

На правах рукописи



БЕЗРУКОВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА

**СИНТЕЗ, ТЕРМИЧЕСКИЕ И КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ
ПРЕВРАЩЕНИЯ 3,3-ДИФЕНИЛ-3H-ПИРАЗОЛОВ**

Специальность 02.00.03 — органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Саранск — 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Научный руководитель: **Петров Павел Сергеевич**
кандидат химических наук, доцент кафедры
органической химии

Официальные оппоненты: **Кудрявцев Константин Викторович**
доктор химических наук, доцент, доцент кафедры
медицинской химии и тонкого органического
синтеза химического факультета ФГБОУ
ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Османов Владимир Кимович
доктор химических наук, доцент, профессор ка-
федры производственной безопасности, экологии
и химии ФГБОУ ВО «Нижегородский госу-
дарственный технический университет
им. Р.Е. Алексеева»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное обра-
зовательное учреждение высшего образования
«Чувашский государственный университет
им. И.Н. Ульянова»

Защита диссертации состоится «28» февраля 2020 г. в 14⁰⁰ часов на заседании
объединенного диссертационного совета Д 999.130.02 на базе Национального
исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И.
Лобачевского и Института металлорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
по адресу: 603950, Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального исследова-
тельского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачев-
ского и на сайте: <https://diss.unn.ru/995>.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор

Гущин

А.В. Гущин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Химия производных пиразола достаточно интенсивно развивалась в период с 30-х по 70 гг XX века. Так, в литературе представлены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения активированных этиленов и ацетиленов к диазометану и дифенилдиазометану в качестве одного из удобных методов синтеза замещенных пиразолов, что отражено на примере реакции дифенилдиазометана с такими несимметрично замещенными ацетиленами как: пропаргиловый, фенилпропиоловый альдегиды, метиловый эфир фенилпропиоловой и тетроловой кислот, нитрил фенилпропиоловой кислоты. В вышеуказанных системах получались два региоизомера – продукты циклоприсоединения по и против правила Ауверса. Полученные циклоаддукты были исследованы на их отношение к нагреванию и действию каталитических добавок минеральной кислоты. Эти превращения, называемые перегруппировкой Ван Альфена – Хюттеля, эпизодически изучены в литературе для 3*H*-пиразолов и представлены единичными примерами для 4*H*-пиразолов.

Повышенный интерес к 1*H*-, 3*H*- и 4*H*-пиразолам и их функционально замещенным производным, тенденции неуклонного устойчивого роста которого наметились в последние годы, связан с рядом практически важных свойств, проявляемых отдельными представителями этого класса гетероциклических соединений. В первую очередь, привлекает внимание широкий спектр их биологической активности: противоопухолевой, антибактериальной (в отношении *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa*) и противогрибковой (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и др). Препараты, содержащие остов *N*-арил-1*H*-пиразолов, используются как противовоспалительные средства и анальгетики, известными представителями которых являются препараты Целекоксиб (Celecoxib), Лоназол (Lonazolac) и Дифенамизол (Difenamizole). Некоторые производные пиразолов были успешно протестированы на противотуберкулезную и противовирусную активность против гриппа А, В, гепатита В, С, вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1).

В последние годы интерес к производным пиразолов возрос за счет их применения в агрохимической промышленности в качестве малоопасных пестицидов, например, фунгицид фураметпир, акарицид фенпироксимат, циенопирафен, инсектицид широкого спектра действия циантранилипрол, тебуфенпирад и толфенпирад.

В связи с этим синтез новых пиразолов, выявление факторов, влияющих на региоселективность процесса циклоприсоединения, и изучение изомеризаций в ряду замещенных пиразолов открывают возможность существенно расширить ассортимент соединений и получать производные, труднодоступные иными способами, что является актуальной задачей для современной органической химии.

Цель исследования состояла в получении серии 4,5-дизамещенных

3,3-дифенил-3*H*-пиразолов и их 3(9)-флуоренильных аналогов, изучении направлений и продуктов их термических и кислотно-катализируемых превращений.

Для осуществления поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Подобраны и синтезированы исходные соединения – диполярофилы (акцепторно-замещенные ацетилены и винилсульфоны), прекурсоры 3*H*-пиразолов;
2. Проведены реакции ацетиленов с дифенилдиазометаном (ДФДМ) и 9-диазофлуореном (ДФ), выделены и охарактеризованы продукты циклоприсоединения – 3,3-дифенил- и спироциклические 3*H*-пиразолы;
3. Синтезированы новые 3*H*-пиразолы в tandemных процессах: циклоприсоединение – окисление (элиминирование) ДФДМ к винилсульфонам;
4. Оработаны методики термических и кислотно-катализируемых 1,5-сигматропных перегруппировок 3*H*-пиразолов, идентифицированы продукты превращений, определена зависимость направления изомеризации от характера и положения заместителей в пиразольном кольце и способа инициирования реакций, дана интерпретация региоселективности перегруппировок на основании квантово-химических расчетов;
5. Исследована высокотемпературная пост-изомеризация полученных из 3*H*-пиразолов 4*H*-пиразолов, выделены и идентифицированы ее основные продукты – незамещенные и акцепторно-замещенные по азоту 1*H*-пиразолы;
6. Для указанных 1*H*-пиразолов исследованы двойной перенос протона в незамещенных и $N \rightarrow N$ миграция в замещенных 1*H*-пиразолах, предложены механизмы превращений, квантово-химическими расчетами определены активационные барьеры межмолекулярного переноса протона или акцепторного заместителя.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационного исследования были использованы методы классической синтетической органической химии. Для характеристики и подтверждения строения вновь полученных соединений применены инструментальные методы исследования (ЯМР, ИК, УФ и масс-спектроскопия, квантово-химические расчеты, РСА, элементный анализ).

Научная новизна и практическая значимость работы:

- впервые систематически изучена региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ и ДФ к акцепторно-замещенным ацетиленам, выделены и охарактеризованы неизвестные ранее 3*H*-пиразолы, в том числе и спироциклического строения;
- разработан препаративный метод получения 3*H*-пиразолов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ к винилсульфонам с последующим элиминированием сульфоновой кислоты из образующихся пиразолинов или их окислении;
- на примере взаимодействия ДФДМ и ДФ с ацетиленом, активированным трифторацетильной группой, получены неизвестные ранее продукты согласо-

ванного [3+6]-циклоприсоединения;

– изучены термические превращения аддуктов диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с ДФДМ и ДФ, исправлены некоторые ошибки в установлении структур, допущенные в предшествующих исследованиях;

– выявлена зависимость региоселективности термических 1,5-сигматропных перегруппировок 3,3-диарил-3*H*-пиразолов от природы и положения акцепторного заместителя при атомах C⁴ или C⁵;

– показано, что 1,5-сигматропные перегруппировки 3,3-диарил-3*H*-пиразолов в присутствии каталитических добавок минеральной кислоты происходят при 20°C, установлены особенности в региоселективности процесса;

– установлено, что 4*H*-пиразолы, образующиеся при термоллизе 3*H*-пиразолов, претерпевают пост-перегруппировку Ван Альфена–Хюттеля с образованием циклопропена и/или индена (продукт деазотирования нового 3*H*-пиразола) и *N*-акцепторнозамещенного 1*H*-пиразола;

– установлено, что обратимый перенос протона от одного атома азота к другому в 1*H*-пиразолах происходит межмолекулярно с активационным барьером, согласно расчету DFT/PBE (Priroda 06, базис L1), ~ 7 ккал/моль, в то время как для внутримолекулярного 1,2-перемещения по пути 1,5-сигматропной перегруппировки он составляет более 50 ккал/моль;

– найдены новые примеры межмолекулярной *N*→*N* миграции в *N*-ацил- и *N*-метоксикарбонилзамещенных 1*H*-пиразолах при 180°C с активационным барьером ~ 55 ккал/моль;

– в процессе выполнения диссертационной работы получено, выделено и охарактеризовано 100 новых соединений.

Положения, выносимые на защиту:

- Роль электронных и стерических эффектов заместителей в определении региоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ и ДФ к активированным ацетиленам, различия в региоселективности циклоприсоединения, вызванные особенностями пространственного строения диазоалканов.

- Возможность использования винилсульфонов в качестве синтетических эквивалентов ацетиленов в синтезе 3*H*-пиразолов по пути 1,3-диполярного циклоприсоединения.

- Новое направление реагирования диазоалканов по пути согласованного [3+6]-циклоприсоединения.

- Влияние природы и положения электроноакцепторной группы на региоселективность термических 1,5-сигматропных перегруппировок в 3,3-дифенил-3*H*-пиразолах.

- Сходства и различия в региоселективности термических и кислотнокатализируемых 1,5-сигматропных перегруппировок 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов.

- Особенности высокотемпературной пост-перегруппировки 4*H*-пиразолов.

- Механизмы двойного переноса протона и *N*→*N* миграции в 1*H*-пиразолах.

Степень достоверности и апробация работы. Основные положения исследования опубликованы в тезисах 7 Международных и Всероссийских конференций и 9 статьях в Журнале органической химии, входящего в Перечень научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Достоверность результатов обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов разделения и установления строения синтезированных продуктов, их согласованностью с литературными данными.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, списка цитируемой литературы, приложения. Общий объем диссертации составляет 189 страниц машинописного текста, включая 22 рисунка, 16 таблиц и библиографию, содержащую 222 источника.

