K. Ekholm, M. Gränse, M. Lindahl, V. Kozma, C. Jungar, T. Ottosson, H. Falk-Håkansson, A. Churg, J.L. Wright, H. Lal, A. Sanfridson // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2011. — Vol. 339, N. 1. — P. 313–320.
36. Characterization of the Novel Positive Allosteric Modulator of the Metabotropic Glutamate Receptor 4 ADX88178 in Rodent Models of Neuropsychiatric Disorders / M. Kalinichev, E. Le Poul, C. Boléa, F. Girard, B. Campo, M. Fonsi, I. Royer-Urios, S.E. Browne, J.M. Uslander, M.J. Davis, J. Raber, R. Duvoisin, S.T. Bate, I.J. Reynolds, S. Poli, S. Celanire // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2014. — Vol. 350, N. 3. — P. 495–505.
37. 1,3,4-Trisubstituted pyrazole analogues as promising anti-inflammatory agents / S.G. Alegaon, K.R. Alagawadi, M.K. Garg, K. Dushyant, D. Vinod // *Bioorg. Chem.* — 2014. — Vol. 54. — P. 51–59.
38. El-Sehemi, A.G. Transformations of naproxen into pyrazolecarboxamides: Search for potent anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic agents / A.G. El-Sehemi, S. Bondock, Y.A. Ammar // *Med. Chem. Res.* — 2014. — Vol. 23, N. 2. — P. 827–838.
39. 4-(5-Amino-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide derivatives as novel multi-

- target anti-inflammatory agents endowed with inhibitory activity against COX-2, 5-LOX and carbonic anhydrase: Design, synthesis, and biological assessments / M.A. Ragab, W.M. Eldehna, A. Nocentini, A. Bonardi, H.E. Okda, B. Elgendy, T.S. Ibrahim, M.M. Abd-Alhaseeb, P. Gratteri, C.T. Supuran, A.A. Al-Karmalawy, M. Elagawany // *Eur. J. Med. Chem.* — 2023. — Vol. 250, N. 1. — P. 115180 (1-12).
40. Piperazine- and Pyrazole-Based Heterocyclic Scaffold Derivatives Connected with Urea and Thiourea for Anti-Inflammatory Activity / D. Bhargavi, S. Konduri, J. Prashanth, M. Sireesha, K. Prabhakara Rao // *ChemistrySelect.* — 2023. — Vol. 8, N. 12. — P. 6–11.
41. Synthesis and in vitro biological evaluation of new pyrazole chalcones and heterocyclic diamides as potential anticancer agents / U. Sankappa Rai, A.M. Isloor, P. Shetty, K.S.R. Pai, H.K. Fun // *Arab. J. Chem.* — 2015. — Vol. 8, N. 3. — P. 317–321.
42. Mohareb, R.M. New approaches for the synthesis of pyrazole, thiophene, thieno[2,3-*b*]pyridine, and thiazole derivatives together with their anti-tumor evaluations / R.M. Mohareb, A.E.M. Abdallah, M.A. Abdelaziz // *Med. Chem. Res.* — 2014. — Vol. 23, N. 2. — P. 564–579.
43. Synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-ols) and evaluation of their antioxidant and anticancer activities / J.E. Cadena-Cruz, L.M. Guamán-Ortiz, J.C. Romero-Benavides, N. Bailon-Moscoso, K.E. Murillo-Sotomayor, N. V. Ortiz-Guamán, J. Heredia-Moya // *BMC Chem.* — 2021. — Vol. 15, N. 1. — P. 38 (1-12).
44. Hafez, H.N. Novel pyrazole derivatives with oxa/thiadiazolyl, pyrazolyl moieties and pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents / H.N. Hafez, A.-R.B.A. El-Gazzar, S.A. Al-Hussain // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2016. — Vol. 26, N. 10. — P. 2428–2433.
45. Idrees, M. Synthesis of novel series of quinolino[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[3,4-

- b*][1,3,4]-thiadiazepines derivatives incorporated with 3-[5-(benzofuran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl] moiety as potent antimicrobial agent / M. Idrees, S. Kola, N.J. Siddiqui // *Asian J. Chem.* — 2018. — Vol. 30, N. 9. — P. 2129–2133.
46. Synthesis and antimicrobial activities of some isoxazolyl thiazolyl pyrazoles / S. Mor, R. Mohil, D. Kumar, M. Ahuja // *Med. Chem. Res.* — 2012. — Vol. 21, N. 11. — P. 3541–3548.
47. Antimalarial activity of 4-(5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-chloroquine analogues / W. Cunico, C.A. Cechinel, H.G. Bonacorso, M.A.P. Martins, N. Zanatta, M.V.N. de Souza, I.O. Freitas, R.P.P. Soares, A.U. Krettli // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, N. 3. — P. 649–653.
48. Novel lead structures with both *Plasmodium falciparum* gametocytocidal and asexual blood stage activity identified from high throughput compound screening / W. Sun, X. Huang, H. Li, G. Tawa, E. Fisher, T.Q. Tanaka, P. Shinn, W. Huang, K.C. Williamson, W. Zheng // *Malar. J.* — 2017. — Vol. 16, N. 1. — P. 147 (1–11).
49. Chemistry of polyhalogenated nitrobutadienes, 17: Efficient synthesis of persubstituted chloroquinoliny-1*H*-pyrazoles and evaluation of their antimalarial, anti-SARS-CoV-2, antibacterial, and cytotoxic activities / V.A. Zapol'skii, I. Berneburg, U. Bilitewski, M. Dillenberger, K. Becker, S. Jungwirth, A. Shekhar, B. Krueger, D.E. Kaufmann // *Beilstein J. Org. Chem.* — 2022. — Vol. 18. — P. 524–532.
50. Synthesis and Antidepressant Activity of 5-Amine-Substituted 3-Bromo-1-(1,1-Dioxothietan-3-yl)-4-Nitro-1*H*-Pyrazoles / E.E. Klen, I.L. Nikitina, F.A. Khaliullin, S.O. Shepilova, E.A. Nikitina, G.G. Gaisina, M.A. Urazbaev, A. V. Samorodov, V.N. Pavlov // *Pharm. Chem. J.* — 2023. — Vol. 57, N. 8. — P. 1202–1209.
51. Rajkumar, T. 4,5-Dihydro-1*H*-Pyrazol-1-yl Derivatives as MAO-A Inhibitors

