

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Иркутск – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный университет» и федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель: **Орел Владимир Борисович**
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Хурсан Сергей Леонидович**
доктор химических наук, профессор
Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией химической физики

Киселев Виталий Георгиевич
кандидат физико-математических наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории квантовой химии и компьютерного моделирования

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «07» октября 2026 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 24.2.306.04 при Иркутском государственном университете по адресу: 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126, химический факультет ИГУ, ауд. 430.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Иркутского государственного университета: www.isu.ru

Отзыв на автореферат (1 экземпляр) с подписью составителя, заверенный печатью организации, просим направлять на имя секретаря диссертационного совета по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 1, ИГУ, химический факультет.

Автореферат разослан «__» июля 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 24.2.306.04, канд. хим. наук, доцент



А. А. Курохтина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 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 каскадных сборок *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 также 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 механизмические 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 $KOBu^t/DMSO$;
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», выполняемого 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 части 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 $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ 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 $5\text{DMSO}\cdot\text{K}^+\text{HCOO}^-$ в системе $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{K}^+\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$. 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 $\text{NaO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$. 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 $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ 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 $\text{NaO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ 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 «Open science 2024» (13-15 ноября 2024 г., Гатчина).

Достоверность результатов работы также 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.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко обоснована актуальность работы и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Показаны научная новизна и теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава содержит обзор о практической значимости производных пиразола, современных подходах к синтезу пиразолов и 2-пиразолинов, синтезах пиразолов и 2-пиразолинов из кетонов, ацетиленов, гидразина и его производных в суперосновных средах. Особое внимание уделяется текущему состоянию теоретических исследований механизмов сборок пиразолов и 2-пиразолинов, а также других азотсодержащих гетероциклов.

Во **второй главе** приведены методические аспекты квантовохимического моделирования механизмов реакций, проводимых в суперосновных средах.

В **разделах 2.1 и 2.2** подробно рассмотрены особенности учёта влияния растворителя и суперосновности среды MOR/DMSO ($M = \text{Na}, \text{K}$; $R = \text{H}, \text{Bu}^t$), которые возникают при квантовохимическом моделировании реакций в суперосновных средах.

В **разделах 2.3 и 2.4** обоснован выбор комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* для исследования сборок пиразолов и 2-пиразолинов, проводимых в суперосновных средах, на основе реакций ацетиленов, кетонов и производных гидразина.

В **разделе 2.5** описана методика расчётов, используемая в данной диссертационной работе.

В **разделе 2.6** представлен обзор особенностей структуры бензальдазина.

Третья глава посвящена результатам исследования механизма образования 5-бензил-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карбальдегида (далее 1-формил-2-пиразолин) из фенилацетилена, ацетофенона, гидразина и муравьиной кислоты в рамках комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* + IEFPCM (B3LYP/6-31+G*) [31, 32].

Раздел 3.1 содержит описание механизма образования *E*-изомера 1,4-дифенилбута-1,3-диен-1-олята по реакции *C*-винилирования ацетофенона фенилацетиленом в суперосновной среде $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$ (первый этап синтеза). На первой стадии данного превращения происходит

нуклеофильное присоединение карбаниона ацетофенона **1** по тройной связи фенилацетилену **2** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.1$ ккал/моль (Рисунок 1). В результате образуется анион β,γ -ненасыщенного кетона **3** с повышением энергии системы на $\Delta G = 4.3$ ккал/моль относительно суммы энергий реагентов **1** и **2**. Далее анион **3** претерпевает безбарьерные прототропные перегруппировки: (i) протонирование аниона **3** молекулой HOBu^t с образованием β,γ -ненасыщенного кетона **4** и аниона $^-\text{OBu}^t$ ($\Delta G = -16.8$ ккал/моль относительно **1**, **2** и HOBu^t) и (ii) депротонирование α - CH_2 группы кетона **4** под действием аниона $^-\text{OBu}^t$ с образованием устойчивого комплекса 1*Z*,3*Z*-диенолята с HOBu^t **5** ($\Delta G = -20.7$ ккал/моль относительно **4**).

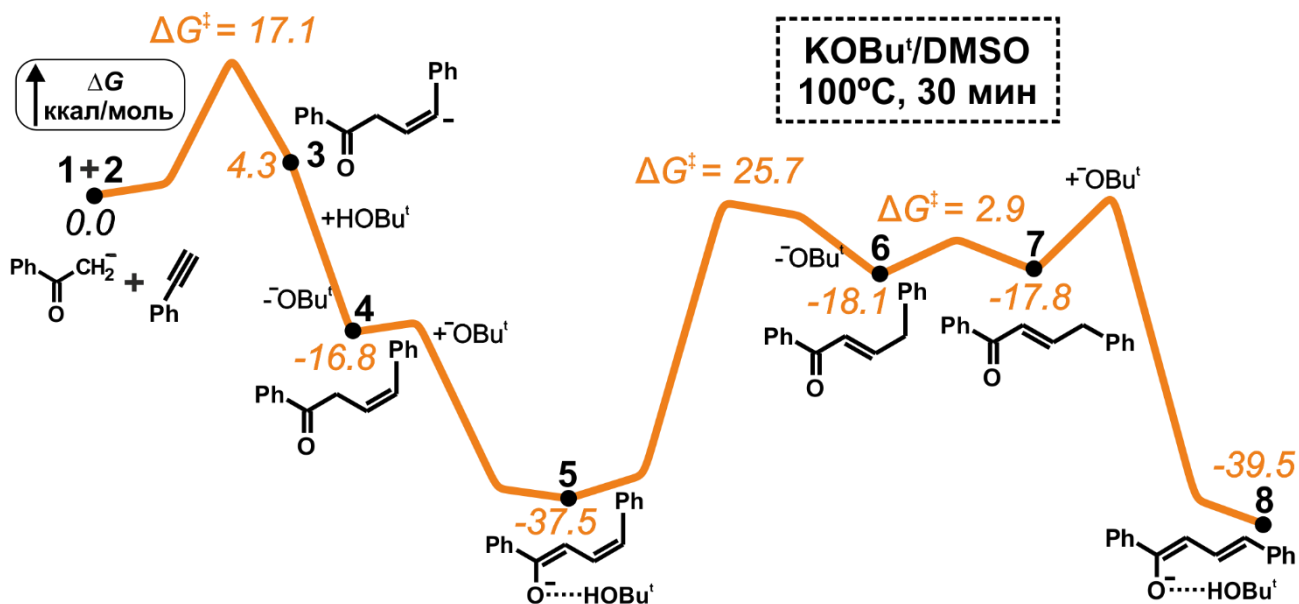


Рисунок 1 – Схематичное представление реакционного профиля *C*-винилирования карбаниона ацетофенона с последующей *Z*–*E*-изомеризацией 1*Z*,3*Z*-диенолята. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

