

На правах рукописи



Бородина Ольга Сергеевна

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ  
РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ ХИРАЛЬНЫХ ПОДАНДОВ  
НА ОСНОВЕ 4-ГИДРОКСИПРОЛИНА**

Специальность 1.4.4. Физическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
химических наук

Челябинск – 2024

Работа выполнена на кафедре теоретической и прикладной химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

**Научный руководитель:**

Барташевич Екатерина Владимировна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры теоретической и прикладной химии; ведущий научный сотрудник, заведующий НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (НИУ)».

**Официальные оппоненты:**

Гейн Владимир Леонидович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Лодочникова Ольга Александровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией дифракционных методов исследований Института органической и физической химии им. Е.А. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН «ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук».

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск.

Защита состоится «25» сентября 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.437.03 при ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (НИУ)» по адресу: 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 76, ауд. 1007.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (НИУ)»: <https://www.susu.ru/ru/dissertation/24243703-d-21229804/borodina-olga-sergeevna>

Отзывы на автореферат, заверенные печатью организации, просьба отправлять по адресу: 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 76, ЮУрГУ, Ученый совет университета. Тел.: +79048103571, e-mail: [sozykinsa@susu.ru](mailto:sozykinsa@susu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» июля 2024 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.ф.-м.н., доцент

Созыкин Сергей Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Процесс планирования асимметрических синтезов, расширение методов получения и идентификации энантиомерно чистых органических соединений с требуемыми физико-химическими свойствами важен для эффективной разработки новых фармакологических препаратов. Современные подходы, направленные на повышение энантиомерной чистоты продуктов, связаны с использованием хиральных индукторов – соединений, которые контролируют формирование хиральной среды и способствуют увеличению выхода целевого стереоизомера с определенной конфигурацией. Выбор хирального индуктора остается трудоемким и время затратным процессом. Направленная модификация хиральных индукторов с помощью введения макроциклических и супрамолекулярных фрагментов требует глубоких знаний о том, как различные структурные факторы влияют на условия и механизмы реакции. В свою очередь, развитие методов компьютерного моделирования химических реакций позволяет исследовать влияние структурных (стерических), электронных, энергетических факторов на эффективность асимметрических синтезов и решить проблемы подбора хиральных индукторов для повышения стереоселективности реакции при существенной экономии времени и средств. Подходы, использующие методы вычислительной химии, позволяют более эффективно планировать стереоселективные синтезы и находить рациональные решения для получения энантиомерно чистых веществ.

Одним из известных асимметрических синтезов является многокомпонентная реакция Биджинелли, которая позволяет из простых и легко доступных компонентов получить сложные производные пиримидинонов, проявляющих фармакологическую активность: антибактериальную, противораковую, противодиабетическую, противогрибковую, – а также антиоксидантные, противовирусные, антигипертензивные, противовоспалительные свойства, и являются эффективными средствами против нейродегенеративных заболеваний. Реакция Биджинелли имеет высокий потенциал применения в случае получения целевых продуктов с высоким энантиомерным избытком. Использование гидроксипролин содержащих подандов как хиральных индукторов в асимметрической реакции Биджинелли показало свою эффективность на практике, однако существует потребность как в повышении выходов целевых стереоизомеров, так и в развитии методологии прогнозов, которые позволят сократить время на поиск практически значимого решения.

**Цель работы** – установление стерических, энергетических и электронных факторов на основе методов компьютерного моделирования

для оценки влияния 4-гидроксипролиновых подандов на повышение энантиомерной чистоты продукта реакции Биджинелли.

#### **Задачи:**

1) Провести конформационный анализ молекул гидроксипролин-содержащих подандов с варьирующейся длиной оксиэтиленовой цепи методами молекулярной механики и молекулярной динамики; использовать квантовохимические расчеты, квантово-топологический анализ электронной плотности для сравнения найденных конформационных состояний с экспериментальными  $^1\text{H}$  ЯМР спектрами подандов.

2) Оценить энергетические барьеры реакции гидроксипролиновых хиральных индукторов на стадии взаимодействия с разными энантиотопными сторонами бензальдегида.

3) Изучить стерические особенности сближения реагентов на ключевых стереодифференцирующих стадиях реакции Биджинелли (взаимодействия подандов с бензальдегидом, взаимодействия аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом, взаимодействия аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной, взаимодействия аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной) методами молекулярной динамики. Оценить вклад рассмотренных стадий в формирование факторов, определяющих энантиомерный избыток финального (целевого) продукта.

4) Используя расчетные индексы реакционной способности установить влияние подандной цепи и изомерных эффектов на электрофильность и нуклеофильность реакционных центров, задействованных в синтезе.

5) Разработать функциональный инструментарий, позволяющий производить автоматизированную оценку эффектов стереоселективности для разных стадий реакции, электронных дескрипторов реакционной способности и конформационного поведения молекул.

#### **Научная новизна работы**

1. Впервые получены молекулярно-динамические модели реакционной смеси реакции Биджинелли с участием подандов, являющихся хиральными индукторами, позволяющие оценить стерические факторы при сближении реагентов с разных энантиотопных сторон.

2. Применен новый комплексный подход учета разных факторов: электронных, энергетических, стерических, – влияющих на энантиомерный избыток целевого продукта реакции Биджинелли.

3. Впервые объяснено влияние длины оксиэтиленовой цепи, конформационного состояния и варьирования основной и солевой формы подандов на энантиомерную чистоту получаемых дигидропиримидинов.

4. Разработаны новые инструменты, обеспечивающие автоматический анализ расчетных характеристик, получаемых методами моделирования реагентов и реакционных смесей.

1) Пиктограммы, кодирующие структурные особенности гибких молекул хиральных подандов при их конформационном анализе

2) Карты в полярных координатах, наглядно иллюстрирующие вероятность подхода реагента с разных энантиотопных сторон

3) Скрипты для автоматизированного поиска комплексов реагирующих молекул с заданным набором Н-связей, формируемых в ячейке реакционной смеси.

### **Практическая значимость работы**

Хиральные дигидропиримидиноны ответственны за различную фармакологическую активность вследствие способности к регуляции проницаемости кальциевых каналов, что приводит к изменению внутриклеточной концентрации ионов кальция и играет существенную роль в процессах различных клеточных функций. Также к основным механизмам действия хиральных дигидропиримидинов относится конкурентное взаимодействие с рецепторами. В дополнение к этому дигидропиримидиноны ингибируют некоторые ферменты. Свойства дигидропиримидинов зависят от их хиральности, в частности, антигипертензивная активность дигидропиримидинона SQ 32926 (изопропил (4*R*)-3-карбамоил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксилата) в 400 раз выше активности *S*-энантиомера; противораковая активность *S*-энантиомера монастрола в 15 раз выше активности *R*-формы [Suresh, Sandhu J.S. // *Arkivoc*. 2012., 1, 66–133], поэтому современные требования к асимметрическому синтезу связаны прежде всего с достижением высокого энантиомерного избытка продукта. Развитие методов молекулярно-динамического моделирования многокомпонентных систем, представляющих собой реакционные смеси и процессов сближения реагентов, направлено на выявление значимых стерических факторов и осуществление планирования асимметрических синтезов, ведущих кратчайшим путем к получению целевого стереоизомера. Молекулярно-динамические модели реакционных смесей являются основой для цифровых двойников химических соединений и материалов.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Подковообразное строение и структурные особенности молекулярных моделей подандов с системой Н-связей, подтвержденные сравнением расчетных и экспериментальных спектров <sup>1</sup>Н ЯМР и количественными корреляциями электронных характеристик протонов со спектральными данными (химические сдвиги).

2. Теоретическая оценка зависимости эффектов стереодифференциации получаемых продуктов ключевых стадий реакции Биджинелли от солевой/основной формы и длинной/короткой оксиэтиленовой цепи гидроксипролин-содержащих подандов.

3. Влияние хиральных подандов на энантиомерную чистоту финального продукта, которое может определяться соотношением *pro-S* : *pro-R* предреакционных комплексов реакции Биджинелли с участием гидроксипролин-содержащих подандов на следующих стадиях взаимодействия:

- а) подандов с бензальдегидом,
- б) аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом,
- в) аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной,
- г) аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной.

4. Оценка стерических и энергетических факторов и принципы построения информативных карт метадинамики сближения реагентов, которые позволяют наглядно установить соотношение *pro-S* : *pro-R* предреакционных комплексов.

5. Сравнение реакционной способности гидроксипролин-содержащих индукторов с оксиэтиленовой цепью и без нее с помощью индексов реакционной способности, характеризующих различия реагентов в нуклеофильности.

6. Вопросы информативности теоретической оценки переходных состояний и энергетических барьеров реакции взаимодействия гидроксипролин-содержащих подандов с бензальдегидом, влияющих на стереоселективность реакции на стадии образования диастереомерных переходных состояний.

**Достоверность результатов.** Результаты моделирования, полученные в диссертационном исследовании, на каждом шаге сопоставлялись с имеющимися данными, полученными с помощью экспериментальных измерений и известными литературными данными. Для построения регрессионных моделей использовались представительные выборки соединений из базы данных CSD. Применялись зарекомендовавшие себя квантово-химические и молекулярно-динамические методы моделирования с использованием традиционного силового поля GAFF для систем с водородными связями. Проверялась завершенность метадинамических расчетов путем построения проекций свободной энергии и сравнения их при разной протяженности траекторий.