- with Antidepressant Profile: Insilico Design and Docking / T. Rajkumar, S.V.S. Kumar, N. Srinivasan // *Sci. Technol. J.* — 2020. — Vol. 8, N. 1. — P. 42–45.
52. Design and synthesis of novel PDE4 inhibitors as potential candidates for antidepressant agents / Y. Yu, Y. Zhao, Y. Wang, X. Huang // *J. Chem. Res.* — 2023. — Vol. 47, N. 5. — P. 1–10.
53. Impurity profile study of zaleplon / C. Bharathi, K.J. Prabakar, C.S. Prasad, M.S. Kumar, S. Magesh, V.K. Handa, R. Dandala, A. Naidu // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2007. — Vol. 44, N. 1. — P. 101–109.
54. Marino, J. Celecoxib / J. Marino // *The Essence of Analgesia and Analgesics.* — Cambridge University Press, 2010 — P. 238–242.
55. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase inhibition and antitumor efficacy in human tumor xenograft mouse models / S. Yamazaki, P. Vicini, Z. Shen, H.Y. Zou, J. Lee, Q. Li, J.G. Christensen, B.J. Smith, B. Shetty // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2012. — Vol. 340, N. 3. — P. 549–557.
56. Lonazolac analogues: molecular modeling, synthesis, and in vivo anti-inflammatory activity / M.A.H. Ismail, J. Lehmann, D.A. Abou El Ella, A. Albohy, K.A.M. Abouzid // *Med. Chem. Res.* — 2009. — Vol. 18, N. 9. — P. 725–744.
57. Synthesis of some novel heterocyclic dyes derived from pyrazole derivatives / H.F. Rizk, M.A. El-Badawi, S.A. Ibrahim, M.A. El-Borai // *Arab. J. Chem.* — 2011. — Vol. 4, N. 1. — P. 37–44.
58. Synthesis, Absorption Properties and Biological Evaluation of Some Novel Disazo Dyes Derived from Pyrazole Derivatives / N. Sener, I. Sener, S. Yavuz, F. Karci // *Asian J. Chem.* — 2015. — Vol. 27, N. 8. — P. 3003–3012.
59. Rizk, H.F. Synthesis, fastness properties, color assessment and antimicrobial

- activity of some azo reactive dyes having pyrazole moiety / H.F. Rizk, S.A. Ibrahim, M.A. El-Borai // *Dye. Pigment.* — 2015. — Vol. 112. — P. 86–92.
60. Mezgebe, K. Synthesis and pharmacological activities of azo dye derivatives incorporating heterocyclic scaffolds: a review / K. Mezgebe, E. Mulugeta // *RSC Adv.* — 2022. — Vol. 12, N. 40. — P. 25932–25946.
61. A New Synthesis and Process Development of Bis(fluoroalkyl)pyrazoles As Novel Agrophores / F. Giornal, G. Landelle, N. Lui, J.-P. Vors, S. Pazenok, F.R. Leroux // *Org. Process Res. Dev.* — 2014. — Vol. 18, N. 8. — P. 1002–1009.
62. Natural products-based pesticides: Design, synthesis and pesticidal activities of novel fraxinellone derivatives containing *N*-phenylpyrazole moiety / R. Yang, T. Xu, J. Fan, Q. Zhang, M. Ding, M. Huang, L. Deng, Y. Lu, Y. Guo // *Ind. Crops Prod.* — 2018. — Vol. 117. — P. 50–57.
63. Ocansey, E. Synthesis, characterization and evaluation of bulky bis(pyrazolyl)palladium complexes in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions / E. Ocansey, J. Darkwa, B.C.E. Makhubela // *RSC Adv.* — 2018. — Vol. 8, N. 25. — P. 13826–13834.
64. A new family of ionic dinuclear strontium $(\text{imH}_2)_2[\text{Sr}_2(\text{Q})_6]$ compounds (imH = imidazole; QH = 1-phenyl-3-methyl-4-acylpyrazol-5-one) / F. Marchetti, C. Pettinari, R. Pettinari, A. Cingolani, A. Drozdov, S. Troyanov // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* — 2002. — Vol. 98, N. 13. — P. 2616–2623.
65. Novel bis(acylpyrazolonato)cadmium(II) derivatives and their reactivity toward aromatic and aliphatic N_2 -donor ligands / C. Pettinari, F. Marchetti, A. Cingolani, R. Pettinari, S.I. Troyanov, A. Drozdov // *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* — 2000. — N. 5. — P. 831–836.
66. Synthesis, spectroscopic characterization, and structural systematics of new triorganophosphinecopper(I) poly(pyrazol-1-yl)-borate complexes / M. Pellei, C. Pettinari, C. Santini, B.W. Skelton, N. Somers, A.H. White // *J. Chem. Soc.*

- Dalt. Trans. — 2000. — N. 19. — P. 3416–3424.
67. The interaction of organotin(IV) acceptors with 1,4-bis(5-hydroxy-1-phenyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)butane-1,4-dione / C. Pettinari, F. Marchetti, R. Pettinari, A. Cingolani, A. Drozdov, S. Troyanov // J. Chem. Soc. Dalt. Trans. — 2002. — N. 2. — P. 188–194.
68. Imidazole and pyrazole-based proton conducting polymers and liquids / K.D. Kreuer, A. Fuchs, M. Ise, M. Spaeth, J. Maier // Electrochim. Acta. — 1998. — Vol. 43, N. 10–11. — P. 1281–1288.
69. Al-Nakeeb, M. Synthesis, Characterization, and Study of the Anti-Inflammatory Activity of New Pyrazoline Containing Ibuprofen Derivatives / M. Al-Nakeeb, T. N-A. Omar // Iraqi J. Pharm. Sci. — 2019. — Vol. 28, N. 1. — P. 133–139.
70. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies / M.K. Elgohary, S.R. Abd El Hadi, M.F. Abo-Ashour, M.E. Abo-El Fetoh, H. Afify, H.A. Abdel-Aziz, S.M. Abou-Seri // Bioorg. Chem. — 2023. — Vol. 139.— P. 106724.
71. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of New 3,5-Disubstituted-Pyrazoline Derivatives as Potential Anti-*Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Ra Compounds / K.T. Wong, H. Osman, T. Parumasivam, U. Supratman, M.T. Che Omar, M.N. Azmi // Molecules. — 2021. — Vol. 26, N. 7. — P. 2081.
72. Ali, M.A. Synthesis, structural activity relationship and anti-tubercular activity of novel pyrazoline derivatives / M.A. Ali, M. Shaharyar, A.A. Siddiqui // Eur. J. Med. Chem. — 2007. — Vol. 42, N. 2. — P. 268–275.
73. Synthesis and antitubercular activity of substituted novel pyrazoline derivatives / M.A. Ali, M.S. Yar, M. Kumar, G.S. Pandian // Nat. Prod. Res.