В дальнейшем осуществляется *Z*–*E*-изомеризация 1*Z*,3*Z*- в 1*Z*,3*E*-диенолят через образование промежуточного α,β -ненасыщенного кетона. На первой стадии *Z*–*E*-изомеризации происходит протонирование молекулой HOBu^t γ -атома углерода 1*Z*,3*Z*-диенолята в комплексе **5** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 25.7$ ккал/моль, что приводит к образованию α,β -ненасыщенного кетона **6** и аниона $^-\text{OBu}^t$ с повышением энергии системы на $\Delta G = 19.4$ ккал/моль относительно **5** (Рисунок 1). После чего в нейтральном *SP*-кетоне **6** происходит *SP*/*AC*-конформационное превращение в *AC*-кетон **7** ($\Delta G = 0.3$ ккал/моль относительно **6**) с небольшим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 2.9$ ккал/моль. На завершающем этапе *Z*–*E*-изомеризации *AC*-кетон **7** при взаимодействии с анионом $^-\text{OBu}^t$ депротонируется в γ -положении с образованием комплекса 1*Z*,3*E*-диенолята и HOBu^t **8**, который оказывается более устойчивым относительно комплекса 1*Z*,3*Z*-диенолята **5** на $\Delta G = 2.0$ ккал/моль. Лимитирующей стадией образования 1*Z*,3*E*-диенолята **8** является *Z*–*E*-изомеризация 1*Z*,3*Z*-диенолята с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 25.7$ ккал/моль. Данный активационный барьер преодолим в условиях эксперимента (100°C , 30 мин) и, с учетом

термодинамической предпочтительности 1*Z*,3*E*-диенолята, в смеси преобладает *E*-форма, что согласуется с экспериментальными данными [20].

Раздел 3.2 содержит результаты исследования механизма образования β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов при добавлении к 1*Z*,3*E*-диеноляту эквивольного по отношению к диенолят-иону количества муравьиной кислоты (HCOOH) [20]. Показано, что при взаимодействии комплекса 1*Z*,3*E*-диенолята **8** с муравьиной кислотой происходит протонирование α -атома ($\Delta G^\ddagger = 2.0$ ккал/моль) или γ -атома ($\Delta G^\ddagger = 5.2$ ккал/моль) углерода диенолята молекулой кислоты (Схема 1). В результате образуются соответствующие β,γ - или α,β -ненасыщенные кетоны (**9a** и **9b**) с понижением энергии системы до $\Delta G_{9a} = -15.3$ ккал/моль и $\Delta G_{9b} = -14.9$ ккал/моль. Энергия активации изомеризации между кетонами **9a** и **9b** не превышает 19.4 ккал/моль и оказывается преодолимой при комнатной температуре. На первом этапе синтеза образуется равновесная смесь ненасыщенных кетонов **9a** и **9b**.

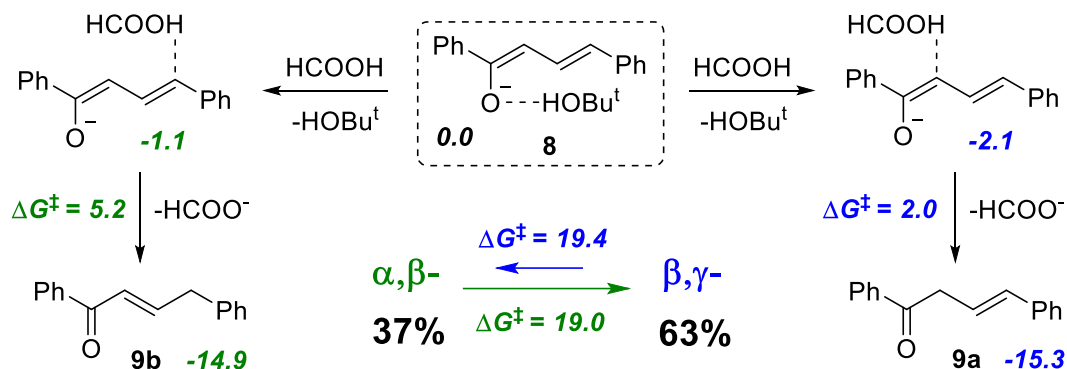


Схема 1 – Механизм образования β,γ - **9a** и α,β -ненасыщенных кетонов **9b** при нейтрализации комплекса 1*Z*,3*E*-диенолята **8** молекулой HCOOH. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

В **разделе 3.3** изложены результаты исследования образования комплексов в среде $N_2H_4/HCOOH/K^+HCOO^-/DMSO$ с участием гидразина, муравьиной кислоты и свободного формиат-иона, а также комплекса формиата калия с его ближайшим сольватным окружением. Показано, что в системе $N_2H_4/HCOOH/HCOO^-$ наиболее устойчивым является комплекс $[N_2H_6(HCOO)_3]^-$ **10** ($\Delta G = -17.1$ ккал/моль относительно изолированных реагентов), в котором гидразин находится в дважды протонированной форме (катиона гидразиния 2+, $N_2H_6^{2+}$) в окружении трёх формиат-ионов (Рисунок 2). Показано, что дальнейшее добавление к комплексу **10** дополнительных молекул муравьиной кислоты приводит к уменьшению свободной энергии системы за счёт образования водородных связей, однако исходная структура $[N_2H_6(HCOO)_3]^-$ изменяется незначительно. Также незначительно меняется структура анионной подсистемы $[N_2H_6(HCOO)_3]^-$ при учете формиата калия с ближайшим сольватным окружением – в этом случае образуется комплекс $5DMSO \cdot K^+[N_2H_6(HCOO)_3]^-$ **11** (Рисунок 2).

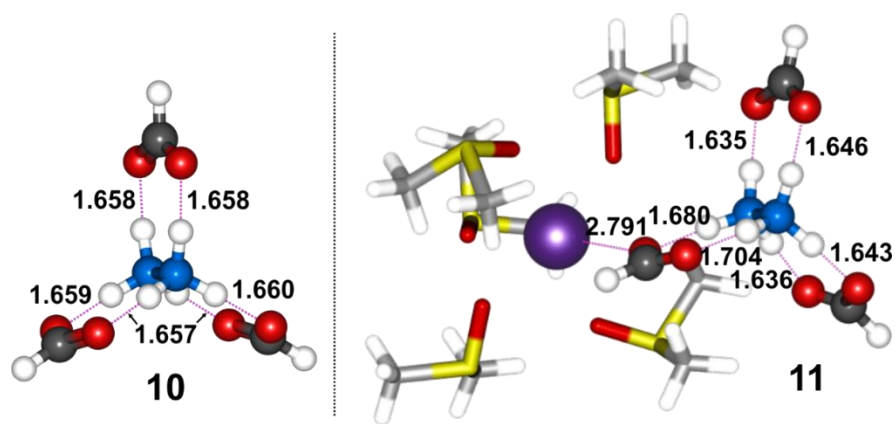


Рисунок 2 – Структуры комплексов $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ **10** и $5\text{DMSO} \cdot \text{K}^+[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ **11**

Таким образом, учёт дополнительных молекул кислоты и включение катиона калия с ближайшим сольватным окружением существенно не меняют структуру анионной подсистемы $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$, что позволяет при моделировании реакций в системе $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{K}^+\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$ ограничиться анионным комплексом $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ **10**, который может выступать в качестве формирующего и гидразинирующего агента.