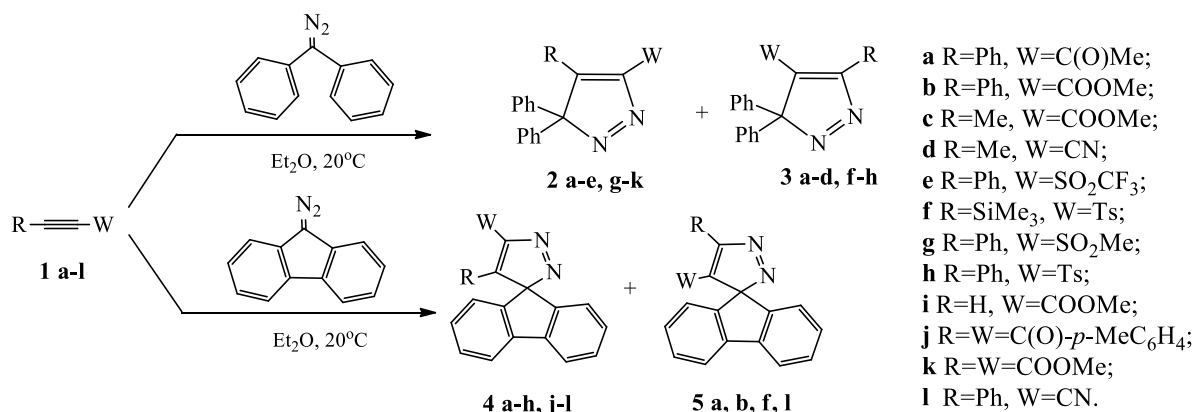
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 3,3-диарил-3*H*-пиразолов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ и ДФ к активированным ацетиленам

Для синтеза 3,3-диарил-3*H*-пиразолов нами были использованы два подхода: классический, основанный на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения дифенилдиазометана (ДФДМ) и его близкого по структуре аналога – 9-диазофлуорена (ДФ) к моно- и дизамещенным ацетиленам, активированным электроноакцепторными заместителями, а также модифицированный, основанный на использовании винилсульфонов в качестве синтетических эквивалентов активированных ацетиленов, вводимых в реакции циклоприсоединения с ДФДМ с последующим переводом пиразоленинов в 3*H*-пиразолы окислением активированным MnO_2 или элиминированием сульфоновой кислоты с помощью DBU.

В качестве ацетиленовых субстратов нами были выбраны дизамещенные соединения **1a-l**, содержащие активирующую электроноакцепторную группу [CO_2Me , $\text{C}(\text{O})p\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{C}(\text{O})\text{Me}$, CN , SO_2R ($\text{R}=p\text{-MeC}_6\text{H}_4$, Me , CF_3)] и группу H , Me , Ph , $\text{Si}(\text{Me})_3$. Заместители при тройной связи в ацетиленовых различаются как по стерическому объему, так и своим электронным характеристикам, что оказывает влияние на региоселективность циклоприсоединения. Различия же в строении ДФДМ и ДФ связаны с тем, что фенильные кольца в последнем связаны друг с другом, что делает эту молекулу плоской, что создает меньшие стерические препятствия при образовании переходного состояния.

Реакции диазоалканов с активированными ацетиленами осуществляли в сухом диэтиловом эфире при 20°C без доступа света в течение 1–30 суток (Таблица 1). Продукты циклоприсоединения **2a-e**, **g-k**, **3a-d**, **f-h**, **4a-h**, **j-l**, **5a**, **b**, **f**, **l** выделяли при последовательном высаждении в случае сульфонов, где вначале выпадал из раствора ауверсовский аддукт, а затем 3*H*-пиразол, образующийся против правила Ауверса. В остальных случаях региоизомеры разделяли флэш-хроматографией на силикагеле и/или кристаллизацией. Некоторые 3*H*-пиразолы оказались термически не устойчивыми, поэтому удалось выделить только продукты их дальнейших превращений.



Строение 3*H*-пиразолов доказано методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и, в некоторых случаях, РСА.

Таблица 1– Условия проведения реакций и выходы 3*H*-пиразолов

Ацетилен	R, W	Дифенилдиазометан			9-Диазофлуорен		
		Время реакции, Сут	Региоизомеры, выходы в %		Время реакции, сут	Региоизомеры, выходы в %	
			2	3		4	5
1a	Ph, C(O)Me	6	46	33	4-5	75	23
1b	Ph, CO ₂ Me	21	38	68	7	82	12
1c	Me, CO ₂ Me	16	57	38	14	70	-
1d	Me, CN	20	(21)*	70	8-10	42	-
1e	Ph, SO ₂ CF ₃	5	55	-	1	67	-
1f	Si(Me) ₃ , Ts	2	-	64	2	28	60
1g	Ph, SO ₂ Me	5-7	29	51	3-4	69	-
1h	Ph, Ts	5-7	44	31	4-6	71	-
1i	H, CO ₂ Me	1	54	-	-	-	-
1j	C(O)- <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	3-5	(40)**	-	5	52	-
1k	CO ₂ Me	1	68	-	1	75	-
1l	Ph, CN	-	-	-	12	32	28

* Указан выход продукта изомеризации – 4*H*-пиразола. **Выход 1*H*-пиразола.

В ИК спектрах соединений обнаруживаются ожидаемые характеристические полосы поглощения SO₂R-группы при 1123 и 1385 см⁻¹, карбонильной группы кетона (~ 1686 см⁻¹) и сложного эфира (~ 1740 см⁻¹), CN-группы (~ 2222 см⁻¹). Характеристичным для всех 3*H*-пиразолов является сигнал четвертичного атома углерода в ЯМР ¹³C спектрах при 110–114 м.д. Наличие CF₃-группы в соединениях **2e**, **4e** обнаруживается по спектрам ЯМР ¹⁹F и квадруплетному сигналу в спектре ЯМР ¹³C при 120 м.д. Отнесение конфигурации региоизомеров проводили на основании сравнительного анализа положения сигналов ЯМР ¹H и ¹³C ключевых атомных группировок там, где мы располагали образцами каждого из них. Там, где региоизомер был единственным, использовали методы дальних корреляций ¹H–¹³C HMBC и H2BC.

Для подтверждения пространственного строения 3*H*-пиразола **4c** проводилась ¹H–¹H NOESY – корреляция. Кросс-пик **a** отвечает за взаимодействие пространственно сближенных протонов метильной группы и протонов Н^{1,8} флуоре-

нильного остатка, которое было бы невозможно для антиауверсовского региоизомера этого соединения (Рисунок 1). В согласии с произведенным отнесением структуры **4c** сигналы протонов группы CO₂Me в спектре ЯМР ¹H находятся в том же положении, что и у соединения **4b**.

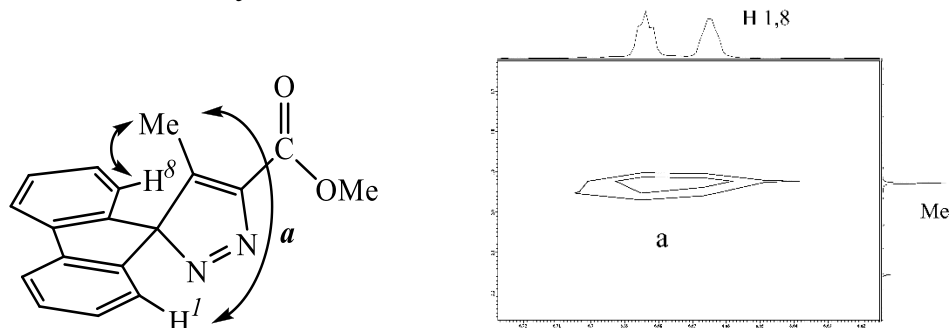


Рисунок 1 – Фрагмент спектра ¹H–¹H NOESY соединения **4c**

Анализ состава реакционных смесей указывает на то, что региоселективность циклоприсоединения контролируется, главным образом, электронными эффектами акцепторного заместителя. Особенно велика доля ауверсовского аддукта в случае ДФ. Реакции ДФДМ менее селективны, но и здесь преобладает электронный контроль региоселективности. Исключение составляют взаимодействия с ацетиленовым сульфеном **1f**, где объемная триметилсилильная группа способствует образованию только антиауверсовского аддукта в случае ДФДМ. Велика доля подобного же аддукта и в реакции ДФ.

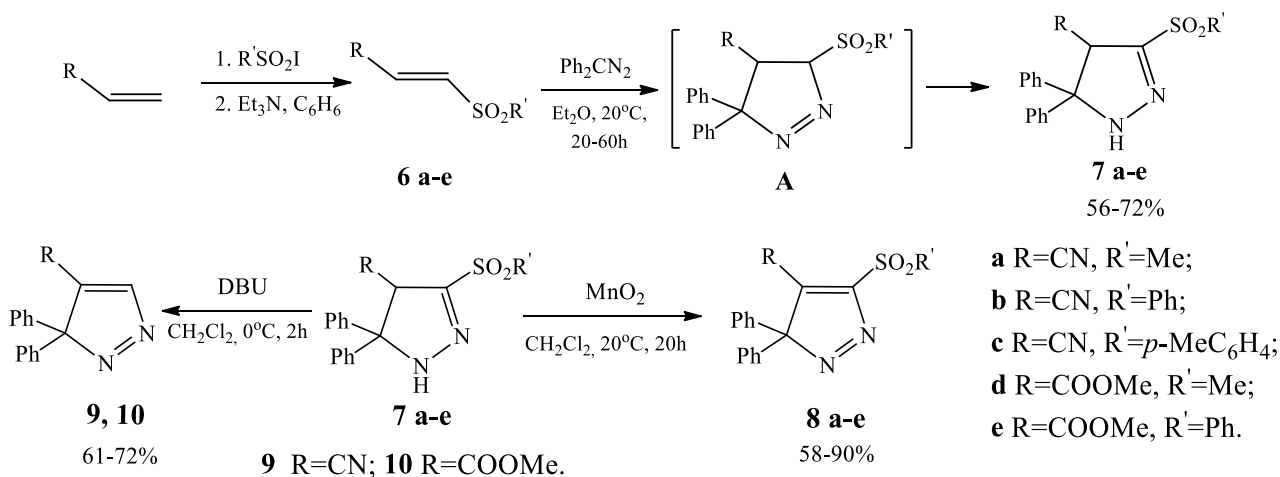
2. Синтез моно- и диакцепторнозамещенных 3,3-дифенил-3H-пиразолов на основе Δ¹- и Δ²-пиразолинов

В качестве синтетических эквивалентов активированных ацетиленов нами были использованы винилсульфоны **6a-e**.