— 2007. — Vol. 21, N. 7. — P. 575–579.

74. Novel 2-methyl-6-arylpyridines carrying active pharmacophore 4,5-dihydro 2-pyrazolines: synthesis, antidepressant, and anti-tuberculosis evaluation / P. V. Sowmya, B. Poojary, B.C. Revanasiddappa, M. Vijayakumar, P. Nikil, V. Kumar // Res. Chem. Intermed. — 2017. — Vol. 43, N. 12. — P. 7399–7422.
75. New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity / Z.A. Kaplancıklı, A. Özdemir, G. Turan-Zitouni, M.D. Altıntop, Ö.D. Can // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45, N. 9. — P. 4383–4387.
76. Synthesis and Evaluation of New 1,5-Diaryl-3-[4-(methyl-sulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole Derivatives as Potential Antidepressant Agents / A. Özdemir, M. Altıntop, Z. Kaplancıklı, Ö. Can, Ü. Demir Özkay, G. Turan-Zitouni // Molecules. — 2015. — Vol. 20, N. 2. — P. 2668–2684.
77. Synthesis and *in Vitro* Antitumor Activity of a Novel Series of 2-Pyrazoline Derivatives Bearing the 4-Aryloxy-7-chloroquinoline Fragment / A. Montoya, J. Quiroga, R. Abonia, M. Nogueras, J. Cobo, B. Insuasty // Molecules. — 2014. — Vol. 19, N. 11. — P. 18656–18675.
78. Synthesis of 1-Substituted 3-Aryl-5-aryl(hetaryl)-2-pyrazolines and Study of Their Antitumor Activity / B. Insuasty, L. Chamizo, J. Muñoz, A. Tigreros, J. Quiroga, R. Abonía, M. Nogueras, J. Cobo // Arch. Pharm. Life Sci. — 2012. — Vol. 345, N. 4. — P. 275–286.
79. Jainey, P.J. Antitumor, Analgesic, and Anti-inflammatory Activities of Synthesized Pyrazolines / P.J. Jainey, I.K. Bhat // J. Young Pharm. — 2012. — Vol. 4, N. 2. — P. 82–87.
80. Synthesis, Fungicidal, and Insecticidal Activities of β -Methoxyacrylate-Containing *N*-Acetyl Pyrazoline Derivatives / P.-L. Zhao, F. Wang, M.-Z. Zhang, Z.-M. Liu, W. Huang, G.-F. Yang // J. Agric. Food Chem. — 2008. — Vol. 56, N. 22. — P. 10767–10773.

81. Silver, K.S. Differential sensitivity of rat voltage-sensitive sodium channel isoforms to pyrazoline-type insecticides / K.S. Silver, D.M. Soderlund // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 214, N. 2. — P. 209–217.
82. Hussein, E.M. Regioselective synthesis and anti-inflammatory activity of novel dispiro[pyrazolidine-4,3'-pyrrolidine-2',3"-indoline]-2",3,5-triones / E.M. Hussein, M.I. Abdel-Monem // *Arkivoc.* — 2011. — Vol. 2011, N. 10. — P. 85–98.
83. Synthesis of new morpholine-connected pyrazolidine derivatives and their antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic activities / R. Surendra Kumar, M. Moydeen, S.S. Al-Deyab, A. Manilal, A. Idhayadhulla // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2017. — Vol. 27, N. 1. — P. 66–71.
84. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* anticancer activities of novel 4-substituted 1,2-bis(4-chlorophenyl)-pyrazolidine-3,5-dione derivatives / X.-Y. Zhang, Y.-F. Gu, T. Chen, D.-X. Yang, X.-X. Wang, B.-L. Jiang, K.-P. Shao, W. Zhao, C. Wang, J.-W. Wang, Q.-R. Zhang, H.-M. Liu // *Medchemcomm.* — 2015. — Vol. 6, N. 10. — P. 1781–1786.
85. Synthesis, antiamebic activity and thermal study of copper complexes of 1-formyl-2-pyrazolines / P. Singh, J.S. Negi, M.S.M. Rawat, G.J. nee Pant // *J. Therm. Anal. Calorim.* — 2013. — Vol. 111, N. 1. — P. 549–552.
86. Noe, F.F. α -Amino- β -(pyrazolyl-N) Propionic Acid: a New Amino-Acid from *Citrullus vulgaris* (Water Melon) / F.F. Noe, L. Fowden // *Nature.* — 1959. — Vol. 184, N. 4688. — P. BA69–BA70.
87. Withasomnine. A pyrazole alkaloid from *Withania somnifera* Dun. / H.-B. Schröter, D. Neumann, A.R. Katritzky, F.J. Swinbourne // *Tetrahedron.* — 1966. — Vol. 22, N. 8. — P. 2895–2897.
88. Natural and Biomimetic Antitumor Pyrazoles, A Perspective / N.E. Santos, A.R.F. Carreira, V.L.M. Silva, S.S. Braga // *Molecules.* — 2020. — Vol. 25, N. 6. — P. 1364 (1-12).

89. Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance / V. Kumar, K. Kaur, G.K. Gupta, A.K. Sharma // *Eur. J. Med. Chem.* — 2013. — Vol. 69. — P. 735–753.
90. Zhang, W. Pot, Atom, and Step Economy (PASE) Synthesis / W. Zhang, W. Yi. — Cham : Springer International Publishing, 2019. — P. 174
91. Knorr, L. Einwirkung substituierter Acetessigester auf Phenylhydrazin / L. Knorr, A. Blank // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft.* — 1884. — Vol. 17, N. 2. — P. 2049–2052.
92. 3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-5(3)-styrylpyrazoles: Synthesis and Diels–Alder Transformations / V.L.M. Silva, A.M.S. Silva, D.C.G.A. Pinto, J.A.S. Cavaleiro, J. Elguero // *European J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 2004, N. 21. — P. 4348–4356.
93. SmCl₃-Catalyzed C-Acylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Malononitrile / Q. Shen, W. Huang, J. Wang, X. Zhou // *Org. Lett.* — 2007. — Vol. 9, N. 22. — P. 4491–4494.
94. ZnO: An Ecofriendly, Green Nano-catalyst for the Synthesis of Pyrazole Derivatives under Aqueous Media / Y.R. Girish, K.S.S. Kumar, H.S. Manasa, S. Shashikanth // *J. Chinese Chem. Soc.* — 2014. — Vol. 61, N. 11. — P. 1175–1179.
95. Syntheses of 2-(trifluoromethyl)-1,3-dicarbonyl compounds through direct trifluoromethylation with CF₃I and their application to fluorinated pyrazoles syntheses / Y. Ohtsuka, D. Uraguchi, K. Yamamoto, K. Tokuhisa, T. Yamakawa // *Tetrahedron.* — 2012. — Vol. 68, N. 12. — P. 2636–2649.
96. Wang, Z.-X. Solventless syntheses of pyrazole derivatives / Z.-X. Wang, H.-L. Qin // *Green Chem.* — 2004. — Vol. 6, N. 2. — P. 90–92.
97. Norris, T. New hydroxy-pyrazoline intermediates, subtle regio-selectivity and relative reaction rate variations observed during acid catalyzed and neutral

- pyrazole cyclization / T. Norris, R. Colon-Cruz, D.H.B. Ripin // *Org. Biomol. Chem.* — 2005. — Vol. 3, N. 10. — P. 1844–1849.
98. The reaction between hydrazines and β -dicarbonyl compounds: proposal for a mechanism / S.P. Singh, D. Kumar, H. Batra, R. Naithani, I. Rozas, J. Elguero // *Can. J. Chem.* — 2000. — Vol. 78, N. 8. — P. 1109–1120.
99. Improved Regioselectivity in Pyrazole Formation through the Use of Fluorinated Alcohols as Solvents: Synthesis and Biological Activity of Fluorinated Tebufenpyrad Analogs / S. Fustero, R. Román, J.F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A.C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía // *J. Org. Chem.* — 2008. — Vol. 73, N. 9. — P. 3523–3529.
100. Zhang, S. Synthesis of α,β -unsaturated carbonyl compounds by carbonylation reactions / S. Zhang, H. Neumann, M. Beller // *Chem. Soc. Rev.* — 2020. — Vol. 49, N. 10. — P. 3187–3210.
101. Solvent-Driven Catalytic Behavior Inversion in Acetylene Carbonylation over a Heterogeneous Dual-Site Catalyst / X. Li, L. Ma, G. Long, L. Yan, X.-F. Wu, X. Song, Y. Ding // *ACS Catal.* — 2025. — Vol. 15, N. 16. — P. 14077–14086.
102. Synthesis of α,β -Unsaturated Ketones with Secondary Alcohols and Aldehydes Catalyzed by $\text{Fe}(\text{acac})_3$ / Z. Zhao, X. Yu, L. Zhu, S. Tan, W. Fu, L. Wang, Y. An // *ChemistrySelect.* — 2022. — Vol. 7, N. 34. — P. e202202093 (1–5).
103. Transition-Metal-Free α -Vinylolation of Enolizable Ketones with β -Bromostyrenes / Y. Zaid, C.D. Mboyi, M.P. Drapeau, L. Radal, F.O. Chahdi, Y.K. Rodi, T. Ollevier, M. Taillefer // *Org. Lett.* — 2019. — Vol. 21, N. 6. — P. 1564–1568.
104. A simple and efficient synthesis of pyrazoles in water / J. Wen, Y. Fu, R.-Y. Zhang, J. Zhang, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu // *Tetrahedron.* — 2011. — Vol. 67, N. 49. — P. 9618–9621.

105. Synthesis of Pyrazoles by a One-Pot Tandem Cyclization-Dehydrogenation Approach on Pd/C/K-10 Catalyst / S. Landge, A. Schmidt, V. Outerbridge, B. Török // *Synlett.* — 2007. — Vol. 2007, N. 10. — P. 1600–1604.
106. Copper triflate-mediated synthesis of 1,3,5-triarylpyrazoles in [bmim][PF₆] ionic liquid and evaluation of their anticancer activities / V.K. Rao, R. Tiwari, B.S. Chhikara, A.N. Shirazi, K. Parang, A. Kumar // *RSC Adv.* — 2013. — Vol. 3, N. 35. — P. 15396–15403.
107. Ponnala, S. Iodine-Mediated Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles, 2-Arylbenzimidazoles, and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles / S. Ponnala, D. Prasad Sahu // *Synth. Commun.* — 2006. — Vol. 36, N. 15. — P. 2189–2194.
108. Synthesis of Aminopyrazoles from α - Oxoketene *O,N*-Acetals Using Montmorillonite K-10/Ultrasound / M.E. Braibante, H.T.S. Braibante, J.K. da Roza, D.M. Henriques, L. de Carvalho Tavares // *Synthesis* — 2003. — N. 8. — P. 1160–1162.
109. Straightforward and Regiospecific Synthesis of Pyrazole-5-carboxylates from Unsymmetrical Enaminodiketones / F. Rosa, P. Machado, P. Vargas, H. Bonacorso, N. Zanatta, M. Martins // *Synlett.* — 2008. — N. 11. — P. 1673–1678.
110. Regioselective Synthesis of Polysubstituted Pyrazoles and Isoxazoles / A.R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang, M. V. Voronkov, P.J. Steel // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66, N. 20. — P. 6787–6791.
111. Bol'shedvorskaya, R.L. Advances in the Chemistry of Ethynyl Ketones / R.L. Bol'shedvorskaya, L.I. Vereshchagin // *Russ. Chem. Rev.* — 1973. — Vol. 42, N. 3. — P. 225–240.
112. Katkevich, R.I. Advances in the Synthesis of α -Ethynylcarbonyl Compounds / R.I. Katkevich, L.I. Vereshchagin // *Russ. Chem. Rev.* — 1969. — Vol. 38, N. 11. — P. 900–912.