В разделе 3.4 рассмотрены четыре конкурирующие реакции, возникающие в рамках второго этапа синтеза при взаимодействии β,γ - **9a** и α,β -ненасыщенных кетонов **9b** с комплексом $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ **10**. Общие схемы конкурирующих реакций (1-4) с их результирующими активационными барьерами и термодинамическими параметрами представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Активационные барьеры^a ($\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) на пути конкурирующих реакций 1-4 и энергии образования (ΔG , ккал/моль) промежуточных продуктов **12a**, **12b**, **13b** и **14**

Реакция			$\Delta G^\ddagger$, ккал/моль	ΔG , ккал/моль
1	$[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ 10 + 9a $\rightleftharpoons$ 12a $-2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ $-\text{H}_2\text{O}$		21.7	-1.8
2	$[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ 10 + 9b $\rightleftharpoons$ 12b $-2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$ $-\text{H}_2\text{O}$		24.7	-0.9
3	$[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ 10 + 9b $\rightleftharpoons$ 13b $-2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$		18.0	-0.7
4	$[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^-$ 10 $\rightleftharpoons$ 14 $-\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$		24.3	-0.9

^a – указан результирующий барьер последовательных эндозергических стадий

1. Присоединение гидразина в комплексе 10 по C=O связи β,γ -ненасыщенного кетона 9a. Механизм данного превращения состоит из следующих ключевых стадий (Схема 2, синий цвет): (i) депротонирование

формиат-ионом одной из NH_3^+ -групп катиона гидразиния в комплексе $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^+$ ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль), (ii) одновременное протонирование молекулой HCOOH карбонильного кислорода кетона и нуклеофильной атаки свободного атома азота гидразина по углероду карбонильной группы ($\Delta G^\ddagger = 13.9$ ккал/моль), (iii) депротонирование NH_2^+ -группы формиат-ионом ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль), (iv) протонирование кислорода гидроксильной группы молекулой HCOOH с последующим элиминированием молекулы воды ($\Delta G^\ddagger = 21.7$ ккал/моль), (v) перенос протона $=\text{NH}^+$ -группы на кислород формиат-иона ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль). В результате образуется β,γ -ненасыщенный гидразон **12a** с понижением энергии системы на $\Delta G_{12a} = -1.8$ ккал/моль относительно **10** и **9a**. Результирующий активационный барьер на пути образования **12a** составляет $\Delta G^\ddagger = 21.7$ ккал/моль.

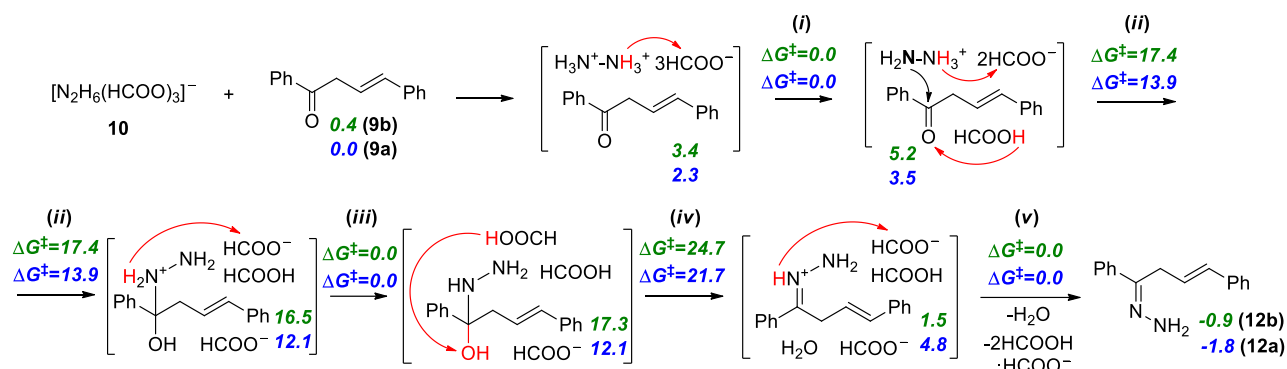


Схема 2 – Механизм присоединения гидразина в комплексе **10** по $\text{C}=\text{O}$ связи β,γ -ненасыщенного кетона **9a** (синий цвет) и α,β -ненасыщенного кетона **9b** (зеленый цвет). Превращения с **9a** и **9b** аналогичны, поэтому схема реакции представлена только для **9a**. Красными стрелками указаны переносы протонов. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

2. Присоединение гидразина в комплексе **10 по $\text{C}=\text{O}$ связи α,β -ненасыщенного кетона **9b**.** Механизм присоединения гидразина по $\text{C}=\text{O}$ группе α,β -ненасыщенного кетона аналогичен механизму с β,γ -ненасыщенным кетоном, который представлен на схеме 2. В данном случае образуется α,β -ненасыщенный гидразон (**12b**) с понижением энергии системы на $\Delta G_{11b} = -0.9$ ккал/моль относительно **10** и **9a**, а результирующий активационный барьер образования **11b** составляет $\Delta G^\ddagger = 24.7$ ккал/моль (Схема 2, зелёный цвет).

3. Присоединение гидразина в комплексе **10 по $\text{C}=\text{C}$ связи α,β -ненасыщенного кетона **9b**.** Помимо карбонильной группы α,β -ненасыщенный кетон содержит в своей структуре ещё один электрофильный центр – активированный β -углерод двойной $\text{C}=\text{C}$ связи. Механизм присоединения гидразина по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи α,β -ненасыщенного кетона включает стадии (Схема 3): (i) перенос протона от NH_3^+ -группы катиона гидразиния на формиат-ион в комплексе $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^+$ ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль), (ii) присоединение гидразина свободным атомом азота по β -углероду кетона ($\Delta G^\ddagger = 18.0$ ккал/моль), (iii) перенос протона от NH_2^+ -группы на формиат-ион ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль), (iv) перенос протона от молекулы HCOOH на α -карбанион кетона ($\Delta G^\ddagger = 8.9$ ккал/моль), (v) перенос протона NH_3^+ -группы на кислород

формиат-иона ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль). В результате происходит образование β -гидразинил кетона **13b** с понижением энергии системы на $\Delta G_{13b} = -0.7$ ккал/моль относительно **10** и **9a**. Результирующий активационный барьер образования **13b** составляет $\Delta G^\ddagger = 18.0$ ккал/моль.