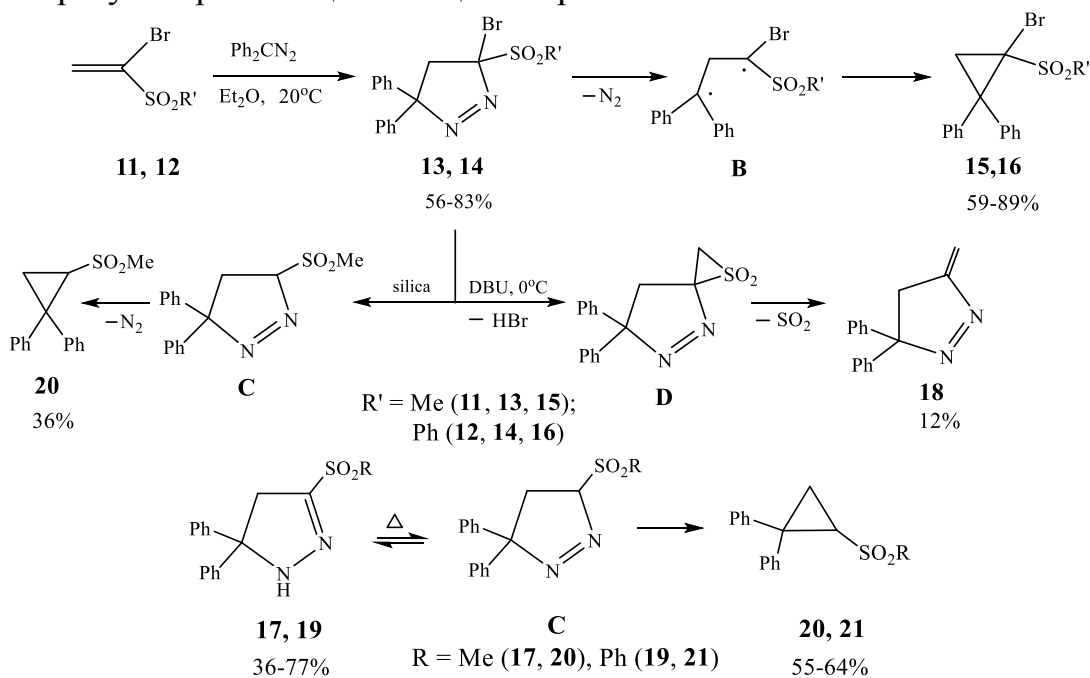
Реакции ДФДМ с винилсульфонами проводили в диэтиловом эфире при 20°C в отсутствие света в течение 20–60 ч. При этом были получены Δ²-пиразоленины **7a-e**, в которые самопроизвольно переходили продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения – Δ¹-пиразоленины **A**. Структура соединений подтверждается их спектральными данными.

Δ²-Пиразоленины **7a-e** были превращены в 3H-пиразолы **8a-e** окислением активированным MnO₂ в CH₂Cl₂ в течение 20 ч. Эти соединения выделяли флеш-хроматографией на силикагеле. 3H-Пиразол **8e** выделить не удалось по причине быстрой изомеризации на колонке в соответствующий 4H-пиразол.

Превращение Δ²-пиразоленинов **7a-e** в 3H-пиразолы **9, 10** проводили путем отщепления сульфоновой кислоты при обработке полторократным избытком DBU в CH₂Cl₂ при 0°C в течение 1.5–2 ч. Продукты выделяли флеш-хроматографией на силикагеле. Строение новых 3H-пиразолов удовлетворительно согласуется с их спектральными характеристиками.



В случае с винилсульфонами **11**, **12** образующийся Δ^1 -пиразоленин **13** в условиях опыта элиминировал N₂ и переходил в циклопропан **15**. Для Δ^1 -пиразолинов **13**, **14**, выделенных в кристаллическом виде, деазотирование происходило при кратковременном (10 мин) кипячении в толуоле с образованием циклопропанов **15**, **16**. При действии DBU на Δ^1 -пиразоленин **13** были получены циклопропан **20** и 5-метиле- Δ^1 -пиразолин **18** в соотношении 1:0.6. Δ^2 -Пиразолины **17** и **19** при термолизе (кипячение в бензоле 12 ч) с высоким выходом образуют тризамещенные циклопропаны **20** и **21**.



3. Реакции ДФДМ и ДФ с 1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ин-2-оном

Взаимодействие ДФДМ и ДФ с ацетиленом **22**, активированным трифторацетильной группой, приводит к необычным продуктам. При эквимольном соотношении реагентов в диэтиловом эфире при 20°C в отсутствие света в течение 3–5 сут из ДФДМ образуется соединение **23** с выходом 31 %. Его строение подтверждается спектрами ЯМР и РСА¹ (Рисунок 2а). Тот же продукт **23** полу-

¹ РСА исследования выполнены на кафедре кристаллографии и экспериментальной физики ННГУ им. Н.И. Лобачевского к.ф.-м.н. Сомовым Н.В.

чается и при использовании двукратного избытка ДФДМ.

Продуктами реакции ДФ при эквимольном соотношении реагентов оказались 3*H*-пиразол **Е** и 4*H*-пиразол **25**. При их разделении флэш-хроматографией на силикагеле первое соединение **Е** целиком перешло во второе в результате 1,5-сигматропной перегруппировки. При использовании двукратного избытка ДФ была получена более сложная по составу смесь продуктов. Флэш-хроматографией из нее выделили незначительное количество (5 %) аналога соединения **23** – гетероцикл **24**. Основным же продуктом оказалось соединение **26**. Все соединения охарактеризованы ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектрами. Строение полицикла **26** подтверждается РСА (Рисунок 2б).

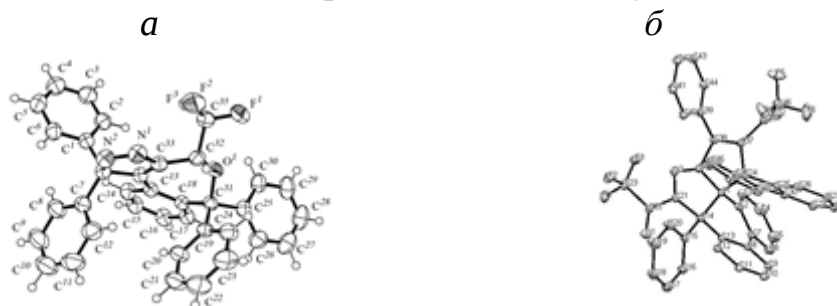
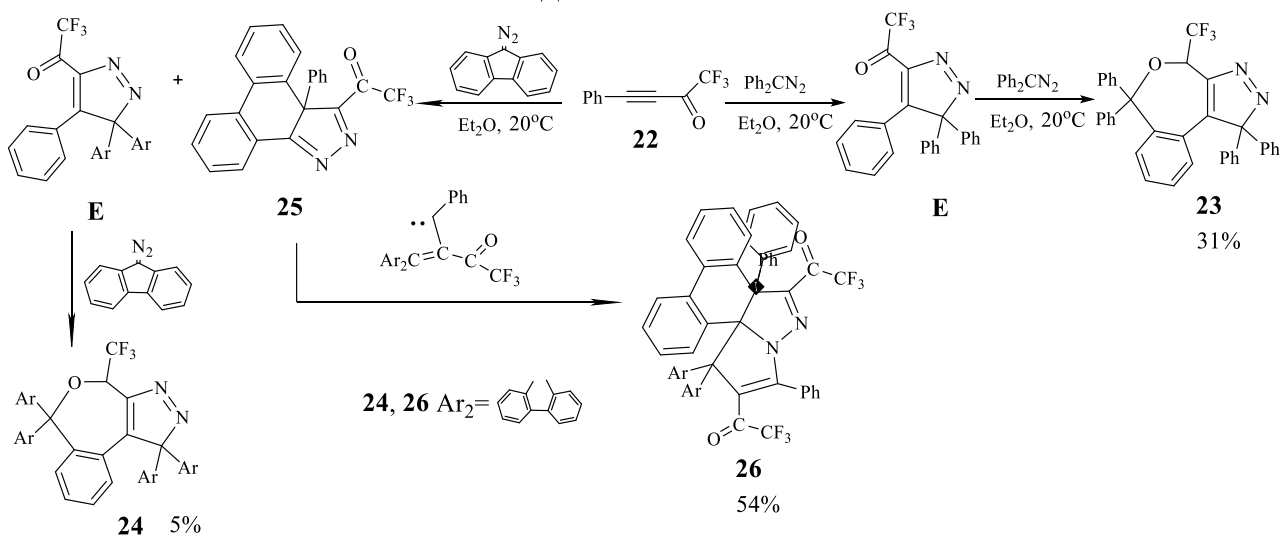


Рисунок 2 – Пространственное строение соединения **23** (а) и **26** (б), по данным РСА

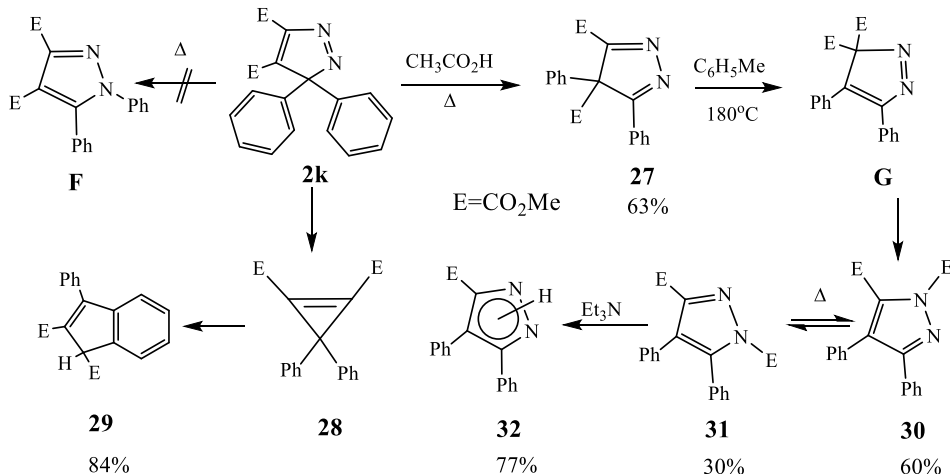


При объяснении происхождения продуктов **23**, **24**, **26** мы исходим из того, что в каждом случае первоначально образующийся 3*H*-пиразол **Е**, благодаря активирующему влиянию акцепторной трифторацетильной группы, легко вступает в реакцию [3+6]-циклоприсоединения еще с одной молекулой диазоалкана с образованием девятичленного гетероцикла. Примеры подобного поведения диазоалканов с непредельными соединениями ранее в литературе не встречались.