**Личный вклад автора.** В основу диссертации положены результаты научных исследований, выполненных автором в 2019–2024 гг. Соискателем выполнены следующие работы: оптимизация равновесной геометрии молекул квантово-химическими методами; расчет характеристик <sup>1</sup>H ЯМР спектров; расчет свойств электронной плотности; построение моделей реакционных смесей, расчеты молекулярной динамики и метадинамики; поиск и оптимизация переходных состояний реакции; расчет пути реакции IRC; расчет дескрипторов реакционной способности; анализ и

интерпретация полученных результатов. Подготовка публикаций полученных результатов проводилась совместно с соавторами.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были доложены на следующих конференциях: Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020 г.), XII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, 2021 г.), Всероссийская школа-конференция «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2022 г.), VI Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов MOSM 2022» (Екатеринбург, 2022 г.), VII Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов MOSM 2023» (Пермь, 2023 г.), Всероссийская школа-конференция «Искусственный интеллект в химии и материаловедении» Artificial Intelligence in Chemistry and Materials Science (Москва, 2023 г.).

**Публикации.** Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертации, изложены в 13 научных работах. В их числе 3 публикации в журналах из списка ВАК, 5 в журналах, индексируемые в Scopus и Web of Science. Опубликовано 6 тезисов докладов на научных конференциях, 4 из которых являются международными.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка литературы и приложений. Общий объем работы составляет 150 страниц, 70 рисунков, 6 таблиц, список литературы, содержащий 146 наименований, а также 7 приложений.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность сотрудникам лаб. гетероциклических соединений ИОС УрО РАН, к.х.н. Овчинниковой И.Г. и к.х.н. Федоровой О.В. за предоставленные экспериментальные данные и консультирование по протеканию реакции Биджинелли в присутствии хиральных индукторов. Автор также выражает благодарность за сотрудничество и помощь в проведении расчетов молекулярной динамики с.н.с. НИЛ МММФМ, к.х.н. Макарову Г.И. Автор также выражает благодарность за помощь в расчете пути реакции проф. Масунову А.Э.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования. Показана практическая значимость результатов, представлены выносимые на защиту научные положения.

**Первая глава** посвящена обсуждению мирового опыта в стратегиях асимметрического катализа и современных инструментов их исследования.

Описана реакция Биджинелли, как способ получения хиральных дигидропиримидинонов, и рассмотрены основные группы хиральных индукторов в ней, в частности, хиральные катализаторы на основе *S*-пролина. Для асимметрических синтезов с участием карбонильных соединений, катализируемых производными *S*-пролина, по литературным данным предполагается енаминный механизм. Одним из подходов в разработке хиральных катализаторов является включение их в супрамолекулы. Для повышения энантиомерной чистоты *R*-продукта реакции Бидженелли было предложено использовать *C*<sub>2</sub>-псевдосимметричные поданды, содержащие остатки гидроксипролина, при этом энантиомерный избыток ( $ee(R) = 100\% \cdot \frac{[R]-[S]}{[R]+[S]}$ ) увеличился с 13 до 68 % в зависимости от длины оксиэтиленовой цепи и степени протонирования поданда.

К теоретическим методам исследований стереоселективных синтезов относятся молекулярно-динамическое (МД) моделирование для изучения фазового пространства системы, исследование кинетических факторов энантиоселективности квантово-химическими методами, исследования стерических факторов и конформационной стабильности комплексов. Распространенными способами изучения влияния модификаций органокатализаторов на механизмы реакций являются МД моделирование, комбинации МД и КМ/ММ, машинного обучения и расчетов DFT.

Во второй главе описаны объекты исследования – 4(*R*)-гидроксипролин содержащие поданды: **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>**, и 4-гидрокси-2-[(метоксифенил)карбамоил]пирролидины с оксиметильной группой в *орто*-, *пара*- и *мета*-положениях ***o*-HP-O1-H<sup>+</sup>**, ***m*-HP-O1-H<sup>+</sup>**, ***p*-HP-O1-H<sup>+</sup>**, – которые были синтезированы коллегами в лаборатории гетероциклических соединений ИОС УрО РАН [Fedorova O. V. et al. // Mendeleev Commun. 2018., 28, 357–358] и проанализированы в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП "САОС" при ИОС УрО РАН) методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, ИК-спектроскопии. Были проведены эксперименты по одномерной <sup>1</sup>H-, двумерной <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ядерной спектроскопии эффекта Оверхаузера (NOESY) и <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N gHMBC соединений **HP-O4** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>**. Температурные коэффициенты протонного резонанса RН-групп измеряли путем регистрации спектров ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-d<sub>6</sub> в интервале температур 298–378 К с интервалом 10 К. По экспериментальным данным было предположено конформационное строение концевых групп подандов (рис. 2).



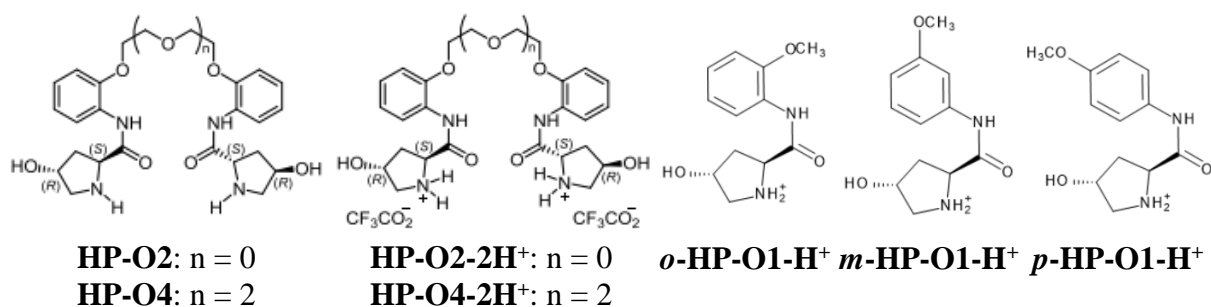


Рис. 1. Структура и обозначение изучаемых хиральных индукторов реакции Биджинелли

### Конформационный анализ

молекул подандов. Конформеры подандов генерировались уравновешенной метадинамикой (МТД) с обменом потенциалами, каждый из которых зависел от одного угла вращения и обновлялся каждые 5 пс добавлением гауссиан шириной  $10^\circ$ . Из полученных конформеров были составлены репрезентативные выборки с использованием алгоритмов кластеризации. Геометрия

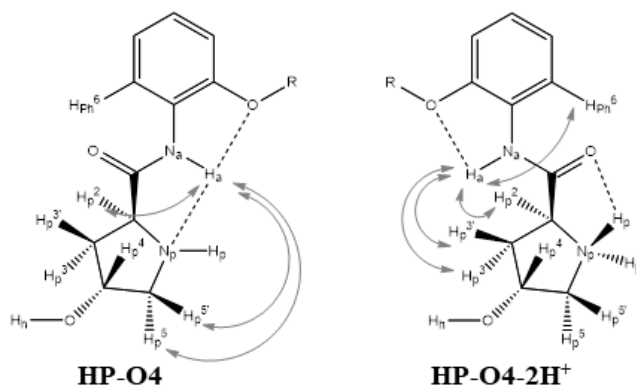


Рис. 2. Конформации концевых групп по данным 2D спектров  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY в ДМСО- $d_6$  для **HP-O4** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>** и обозначения атомов

выбранных конформеров оптимизировалась V3LYP/6-311+G(d,p). Для учета влияния растворителя (ТГФ) использовалась модель поляризуемого континуума PCM. Определение наиболее вероятных конформаций подандов проводилось сравнением расчетных хим. сдвигов (по методу градиентно-инвариантных атомных орбиталей (GIAO)) протонов для наборов конформеров подандов с экспериментальными спектрами  $^1\text{H}$  ЯМР. При рассмотрении хим. сдвигов протонов всех конформеров выборок были получены данные о корреляциях с экспериментальными данными, которые для подандов **HP-O4** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>** кодировались пиктограммами. Для конформеров **HP-O4-2H<sup>+</sup>** также проводилось сопоставление вкладов в константу экранирования с наличием кросс-пиков 2D ЯМР (рис. 3).

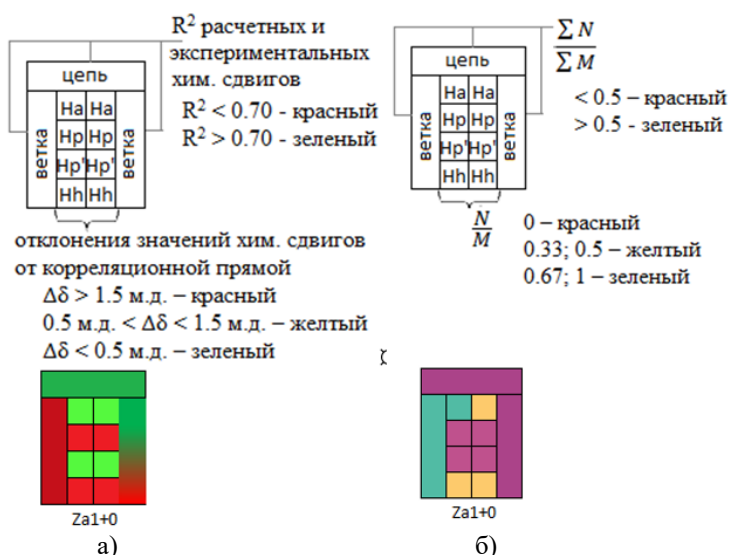


Рис. 3. Корреляционные пиктограммы конформеров **HP-O4-2H<sup>+</sup>**  
а) расчетных и экспериментальных хим. сдвигов; б) вкладов в константу экранирования и кросс-пиков 2D ЯМР. Для идентификации конформеров использовался код  $XyN\text{-}/+M$ , где  $X = L, P, S, U$  или  $Z$  - геометрическая форма конформера;  $y = a$  (угол),  $b$  (прямоугольник) или  $l$  (линейный) - геометрическая форма цепи;  $N = 0, 1$  или  $2$  - число терминальных групп, близких к цепи; «+» или «-» - наличие взаимодействия терминальных групп друг с другом;  $M$  - энергия (кДж/моль) относительно конформера  $Za1+0$

прохождения пути реакции использовался метод интегрирования внутренней координаты реакции IRC.