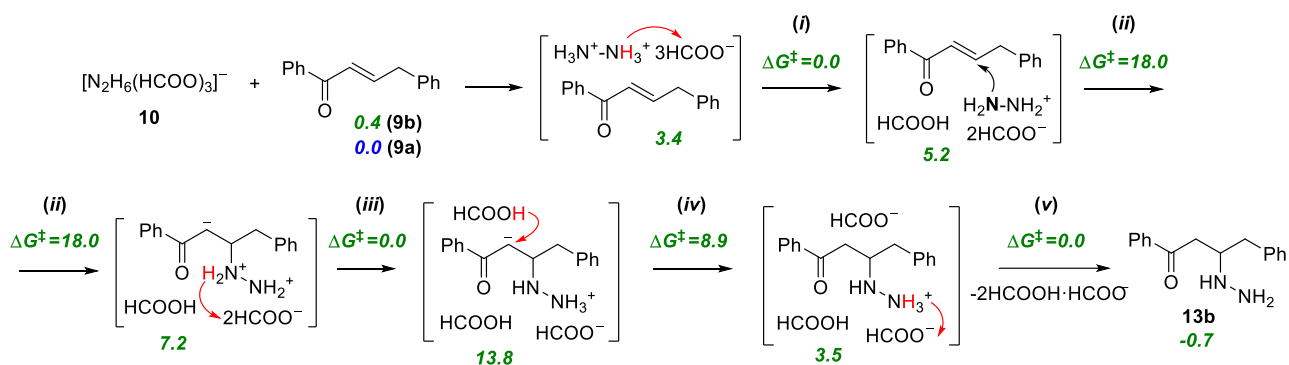


Схема 3 – Механизм присоединения гидразина в комплексе **10** по C=C связи α,β -ненасыщенного кетона **9b**. Красными стрелками указаны переносы протонов. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

4. Формилирование гидразина в комплексе 10 осуществляется в несколько стадий (Схема 4): (i) одновременное нуклеофильное присоединение гидразина по карбонильной группе HCOOH и протонирование кислорода C=O группы другой молекулой HCOOH ($\Delta G^\ddagger = 20.7$ ккал/моль), (ii) депротонирование NH_2^+ -группы формиат-ионом ($\Delta G^\ddagger = 0.0$ ккал/моль) и (iii) элиминирование молекулы воды ($\Delta G^\ddagger = 24.3$ ккал/моль). В результате образуется формилгидразин **14** с понижением энергии системы на $\Delta G_{14} = -0.9$ ккал/моль относительно **10**. Результирующий активационный барьер образования **14** составляет $\Delta G^\ddagger = 24.3$ ккал/моль.

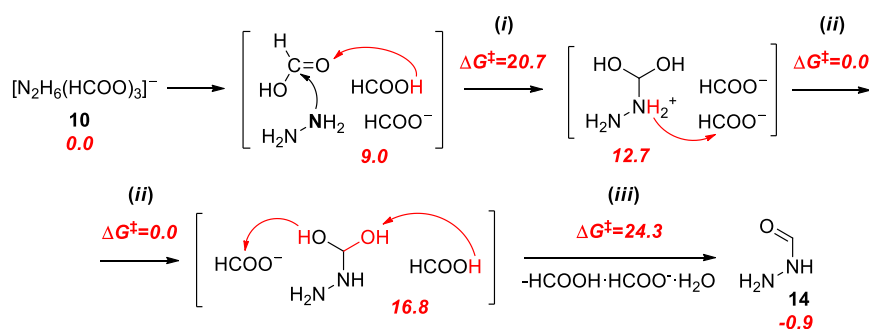


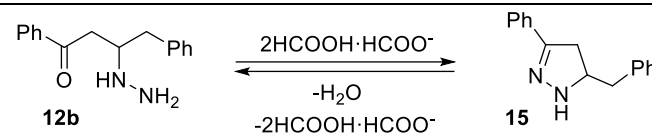
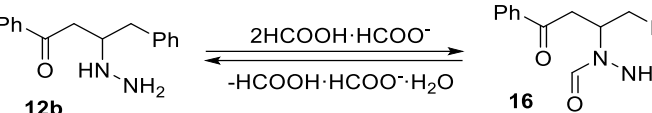
Схема 4 – Механизм формилирования гидразина в комплексе **10**. Красными стрелками указаны переносы протонов. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

Полученные результаты указывают на то, что кинетически на $\Delta\Delta G^\ddagger = 3.7$ ккал/моль самым выгодным является присоединение гидразина в комплексе **10** по C=O связи α,β -ненасыщенного кетона **9b** с образованием β -гидразинил кетона **13b** (Таблица 1, реакция 3).

В разделе 3.5 представлено сравнение кинетических и термодинамических характеристик последующих реакций циклизации и конкурирующего формилирования β -гидразинил кетона с участием $2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$. Показано, что циклизация β -гидразинил кетона **13b** с образованием 2-пиразолина **15** оказывается кинетически на $\Delta\Delta G^\ddagger = 6.2$ ккал/моль и термодинамически на $\Delta\Delta G$

= 5.1 ккал/моль более предпочтительной, чем формилирование **12b** с образованием β -(1-формилгидразинил) кетона **16** (Таблица 2).

Таблица 2 – Активационные барьеры^a ($\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) циклизации (1) и формилирования (2) β -гидразинил кетона **12b** и энергии образования (ΔG , ккал/моль) промежуточных продуктов **15** и **16**

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

^a – указан результирующий барьер последовательных эндэргических стадий

Раздел 3.6 содержит описание механизма формилирования 2-пиразолина с образованием целевого 1-формил-2-пиразолина под действием $2\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$. Формилирование 2-пиразолина **15** осуществляется по аналогии с формилированием гидразина, механизм которого был рассмотрен в разделе 3.4 (Схема 4). В данном случае образуется 1-формил-2-пиразолин **17** с понижением энергии системы на $\Delta G = -19.5$ ккал/моль относительно **10** и **9a**. Результирующий активационный барьер формилирования **15** составляет $\Delta G^\ddagger = 21.3$ ккал/моль.

