

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)»

На правах рукописи



Бородина Ольга Сергеевна

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

Специальность 1.4.4. Физическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Барташевич Екатерина Владимировна

Челябинск – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1 Стратегии асимметрического катализа.....	10
1.1.1 Асимметрическая реакция Биджинелли как способ синтеза производных дигидропиримидинонов	12
1.1.2 Хиральные катализаторы на основе <i>S</i> -пролина в стереоселективных синтезах	15
1.1.3 Хиральная индукция с помощью супрамолекулярных систем.....	18
1.2 Участие карбонильной группы в стереоселективных синтезах	24
1.3 Теоретические методы исследований эффективности стереоселективных синтезов.....	26
1.3.1 Конформационная стабильность как фактор стереодифференциации	26
1.3.2 Исследование барьеров реакции в энантиоселективных синтезах с помощью квантово-химических расчетов.....	31
1.3.3 Исследование фазового пространства систем энантиомерных синтезов методами классической молекулярной динамики.....	34
1.3.4 Роль методов компьютерного моделирования в направленной модификации реагентов и катализаторов.....	37
ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	42
2.1. Поданды на основе 4(<i>R</i>)-гидроксипролина с оксиэтиленовой цепью разной длины как объекты исследования.....	42
2.2 Конформационный анализ молекул подандов, выступающих хиральными индукторами в реакции Биджинелли	45
2.3 Квантово-химические методы моделирования путей реакции на отдельных стадиях.....	48

2.4 Методология молекулярно-динамического моделирования реакционных смесей	50
2.5 Вычисление дескрипторов реакционной способности участников реакции Биджинелли.....	54
ГЛАВА 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	57
3.1 Конформационный анализ хиральных индукторов на основе гидроксипролин-содержащих подандов.....	57
3.2 Электронные характеристики наиболее вероятных конформеров подандов ...	73
3.3 Моделирование пути реакции гидроксипролинового индуктора с бензальдегидом..	76
3.4 Исследование ориентации компонентов реакции Биджинелли методами молекулярной динамики и метадинамики.....	79
3.4.1 Сравнение предпочтительности образования гидроксипролинарильных интермедиатов с разной геометрической конфигурацией.....	82
3.4.2 Оценка соотношения предреакционных состояний разных конфигураций....	86
3.4.4 Влияние модификации поданда в солевой форме на стереохимические особенности стадии реакции с бензальдегидом.....	106
3.5 Анализ нековалентных связей в предреакционных комплексах гидроксипролинового индуктора и бензальдегида.....	112
3.6 Теоретическая оценка электронных характеристик и реакционной способности участников реакции Биджинелли	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЯ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы.

Процесс планирования асимметрических синтезов, расширение методов получения и идентификации энантимерно чистых органических соединений с требуемыми физико-химическими свойствами важен для эффективной разработки новых фармакологических препаратов. Современные подходы, направленные на повышение энантимерной 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 энантимерно 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 гидроксипролинсодержащих 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 – 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 гидроксипролинсодержащих 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 ^1H 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.

1. Впервые получены молекулярно-динамические модели реакционной смеси отдельных стадий реакции Биджинелли с участием 4-гидроксипролин-содержащих подандов, являющихся хиральными индукторами, которые позволяют оценить стерические факторы при сближении аддуктов (формирующихся на отдельных стадиях синтеза) с реагентами, содержащими разные энантиотопные стороны, а также реагентами, различающимися геометрической изомерией.

2. На основе комплексного подхода к анализу разных стадий реакции, впервые выявлен набор структурных (стерических), энергетических, электронных факторов, в совокупности влияющих на формирование энантиомерного избытка целевого продукта реакции Биджинелли в присутствии разных форм 4-гидроксипролин-содержащих подандов.

3. Впервые объяснено влияние длины оксиэтиленовой цепи, конформационного состояния и варьирования основной и солевой формы 4-гидроксипролин-содержащих подандов на эффективность хиральной индукции и усиление энантиомерного избытка целевого продукта реакции Биджинелли.

4. Разработаны новые инструменты оценки стереоселективности разных стадий реакции, обеспечивающие автоматический анализ расчетных характеристик, получаемых методами моделирования сближения реагентов в реакционной смеси: 1) пиктограммы, кодирующие структурные особенности гибких молекул хиральных подандов при их конформационном анализе; 2) алгоритм построения стерических карт в полярных координатах, наглядно иллюстрирующих 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.

Положения, выносимые на защиту.

1. Подковообразное строение и структурные особенности молекулярных моделей подандов с системой Н-связей, подтвержденные сравнением расчетных и экспериментальных спектров ^1H 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 с участием гидроксипролин-содержащих подандов на следующих стадиях реакции Биджинелли:

а) взаимодействие подандов с бензальдегидом,
б) взаимодействие аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом,
в) взаимодействие аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной,

г) взаимодействие аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевинной.

4. Оценка стерических 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.

Степень достоверности результатов.

Достоверность результатов обеспечивалась применением зарекомендовавших себя квантово-химических и молекулярно-динамических методов моделирования с использованием традиционных силовых полей для систем с водородными связями, настройкой параметров моделирования для воспроизведения экспериментальных 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 выборки из наборов соединений при обращении к базам данных.

Протяженность метадинамических расчетов была достаточной, что было проверено путем построения проекций свободной энергии и сравнения их при разной протяженности траекторий.

Личный вклад автора.

Соискателем выполнены следующие работы: оптимизация равновесной геометрии молекул; расчет ^1H 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; разработка новых инструментов визуализации результатов (скриптов, пиктограмм, стериических карт). Подготовка публикаций полученных результатов проводилась совместно с соавторами.

Апробация работы.

Результаты диссертационного исследования 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 7 научных статьях. 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 объём 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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Стратегии асимметрического катализа

Идея асимметричного органокатализа, впервые систематически представленная в работах Беньямина Листа [1] и Дэвида Макмиллана [2], состоит в том, что при помощи органических хиральных молекул, выступающих в роли катализатора, можно проводить реакции, в которых будет наблюдаться энантиомерный избыток:

$$ee = \frac{[R]+[S]}{[R]-[S]} \cdot 100 \%. \quad (1.1)$$

Распространенной стратегией исследования органокатализаторов является первоначальный поиск реакции с получением целевого продукта и дальнейшее ее усовершенствование путем добавления хирального катализатора, который должен взаимодействовать с реагентами, и таким образом передавать свою хиральность продуктам. Путем усложнения выявленного катализатора можно доводить реакцию до энантиоселективности.

В такой стратегии разработки асимметричного катализа реакций, часто используется перенос кислотного протона с катализатора, который происходит при взаимодействии реагента с катализатором. В том, что фиксация на активном центре хирального катализатора необходима для переноса хиральности на продукт, заключается еще одна фундаментальная идея асимметричного катализа [3]. Перенос протона часто играет важную роль в синтезах и отвечает за региоселективность процесса [4], [5] или энантиоселективность и протекает через несколько промежуточных стадий [6]. Второй аспект участия протонов в стереоселективных синтезах – это образование Н-связей. Было выяснено, что индукция хиральности от постоянного хирального элемента протекает как кооперативный и каскадный процесс, где образование водородной связи ОН...О(R) и/или (Н)О...Н наряду с взаимодействиями С–Н...π являются наиболее важными факторами, контролирующими эффективность индукции хиральности [7].

Широкий спектр применения в стереоселективных синтезах имеют аминокислоты и их производные. Были разработаны различные способы их конструирования, включая использование асимметричного гидрирования ненасыщенных кислот [8], диастереоселективное присоединение к двойной связи $C=C$ дегидроаминокислот [9], [10], асимметрическое C -алкилирование для $C-N$ кислот. Таким образом, реакции присоединения, а также циклоприсоединения и электроциклизации, являются основным методом хиральной индукции [11]. Однако в работе [12] условия алкилирования не были оптимизированы, и можно было ожидать более высоких значений эффективности синтеза при более низких температурах, изменении структуры и т.д. Используя разработанный подход, можно предусмотреть множество новых асимметричных алкилирований различных кислот $C-N$ с различными модификациями хирального катализатора, адаптированными для каждого конкретного применения.

С помощью органокаталитического нуклеофильного катализа становится возможным проводить ранее неизученные реакции. Реакции ацилирования занимают одну из ведущих позиций среди всех видов катализируемых реакций. В то же время известно, что субстраты-акцепторы Михаэля, содержащие уходящую группу, демонстрируют реакционную активность, схожую с ацилирующими агентами. Это свойство позволяет рассматривать их в качестве перспективных субстратов для аналогичных каталитических процессов [13].

Растворитель оказывает глубокое влияние на многие органические реакции, ускоряя их или изменяя их селективность. Часто употребляемой практикой учета растворителя при квантово-химических расчетах является применение РСМ [14], представляющую собой сольватационную модель реакционного поля. В рамках данной модели, растворитель представляется как однородная поляризуемая среда с определенной диэлектрической проницаемостью ϵ , а растворенное вещество рассматривается как включенное в ее полость и описывается на квантовом уровне, где волновая функция подвергается поляризации под действием электрической среды. С другой стороны, – электрические моменты, рассчитанные для растворенного вещества, индуцируют обратные заряды в среде, что затем снова

влияет на волновую функцию. В моделях реакционного поля рассматриваются только дальнедействующие эффекты поляризации, которые приводят к экранированию взаимодействий зарядов. Чтобы включить эффекты ближнего действия, такие как специфическое связывание водорода или Ван-дер-Ваальса, или динамику растворителя-растворенного вещества и эффекты гидрофобной энтропии, необходимо явное описание молекул растворителя и прямая выборка фазового пространства. Было обнаружено, что с помощью растворителя возможно переключение хемоселективности в двухфазных системах [15]. Таким образом, в стереоселективных синтезах необходимо учитывать как растворитель, так и возможное динамическое образование фаз. Это также подтверждается тем, что стереоселективность определяется не только стерическими препятствиями в переходном состоянии, приводящими к минорным конфигурациям, но и стабилизацией соответствующего исходного комплекса реагентов [16], [17]. В то же время успех асимметрического синтеза критически зависит от характера замещения в исходных реагентах, что можно рационализировать с помощью расчетов DFT [18]. В каталитических реакциях нуклеофильного присоединения диапазон связывающихся нуклеофилов очень широк, однако, условия реакции значительно различаются между классами соединений, что требует новой оптимизации условий реакции в каждом конкретном случае. В связи с этим активно исследуются адаптивные системы динамического гомогенного катализа [19]. Синтетически это демонстрируется в различных реакциях образования связей, где каталитические реакционные центры и условия отличаются друг от друга добавленным нуклеофилом или аминным основанием.

1.1.1 Асимметрическая реакция Биджинелли как способ синтеза производных дигидропиримидинонов

Реакция Биджинелли включает конденсацию легкодоступных альдегида, β -кетозфира и мочевины или тиомочевины в присутствии катализатора (схема 1.1). Продукты реакции Биджинелли, дигидропиримидиноны или дигидропиримидинтионы, имеют важное значение в фармакологических

применениях и вносят вклад в биологические и фармацевтические перспективы, а среди гетероциклических соединений пиримидины являются наиболее востребованными мотивами, которые встречаются в большинстве природных и синтетических биологически активных молекул. Было показано, что биохимические свойства этих соединений, полученных реакцией Биджинелли, включают антибактериальную, противораковую, противодиабетическую, противогрибковую активность, антиоксидантные свойства, противовирусные, антигипертензивные, противовоспалительные свойства, являются эффективными средствами против нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона [20].

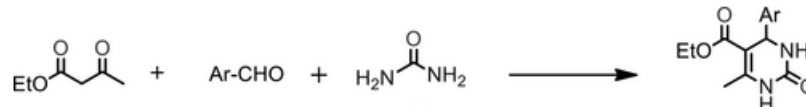


Рисунок 1.1 – Схема реакции Биджинелли

Реакция Биджинелли получила значительное развитие с 1980 года, после открытия структурного сходства дигидропиримидинов с известными дигидропиридиновыми модуляторами кальциевых каналов. К настоящему времени классическая реакция Биджинелли претерпела несколько модификаций, и исследования в этой области продолжаются с целью разработки более экологичных и эффективных методологий. В поисках эффективных методов использовались катализаторы: кислоты Бренстеда/Льюиса, ионные жидкости, органокатализаторы, ферменты, неорганические комплексные катализаторы, фотокатализаторы, нанокатализаторы, металлоорганические каркасы с кислотной функциональностью, глубокий эвтектический растворитель, – а также ультразвуковое и микроволновое излучение. Сообщалось о проведении реакции Биджинелли в увеличенных масштабах, в условиях отсутствия растворителя на связанном хиолине и включенной ионной жидкостью ковалентном органическом каркасе на основе аэрогеля хитозана, модифицированном имидазолием и сульфоновой кислотой [21].

Механизм реакции Биджинелли, даже без использования хиральных индукторов, являлся дискуссионным вопросом (схема 1.2). По изначальным предположениям первым промежуточным продуктом реакции является бисуарид [22]. Альтернативный путь предполагает что ион карбения, образуется на первой и лимитирующей стадии синтеза в результате катализируемой кислотой альдольной реакции бензальдегида с ацетоуксусным эфиром [23]. Однако исследование механизма [24] с использованием $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ЯМР установило, что первый шаг заключается в образовании иона *N*-ацилиминия из альдегида и мочевины при участии кислоты. Реакция иминия с ацетоуксусным эфиром через енольный таутомер приводит к образованию уреида с открытой цепью, который затем циклически преобразуется в гексагидропиримидин. Катализируемое кислотой удаление воды приводит к образованию конечного продукта - дигидропиримидинона. Таким образом, механизм реакции классифицируется как *R*-амидоалкилирование, тогда как «карбениевый ионный механизм» не является основным; однако небольшие количества енона наблюдаются как побочный продукт [25].

Попытки выяснения механизма реакции комбинаторным методом с помощью системы Common-Sense Builder для логического и информационного моделирования протекания химических реакций, в основе которой лежит поиск элементарных стадий реакции по базам данных реакций и вычисление термодинамического контроля продукта, не дали однозначного результата, так как рассмотренные пути реакции оказались практически равнозначными по заданным характеристикам [26].

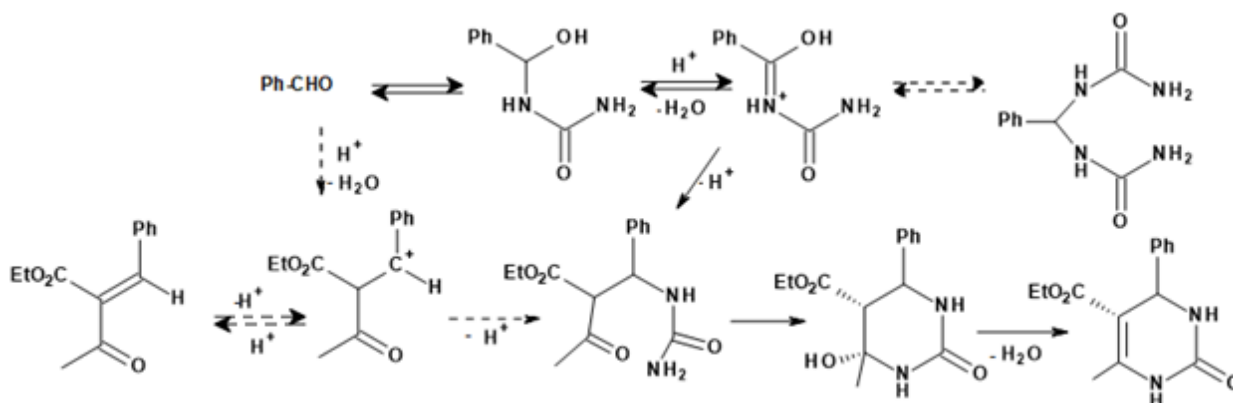


Рисунок 1.2 – Предполагаемые в разное время механизмы реакции Биджинелли с использованием кислот Бренстеда в качестве катализаторов

Реакция Биджинелли приводит к образованию рацемических смесей дигидропиримидинона, в то время как энантиомеры имеют различную фармакологическую активность, такую как способность регулировать проницаемость кальциевых каналов, взаимодействие с α -1С адренергическим рецептором, ингибирование ферментов [27]. В частности, антигипертензивная активность дигидропиримидинона SQ 32926 (изопропил (4R)-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 [28]. За последнее время было предпринято множество попыток получить один энантиомер в избытке по сравнению с другим, что широко известно как асимметричные реакции Биджинелли. В качестве хиральных индукторов при этом использовались хиральные ионные жидкости на основе имидазола и S-пролина и органокатализаторы, которые можно разделить на несколько групп:

- хиральные кислоты Бренстеда: хиральные фосфорные кислоты и их производные, двойные аксиально-хиральные бисфосфорилимиды, (2R, 3R)-винная кислота;
- хиральные замещенные амины: первичные амины на основе арилиденмочевины и хинина, хиральные сульфониминоил-содержащая тиомочевина, бициклические диамины;
- органокатализаторы, содержащие пирролидиновый цикл: производные S-пролина и 4-гидроксипролина, хирально замещенные 5-(пирролидин-2-ил) тетразолы, эфирные соли пролина [27].

1.1.2 Хиральные катализаторы на основе S-пролина в стереоселективных синтезах

Если говорить об асимметрических синтезах, катализируемых пролином и его производными, то первыми в этом контексте изучались внутри- и межмолекулярные альдольные реакции. Для них был установлен енаминный

механизм [29], он же предполагался и для асимметрической реакции Биджинелли в случае катализа пролином.

В биохимических системах альдольную конденсацию катализируют альдолазы – ферменты, участвующие в гликолизе, глюконеогенезе и цикле Кальвина, а также используемые в синтетической химии, т.к. они катализируют как образование, так и расщепление связей углерод-углерод стереоселективным образом. *S*-пролин может рассматриваться как катализатор, имитирующий действие нативных альдолаз первого типа, т.е. активирующих нуклеофил посредством стадии образования иона иминия, за которой следует образование енамина (рисунок 1.3). Точная настройка катализатора природных альдолаз без мутационного подхода относительно сложна; однако легко модифицировать небольшую органическую молекулу, такую как *S*-пролин. Поэтому *S*-пролиновый катализ был быстро исследован для достижения высокоэффективных и практичных органических синтезов, тем самым доказав универсальность, производительность, маневренность, простоту и безопасность в органокатализе.

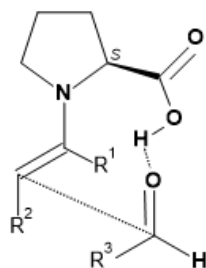


Рисунок 1.3 – Модель переходного состояния альдольной реакции, катализируемой *S*-пролином [30]

Каталитический цикл катализируемых *S*-пролином альдольных реакций нуклеофильных альдегидов и кетонов с карбонильными электрофилами, широко принят несмотря на то, что до сих пор находится в стадии обсуждения. В прямой альдольной реакции, катализируемой *S*-пролином, рассматривают енаминовый механизм (рисунок 1.4). Нуклеофильная атака атома азота пролина на исходное карбонильное соединение приводит к образованию иминиевого интермедиата за счет дегидратации аминального интермедиата. Иминий и оксазолидинон находятся в равновесии. В результате депротонирования образуется енамин, обладающий

нуклеофильными свойствами из-за повышения энергии своей ВЗМО. Енамин атакует соответствующую поверхность электрофильного альдегида с высокой стереоселективностью в активном центре – происходит карбонильное присоединение, активируемое карбоновой кислотой. Алкилированные имииний и оксазолидинон гидролизуются с образованием аминального интермедиата с последующим высвобождением соответствующего альдольного продукта и *S*-пролина.

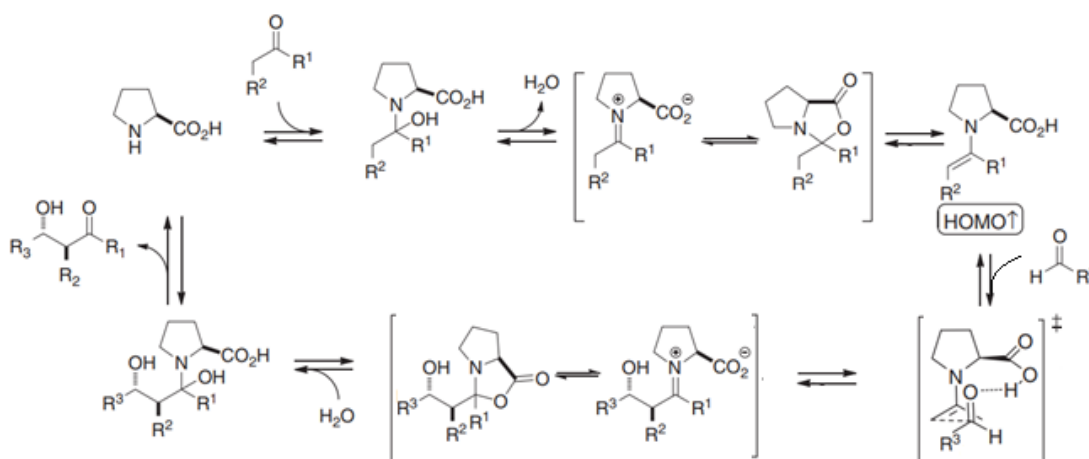


Рисунок 1.4 – Енаминовый механизм альдольной конденсации, катализируемой *S*-пролином [31]

Предполагается, что на эффективность альдольных реакций влияет скорость образования енамина, стадия добавления, стабильность катализатора и другие факторы. Стадия образования углерод-углеродной связи имеет такой же энергетический барьер, как и образование енамина, что указывает на то, что в других условиях или с разными субстратами определяющая скорость стадия может быть этой стадией. Фактически, последние кинетические данные, указывают на то, что в изученных условиях реакции стадия добавления является определяющей.

Считается, что четыре фактора контролируют стереоселективность продукта: (1) геометрия связи C–N енамина; (2) геометрический изомер образовавшегося енамина; (3) энантиотопическая поверхность енамина для образования связи C–C; и (4) энантиотопная грань электрофила для образования связи C–C. Для решения и контроля этих проблем было разработано множество катализаторов на основе структуры пролина. Например, сообщалось о

производном тетразола, производных сульфонида, производных этаноламина, диаминовом катализаторе, диарилпролиноле, производных гидроксипролина и 4-силосипролинах. Некоторые распространенные модификации структуры пролина включают увеличение гидрофобности для улучшения его растворимости в органических растворителях и замену карбоксильной группы на другие, образующие водородные связи. Малые пептиды и их производные также рассматривались в качестве альтернативных катализаторов прямой каталитической асимметричной альдольной реакции [31].

Так как в реакции Биджинелли, катализируемой пролином или его производными, на первой стадии должно произойти взаимодействие хирального индуктора либо с альдегидом, либо с дикетоном, предполагается, что механизм этой стадии реакции является аналогичным каталитической альдольной реакции. Одной из модификаций *S*-пролина является получение 4-гидроксипролина, которое возможно как синтетическим, так и биологическим путем. Образующиеся *S,R* и *S,S* диастереомеры 4-гидроксипролина имеют существенные спектральные различия: каждый газообразный протонированный эпимер содержит совокупность по меньшей мере трех конформеров, стабилизированных внутримолекулярными водородными связями, связывающими два водорода протонированной вторичной аминогруппы с 4-гидроксизаместителем и с атомом кислорода карбоксильной группы соответственно [32].

1.1.3 Хиральная индукция с помощью супрамолекулярных систем

Распространенным подходом в разработке хиральных катализаторов является включение их в макроциклы. Таким образом получают супрамолекулярные соединения: диподальные молекулярные рецепторы, каликсарены [33], политиакраунные макроциклические системы, полициклические краунофаны [34], бензоазакраун-эфир [35], иминосакраун аза-краун [36], – содержащие хиральные функциональные группы, включающие полость со встроенной высокой концентрацией неподеленных электронных пар, служащий «ядром» хиральных

макроциклических систем-хозяев. Несмотря на сложные стереохимические характеристики, эти системы легко получить в энантиоочистой форме, и они могут иметь большую химическую активность [37]. Хиральные или ахиральные молекулы могут объединяться с асимметричными пространственными структурами, таким образом может происходить перенос или объединение надмолекулярной хиральности в сочетании с иерархической самосборкой. Самосборка может быть индуцирована переносом хиральности, основанной на различных надмолекулярных взаимодействиях [38], [39], что способствовало имитации ферментативной энантиоселективности, которая была достигнута за счет того, что один из энантиомеров имеет более сильное сродство к образованию водородной связи и гидрофобному взаимодействию по отношению к субстрату [40].

В реакции Биджинелли были исследованы гидроксипролинамидные супрамолекулярные органокатализаторы на основе каркаса каликс[4]арена. Производное *S*-пролинамида было дополнительно изучено в качестве модельного катализатора, чтобы проиллюстрировать значение каликсарена. Только 9% *ee* было достигнуто при отсутствии каликсаренового каркаса. Это показало, что каркас каликсарена сыграл решающую роль в энантиоконтроле реакции Биджинелли. Было высказано предположение, что устойчивое переходное состояние создается супрамолекулярным взаимодействием катион- π и водородных связей между катализаторами и субстратами.

Также действие хиральных индукторов (*L*-винная кислота, *S*-пролин и сульфат хинина) было улучшено за счет наноразмерных оксидов металлов и наноксидов $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ [97, 98, 99]. Было обнаружено, что эссенциальные промежуточные продукты являются эффективными катализаторами реакции Биджинелли, а наноксиды металлов отвечают за активацию начальных реагентов. Различные индивидуальные, а также смешанные оксиды цинка, магния, кремния и титана использовались для формирования композитов путем их поглощения на *S*-пролине с образованием новой группы катализаторов золь-гель методами. Также изучалась стратегия ввода солей меди, церия, индия и различных хиральных лигандов для образования комплексов и индукции энантиомерности.

Для повышения энантиомерной чистоты *R*-продукта реакции Бидженелли было предложено использовать гидроксипролин по аналогии с альдольной конденсацией и C_2 -псевдосимметричные поданды, содержащие остатки гидроксипролина. При этом в синтезе 1,5-диил-бис-(4-фенил-6-метил-2-тион-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат)-3-оксапентана подход с заменой гидроксипролина на поданд, содержащий гидроксипролин, оказался неэффективным и снизил *ee* в 2 раза [41], в то время как в синтезе этил-6-метил-2-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-5-карбоксилата ситуация оказалась противоположной: *ee* увеличились с 13 до 68 % в зависимости от длины оксиэтиленовой цепи и степени протонирования поданда [42]. Было сделано предположение о влиянии Н-связей на эффективность хиральной индукции в этих системах, так как 4-гидроксипирролидин-2-карбоксанилидные поданды способны формировать двух- и трехцентровые внутримолекулярные Н-связи между амидным протоном (H_a) и электроотрицательными гетероатомами. Значение δH_a в таких системах зависит от электронодонорных или электроноакцепторных свойств функциональных групп, от природы растворителя, влияющей на таутомерное равновесие CONH фрагмента (рисунок 1.5), от устойчивости Н-связи в пяти- или шестичленной псевдоциклической структуре.