*Методология молекулярно-динамического моделирования реакционных смесей для стадий, влияющих на стереодифференциацию.* В изучаемых смесях присутствовали бензальдегид, ацетоуксусный эфир, мочеви́на, растворитель ТГФ и хиральные гидроксипролин содержащие индукторы. Модели реакционной смеси получались случайной расстановкой оптимизированных структур компонентов в ячейке, для

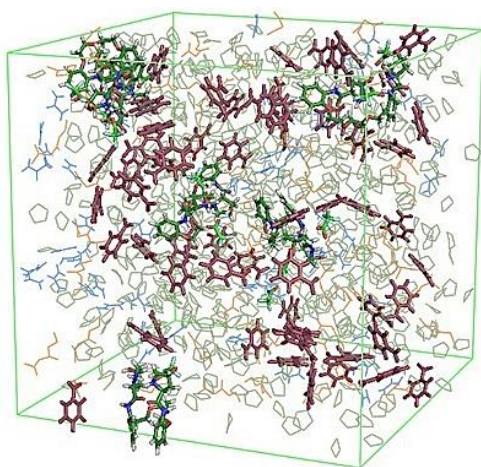


Рис. 4. Модель реакционной ячейки сближения бензальдегида (темно-красный цвет) с подандом

которой потенциальная энергия оптимизировалась по алгоритму Бройдена-Флетчера-Гольдфарба-Шанно с ограниченным потреблением памяти и рассчитывалась равновесная МД 0.5 нс при постоянном объеме и температуре 298.15 К, с использованием метода стохастической динамики. Это состояние сжимали МД 5 нс при давлении 5000 бар и 0.5 нс - при 1 бар, которое поддерживалось баростатом Берендсена, а температура - термостатом масштабированных скоростей с добавочным стохастическим членом.

*Квантово-химические методы моделирования путей реакции на отдельных стадиях.* На

квантово-химическом уровне был исследован путь реакции хирального индуктора **o-HP-O1-H<sup>+</sup>** с бензальдегидом. Алгоритм заключался в полуэмпирическом PM7 сканировании; выборе и оптимизации TS; расчете

квантово-химическим методом B3LYP 6-31G(d,p) пути реакции от TS к продуктам с последующей их оптимизацией и от TS к реагентам с последующей их оптимизацией. Для

Используемые параметры: период привязки 2 пс, изотермическая сжимаемость  $4.5 \cdot 10^{-5}$  бар<sup>-1</sup> при периодических граничных условиях; суммированием по Эвальду для обработки электростатических и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий. В ходе МТД для исследования фазового пространства систем гауссовы функции высотой 3 кДж/моль, шириной 0.1 кДж/моль для расстояния и 0.09 кДж/моль для углов добавлялись каждые 2500 шагов. Взвешивающий коэффициент составлял 8. При этом действовало ограничение по расстоянию между реакционными центрами  $d < 1.5$  нм через наложение параболического потенциала с силовой константой 150.0 кДж/моль · нм<sup>2</sup>.

*Вычисление дескрипторов реакционной способности участников реакции Биджинелли.* Реакционная способность объектов исследования: **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>**, *o*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**, *m*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**, *p*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**, – изучалась с помощью индексов: потенциал ионизации, сродство к электрону, электронный химический потенциал, индекс электрофильности  $\omega$ , индекс нуклеофильности и индекс нуклеофильности Роя, которые для оптимизированных структур были рассчитаны на основе DFT. Квантово-химические расчеты проводились на уровне теории B3LYP/6-31G(d). Были вычислены функции Фукуи для определения направления нуклеофильной  $[(\rho_{N+1}(r)-\rho_N(r))]$  и электрофильной  $[(\rho_N(r)-\rho_{N-1}(r))]$  атак, а также дуальный дескриптор на их основе:  $\Delta f = [(\rho_{N+1}(r)-\rho_N(r)) - (\rho_N(r)-\rho_{N-1}(r))]$ . Для **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>**, *o*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**, *m*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**, *p*-**HP-O1-H<sup>+</sup>** осуществлялся поиск центров нуклеофильной и электрофильной атаки.

При построении корреляционных моделей для прогнозирования хим. сдвигов амидных и пирролидиновых атомов водорода из базы CSD ver. 2020.1 были выбраны 15 структур, содержащие карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл. Оптимизация проводилась в газовой фазе на уровне B3LYP/6-311+G(d,p). Теоретическая оценка хим. сдвигов протонов проводилась методом GIAO. В рамках квантовой теории атомов в молекулах QTAIM рассчитывались заряды атомных бассейнов  $Q(H)$ , индексы локализации электронов  $\lambda(H)$ , внутриатомные  $\mu_{intra}(H)$  и связевые  $\mu_{bond}(H)$  компоненты атомных дипольных моментов, объемы атомных бассейнов  $V(H)$  с использованием контура электронной плотности 0.004 ат. ед.

**Третья глава** включает обсуждение полученных результатов. В ходе конформационного анализа гидроксипролин-содержащих подандов выявлены торсионные углы и межатомные расстояния, влияющие на расчетный хим. сдвиг протонов  $H_a$ ,  $H_p$ ,  $H_h$  путем формирования внутримолекулярных H-связей. К ним относятся: двугранные углы  $H_a-N-C_6-O_e$ ,  $N_p-C-C-N_a$ , торсионные углы оксиэтиленовой цепи, расстояния  $H_p \dots O_e$ ,  $H_a \dots O_{2e}$ ,  $O_e \dots H_h$ ,  $H_a \dots O_e$ ,  $H_a \dots N_p$ ,  $H_h \dots O_h$ ,  $H_h \dots N_p$ ,  $H_h \dots O_e$  и  $H_h \dots O_c$ ;  $H_{pr} \dots O_e$ ,  $H_{pr} \dots O_c$ ,  $H_p \dots O_c$ ,  $OH \dots O_h$ ,  $O_c \dots H_a$ .

Было выявлено, что наиболее низкоэнергетические конформеры из рассматриваемого набора **HP-O4-2H<sup>+</sup>** более всего соответствуют экспериментальным 2D ЯМР спектрам (рис. 2). В соответствие с установленными зависимостями хим. сдвигов от структурных параметров были выбраны наиболее вероятные конформеры, для которых обнаруживаются наиболее высокие коэффициенты корреляции расчетных  $\delta_{\text{calc}}$  и экспериментальных значений  $\delta_{\text{exp}}$  хим. сдвигов протонов (рис. 5).

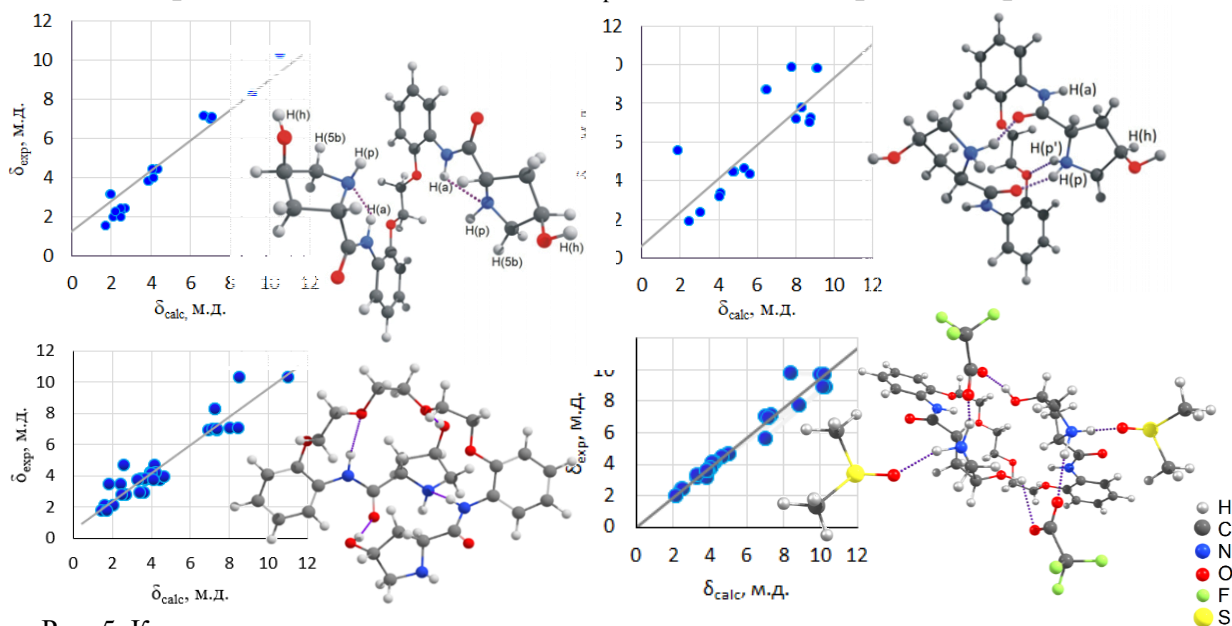


Рис. 5. Корреляции расчетных и экспериментальных хим. сдвигов протонов и структуры наиболее вероятных конформеров подандов а) **HP-O2**; б) **HP-O2-2H<sup>+</sup>**; в) **HP-O4**; г) **HP-O4-2H<sup>+</sup>**

