

УТВЕРЖДАЮ

Временно исполняющий
обязанности директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук,
доктор физико-математических наук,
профессор



Е. Г. Багрянская

« 9 » сентября 2026 г.

**Отзыв ведущей организации
на диссертационную работу Гнатовского Григория Руслановича
«КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ
ОБРАЗОВАНИЯ ПИРАЗОЛОВ И 2-ПИРАЗОЛИНОВ ИЗ АЦЕТИЛЕНОВ,
КЕТОНОВ, ГИДРАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ
В СУПЕРОСНОВНЫХ СРЕДАХ»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4 – физическая химия

Диссертационная работа Гнатовского Г.Р. посвящена квантовохимическому моделированию одnoreакторных каскадных реакций образования замещенных пиразолов и 2-пиразолинов в суперосновных средах, которое подразумевает прямые расчеты реакционных путей всех синтетических этапов реакции, включающие локализацию стационарных точек – минимумов и седловых точек (переходных состояний) – с обязательным спуском по координате реакции от каждой седловой точки к минимумам, отвечающим реагентам и продуктам.

Актуальность выбранной темы исследования обусловлена широким распространением в природе и биологической значимостью соединений с пиразольным ядром, обладающих обширным спектром важных для медицины биологически активных свойств – способностью оказывать антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное и противоопухолевое, в том числе, противораковое, действия. Кроме фармацевтического производства, пиразолы применяются и в других областях химической промышленности, в частности, в производстве красителей и агрохимии.

Другой аспект актуальности диссертационного исследования Гнатовского Г.Р. заключается в том, что выполненное им квантовохимическое

моделирование механизмов реакций образования пиразолов и 2-пиразолинов в суперосновных средах объясняет наблюдаемую селективность и выходы целевых продуктов, а также расширяет знания о действии суперосновных систем в реакциях с участием ацетиленов. Таким образом, результаты выполненного исследования могут быть востребованы широким кругом специалистов, как теоретиков, работающих в области квантовой органической химии, так и химиков-синтетиков.

Диссертация Гнатовского Г.Р. представляет собой законченное целостное исследование, состоящее из введения, четырех глав, заключения, содержащего выводы, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений. Общий объем диссертации составляет 141 страницу, включая 49 схем, 36 рисунков, 8 таблиц и список цитируемой литературы из 196 наименований.

Во **введении** отмечена значимость суперосновных систем для современной органической химии, убедительно обоснована актуальность работы, отражена степень разработанности темы, четко сформулированы цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Оценены научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость и достоверность.

Первая глава представляет собой литературный обзор, посвященный практической значимости производных пиразола, а также классическим и современным методам синтеза соединений с пиразольным ядром.

В **разделе 1.1** приведены данные о практической значимости соединений этого класса, которые свидетельствуют о широком спектре их фармакологической активности, включающем противовоспалительные, противоопухолевые, противомикробные, а также антималярийные, антидепрессантные и успокаивающие свойства, что может быть использовано и уже используется для создания лекарственных препаратов. Кроме того, пиразолы применяются как хелатирующие и экстрагирующие реагенты для ионов стронция, кадмия, меди и олова, а полимеры, содержащие пиразол, участвуют в быстрых процессах протонной проводимости и могут применяться в электрохимических элементах. Различные замещенные пиразолы служат строительными блоками для создания красителей, агрохимикатов и пестицидов.

В **разделе 1.2.** приведены примеры классических и современных подходов к синтезу пиразолов и 2-пиразолинов и рассмотрены их основные преимущества и недостатки. Здесь же представлены данные о синтезах пиразолов и 2-пиразолинов из кетонов, ацетиленов, гидразина и его производных в суперосновных средах. 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..." Катионами в таких системах могут быть катионы щелочных металлов или тетраалкиламмония, анионами — карбанионы, гидрид-ион, алкоксид-, амид- и гидроксид-ионы, а лигандами — типичные основания Льюиса — (поли)амины, амиды, жидкий аммиак, (поли)эфиры, и др. Преимущества таких систем — доступность компонентов, простота приготовления и универсальность.

Вторая глава посвящена методическим аспектам квантовохимического моделирования реакций, протекающих в суперосновных средах. Анализ данных экспериментальных исследований показывает, что различные комбинации растворителей (DMSO, DMF, THF и др.) с основаниями (NaOBu^t , KOBu^t , LiOBu^t и др.) могут приводить к существенно разным выходам продуктов реакции, включая даже их полное отсутствие. Это позволило автору сформулировать основные требования к методике квантовохимического моделирования реакций, протекающих в суперосновных средах: наиболее важными моментами являются: адекватный учет влияния растворителя и природы супероснования (2.1 и 2.2), а также выбор метода квантовохимического расчета, не уступающего по точности CCSD(T) и CBS-QB3, но не столь ресурсоемкого (2.3 и 2.4).