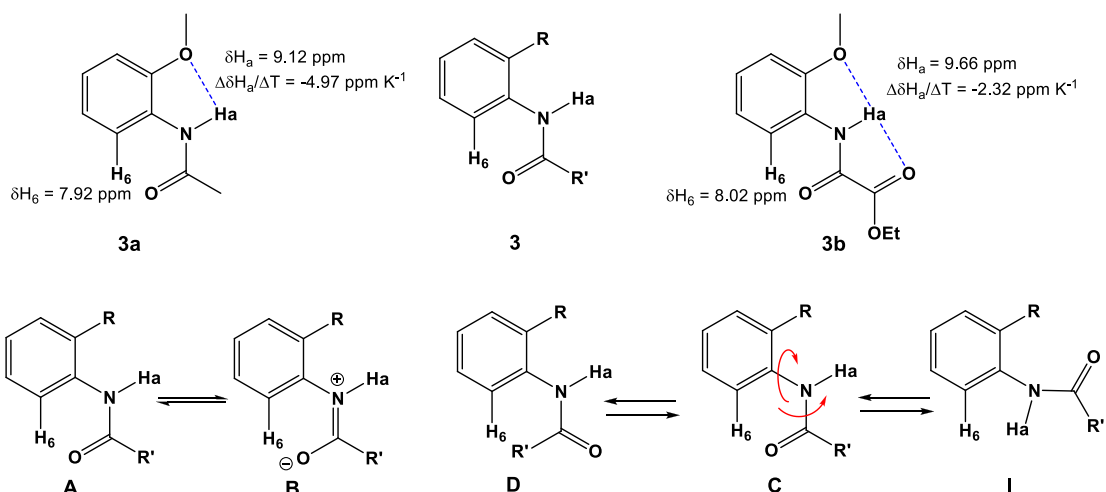


Рисунок 1.5 – Возможные таутомерные равновесия, влияющие на величину хим. сдвига H_a . Используются те же обозначения атомов, что и в экспериментальной части работы и обсуждении результатов (см. рисунок 2.2)

Информацию о Н-связях из ЯМР эксперимента обычно получают по отслеживанию изменения хим. сдвигов протонов полярных групп при изменении полярности растворителя, при изменении концентрации раствора (эксперименты ЯМР титрования) и при возмущениях, вызванных температурой [43]. Мерой подвижности амидного протона H_a является температурный градиент химического сдвига NH_a ($\Delta\delta H_a/\Delta T$). Температурные коэффициенты со значениями более положительными, чем -4.5 ppb K^{-1} строго указывают на внутримолекулярные Н-связи [44], [45].

Экспериментальные данные, полученные в таких экспериментах для подандов, были следующим образом интерпретированы. Образование трехцентровых Н-связей [46], [47], [48], [49] приводит к двойному дезэкранированию H_a со стороны сближенных электроотрицательных гетероатомов и является причиной его слабопольного сдвига в $DMCO-d_6$. Одновременно, в силу кооперативного взаимодействия, сдвиг δH_{Ph}^b в сторону высоких частот можно объяснить локальным дезэкранирующим эффектом амидной $C=O$ группы [46]. Слабопольный δH_{Ph}^b и сильнопольный δH_a сдвиги на небольшую величину и, которые наблюдались при переходе от $DMCO-d_6$ к $CDCl_3$, являются признаками образования трехцентровых Н-связей [46].

Температурный градиент химического сдвига NH_a свидетельствует о наличии трехцентральной Н-связи. Усиление Н-связи приводит к удлинению валентной связи $N-H_a$ и сдвигу сигнала ^{15}N в низкочастотную область ^{15}N спектра [50]. Проявление хим. сдвига ^{15}N амидной группы в низкочастотной области и незначительное его изменение в температурных ЯМР экспериментах. являются признаками устойчивой трехцентральной Н-связи. Ориентация протона H_a в сторону атома N_p дополнительно подтверждается его кросс-пиками с протонами H_p^5 и $H_p^{5'}$ пирролидинового цикла в $^1H-^1H$ NOESY спектре.

Конформационные изменения поданда в солевой форме сопровождаются следующими изменениями физических характеристик. Сигнал H_a в ЯМР спектре претерпевает сильнопольный сдвиг по сравнению с основной формой. Эти изменения могут быть вызваны стерическим отталкиванием H_a и $N_pH_2^+$ фрагмента

в результате протонирования атома азота пирролидинового цикла в обеих ветках соли и разрывом $\text{NH}_a \cdots \text{N}_p$. Подтверждением этому являются данные ^1H - ^1H NOESY эксперимента в ДМСО- d_6 . В 2D-спектре имеются кросс-пики H_a с протонами H_p^2 и H_p^3 пирролидинового цикла. Об увеличении подвижности H_a свидетельствуют данные термодинамического ЯМР эксперимента. Температурный градиент хим. сдвига δH_a ($\Delta\delta/\Delta T$) снижается для поданда в солевой форме по сравнению с основной. Сигнал $^{15}\text{N}_a$ амидной группы в ^{15}N спектре в ДМСО- d_6 поданда в солевой форме сдвигается в высокочастотную область до 120.5 м.д. по сравнению с подандом в основной форме и свидетельствует об укорочении связи $\text{N}-\text{H}_a$ при разрыве $\text{NH}_a \cdots \text{N}_p$ [50]. Увеличение $\Delta\delta^{15}\text{N}_a$ до 1.14 м.д. в температурных ЯМР экспериментах для соли также свидетельствует об ослаблении H -связи.

Значение температурного коэффициента δH_a ($\Delta\delta/\Delta T$) соли менее отрицательное, чем -4.5 ppb/K, это свидетельствует о сохранении внутримолекулярной H -связи амидной группы с атомом кислорода 2-алкоксифенильного фрагмента. ЯМР титрование раствора соли ДМСО свидетельствует об устойчивости $\text{NH}_a \cdots \text{O}(\text{Ph})$. Сильнопольный сдвиг δH_a на 0.04 м.д. в результате титрования указывает на более сильное внутримолекулярное H -связывание амидной группы с атомом кислорода алкоксигруппы, чем с молекулами растворителя. δH_a является не на столько большим сдвигом в сильное поле, как следовало бы ожидать для амидного протона с двух-центровой H -связью в пятичленной структуре. Значит, H_a вовлечен в дополнительные невалентные взаимодействия. H -связь в $\text{NH}_a \cdots \text{O}(\text{Ph})$ может быть конформационно стабилизирована за счет образования другой устойчивой H -связи, формируемой одним из пирролидиниевых протонов $\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}_p(\text{NH}_p)$, в результате поворота пирролидиниевого кольца с ориентацией N_pH_2^+ фрагмента в сторону $\text{C}=\text{O}$ группы каждой из веток поданда, согласно экспериментам ^1H - ^1H NOESY и ЯМР титрования.

Литературные данные [46] показывают, что сигнал H_{Ph}^6 из-за дезэкранирующего эффекта сближенной $\text{C}=\text{O}$ группы по данным ^1H - ^1H NOESY в структуре поданда в солевой форме должен наблюдаться в области 8.25 м.д.

Однако, δN_{Ph}^6 в 1H NMR спектре претерпевает сильнополюсный сдвиг. Этот низкочастотный сдвиг можно объяснить резонансными эффектами в CONH фрагменте, либо поворотом функциональных групп вокруг одинарных $C_{Ph}^1-N_a$ и N_a-C_a связей (рисунок 1.5). Образование ротамеров привело бы к существенным отклонениям от наблюдаемых сигналов протонов веток в 1H ЯМР спектрах поданда и, соответственно, изменениям интегральных интенсивностей кросс-пиков в 2D-спектре. Известно, что резонансная структура **B** (рисунок 1.5) является предпочтительной для 2-алкоксианилидов [46] в растворе ДМСО- d_6 и вносит свой вклад в дезэкранирование протона N_{Ph}^6 . Однако, близкое положение $C=O$ группы с несущим положительный заряд $R_2NH_2^+$ фрагментом в $C=O \cdots N_p(NH_{p'})$ в солевой форме приводит к экранированию атома углерода C_a амидной группы и сдвигу равновесия в сторону резонансной структуры **A**. Это подтверждается сильнополюсным ^{13}C хим. сдвигом $C=O$ группы в ^{13}C ЯМР спектре поданда в солевой форме по сравнению с таковым для поданда в основной форме и высокочастотным сдвигом амидной связи ($\nu_{C=O}$) в ИК спектре.

Хим. сдвиги протонов NH_a и OH_h групп претерпевают значительные слабополюсные сдвиги в 1H ЯМР спектре поданда в солевой форме по сравнению с основной формой, причем пирролидиниевые протоны $N_p-N-N_{p'}$ являются неэквивалентными. Сравнение значений $\Delta\delta N_p$ и $\Delta\delta N_{p'}$ термодинамического ЯМР эксперимента и ЯМР титрования ДМСО- d_6 позволяет определить участие каждого из протонов во внутримолекулярных Н-связях или ионных взаимодействиях: N_p с маленькими значениями $\Delta\delta N_p$ вовлечен во внутримолекулярные Н-связи, тогда как $N_{p'}$ вовлечен в ионные взаимодействия. При высоких температурах наблюдается заметное смещение $\delta N_{p'}$ в сильное поле и слияние с δN_p в общий уширенный сигнал. Протон OH -группы также вовлечен в Н-связи судя по небольшому значению $\Delta\delta N$ ЯМР титрования. Однако кривая зависимости δN_h от температуры имеет перегиб в области 348 К. Температурный коэффициент хим. сдвига δN_h равен -7.25 ppb/K при высоких температурах, тогда как его значение увеличивается до ~ -3.5 ppb/K в области низких температур. В дополнение, сильное уширение сигнала N_h и обменные процессы с присутствующими в растворителе молекулами воды

наблюдаются в ЯМР спектрах при высоких температурах. По-видимому, гидроксильная группа вовлечена в Н-связи с $R_2NH_2^+$ фрагментом непосредственно или опосредованно с участием трифторацетат аниона. Оба эксперимента демонстрируют устойчивость соли, т.е. гидролиз практически отсутствует (иначе наблюдалось бы появление сигналов основного гидроксипролина) и конформационные изменения не происходят.

Уже на основе гидроксипролинсодержащих подандов различными модификациями создаются новые соединения, которые потенциально могут еще больше увеличить *ee*. Так был синтезирован 4-гидроксипролинсодержащий краунофан, для которого *ee* составило 82% в синтезе этил 6-метил-2-оксо-4-фенил-3,4-дигидро-1Н-пиримидин-5-карбоксилата [51].

1.2 Участие карбонильной группы в стереоселективных синтезах

Хотя углерод является центральным элементом органической химии, кислород является центральным элементом стереоэлектронного контроля. Молекулы со связью С–О имеет сильный донор (неподеленную электронную пару НЭП) и сильный акцептор (разрыхляющую орбиталь σ^*_{C-O}), которые влияют на химические реакции на обоих концах молекулы. Кислород стереоэлектронно может вести себя по-разному в радикальных, катионных, анионных и металлоопосредованных превращениях. Наиболее важным стереоэлектронным эффектом является аномерный эффект, аксиальное предпочтение акцепторных групп в аномерном положении сахаров, который связан с гиперконъюгативными взаимодействиями σ -акцепторов с НЭП кислорода (обратная гиперконъюгация). Соединения с широким спектром О-функциональных групп иллюстрируют общую роль гиперконъюгации с неподеленными парами кислорода в реакционной способности, что может использоваться в качестве концептуальной основы в исследованиях различных О-содержащих органических функциональных группах [52]. Особенности карбонильного атома углерода используются как в синтезах, так и в хроматографических методах разделения энантиомеров [53].

Общая тенденция использования карбонильных соединений заключается в проведении синтезов, включающих реакции нуклеофильного и электрофильного присоединения. Помимо известных реакций, карбонильные соединения также исследовались в реакции присоединения диамина, в синтезе азометинов, которые вовлекались в нитроальдольную реакцию. Посредством бинуклеофильного присоединения 2-аминопиридинов к нитроалкенам может быть получен рациональный метод получения имидазо[1,2-*a*]пиридинов [54]. Также была изучена реакционная способность соединений, содержащих C=C фрагменты, активированные присутствием электронакцепторных карбонил содержащих заместителей. Так, была разработана трехкомпонентная одnoreакторная реакция тиаминарирования 1,4-нафтохинона посредством C-H-функционализации в присутствии (диацетокси)иодбензола [55]. Была показана возможность трансформации моно-, 1,2- и 1,3-дикарбонильных соединений в реакциях с C-, N-, O-центрированными нуклеофилами в отсутствие растворителя в условиях механоактивации и/или в ионных жидкостях [56].

Возможности C-H функционализации на последних стадиях синтезов были значительно расширены с применением углекислого газа. Использование фотокаталитического подхода позволяет провести редокс-нейтральное C-H-карбоксилирование аренов и стиролов. При возбуждении светом антрлат-анионный фотокатализатор способен восстанавливать многие ароматические соединения до соответствующих анион-радикалов, которые реагируют с CO₂ с образованием карбоновых кислот. Высокопроизводительный скрининг и компьютерный анализ показали, что правильный баланс между сродством к электрону и нуклеофильностью субстратов имеет важное значение [57].

Карбонильные соединения участвуют во многих асимметрических синтезах. В частности, реакции ацилирования были применены для решения проблемы асимметрического синтеза механически плоских хиральных ротаксанов. Для их энантиоселективного получения было предложено проводить кинетическое разделение рацематов посредством асимметричного ацилирования гидроксильной группы в осевом компоненте [58]. В исследовании [59] эффективное параллельное

кинетическое разделение рацемических аминов было проведено с использованием энантиочистых ацильных производных хиназолинонов, две псевдоэнантиотопные *N*-ацильные группы которых реагируют каждая с разными энантиомерами разделяемого амина. Хиральные первичные амины могут быть получены несколькими метаболическими путями, в том числе прямым энантиоселективным восстановительным аминированием кетонных субстратов ферментами. Такой подход устраняет необходимость в том, что субстрат должен быть синтезирован до того, как может произойти восстановление, поскольку имин может быть произведен *in situ* [60]. Образование *in situ* иминиевых интермедиатов является одной из возможных ключевых стадий также и реакции Биджинелли в присутствии хиральных катализаторов.

1.3 Теоретические методы исследований эффективности стереоселективных синтезов

1.3.1 Конформационная стабильность как фактор стереодифференциации

Количественное описание пространственных особенностей молекул основано на различных модельных концепциях: тестовых сферах для определения объемов, поверхностей, размеров и формы молекул; функции Гаусса для описания пространственных особенностей; и концепции пространства Делоне–Вороного для описания межмолекулярных пустот.

Пространственные особенности часто рассматриваются на основе одной конформации, соответствующей минимуму глобальной потенциальной энергии. Однако молекулы могут обладать разными конформациями, что особенно характерно для жидкости, поскольку степени свободы внутреннего вращения более свободны по сравнению с кристаллическим состоянием. Стерические эффекты и паттерны замещения боковых ответвлений обуславливают конформационные особенности, как в растворах, так и в твердом состоянии посредством межмолекулярных водородных связей и посредством дисперсионного $CO...CX$ ($X = O, S$) взаимодействия $S...S$ и $C-H...S$ [61]. Кроме того конформационные

особенности подвижных молекул могут различаться в кристаллическом состоянии и в растворе [62], это используется в концепции пептидомиметики, где одна из синтетических стратегий включает имитацию спиралей, листов или поворотов пептидов. Среди прочих используется подход, основанный на вставке фрагментов, которые одновременно индуцируют образование поворотов и уменьшают конформационную гибкость [63]. Пептидомиметики, содержащие имидазолидин-2-он-4-карбоксилат ведут себя как аналоги пролина, характеризующиеся плоской структурой и геометрией предшествующей пептидной связи, но при этом *S* и *R* энантиомеры пептидомиметиков индуцируют разные повороты, и принимают разную конформацию. В этом процессе индуцируются образование макроциклических структур с Н-связями: 11-членной [64], 10- и 18-членных [65] циклов, которые дестабилизируются гетерокольцевым введением сильных электроноакцепторных групп [66]. Во внутрицепном связывании водорода могут участвовать NH группы. Эта связь средней силы не разрушается введением акцептора водородной связи в соседние фрагменты, а сопровождается дополнительными межцепочечными Н-связями, вызывающими ограниченное вращение, и приводит к хиральной конформации по спирали [67].

Конформационная хиральность играет большую роль в асимметрических синтезах наряду с полярными защитными группами [68]: посредством межмолекулярных водородных связей амидные соединения N–H...O самособираются в цепочки или образуют димер. Так, ацетамидоэфир и ацетамидоазид существуют в свободных формах, но при более высоких концентрациях они имеют склонность к образованию межмолекулярных водородных связей. Было показано, что растворы конъюгата содержат смесь конформеров, стабилизированных внутримолекулярной Н-связью, и открытой формы [69]. С другой стороны, замечено соответствие между конформационными энергиями и внутримолекулярными Н-связями при конформационном анализе региоизомерных трициклических гидрохинонов, где наиболее прочными внутримолекулярными Н-связями оказались связи между фенольным протоном и карбонильным атомом кислорода, образующими шестичленное кольцо, а самыми

слабыми — между фенольным протоном и атомом кислорода, образующими пятичленные кольца [70].

Сосуществование в веществе нескольких конформеров определяет его свойства и особенности строения. Наиболее популярными подходами к рассмотрению влияния конформаций молекул на структуру и свойства веществ являются методы молекулярной динамики и Монте-Карло, с помощью них были описаны очень сложные системы, однако они трудоемки и требуют внимательного учета взаимодействий. Альтернативный метод мультikonформационный метод моделирования формы молекул предполагает поиск конформеров и оптимизацию их суперпозиции. Также для конформационного поиска малых органических молекул в газовой и твердой фазе применяются методы ИИ, в частности алгоритм пчелиной колонии или так называемый, роевой интеллект [71].

Так как для больших и гибких молекул характерны конформационные изменения, то имеет место дискуссия, связаны ли они с катализом, или он управляется стабилизацией переходного состояния через предорганизованный комплекс и его электростатические свойства. Для ряда случаев был обнаружен дополнительный вклад в катализ, который возникает из ферментативного конформационного отбора субстрата из раствора с наименьшим активационным барьером. При разделении структурного и электронного вклада в активационный барьер реакции изомеризации было выявлено, что фермент связывает изомер в конформации с наименьшим активационным барьером и снижает барьер дальше через специфические взаимодействия субстрат-фермент, а активационный барьер альтернативного изомера не зависит от конформера и остается неизменным в ферменте [72]. Координация, обусловленная конформационными особенностями, играет важную роль в катализе: координация соответствующая активному центру фермента с закрытой конформацией подвижной цепи, способствует стабилизации переходных состояний и интермедиатов за счет образования множественных водородных связей с остатками активного центра [73].

Конформационное поведение пролиновых и гидроксипролиновых производных связано с вариациями двугранных углов основной цепи, цис/транс-

изомерией вокруг пептидной связи и диастереоизомерной ориентацией, пирролидинового кольца. В вакууме структура, характеризующаяся внутримолекулярным водородным мостиком, соответствует абсолютному минимуму энергии для обоих вариантов ориентации (вверх и вниз) пирролидинового кольца. Дополнительный минимум энергии обнаружен в области спирали, но только при ориентации пирролидинового кольца вверх. При учете эффектов растворителя конформер, наблюдаемый экспериментально в конденсированных фазах, становится абсолютным минимумом. Ориентация вниз всегда предпочтительнее, чем вверх. В спиральных структурах цис-расположение пептидной связи лишь немного менее стабильно, чем транс-. В большинстве случаев пролин и гидроксипролин демонстрируют одинаковые общие тенденции; однако электроотрицательный заместитель 4-(*R*)-гидроксипролина приводит к сильному предпочтению ориентации вверх независимо от конформации основной цепи [74]. В конформационном равновесии пептидов с тиацетилпирролидин тиаамидной связью в растворе также доминирует конформер, который присутствует в кристалле, по данным ЯМР исследований, так как атом серы тиацетильной группы является акцептором внутримолекулярной Н-связи [75].

Конформационный анализ макроциклических с хиральными фрагментами, и гибких структур, таких как подандные, включающих амидную функциональность, является важной задачей в связи высоким потенциалом их применения [37]. При протонировании конформационно гибкие триподальные поданды с N-мостиками образуют *in situ* конформацию конической формы за счет Н-связей С-Н...Х. Внутренняя предварительно организованная полость, индуцированная протонированием, способна захватывать анионы через амидные связи N-H с образованием комплексов [76]. Неадентатный поданд трис {2-[*N*-метилкарбамоил-(6-карбоксопиридин-2)-этил]амин} существует в виде смеси медленно взаимопревращающихся конформеров в растворе, при этом твердотельное состояние сохраняется в воде, а металл в комплексе поданда эффективно защищен от взаимодействия с молекулами растворителя [77]. Таким образом, конформационный анализ гибких молекул с аминокислотными фрагментами и их

аналогами показывает, что в растворах может преобладать конформер, характерный для кристаллической структуры или может наблюдаться его трансформация в зависимости от природы заместителей и набора внутри- и межмолекулярных взаимодействий [78]. Для определения конформеров чаще всего используется сочетание спектроскопических и DFT методов или МД методов. При этом возникает сложность спектров, обусловленная наличием нескольких конформеров в равновесии, т.к. ядра на каждой стороне молекулы чувствительны к конфигурации не только ближайшего фрагмента, но и самого дальнего из-за дальнедействующих анизотропных эффектов [79].

Среди спектральных методов в конформационном анализе большое значение имеет ЯМР спектроскопия. Для вычисления элементов тензора химического сдвига σ , требуется выполнить квантово-механический анализ волновых функций для каждого электрона в присутствии поля всех ядер молекулы. В процессе такого расчета применяется концепция тензора экранирования, который представляет собой α -компоненту индуцированного вторичного магнитного поля $\sigma_{\alpha\beta} = -\frac{H_{\alpha}^{(H)}}{H_{\beta}}$. Дающий вклад в экранирование парамагнитный ток определяет магнитное поле, создаваемое этим током. В процессе вычисления полной волновой функции системы, она представляется в виде разложения по степеням и формулируется как результат умножения основной невозмущенной волновой функции Ψ_0 на корректирующую функцию $g(r)$, которая зависит от пространственных координат электрона:

$$\Psi(H_{\alpha}) = g_{\alpha} \Psi_0. \quad (1.2)$$

Проблема обеспечения инвариантности результатов расчета относительно выбора начальных координат магнитного векторного потенциала в методе GIAO (Gauge Invariant Atomic Orbitals) решена путем внедрения зависимости атомных орбиталей $\Psi(0)$ базисного набора от магнитного поля (атомная орбиталь преобразуется путем умножения на специальный фазовый множитель). Это позволяет снять калибровочные ограничения и достигнуть калибровочной

независимости атомных орбиталей за счет введения специальных базисных функций, зависящих от поля [80]:

$$\Psi^{(H)} = \Psi^{(0)} \exp(-ie/2\hbar c[\mathbf{H} \times \mathbf{R}]r). \quad (1.3)$$

1.3.2 Исследование барьеров реакции в энантиоселективных синтезах с помощью квантово-химических расчетов

Вычислительные исследования энантиоселективных реакций является сложной задачей, требующей высокой точности, так как необходимо воспроизвести очень малые разности энергий переходных состояний. Квантово-химические методы, в частности DFT, являются востребованным инструментом для этого. Часто используемые гибридные функционалы (примером успешного гибридного функционала является B3LYP [81]) строятся как линейная комбинация обмена Хартри-Фока, определенного через двухэлектронные обменные интегралы по точной волновой функции Кона-Шэма, и дополнительной подходящей формы обменно-корреляционного функционала. Используемые базисные наборы (математические функции, линейные комбинации которых дают молекулярные орбитали, современные молекулярные программы *ab initio* используют функции Гаусса $\phi = a \exp(-br^2)$) описывают распределение электронов.

В рамках теории переходного состояния химическую реакцию можно рассматривать как движение ядер по поверхности потенциальной энергии (ППЭ) между минимумами, которые представляют собой стабильные состояния [82]. Таким образом, реакция протекает от реагентов через переходное состояние к продуктам, преодолевая потенциальный энергетический барьер [83].

В методе интегрирования внутренней координаты реакции IRC [84] исходная геометрия соответствует переходному состоянию, и от этой точки можно следовать по пути в одном или обоих направлениях. Прямое направление определяется как направление, на которое указывает вектор перехода, когда наибольший компонент вектора перехода положителен.

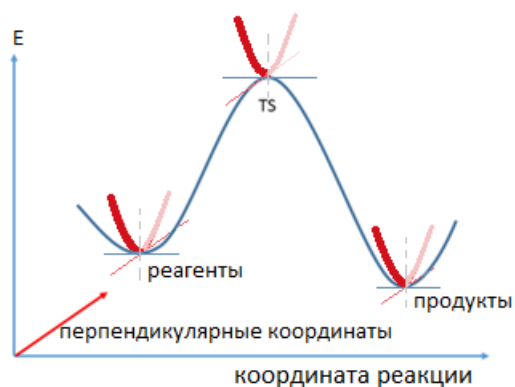


Рисунок 1.6 – Энергетический профиль пути на многомерной поверхности. Переходное состояние (TS) представляет собой седловую точку первого порядка, являющуюся точкой максимума в направлении координаты реакции и точкой минимума во всех других направлениях.

Изменение потенциальной энергии в равновесных точках нулевое. Молекулы реагируют друг с другом, колеблясь около равновесной конфигурации, вращаясь как единое целое вокруг центра масс и обмениваясь энергиями во всех степенях свободы. В методе IRC предполагается, что ядра начинают двигаться с бесконечно малой скоростью, что формирует концепцию «внутреннего движения». Внутренние координаты определяют «осевую линию» области пути реакции, поскольку IRC представляет собой безколебательно-безвращательную траекторию движения реагирующей системы. Пусть ds – бесконечно малое расстояние декартова конфигурационного пространства, взвешенное по массе. Если пространство снабжено метрикой ds^2 , тогда IRC (путь, для которого градиент потенциальной энергии dU/ds является экстремумом) – это «путь наискорейшего спуска».