В наиболее вероятных конформерах подандов протоны  $H_a$ ,  $H_p$ ,  $H_p'$  склонны образовывать Н-связи, которые стабилизируют терминальные фрагменты и влияют на величину хим. сдвига. Анализ структур, содержащих одновременно карбоиламидный фрагмент и

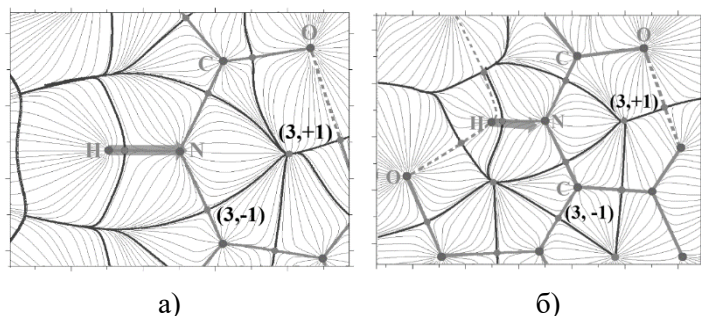


Рис. 6. Атомные бассейны (в плоскости Н-Н-С) молекул а) без Н-связей; б) с двумя Н-связями

пирролидиновый цикл показал, что участие водорода в Н-связях влияет на объем атомного бассейна: из-за внутримолекулярных Н-связей атомный бассейн сжимается (рис. 6), что влияет на атомную поляризацию электронной плотности внутри бассейна. Это приводит к

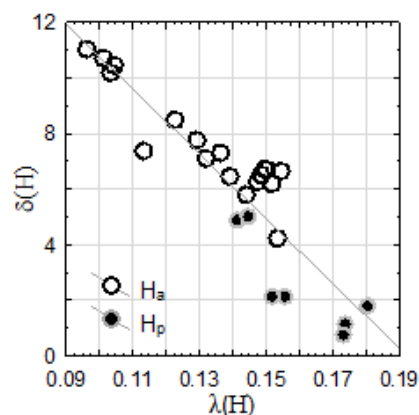


Рис. 7. Корреляция хим. сдвигов  $H_a$  и  $H_p$  с индексом локализации электронов.  $\delta(H) = 22.5 - 116.8 \cdot \lambda(H)$

изменению характера экранирования ядра атома водорода, что и сказывается на изменениях, наблюдаемых хим. сдвигов. Из рассмотренных дескрипторов лучше всех с хим. сдвигом коррелирует индекс локализации электронов  $\lambda(H)$ . Параметрическая модель (рис. 7) была использована для расчета хим. сдвигов протонов  $H_a$  и  $H_p$  в молекулах подандов **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>**. Точки, принадлежащие  $H_a$  и  $H_p$ , не снижают коэффициент корреляции между вычисленными значениями хим. сдвига и их наблюдаемыми значениями, значит, предложенная модель годится для оценки экранирования ядер амидных и пирролидиновых протонов в молекулах, содержащих карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл. Таким образом, основные и солевые формы гидроксипролин содержащих подандов с короткой оксиэтиленовой цепью и длинной цепью существуют в растворах в разных конформациях, где атомы  $H_a$ ,  $H_p$ ,  $H_p'$ ,  $H_h$  участвуют в H-связях, что более характерно для подандов в солевой форме. Вследствие формирования H-связей экранирование ядер водорода уменьшается, что коррелирует больше всего с индексом локализации электронов.

Для изучения взаимодействия гидроксипролин содержащих индукторов с реагентами была предложена схема возможных направлений реакции Биджинелли (рис. 8), где можно выделить 4 стадии, которые могут повлиять на конфигурацию асимметрического центра в продукте – это взаимодействия: 1) поданда с бензальдегидом; 2) аддукта поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом; 3) аддукта поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной; 4) аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной.

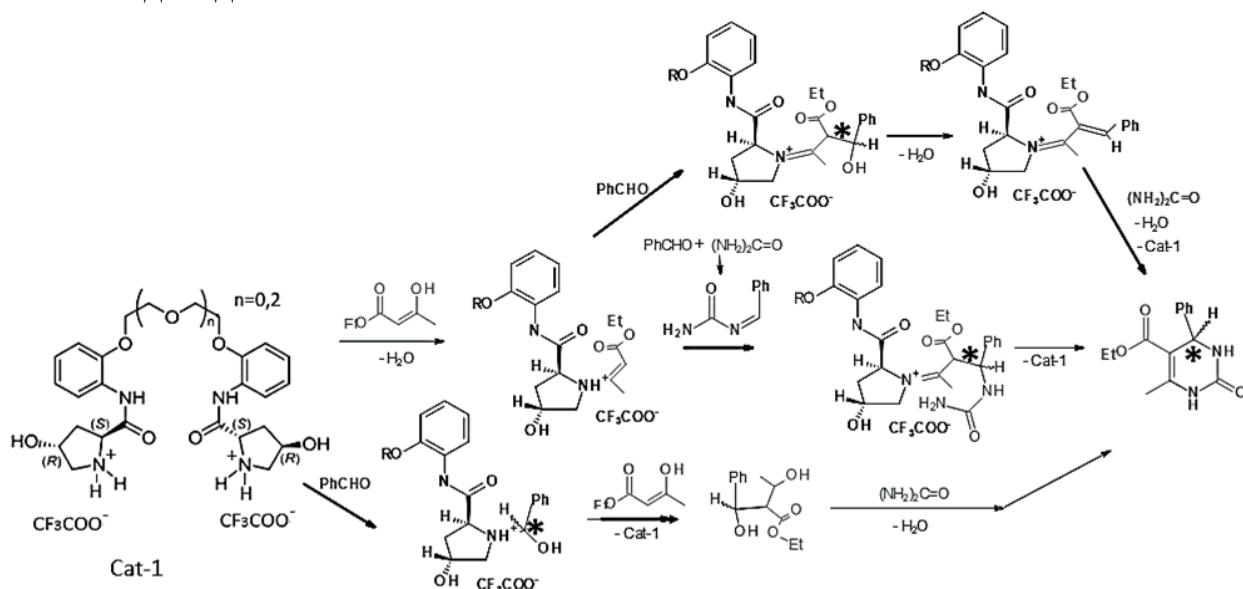
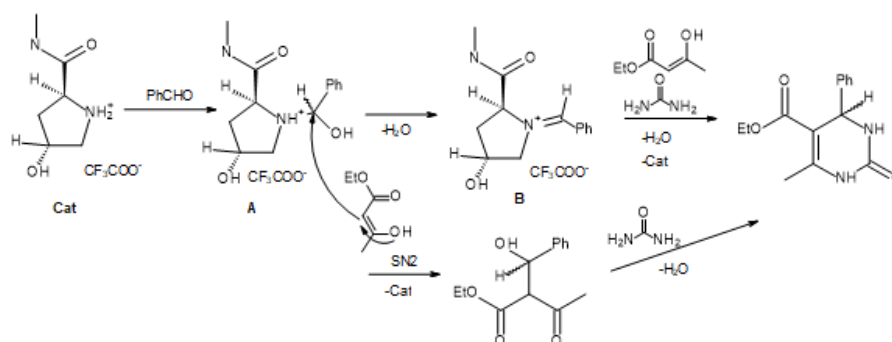


Рис. 8. Предположенная в работе схема ключевых стадий реакции Биджинелли с участием гидроксипролин содержащих хиральных индукторов

Как одна из ключевых рассмотрена стадия взаимодействия гидроксипролин содержащих индукторов с бензальдегидом (рис. 9). Оценка

Рис. 9. Схема реакции гидроксипролинового фрагмента с бензальдегидом



энергетических барьеров реакции проводилась для структуры ***o*-HP-O1-H<sup>+</sup>** при ее подходе с *S<sub>i</sub>* и *R<sub>e</sub>* сторон бензальдегида. Образующиеся диастереомерные переходные состояния близки по энергии, а небольшая разница в барьерах реакции формируется за счет неэквивалентности подхода с *R<sub>e</sub>* и *S<sub>i</sub>* энантиотопных сторон бензальдегида за счет различий в формирующихся Н-связях (рис. 10).