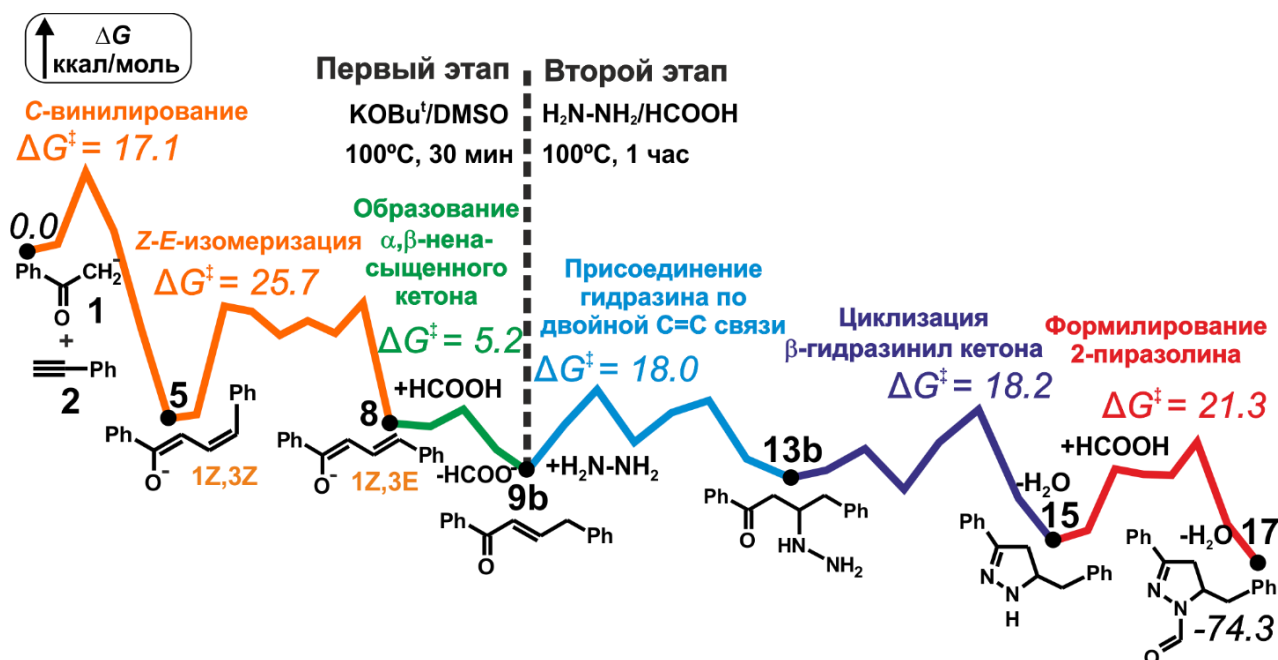


Рисунок 3 – Реакционный профиль наиболее выгодного маршрута сборки 1-формил-2-пиразолина. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

Полный реакционный профиль наиболее выгодного маршрута сборки 1-формил-2-пиразолина **17** из карбаниона ацетофенона **1**, фенилацетилена **2**, гидразина и муравьиной кислоты представлен на рисунке 3. В рамках первого

этапа синтеза лимитирующей стадией является *Z-E*-изомеризация диенолятиона **5** ($\Delta G^\ddagger = 25.7$ ккал/моль), тогда как в рамках второго этапа лимитирующей стадией является формилирование 2-пиразолина **15** ($\Delta G^\ddagger = 21.3$ ккал/моль). Результирующее понижение энергии системы при образовании конечного 1-формил-2-пиразолина **17** составляет $\Delta G = -74.3$ ккал/моль. Данные результаты хорошо согласуются с температурными условиями эксперимента 100°C [20].

В разделе 3.7 описан механизм образования β,γ -ненасыщенного формилгидразона из оставшегося в среде β,γ -ненасыщенного кетона, гидразина и муравьиной кислоты, а также механизм превращения β,γ -ненасыщенного формилгидразона в конечный 1-формил-2-пиразолин.

Согласно нашим расчётам, в условиях эксперимента (100°C) исходная смесь ненасыщенных кетонов содержит всего 37% кетона **9b**; остальное представлено β,γ -формой **9a**. Изомеризация **9a** в **9b** на втором этапе синтеза может происходить под действием комплекса **10** или формилгидразина **14** (в комплексе с $\text{HCOOH} \cdot \text{HCOO}^-$) с активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 26.3$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 24.9$ ккал/моль соответственно. С другой стороны, кинетически выгоднее ($\Delta G^\ddagger = 15.2$ ккал/моль) присоединение формилгидразина **14** по карбонильной группе кетона **9a**, что приводит к образованию β,γ -ненасыщенного формилгидразона **18a** ($\Delta G = -4.6$ ккал/моль). Однако дальнейшая циклизация **18a** в формилпиразолин **17** или его изомеризация в α,β -форму связана с высокими активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 31.3$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 28.9$ ккал/моль, соответственно.

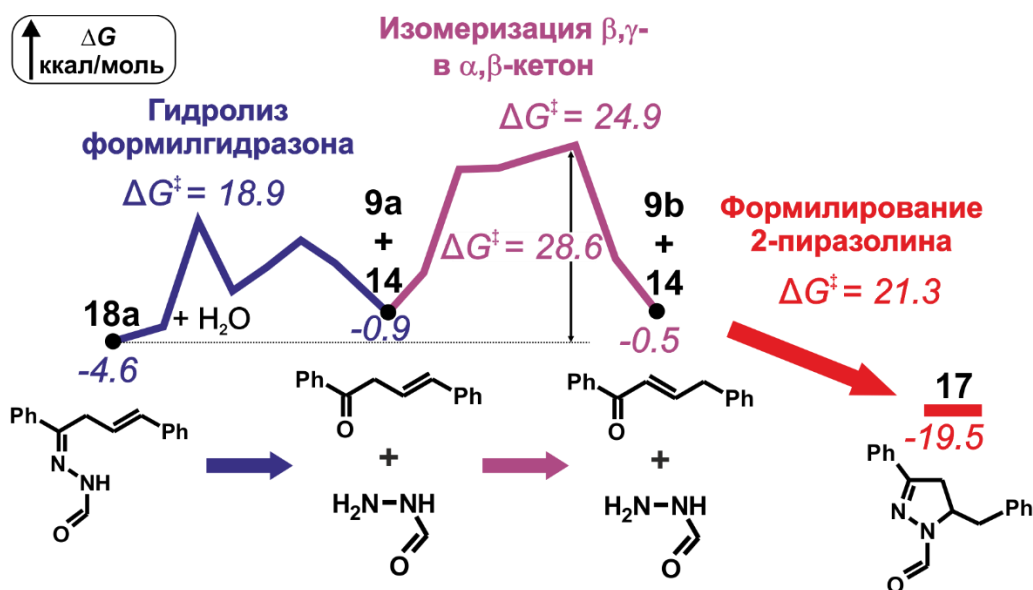


Рисунок 4 – Реакционный профиль превращения β,γ -ненасыщенного формилгидразона **18a** в 1-формил-2-пиразолин **17**. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

В результате сначала из β,γ -ненасыщенного кетона **9a** образуется кинетический продукт, формилгидразон **18a**, который затем превращается в термодинамический продукт, 1-формил-2-пиразолин **17**, через следующие стадии (Рисунок 4): (i) гидролиз **18a** до исходного β,γ -кетона **9a** и формилгидразина **14** ($\Delta G^\ddagger = 18.9$ ккал/моль), (ii) изомеризацию **9a** в **9b**

($\Delta G^\ddagger = 24.9$ ккал/моль) и, наконец, (iii) образование формилпиразолина **17**, как показано на рисунке 3 (второй этап).

Из данных на рисунке 4 можно сделать вывод, что образование стабильного формилгидразона **18a** ($\Delta G = -4.6$ ккал/моль) препятствует изомеризации β,γ -ненасыщенного кетона **9a** в α,β -ненасыщенный кетон **9b**, поскольку общий активационный барьер увеличивается до $\Delta G^\ddagger = 28.6$ ккал/моль относительно **18a**. Это объясняет бóльшую продолжительность второго этапа синтеза по сравнению с первым, а также экспериментальное обнаружение β,γ -ненасыщенных формилгидразонов [20].

В **четвёртой** главе изложены результаты исследования механизма образования целевого 4-бензил-3,5-дифенил-1*H*-пиразола (далее 4-бензилпиразол) и побочного 1-бензил-3,5-дифенил-1*H*-пиразола (далее 1-бензилпиразол) из фенилацетилен и бензальдазина в суперосновной среде NaOBu^t/DMSO с использованием комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* + IEFPCM (B3LYP/6-31+G*) [33].