Проблему определения реагентов, продуктов и переходных состояний можно сформулировать как оптимизацию базовой поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Минимумы представляют стабильные состояния, а седловые точки первого порядка, через которые соединяются устойчивые состояния, представляют собой переходные структуры. Принимая энергию как функцию ядерных координат, цель состоит в том, чтобы выполнить шаги, заданные градиентами энергии, до тех пор,

пока не будет достигнут минимум (стабильное состояние, оно имеет все положительные собственные значения гессиана) или седловая точка первого порядка (переходная структура, гессиан имеет одно отрицательное собственное значение с соответствующим собственным вектором, представляющим «внутреннюю координату реакции»). В методе IRC происходит движение вдоль собственного вектора с подбираемым в ходе оптимизации шагом λ [65]. Оптимизация выполняется во внутренних координатах: длин связей, углов и двугранных углов. Таким образом, координата реакции выражается как линейная комбинация декартовых координат.

Анализ и обобщение результатов исследования различных ферментативных систем позволили извлечь следующие уроки моделирования. Подчеркивается важность изучения всего механизма реакции, чтобы правильно идентифицировать этапы, определяющие селективность. Факторы, контролирующие селективность на стадии переходного состояния, не обязательно коррелируют с факторами фермент-субстратных или фермент-промежуточных комплексов. Другой важный момент заключается в том, что необходимо изучить многие фермент-субстратные комплексы с точки зрения способов связывания и конформаций и проследить полные реакции для ряда из них, чтобы правильно получить путь с наименьшей энергией. Важно, что режимы связывания субстрата с самой низкой энергией не обязательно приводят к переходным состояниям с самой низкой энергией. Размер кластерной модели в некоторых случаях не обеспечивает достаточной гибкости группам активных центров для адаптации к изменениям геометрии, которые могут иметь место во время реакции. Одно из решений этого недостатка – размещение отсеченных атомов (не входящих в кластер) на периферии модели в мягких удерживающих потенциалах вместо их полной фиксации [85].

1.3.3 Исследование фазового пространства систем энантиомерных синтезов методами классической молекулярной динамики

В ходе МД создаются модели, описывающие процессы, которые необходимо учитывать при нуклеации, самосборке, сорбции [86], процессах образования двух- и многофазных систем, описании стереоселективности в реакционных смесях [87].

В GROMACS реализован стохастический интегратор, в котором случайные компоненты добавляются к скоростям и трению в импульсном режиме. Сначала скорость \mathbf{v}' обновляется без трения и шума, а затем добавляется коэффициент $\Delta\mathbf{v}$ для получения полной скорости на шаге $t + \Delta t$,

$$\Delta\mathbf{v} = -\alpha\mathbf{v}'(t + 1/2 \Delta t) + \sqrt{\frac{k_B T}{m}(1 - \alpha^2)} \mathbf{r}_i^G; \alpha = 1 - e^{-\gamma\Delta t}. \quad (1.4)$$

Гауссовский распределенный шум \mathbf{r}_i^G имеет среднее значение $\mu = 0$ и единичную дисперсию $\sigma = 1$. Затем позиция $\mathbf{R}(t + \Delta t)$ обновляется с помощью этой рандомизированной скорости $\mathbf{v}(t + 1/2 \Delta t) = \mathbf{v}' + \Delta\mathbf{v}$.

Метадинамика (МТД) [88] представляет собой расширенный метод выборки по выбранным коллективным переменным, $\vec{s}_i(q)$, выраженным как функция q координат. К общему гамильтониану добавляется зависящий от уже пройденных вычислений потенциал, действующий на выбранные переменные. Динамика в выбранных переменных, по сути, представляет собой скорейший спуск, при котором система развивается вдоль коллективной переменной $\sim \partial\vec{F}_i/\partial s_i$. В ходе смещенной динамики минимумы свободной энергии постепенно заполняются гауссовскими потенциалами, и система отталкивается от ранее посещенных областей фазового пространства силовой составляющей, исходящей из гауссова потенциала, \vec{F}_{s_i} . В итоге сумма гауссиан компенсирует лежащую под ним поверхность свободной энергии, и в этот момент система безбарьерно перемещается между различными состояниями, (рисунок 1.7). Таким образом, свободная энергия задается как отрицательная сумма накопленных холмов в момент времени, когда система свободно осуществляет выборку всего фазового пространства.

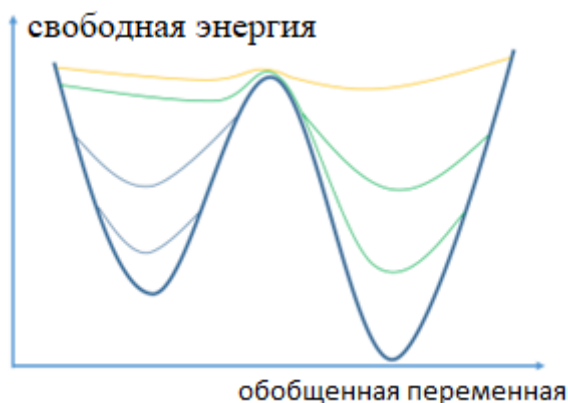


Рисунок 1.7 - Заполнение потенциальной ямы по мере отложения гауссиан (потенциалов смещения), начиная с левого минимума. Система выходит в правый минимум (изменение цвета с синего на зеленый) и в конечном итоге свободно диффундирует между минимумами (желтая кривая).

В методе метадинамики используются обобщенные (коллективные) переменные – набор геометрических параметров (расстояний, углов и двугранных углов), которые составляют фазовое пространство исследования. Потенциал смещения в пространстве выбранных коллективных переменных $\vec{s}_i(q)$ имеет вид:

$$V(\vec{s}, t) = \sum_{k\tau < t} W(k\tau) \exp\left(-\sum_{i=1}^d \frac{(s_i - s_i(q(k\tau)))^2}{2\sigma_i^2}\right). \quad (2.1)$$

Значительное место среди исследований с применением МД занимают механизмы стереоселективности взаимодействия хиральных препаратов с активными сайтами ферментов и рецепторами, т.к. энантиомеры, как правило, имеют разницу в терапевтической активности из-за того, что один из них нарушает сеть взаимодействия остатков вокруг кармана связывания рецепторов и способствует полной активации рецептора, а другой образует стабильные электростатические взаимодействия с рецептором, что стабилизирует остаточную сеть и препятствует конформационному переходу рецептора [89]. Отдельные стадии взаимодействия лиганд-рецептор и фермент-субстрат могут использовать перенос электронов, при этом наблюдается стерео- и спиновая селективность переноса электрона в диастереомерах [90].

Исследования МД и квантово-химическое описание системы могут быть проведены комплексно: гибридное моделирование КМ/ММ, дополненное

усовершенствованными методами отбора проб, выгодно для использования от исследований биологических систем до разработки лекарств и ферментов [91], [92], [93], в целях проектирования биомиметических катализаторов, при изучении сорбционных процессов [94], механизмов флотации адсорбированных веществ [95]. Однако есть ограничивающие факторы. Во-первых, типичные биологически значимые системы велики и, следовательно, вычислительно затратны для многих методов КМ. Во-вторых, большинство быстрых неэмпирических методов КМ содержат параметры для очень ограниченного набора элементов, что ограничивает их использование для приложений, связанных с радионуклидами и другими необычными соединениями. Поэтому существует постоянная потребность в новых инструментах, которые расширят как тип, так и размер моделируемых объектов [96].

МД в этих исследованиях отводится моделирование конформационных изменений. МД с обменом потенциалами помогает произвести анализ по равновесной заселенности конформеров с использованием распределений двугранных углов [95]. Также обработка молекулярной механики части модели улучшила теоретические оценки растяжений связей O–H при исследовании реакционной способности поверхности гидратированного кремнезема по отношению к серии молекулярных зондов [97]. Рациональный дизайн молекул и материалов сопровождается индивидуальными ограничениями, так как функциональные требования создают проблемы с использованием упрощений в моделях. Эти ограничения были сняты в следующем подходе: окружающая среда моделируется в явном виде с использованием описания КМ/ММ; процесс изомеризации отслеживается путем анализа полных динамических путей между стабильными состояниями [98]. Эта работа показывает возможность улучшения координаты реакции, в частности, как синусно-косинусная комбинация центральных углов изгиба и двугранного угла вращения, что говорит о том, что это правильно – использовать различные математические преобразования.

Принято изучать механизмы ферментативных реакций, начиная с ряда структур, взятых из состояний первоначального МД-моделирования. Затем отдельные энергетические профили усредняются для получения окончательных

энергий. Кластерный метод сочетается с другими методами для решения различных вопросов катализа. Например, была разработана комбинация, в которой кластерный подход использовался для изучения деталей химических стадий, в то время как моделирование возмущений свободной энергии использовалось для моделирования стадий высвобождения продукта и связывания субстрата [85]. Еще одним примером сочетания является оценка энергетического профиля реакции с помощью кластерной модели и использование результатов для параметризации, что позволило провести эффективный отбор с помощью молекулярно-динамического моделирования [99].

1.3.4 Роль методов компьютерного моделирования в направленной модификации реагентов и катализаторов

Одна из целей применения *in silico* исследований – изучение влияния различных модификаций на механизм реакции в органических синтезах, режим связывания ферментов /субстратов в ферментативных синтезах, на свойства материалов в теоретической кристаллографии [100], [101], в задачах анализа упорядоченности размещения частиц на поверхностях [102]. Стратегия демонстрирует большое преимущество в асимметричном синтезе и может способствовать промышленному синтезу энантиомеров [103].

В хемоферментарном подходе модификации ферментов МД моделирование может показать изменение связующих и входных полостей, а также образование Н-связей [104]. При этом производится сравнительный анализ режимов связывания ферментов /субстратов в моделировании МД предреакционного и свободного состояний [105]. Другой подход – глубокое мутационное сканирование, применяется для изучения взаимосвязей между аминокислотной последовательностью и функцией белка в каталитическом цикле, включая стабилизацию переходных и промежуточных состояний, улучшение диффузии субстрата в активный центр и снижение ингибирования продукта. Работа [106] демонстрирует, как глубокое мутационное сканирование может быть объединено с вычислительным анализом для выявления наиболее значительных мутаций.

Эффективный способ определения активации субстрата в активном центре фермента заключался в МД моделировании методом КМ/ММ, расчете лапласиана электронной плотности в каждой точке траектории и анализе карт лапласиана с помощью НС [107]. Для определения предпочтительной формы изомеров белка была применена молекулярная стыковка по основным функциональным группам, реализованная с помощью МД, в сочетании с процедурой ранжирования и оценки. Различия в стереохимии приводят к стереоизомерному предпочтению выбора целевого белка и разнообразия режимов связывания за счет действия факторов: белки без стереоселективности имели характер больших сферических карманов связывания, а также отсутствие ароматических остатков в местах связывания; узкий связующий карман требовал планарного расположения связующего лиганда для формирования π - π взаимодействия с селективным остатком [108].

В таком же контексте поиска оптимального расположения, но в задачах анализа упорядоченности размещения частиц на многослойной поверхности, применяются модели машинного обучения (МО) [102]. Альтернативный вариант использования нейронных сетей (НС) для предсказания свойств заключается в сочетании с методами QSPR, что было использовано для предсказания свойств полимеров и составления из них расчетных баз данных с учетом вклада различных полярных групп в энергию диполь-дипольных взаимодействий и Н-связей.

Для создания моделей графовых сверточных нейронных сетей применяется метод переноса обучения, в котором проверенные собранные экспериментальные данные необходимы для итоговой настройки разработанных моделей [109]. Принятие решений на этапах анализа вычислений возможно с использованием автокодировщиков и генеративно-состязательных сетей. С использованием методов МО и молекулярного моделирования были исследованы наборы веществ-потенциальных ингибиторов для белков с целью изучения работы автоэнкодеров. В работе [110] были разработаны алгоритмы идентификации новых потенциальных ингибиторов, с помощью алгоритмов они были сгенерированы, проведен их анализ, в том числе молекулярный докинг.

В моделировании важным является вычисление множественных наблюдаемых величин, которые характеризуют физические свойства молекул, таких как кинетические изотопные эффекты, соотношения свободной энергии и различные спектры. Здесь появляется возможность интегрировать вычисления с высокопроизводительными экспериментами. Таким образом, решается задача обеспечения понимания наборов данных на молекулярном уровне и проверки прогнозов с помощью вычислительного анализа [111]. Многомасштабные модели *ab initio* становятся все более успешными в отношении диапазона масштабов длины и времени, в которых развиваются отношения материал-функция, в частности, в гетерогенном катализе. Проблема состоит в том, чтобы преодолеть статические связи между описаниями в различных масштабах, чтобы адекватно рассматривать динамическую и адаптивную природу работающих катализаторов [112]. Основная сложность построения цифровых двойников материалов заключается в том, что результатом моделирования на разных уровнях являются гетерогенные данные. Таким образом, для полного использования результатов необходимо стремиться к мультимодальности. В то же время моделирование материалов дает очень разреженное информационное поле. Цель использования графовых НС – получение мультимодальных моделей в материаловедении, чтобы перейти от прогнозирования к поиску. Учитывать изменение данных, таких как проекции энергии, в динамике позволяют генеративные НС [113]. В цифровых двойниках системы, процесса информация об объекте обновляется, таким образом возможно изменение гипотезы с поступлением новой информации. В контексте улучшения связи между материалом и его цифровым двойником была решена проблема идентификации каналов передачи сигналов вход-выход системы управления, которая состоит из объекта и регулятора, с использованием НС в качестве инструмента для приближенного отображения взаимосвязей между переменными объектов. В модель системы управления входит нелинейная автокорреляционная НС, которая способна приблизительно описать поведение системы при работе в динамических режимах [114].

Сочетание МО и расчетов DFT было предложено использовать для прогнозирования характеристик электрокатализаторов для восстановления и выделения CO_2 и H_2 из воды в рамках теоретического, полностью автоматизированного метода скрининга. Вычислительные задачи DFT координировались параллельно и в автоматизированном режиме, каждый тип расчета был закодирован как взаимозависимая задача, а затем для параллельного управления задачами использовалось программное обеспечение для управления зависимостями. Преимущество такого подхода перед фиксированным конвейером состоит в том, что промежуточные задачи могут быть разделены между несколькими ресурсами и в разное время. Недостатком является сильная зависимость от отношений производительности дескриптора, которые используются для управления алгоритмами активного обучения. Этот метод не учитывает стабильность поверхности [115].

Другой подход к пространственно-локализованной характеристике катализаторов состоит из комбинации микроскопии для определения металлических частиц от массивов поверхностных наночастиц до отдельных наночастиц и отдельных атомов. Изучение эволюции частиц металлического катализатора на разных масштабных уровнях с течением времени позволило приблизиться к концепции 4D-катализа – отслеживания положений каталитических центров в пространстве со временем, что было зафиксировано путем обработки изображений массива наночастиц НС [116], [117]. Цифровые двойники материалов могут быть объединены с процессами путем включения МО с подкреплением, что может позволить эффективно управлять синтезами за счет моделирования изменения параметров [118], [119].

Для получения и использования дескрипторов электронной плотности выполняется топологический анализ функции распределения электронной плотности на основе теории Бейдера «Атомы в молекулах» QTAIM [120]. Это позволяет разделить функцию электронной плотности молекулы $\rho(\mathbf{r})$ на отдельные компоненты. Топологические свойства электронной плотности, рассматриваемой как скалярное поле в пространстве, изучаются с использованием концепции

критических точек (определяемых по вторым производным электронной плотности), где градиент $\nabla\rho(r)$ равен нулю. Путем анализа квантовой топологии $\rho(r)$ и идентификации атомных бассейнов можно выявить различные характеристики атомов, их взаимосвязи и влияние на химические реакции в молекуле [121].

ГЛАВА 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Поданды на основе 4(R)-гидроксипролина с оксиэтиленовой цепью разной длины как объекты исследования.

Объектами исследования являются хиральные индукторы на основе 4-гидроксипролина. **HP-O2**, **HP-O4**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4-2H⁺** представляют собой гидроксипролинсодержащие поданды, а **o-HP-O1-H⁺**, **m-HP-O1-H⁺**, **p-HP-O1-H⁺**, – 4-гидрокси-2-[(метоксифенил)карбамоил]пирролидины с оксиметильной группой в *орто*-, *пара*- и *мета*-положениях в солевой форме (рисунок 2.1).

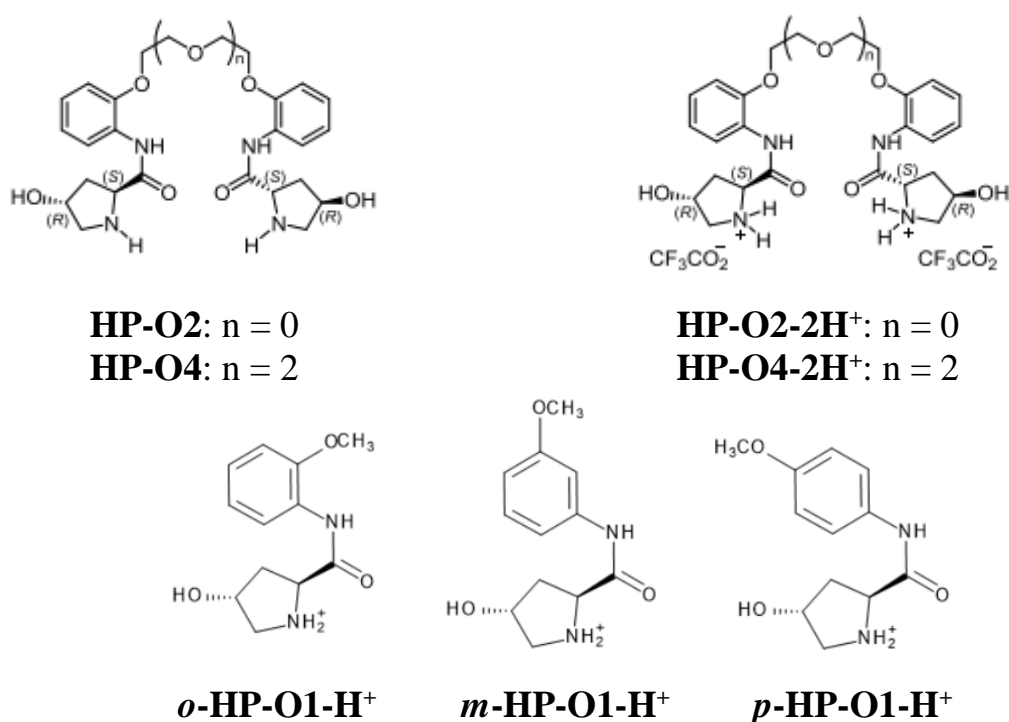


Рисунок 2.1 – Структуры объектов исследования

Хиральные индукторы **HP-O2**, **HP-O4**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4-2H⁺**, **o-HP-O1-H⁺**, **m-HP-O1-H⁺**, **p-HP-O1-H⁺** были синтезированы коллегами в лаборатории гетероциклических соединений ИОС УрО РАН [42] и проанализированы в Центре коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП "САОС" при ИОС УрО РАН) методами ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS), ИК-спектроскопии. Были проведены эксперименты по одномерной ¹H-, двумерной ¹H-

Таблица 2.2 – Термодинамические и концентрационные ЯМР эксперименты и измерения температурного градиента хим. сдвига RH ($\Delta\delta RH/\Delta T$) в температурном диапазоне 298–378 К для **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺**

Атом	температурный градиент хим. сдвига			Концентрационное титрование	
	δ (м.д.), 298 К	δ (м.д.), 378	$-\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)	δ (м.д.) (24 мг/мл)	δ (м.д.) (0.08 мг/мл)
HP-O4					
H _a	10.30	10.09	2.62	10.30	10.30
H _h	4.70	4.40	3.75	4.70	4.70
H _p	3.42	3.19	2.8	3.42	3.42
N _a	114.52	114.12			
HP-O4-2H⁺					
H _a	9.84	9.58	3.25	9.84	9.80
H _h	5.63	5.05	7.25	5.63	5.56
H _{p'}	9.73	8.99	9.25	9.73	9.63
H _p	8.81	8.99	-2.0	8.83	8.77
N _a	120.50	119.36			

С использованием экспериментальных и литературных данных были предположено конформационное строение концевых групп подандов с длинной оксиэтиленовой цепью (рисунок 2.3). Подробное изложение интерпретации данных приведено в п. 1.1.3.

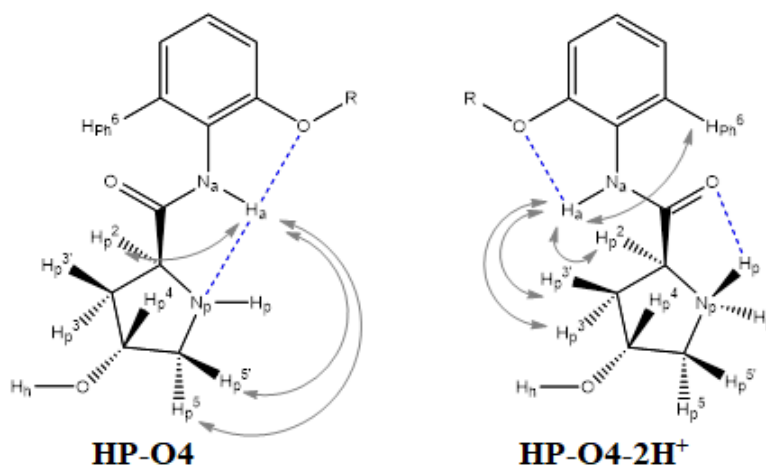


Рисунок 2.3 – Схематические изображения конформации концевых групп по данным 2D спектров 1H - 1H NOESY в DMSO- d_6 для **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺**

2.2 Конформационный анализ молекул подандов, выступающих хиральными индукторами в реакции Биджинелли

Конформационный анализ проводился для структур **HP-O2**, **HP-O4**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4-2H⁺**. Наборы конформеров были получены методом уравновешенной метадинамики с обменом потенциалами, где в качестве обобщенных переменных были взяты торсионные углы. Каждый потенциал смещения зависел от одного угла вращения и обновлялся каждые 5 пс путем добавления гауссиан шириной 10°, что отображено на схеме (рисунок 2.4).

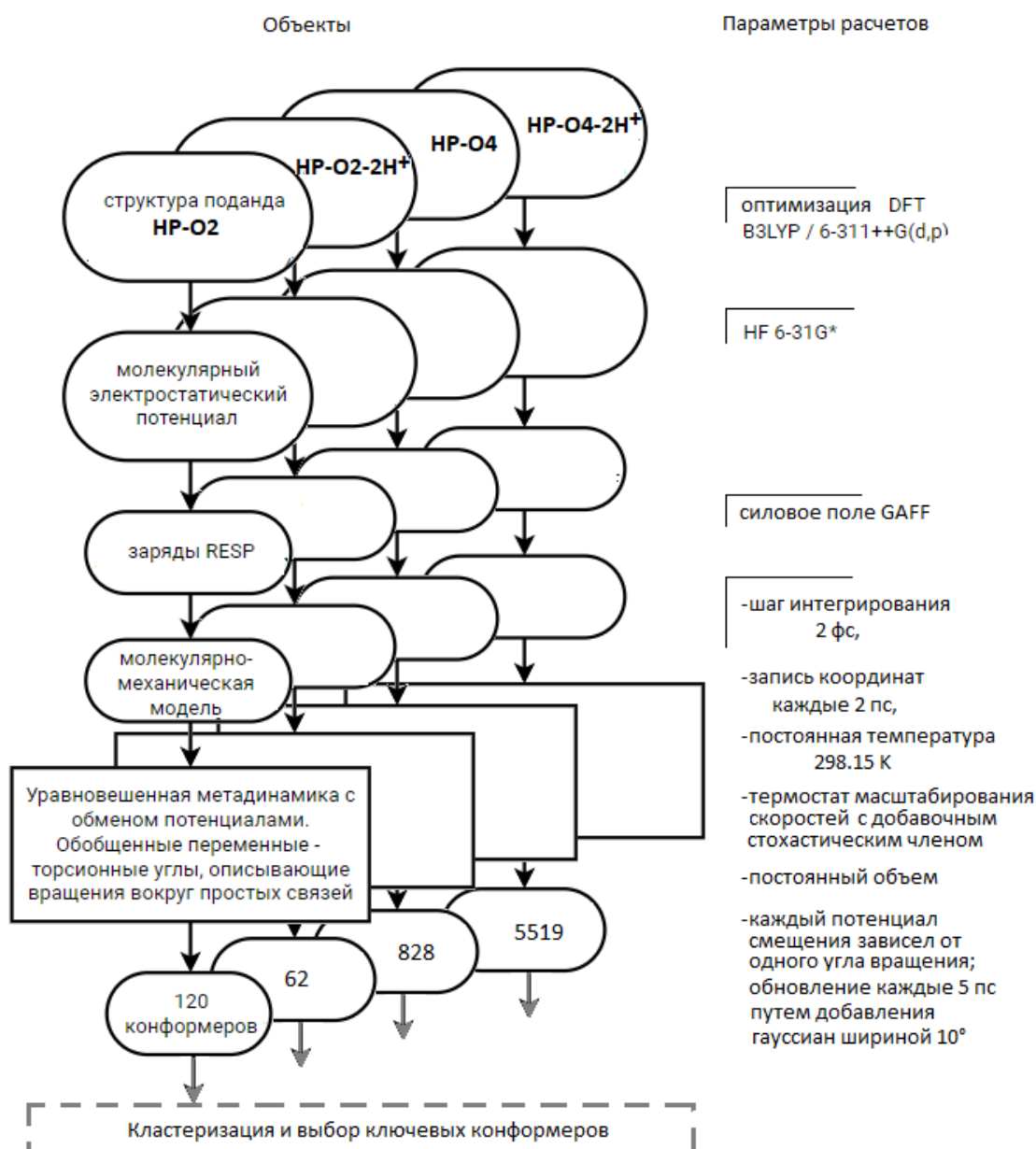


Рисунок 2.4 – Процесс генерации наборов конформеров **HP-O2**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺**

Из сгенерированных конформеров подандов **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺** были выбраны псевдоциклические, из которых было отобрано по 5 конформеров с наиболее низкой энергией и максимально отличающихся друг от друга, что определялось значениями среднеквадратичных отклонений сравниваемых координат атомов.

Для выбора наиболее репрезентативных конформеров поданда **HP-O4** использовались два подхода. В первом конформеры были разделены на типы в соответствии с различиями в торсионных углах полиэфирной цепи. Из каждого типа были отобраны самые разнообразные конформеры и выбраны 20 структур с наименьшей свободной энергией аналогично конформерам подандов **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺**. Второй подход использовал прямую кластеризацию декартовых координат для всех атомов молекулы, кроме водорода. Использовался метод GROMOS [122], который объединял узлы в кластер конформаций, если евклидово расстояние между ними не превышает радиуса отсечки, а узел с наибольшим количеством «соседей» принимается за центроид кластера. Множество генерируемых структур были разбиты на кластеры с радиусом отсечки 1.0 Å. Затем были выбраны 20 центроидов наиболее удаленных друг от друга кластеров, которые были включены в анализируемый набор. Кроме того, набор был расширен семью дополнительными структурами, геометрия которых была специально выбрана для управления ее изменениями при оптимизации геометрии квантово-химическими методами.