4. Термические превращения 3*H*-пиразолов

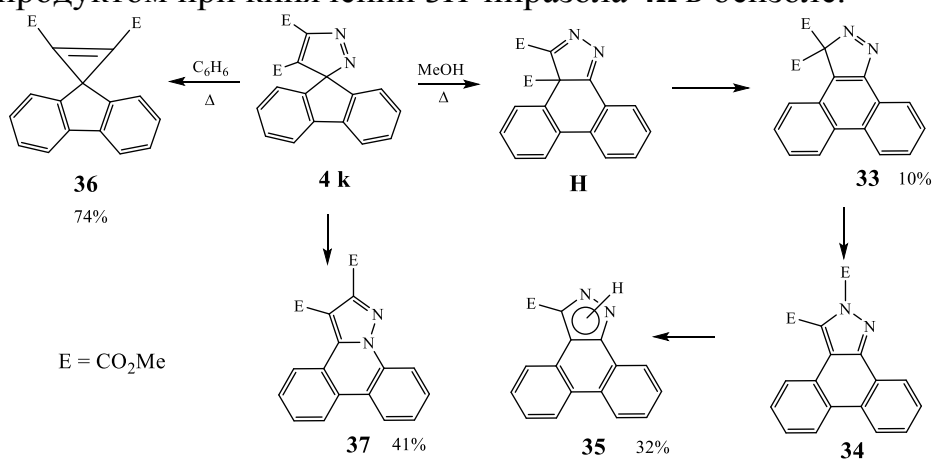
В литературе известно несколько примеров миграции арильного заместителя из положения C^3 к атомам N^2 или C^4 . При кипячении в ледяной уксусной кислоте соединения **2k** мы получили единственный продукт – 4*H*-пиразол **27**.

При кипячении в толуоле в соизмеримом количестве образуется также продукт деазотирования – инден **29**. Никаких других продуктов, включая гипотетический *N*-фенил-1*H*-пиразол **F**, о котором сообщалось в литературе, зафиксировано не было.



Также отсутствуют сведения и об образовании соединения **27**, вместо него ошибочно указана структура 1*H*-пиразол **30**. Мы установили, что такой пиразол образуется совместно с изомером **31** из 4*H*-пиразола **27** через новый 3*H*-пиразол **G** только при 180°C в толуоле при микроволновом облучении. Строение соединения **31** подтверждено РСА.

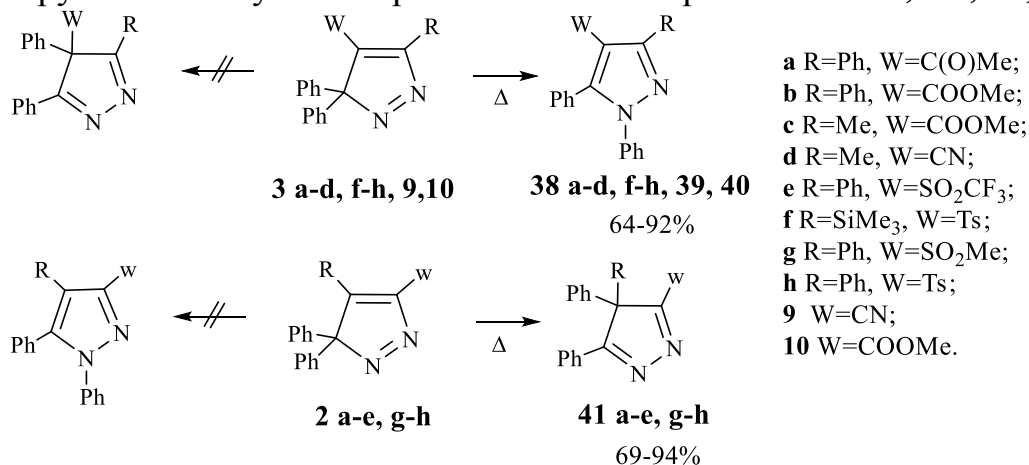
Кипячение 3*H*-пиразола **4k** в уксусной кислоте привело к 3 продуктам – соединения **34**, **35** и **37**. При кипячении же в метаноле получена смесь тех же соединений и спироциклического циклопропена **36**. Последний является единственным продуктом при кипячении 3*H*-пиразола **4k** в бензоле.



Таким образом, подтвердилось образование пиразолов **35** и **37** по Ван Альфену, но при этом выявлены новые продукты, возникающие через интермедиат **H**. Исправлены, на основании РСА, ошибочные литературные данные о строении пиразола **34**.

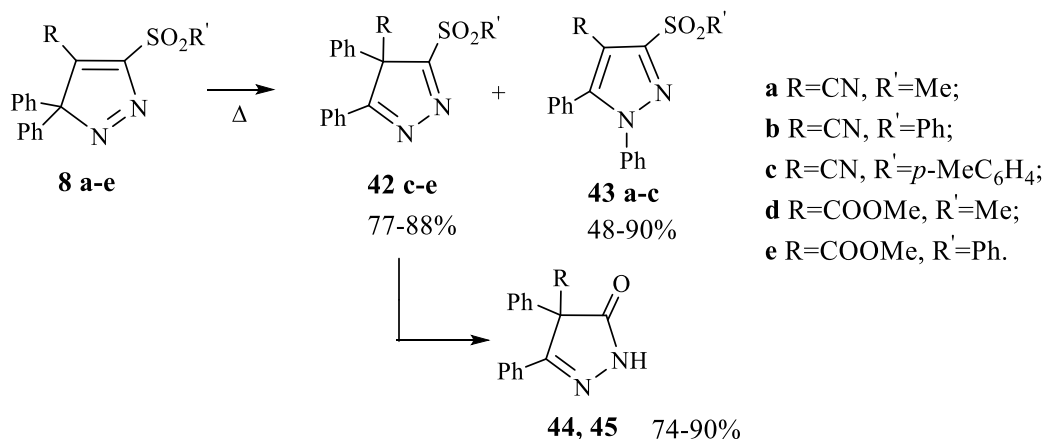
Можно констатировать, что, несмотря на большую стабильность ароматической системы 1*H*-пиразола по сравнению с неароматической системой 4*H*-пиразола, иногда представитель последней оказывается главным или единственным продуктом изомеризации 3*H*-пиразолов. Нами изучено влияние природы и

положения электроноакцепторного заместителя в *3H*-пиразоле на направление термической изомеризации на трех сериях 3,3-дифенилзамещенных производных. Обнаружилось, что *3H*-пиразолы **3a-d, f-h, 9, 10** с акцепторным заместителем в положении C^4 и водородным атомом, Me-, Ph- или Me_3Si -группой при C^5 при кипячении в бензоле или толуоле испытывают в основном миграцию фенильной группы к атому N^2 с образованием *1H*-пиразолов **38a-d, f-h, 39, 40**.



Их региоизомеры и другие *3H*-пиразолы с акцепторным заместителем при C^5 – соединения **2a-e, g-h** при термоллизе превращаются в *4H*-пиразолы **41a-e, g-h** (Таблица 2). 5-Сульфонилзамещенные *4H*-пиразолы легко превращаются при гидролизе в пиразолоны.

3H-Пиразолы **8a-e** с двумя акцепторными заместителями при термоллизе ведут себя по-разному, в зависимости от относительной силы акцепторной группы в положении 4.



4H-Пиразолы легко идентифицируются по характерным сигналам в спектрах ЯМР ¹³C атомов C^3 и C^4 при 170–180 и 70–80 м.д. соответственно. В УФ спектрах этих соединений проявляется полоса поглощения при ~340 нм (log ε 4–6). *N*-Фенил-*1H*-пиразолы также имеют сходные спектральные проявления, строение же некоторых из них установлено РСА.

Строение соединения **38f** однозначно установлено при помощи ¹H–¹³C НМВС эксперимента. Так, кросс-пик **a** отвечает взаимодействию протонов триметилсилильной группы с атомом C^3 (Рисунок 3), что подтверждает предпо-

лагаемую нами региоселективность реакции.

Различия региоселективности термической перегруппировки, наблюдаемые экспериментально, вполне согласуются с результатами квантово-химических расчетов, выполненных методом DFT/PBE. Был проведен анализ активационных барьеров двух направлений изомеризации *3H*-пиразолов **2b**, **c**, **i**, **k**, **3b**, **c**, **9**, **10** в сторону *4H*-пиразолов и *N*-фенил-*1H*-пиразолов и относительных энергий продуктов этих превращений.