В **разделе 4.1** подробно описан механизм реакции этинилирования бензальдазина фенилацетиленом в системе NaOBu^t/DMSO. На первой стадии данного превращения осуществляется безбарьерное депротонирование фенилацетилена **1** анионом [−]OBu^t, которое приводит к комплексу фенилэтинида с HOBu^t **3** с понижением энергии системы на $\Delta G = -4.4$ ккал/моль (Рисунок 5). При взаимодействии комплекса **3** с азином **2** происходит присоединение фенилэтинида по одной из C=N связей азина с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 12.9$ ккал/моль. В результате образуется термодинамически выгодный комплекс аниона *N*-пропаргилгидразона AP-4 с понижением энергии системы до $\Delta G = -14.4$ ккал/моль. Дальнейшее протонирование AP-4 молекулой HOBu^t с образованием комплекса нейтрального *N*-пропаргилгидразона и [−]OBu^t (AC-5) оказывается термодинамически не выгодно относительно AP-4 ($\Delta G = 9.0$ ккал/моль).

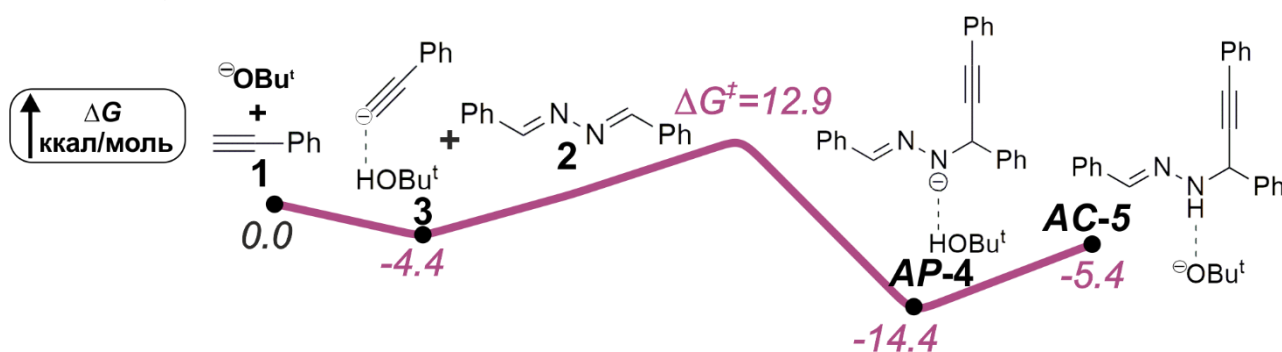


Рисунок 5 – Реакционный профиль этинилирования бензальдазина **2** фенилацетиленом **1** в системе NaOBu^t/DMSO. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

Раздел 4.2 содержит результаты исследования механизма сборки 4-бензилпиразола через циклизацию аниона *N*-пропаргилгидразона. Данный маршрут начинается со стадии конформационной изомеризации аниона *N*-пропаргилгидразона в комплексе AP-4, которая может осуществляться прямо в анионной форме (синяя линия), а также в предварительно образовавшемся нейтральном *N*-пропаргилгидразоне (фиолетовая линия). Оба пути

изомеризации осуществляются с близкими активационными барьерами $\Delta G^\ddagger = 17.6$ ккал/моль и $\Delta G^\ddagger = 17.8$ ккал/моль и приводят к образованию комплекса *SP*-аниона **4** с незначительным повышением энергии системы на $\Delta\Delta G = 0.3$ ккал/моль (Рисунок 6). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация аниона *N*-пропаргилгидразона в комплексе *SP-4* происходит за счёт нуклеофильной атаки карбаниона по интернальному атому углерода ацетиленового фрагмента с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 17.1$ ккал/моль. В результате после ряда прототропных перегруппировок, образуется комплекс карбаниона 4-бензил-3*H*-пиразола **6** с понижением энергии системы до $\Delta G = -51.9$ ккал/моль.

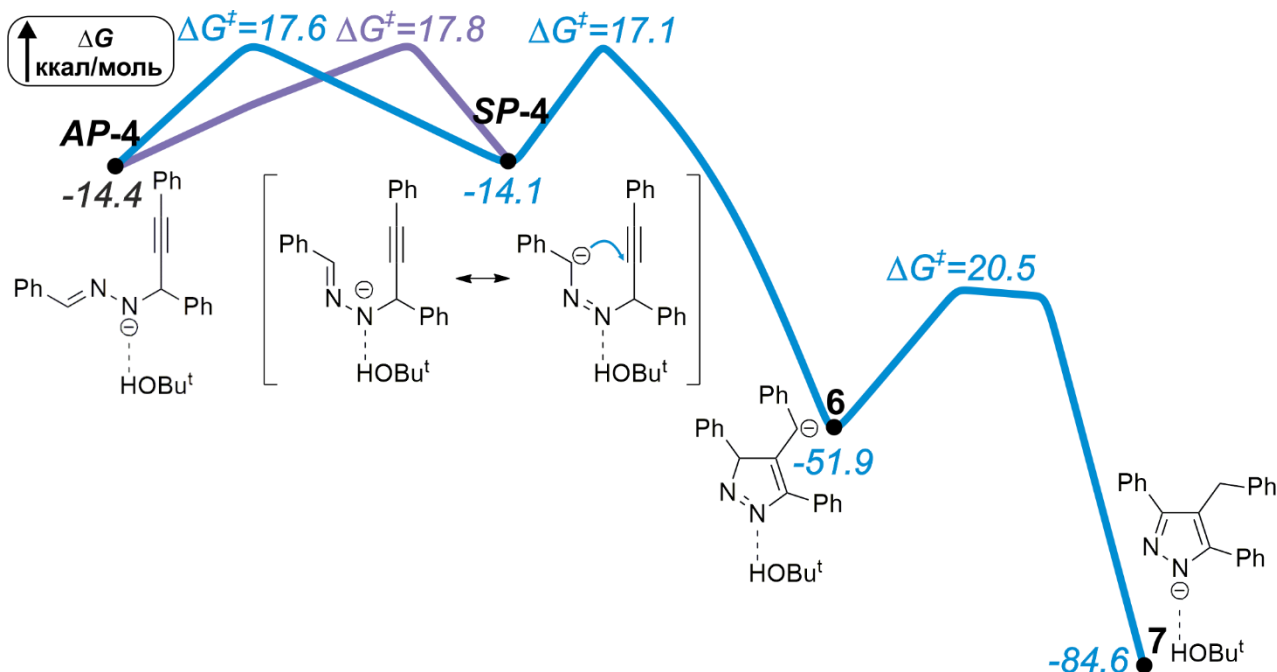


Рисунок 6 – Реакционный профиль образования аниона 4-бензилпиразола **7** через циклизацию аниона *N*-пропаргилгидразона *AP-4*. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

Заключительным этапом сборки 4-бензилпиразола по этому маршруту является протонирование карбанионного центра 3*H*-пиразола **6** ($\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль) с последующим безбарьерным депротонированием цикла в третьем положении. В итоге образуется анионный комплекс 4-бензил-3,5-дифенил-1*H*-пиразола **7** с понижением энергии системы до $\Delta G = -84.6$ ккал/моль (Рисунок 6). Анионный комплекс **7** оказывается наиболее устойчивой формой 4-бензилпиразола в суперосновной среде поскольку нейтральный 4-бензилпиразол содержит в своей структуре кислую NH-группу.