Выбор ключевых конформеров **HP-O4-2H⁺** состоял из следующих этапов: 1) описание структур как уникальных расстояний между электронно-акцепторными центрами; 2) проецирование полученных векторов на подпространство главных компонент; 3) кластеризация полученных точек по алгоритму DBSCAN [123]. Конформеры, соответствующие центроидам кластеров, рассматривались как ключевые структуры и участвовали в дальнейшем анализе.

Выбранные конформеры были оптимизированы в Gaussian09 на уровне B3LYP/6-311+G(d,p) в среде ТГФ, который учитывался неявно с помощью модели поляризуемого континуума PCM. Стратегии выбора конформеров **HP-O2**,

HP-O2-2H⁺, HP-O4 и HP-O4-2H⁺ из сгенерированных наборов отображены на рисунке 2.5.

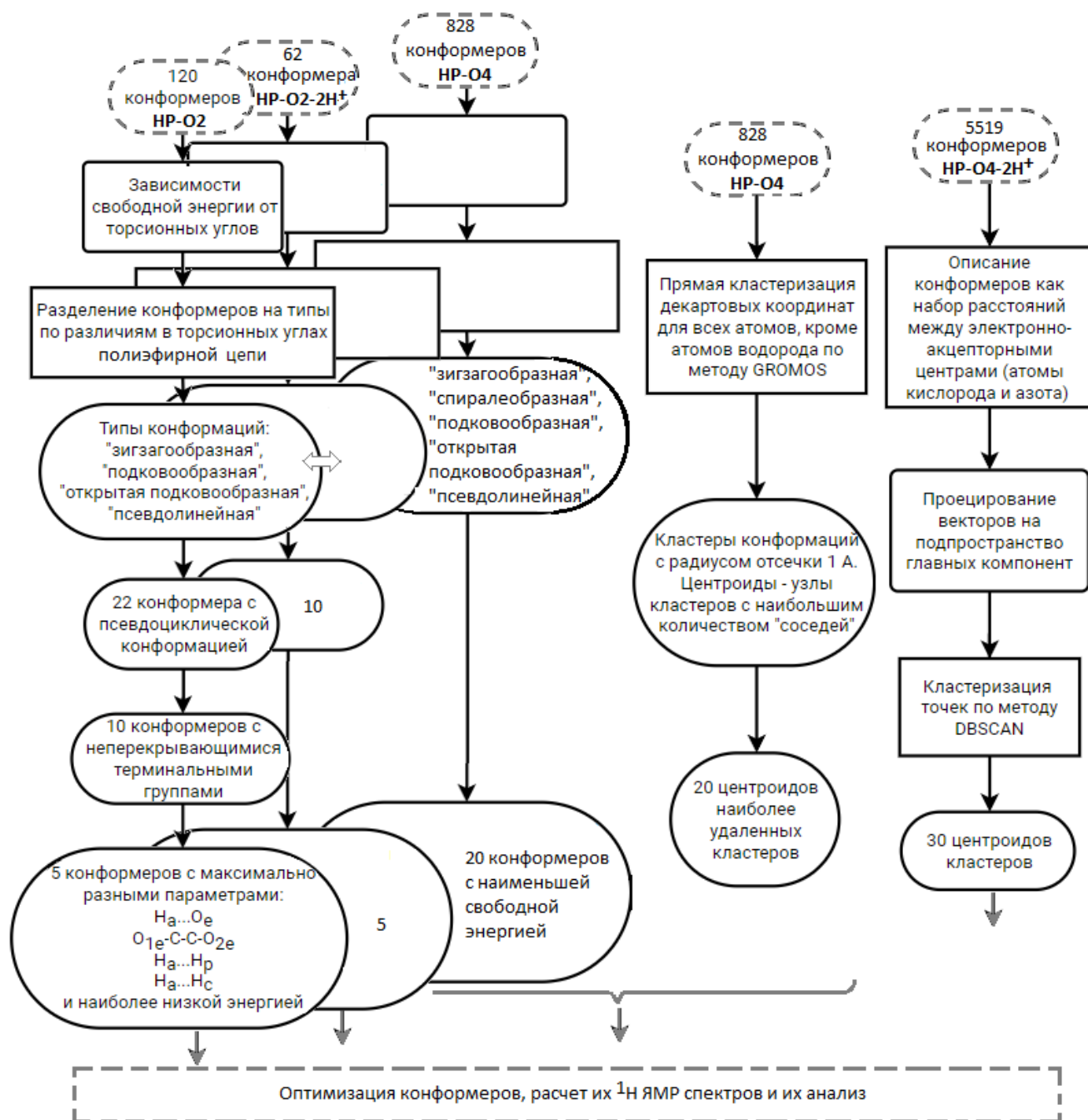


Рисунок 2.5 – Стратегии выбора конформеров HP-O2, HP-O2-2H⁺, HP-O4 и HP-O4-2H⁺ для дальнейшего анализа

Определение наиболее вероятных конформаций подандов проводилось путем сравнения расчетных хим. сдвигов протонов для наборов конформеров подандов с экспериментальными спектрами ¹H ЯМР [42]. Расчет хим. сдвигов протонов для каждого выбранного конформера был проведен с помощью метода

GIAO. Корреляции между расчетными и экспериментальными хим. сдвигами рассматривались для значений каждой гидроксипролинариламидной терминальной группы поданда отдельно, поскольку на сгенерированные конформеры изначально не налагалось условие симметрии. Таким образом, каждому конформеру соответствует два набора значений δ_{calc} для протонов разных гидроксипролинариламидных терминальных групп (рисунок 2.6). Для подандов **HP-O4-2H⁺** дополнительно проводилось сопоставление вкладов в константу экранирования, которые были посчитаны в ходе квантово-топологического анализа с использованием ПО AIMALL, с наличием кросс-пиков 2D ЯМР.

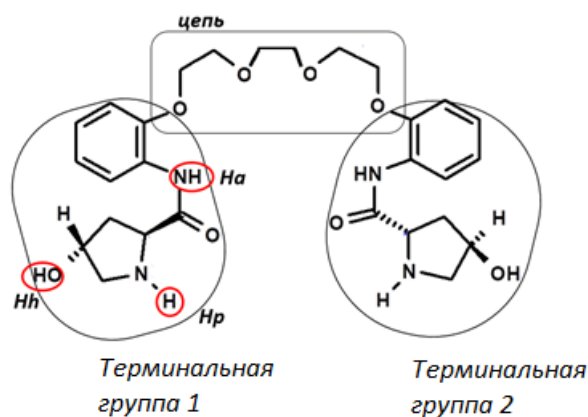


Рисунок 2.6 – Условное деление молекулы поданда на составные компоненты

В ходе конформационного анализа были выявлены наиболее вероятные конформеры подандов **HP-O2**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺** из сгенерированных наборов, которые использовались далее в молекулярно-динамических расчетах и расчетах реакционной способности.

2.3 Квантово-химические методы моделирования путей реакции на отдельных стадиях

Моделирование пути реакции с бензальдегидом проводилось для структуры хирального индуктора **o-HP-O1-H⁺**. Схематично порядок действий моделирования пути реакции отображен на рисунке 2.7.

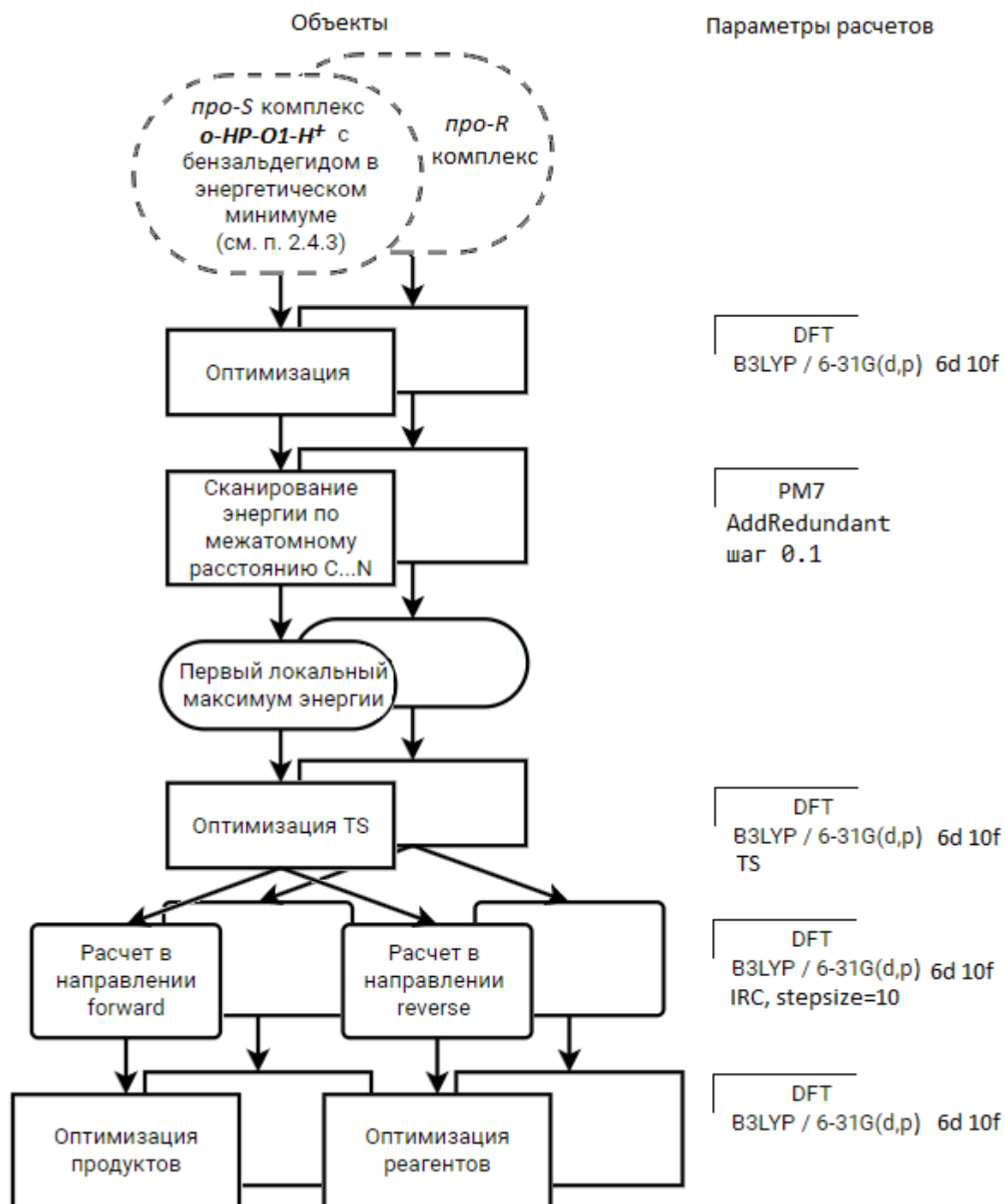


Рисунок 2.7 – Алгоритм моделирования пути реакции

Используемый алгоритм расчета пути реакции заключался в полуэмпирическом PM7 сканировании; выборе и оптимизации TS (1 мнимая частота); расчете квантово-химическим методом B3LYP 6-31G(d,p) пути реакции от TS к продуктам с последующей их оптимизацией (нет мнимых частот) и от TS к реагентам с последующей их оптимизацией (нет мнимых частот).

В полуэмпирических методах квантовой химии решение уравнения Шредингера достигается за счет того, что часть величин заменяется на числовые параметры, калибруемые по экспериментальным данным. PM7 – одна из разновидностей наиболее распространенного полуэмпирического метода PM3, тщательно калиброванного по широкому спектру соединений. Метод PM7 дополнительно включают параметризацию для соединений переходных металлов [124], также в нем улучшено описание дисперсионных взаимодействий за счет дополнительного члена для парного межатомного взаимодействия; образование водородных и галогенных связей за счет введения на стадии параметризации соответствующих поправок.

Для прохождения пути реакции использовался метод интегрирования внутренней координаты реакции IRC. Для оптимизации стабильных состояний был применен метод Берни [DOI: 10.1002/jcc.540030212], который основывается на анализе силовых взаимодействий между атомами и применении матрицы Гессе для направления системы в направлении снижения энергии. В данном подходе, только начальная матрица Гессе вычисляется точно, а все последующие гессианы оцениваются на основе разницы энергий между различными стадиями оптимизации и градиентами энергии. Критерием сходимости для среднеквадратичного значения силы, действующей на все использованные атомы, был 0.0003 Хартри/Бор. Мы выполнили IRC-следование с размером шага 0.1 Бора \equiv 0.053 Å как в прямом, так и в обратном направлении.

2.4 Методология молекулярно-динамического моделирования реакционных смесей

В изучаемых смесях присутствовали бензальдегид, ацетоуксусный эфир, мочевины, *N*-бензелиденмочевина, растворитель ТГФ и гидроксипролиновые хиральные индукторы, а также их аддукты с ацетоуксусным эфиром и бензальдегидом. Молекулярно-механические модели этих компонентов смесей были построены в силовом поле GAFF [125] с использованием точечных зарядов

RESP [126], полученных аппроксимацией молекулярного электростатического потенциала (аналогично верхней части схемы на рис. 2.2.1).

Модели реакционной смеси получалась случайной расстановкой оптимизированных структур компонентов в кубической ячейке в разряженном состоянии. В каждом случае мольное соотношение компонентов соответствовало соотношению бензальдегид : ацетоуксусный эфир : мочевины : хиральный индуктор : ТГФ = 10 : 10 : 10 : 1 : 90. Полный состав всех построенных ячеек приведен в приложении Е.

Потенциальная энергия систем оптимизировалась по алгоритму Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно с ограниченным потреблением памяти [127]. Для полученного состояния методом стохастической динамики [128] рассчитывалась равновесная МД 0.5 нс при постоянном объеме и температуре 298.15 К. Далее ячейка сжималась в ходе МД 5 нс при постоянном давлении 5000 бар, при этом ребро кубической ячейки сжималось с 21.6 до 4.7 нм. Затем проводилась релаксация путем МД с постоянным давлением 1 бар в течение 0.5 нс (рисунок 2.8).

Расчеты МД проводились в GROMACS. Во всех расчетах использовались баростат Берендсена [129] и термостат масштабированных скоростей с добавочным стохастическим членом [130]. Период привязки составлял 2 пс, изотермическая сжимаемость $4,5 \cdot 10^{-5}$ бар⁻¹ при периодических граничных условиях по трем направлениям. Электростатические и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия обрабатывались методом суммирования по Эвальду [131].

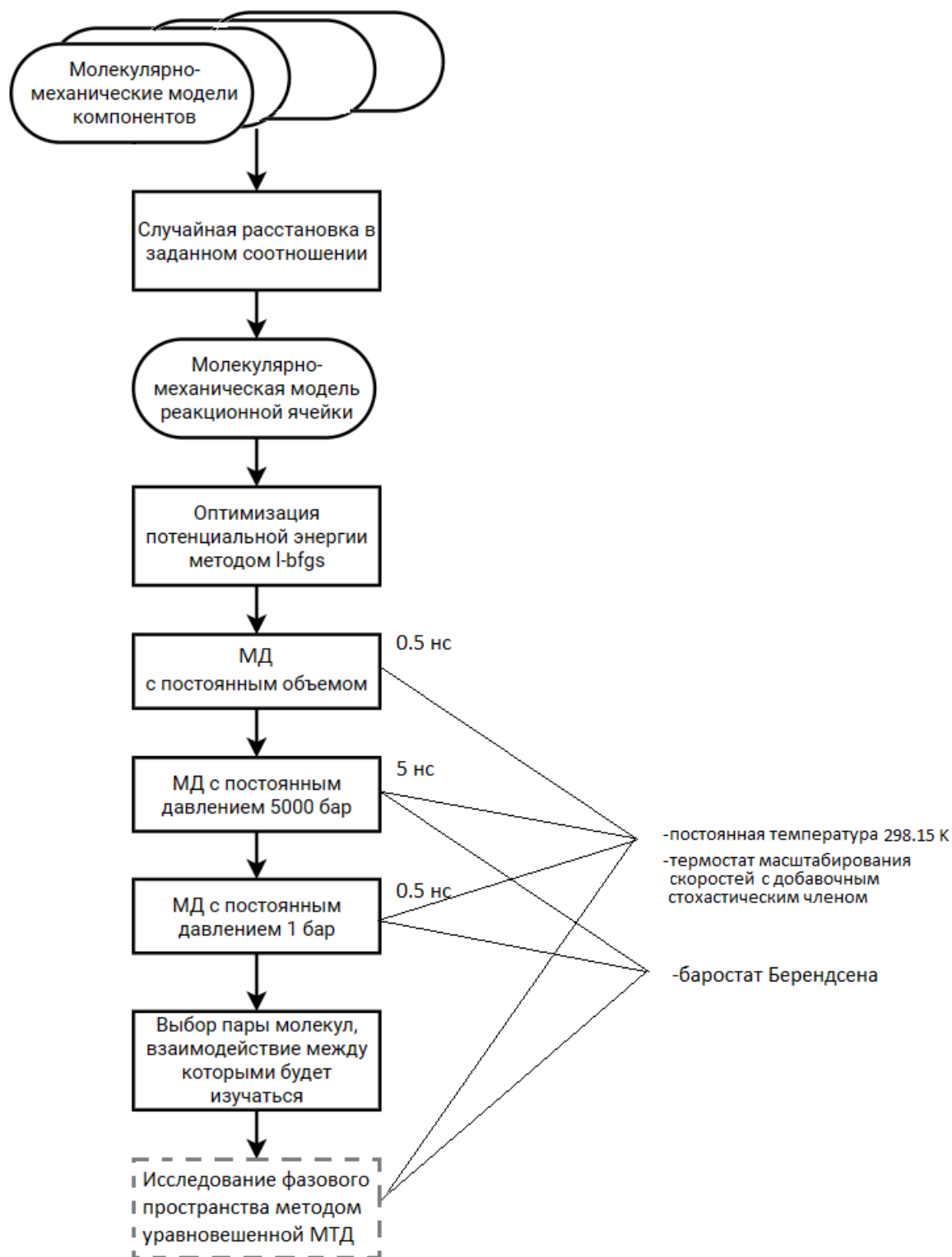


Рисунок 2.8 – Схема исследования построенных реакционных ячеек

Для полученных моделей реакционных смесей проводилось метадинамическое изучение взаимодействия компонентов реакции. Расчеты метадинамики проводились с помощью комплекса программ GROMACS и PLUMED [132]. В ходе метадинамики гауссовы функции высотой 3 кДж/моль и

шириной 0.1 кДж/моль для расстояния и 0.09 кДж/моль для углов добавлялись с периодичностью 2500 шагов.

Взвешивающий коэффициент составлял 8. При этом действовало ограничение по расстоянию $d < 1.5$ нм, заключающееся в наложении параболического потенциала с силовой константой 150.0 кДж/моль · нм².

Обработка полученных траекторий заключалась в следующем. Сначала строились проекции свободной энергии в координатах обобщенных переменных (энергетические карты). С помощью них выделялись энергетические минимумы. Так как метадинамические расчеты велись по обобщенным переменным, характеризующим взаимодействие только между парой выбранных молекул, а молекул реагентов в ячейке присутствовало достаточно много, то требовалось учесть взаимодействия хирального индуктора со всеми молекулами реагента. Для этого далее производился расчет расстояний и двугранных углов применительно ко всем молекулам реагента аналогично обобщенным переменным. На шаге траектории выявлялась молекула реагента, наиболее сближенная с хиральным индуктором по расстоянию между реакционными центрами. Для пары хиральный индуктор – ближайшая молекула реагента, определялась конфигурация *pro-S* или *pro-R* по двугранному углу, однозначно определяющему конфигурацию, если расстояние между реакционными центрами составляло менее 8 Å. Далее производилось вычисление соотношения *pro-S* : *pro-R* состояниям на протяжении всей траектории, что было проиллюстрировано с помощью стерических карт в полярных координатах. Написанные скрипты для обработки траекторий МТД приведены в приложении Г.

Также состояния, попадающие в минимумы энергии, были кластеризованы. В случае исследования взаимодействия хиральных индукторов с бензальдегидом среди них производился автоматизированный поиск для выявления комплексов с заданным набором межмолекулярных Н-связей, а в случае исследования взаимодействия ***o*-HP-O1-H⁺** с бензальдегидом 2 найденных состояния *pro-S* и *pro-R* конфигурации использовались в качестве стартовых для расчета пути реакции (см. п. 2.3). В ходе поиска предреакционных комплексов хиральных

индукторов с бензальдегидом с заданным набором межмолекулярных взаимодействий использовались встроенные алгоритмы GROMACS поиска H-связей сортов $N^+H_{(\text{поданд})}\dots O=C_{(\text{бензальдегид})}$ и $N^+H_{(\text{поданд})}\dots O=C_{(\text{CF}_3\text{COO-})}$ по геометрическим параметрам. Также проводилось покадровое измерение длин связей и углов для H-связи сорта $CH_{(\text{бензальдегид})}\dots O=C_{(\text{поданд})}$ и сравнение с геометрическими параметрами, характерными для водородных связей [133]. В результате были получены наборы H-связей для каждой молекулы бензальдегида и остатка трифторуксусной кислоты, которые сводились в общую строку сорта H-связи без потери идентификатора молекулы. Далее производилось сведение в общую матрицу всех сортов H-связей для выполнения проверки условия наличия H-связей всех необходимых сортов. Написанные скрипты для обработки траекторий МТД приведены в приложении Г.

2.5 Вычисление дескрипторов реакционной способности участников реакции Биджинелли

Глобальные дескрипторы реакционной способности [134], такие как потенциал ионизации ($I = -E_{\text{ВЗМО}}$), сродство к электрону ($A = -E_{\text{НСМО}}$), электронный химический потенциал: ($\mu \approx -(E_{\text{ВЗМО}} + E_{\text{НСМО}})/2$), индекс электрофильности ($\omega = \mu^2/2\eta$), индекс нуклеофильности ($N = E_{\text{ВЗМО}}(\text{нуклеофил}) - E_{\text{НОМО}}(\text{тетрацианоэтилен})$) и индекс нуклеофильности Роя ($N' = 10/\omega'$) для оптимизированных структур были рассчитаны на основе DFT.

Квантово-химические расчеты проводились на уровне теории B3LYP/6-31G(d) в Gaussian-09 [135]. Чтобы обнаружить нуклеофильные и электрофильные области молекул, которые в первую очередь будут воздействовать на атакующие реагенты в программе Multiwfn [136] были вычислены функции Фукуи [137]. Атомы с максимальным значением функций Фукуи f^+ определялись как предпочтительные центры электрофильного присоединения. Дуальный дескриптор Δf представляет собой отклик электронной плотности на изменение числа

электронов в реакциях, когда реагенты одновременно принимают и отдают электроны [138]:

$$\Delta f = [(\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r})) - [(\rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}))].$$

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 (структуры и вычисленные дескрипторы приведены в приложении А). Структуры были оптимизированы в газовой фазе на уровне B3LYP/6-311+G(d,p) с использованием программы FireFly 8.0.1 [139]. Теоретическая оценка хим. сдвигов протонов была проведена с помощью метода GIAO в Gaussian09.

Для получения дескрипторов электронной плотности выполнялся топологический анализ функции распределения электронной плотности на основе теории Бейдера «Атомы в молекулах» QTAIM [120], что позволило разделить функцию электронной плотности молекулы $\rho(\mathbf{r})$ на отдельные компоненты. По теории QTAIM в ПО AIMAll Professional [140] вычислялись заряды атомных бассейнов $Q(\text{H})$, при расчете которых электронная плотность интегрируется в пределах границ атомных бассейнов Ω_A :

$$Q(A) = Z_i - \int_{\Omega_A} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (2.2)$$

Также были рассчитаны индексы локализации электронов $\lambda(A)$, вычисления которых соответствуют распределению обменно-корреляционной плотности между атомами: $\Gamma_{\text{XC}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = 2\Gamma(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) - \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)$. Поскольку на практике вычисление парной электронной плотности с помощью методов DFT затруднено [141], единственный возможный на данный момент подход для расчета приближенных индексов локализации на уровне DFT – использовать выражение парной электронной плотности в терминах одноэлектронной, как и на уровне Хартри-Фока:

$$\Gamma_{\text{XC}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{1}{2} \begin{vmatrix} \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_1) & \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \\ \rho(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_1) & \rho(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_2) \end{vmatrix}. \quad (2.3)$$

Тогда выражение для индекса локализации для молекул с замкнутой оболочкой с использованием перекрытия $S_{ij}(A)$ орбиталей, интегрированного по атомному бассейну атома A , можно записать в виде:

$$\lambda(A) = 2 \sum_{ij} [S_{ij}(A)]^2, \quad (2.4)$$

Также были рассчитаны компоненты атомного дипольного момента $\mu_{\text{intra}}(H)$ и $\mu_{\text{bond}}(H)$. Внутриатомный дипольный момент определяется следующим образом:

$$\mu_{\text{Intra}}(A) = - \int_{\Omega_A} [r - R_A] \rho(r) dt. \quad (2.5)$$

Дипольный момент, который возникает из-за связывания атома A , $\mu_{\text{Bond}}(A)$ определен как сумма дипольных моментов всех связей между атомом A и его окружением, где у атома A и его соседей присутствуют общие поверхности с нулевым потоком вектора градиента электронной плотности.

В расчетах объема атомного бассейна $V(H)$ был использован контур электронной плотности 0.004 ат. ед.

ГЛАВА 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Конформационный анализ хиральных индукторов на основе гидроксипролин-содержащих подандов

Ориентация молекул реагентов относительно реакционных центров таких хиральных индукторов, как гидроксипролин-содержащие поданды, зависит от их электронных свойств и стерических особенностей, влияющих на способность к формированию устойчивых нековалентно связанных комплексов. Эта способность определяется особенностями структуры хиральных фрагменты гидроксипролинариламидных терминальных групп и конформационным строением оксиэтиленовых цепей.

Потому возникли задачи 1) изучить конформационное разнообразие подандов с разной длиной цепи в основной и солевой формах, 2) оценить теоретические хим. сдвиги протонов конформеров и сопоставить их с экспериментальными хим. сдвигами ^1H ЯМР, а также сопоставить вклады в константу экранирования с кросс-пиками двумерного ЯМР, 3) определить как изменяются электронные характеристики наиболее вероятных конформеров подандов, и как они влияют на факторы, определяющие энантиомерную чистоту реакции Биджинелли.