113. A highly efficient and straightforward stereoselective synthesis of novel chiral α -acetylenic ketones / X. Serrat, G. Cabarrocas, S. Rafel, M. Ventura, A. Linden, J.M. Villalgorido // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1999. — Vol. 10, N. 17. — P. 3417–3430.
114. A Convenient Synthesis of α,β -Acetylenic Ketones / P. Li, W.M. Fong, L.C.F. Chao, S.H.C. Fung, I.D. Williams // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66, N. 11. — P. 4087–4090.
115. Nait Ajjou, A. An unprecedented highly efficient solvent-free oxidation of alkynes to α,β -acetylenic ketones with *tert*-butyl hydroperoxide catalyzed by water-soluble copper complex / A. Nait Ajjou, G. Ferguson // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47, N. 22. — P. 3719–3722.
116. Pérollier, C. Preparation of α,β -acetylenic ketones by catalytic heterogeneous oxidation of alkynes / C. Pérollier, A.B. Sorokin // *Chem. Commun.* — 2002. — Vol. 2, N. 14. — P. 1548–1549.
117. Chowdhury, C. Studies on copper(I) catalysed cross-coupling reactions: A convenient and facile method for the synthesis of diversely substituted α,β -acetylenic ketones / C. Chowdhury, N.G. Kundu // *Tetrahedron*. — 1999. — Vol. 55, N. 22. — P. 7011–7016.
118. Yadav, J.S. Elemental Iodine-Catalyzed Coupling of Alkynylsilanes with Acid Chlorides: A Facile Synthesis of α,β -Acetylenic Ketones / J.S. Yadav, B. V. Reddy, M.S. Reddy // *Synlett*. — 2003. — N. 11. — P. 1722–1724.
119. Polystyrene-Supported Zinc Bromide-Ethylenediamine Complex as a Reusable and Highly Efficient Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of α,β -Acetylenic Ketones / A. Keivanloo, M. Bakherad, B. Bahramian, M. Rahmani, S. Taheri // *Synthesis*. — 2011. — N. 02. — P. 325–329.
120. Efficient Preparation of Polyunsaturated and Functionalized Acetylenic Ketones from Alkynylmanganese Bromides / G. Cahiez, O. Gager, A. Moyeux, B. Laboue-Bertrand // *Synthesis* — 2010. — N. 24. — P. 4213–4220.

121. Mohamed Ahmed, M.S. Carbonylative Sonogashira Coupling of Terminal Alkynes with Aqueous Ammonia / M.S. Mohamed Ahmed, A. Mori // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, N. 17. — P. 3057–3060.
122. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Substituted Pyrazoles from Acetylenic Ketones and Hydrazines / B. Bishop, K. Brands, A. Gibb, D. Kennedy // *Synthesis.* — 2004. — N. 01. — P. 43–52.
123. Reactivity of Cross-Conjugated Enynones in Cyclocondensations with Hydrazines: Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines / A.A. Golovanov, I.S. Odin, D.M. Gusev, A. V. Vologzhanina, I.M. Sosnin, S.A. Grabovskiy // *J. Org. Chem.* — 2021. — Vol. 86, N. 10. — P. 7229–7241.
124. Breugst, M. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition / M. Breugst, H. Reissig // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2020. — Vol. 59, N. 30. — P. 12293–12307.
125. 1,3-Dipolar cycloaddition of diazoacetate compounds to terminal alkynes promoted by $Zn(OTf)_2$: an efficient way to the preparation of pyrazoles / S. He, L. Chen, Y.-N. Niu, L.-Y. Wu, Y.-M. Liang // *Tetrahedron Lett.* — 2009. — Vol. 50, N. 20. — P. 2443–2445.
126. Exclusive Formation of 1-Aryl-3-(5-nitro-2-furyl)-4-aryloxy pyrazoles via Regiospecific 1,3-Dipolar Cycloaddition of 3-Arylsydnone with α,β -Acetylenic Ketones / G. Rai, V.G. Puranik, B. Kalluraya, J.C. Hegde // *Synth. Commun.* — 2006. — Vol. 36, N. 9. — P. 1285–1290.
127. A facile access to 1,3,4-trisubstituted pyrazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of 3-arylsydnone with α,β -unsaturated ketones / F. Chen, F.M. Liu, H. Shi, S.L. Chen // *Monatshefte für Chemie.* — 2013. — Vol. 144, N. 6. — P. 879–884.
128. Dadiboyena, S. A novel synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles through a spiro-pyrazoline intermediate via a tandem 1,3-dipolar cycloaddition/elimination / S. Dadiboyena, E.J. Valente, A.T. Hamme //