Раздел 4.3 содержит описание механизма сборки 4-бензилпиразола через циклизацию аниона *N*-алленилгидразона. Здесь на первой стадии осуществляется пропин-алленовая изомеризация аниона *N*-пропаргилгидразона *AP-4* с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 16.8$ ккал/моль (Рисунок 7). В результате образуется комплекс аниона *N*-алленилгидразона *AP-8*, термодинамически более выгодный на $\Delta\Delta G = -12.0$ ккал/моль, чем комплекс *AP-4*. В комплексе *AP-8* происходит предварительная конформационная изомеризация *AP*-аниона *N*-алленилгидразона в *SP*-конформер *SP-8* ($\Delta G = 5.1$ ккал/моль относительно *AP-8*) с небольшим активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 7.4$ ккал/моль. После чего

уже в комплексе *SP-8* осуществляется внутримолекулярная циклизация аниона *N*-алленилгидразона за счёт атаки карбанионного центра по интернальному атому алленового фрагмента с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 8.8$ ккал/моль относительно *AP-8*. Это приводит к образованию комплекса карбаниона 4-бензил-3*H*-пиразола **6**, уже полученного ранее в результате циклизации аниона *N*-пропаргилгидразона (см. раздел 4.2, Рисунок 6).

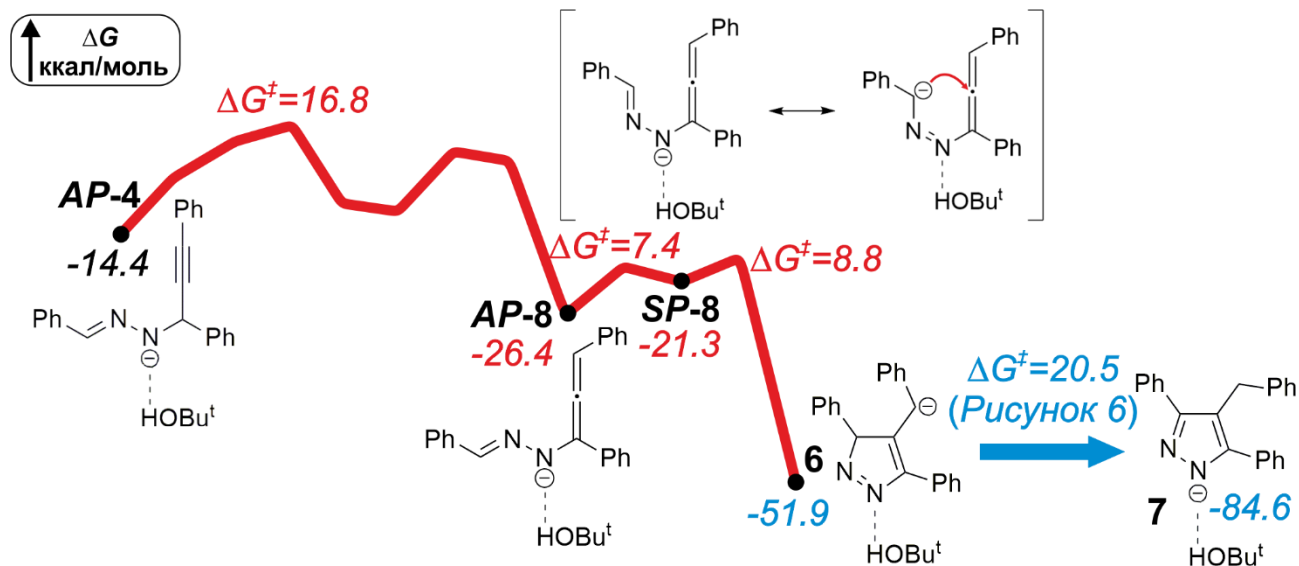


Рисунок 7 – Реакционный профиль образования аниона 4-бензилпиразола **7** через циклизацию аниона *N*-алленилгидразона *AP-8*. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

Таким образом, лимитирующей стадией по обоим маршрутам (через *N*-пропаргилгидразон или *N*-алленилгидразон) является протонирование карбанионного центра 4-бензил-3*H*-пиразола **6** с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 20.5$ ккал/моль. Дополнительное введение в систему протонирующего агента будет увеличивать скорость протонирования, что согласуется с экспериментом, в котором наблюдалось повышение выходов 4-бензилпиразолов при добавлении в систему небольшого количества EtOH [21].

В разделе 4.4 описан механизм образования побочного 1-бензилпиразола из аниона *N*-пропаргилгидразона. На первой стадии образования 1-бензилпиразола происходит гидразон-диазеновая изомеризация аниона *N*-пропаргилгидразона в комплексе *AP-4* за счёт протонирования карбанионного центра *N*-пропаргилгидразона ($\Delta G^\ddagger = 21.6$ ккал/моль) и последующего безбарьерного депротонирования СН-группы пропаргилового фрагмента (Рисунок 8). Данная изомеризация приводит к комплексу аниона *N*-пропаргилдiazена **9** с понижением энергии системы на $\Delta G = -8.0$ ккал/моль относительно *AP-4*. После этого в комплексе **9** анион *N*-пропаргилдiazена циклизуется за счёт атаки азааниона по терминальному атому углерода ацетиленового фрагмента с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 12.4$ ккал/моль. В результате образуется комплекс аниона 1-бензилпиразола **10** с понижением энергии системы до $\Delta G = -22.4$ ккал/моль. Дальнейшее протонирование аниона **10** происходит без активационного барьера с образованием термодинамически более выгодного 1-бензилпиразола **11** ($\Delta G = -58.1$ ккал/моль). Лимитирующей

стадией образования 1-бензилпиразола является протонирование карбаниона *N*-пропаргилгидразона ($\Delta G^\ddagger = 21.6$ ккал/моль).