При сравнении расчетных значений хим. сдвигов δ_{calc} , полученных для протонов анализируемых конформеров, и экспериментальных значений δ_{exp} можно выделить следующие тенденции. На первом этапе было установлено, что хим. сдвиг H_h не воспроизводится в подандах в 95% случаев $\Delta\delta = |\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}| > 1$ м.д. (приложение Д). Таким образом, был сделан предварительный вывод о возможном влиянии межмолекулярных Н-связей на свойства ОН-групп. В наиболее стабильных конформерах поданда **HP-O2-2H⁺** ОН-группы всегда расположены снаружи полости поданда и не участвуют в образовании внутримолекулярных Н-связей, поэтому смещение хим. сдвигов протонов H_h в более слабое поле зависит от их участия в межмолекулярных Н-связях.

Наиболее вероятные конформации различаются для подандов **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺**. Отчетливо проявляется бóльшая склонность бикатиона **HP-O2-2H⁺** формировать внутримолекулярные Н-связи между соседними гидроксипролинариламидными терминальными группами за счет обоих атомов Н_p и Н_p'. Такие Н-связи стабилизируют конформации, при которых гидроксипролинариламидные терминальные группы протонированной формы поданда сближены. Это подтверждается существенными различиями в значениях барьеров вращений ΔG для структур бикатиона **HP-O2-2H⁺** и поданда **HP-O2**: ΔG относительно простых связей для **HP-O2-2H⁺** почти вдвое выше (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Энергетические барьеры вращений ΔG в подандах **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺**, кДж/моль

Двугранный угол	HP-O2	HP-O2-2H⁺
N _p -C ₂ -C-N _a	30.5	52.2
C-N _a -C ₅ '-C ₆ '	34.2	56.4
C ₅ '-C ₆ '-O _{1e} -C ₁ ''	26.9	47.1
C ₆ '-O _{1e} -C ₁ ''-C ₂ ''	36.0	47.7
O _{1e} -C ₁ ''-C ₂ ''-O _{2e}	36.1	20.0

Для структурных параметров конформеров поданда **HP-O2** наблюдается следующие тенденции, которые необходимо учитывать для выявления наиболее вероятного конформера:

1) при значении двугранного угла N_a-N-C₆'-O_e < 15° (рисунок 3.1а) хим. сдвиг N_a находится в слабом поле, по сравнению с конформерами, в которых N_a выходит из плоскости соседней арильной группы и его хим. сдвиг находится в более сильном поле;

2) если Н_p не вовлечен во внутримолекулярные Н-связи, то значение его расчетного хим. сдвига меньше.

В изученных конформациях бикатиона поданда **HP-O2-2H⁺** атомы N_a, как правило, направлены вверх от плоскости бензольного кольца и не принимают участие в образовании внутримолекулярных Н-связей (рисунок 3.1б). Тем не менее, они могут формировать такие связи либо с соседними молекулами, либо с

молекулами окружающего растворителя. Такая ориентация амидных групп в конформерах приводит к меньшим значениям расчетных хим. сдвигов атомов H_a по сравнению с конформационными моделями поданда **HP-O2**.

В полученных конформерах бикатиона поданда **HP-O2-2H⁺** атомы H_p всегда расположены внутри полости поданда. При этом образовывать Н-связи $N-H_p \dots O_c$ и $N-H_p \dots O_e$ могут либо один, либо оба атома H_p и H_p' (рисунок 3.1в).

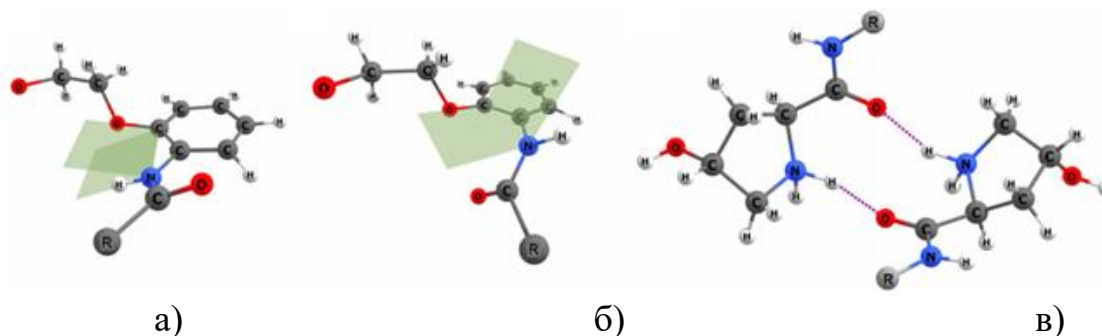


Рисунок 3.1 – Различное расположение амидных протонов H_a в а) **HP-O2** и б) **HP-O2-2H⁺**; в) внутримолекулярные Н-связи $H_p \dots O_a$ в бикатионе **HP-O2-2H⁺**

В соответствие с этими зависимостями хим. сдвигов от структурных параметров найдены наиболее стабильные конформеры **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺**, в которых проявляется наилучшее сходство расчетных и экспериментальных значений хим. сдвигов протонов, для которых приведены корреляционные зависимости между δ_{exp} и δ_{calc} (рисунки 3.2 и 3.3).

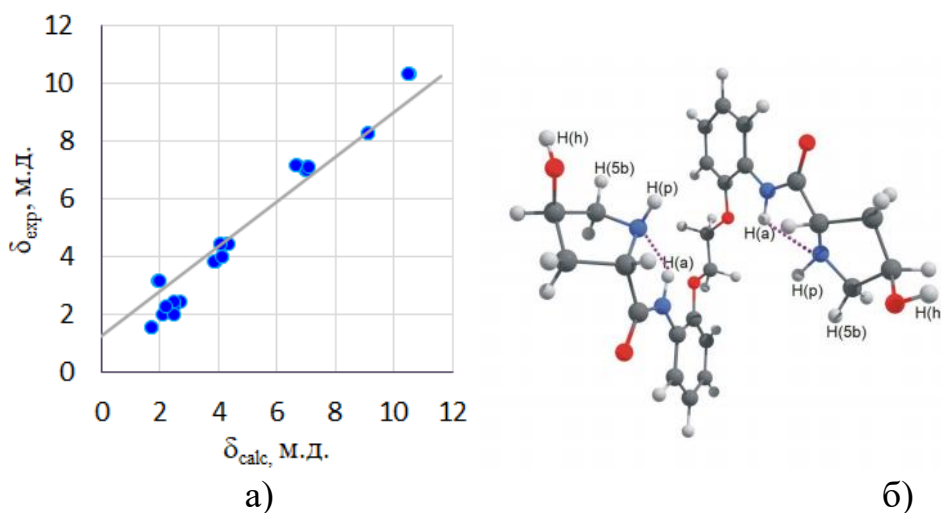


Рисунок 3.2 – а) Корреляция между экспериментальными и расчетными значениями хим. сдвигов протонов найденного конформера **HP-O2**, $R^2 = 0.97$; б) структура найденного конформера **HP-O2**

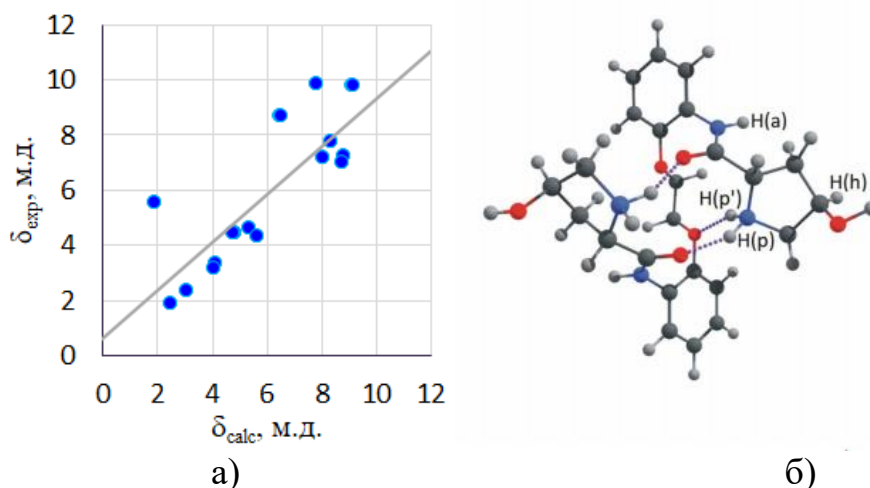


Рисунок 3.3 – а) Корреляция между экспериментальными и расчетными значениями хим. сдвигов протонов найденного конформера поданда **HP-O2-2H⁺**, $R^2 = 0.87$; б) структура найденного конформера поданда **HP-O2-2H⁺**

В целом в расчетных спектрах бикатионной соли **HP-O2-2H⁺** отмечается идентичная экспериментальным данным общая тенденция к сильнопольному сдвигу сигналов амидных протонов H_a и к слабопольному сдвигу протонов H_p по сравнению со спектрами поданда **HP-O2**.

Сравнение экспериментальных спектров **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺** привело к выводам, что функциональные полярные группы участвуют в различных Н-связях и ионных взаимодействиях (см. главу 2.1). Однако ЯМР эксперименты не позволяют однозначно отнести нековалентные взаимодействия либо к взаимодействиям в каждой из веток, либо к взаимодействиям между ветками в молекулах подандов **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺**. В подандах, имеющих разветвленную структуру с несколькими сильными основными центрами в концевых фрагментах и полиэфирной цепи, суждение о наличии Н-связей с тем или иным атомом структуры только по ^1H ЯМР спектрам является затруднительным. Оценить возможность нековалентных взаимодействий между ветками поданда можно по результатам молекулярно-динамического моделирования, квантово-химических расчетов и отбора наиболее вероятных конформеров, хим. сдвиги которых коррелируют с экспериментально наблюдаемыми данными.

При конформационном анализе поданда **HP-O4** зависимости $\Delta\delta$ протонов рассматривались отдельно для каждого составного компонента подандов: разные гидроксипролинариламидные терминальные группы и оксиэтиленовая цепь, так как для большинства рассмотренных подандов небольшие значения $\Delta\delta$ наблюдалась только для одной или двух гидроксипролинариламидных терминальных групп или одной терминальной группы и оксиэтиленовой цепи, но не для всех трех компонентов одновременно. Отдельно рассматривались хим. сдвиги протонов H_a , H_p , H_h , так как они имеют наибольшее значение при расшифровке спектров. При рассмотрении хим. сдвигов протонов всех конформеров выборок были получены данные о корреляциях с экспериментальными данными, которые кодировались пиктограммами для последующего автоматического анализа (рисунок 3.4).

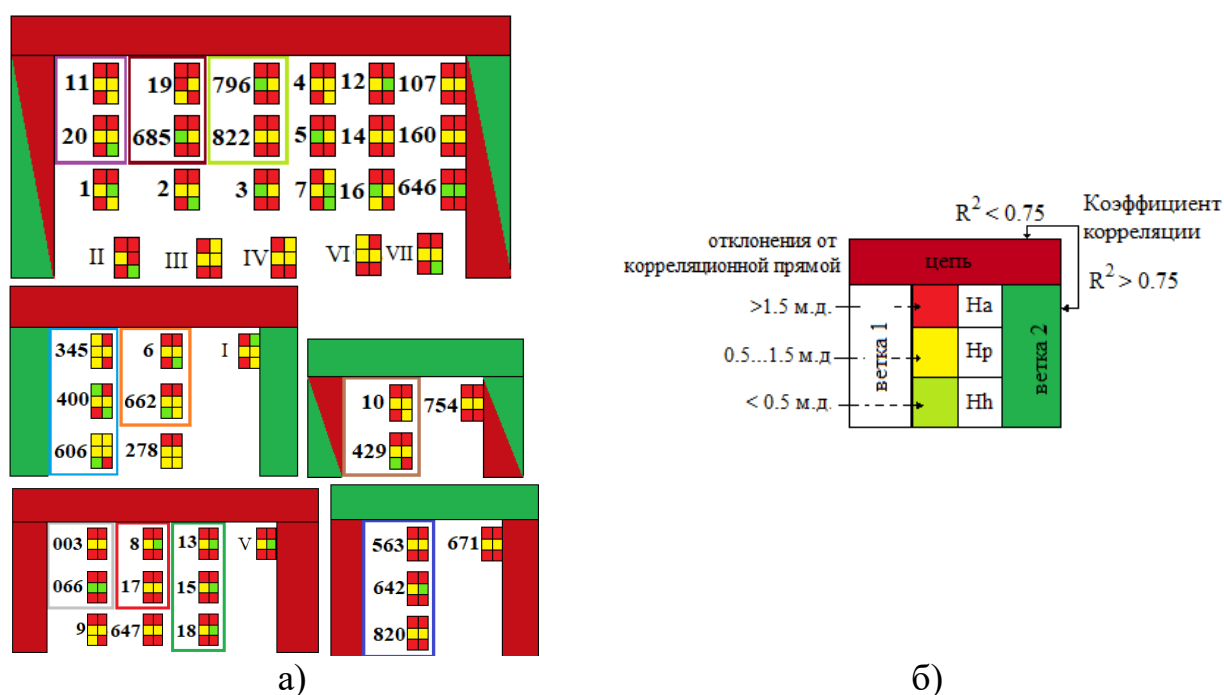


Рисунок 3.4 – а) Распределение исследуемых конформеров подандов в группы по схожим $\Delta\delta$ протонов; б) расшифровка цветовых значений

Были выявлены следующие структурные факторы, влияющие на хим. сдвиги протонов цепи. В первую очередь, $\Delta\delta$ протонов цепи зависит от общей конформации цепи:

- «угловая», если угол $C_{(1e)} \dots C_{(2e)} \dots C_{(1e')} < 120^\circ$ и расстояние между двумя O_e разных концов оксиэтиленовой цепи больше 6 \AA (рисунок 3.5а);
- «линейная», если выполняется только условие по расстоянию между двух O_e больше 6 \AA ;
- другие конформации, если выполняются только условие $C_{(1e)} \dots C_{(2e)} \dots C_{(1e')} < 120^\circ$.

Все конформеры с R^2 для протонов оксиэтиленовой цепи больше 0.75 имеют «угловую» конфигурацию – это необходимое, но недостаточное условие. Второй параметр влияния гидроксипролинариламидной терминальной группы на цепь: терминальная группа (главным образом атомы N_a , N_p , O_c , O_h) напрямую влияет на CH_2 протоны цепи, если расстояние $C_{(h)} \dots C_{(2e)}$ меньше 6.5 \AA (рисунок 3.5б). Во всех конформерах с коэффициентом корреляции δ_{calc} и δ_{exp} протонов цепи больше 0.70 нет влияния терминальных групп на цепь. Это также необходимое, но недостаточное условие.

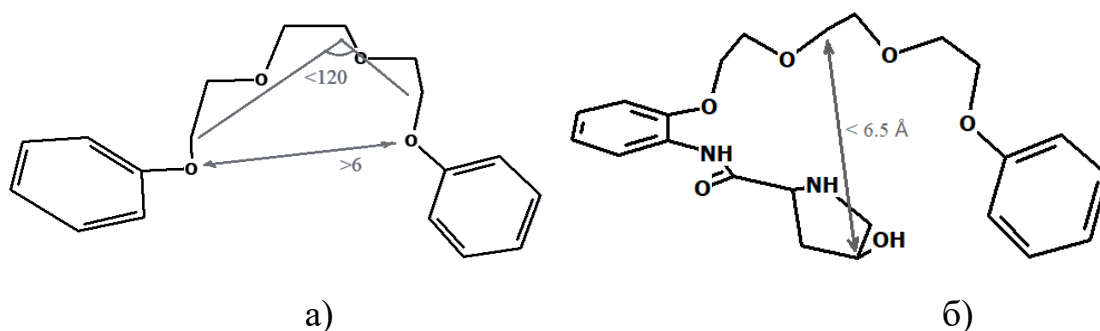


Рисунок 3.5 – а) Параметры для определения конфигурации цепи поданда;
 б) используемый критерий для качественного определения влияния электроотрицательных атомов гидроксипролинариламидных терминальных групп на протоны цепи

Из неоднозначности определения по первым двум критериям следует существование зависимости $\Delta\delta$ протонов цепи от входящих в нее торсионных углов, так как протоны цепи чувствительны не только к N / O гидроксипролинариламидных терминальных групп, но и к O_e , O_{2e} : протоны не

должны находиться между ними, так как такая ситуация ведет к завышенному значению хим. сдвига.

Таким образом, для высокой корреляции δ_{calc} и δ_{exp} протонов цепи ($R^2 > 0.70$) необходимо, чтобы цепь имела «угловую» конфигурацию, не было влияния гидроксипролинариламидной терминальной группы на цепь и выполнение одного из следующих условий по торсионным углам:

- один крайний отрицательный, остальные – положительные, и все меньше 90° ;
- все 3 – отрицательные, только один больше 90° или все меньше 90° ;
- все 3 – положительные, один из крайних больше 120° .

Основным параметром зависимости $\Delta\delta$ протонов гидроксипролинариламидных терминальных групп является влияние цепи: $N_a \dots O_{(2e)} < 3.0 \text{ \AA}$ или $O_e \dots N_h < 1.0 \text{ \AA}$. Влияние $O_e \dots N_a$ ведет к низким значениям $\Delta\delta$ протонов N_a и протонов бензольного кольца в случае взаимодействия $N_a \dots O_e$ (не НЭП), но к высоким в случае $N_a \dots O_e$ (НЭП).

Также хим. сдвиг N_a повышает связывание $NH_a \dots N_p$, хим. сдвиг N_h повышают связи $OH_h \dots O_h$, $OH_h \dots N_p$, $OH_h \dots O_e$ и $OH_h \dots O_c$; хим. сдвиги протонов пролинового кольца увеличиваются при наличии $CH_{pr} \dots O_e$, или $CH_{pr} \dots O_c$. Однако при наличии связывания $NH_p \dots O_c$ хим. сдвиг N_p уменьшается. Также выявлены косвенные влияния

- при наличии Н-связи $OH \dots O_h$ увеличивается хим. сдвиг CH_{pr} и N_p ;
- при наличии Н-связи $NH_a \dots N_p$ уменьшается хим. сдвиг CH_{pr} .

Для проявления взаимодействий и высокой корреляции δ_{calc} и δ_{exp} протонов гидроксипролинариламидной терминальной группы ($R^2 > 0.80$) необходимо, чтобы выполнялся только один из следующих параметров в случае отсутствия взаимодействия $O_e \dots N_a$:

- торсионный угол $N_aCCN_p > 150^\circ$;
- доступность атома O_h для внутримолекулярных взаимодействий с противоположной гидроксипролинариламидной терминальной группой;

- расстояние $O_c \dots N_a < 3.0 \text{ \AA}$ и расстояние от любого атома O_e полиэфирной цепи до пролинового цикла $O_e \dots N_p < 5.0 \text{ \AA}$.

Больше всего чувствительны к изменению этих параметров хим. сдвиги протонов гидроксипролинового кольца. Влияние этих атомов отражается в слишком большом вкладе в константу экранирования (хим. сдвиг слишком маленький) или наоборот в константу дезэкранирования (хим. сдвиг в слабое поле слишком большой).

В ходе сопоставления всех найденных факторов для хим. сдвигов протонов оксиэтиленовой цепи и гидроксипролинариламидных терминальных групп была составлена обобщающая схема (рисунок 3.6), с помощью которой можно определить примерные $\Delta\delta$ протонов любого конформера поданда **HP-O4**.

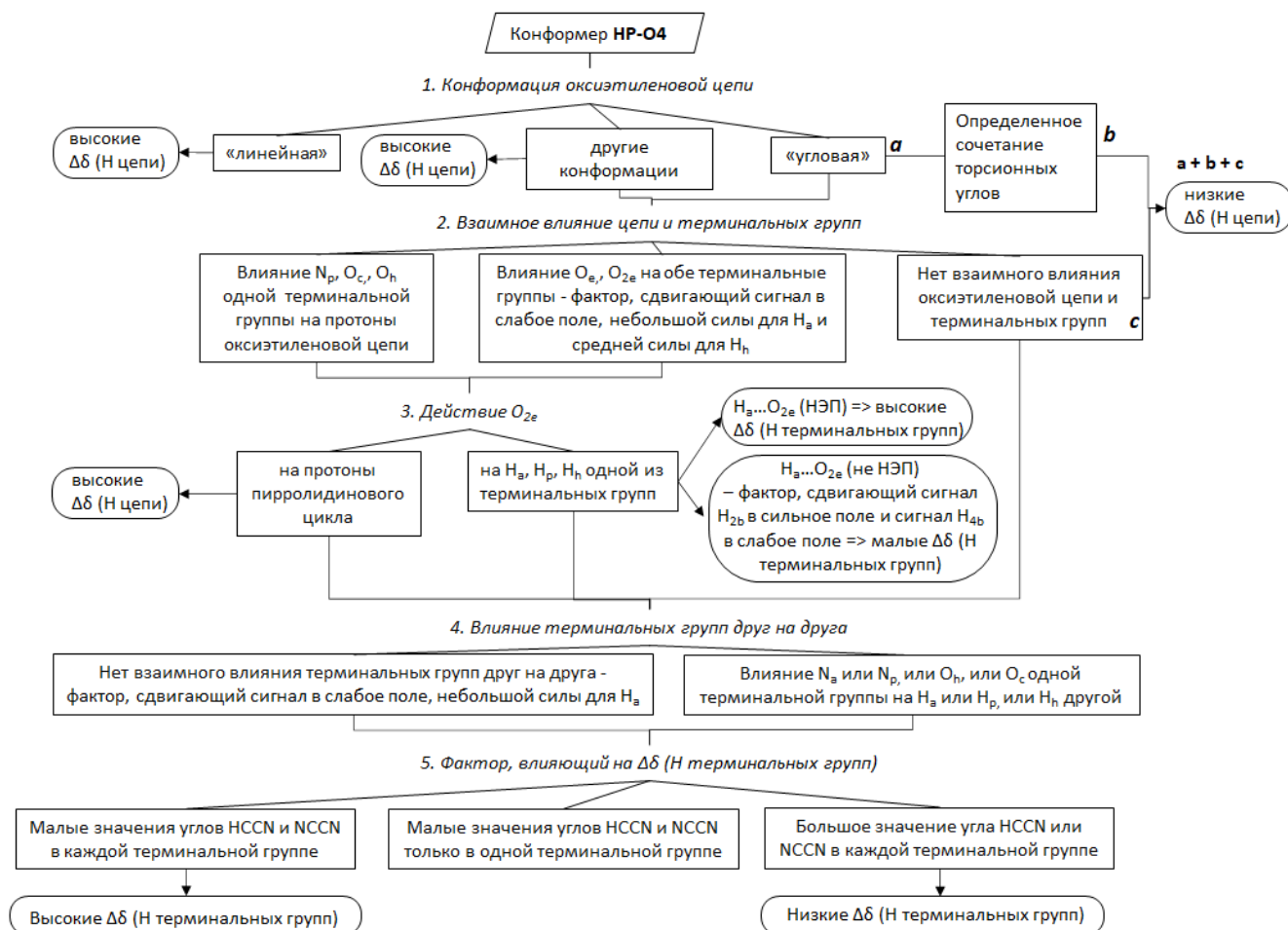


Рисунок 3.6 – Схема, описывающая алгоритм сопоставления всех найденных факторов расчетных хим. сдвигов протонов оксиэтиленовой цепи и гидроксипролинариламидных терминальных групп поданда **HP-O4**

При рассмотрении комбинаций факторов для нахождения приводящей к низким значениям $\Delta\delta$ протонов как цепи, так и гидроксипролинариламидных терминальных групп с отдельным рассмотрением N_a , N_p , N_h некоторые факторы взаимоисключаются, так как приводят к высокой корреляции δ_{calc} и δ_{exp} протонов только одной или двух гидроксипролинариламидных терминальных групп или одной терминальной группы и оксиэтиленовой цепи. Также необходимо учитывать результаты квантово-химической оптимизации (найжены на выборке конформеров I-VII):

- не сохраняется симметричное расположение гидроксипролинариламидных терминальных групп со значениями углов $HCCN$ и N_aCCN_p меньше 30° ;
- не сохраняется конфигурация с «угловой» цепью и одновременным влиянием цепи на терминальные группы (параметр $O_{2e} \dots N_a$).

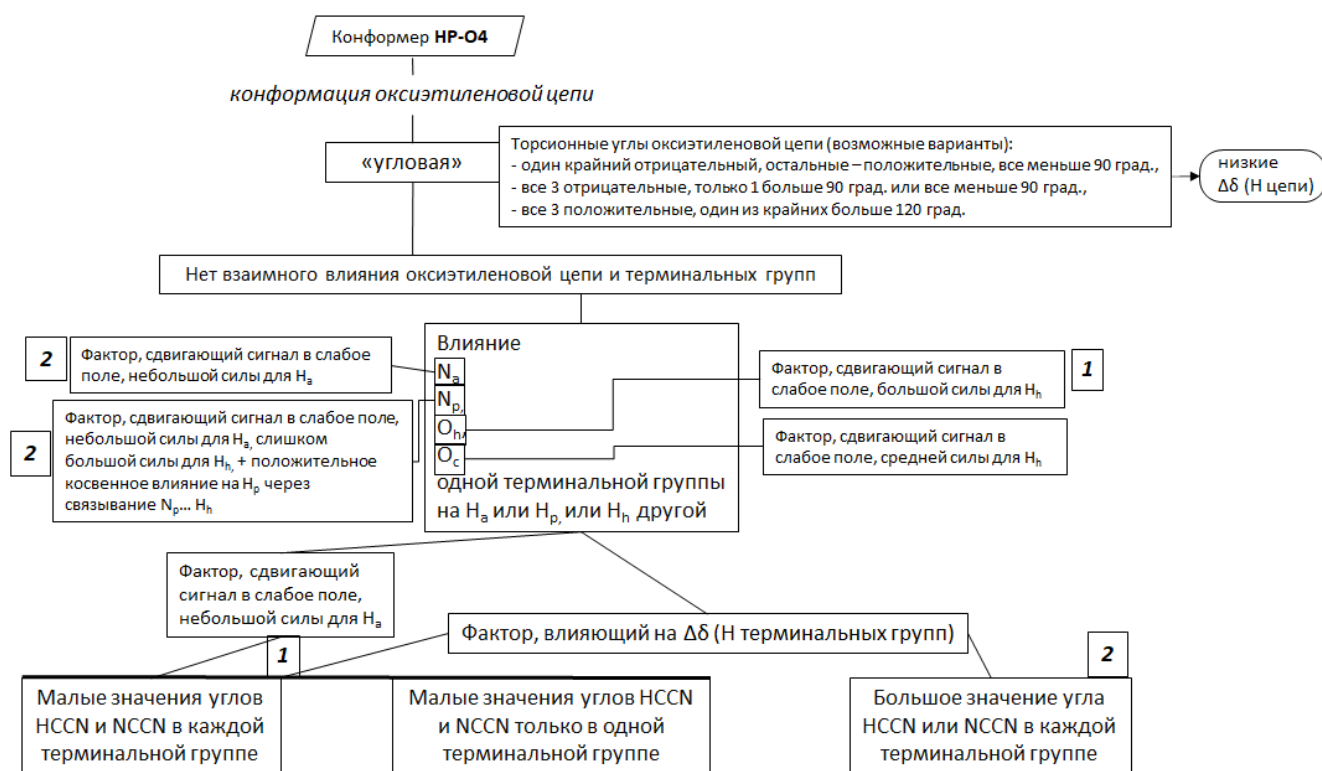


Рисунок 3.7 – Комбинации факторов (1 и 2), приводящие к низким значениям $\Delta\delta$ протонов как цепи, так и гидроксипролинариламидных терминальных групп подандов с отдельным рассмотрением N_a , N_p , N_h .