Наиболее полный учет эффектов сольватации достигается при явном учете молекул растворителя, однако это требует больших затрат времени. Более экономичны континуальные модели, из них наиболее широко используется модель PCM. В ее интегральной формулировке, IEFPCM, дополнительно введены масштабирующие множители, отражающие размер молекулы растворителя и возможность ее сближения с растворенной молекулой.

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 представлено полное описание методики расчётов в данном диссертационном исследовании.

В разделе 2.6 рассмотрены особенности структуры бензальдазина, который реагирует с фенилацетиленом в суперосновной среде с образованием 4- и 1-бензилпиразолов. Показано, что наиболее устойчивой является *s-транс*-конформация (*AP*) бензальдазина, что согласуется с результатами теоретических исследований структуры азинов и с экспериментальными данными о кристаллической решётке бензальдазина, полученными из Кембриджского центра кристаллографических данных.

Третья глава содержит результаты исследования механизма образования 1-формил-2-пиразолина из фенилацетилена, ацетофенона, гидразина и муравьиной кислоты с использованием комбинированного подхода B2PLYP-D2/6-311+G**//B3LYP/6-31+G* + IEFPCM (B3LYP/6-31+G*).

В разделе 3.1 приведено описание механизма образования *E*-изомера 1,4-дифенилбута-1,3-диен-1-олята по реакции *C*-винилирования ацетофенона фенилацетиленом в суперосновной среде $\text{KOBu}^t/\text{DMSO}$. В результате реакции *C*-винилирования сначала образуется 1*Z*,3*Z*-изомер диенолят-иона, который затем изомеризуется в более термодинамически выгодный 1*Z*,3*E*-диенолят, что хорошо согласуется с экспериментом.

В разделе 3.2 показано, что при добавлении одного эквивалента муравьиной кислоты к 1*Z*,3*E*-диеноляту образуется равновесная смесь β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов.

В разделе 3.3 рассмотрены комплексы гидразина, муравьиной кислоты и свободного формиат-иона (в том числе с его ближайшим сольватным окружением) в среде $\text{N}_2\text{H}_4/\text{HCOOH}/\text{K}^+\text{HCOO}^-/\text{DMSO}$. Наиболее устойчивым в данной системе является комплекс $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^+$, структура которого также

сохраняется при добавлении в систему дополнительных молекул НСООН и явном учёте катиона калия с ближайшим сольватным окружением. Именно поэтому комплекс $[N_2H_6(HCOO)_3]^-$ в дальнейшем используется в качестве формилирующего и гидразинирующего агента при моделировании последующих реакций.

В разделе 3.4 исследованы четыре конкурирующие реакции, возникающие при взаимодействии β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов с комплексом $[N_2H_6(HCOO)_3]^-$ в среде $N_2H_4/HCOOH/HCOO^-$:

1. Присоединение гидразина по $C=O$ связи β,γ -ненасыщенного кетона;
2. Присоединение гидразина по $C=O$ связи α,β -ненасыщенного кетона;
3. Присоединение гидразина по $C=C$ связи α,β -ненасыщенного кетона;
4. Формилирование гидразина.

Наиболее кинетически выгодным оказывается **присоединение гидразина по $C=C$ связи α,β -ненасыщенного кетона** с образованием β -гидразинил кетона.

В разделе 3.5 приведено исследование механизмов последующих конкурирующих реакций циклизации и формилирования β -гидразинил кетона с участием $2HCOOH \cdot HCOO^-$. Показано, что кинетически и термодинамически предпочтительнее **циклизация β -гидразинил кетона** в пиразолиновый цикл.