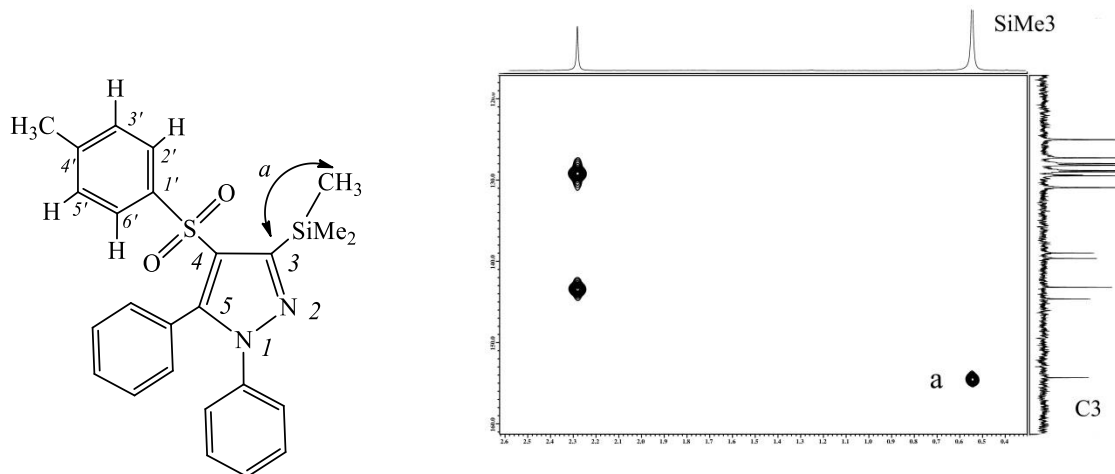
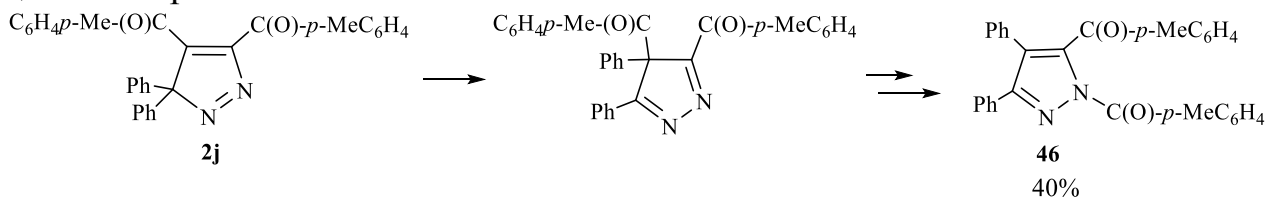


Рисунок 3 – Фрагмент спектра ^1H – ^{13}C HMQC 1,5-дифенил-4-тозил-3-(триметилсилил)-*1H*-пиразола **38f**

Во всех случаях оказалось, что продукты 1,5-фенильного сдвига в *3H*-пиразолах были стабильнее исходного соединения, но в разной степени: *4H*-пиразолы в пределах 5–13 ккал/моль, а *N*-фенил-*1H*-пиразолы на 32–35 ккал/моль (Таблица 2).

Это различие представляется вполне ожидаемым вследствие ароматичности *1H*-пиразола. Отсюда следует, что изомеризация *3H*-пиразолов в сторону менее стабильного *4H*-пиразола должна подчиняться кинетическому контролю, согласно которому активационный барьер перехода оказывается ниже, чем в сторону *1H*-пиразола (Рисунок 4).

3H-Пиразол **2j**, содержащий две *p*-MeC₆H₄-C(O), группы в реакционной смеси быстро изомеризуется в *1H*-пиразол **46**, вероятно, через соответствующий *4H*-пиразол.



Закономерности, выявленные для перегруппировок 3,3-дифенил-*3H*-пиразолов, в целом, сохраняются и для их спироциклических аналогов на основе ДФ. Главным отличием спироциклических *3H*-пиразолов является то, что флуоренильный остаток в них располагается ортогонально плоскости гетероцикла. Такое строение, снижающее активационный барьер, благоприятно для образования переходного состояния и способствует перегруппировке.

Таблица 2 – Активационные барьеры перехода 3*H*-пиразолов в 1*H*- и 4*H*-пиразолы и их относительные энергии (за нуль принята энергия соответствующего 3*H*-пиразола)

3 <i>H</i> - Пиразол	Активационные барьеры перехода		Относительные энергии	
	к 4 <i>H</i> -	к 1 <i>H</i> -	4 <i>H</i> -	1 <i>H</i> -
2b	23.8	24.1	-4.4	-33.3
2c	23.8	25.0	-6.5	-31.9
2i	19.5	23.6	-13.0	-34.8
2k	21.7	22.3	-11.4	-35.4
3b	25.6	22.4	-10.3	-32.4
3c	25.9	21.3	-8.8	-33.5
9	25.3	22.9	-5.4	-35.0
10	26.0	21.2	-8.3	-35.0

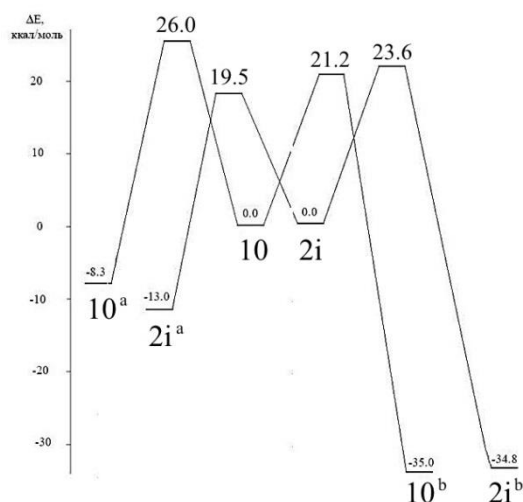
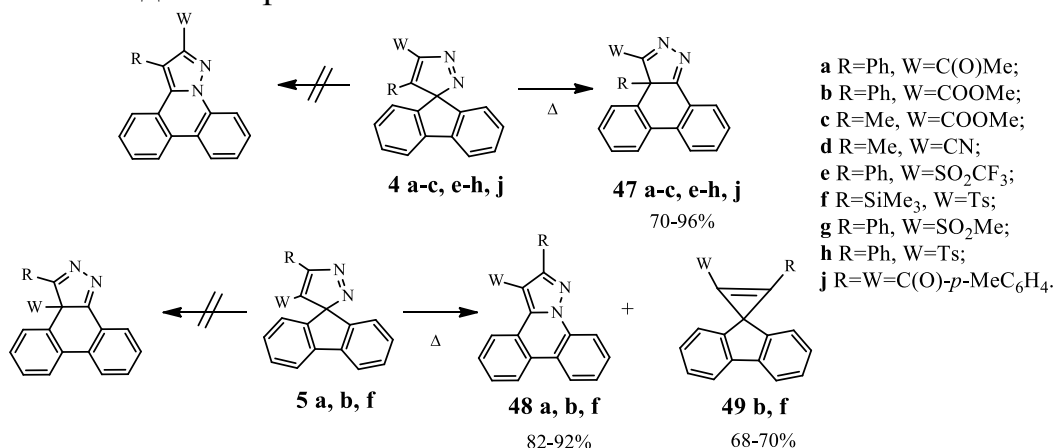


Рисунок 4 – Относительные энергии 1*H*- и 4*H*-пиразолов и активационных барьеров перехода в них 3*H*-пиразолов **2i**, **10**

В случае же 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов при образовании переходного состояния только одно из колец принимает нужное ортогональное расположение относительно указанной плоскости, другое же создает стерические ограничения. Именно этим отличием мы объясняем то, что для аддукта ДФ с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты реализуется путь миграции арильного заместителя как к атому N², так и к атому C⁴, что приводит к совместному получению индазола **35** и фенантридина **37**. В случае же аддукта ДФДМ **2k** при термолитзе получается исключительно 4*H*-пиразол **27**.

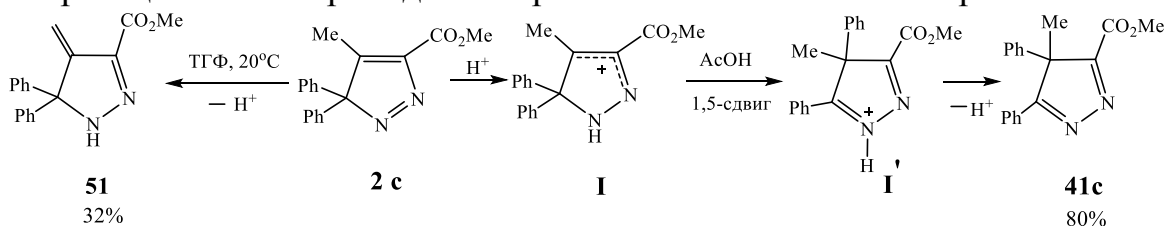
Примечательно, что многие спироциклические 3*H*-пиразолы склонны к реакции деазотирования, которая может стать основным процессом при термолитзе этих соединений в апротонном (бензол, толуол) растворителе при высокой температуре. Продуктами такого превращения являются соответствующие спироциклические циклопропены. 3,3-Дифенил-3*H*-пиразолы оказываются более устойчивыми к деазотированию.



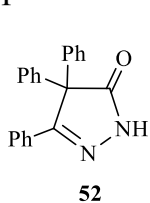
Установлено, что антиауверсовские аддукты ДФ и ДФДМ по сравнению с ауверсовскими легче деазотируются, т.к. в них заместитель R эффективно стабилизирует реакционный центр, в то время как акцепторный заместитель W по соседству с диазогруппой, наоборот, его дестабилизирует.

5. Кисотно-катализируемые превращения 3*H*-пиразолов **2a-e**, **g-i**, **k**, **3a-d**, **f-h**.

Нами показано, что добавка каталитических количеств минеральной кислоты вызывает существенное ускорение изомеризации 3*H*-пиразолов, что позволяет проводить ее при комнатной температуре. В некоторых случаях отмечалось определенное различие в составе продуктов перегруппировки одних и тех же 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов при термоллизе и кислотном катализе. Можно допустить, что при катализе перегруппировка так же, как и при термоллизе, протекает как 1,5-фенильный сдвиг, но не в свободном пиразоле, а в его протонированном по N² ионе. Повышенная электроотрицательность этого атома способствует стабилизации переходного состояния перегруппировки, что и приводит к ускорению реакции и может влиять на её регионаправленность. С целью сравнения состава продуктов перегруппировки 3*H*-пиразолов **2a-e**, **g-i**, **k**, **3a-c**, **f-h**, содержащих акцепторный заместитель либо при C⁴, либо при C⁵, мы осуществили их изомеризацию в ледяной уксусной кислоте при 20°C в присутствии малой добавки конц. H₂SO₄. Оказалось, что все 3*H*-пиразолы, содержащие акцепторный заместитель при C⁵, изомеризуются при катализе в том же направлении, что и при термоллизе, т.е. в сторону образования соответствующего 4*H*-пиразола (Таблица 3). Это объясняется протонированием указанных соединений по атому N². В случае сложного эфира **2i** реакция заканчивается образованием метил 4,5-дифенил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **50**. Гомолог соединения **2i** – 3*H*-пиразол **2c**, в уксусной кислоте дает производное **41c**, а его аналогичная реакция в ТГФ приводит к образованию 4-метил-2-пиразолина **51**.