Таким образом, находим, что лучшими соответствиями δ_{calc} протонов с δ_{exp} будут обладать конформеры с «угловой» конфигурацией цепи, где гидроксипролинариламидные терминальные группы не влияют на цепь, присутствуют внутримолекулярные связи $\text{H}_{1\text{h}}\dots\text{O}_{2\text{h}}$ и углы HNCC и N_aCCN_p меньше 30° или больше 150° и есть внутримолекулярные связи $\text{H}_2\dots\text{N}_{2\text{p}}$ или $\text{H}_{1\text{h}}\dots\text{N}_{2\text{p}}$. Наилучшее количественное соотношение между расчетными и экспериментальными хим. сдвигами ($R^2 = 0.89$), было достигнуто для конформера, показанного на рисунке 3.8.

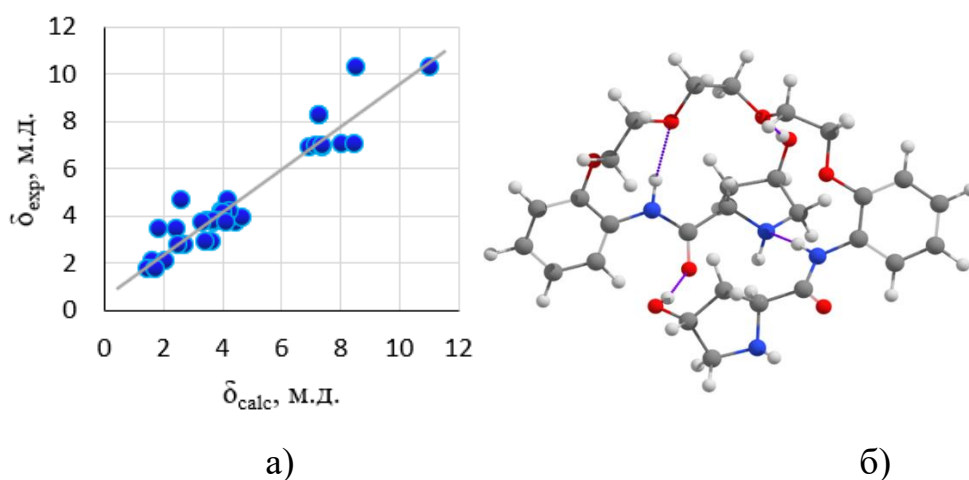


Рисунок 3.8 – а) Корреляция между экспериментальными и расчетными значениями хим. сдвигов протонов найденного конформера поданда **НР-О4**; б) структура найденного конформера бикатиона поданда **НР-О4**

Анализ основных геометрических факторов поданда **НР-О4-2H⁺** позволил установить следующее. Существенное влияние на хим. сдвиг протонов оказывают торсионные углы $\text{N}_p^2\text{-C}_p^2\text{-C}_a\text{-N}_a$, $\text{C}_p^3\text{-C}_p^2\text{-C}_a\text{-N}_a$ и $\text{C}_{\text{Ph}}^6\text{-C}_{\text{Ph}}^1\text{-N}_a\text{-C}_a$, отвечающие за ориентацию и экранирующие (дезэкранирующие) эффекты 4-гидроксипирролидин-2-карбоксанилидного фрагмента. Стерическое отталкивание групп N_aH и N_pH_2 в **НР-О4-2H⁺** должно приводить к повороту амидного фрагмента, и разрыв H -связи $\text{NH}_a\dots\text{N}_p$ действительно наблюдается в **НР-О4**. В большинстве генерируемых конформеров **НР-О4-2H⁺** это вращение дополнительно стабилизируется взаимодействиями $\text{N}_p\text{H}\dots\text{O}=\text{C}_c$. Это приводит к сильному сдвигу δN_a . Поскольку N_a обращен к N_p^2 и N_p^3 , они могут вносить вклад в экранирование N_a . Это означает, что

существует зависимость между вкладом в экранирование H_a и величиной двугранного угла $C_p^3-C_p^2-C_a-N_a$.

4 атома H_p^3 и 2 атома H_p^2 обеих гидроксипролинариламидных терминальных групп могут вносить вклад в экранирование H_a , однако, при этом чем больше значение торсионного угла, тем ближе становятся вклады различных H_p , которые в конечном итоге сводятся к нулю. Поворот амидной группы NH_a относительно бензольного кольца сопровождается разрывом H -связи $H_a...O(Ph)$ и может быть оценен по зависимости δH_a и δH_{Ph}^6 от торсионного угла $C_{Ph}^6-C_{Ph}^1-N_a-C_a$. Так, поворот амидной группы на $\sim 115^\circ$ приводит к разрыву $H_a...O(Ph)$ и сдвигу δH_a и δH_{Ph}^6 в области 6.7 ± 0.2 и 7.4 ± 0.2 м. д. соответственно. Напротив, присутствие H -связи $H_a...O(Ph)$ при торсионных углах $2-12^\circ$ приводит к сдвигу в слабое поле δH_a и δH_{Ph}^6 до значений 8.1 ± 0.2 и 8.6 ± 0.2 м.д. соответственно. Увеличение двугранного угла до $30-40^\circ$ в анилидных фрагментах приводит к снижению дезэкранирования H_{Ph}^6 ; в расчетных спектрах δH_{Ph}^6 приближается к 7.9 ± 0.2 м.д. В то же время H -связь $H_a...O(Ph)$ может сохраняться.

Амидные протоны в бикатоне **HP-O4-2H⁺**, как и в поданде **HP-O4**, склонны к образованию двух- или трехцентровых H -связей. Оба типа H -связей могут наблюдаться для конформеров бикатиона **HP-O4-2H⁺**. К первому типу можно отнести $(Ph)O...H_a...O(CH_2)$ в одной из гидроксипролинариламидной терминальных групп. При этом торсионные углы $H_p^2-C_p^2-C_a-N_a$ и $C_{Ph}^6-C_{Ph}^1-N_a-C_a$ анилидного фрагмента составляют 50° и 12° , расчетное значение $\delta_{calc}(H_a)$ находится в диапазоне $9.4-9.7$ м.д.

Гидроксильная группа также может участвовать в H -связях с молекулами растворителя. Об этом свидетельствует слабopольный сдвиг δH_h , наблюдаемый в экспериментальных спектрах ЯМР. Протон H_h может испытывать эффект экранирования как от H_p^3 (H_p^5) и H_p^4 пирролидинового фрагмента, так и от гетероатомов, участвующих в H -связях. Из анализа расчетных данных было установлено, что вклад H_p^3 (H_p^5) в константу экранирования H_h напрямую зависит от торсионного угла $H_h-O_h-C_p^4-C_p^{3(5)}$ (рисунок 3.9).

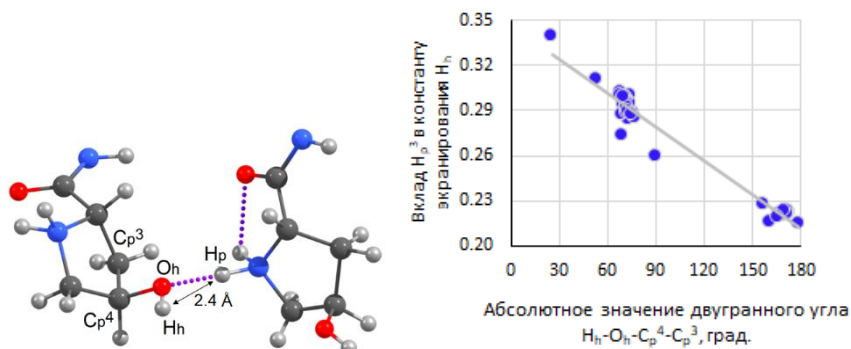


Рисунок 3.9 – а) Торсионный угол $H_h-O_h-C_p^4-C_p^3$ и внутримолекулярная H -связь $NH_p \dots O_h$ между гидроксипролинариламидными терминальными группами;
 б) взаимосвязь между вкладами H_p^3 в экранирование H_h и торсионным углом $H_h-O_h-C_p^4-C_p^3$

Выявление наиболее вероятного конформера по корреляции R^2 расчетных и экспериментальных хим. сдвигов протонов поданда **HP-O4-2H⁺** исходя из зависимостей хим. сдвига от структуры проходило также с использованием пиктограмм, отражающие высокую (зеленый) или низкую (красный) корреляцию между расчетными и экспериментальными хим. сдвигами для протонов в оксиэтиленовой цепи и гидроксипролинариламидных терминальных группах поданда. Аналогичные пиктограммы составлялись для анализа корреляции рассчитанных вкладов экранирования и наличия кросс-пиков в 2D ЯМР (рисунок 3.10б). Таким образом, используя наложение данных на два типа пиктограмм, можно сопоставить данные об отклонениях расчетных хим. сдвигов от экспериментальных и вкладов в константу экранирования с обобщенными в коде структурными особенностями конформеров. Для идентификации конформеров в наборе использовался код $XyN-/+M$, где $X = L, P, S, U$ или Z – буква, описывающая геометрическую форму конформеров; $y = a$ (угол), b (прямоугольник) или l (линейный) – геометрическая форма цепи; $N = 0, 1$ или 2 – количество гидроксипролинариламидных терминальных групп, близких к цепи; знак «+» или «-» – взаимодействие или отсутствие взаимодействия терминальных групп друг на друга; M – энергия конформера (кДж/моль) относительно низкоэнергетического конформера $Za1+0$.

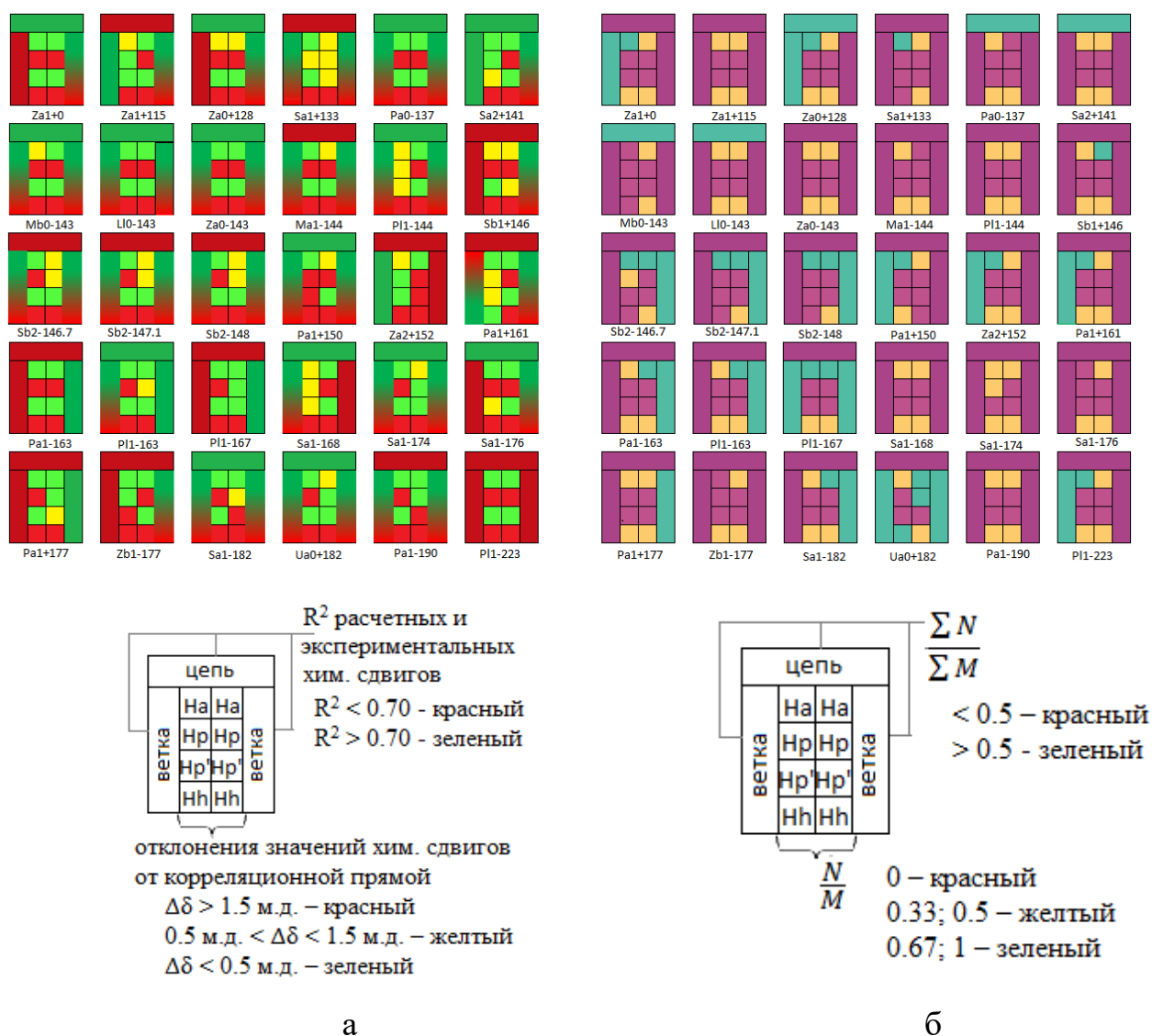


Рисунок 3.10 – Пиктограммы для сравнения корреляций а) между экспериментальными и расчетными хим. сдвигами; б) расчетными вкладами в константу экранирования и кросс-пиками в 2D ЯМР. N – количество протонов, для которых имеется кросс-пик в 2D ЯМР (из б), которые имеют наибольший расчетный вклад в экранирование (3) и дезэкранирование (3); M – общее количество протонов с кросс-пиком в 2D ЯМР.

Анализ пиктограмм показывает, что для воспроизведения хим. сдвига H_h недостаточно тех значений вкладов протонов, которые имеют кросс-пики в 2D ЯМР, в константу экранирования; небольшие отклонения расчетных хим. сдвигов H_p' и от экспериментальных происходят из-за других взаимодействий, отличных от тех, которые вносят вклад в константу экранирования, что согласуется с кросс-

пиками в 2D ЯМР. С другой стороны, вклады в экранирование H_a , H_p тех атомов, которые имеют кросс-пики в 2D ЯМР, обеспечивают хорошее согласие их расчетных хим. сдвигов с экспериментальными данными.

Из найденной количественной зависимости (рисунок 3.9) следует, что вклады H_p^2 и H_p^3 должны быть большими, а величина каждого угла $H_p^2-C_p^2-C_a-N_a$ и $C_p^3-C_p^2-C_a-N_a$ должна находиться в диапазонах $52 \pm 2^\circ$ и $75 \pm 2^\circ$ соответственно. Другими словами, H_a , H_p^2 и H_p^3 должны быть близко друг к другу. Эти наблюдения согласуются с экспериментальными данными 1H - 1H NOESY. В спектре 2D ЯМР H_a имеет кросс-пики с H_p^2 и H_p^3 .

Трехцентровая Н-связь во фрагменте $(Ph)O...N_a...O=C$, образованная атомами обеих гидроксипролинариламидных терминальных групп, наблюдается в конформере Pa1-150 с $\delta H_a = 9.8$ м.д. Однако в этом случае имеется неизбежное и существенное структурное различие, приводящее к значительному различию сигналов для экспериментально эквивалентных протонов концевых групп. Таким образом, небольшие значения торсионных углов $H_p^2-C_p^2-C_a-N_a$, $C_p^3-C_p^2-C_a-N_a$ и $C_{Ph}^6-C_{Ph}^1-N_a-C_a$ обеспечивают лучшую корреляцию между хим. сдвигами в расчетных и экспериментальных спектрах ЯМР. Качественное сравнение интегральных интенсивностей убывающих кросс-пиков в сериях $H_a-H_p^2$, $H_a-H_p^3$, $H_a-H_{Ph}^6$, $H_a-H_{Ph}^3'$ в экспериментальном 2D-спектре также свидетельствует о малых значениях торсионных углов $H_p^2-C_p^2-C_a-N_a$ и $C_{Ph}^6-C_{Ph}^1-N_a-C_a$. Двух- и трехцентровые Н-связи, образованные H_a в конформерах поданда **HP-O4-2H⁺**, могут способствовать повороту концевых групп в сторону олигооксиэтиленовой цепи и сближению гидроксипролинариламидных терминальных групп с образованием псевдоциклической полости.

Используя пиктограммы и структурные коды к ним можно поставить обратную задачу [142]: по пиктограмме с максимальным числом зеленых ячеек восстановить значение структурного кода XyN -/+M. При этом необходимо учесть взаимосвязь между структурой и вкладом в экранирование, которая заключается в следующем.

Наибольший торсионный угол в случае экзоориентации H_h обеспечивает наименьший экранирующий эффект от протонов H_p^3 (H_p^5) и наилучшее согласие расчетных и экспериментальных данных. Экзоориентация гидроксильной группы подтверждается слабыми кросс-пиками между H_h и ближайшим окружением H_p^3 и H_p^5 в спектре 1H - 1H NOESY **HP-O4-2H⁺**.

Отличительной особенностью экспериментального 2D-спектра поданда **HP-O4-2H⁺** является неожиданно интенсивный кросс-пик между H_h и H_p^2 , наряду с высокоинтенсивным сигналом коррелированных протонов H_h и H_p^4 . Такое спин-спиновое взаимодействие этих ядер водорода возможно только при близком сближении концевых групп за счет образования H-связей.

Сближение H_h и H_p^4 соседних гидроксипролинариламидных терминальных групп может быть реализовано путем образования H-связи между фрагментами OH_h и NH_p^2 . Конформер Ua0-182 демонстрирует пример образования H-связи между соседними гидроксипролинариламидными терминальными группами. Этот пример H-связи $NH_p \dots O_h$ (рисунок 3.9а) позволяет оценить, как вклады дезэкранирования для H_p и H_h , так и приближение атомов H_h и H_p^4 на расстояние ~ 3.6 Å. Можно ожидать, что взаимодействие трифторацетат-анионов с группами NH_p^2 и OH_h еще больше сократит расстояние между H_h и H_p^4 . По-видимому, анионы способны не только вносить дополнительный вклад в стабилизацию определенной конформации гидроксипролинового фрагмента, но и складываться в псевдоциклическую структуру за счет сближения соседних гидроксипролинариламидных терминальных групп.

Поскольку по данным ЯМР поданды **HP-O4-2H⁺** представляют собой C_2 -псевдосимметричные системы, на заключительном этапе (выборе конформаций) были наложены ограничения по симметрии. На этапе анализа это ограничение не накладывалось для того, чтобы охватить все разнообразие внутримолекулярных водородных связей в **HP-O4-2H⁺**. Качественные и количественные соотношения позволили смоделировать конечный конформер (U10+171) с учетом ограничений симметрии. Для этого конформера также учитывалось влияние позиций аниона CF_3COO^- на хим. сдвиги ЯМР 1H . Было

обнаружено, что два явных аниона, введенные в модель, уменьшают расщепление сигналов ^1H от гидроксипролинариламидных терминальных групп, при этом терминальные группы остаются относительно близко друг к другу. Наибольший коэффициент корреляции ($R^2 = 0.85$) между расчетными и экспериментальными хим. сдвигами наблюдается, если каждый анион CF_3COO^- взаимодействует с H_h и H_p противоположных гидроксипролинариламидных терминальных групп (рисунки 3.11б, 3.12а). Исходя из предположения, что гидроксипролинариламидные терминальные группы поданда могут также взаимодействовать с молекулами ДМСО в растворе, в котором снимался экспериментальный ЯМР спектр, мы добавили их явно. Межмолекулярные взаимодействия привели к сдвигу H_p в правильный диапазон, тем самым увеличив коэффициент корреляции R^2 расчетных и экспериментальных хим. сдвигов до 0.94 (рисунок 3.11в, 3.12б).

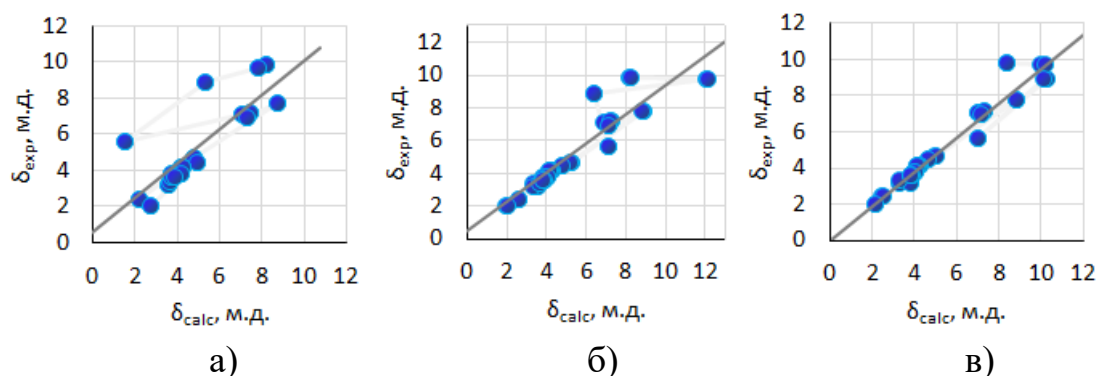


Рисунок 3.11 – Учет влияния растворителя и противоиона на взаимосвязь между расчетными и экспериментальными хим. сдвигами а) без CF_3COO^- ; б) с добавлением CF_3COO^- ; в) с добавлением CF_3COO^- и ДМСО

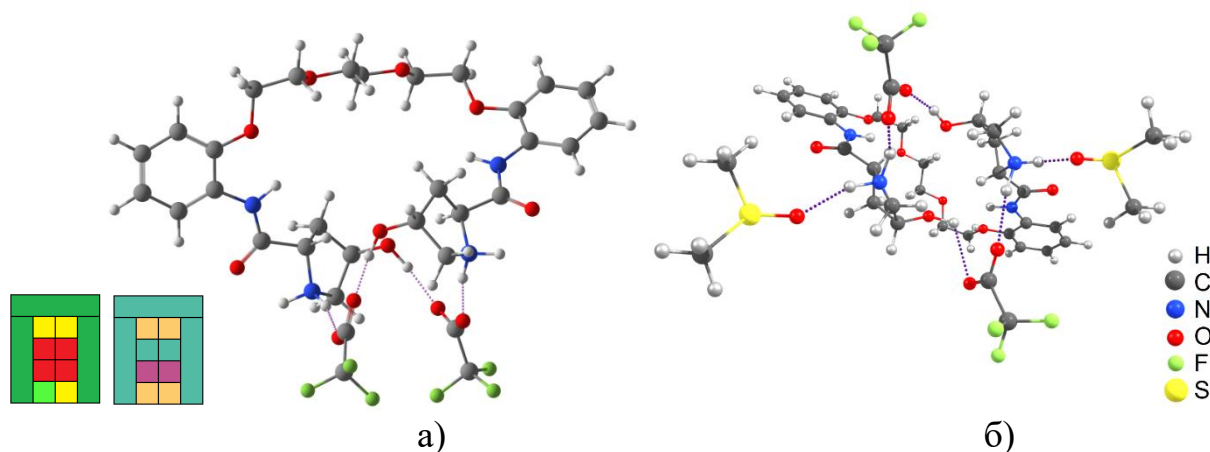


Рисунок 3.12 – Конформер U10+171 а) с добавлением CF_3COO^- ;

б) с добавлением CF_3COO^- и ДМСО и корреляционные пиктограммы для них

Таким образом, показана важность учета растворителя в явном виде для воспроизведения хим. сдвигов протонов, для которых характерно образование межмолекулярных Н-связей. Также это способствует усреднению сигналов от двух гидроксипролинариламидных терминальных групп в спектрах, то есть наблюдается псевдосимметрия.

3.2 Электронные характеристики наиболее вероятных конформеров подандов

Так как выявлено, что в наиболее вероятных конформерах подандов протоны N_a , N_p , N_p' склонны образовывать внутри- и межмолекулярные Н-связи, которые стабилизируют терминальные фрагменты, и с другой стороны, Н-связи влияют на хим. сдвиг, то была поставлена задача найти количественное соотношение между хим. сдвигом и электронными свойствами протонов в карбониламидных фрагментах и пирролидиновом цикле. Из анализа расчетных данных для ряда соединений, содержащих одновременно карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл, (таблица в приложении) было установлено, что больше всего с вычисленными хим. сдвигами $\delta(H)$ коррелируют $\lambda(H)$, $\mu_{intra}(H)$ и $Q(H)$.

Связевой дипольный момент $\mu_{bond}(H)$ демонстрирует ограниченные значения для N_p и более разнообразный разброс для N_a из-за влияния различных доноров Н-связей: N_p и N_a , обладающих разными характеристиками. В результате компонента $\mu_{bond}(H)$ оказывается слабо связанной с $\delta(H)$. В противоположном аспекте, внутриаомная составляющая $\mu_{intra}(H)$ подвержена влиянию разнообразного числа внутримолекулярных водородных связей, которое неизменно выше для атомов, претерпевающих химические изменения в значительно более слабом магнитном поле.

Водородное связывание приводит к сжатию атомных бассейнов (см. рисунок 3.13), что, в свою очередь, влияет на изменение атомной поляризации электронной плотности в их пределах. Нековалентные взаимодействия атомов водорода, происходящие с разных сторон, приводят к усилению связывающего дипольного момента. Однако это сопровождается уменьшением внутриаомной поляризации с

сохранением основной ориентации в направлении ковалентной связи Н-Н. Процессы, связанные с поляризацией в атоме, изменяют степень экранирования ядра водорода, что влияет на расчетные химические сдвиги.

Так как заряды определяются только количеством электронов внутри атомных областей, индексы локализации электронов лучше коррелируют с химическими сдвигами. Это означает, что обменно-корреляционные эффекты и связанные с ними особенности локализации электронов в атомных областях водорода играют важную роль. Доказательством этому служит то, что точечные заряды на атомах водорода имеют значительно более слабую корреляцию с наблюдаемыми химическими сдвигами ($R^2 = 0.65$). Несмотря на сохранение общего тренда увеличения химического сдвига с увеличением заряда, точки с низкими значениями химического сдвига δ_a значительно отклоняются от корреляционной прямой.