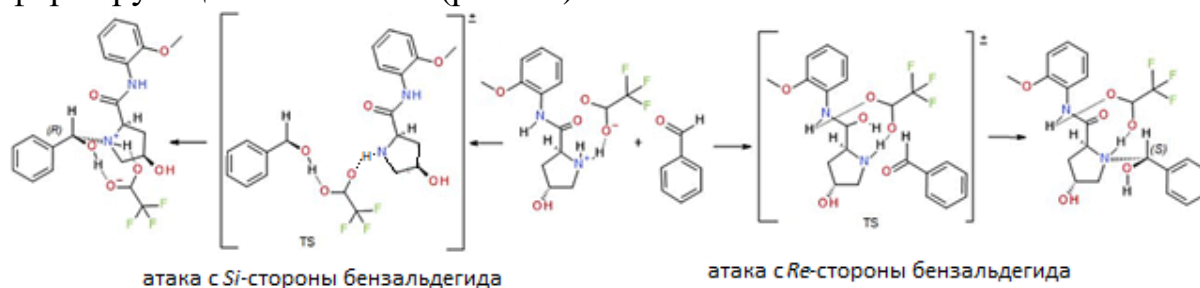


Рис. 10. Образование диастереомерных переходных состояний при атаке хиральным индуктором бензальдегида с *R<sub>e</sub>* и *S<sub>i</sub>*-энантиотопных сторон

Таким образом, для стадии взаимодействия гидроксипролин содержащего индуктора с бензальдегидом выявлено преобладание вклада в стереодифференциацию, определяемого стерическим фактором на стадии сближения реагентов, происходящее до формирования ковалентных связей, а не разницей энергии активации.

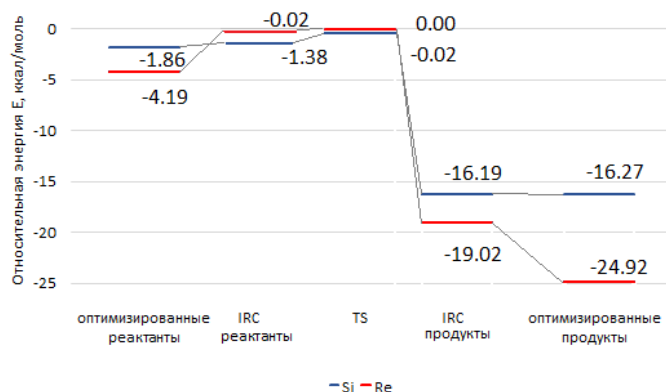


Рис. 11. Энергетические диаграммы путей реакции и сравнение энергии активации при разной ориентации хирального индуктора ***o*-HP-O1-H<sup>+</sup>** относительно бензальдегида

Оценка стерических факторов проводилась изучением фазового пространства систем компонентов реакции Биджинелли для каждой из 4-х стадий, влияющих на энантиомерный избыток. Результатом были проекции энергии (рис. 12) в координатах обобщенных переменных (энергетические карты) и проекции энергии в полярных

координатах, показывающие соотношение *pro-S* : *pro-R* предреакционных комплексов (стерические карты).

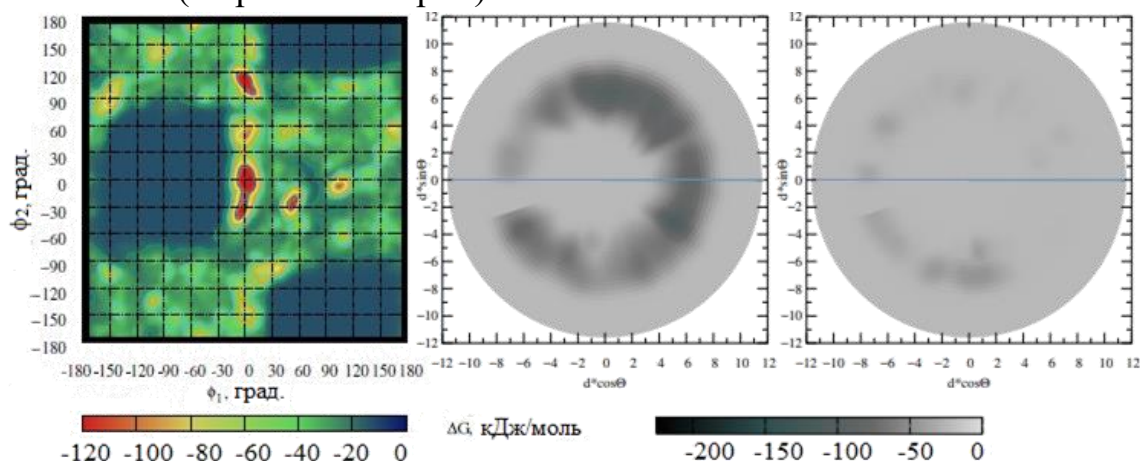


Рис. 12. Энергетические и стерические карты сближения бензальдегида и поданда **HP-O4-2H<sup>+</sup>**

1) Взаимодействие поданда с бензальдегидом (рис. 13). В системах существуют одни и те же области фазового пространства, где невозможен подход бензальдегида к терминальным группам подандов. Однако в системах с солевыми формами подандов имеются более глубокие минимумы. Кроме того, заметно, что две терминальные группы подандов **HP-O2-2H<sup>+</sup>** и **HP-O4** одинаково сближаются с бензальдегидом, а у подандов **HP-O2** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>** преимущественно сближается одна из веток. Соотношения *pro-S* : *pro-R* для **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>** составили соответственно 84 : 16, 70 : 30, 82 : 18 и 64 : 36.

2) Взаимодействие аддукта **C** поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом (рис. 14). Системы с подандами в основной **HP-O4** и солевой **HP-O4-2H<sup>+</sup>** форме не имеют общих областей, где подход бензальдегида невозможен. В системе с подандом в основной форме **HP-O4** минимумы энергии выражены слабо, а в системе с подандом в солевой форме имеется глубокий энергетический

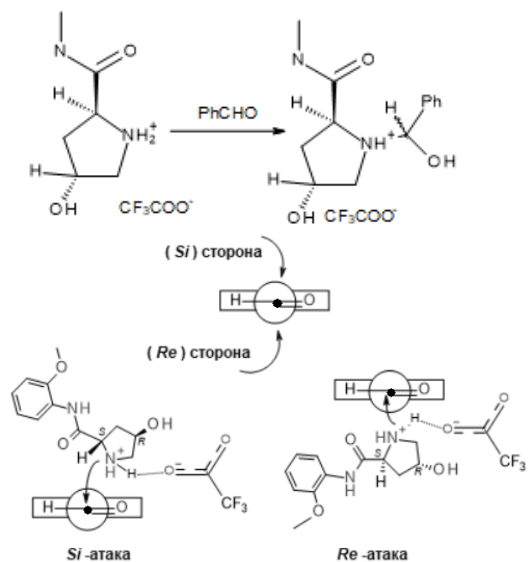


Рис.13. Схема реакции гидроксипролинового индуктора с бензальдегидом

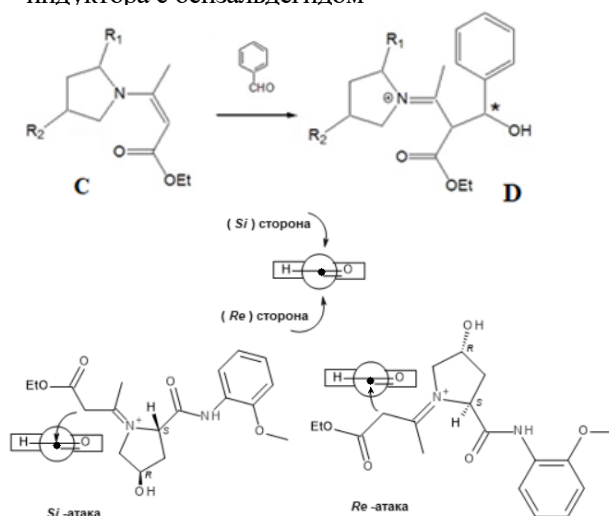


Рис.14. Схема реакции аддукта гидроксипролинового индуктора и ацетоуксусного эфира с бензальдегидом

минимум. Соотношения *pro-R* : *pro-S* для **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>** составили соответственно 36 : 64, 66 : 34, 78 : 22, 44 : 56.

3) Взаимодействие аддукта **C** поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной (рис. 15). Минимумы энергии в системах с аддуктом поданда как в основной **HP-O4**, так и в солевой **HP-O4-2H<sup>+</sup>** форме находятся в областях образования и *pro-S*, и *pro-R*-предреакционных комплексов. Значит, данные системы будут иметь низкую стереоселективность. Для системы с аддуктом поданда **HP-O4** при присоединении *N*-бензилиденмочевинной энергетические минимумы

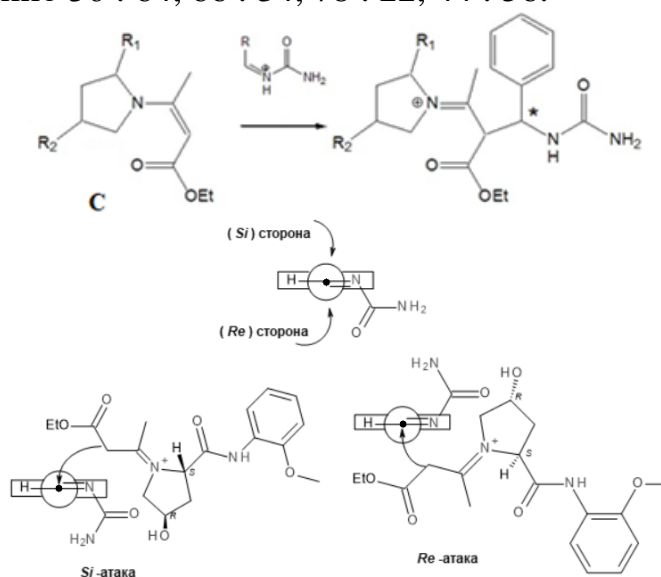


Рис.15. Схема реакции аддукта гидроксипролинового индуктора и ацетоуксусного эфира с *N*-бензилиденмочевинной

больше, чем в варианте с присоединением бензальдегида к аддукту поданд **HP-O4-2H<sup>+</sup>** - ацетоуксусный эфир. Другая ситуация характерна для систем с аддуктами подандов с короткой оксиэтиленовой цепью **HP-O2** и **HP-O2-2H<sup>+</sup>**: минимумов энергии сближения *N*-бензилиденмочевинной к аддукту поданд **HP-O2-2H<sup>+</sup>** – ацетоуксусный эфир больше, и они находятся в различных областях фазового пространства. Соотношения *pro-R* : *pro-S* для **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>** составили соответственно 42 : 48, 61 : 39, 66 : 34, 28 : 72.