- Tetrahedron Lett. — 2009. — Vol. 50, N. 3. — P. 291–294.
129. Synthesis of 3,5-Diphenyl-1H-Pyrazoles / B.A. Bhat, S.C. Puri, M.A. Qurishi, K.L. Dhar, G.N. Qazi // Synth. Commun. — 2005. — Vol. 35, N. 8. — P. 1135–1142.
130. Huang, Y.R. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Triaryl-4-alkylpyrazoles: Novel Ligands for the Estrogen Receptor / Y.R. Huang, J.A. Katzenellenbogen // Org. Lett. — 2000. — Vol. 2, N. 18. — P. 2833–2836.
131. Waldo, J.P. Room Temperature ICl-Induced Dehydration/Iodination of 1-Acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. A Selective Route to Substituted 1-Acyl-4-iodo-1*H*-pyrazoles / J.P. Waldo, S. Mehta, R.C. Larock // J. Org. Chem. — 2008. — Vol. 73, N. 17. — P. 6666–6670.
132. Recent advances in the synthesis of pyrazoline derivatives from chalcones as potent pharmacological agents: A comprehensive review / C. Shekhar Yadav, I. Azad, A. Rahman Khan, M. Nasibullah, N. Ahmad, D. Hansda, S. Nusrat Ali, K. Shrivastav, M. Akil, M.B. Lohani // Results Chem. — 2024. — Vol. 7, N. 5. — P. 101326 (1-30).
133. *N*-Trifluoroacetylated pyrazolines: Synthesis, characterization and antimicrobial studies / M. Asad, M.N. Arshad, M. Oves, M. Khalid, S.A. Khan, A.M. Asiri, M. Rehan, H. Dzudzevic-Cancar // Bioorg. Chem. — 2020. — Vol. 99 — P. 103842 (1-8).
134. Synthesis and biological evaluation of 3,5-substituted pyrazoles as possible antibacterial agents / M. Payne, A.L. Bottomley, A. Och, A.P. Asmara, E.J. Harry, A.T. Ung // Bioorg. Med. Chem. — 2020. — Vol. 48 — P. 116401 (1-8).
135. Synthesis and characterization of 1-formyl-3-phenyl-5-aryl-2-pyrazolines / A. Sid, K. Lamara, M. Mokhtari, N. Ziani, P. Mosset // Eur. J. Chem. — 2011. — Vol. 2, N. 3. — P. 311–313.

136. Zangade, S. Irradiation of tungsten light: A useful energy source for synthesis of 4,5-dihydro-pyrazole-1-carbaldehyde derivatives / S. Zangade // *Orbital*. — 2017. — Vol. 9, N. 4. — P. 315–317.
137. Трофимов, Б.А. Реакции ацетилена в суперосновных средах / Б.А. Трофимов // *Фундаментальные исследования. Химические науки* — 1977. — С. 174–178.
138. Трофимов, Б.А. Суперосновные катализаторы и реагенты: концепция, применение, перспективы / Б.А. Трофимов // *Современные проблемы органической химии*. — 2004. — № 14. — С. 131–175.
139. Gnatovsky, G.R. The addition of ethylhydrazine to α,β - and β,γ -unsaturated ketones: a quantum-chemical modeling / G.R. Gnatovsky, V.B. Orel, N.M. Vitkovskaya // *J. Phys. Conf. Ser.* — 2021. — Vol. 1847, N. 1. — P. 012052 (1-8).
140. Mechanistic Study on the Knorr Pyrazole Synthesis-Thioester Generation Reaction / Y. Du, Y. Xu, C. Qi, C. Wang // *Tetrahedron Lett.* — 2019. — Vol. 60, N. 30. — P. 1999–2004.
141. Study on the synthesis mechanism of pyrazoles via [3+2] cycloaddition reaction of diazocarbonyl compounds with enones without leaving groups / G. Feng, J. Meng, S. Xu, C. Wang, X. Yao, X. Nie // *J. Phys. Org. Chem.* — 2024. — Vol. 37, N. 3. — P. e4591 (1–8).
142. Lu, T. Atomic dipole moment corrected Hirshfeld population method / T. Lu, F. Chen // *J. Theor. Comput. Chem.* — 2012. — Vol. 11, N. 1. — P. 163–183.
143. Bobkov, A.S. Cascade Assembly of 4,5,6,7-Tetrahydroindole from Cyclohexanone Oxime and Acetylene in the KOH/DMSO Superbase Medium: A Quantum Chemical Study / A.S. Bobkov, N.M. Vitkovskaya, B.A. Trofimov // *J. Org. Chem.* — 2020. — Vol. 85, N. 10. — P. 6463–6470.
144. Self-Assembly of *N*-Phenyl-2,5-dimethylpyrrole from Acetylene and Aniline

- in KOH/DMSO and KO^tBu/DMSO Superbase Systems: A Quantum-Chemical Insight / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, D.Z. Absalyamov, B.A. Trofimov // *J. Org. Chem.* — 2020. — Vol. 85, N. 16. — P. 10617–10627.
145. Quantum-Chemical Study of the Assembly Mechanism of 1-Pyrrolines from *N*-Benzylaldimines and Arylacetylenes in KO^tBu/DMSO Superbasic Medium / V.B. Orel, A.A. Zubarev, I.A. Bidusenko, I.A. Ushakov, N.M. Vitkovskaya // *J. Org. Chem.* — 2023. — Vol. 88, N. 11. — P. 7058–7069.
146. Kobychiev, V.B. A one-pot assembly of Δ^2 -isoxazolines from ketones, aryl acetylenes and hydroxylamine: Revisiting the mechanism in terms of quantum chemistry / V.B. Kobychiev, A.G. Pradedova, B.A. Trofimov // *J. Mol. Struct.* — 2021. — Vol. 1246. — P. 131185 (1-11).
147. Kirkwood, J.G. Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions / J.G. Kirkwood // *J. Chem. Phys.* — 1934. — Vol. 2, N. 7. — P. 351–361.
148. Tomasi, J. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level / J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* — 1999. — Vol. 464, N. 1–3. — P. 211–226.
149. Tomasi, J. Quantum mechanical continuum solvation models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* — 2005. — Vol. 105, N. 8. — P. 2999–3093.
150. Pliego, J.R. Parametrization of the PCM model for calculating solvation free energy of anions in dimethyl sulfoxide solutions / J.R. Pliego, J.M. Riveros // *Chem. Phys. Lett.* — 2002. — Vol. 355, N. 5–6. — P. 543–546.
151. Khursan, S.L. The pK_a theoretical estimation of C—H, N—H, O—H and S—H acids in dimethylsulfoxide solution / S.L. Khursan, M.Y. Ovchinnikov // *J. Phys. Org. Chem.* — 2014. — Vol. 27, N. 12. — P. 926–934.