В разделе 3.6 описан механизм формилирования 2-пиразолина под действием $2HCOOH \cdot HCOO^-$, завершающего сборку целевого 1-формил-2-пиразолина, а также приведён полный реакционный профиль наиболее выгодного маршрута сборки 1-формил-2-пиразолина из ацетофенона, фенилацетилена, гидразина и муравьиной кислоты. Все полученные активационные барьеры и термодинамические характеристики согласуются с экспериментальными условиям синтеза. На первом этапе синтеза ($100^\circ C$, 30 мин, $KOBu^t/DMSO$) осуществляются последовательные стадии C -винилирования ацетофенона фенилацетиленом и $Z-E$ -изомеризация 1 Z ,3 Z -диенолята. Лимитирующей стадией является $Z-E$ -изомеризация диенолята. После нейтрализации диенолята муравьиной кислотой образуется равновесная смесь β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов с преобладанием в ней β,γ -изомера. В рамках уже второго синтетического этапа ($100^\circ C$, 1 час, $N_2H_4/HCOOH$) наиболее предпочтительным является маршрут через присоединение гидразина по $C=C$ связи α,β -ненасыщенного кетона, циклизации β -гидразинил кетона и формилирования 2-пиразолина. Здесь лимитирующей стадией является формилирование 2-пиразолина.

В разделе 3.7 показано, что из оставшегося в среде β,γ -ненасыщенного кетона, гидразина и муравьиной кислоты кинетически выгоднее образование β,γ -ненасыщенного формилгидразона – через присоединение формилгидразина по $C=O$ связи β,γ -ненасыщенного кетона. После образования кинетического продукта – β,γ -ненасыщенного формилгидразона происходит его переход в термодинамический продукт (1-формил-2-пиразолин) за счёт распада формилгидразона на β,γ -ненасыщенный кетон и формилгидразин с последующей изомеризацией в α,β -форму.

Показано, что образование стабильного β,γ -ненасыщенного формилгидразона препятствует быстрому превращению β,γ -ненасыщенного кетона в пиразолин, так как сначала требуется предварительный переход в α,β -ненасыщенный кетон связанный с высоким активационным барьером. Высокий активационный барьер объясняет большую продолжительность второго этапа синтеза по сравнению с первым, а также экспериментальное обнаружение β,γ -ненасыщенных формилгидразонов.

Четвёртая глава содержит результаты исследования механизма образования целевого 4-бензилпиразола и побочного 1-бензилпиразола из фенилацетилена и бензальдазина в суперосновной среде $\text{NaOBu}^t/\text{DMSO}$, полученные в рамках того же квантовохимического подхода.

В **разделе 4.1** показано, что в результате этилирования бензальдазина фенилацетиленом образуется термодинамически выгодный *AP*-анион *N*-пропаргилгидразона.

В **разделе 4.2** описан механизм образования целевого 4-бензилпиразола через циклизацию аниона *N*-пропаргилгидразона. Данный маршрут включает следующие ключевые стадии: конформационная изомеризация *AP*-изомера *N*-пропаргилгидразона в анионной или нейтральной формах, внутримолекулярная циклизация *SP*-аниона *N*-пропаргилгидразона, протонирование карбанионного центра 3*H*-пиразола. В результате, образуется азаанионный комплекс 4-бензилпиразола, более устойчивый относительно его протонированной формы.

В **разделе 4.3** приведено исследование сборки 4-бензилпиразола через циклизацию аниона *N*-алленилгидразона, маршрут которой состоит из следующих стадий: пропин-алленовая изомеризация *AP*-аниона *N*-пропаргилгидразона, конформационная изомеризация *AP*-аниона *N*-алленилгидразона и циклизация *SP*-аниона *N*-алленилгидразона в анион 3*H*-пиразола.

Близкие активационные барьеры начальных стадий позволяют сделать вывод, что сборка целевого 4-бензилпиразола осуществляется через циклизацию как аниона *N*-пропаргилгидразона, так и аниона *N*-алленилгидразона. Лимитирующей стадией по обоим этим маршрутам является протонирование карбанионного центра 3*H*-пиразола.

В **разделе 4.4** рассмотрен механизм образования побочного 1-бензилпиразола из аниона *N*-пропаргилгидразона, который включает следующие стадии: гидразон-диазеновая изомеризация аниона *N*-пропаргилгидразона и циклизация аниона *N*-пропаргилдиазена в 1-бензилпиразол. Лимитирующей стадией является гидразон-диазеновая изомеризация. Побочный 1-бензилпиразол, не имея NH -протона, образуется в нейтральной форме.

В **разделе 4.5** подробно описаны механизмы конформационной, пропин-алленовой и гидразон-диазеновой изомеризаций аниона *N*-пропаргилгидразона в явном присутствии комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$. Показано, что 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.

В разделе 4.6 приведены 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 содержит все основные выводы по результатам, полученным в рамках данной диссертационной работы.