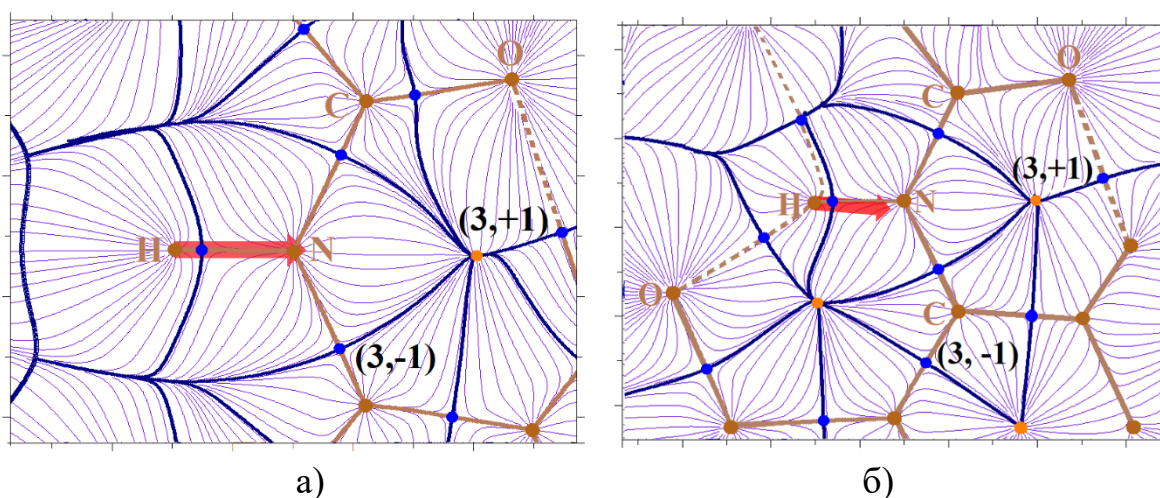


Рисунок 3.13 – Атомные бассейны, их границы, градиентные линии и критические точки электронной плотности в плоскости Н-Н-С молекул а) (2S)-5-оксо-2-((4-броманилина)карбонид)пирролидина; б) трет-бутил 2-((2-((2-(метиламино)-2-оксоэтил)сульфамоил)фенил)карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилата. Стрелкой показано направление внутриатомного дипольного момента $\mu_{\text{intra}}(\text{H})$.

Дескрипторы $Q(\text{H})$, $\lambda(\text{H})$ и $\mu_{\text{intra}}(\text{H})$ не представляют собой характеристики, которые могли бы дополнять друг друга; скорее, они являются взаимозаменяемыми

параметрами. В связи с этим, использование однофакторных моделей будет более целесообразным. Среди этих дескрипторов, индекс локализации электронов демонстрирует наиболее тесную связь с хим. сдвигом (рисунок 3.14б). Основанная на $\lambda(H)$ модель для прогноза хим. сдвигов использовалась для расчета хим. сдвигов протонов H_a и H_p в изучаемых подандах (рисунок 3.15).

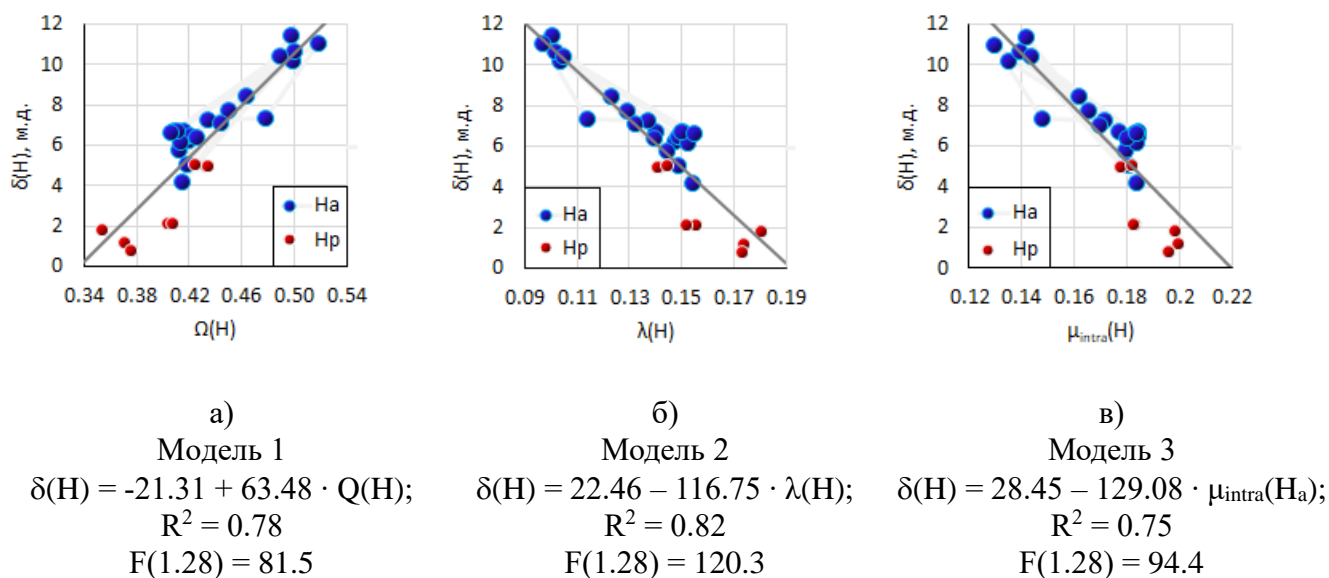


Рисунок 3.14 – Корреляция хим. сдвигов H_a и H_p а) с зарядами атомных бассейнов; б) с индексом локализации электронов; в) с магнитудами внутриаомных дипольных моментов $\mu_{intra}(H)$

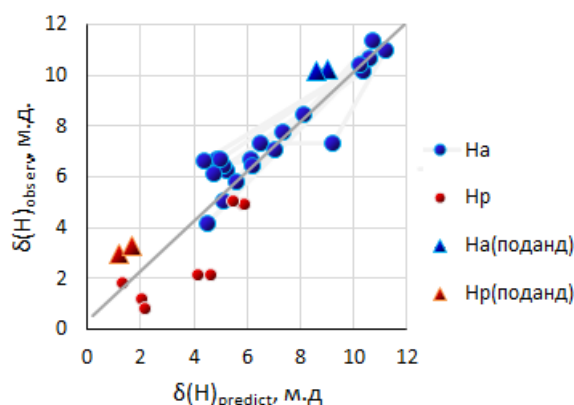


Рисунок 3.15 – Корреляция хим. сдвигов H_a и H_p наблюдаемых и спрогнозированных по модели $\delta(H)_{predict} = 22.46 - 116.75 \cdot \lambda(H)$

Точки, относящиеся к подандам, находятся в непосредственной близости от прямой линии, отражающей корреляцию. Хим. сдвиги для ядер H_a проявляются в

области сильного поля, в то время как для ядер H_p они обнаруживаются в зоне слабого поля. Такое систематическое расположение точек, соответствующих H_a и H_p , не оказывает негативного влияния на коэффициент корреляции, который остается высоким между теоретически предсказанными по модели значениями хим. сдвигов и их наблюдаемыми значениями.

Таким образом, основные и солевые формы гидроксипролинсодержащих 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 во внутримолекулярных и межмолекулярных Н-связях, что более характерно для подандов в солевой форме. Вследствие формирования Н-связей экранирование ядер водорода уменьшается, что коррелирует больше всего с индексом локализации электронов. За счет Н-связей конформации имеют разную стабильность, что влияет на направления реакции Биджинелли и на стереоселективный контроль. Разработанная модель на основе индекса локализации электронов позволяет определять степень экранирования протонов амидных и пирролидиновых протонов в молекулярных структурах, включающих карбониламидные компоненты и пирролидиновые циклы.

3.3 Моделирование пути реакции гидроксипролинового индуктора с бензальдегидом

Два предреакционных состояния хирального индуктора ***o*-HP-O1-H⁺** в комплексе с бензальдегидом были использованы как стартовые для расчета пути реакции ***o*-HP-O1-H⁺** с бензальдегидом при его подходе с S_i и R_e сторон.

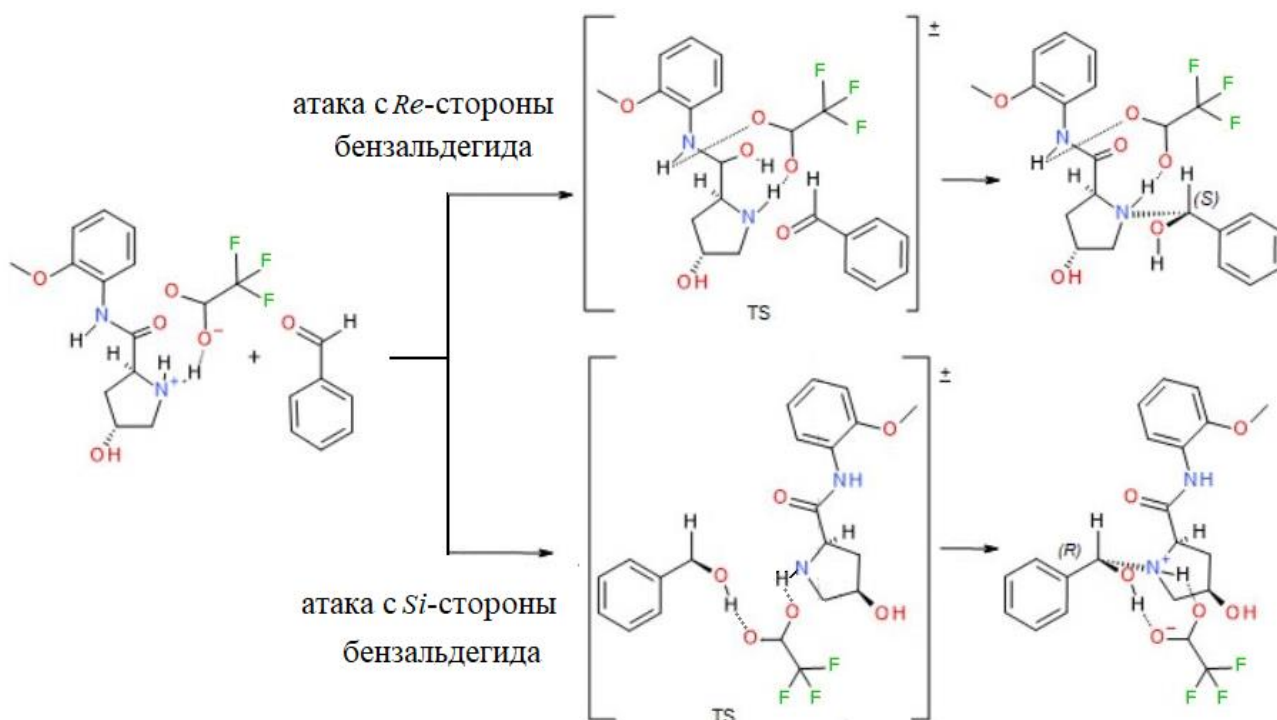
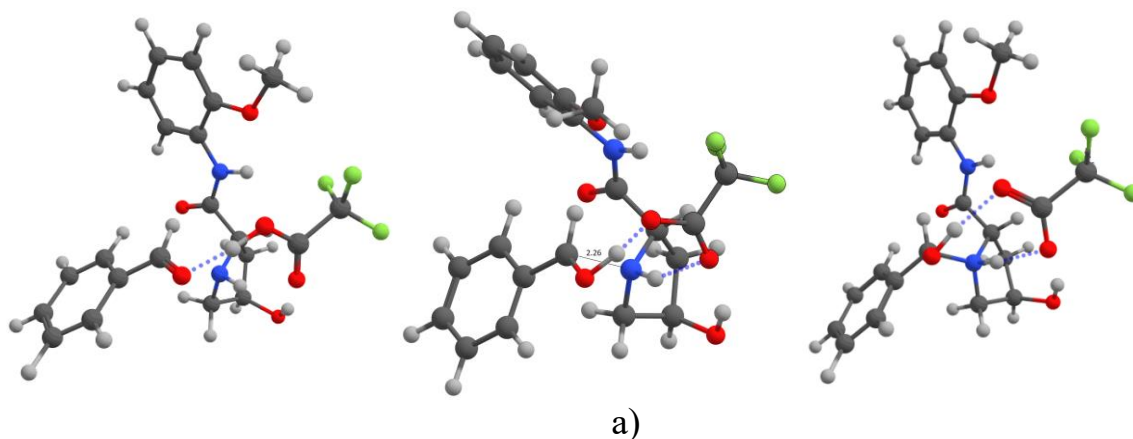


Рисунок 3.16 – Образование диастереомерных переходных состояний при атаке хиральным индуктором бензальдегида с *Re* и *Si*-энантиотопных сторон

При подходе с *S_i* стороны образуется переходной состояние *R* конфигурации с расстоянием между реакционными центрами C...N = 2.26 Å (рисунок 3.17а). Образование связи C-N происходит после сдвига протона к CF₃COO⁻ и одновременно с его обратным переходом на кислород бензальдегида.

При подходе с *R_e* стороны образуется переходной состояние *S* конфигурации с расстоянием между реакционными центрами C...N = 2.36 Å (рисунок 3.17б). Образование связи C-N происходит после сдвига протона к кислороду карбониламидного фрагмента и одновременно с его обратным переходом на кислород бензальдегида.



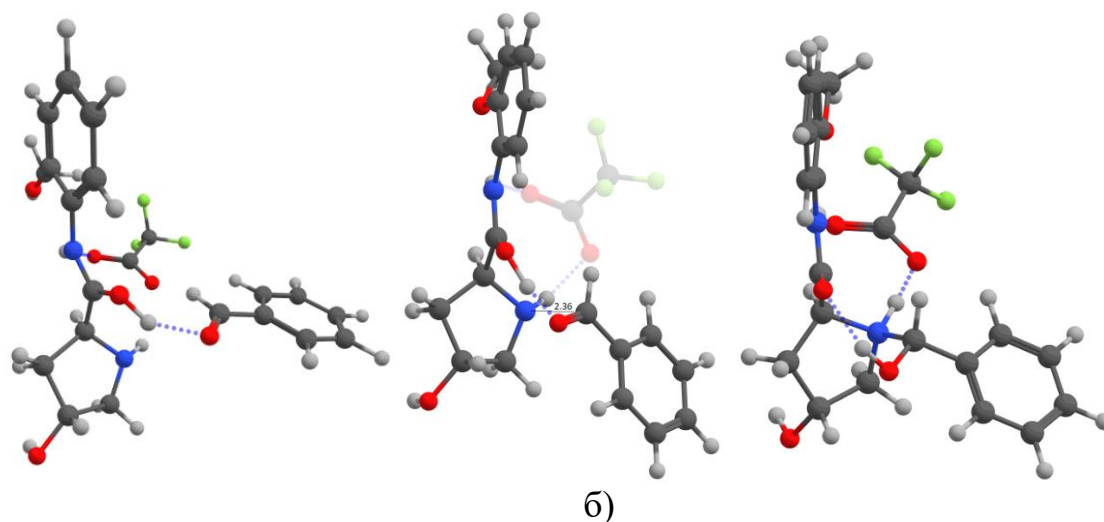


Рисунок 3.17 – Предреакционные комплексы (слева), переходные состояния (по центру) и промежуточные продукты (справа) при ориентации *o*-**NP-O1-H⁺** относительно бензальдегида а) с S_i стороны; б) с R_e стороны

Энергетический барьер при подходе с R_e стороны бензальдегида и образовании S промежуточного продукта выше, чем при подходе с S_i стороны и образовании R промежуточного продукта. Разница в барьерах реакции обусловлена разницей в энергиях предреакционных состояний, т.к. переходные состояния очень схожи по энергии.

Таким образом, для стадии взаимодействия хирального индуктора с бензальдегидом выявлено преобладание вклада в стереодифференциацию, определяемого стерическим фактором на стадии сближения реагентов, происходящее еще до формирования ковалентных связей, а не кинетическими факторами, отвечающими за энергию активации процесса образования связи C-N в ходе нуклеофильного присоединения.



Рисунок 3.18 – Энергетические диаграммы путей реакции и сравнение энергии активации при разной ориентации хирального индуктора *o*-**HP-O1-N**⁺ относительно бензальдегида

3.4 Исследование ориентации компонентов реакции Биджинелли методами молекулярной динамики и метадинамики

В реакции Биджинелли гидроксипролин-содержащие поданды, которые являются хиральными индукторами, имеют гибкую оксиэтиленовую цепь, благодаря этому их конформационная подвижность может быть высокой, и она возрастает с ростом длины цепи. С другой стороны, гидроксипролинариламидные терминальные группы подандов могут быть стабилизированы внутри- и межмолекулярными Н-связями, что более характерно для солевых форм. Это повышает вероятность относительной ориентации хирального индуктора или его аддукта преимущественно в одной конфигурации комплекса с бензальдегидом, мочевиной или *N*-бензелиденмочевиной *pro-R* или *pro-S*, что является фактором, способным повлиять на энантиомерную чистоту продукта. Следует отметить, что фактор стабилизации конформации может быть, как благоприятным, так и отрицательным для получения целевого энантиомера определенной конфигурации (в исследуемой реакции целевой является *R*-форма дигидропиримидинона).

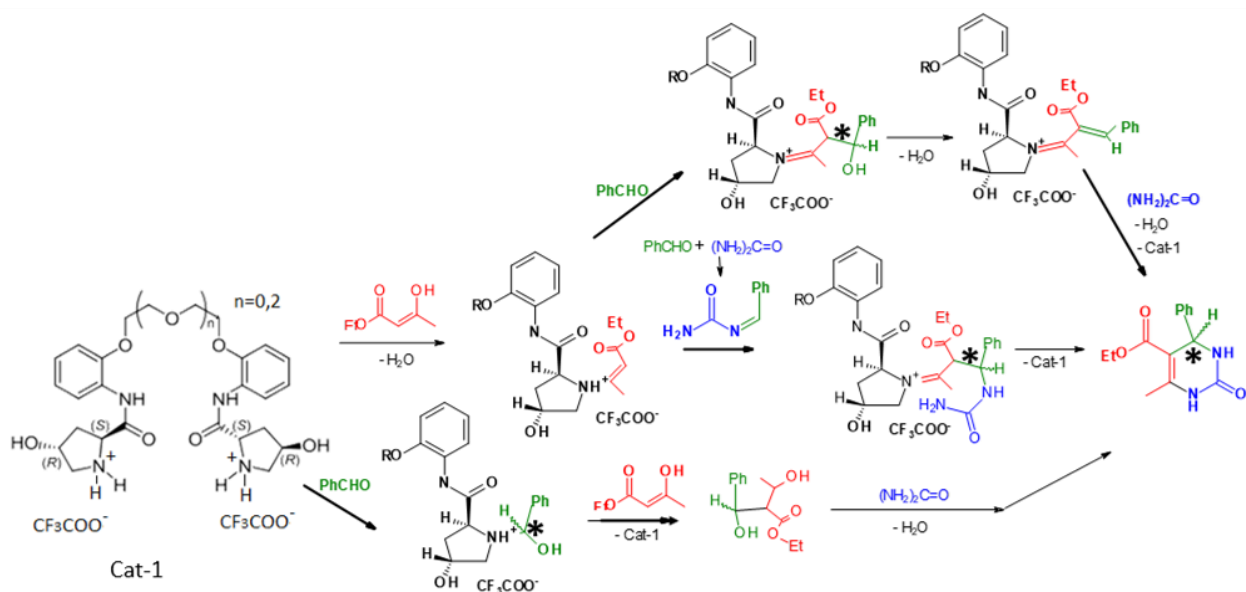


Рисунок 3.19 – Предположенная в работе схема возможных путей реакции Биджинелли с участием гидроксипролиновых хиральных индукторов. Схема составлена исходя из изученных механизмов реакции Биджинелли без участия хирального индуктора [22], [23], [24], [25], [26], а также исходя из реакций, катализируемых пролином и гидроксипролином [29], [31], [32]

Исходя из общей схемы возможных направлений реакции Биджинелли (рисунок 3.19), можно выделить 4 стадии, которые могут повлиять на конфигурацию асимметрического центра в продукте:

1) взаимодействие поданда с бензальдегидом. Образование стереоцентра происходит на стадии формирования интермедиата **A**, при дальнейшей S_N2 атаке ацетоуксусным эфиром происходит обращение конфигурации. В случае дегитратации и формирования иминиевого интермедиата **B**, стадия образования **A** не является ключевой, т. к. стереоцентр формируется заново на последней стадии;

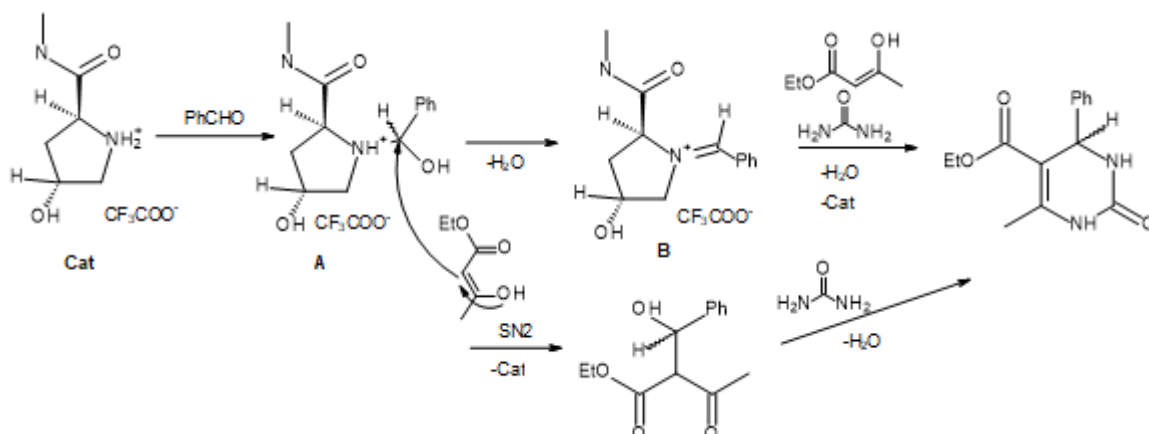


Рисунок 3.20 – Схема реакции гидроксипролинового фрагмента с бензальдегидом

2) взаимодействие аддукта «С» поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом;

3) взаимодействие аддукта «С» поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной;

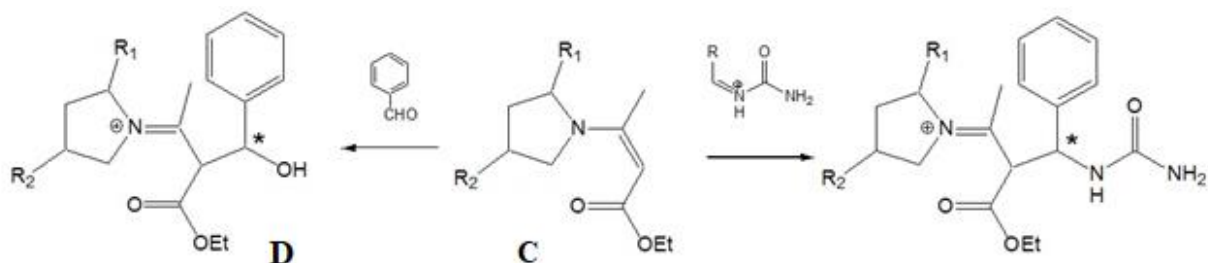


Рисунок 3.21 – Схема реакции аддукта С поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом (слева) и с *N*-бензилиденмочевинной (справа)

4) взаимодействие аддукта «D», «E» поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной.

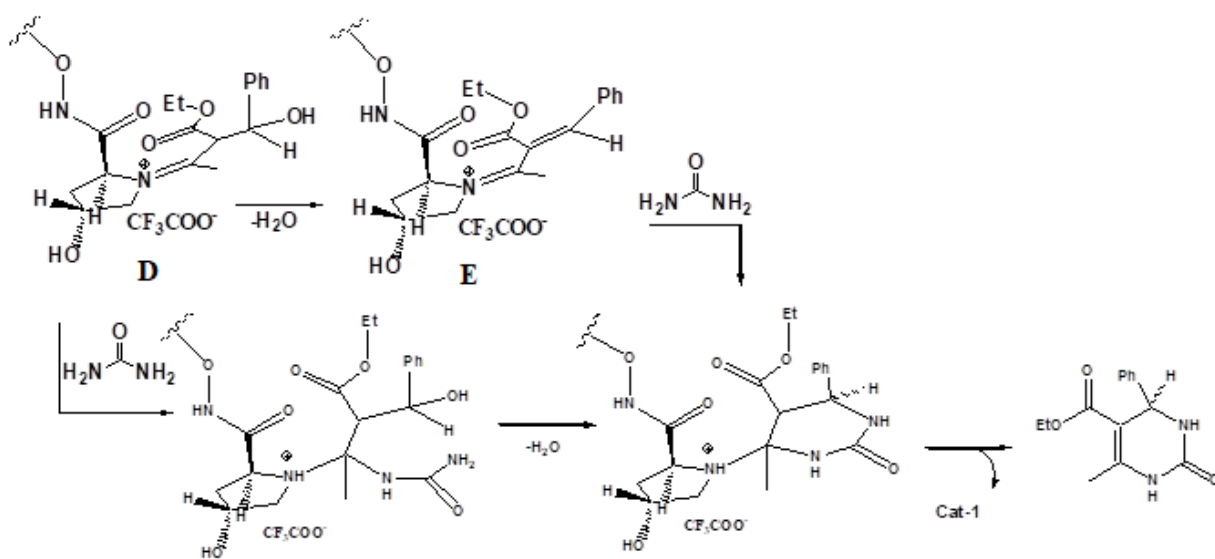


Рисунок 3.22 – Схема реакции аддукта D, E поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной

В ходе исследования этих реакций на предреакционных стадиях мы выявляли соотношение предреакционных комплексов *pro-R* и *pro-S* конфигурации. Их образование возможно, так как бензальдегид, *N*-бензилиденмочевина и ацетоуксусный эфир в енольной форме, а значит и его аддукт с подандом, имеют энантиотопные стороны, при подходе с которых может возникнуть неэквивалентность вследствие стерических факторов.