152. Kobychев, V.B. Choosing a solvation model for simulating reactions in KOH(KOBu^t)/DMSO superbasic media / V.B. Kobychев // J. Phys. Conf. Ser. — 2021. — Vol. 1847, N. 1. — P. 012054 (1-8).
153. Methanol vinylation mechanism in the KOH/DMSO/CH₃OH/C₂H₂ system / N.M. Vitkovskaya, E.Y. Larionova, V.B. Kobychев, N.V. Kaempf, B.A. Trofimov // Int. J. Quantum Chem. — 2011. — Vol. 111, N. 11. — P. 2519–2524.
154. Exploring acetylene chemistry in superbasic media: A theoretical study of the effect of water on vinylation and ethynylation reactions with acetylene in KOH/DMSO and NaOH/DMSO systems / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychев, A.S. Bobkov, E.Y. Larionova, B.A. Trofimov // J. Phys. Org. Chem. — 2017. — Vol. 30, N. 8. — P. e3669 (1-11).
155. Transition-Metal-Free C-Vinylation of Ketones with Acetylenes: A Quantum-Chemical Rationalization of Similarities and Differences in Catalysis by Superbases MOH/DMSO and *t*BuOM/DMSO (M = Na, K) / V.B. Orel, N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychев, B.A. Trofimov // J. Org. Chem. — 2018. — Vol. 83, N. 7. — P. 3719–3726.
156. Quantum-chemical models of KOH(KOBu^t)/DMSO superbasic systems and mechanisms of base-promoted acetylene reactions / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychев, A.S. Bobkov, D.Z. Absalyamov, B.A. Trofimov // Int. J. Quantum Chem. — 2020. — Vol. 120, N. 9. — P. e26158 (1–12).
157. Alkyl and aryl ketone reactions with phenylacetylene promoted by KOH—DMSO superbase: a quantum chemical study / V.B. Kobychев, N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // Russ. Chem. Bull. — 2015. — Vol. 64, N. 3. — P. 518–524.
158. Theoretical evaluation of some interactions in the system of acetylene-alkali metal hydroxide-DMSO / N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychев, E.Y. Larionova, I.L. Zaitseva, B.A. Trofimov // J. Struct. Chem. — 2009. — Vol.

- 50, N. 1. — P. 18–26.
159. Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry / M. Bursch, J. Mewes, A. Hansen, S. Grimme // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2022. — Vol. 61, N. 42. — P. e202205735 (1–27).
160. McLoughlin, C. Azines: conjugation stoppers or conjugation switches / C. McLoughlin, J.A.C. Clyburne, N. Weinberg // *J. Mater. Chem.* — 2007. — Vol. 17, N. 40. — P. 4304–4308.
161. Density functional theory study of the structure–antioxidant activity of polyphenolic deoxybenzoins / Y. Xue, Y. Zheng, L. An, Y. Dou, Y. Liu // *Food Chem.* — 2014. — Vol. 151. — P. 198–206.
162. Quantum chemical calculations of ^{31}P NMR chemical shifts: scopes and limitations / S.K. Latypov, F.M. Polyancev, D.G. Yakhvarov, O.G. Sinyashin // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2015. — Vol. 17, N. 10. — P. 6976–6987.
163. Becke, A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A.D. Becke // *Phys. Rev. A.* — 1988. — Vol. 38, N. 6. — P. 3098–3100.
164. Grimme, S. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation / S. Grimme // *J. Chem. Phys.* — 2006. — Vol. 124, N. 3. — P. 034108.
165. Head-Gordon, M. MP2 energy evaluation by direct methods / M. Head-Gordon, J.A. Pople, M.J. Frisch // *Chem. Phys. Lett.* — 1988. — Vol. 153, N. 6. — P. 503–506.
166. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // *Phys. Rev. B.* — 1988. — Vol. 37, N. 2. — P. 785–789.
167. Foresman, J.B. Exploring chemistry with electronic structure methods. / J.B. Foresman, E. Frisch. — 2-nd ed. — Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc., 1996. —

- P. 302.
168. Lee, S.Y. Molecular Structures and Vibrational Spectra of Pyrrole and Carbazole by Density Functional Theory and Conventional *ab Initio* Calculations / S.Y. Lee, B.H. Boo // *J. Phys. Chem.* — 1996. — Vol. 100, N. 37. — P. 15073–15078.
 169. Zhang, Q. *Ab Initio* and Density Functional Theory Studies of Proton Transfer Reactions in Multiple Hydrogen Bond Systems / Q. Zhang, R. Bell, T.N. Truong // *J. Phys. Chem.* — 1995. — Vol. 99, N. 2. — P. 592–599.
 170. Chai, J. Da Seeking for reliable double-hybrid density functionals without fitting parameters: The PBE0-2 functional / J. Da Chai, S.P. Mao // *Chem. Phys. Lett.* — 2012. — Vol. 538. — P. 121–125.
 171. Quantification and Theoretical Analysis of the Electrophilicities of Michael Acceptors / D.S. Allgäuer, H. Jangra, H. Asahara, Z. Li, Q. Chen, H. Zipse, A.R. Ofial, H. Mayr // *J. Am. Chem. Soc.* — 2017. — Vol. 139, N. 38. — P. 13318–13329.
 172. Denis, P.A. Coupled cluster, B2PLYP and M06-2X investigation of the thermochemistry of five-membered nitrogen containing heterocycles, furan, and thiophene / P.A. Denis // *Theor. Chem. Acc.* — 2011. — Vol. 129, N. 2. — P. 219–227.
 173. Pérez-Jordá, J. A density-functional study of van der Waals forces: rare gas diatomics / J. Pérez-Jordá, A.D. Becke // *Chem. Phys. Lett.* — 1995. — Vol. 233, N. 1–2. — P. 134–137.
 174. Kristyán, S. Can (semi)local density functional theory account for the London dispersion forces? / S. Kristyán, P. Pulay // *Chem. Phys. Lett.* — 1994. — Vol. 229, N. 3. — P. 175–180.
 175. Grimme, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction / S. Grimme // *J. Comput. Chem.* — 2006. —

Vol. 27, N. 15. — P. 1787–1799.