Представленная диссертационная работа Гнатовского Г.Р. последовательно развивает оригинальные подходы к квантовохимическому моделированию реакций замещенных пиразолов в суперосновных средах и демонстрирует их эффективность на примере конкретных исследований. Автор использует современные методы квантовой химии в тесной связи с данными экспериментов, что обеспечивает **достоверность** полученных **результатов** и **обоснованность**, сформулированных на их основе, **выводов** и **заключений**. Как результаты, так и выводы соответствуют заявленным целям и задачам.

Замечания по диссертации Гнатовского Г.Р.:

1. В главе 2, разделе 2.3 приведено сравнение популярных на сегодняшний день подходов и методов только для реакции нуклеофильного присоединения карбаниона ацетона по $\text{C}=\text{C}$ связи α,β -ненасыщенных кетонов. Значения энергии, наиболее близкие к значениям, полученным высокоточными методами, дал подход B2PLYP(D2)/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*, который и был использован в диссертационном исследовании. Проверялась ли применимость данного подхода для моделирования механизмов реакций ацетилена с азотсодержащими соединениями, такими как амины, гидразины, гидроксилламины и т.д.?
2. В Главе 4, разделе 4.5 для ключевых стадий, определяющих селективность сборки пиразолов, показано, что при явном учете комплекса $\text{NaOBu}^t \cdot 4\text{DMSO}$ результаты лучше согласуются с экспериментом. Почему не была проведена аналогичная проверка с $\text{KOBu}^t \cdot 5\text{DMSO}$ для ключевых

- стадий в Главе 3, например, для четырёх конкурирующих реакций β,γ - и α,β -ненасыщенных кетонов с комплексом $[\text{N}_2\text{H}_6(\text{HCOO})_3]^+$ (раздел 3.4)?
3. Почему в расчётах используется дисперсионная поправка на уровне D2, хотя существуют более поздние версии D3 и D4?
 4. На стр. 105, в тексте есть незначительные опечатки в некоторых номерах структур, которые не совпадают с номерами структур на рисунке 4.5.4.

В целом, работа хорошо оформлена, ее содержание изложено ясно и логично и заслуживает высокой оценки.

Работа соответствует пп. 8 и 11 паспорта специальности 1.4.4 – физическая химия, химические науки. Её основные результаты представлены в 9 научных публикациях, в том числе, в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, и прошли апробацию на Всероссийской научной конференции с международным участием, что отражено в опубликованных тезисах доклада.

В диссертации отсутствуют заимствованные материалы без ссылок на авторов и, в случае работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов. **Автореферат** диссертации отражает её основное содержание (за исключением сведений, представленных в литературном обзоре) и позволяет ознакомиться с основными результатами.

На основании изложенного считаю, что диссертационная работа Гнатовского Г. Р. **«Квантовохимическое исследование механизмов образования пиразолов и 2-пиразолинов из ацетиленов, кетонов, гидразина и его производных в суперосновных средах»** по актуальности выбранной темы, объему и уровню выполненных исследований, а также научной новизне и значимости полученных результатов, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (пп. 9-11, 13, 14), а ее автор, Гнатовский Г.Р., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – «Физическая химия» (химические науки).

Диссертационное исследование Г.Р. Гнатовского основывается на реакциях, открытых химиками-синтетиками Лаборатории непредельных гетероатомных соединений под руководством академика Б.А. Трофимова. Поэтому можно ожидать, что полученные в диссертации результаты будут востребованы, прежде всего, в этом подразделении Иркутского института химии СО РАН для оптимизации условий проведения реакции и повышения селективности и выхода продукта. Вместе с тем, представленные данные также могут быть использованы и другими химиками-синтетиками для дальнейшей разработки новых методов синтеза соединений, содержащих пиразольное ядро.

Диссертация Гнатовского Г.Р. обсуждена на совместном on-line семинаре Лаборатории квантовохимического моделирования молекулярных систем ИГУ и Лаборатории электрохимически активных соединений и материалов НИОХ СО РАН, с участием сотрудников лабораторий магнитной радиоспектроскопии, галоидных соединений, гетероциклических соединений, а также изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН (протокол № 3 от 8 сентября 2026 г.).

Отзыв составил

Ведущий научный сотрудник Лаборатории электрохимически активных соединений и материалов НИОХ СО РАН,
доктор химических наук, специальность 02.00.04 – «физическая химия», с.н.с.
Щёголева Людмила Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН),
просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090,
Тел.: (383) 330-88-50, E-mail: benzol@nioch.nsc.ru.

Согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.



Л.Н. Щёголева

Дата: « 9 » сентября 2026 г

Подпись д.х.н. Л.Н. Щёголевой заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН




Р.А. Бредихин

Дата: « 9 » сентября 2026 г.