4) Взаимодействие аддукта **D**, **E** поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной. Так как для аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид **D** и **E** характерна геометрическая изомерия, решалась задача выявления конфигурации этих интермедиатов.

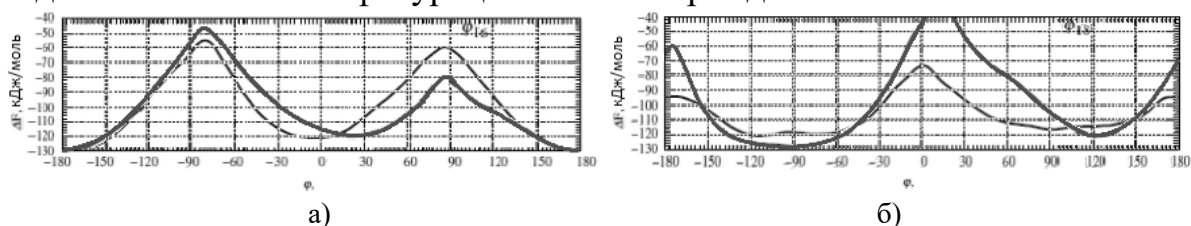


Рис. 16. Барьеры вращения углов а) C-N-C-C; б) N=C-C=C при *Z* (пунктир) и *E* конфигурации сочленения с дикетоном в имине **E**

В ходе конформационного анализа интермедиатов без участия оксиэтиленовой цепи и второй терминальной группы для структуры **D** была смоделирована (*Z*)-конфигурация 4-гидрокси-(*S*)-пролиларильного фрагмента (*S*)-конфигурации как наиболее низкоэнергетическая; конформационный анализ интермедиатов **E** показал, что более низкоэнергетическая (*E,Z*)-конфигурация, которая является более конформационно подвижной по



карбониламидному фрагменту, имеет устойчивую *s-транс* конформацию, что оценивалось путем оценки барьеров вращения с помощью МТД моделирования с обменом потенциалами (рис. 16).

Рассматривалось сближение мочевины с интермедиатами **D** в (*Z*)-конфигурации гидроксипролинаруильного фрагмента (*S*)-конфигурации и **E** в (*Z,E*)- и (*E,Z*)-конфигурациях (рис. 17). Исходя из сравнения экспериментальных и расчетных данных, промежуточный продукт **D** и (*E,Z*)-конфигурация интермедиата **E** не воспроизводят различие в стереоселективности между интермедиатами на основе подандов **HP-O2-2H<sup>+</sup>** и **HP-O2**. (*Z,E*)-конфигурация интермедиата **E**

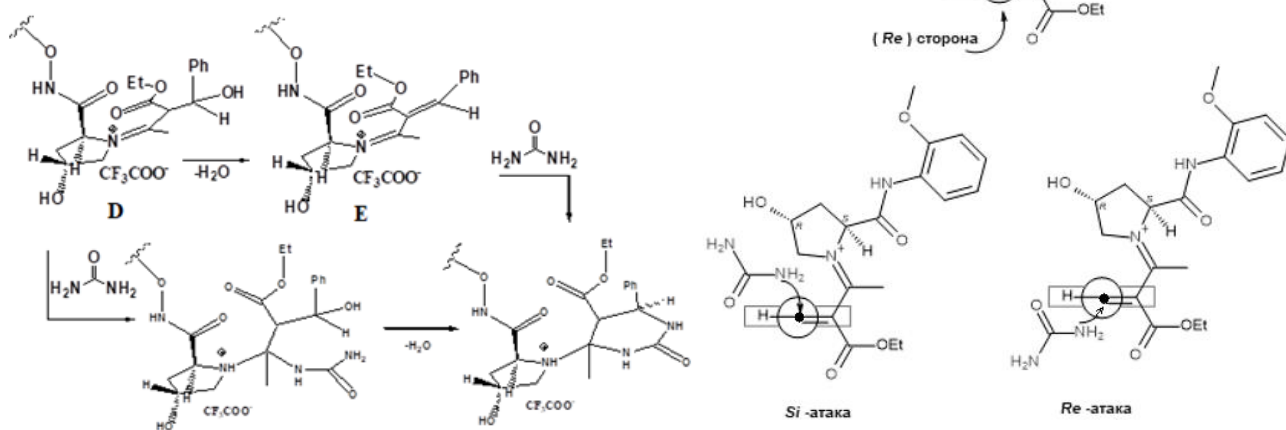


Рис.17. Схема реакции аддукта 4-гидрокси-(*S*)-пролинового индуктора, ацетоуксусного эфира и бензальдегида с мочевиной

не отображает различие в стереоселективности между **HP-O4** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>**, тогда как в эксперименте это различие значительно. (*E,Z*)-конфигурация интермедиата **E** показывает наибольшую стереоселективность поданда **HP-O4-2H<sup>+</sup>** по сравнению с остальными подандами, как это наблюдается в эксперименте. Таким образом, при реализации данного пути реакции стоит ожидать формирование (*E,Z*)-интермедиата, и рассматривать его взаимодействие с мочевиной как стереоопределяющую стадию синтеза. Соотношения *pro-R* : *pro-S* для **HP-O2**, **HP-O2-2H<sup>+</sup>**, **HP-O4**, **HP-O4-2H<sup>+</sup>** на этой стадии составили 57 : 43, 48 : 52, 55 : 45, 86 : 14.

Сравнение результатов моделирования с экспериментальными данными об энантиомерном избытке показывает, что хорошо воспроизводят экспериментально наблюдаемый энантиомерный избыток результирующие величины относительного содержания реагентов с разных сторон 4-гидрокси-(*S*)-пролиновых фрагментов подандов или их аддуктов в следующих случаях. Это подход *N*-бензилиденмочевины к аддукту поданд **HP-O4**-ацетоуксусный эфир и подход бензальдегида к поданду **HP-O4-2H<sup>+</sup>** (рис. 18).

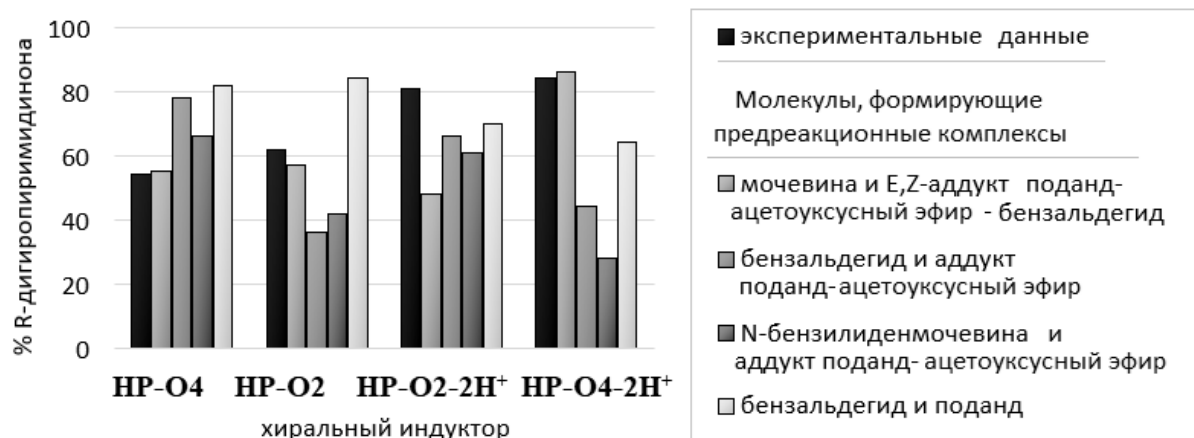


Рис. 18. Сравнение экспериментальных данных по энантиомерному избытку целевого продукта и теоретических данных по соотношению *pro-R* : *pro-S* предреакционным комплексам на 4-х стереодифференцирующих стадиях

При количественном описании зависимости экспериментальных данных от результатов моделирования сближения реагентов составлены однофакторные и двухфакторные регрессионные модели. Среди однофакторных моделей лучшую корреляцию с экспериментальными данными показывает результат моделирования сближения поданда с бензальдегидом ( $R^2 = 0.88$ ). Двухфакторные модели в случае добавления результат моделирования сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной, сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом или сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевиной к результату моделирования сближения поданда с бензальдегидом приводят к увеличению  $R^2$  корреляции с

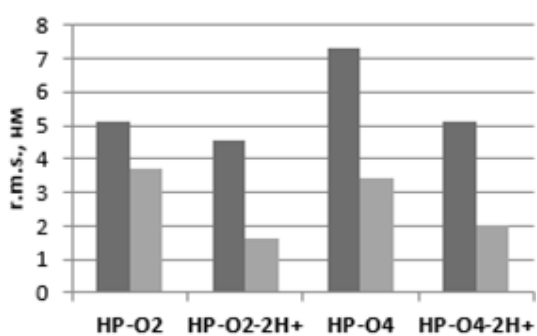


Рис. 19. Оценка подвижности подандов в динамике по отношению г.м.с. координат атомов при изменении конформации в ходе МД (темно-серый) к г.м.с. координат атомов в структурах сгенерированных конформеров (светло-серый)

экспериментальными данными. Для всех четырех исследованных гидроксипролин содержащих подандов взаимодействие с бензальдегидом приводит к значительному избытку одного и того же энантиомера. В остальных случаях такой закономерности не наблюдается. Таким образом, стереодифференциация продуктов в наибольшей степени зависит от стадии сближения поданда с бензальдегидом, однако другие хиральные интермедиаты также могут вносить вклад в энантиомерный избыток целевого продукта.