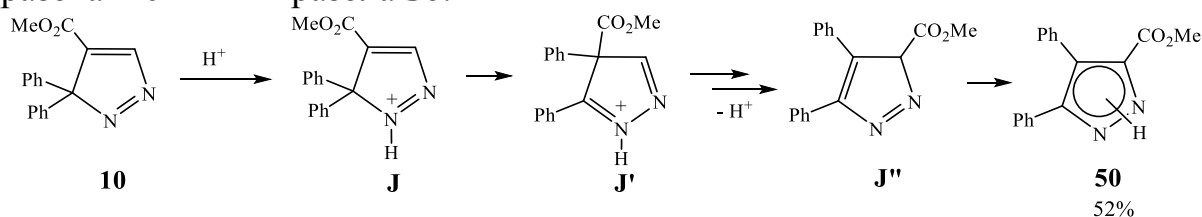


Особенностью реагирования сульфонов **2e**, **g**, **h** является то, что они превращаются в 4*H*-пиразолон **52** в результате гидролиза соответствующих 4*H*-пиразолов при разложении реакционной смеси водой в процессе выделения.

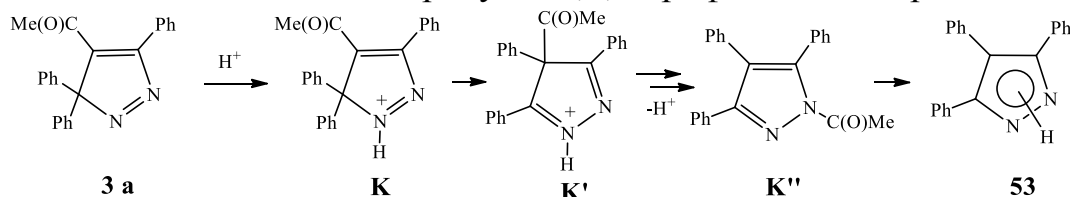


Для 3*H*-пиразолов с электроакцепторной группой при C⁴ наблюдаются различия в региоселективности кислотно-катализируемых перегруппировок. Так, например, моноэфир **10**, который при термоллизе дает *N*-фенил-1*H*-пиразол, изомеризуется в сторону образования 4*H*-пиразола, который далее превращается в 1*H*-пиразол **50**. В этом случае направление 1,5-фенильного сдвига определяет протонирование исходного пиразола **10** по атому N², чему не препятствует относительно невысокая акцепторная активность CO₂Me-группы. Образующийся 4*H*-пиразол **J'**

далее претерпевает 1,5-сдвиг более подвижной по сравнению с фенилом метоксикарбонильной группы с последующим переносом протона к атому азота и образованием 1*H*-пиразола **50**.



Схожим образом изомеризуется и 4-ацетилзамещенный пиразол **3a** с образованием в качестве конечного продукта 3,4,5-трифенил-1*H*-пиразола **53**.



Гомолог соединения **3a** – сложный эфир **3c**, при кислотном катализе дает смесь продуктов миграции фенила как к атому N² (**38c**), так и к C⁴ (**54**), причем доля *N*-фенил-1*H*-пиразола увеличивается с повышением температуры реакции (1:1 при 60°C). Можно предположить, что в этом случае одновременно протекает перегруппировка как протонированной, так и непротонированной форм 3*H*-пиразола **3c**.

Таблица 3 – Соотношение продуктов перегруппировок 3*H*-пиразолов в условиях термического и кислотного катализа

3 <i>H</i> -пиразол	Термолиз		Кислотный катализ	
	4 <i>H</i>	1 <i>H</i>	4 <i>H</i>	1 <i>H</i>
2a,c,d	1	—	1	—
2b	5	1	1	—
2e,g,h	1	—	—**	
3a	—*		—*	
3b	1	3.8	1	—
3c	—	1	1	1

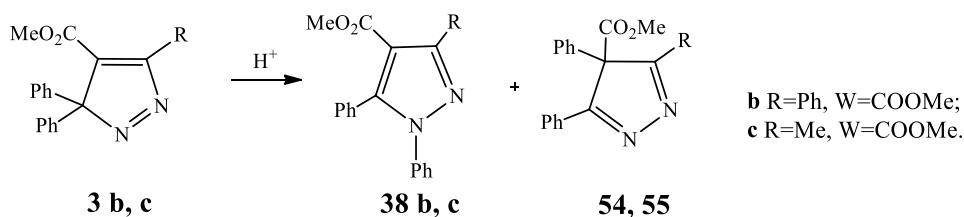
3 <i>H</i> -пиразол	Термолиз		Кислотный катализ	
	4 <i>H</i>	1 <i>H</i>	4 <i>H</i>	1 <i>H</i>
3d,f,g,h	—	1	—	1
8a,b	—	1	—**	
8c	1	3	—**	
8d,e	1	—	—**	
9	—	1	—	1
10	—	1	—*	

* Получен только продукт изомеризации 4*H*-пиразола – 1*H*-пиразол **50** или **53**.

** Получен соответствующий пиразолон **44**, **45** или **52**.

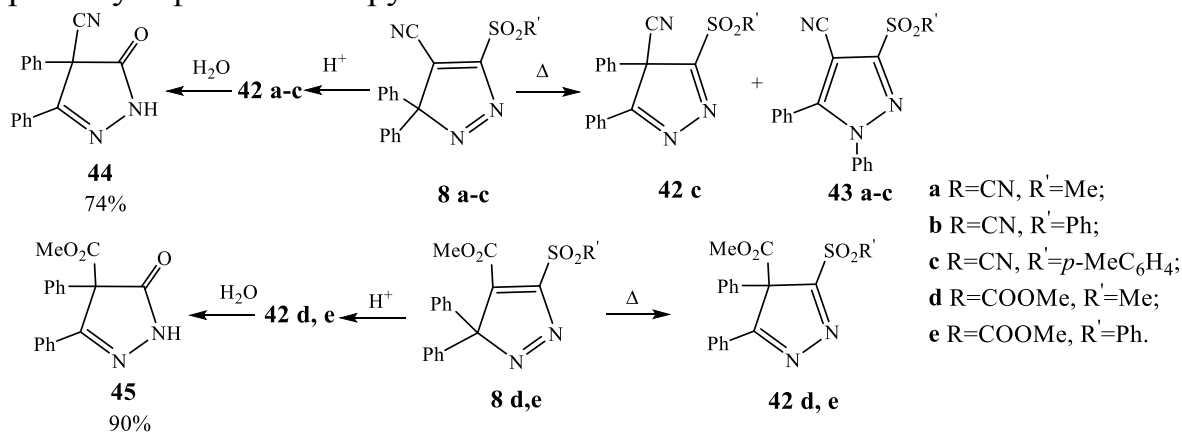
3*H*-Пиразолы **3d**, **f-h**, **9**, содержащие при C⁴ сильную акцепторную циано- или сульфонильную группу, и при термолизе и при кислотном катализе дают продукт миграции Ph-группы к атому N² **38d**, **f-h**, **39**. Это объясняется тем, что протонирование этих соединений происходит по атому N¹, а не по N², благодаря высокой акцепторной активности заместителя.

Региоселективность перегруппировки сложного эфира **3b**, содержащего при C⁵ фенильную группу, менее строгая: образуются 1*H*-пиразол **38b** и 4*H*-пиразол **54**, что может быть связано не только с конкуренцией термического процесса, но и с определенным ориентирующим влиянием фенила при C⁵.



В пользу нашей интерпретации результатов кислотно-катализируемых перегруппировок *3H*-пиразолов свидетельствует также эксперимент с соединениями **2k**, **8a-e** с двумя акцепторными заместителями при C^4 и C^5 . У одного из них – сложного диэфира **2k**, оба заместителя идентичны. Поскольку акцепторный заместитель оказывает противоположный эффект на региоселективность термической перегруппировки в зависимости от его положения, то результат исследования этого объекта особенно важен. Установлено, что при кислотном катализе при комнатной температуре образуется исключительно *4H*-пиразол **27**. Это подтверждает, что акцепторная группа CO_2Me не препятствует протонированию *3H*-пиразола по атому N^2 , что и определяет направление миграции фенильного заместителя.

Сульфонитрил **8a-c** и сульфозфир **8d, e** перегруппировываются также в *4H*-пиразолы, переходящие в результате гидролиза в соответствующие пиразолы **44**, **45**, что объяснимо по причине предпочтительного протонирования исходного соединения по N^1 , благодаря направляющему действию наиболее акцепторной сульфонильной группы.

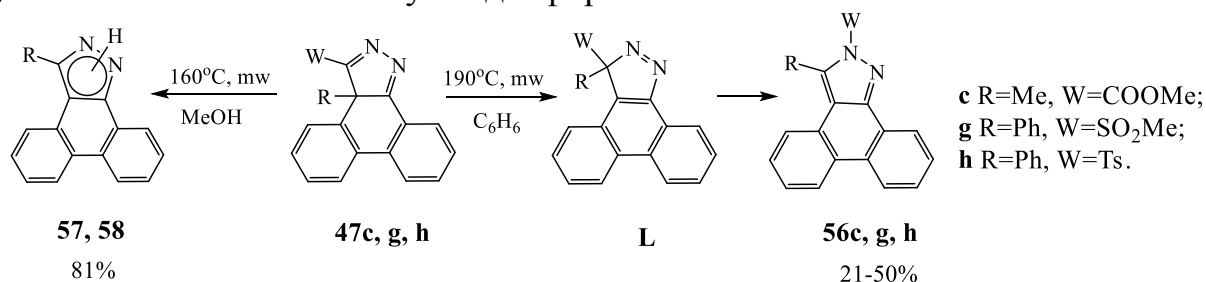


6. Пост-изомеризация некоторых *4H*-пиразолов

Сполна замещенные *3H*-пиразол и *4H*-пиразол являются изосопряженными системами, и для последнего также вполне допустима 1,5-сигматропная перегруппировка, о некоторых примерах которой уже сообщалось выше. Получив образцы различных *4H*-пиразолов, было изучено их поведение при 110–190°C в апротонных (бензол, толуол) растворителях. Наиболее показательными в этом плане оказались объекты, полученные из спироциклических *3H*-пиразолов **4a-c**, **e**, **g**, **h**, **j** образующихся при 1,3-диполярном циклоприсоединении ДФ к активированным ацетиленам по правилу Ауверса.