176. Two classes of heterocycles—6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes and cyclopentenols from the same reagents: A quantum-chemical comparison of mechanism / N.M. Vitkovskaya, V.B. Orel, V.B. Kobychiev, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *Int. J. Quantum Chem.* — 2018. — Vol. 118, N. 18. — P. e25689.
177. Pracht, P. Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods / P. Pracht, F. Bohle, S. Grimme // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2020. — Vol. 22, N. 14. — P. 7169–7192.
178. Following steepest descent reaction paths. The use of higher energy derivatives with ab initio electronic structure methods / M. Page, C. Doubleday, J.W. McIver, A.D. Becke, J. Da Chai, S.P. Mao, S. Grimme // *J. Chem. Phys.* — 1990. — Vol. 93, N. 8. — P. 5634–5642.
179. Wertz, D.H. Relationship between the gas-phase entropies of molecules and their entropies of solvation in water and 1-octanol / D.H. Wertz // *J. Am. Chem. Soc.* — 1980. — Vol. 102, N. 16. — P. 5316–5322.
180. Cooper, J. A Density Functional Study of S_N2 Substitution at Square-Planar Platinum(II) Complexes / J. Cooper, T. Ziegler // *Inorg. Chem.* — 2002. — Vol. 41, N. 25. — P. 6614–6622.
181. Nucleophilic Addition of Ketones To Acetylenes and Allenes: A Quantum-Chemical Insight / N.M. Vitkovskaya, V.B. Kobychiev, A.S. Bobkov, V.B. Orel, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *J. Org. Chem.* — 2017. — Vol. 82, N. 23. — P. 12467–12476.
182. Abramenzov, A.V. Kinet for Windows version 0.8 / A.V. Abramenzov. — , 2012.
183. Comparative analysis of crystal structures of *E,E*-configured *para*-substituted acetophenone azines with halogen, oxygen, nitrogen and carbon functional

- groups / R. Glaser, G.S. Chen, M. Anthamatten, C.L. Barnes // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* — 1995. — N. 7. — P. 1449–1458.
184. Electroörganic Preparations. VI. Reduction of Compounds Containing the Azomethine Group / H. Lund, A. Sundholm, A. Magnéli, B. Högberg, P. Kneip, H. Palmstierna // *Acta Chem. Scand.* — 1959. — Vol. 13. — P. 249–267.
185. Zuman, P. Lack of delocalization in compounds with the grouping C=N–N=C / P. Zuman, J. Ludvík // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, N. 41. — P. 7851–7853.
186. Sauro, V.A. Evaluation of the Extent of Conjugation in Symmetrical and Asymmetrical Aryl-Substituted Acetophenone Azines Using Electrochemical Methods / V.A. Sauro, M.S. Workentin // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66, N. 3. — P. 831–838.
187. Azines possessing strong push–pull donors/acceptors / D.D. Choytun, L.D. Langlois, T.P. Johansson, C.L.B. Macdonald, G.W. Leach, N. Weinberg, J.A.C. Clyburne // *Chem. Commun.* — 2004. — Vol. 10, N. 16. — P. 1842–1843.
188. Azines: Synthesis, structure, electronic structure and their applications / S.S. Chourasiya, D. Kathuria, A.A. Wani, P. V. Bharatam // *Org. Biomol. Chem.* — 2019. — Vol. 17, N. 37. — P. 8486–8521.
189. Orel, V.B. Hydrazine complexes with formic acid formed in the N₂H₄—HCOOH—HCOO[−] system in the presence of KOBu^t—DMSO superbase: a quantum chemical study / V.B. Orel, G.R. Gnatovskiy, N.M. Vitkovskaya // *Russ. Chem. Bull.* — 2024. — Vol. 73, N. 8. — P. 2191–2198.
190. Orel, V.B. Quantum-Chemical Modeling of One-Pot Assembly of 1-Formyl-2-Pyrazolines from Alkylaryl Ketones, Arylacetylenes, Hydrazine, and Formic Acid / V.B. Orel, G.R. Gnatovskiy, N.M. Vitkovskaya // *Asian J. Org. Chem.* — 2025. — Vol. 14, N. 8. — P. e00805 (1-12).

191. Aldol Condensation *Versus* Superbase-Catalyzed Addition of Ketones to Acetylenes: A Quantum-Chemical and Experimental Study / V.B. Orel, N.M. Vitkovskaya, A.S. Bobkov, N.V. Semenova, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *J. Org. Chem.* — 2021. — Vol. 86, N. 11. — P. 7439–7449.
192. Quantum chemical comparison of ethynylation and C-vinylation routes in superbase catalyzed reaction of acetylenes with imines / V.B. Orel, N.M. Vitkovskaya, D.Z. Absalyamov, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* — 2019. — Vol. 29, N. 6. — P. 622–624.
193. The Mechanism of Pyrazoles Formation From Arylaldazines and Arylacetylenes in the NaOBu^t/DMSO Superbasic Medium: A Quantum-Chemical Study / V.B. Orel, G.R. Gnatovskiy, N.M. Vitkovskaya, I.A. Bidusenko // *Asian J. Org. Chem.* — 2026. — Vol. 15, N. 3. — P. e70364 (1–14).
194. A Quantum-Chemical Study of the Mechanism of 1-Azadienes Formation from Aldimines and Arylacetylenes in the KO^tBu/DMSO Superbasic Medium / V.B. Orel, A.A. Zubarev, N.M. Vitkovskaya, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // *Asian J. Org. Chem.* — 2024. — Vol. 13, N. 9. — P. e202400218 (1-7).
195. Synthesis and Thermal Stability of *O*-Vinylketoximes / B.A. Trofimov, A.I. Mikhaleva, A.M. Vasil'tsov, E.Y. Schmidt, O.A. Tarasova, L. V. Morozova, L.N. Sobenina, T. Preiss, J. Henkelmann // *Synthesis.* — 2000. — N. 08. — P. 1125–1132.
196. A Novel Facile Synthesis of 2,5-Di- and 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles / B.A. Trofimov, O.A. Tarasova, A.I. Mikhaleva, N.A. Kalinina, L.M. Sinegovskaya, J. Henkelmann // *Synthesis.* — 2000. — N. 11. — P. 1585–1590.