В моделях реакционных ячеек поданды находятся не во всех возможных конформациях, это можно заметить, сравнивая r.m.s. координат атомов при изменении конформации в ходе МД в реакционной ячейке и максимальное r.m.s. координат атомов в структурах сгенерированных конформеров. При этом из для солевых форм подандов **HP-O2-2H<sup>+</sup>** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>** эта разница больше, чем для основных форм **HP-O2** и **HP-O4** (рис. 19). Диаграммы распределения расстояний между реагентами для различных состояний МТД

показывают, как часто реагент оказывается вблизи реакционных центров поданда (рис. 20). В случае подхода бензальдегида к аддукту поданд – ацетоуксусный эфир видно, что протонирование поданда не создает видимых различий в предпочтительном расположении реагента относительно реакционного центра в пролиновом цикле поданда. Напротив, в случаях подхода *N*-бензилиденмочевины к аддукту поданд – ацетоуксусный эфир и подхода бензальдегида к поданду существуют различия между количеством состояний для основания **HP-O4** и соли **HP-O4-2H<sup>+</sup>**. Для солевой формы **HP-O4-2H<sup>+</sup>** характерно присутствие реагента в большей степени

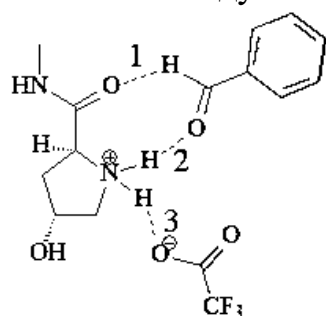


Рис. 21. Обозначение сортов Н-связей в предреакционных комплексах гидроксипролинового индуктора и бензальдегида

вблизи гидроксипролинового кольца, чем вблизи оксиэтиленовой цепи, тогда как для основания **HP-O4** доля таких молекул значительно ниже. Это хорошо согласуется с экспериментальными выходами продукта реакции Биджинелли.

Образование Н-связей больше всего влияет на стадию взаимодействия бензальдегида с гидроксипролиновым индуктором. В ходе исследования их образования в зависимости от наличия оксиэтиленовой цепи и позиционной изомерии рассматривались 4-гидрокси-2-[(метоксифенил)карбамоил]пирролидины с

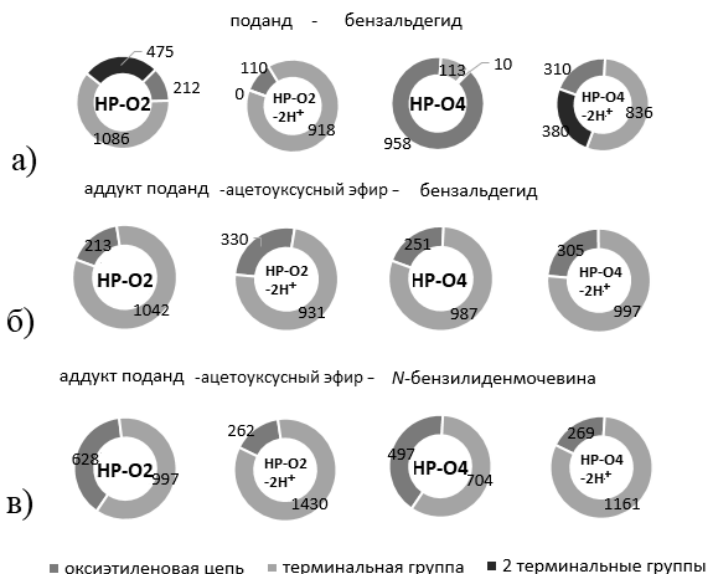


Рис. 20. Число состояний, в которых а) бензальдегид близок к цепи или гидроксипролиновому фрагменту поданда; б) бензальдегид близок к гидроксипролиновому фрагменту или подандовой цепи в аддукте С; в) *N*-бензилиденмочевина приближается к гидроксипролиновому фрагменту или подандовой цепи в аддукте С

*m*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**, *p*-**HP-O1-H<sup>+</sup>**. Для предреакционных состояний, содержащих 3 сорта Н-связей, найденных в траекториях МТД, был проведен квантово-топологический анализ электронной плотности. Наиболее сильные Н-связи по данным топологического анализа более характерны для типов замещения *пара*- и *мета*-, чем *орто*-, а лучший результат по стереоселективности дают *орто*-замещенные хиральные индукторы, поэтому можно сделать вывод, что сильное связывание мешает формированию стереоизомера нужной конфигурации. Кроме обозначенных Н-связей сортов 1 – 3, в ряду состояний обнаруживаются слабые Н-связи других сортов: CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>...HN<sub>a</sub>, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>...HO<sub>h</sub>, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>...НС, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>...НСO<sub>(бензальдегид)</sub>, СОН<sub>(бензальдегид)</sub>...О<sub>h</sub>, СНО<sub>(бензальдегид)</sub>...HN<sub>a</sub>, СОН<sub>(бензальдегид)</sub>...О<sub>e</sub>.

Механизм реакции по каждому из возможных путей предполагает нуклеофильное присоединение по двойной связи карбонильной группы. Электрофильные и нуклеофильные свойства гидроксипролиновых хиральных индукторов с оксиэтиленовой цепью и без нее оценивались с позиции индексов реакционной способности (рис. 22).

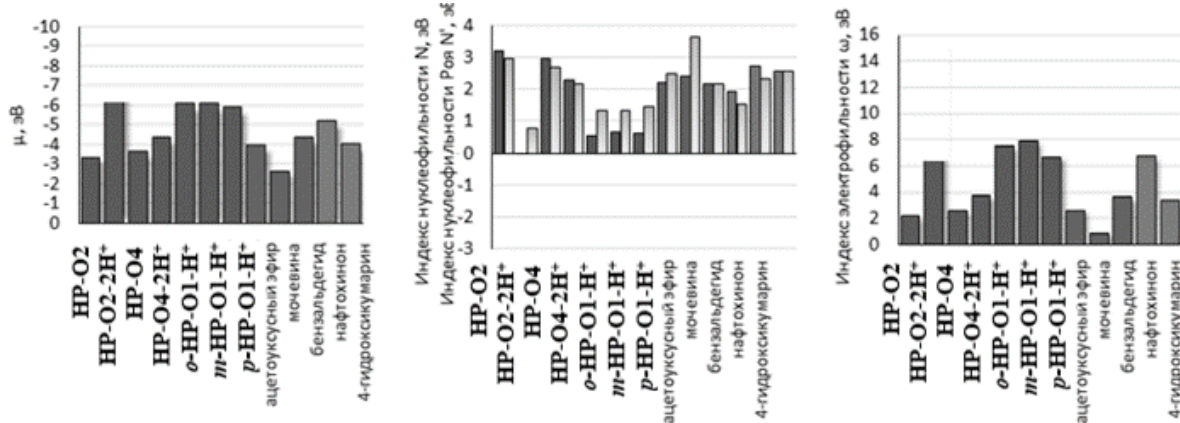


Рис. 22. Значения электронного химического потенциала  $\mu$ , индекса электрофильности и индексов нуклеофильности в ряду рассматриваемых соединений

Гидроксипролин-содержащие поданды являются менее реакционноспособными, но более нуклеофильными, чем индукторы без оксиэтиленовой цепи, что применительно к их нуклеофильной атаке по отношению к ацетоуксусному эфиру и бензальдегиду. Это согласуется с экспериментами по взаимодействию хиральных индукторов **HP-O4** и **HP-O4-2H<sup>+</sup>** с каждым из реагентов (бензальдегидом, ацетоуксусным эфиром и мочевиной). Поданд **HP-O2-2H<sup>+</sup>** показывает высокую электрофильность в связи с необычным поворотом карбониламидного фрагмента по отношению к эфирной цепи.

Дуальный дескриптор, использующий функции Фукуи (рис. 23), показывает разницу в реакционной способности позиционных изомеров, а также между индукторами с подандной цепью и без нее.