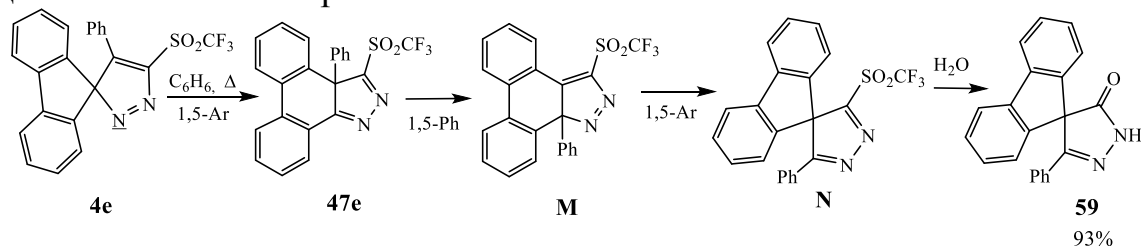
Оказалось, что поведение *4H*-пиразолов несколько отличается, в зависимости от присутствия в них тех или иных заместителей. Так, *4H*-пиразолы, содержащие при C^3 сульфонильные группы **47g**, **h**, а также сложный эфир **47c** при

190°C переходят в 1*H*-пиразолы **56c, g, h**, очевидно, через новые 3*H*-пиразолы **L**, как это имело место в случае диэфира **4k**.



Строение 1*H*-пиразолов установлено спектральными методами и РСА (Рисунок 5б), а также подтверждается их легким переходом в 1*H*-пиразолы **57, 58** в результате гидродесульфирования при нагревании в метаноле при 160°C.

Особым поведением отличается 4*H*-пиразол с трифторметилсульfonyльной группой **47e**, являющийся промежуточным соединением при термоллизе спироциклического 3*H*-пиразола **4e**.



Он переходит вначале в новый 4*H*-пиразол **M** в результате 1,5-сигматропного сдвига фенила, но в противоположную от акцепторной группы SO₂CF₃ сторону. Далее за счет 1,5-арильного сдвига получается новый 3*H*-пиразол **N**, гидролиз которого приводит к 4-пиразолону **59**. Структура последнего установлена методом РСА (Рисунок 5а).

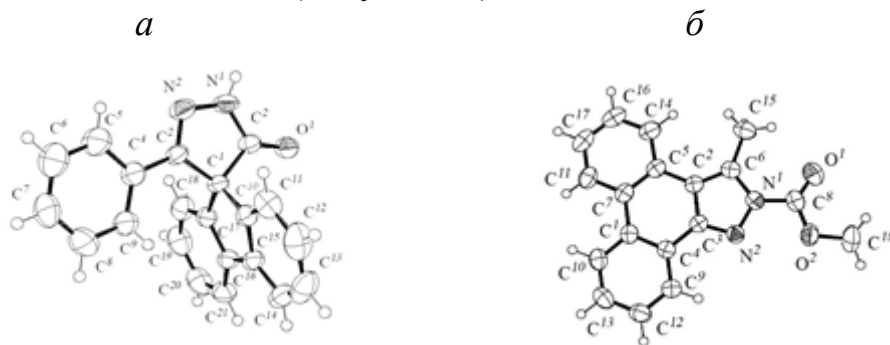
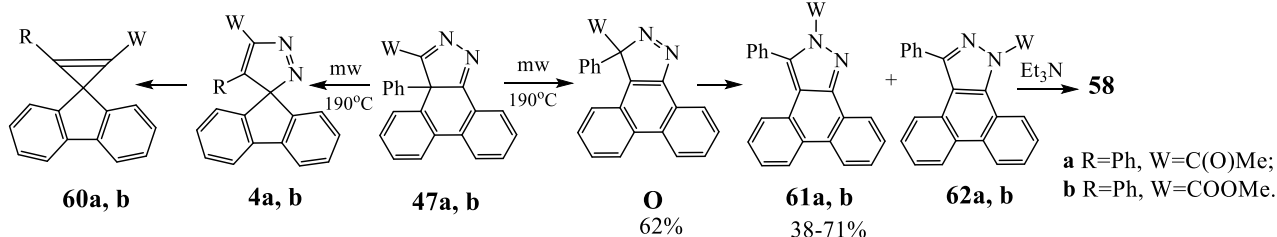


Рисунок 5 – Пространственное строение соединения **59** (а) и **56с** (б) по данным РСА

4*H*-Пиразолы **47a, b** при нагревании в бензоле или толуоле при 180°C испытывают изомеризацию в двух направлениях – в сторону образования исходного 3*H*-пиразола, который в этих условиях элиминирует азот с образованием соответствующего циклопропена **60a, b** и в сторону формирования нового 3*H*-пиразола **O**, 1,5-сигматропный сдвиг в котором приводит к 1*H*-пиразолу **61a, b**, частично переходящему в 1*H*-пиразол **62a, b**.

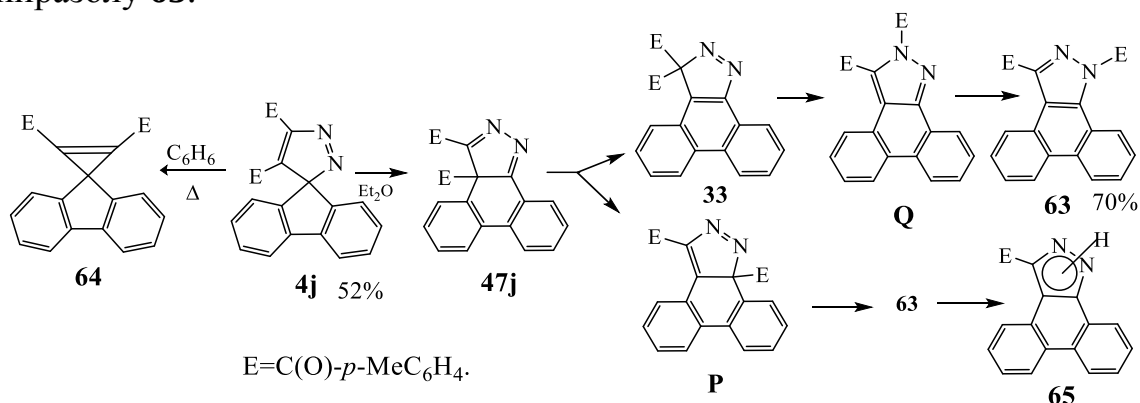
Структура соединений **61a, b** и **62a, b** установлена спектральными метода-

ми и РСА. Выдерживание их в диэтиловом эфире в присутствии Et_3N в результате переаминирования привело к 1*H*-пиразолу **58**.



Особым поведением отличается также и 4*H*-пиразол **47j**, по-видимому, являющийся промежуточным соединением при изомеризации 3*H*-пиразола **4j** с двумя одинаковыми электроноакцепторными группами, перегруппировка которого идет уже при 20°C в Et_2O и приводит к 1*H*-пиразолу **63**. Этот процесс может реализовываться как в направлении образования нового 3*H*-пиразола – аналога соединения **33**, так и в направлении образования еще одного 4*H*-пиразола, подобного соединению **P**. Далее следует миграция наиболее подвижной из присутствующих *p*- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{C(O)}$ -группы к атому азота. Какой из указанных путей превращений имеет место, однозначно установить сложно.

Кипячение 3*H*-пиразола **4j** в бензоле приводит к циклопропену **64**, а выдерживание в CH_3COOH в присутствии конц. H_2SO_4 – к нерастворимому 1*H*-пиразолу **65**.



7. Двойной перенос протона и *N*→*N* миграция в ряду 1*H*-пиразолов

Нами были получены некоторые новые незамещенные и ацил-, метокси-карбонилзамещенные 1*H*-пиразолы, которые характеризуются высокими т.пл. и низкой растворимостью. Указанные свойства соединений обусловлены их существованием в виде димеров с укороченными межмолекулярными контактами $\text{N}\cdots\text{H}$ и $\text{N}\cdots\text{C=O}$ 2.125 и 3.482 Å соответственно, что подтверждается на отдельных примерах РСА (Рисунок 6). В незамещенных по азоту 1*H*-пиразолах имеет место двойной перенос протона, обнаруживаемый по уширению сигналов углеродных атомов гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C . Вопрос о переносе протона в подобных соединениях в литературе является дискуссионным. Известно, что активационный барьер 1,2-гидридного сдвига по пути 1,5-сигматропной перегруппировки составляет > 50 ккал/моль. По нашим расчетам методом DFT/PBE для межмолекулярного переноса протона в димерах,

например, соединения **58**, активационный барьер составляет всего ~ 7 ккал/моль, что позволяет реализоваться процессу уже при комнатной температуре.