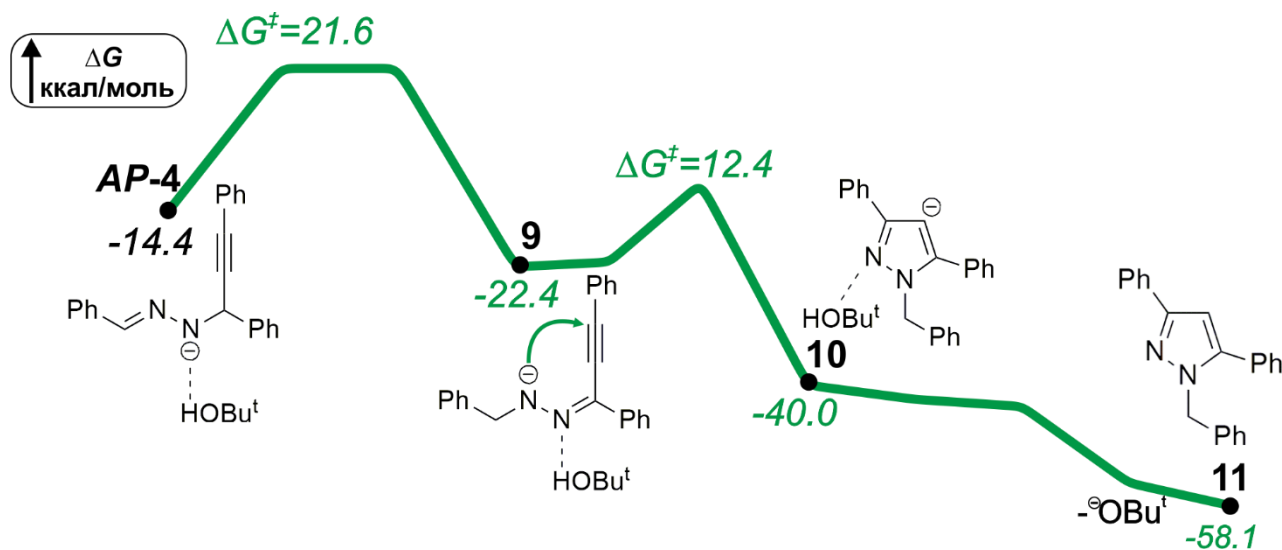


Рисунок 8 – Реакционный профиль образования 1-бензилпиразола **11** из аниона *N*-пропаргилгидразона **AP-4**. $\Delta G^\ddagger$ и ΔG приведены в ккал/моль

В разделе 4.5 представлено описание механизмов конкурирующих изомеризаций аниона *N*-пропаргилгидразона в присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ (конформационной, пропин-алленовой и гидразон-диазеновой) и сравнение их активационных барьеров с барьерами реакций, полученными в присутствии только OBu^t .

Таблица 3 – Активационные барьеры ($\Delta G^\ddagger$, ккал/моль) трёх возможных изомеризаций в *SP*-анионе *N*-пропаргилгидразона: (I) изомеризации, (II) пропин-алленовой изомеризации и (III) гидразон-диазеновой изомеризации.

Реакция		OBu^t	$\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$
I			
		17.8 (17.6 ^a)	17.4 (18.0 ^a)
II			
		16.8	16.6
III			
		21.6	19.2

^a – указан барьер для протонированной формы аниона *N*-пропаргилгидразона

Показано, что 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 OBu^t , не более чем на $\Delta \Delta G^\ddagger = 0.4$ ккал/моль (Таблица 3, I и II). Однако в случае гидразон-диазеновой изомеризации

активационный барьер стал существенно ниже на $\Delta\Delta G^\ddagger = 2.4$ ккал/моль (Таблица 3, III). Таким образом, 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.

Раздел 4.6 содержит результаты моделирования побочных реакций с участием аниона *N*-пропаргилгидразона – *N*- и *C*-винилирование аниона *N*-пропаргилгидразона фенилацетиленом, а также присоединение аза- и карбаниона *N*-пропаргилгидразона к связи $\text{C}=\text{N}$ молекулы азина.

Показано, что данные побочные реакции происходят с сопоставимыми или более низкими активационными барьерами, чем на пути к 4-бензилпиразолу, и приводят к образованию термодинамически стабильных продуктов. Это объясняет умеренные выходы целевого 4-бензилпиразола, а также необходимость добавления азина по каплям к фенилацетилену в реакционной среде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По 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 наиболее кинетически предпочтительным 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 $\text{C}=\text{C}$ 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 присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ соотношение барьеров $\Delta\Delta G^\ddagger = 1.2\text{--}2.6$ 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.

Цитируемая литература

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. Abu-Rahma // *Arch. Pharm.* — 2025. — Vol. 358, N. 3. — P. e2400470 (1-30).
5. New pyrazole-containing azo dyes for polycaproyamide: 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. Орел, В.Б. Квантово-химическое исследование комплексов гидразина с муравьиной кислотой в системе $N_2H_4-HCOOH-HCOO^-$ в присутствии супероснования $KOBu^t-DMSO$ / В.Б. Орел, Г.Р. Гнатовский, Н.М. Витковская // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — Т. 73, № 8. — С. 2191–2198.
 32. 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).
 33. 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).

**Основные результаты диссертационной работы изложены
в следующих публикациях:**

Статьи в рецензируемых изданиях:

1. Орел, В.Б. Квантово-химическое исследование комплексов гидразина с муравьиной кислотой в системе $N_2H_4-HCOOH-HCOO^-$ в присутствии супероснования $KOBu^t-DMSO$ / В.Б. Орел, Г.Р. Гнатовский, Н.М. Витковская // Изв. АН. Сер. хим. — 2024. — Т. 73, № 8. — С. 2191–2198.
2. 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).

3. 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).

Статьи в других изданиях и материалах конференций:

4. Гнатовский, Г.Р. Квантово-химическое исследование механизма сборки 1-формил-2-пиразолина через образование α,β - и β,γ -ненасыщенных формилгидразонов / **Г.Р. Гнатовский**, В.Б. Орел // Вестник Иркутского университета. — Иркутск, 2022. — № 25 — С. 43–45.
5. Гнатовский, Г.Р. Сравнительное квантовохимическое исследование путей сборки 1-формил-2-пиразолина из ненасыщенных кетонов, гидразина и муравьиной кислоты / **Г.Р. Гнатовский**, В.Б. Орел // Современные проблемы химической физики и теоретической химии: сборник тезисов школы-конференции. — Б. Коты, 2022. — С. 11.
6. Гнатовский, Г.Р. Квантовохимическое исследование механизма реакции образования β,γ - и α,β -ненасыщенных формилгидразонов / **Г.Р. Гнатовский**, В.Б. Орел // Сборник тезисов докладов XXXII Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. А. Тагер — Екатеринбург, 2022. — С. 314.
7. Гнатовский, Г.Р. Сборка 1-формил-2-пиразолинов из ненасыщенных кетонов, гидразина и муравьиной кислоты: квантовохимическое исследование / **Г.Р. Гнатовский**, В.Б. Орел // Химическая термодинамика и кинетика: сборник научных трудов XII Международной научной конференции — Тверь, 2022. — С. 83–84.
8. Gnatovskii, G.R. Comparative quantum-chemical study of 1-formyl-2-pyrazoline assembly pathways from unsaturated ketones, hydrazine and formic acid / **G.R. Gnatovskii**, V.B. Orel // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Science Present and Future: Research Landscape in the 21st Century» — Иркутск, 2023. — С. 12–14.
9. Гнатовский, Г.Р. Квантовохимическое исследование механизма сборки пиразолов из фенилальдазина и фенилацетилена в суперосновной среде NaOBu^t/DMSO / **Г.Р. Гнатовский**, В.Б. Орел // Сборник тезисов XI Всероссийского молодежного научного форума с международным участием «Open science 2024». — Гатчина, 2025. — С. 11.

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, доц. 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.