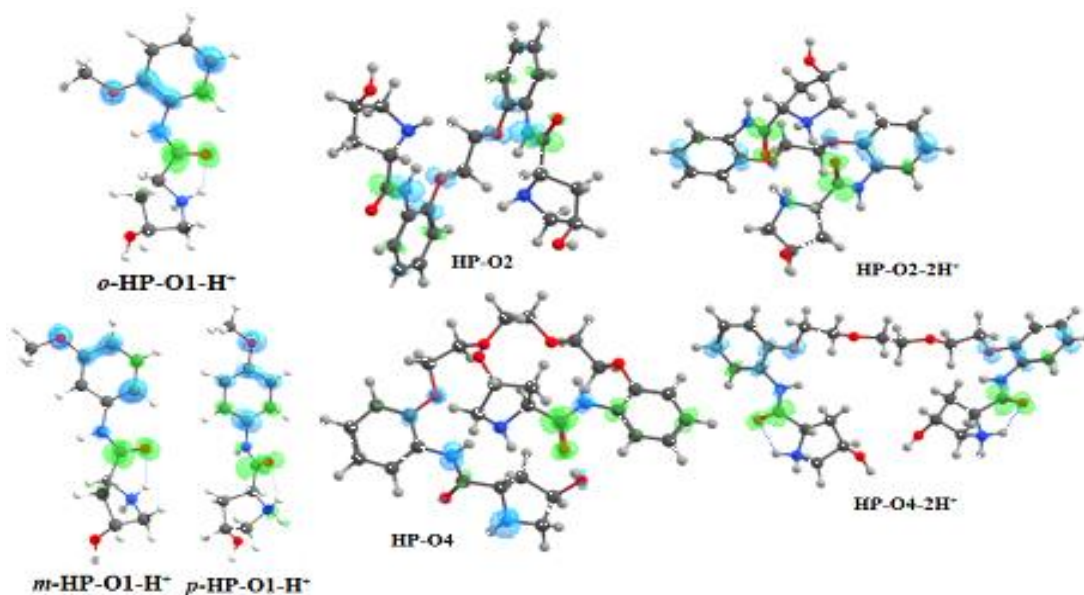


Рис. 23. Дуальный дескриптор  $\Delta f$  с контуром 0.007 ат. ед. Зеленая и синяя изоповерхности соответствуют положительной и отрицательной области функции  $\Delta f$

Однако, из локализации областей видно, что электронные эффекты не играют значительной роли в стереодифференциации по сравнению со стерическими.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Установлено, что для гидроксипролинсодержащих подандов характерно подковообразное конформационное строение, что подтверждается экспериментальными спектрами  $^1\text{H}$  ЯМР. Такое строение способствует стереонаправляющей ориентации гидроксипролинового фрагмента по отношению к бензальдегиду за счет формирования Н-связей.

2. Дескрипторы реакционной способности: электронный химический потенциал, индекс электрофильности, индекс нуклеофильности, функции Фукуи, – показывают различие между гидроксипролиновыми индукторами с оксиэтиленовой цепью и без нее, поэтому при оценке реакционной способности важно использовать модели, точно учитывающие структурные факторы и электронное строение хиральных индукторов.

3. Более длинные оксиэтиленовые цепи подандов формируют больше предреакционных состояний, в которых реагенты: мочевины, бензальдегид, *N*-бензилиденмочевина, – сближены с гидроксипролиновым фрагментом. Эффективность солевой формы подандов, по сравнению с основной, достигается за счет большего числа сильных Н-связей, сформированных гидроксипролиновыми фрагментами.

4. Оценка переходных состояний и энергии активации взаимодействия гидроксипролиновых фрагментов с бензальдегидом не дает исчерпывающей информации о причинах энантиоселективности на начальных стадиях реакции. Установлено, что доминирующее влияние

оказывают стерические факторы, проявляющиеся при сближении реагентов для формирования предреакционных комплексов.

5. Энантиомерный избыток продукта реакции Биджинелли с участием 4(*R*)-гидроксипролинсодержащих подандов зависит от соотношения *pro-S* : *pro-R* промежуточных комплексов на стадиях формирования хиральных интермедиатов взаимодействия поданда с бензальдегидом, аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной, аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной, но основная стереодифференциация происходит при сближении поданда с бензальдегидом.

#### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Borodina, O.S.** Theoretical conformational studies of podands containing (2*S*,4*R*)-4-hydroxyproline moieties / O.S. Borodina, G.I. Makarov, E.V. Bartashevich, I.G. Ovchinnikova, Y.A. Titova, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, V.N. Charushin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – V. 55. – № 8. – P. 755-761. Scopus, Web of science. (7 с./3 с.)

2. **Бородина, О.С.** Атомная дипольная поляризация в прогнозах химических сдвигов амидных и пирролидиновых протонов / О.С. Бородина, Е.В. Барташевич // Вестник ЮУрГУ. Серия химия. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 91-101. ВАК. (11 с./6 с.)

3. **Borodina, O.** Pseudocyclic form of 4-hydroxypyrrolidine-2-carboxanilide podands with trioxyethylene chain: modeling, conformational search and NMR analysis / O. Borodina, I. Ovchinnikova, G. Makarov, O. Yeltsov, Y. Titova, O. Fedorova, A. Masunov, E. Bartashevich // The Journal of Physical Chemistry A. – 2021. – V. 125. – № 28. – P. 6029-6041. Scopus, Web of science. (13 с./5 с.)

4. **Borodina, O.** Effect of 4-Hydroxy-L-proline-containing podands on the stereoselectivity of Biginelli reaction according to molecular dynamics / O. Borodina, I. Ovchinnikova, O. Fedorova, G. Makarov, E. Bartashevich // Computational and Theoretical Chemistry. – 2022. – V. 1217. – P. 113885. Scopus. (10 с./5 с.)

5. **Borodina, O.S.** Theoretical evaluation of phenyl-substituted aziridines, azirines and epoxides reactivity / O.S. Borodina, A.S. Novikov, G.V. Zyryanov, E.V. Bartashevich // Вестник ЮУрГУ. Серия химия. – 2023. – Т. 15. – № 4. – С. 149-159. ВАК. (11 с./8 с.)

6. **Borodina, O.S.** Evaluation of the effect of iminium intermediates on the stereoselectivity of the Biginelli reaction involving hydroxyproline-containing podands / O.S. Borodina, E.V. Bartashevich, I.G. Ovchinnikova, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov // Russian Chemical Bulletin. – 2023. – V. 72. – № 8. – P. 1767-1780. ВАК, Scopus, Web of science. (14 с./5 с.)

7. Барташевич, Е.В. Комбинированный подход к конформационному анализу подандов на основе методов ЯМР и молекулярной динамики /

Е.В. Барташевич, Г.И. Макаров, **О.С. Бородина**, А.Э. Масунов, И.Г. Овчинникова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова // Материалы очных докладов Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». – Екатеринбург: Издательство АМБ, 2020. – С. 311-313. (3 с./1 с.)

8. **Borodina, O.S.**, Metadynamics in Studying the Bigenelli Reaction Mechanism with the Partisipation of Chiral Inductors // O.S. Borodina, G.I. Makarov, E.V. Bartashevich, I.G. Ovchinnikova, O.V. Fedorova, Y.A. Titova // Book of abstracts of XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021». – St. Petersburg: SPBU, 2021. – P. 132. (1 с./0.2 с.)

9. Makarov, G. Combined Approach to Conformational Analysis of 4-Hydroxyproline Containing Podands Using NMR and Molecular Dynamics Simulation / G. Makarov, **O. Borodina**, A. Masunov, I. Ovchinnikova, Y. Titova, O. Fedorova, E. Bartashevich // AIP Conference Proceedings. – 2022. – V. 2390. – № 1. – P. 020045. Scopus. (5 с./2 с.)

10. **Бородина, О.С.** Влияние структуры подандов в предреакционных комплексах на стереоселективность реакции Биджинелли / О.С. Бородина., И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Е.В. Барташевич // Сборник научных статей X Всероссийской молодежной школы-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул». – Иваново: Иван. гос. ун-т, 2022. – С. 35-36. (2 с./1.5 с.)

11. **Бородина, О.С.** Иминиевые интермедиаты реакции Биджинелли, протекающей с участием подандов / О.С. Бородина, Е.В. Барташевич, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова // Сборник тезисов VI Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2022). – Екатеринбург, 2022. – С. 196. (1 с./0.3 с.)

12. **Бородина, О.С.** Теоретическое исследование роли гидроксипролиновых подандов в асимметрической реакции Биджтнелли / О.С. Бородина, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Е.В. Барташевич // Сборник тезисов VII Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2023). – Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2023. – С. 98. (1 с./0.3 с.)

13. **Бородина, О.С.** Автоматизация направленного поиска предреакционных комплексов в реакции хиральных индукторов с бензальдегидом / О.С. Бородина, Е.В. Барташевич // Сборник тезисов научной конференции-школы «Искусственный интеллект в химии и материаловедении». – М.: ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН, 2023. – С. 31. (1 с./0.5 с.)

Бородина Ольга Сергеевна

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ РЕАКЦИЙ  
С УЧАСТИЕМ ХИРАЛЬНЫХ ПОДАНДОВ НА ОСНОВЕ  
4-ГИДРОКСИПРОЛИНА

Специальность 1.4.4. Физическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Издательский центр Южно-Уральского государственного университета

Подписано в печать 11.07.2024. Формат 60×84 1/16. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1. Тираж 120 экз. Заказ 221/280.

Отпечатано в типографии Издательского центра ЮУрГУ.  
454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76.