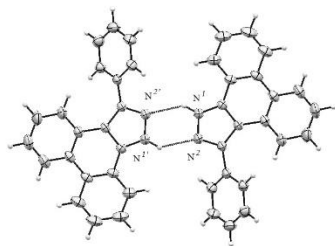
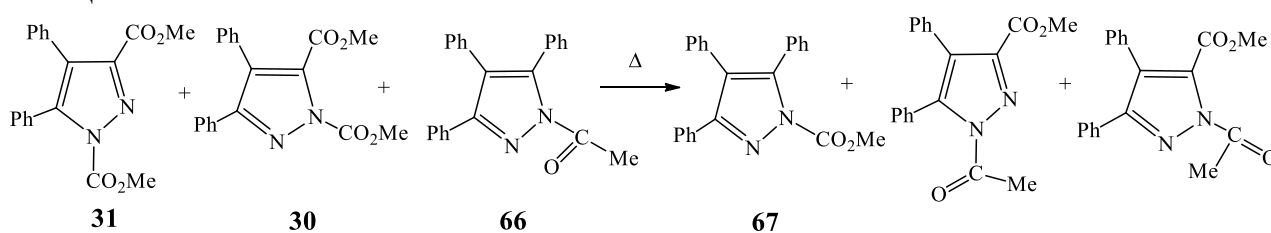


Рисунок 6 – Пространственное строение димера индазола **58** по данным РСА

Взаимный переход диэфиров **30** и **31** при 180°C также происходит межмолекулярно. Активационный барьер при этом составляет, согласно расчетам, ~ 55 ккал/моль. На межмолекулярный механизм превращений указывает эксперимент, в котором смесь равных мольных количеств диэфиров **30** и **31** и *N*-ацетилпиразола **66** нагревали при 180°C в течение 2.5 ч и обнаружили среди продуктов по спектру ЯМР ^{13}C сигналы полученного нами при изомеризации 4*H*-пиразола **41b** в тех же условиях *N*-метоксикарбонилпиразола **67**.

N,N-Миграции групп в димере происходят в результате нуклеофильного замещения при карбонильном атоме углерода по пути двойного присоединения – отщепления.



Выводы

1. Региоселективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения дифенилдиазометана (ДФДМ) и 9-диазофлуорена (ДФ) к дизамещенным ацетиленам определяется главным образом электронными эффектами заместителей, и в меньшей степени их стерическим объемом, что соответствует преобладанию в реакционных смесях ауверсовского 3*H*-пиразола. Стерический фактор становится существенным только для такого объемного заместителя, как триметилсилильная группа.

2. На примере реакций ДФДМ с винилсульфонами показано, что указанные диполярофилы могут выступать в роли синтетических аналогов активированных ацетиленов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения при получении 3*H*-пиразолов.

3. Первичный продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения ДФДМ и ДФ к ацетилену с сильной электроноакцепторной группой – 1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ин-2-ону – соответствующий 3*H*-пиразол, вступает в неизвестную ранее для диазоалканов реакцию [3+6]-циклоприсоединения с формированием системы 4,6-дигидро-1*H*-бенз[5,6]оксепино[4,5-с]пиразола.

4. Акцепторные заместители при C^5 3,3-диарилзамещенных 3*H*-пиразолов направляют термическую 1,5-сигматропную перегруппировку в сторону образования соответствующего 4*H*-пиразола. Акцепторные заместители при C^4 спо-

собствуют миграции арильной группы в сторону атома N² с образованием 1*H*-пиразола.

5. Апротонные неполярные растворители (бензол, толуол) при термоллизе благоприятствуют конкурирующей с 1,5-сигматропной перегруппировкой реакции элиминирования азота в спироциклических 3*H*-пиразолах, что приводит к образованию спироциклических циклопропенов.

6. 1,5-Сигматропные перегруппировки 3,3-диарилзамещенных 3*H*-пиразолов сравнительно легко происходят в кислой среде благодаря участию их протонированных форм. В большинстве случаев протонирование происходит по атому N² с образованием 4*H*-пиразолов. Наличие сильной электроноакцепторной (циано- или сульфо-) группы при C⁴ перенаправляет протонирование по атому N¹, что способствует созданию *N*-арилзамещенного 1*H*-пиразола.

7. Термическая пост-изомеризация 4*H*-пиразолов при 180°C в апротонном растворителе происходит конкурентно в сторону образования исходного 3*H*-пиразола, который деазотируется с образованием циклопропена и/или индена, и в сторону образования за счет миграции наиболее подвижного заместителя нового 3*H*-пиразола, превращающегося далее в *N*-замещенный 1*H*-пиразол.

8. Установлено, что *N*-ацил- и *N*-метоксикарбонилзамещенные 1*H*-пиразолы при повышенной температуре испытывают *N*→*N* миграцию заместителя. Изомеризация происходит межмолекулярно в димерах 1*H*-пиразола с активационным барьером, согласно расчету DFT/PBE, ~ 55 ккал/моль.

9. Для незамещенных по атому азота 1*H*-пиразолов в растворе характерен двойной перенос протона. Подтверждено, что протонный обмен происходит межмолекулярно в димерах с активационным барьером ~ 7 ккал/моль. Для внутримолекулярного 1,2-сдвига протона по пути 1,5-сигматропной перегруппировки активационный барьер составляет свыше 50 ккал/моль.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ:

1. Васин, В.А. Получение 3*H*-пиразолов при взаимодействии метил и *n*-толил(фенилэтинил)сульфонов с дифенилдиазометаном и их термические и кислотно-катализируемые превращения / В.А. Васин, Ю.Ю. Мастерова, Е.В. Безрукова, В.В. Разин, Н.В. Сомов // Журнал органической химии. – 2015. – Т.51. – №6. – С. 890 – 899.

2. Васин, В.А. Синтез 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов с использованием винилсульфонов в качестве химических эквивалентов ацетиленов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к дифенилдиазометану / В.А. Васин, В.В. Разин, Е.В. Безрукова, Д.Ю. Коровин, П.С. Петров, Н.В. Сомов // Журнал органической химии. – 2015. – Т.51. – №8. – С. 1163 – 1173.

3. Васин, В.А. О региоселективности термической перегруппировки Ван Альфена–Хюттеля в ряду 4- и 5-моно- и дизамещенных 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов / В.А. Васин, В.В. Разин, Е.В. Безрукова, П.С. Петров // Журнал ор-

ганической химии. – 2016. – Т.52. – №6. – С. 876 – 886.

4. Васин, В.А. Синтез и перегруппировка Ван Альфена–Хюттеля замещенных 3*H*-пиразолов – аддуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения 9-диазофлуорена и дифенилдиазометана к триметил(тозилэтинил)силану / В.А. Васин, Ю.А. Маркелова, Е.В. Безрукова, П.С. Петров, В.В. Разин // Журнал органической химии – 2016. – Т. 52. – №11. – С. 1638 – 1645.

5. Васин, В.А. Циклоаддукты трифторметил(фенилэтинил)сульфона с дифенилдиазометаном и 9-диазофлуореном и их превращения в условиях перегруппировки Ван-Альфена–Хюттеля / В.А. Васин, Ю.А. Попкова, Е.В. Безрукова, В.В. Разин, Н.В. Сомов // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – №3. – С. 395 – 399.

6. Васин, В.А. Продукты необычного взаимодействия 1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ин-2-она с дифенилдиазометаном / В.А. Васин, Е.В. Безрукова, В.В. Разин, Н.В. Сомов // Журнал органической химии. – 2017. – Т.53. – №11. – С. 1723 – 1725.

7. Васин, В.А. О перегруппировках 3*H*-пиразолов – аддуктов диметилацетилендикарбоксилата с дифенилдиазометаном и 9-диазофлуореном / В.А. Васин, В.В. Разин, Е.В. Безрукова, Ю.А. Попкова, Н.В. Сомов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 6. – С.890 – 897.

8. Васин, В.А. О сходстве и различиях региоселективности термической и кислотно-катализируемой перегруппировки Ван-Альфена–Хюттеля в рядах 4- и 5-акцепторно-замещенных 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов / В.А. Васин, В.В. Разин, Е.В. Безрукова // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – №7. – С. 1040 – 1048.

9. Васин, В.А. Термические перегруппировки 3*H*- и 4*H*-пиразолов, полученных на основе реакций 9-диазофлуорена с метилтетролатом и метил 3-фенилпропиолатом / В.А. Васин, Ю.А. Попкова, В.В. Разин, Е.В. Безрукова, Н.В. Сомов // Журнал органической химии. – 2018. – Т.54. – №8. – С. 1178 – 1188.

Тезисы докладов и другие публикации

1. Васин, В.А. Винилсульфоны – синтетические эквиваленты ацетиленовых диполярофилов при получении новых 3,3-дифенил-3*H*-пиразолов / В.А. Васин, Е.В. Безрукова // Международный Конгресс «Кост-2015» по химии гетероциклических соединений, посвященный 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки и техники РСФСР, профессора А.Н. Коста. Сборник тезисов. – Москва, 2015. – С. 207.

2. Васин, В.А. О региоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения дизамещенных диазоалканов к триметилсилилэтинил(*n*-толил)сульфону и перегруппировке Ван Альфена–Хюттеля сульфанилзамещенных 3*H*-пиразолов / В.А. Васин, Ю.А. Маркелова, Е.В. Безрукова // Всероссийская конференция «Успехи химии гетероциклических соединений», Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016». Тезисы докладов. – Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016. – С. 293 – 294.

3. Безрукова, Е.В. Диаддукт трифторметил(фенилэтинил)кетона с дифенилдиазометаном / Е.В. Безрукова, В.А. Васин // XX Молодежная школа-конференция по органической химии «Пчелка». Тезисы докладов. – Казань, 2017. – С. 93.

4. Безрукова, Е.В. Термические превращения продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения 9-дiazофлуорена к некоторым ацетиленовым кетонам / Е.В. Безрукова, Л.С. Прахова, В.А. Васин // Международная научная конференция, посвященная 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет». Тезисы докладов. – Пермь, 2018. – С. 83 – 85.

5. Безрукова, Е.В. О двойном переносе протона в незамещенных 1*H*-пиразолах и *N*→*N* миграции *N*-ацил и *N*-метоксикарбонилзамещенных 1*H*-пиразолах / Е.В. Безрукова // III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». Тезисы докладов. – Уфа, 2018. – С. 14 – 15.

6. Безрукова, Е.В. Синтез и термические перегруппировки Ван Альфена – Хюттеля ацилзамещенных 3*H*-пиразолов / Е.В. Безрукова, П.С. Петров, В.А. Калязин // V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019). Тезисы докладов. – Крым, 2019. – С. 128.

7. Петров, П.С. О *N*→*N* миграции в некоторых *N*-замещенных 1*H*-пиразолах / П.С. Петров, Е.В. Безрукова, В.А. Калязин // V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019). Тезисы докладов. – Крым, 2019. – С. 203.