3.4.1 Сравнение предпочтительности образования гидроксипролинарильных интермедиатов с разной геометрической конфигурацией

Так как для аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид **D** и **E** (рисунок 3.22) характерна геометрическая изомерия, предварительно решалась задача выявления предпочтительной конфигурации этих интермедиатов, чтобы использовать структуры найденных конфигураций в дальнейшем исследовании фазового пространства. Проведенный конформационный анализ структуры **D**, исключая оксиэтиленовую цепь и вторую гидроксипролинариламидную терминальную группу поданда, включал моделирование различных конфигураций структуры **D** и их оптимизацию с использованием методов ММ и DFT. Результаты показали, что конфигурация гидроксипролинарильного фрагмента с обозначением *Z,S* обладает наименьшей энергией (см. таблицу 3.2), что определило ее выбор для последующих расчетов с полной структурой **D**.

Таблица 3.2 – Относительные энергии различных геометрических конфигураций гидроксипролинарильного фрагмента в соединениях **D** и **E**; за ноль принята энергия наиболее стабильного стереоизомера

Конформационный анализ D				
Конфигурация геометрического центра	<i>Z</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>E</i>
Конфигурация асимметрического центра	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
Энергия ММ, кДж/моль	0.0	9.6	8.3	21.9
Энергия DFT, кДж/моль	0.0	23.9	19.0	13.0
Конформационный анализ E				
Конфигурация геометрических центров	<i>Z,E</i>	<i>E,E</i>	<i>Z,Z</i>	<i>E,Z</i>
Энергия ММ, кДж/моль	10.5	21.1	0.0	7.5
Энергия DFT, кДж/моль	26.3	23.6	5.3	0.0

В ходе конформационного анализа интермедиата **E** было выявлено, что по расчетам ММ и DFT, более низкоэнергетическими конфигурациями гидроксипролинарильного фрагмента являются *Z,Z* и *E,Z*, то есть *Z*-сочленение с бензальдегидом является более предпочтительным.

Далее был проведен конформационный анализ интермедиата **E** с участием оксиэтиленовой цепи и второй ветки подандов. При сравнении различных конфигураций интермедиата видно, что самые значительные различия в энергетических барьерах вращения приходятся на углы C-N-C-C и N=C-C=C.

Первый угол связан с вращением карбониламидного фрагмента в терминальной группе поданда, которая соединена с ацетоуксусным эфиром и бензальдегидом. В конфигурации *Z* вращение этого угла имеет одинаковые барьеры при максимальных значениях -90 и 90 град. Однако, в конфигурации *E* барьер вращения при -90 град. значительно выше, чем при 90 , что указывает на большую стабильность отрицательного угла. Второй угол определяет цисоидную/трансидную конформацию структуры (как показано на рисунке 3.23б). В конфигурации *E* сочленения с ацетоуксусным эфиром барьер вращения значительно выше по сравнению с конфигурацией *Z*.

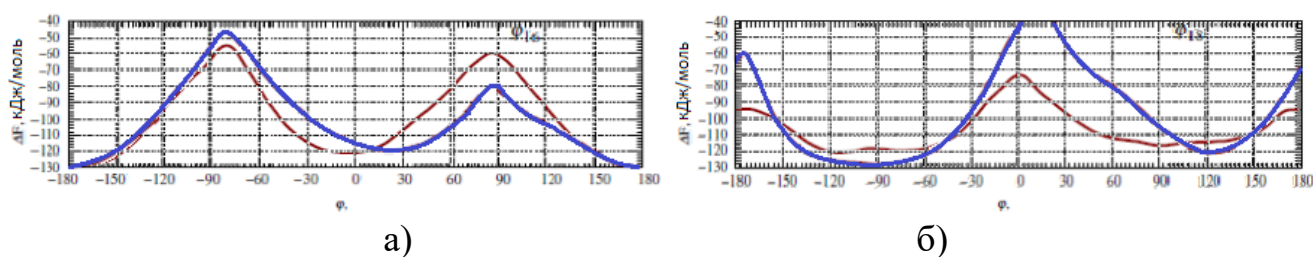


Рисунок 3.23 – Барьеры вращения углов а) C-N-C-C; б) N=C-C=C при *Z* (пунктир) и *E* конфигурации сочленения с ацетоуксусным эфиром в имине **E**

Наблюдаются различия в барьерах вращения углов из-за того, что различные конфигурации имеют разные наиболее стабильные конформационные состояния, что проиллюстрировано далее на примере интермедиата **E** на основе поданда **HP-O4-2H⁺**. В конфигурации *Z,Z*-интермедиат демонстрирует максимально открытую структуру, не образуя значительных внутримолекулярных Н-связей (см. рисунок 3.24а). В случае *Z,E*-изомера, наблюдается характерная "подковообразная" форма подандного фрагмента, при этом фрагменты ацетоуксусного эфира и бензальдегида слабо контактируют с группами поданда и не имеют взаимодействия с оксиэтиленовой цепочкой (как показано на рисунке 3.24б). Для этих конфигураций не затруднена смена цисоидной конформации на трансидную.

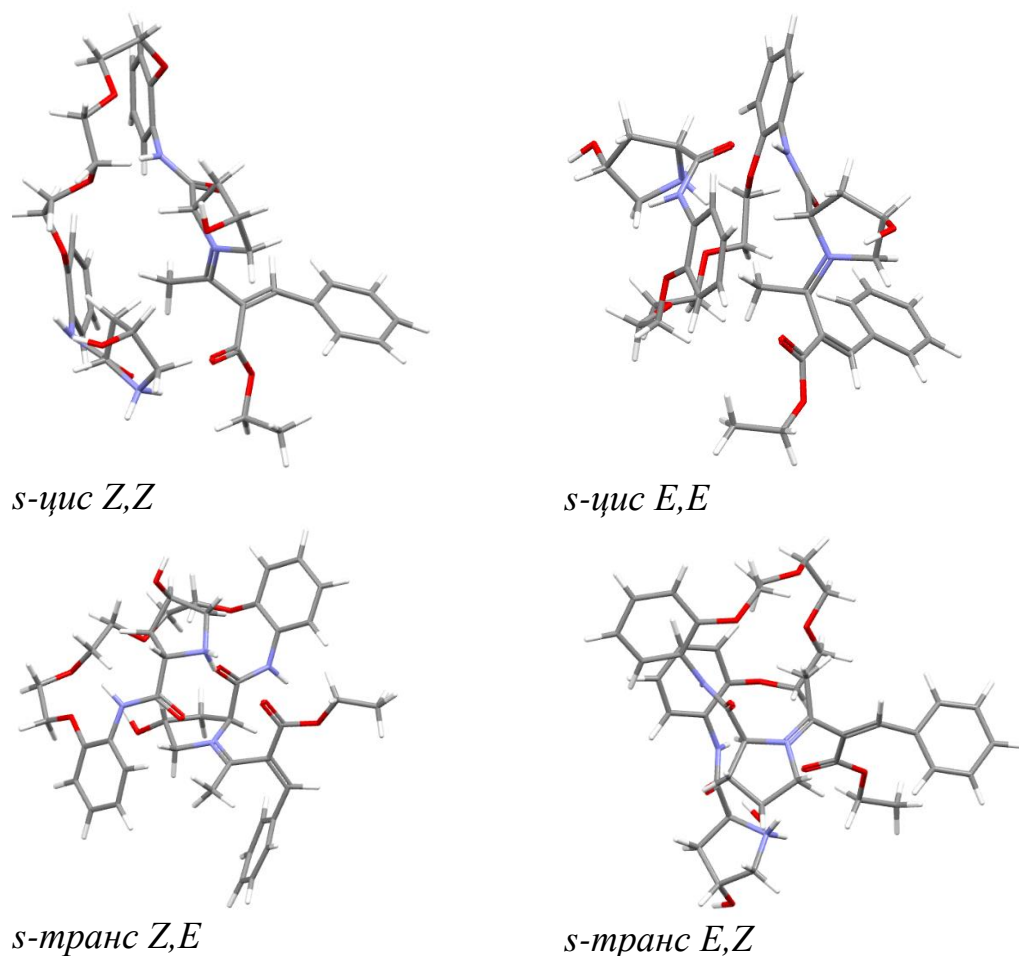


Рисунок 3.24 – Самые низкоэнергетические *s-цис* и *s-транс* конформеры интермедиатов **E** различной конфигурации, образованных подандом **HP-O4-2H⁺**

В конфигурациях *E,E* и *E,Z* взаимодействие между компонентами ацетоуксусного эфира, бенальдегида и концевыми группами поданда, а также оксиэтиленовой цепочкой, значительно усилено. Вследствие этого, для данных конфигураций, переход между трансoidной и цисoidной формами становится затруднительным в связи с сильными внутримолекулярными связями в *E,Z*-конфигурации и пространственными ограничениями в *E,E*-конфигурации. Установлено, что наиболее стабильными конформерами для интермедиата **E**, состоящего из поданда **HP-O4-2H⁺**, являются *s-цис*, а для *Z,E*-формы – *s-транс*.

Чтобы сравнить, насколько конформации интермедиата **E**, образованного подандом, в *E,Z*-конфигурации различаются в солевой **HP-O4-2H⁺** и основной **HP-O4** формах дополнительно были оптимизированы структуры в основной форме **HP-O4** с присоединенным протоном к пролиновому N_p и в солевой форме

HP-O4-2H⁺ с удаленным протоном (рисунок 3.25). В ходе оптимизации конформация структуры в солевой форме с удаленным протоном изменилась незначительно (r.m.s. структур до оптимизации и после 1.4 Å); аналогичная ситуация наблюдалась при изменении конформации для структуры в основной форме с присоединенным протоном (r.m.s. = 1.5 Å).

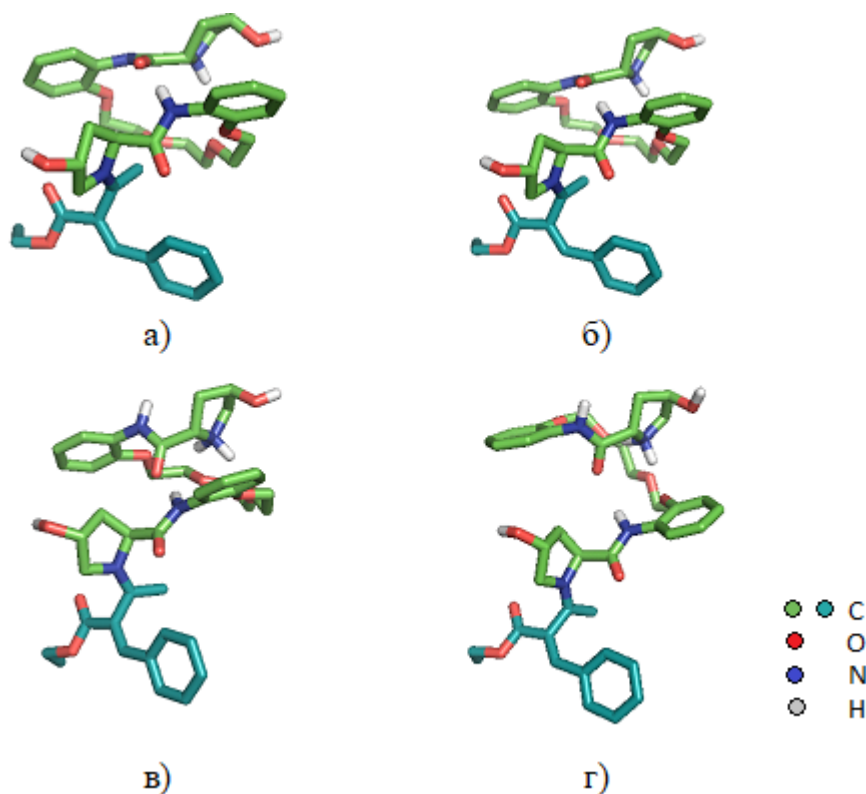


Рисунок 3.25 – Равновесные структуры интермедиатов **E** в конфигурации *E,Z* а) в основной форме; б) в солевой форме без протона у пролинииевого азота, r.m.s. между ними 1.42 Å; в) в солевой форме; г) **D** в основной форме с добавленным протоном к пролиновому азоту, r.m.s. между ними = 1.48 Å.

Неполярные атомы водорода не показаны для удобства.

В ходе оптимизации геометрии молекул в двух различных сценариях, было установлено полное соответствие с ранее обнаруженными конформациями, обладающими минимальной энергией, значит, конформации интермедиата **E**, образованного подандом, в *E,Z*-конфигурации не различаются в солевой **HP-O4-2H⁺** и основной **HP-O4** формах.

3.4.2 Оценка соотношения предреакционных состояний разных конфигураций

Возможность доступа к энантиотопным сторонам может изменяться в зависимости от конформационных перестроек хирального индуктора, особенно в основной форме, где отсутствуют стабилизирующие внутримолекулярные Н-связи, которые бы закрепляли гидроксипролинариламидные терминальные группы поданда в определенном положении. В связи с этим, возникает потребность в изучении изменений, происходящих в динамике при сближении реагентов. Для этого нами было выполнено моделирование реакционных ячеек с исследованием сближения реагентов к хиральным индукторам и их аддуктам. Рассматривалось сближение мочевины с интермедиатами **D** и **E** (рисунок 3.26) в *Z,E* и *E,Z*-конфигурациях, которое предшествует реакции с мочевиной с образованием стереоцентра.

Исследование взаимодействия мочевины с промежуточным соединением **D**, образованным из поданда **HP-O4**, выявило энергетические минимумы на расстояниях сближения до 3 Å. Однако, когда мочевина приближается к промежуточному соединению **E** в конфигурации *Z,E*, энергетические минимумы локализуются на более значительном расстоянии – сближение только до 5 Å. В случае *E,Z*-конфигурации интермедиата **E** сближение между реакционными центрами происходит до 4 Å. В результате исследования взаимодействия с иминиевыми интермедиатами **E** было установлено, что энергетические минимумы достигают более низких значений энергии, и при изменении их конфигурации изменяется стереоселективность подхода (рисунок 3.27).

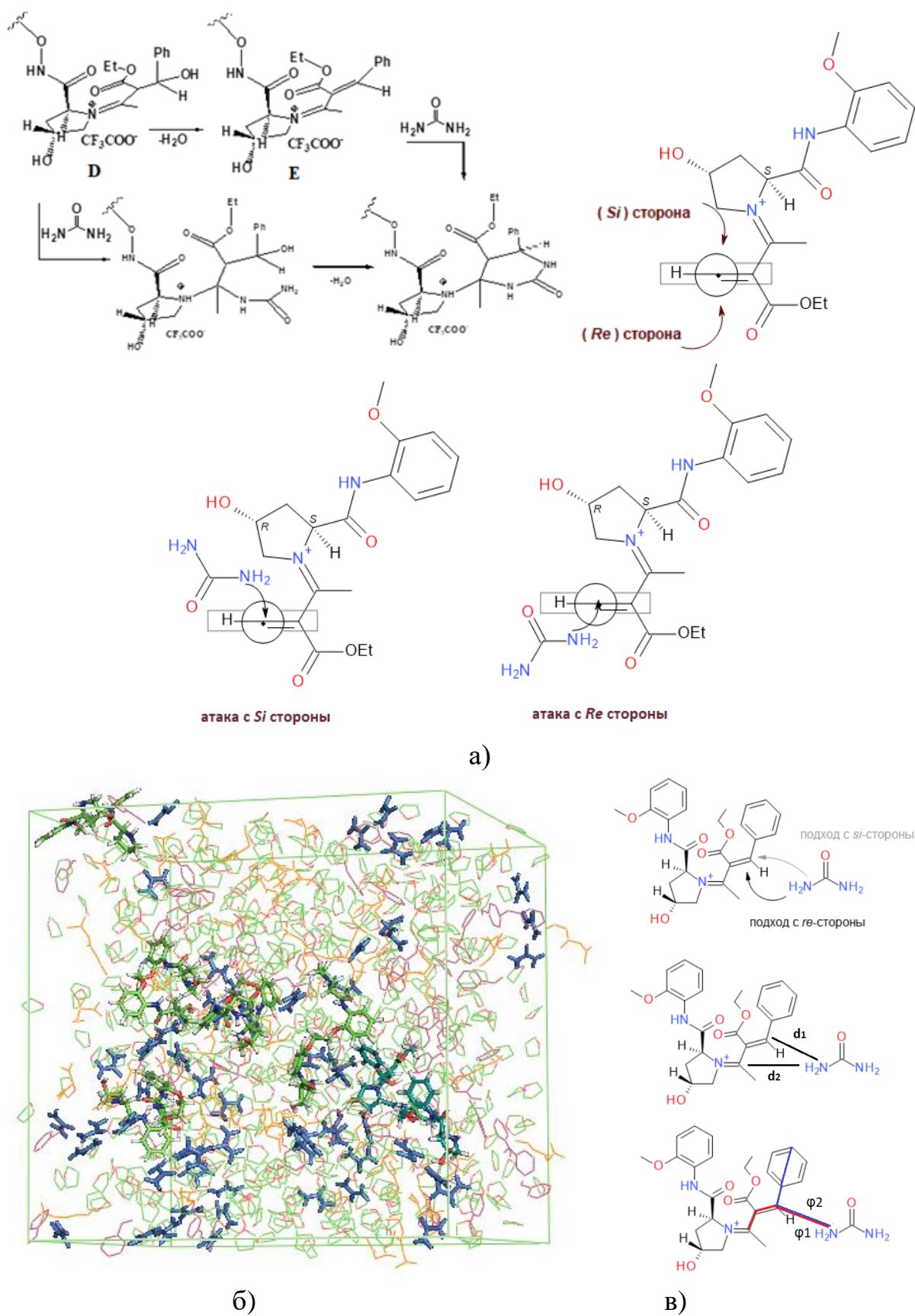


Рисунок 3.26 – а) Предполагаемая реакция мочевины с аддуктами **D**, **E**; б) модель реакционной ячейки сближения мочевины (синий цвет) с аддуктом; в) используемые обобщенные переменные: межатомные расстояния d_1 , d_2 и двугранные углы ϕ_1 , ϕ_2

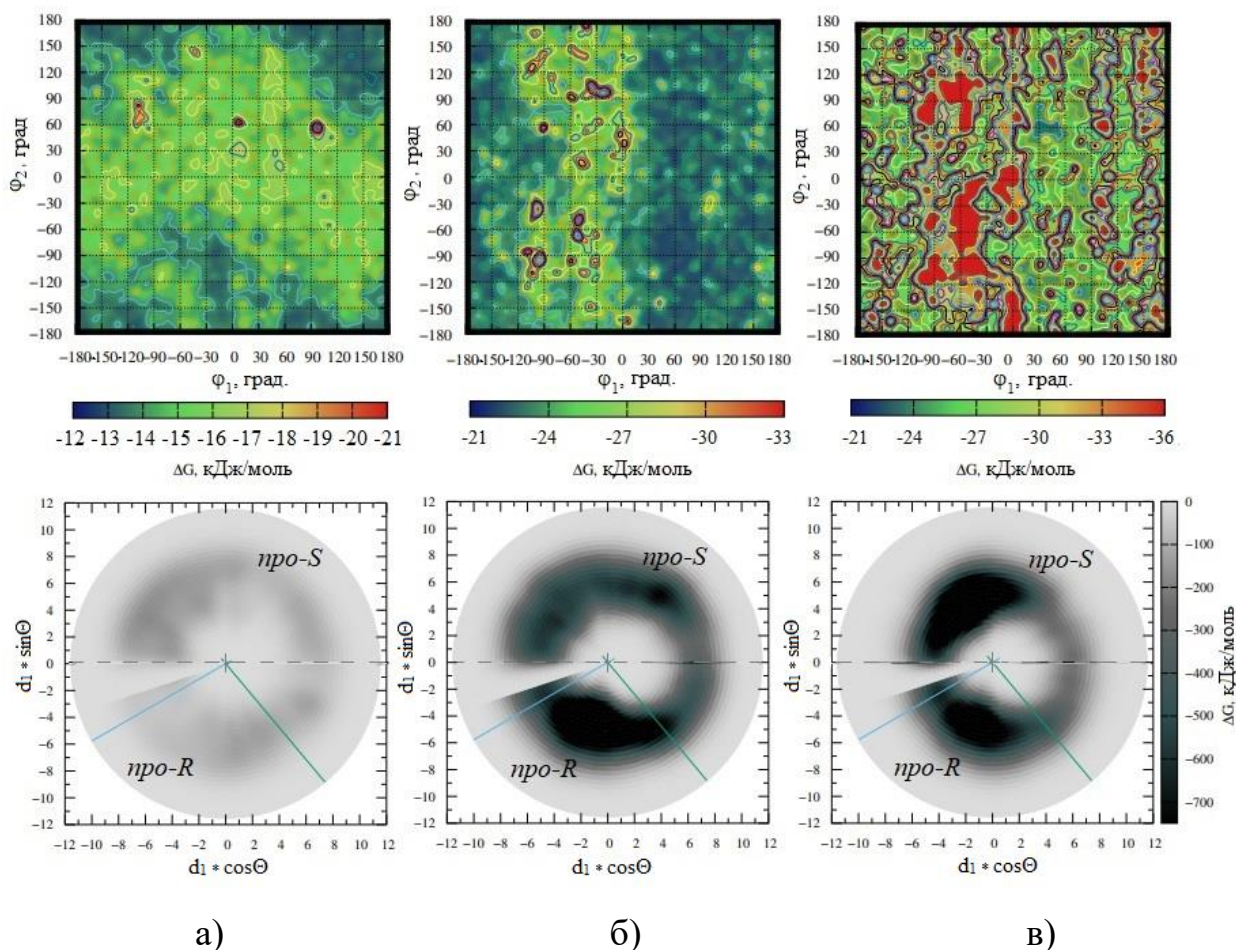


Рисунок 3.27 – Энергетические карты в координатах ϕ_1 - ϕ_2 и полярных координатах Θ - d_1 подхода мочевины к интермедиатам, образованным подандом **HP-O4** а) **D**, б) **E** в конфигурации *Z,E*, в) **E** в конфигурации *E,Z*

Когда поданд **HP-O4-2H⁺** является основой аддукта **D**, энергетические минимумы достигаются на расстоянии сближения до 5 Å. В случае, когда мочевины приближается к интермедиату **E** в конфигурации *Z,E*, энергетические минимумы располагаются на более близком расстоянии – сближение до 3 Å. Однако, при рассмотрении конфигурации *E,Z* для **E**, сближение реакционных центров ограничено расстоянием до 6 Å. В обоих случаях, энергетические минимумы становятся значительно глубже при приближении мочевины к иминам **E**, и изменение конфигурации имина приводит к изменению соотношения состояний *pro-S*: *pro-R* (см. рисунок 3.28).

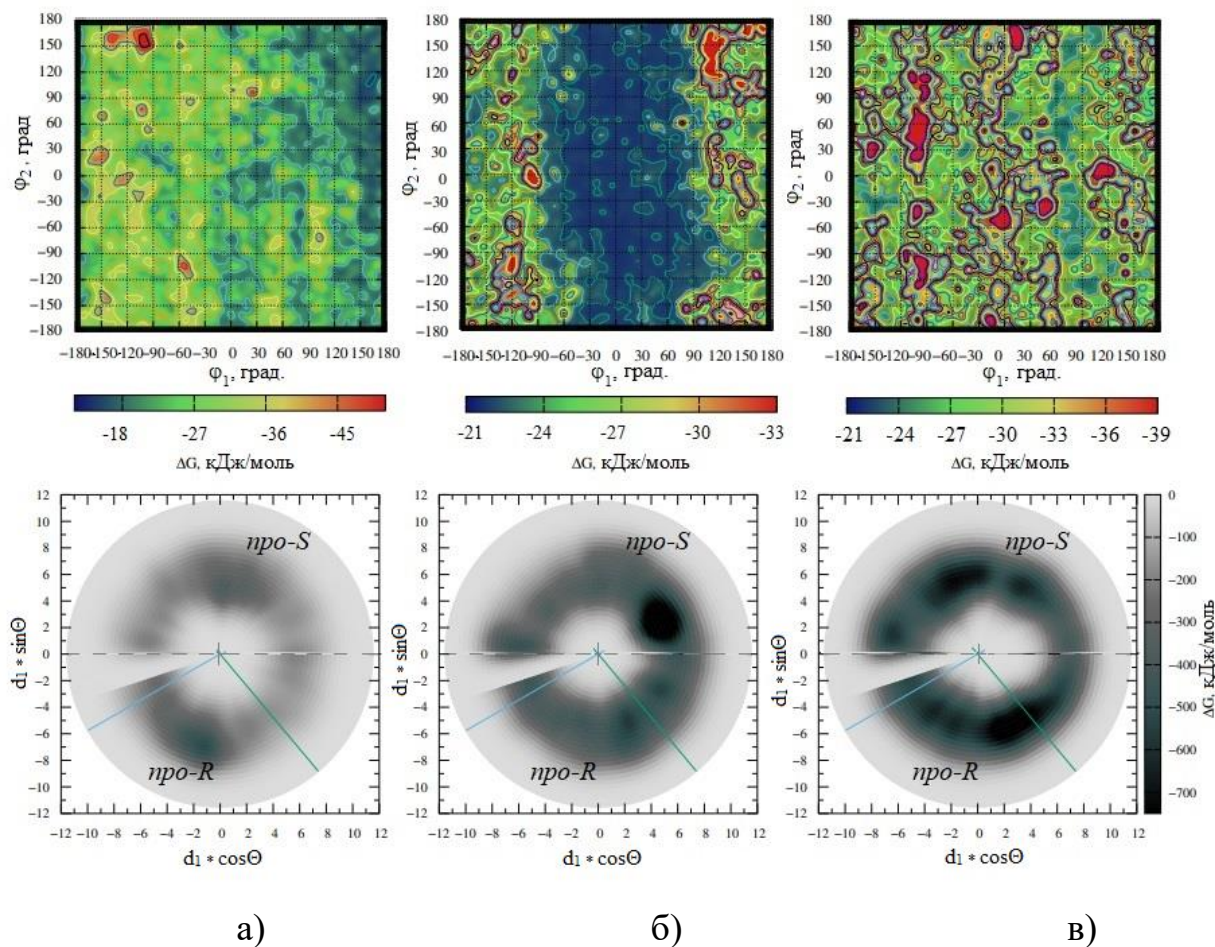


Рисунок 3.28 – Энергетические карты в координатах ϕ_1 - ϕ_2 и полярных координатах Θ - d_1 подхода мочевины к интермедиатам, образованным подандом **HP-O4-2H⁺**: а) **D**, б) **E** в конфигурации *Z,E*, в) **E** в конфигурации *E,Z*

Для поданда **HP-O2**, являющегося частью молекул **D** и **E**, свойственно иметь энергетические минимумы, расположенные на расстоянии сближения, равном 3 Å, но положение мочевины относительно фрагментов ацетоуксусного эфира и бензальдегида различно (рисунок 3.29). Также отмечаются более глубокие минимумы энергии в случае подходов к иминам **E** и изменение соотношения *pro-S* : *pro-R* состояний при смене конфигурации.

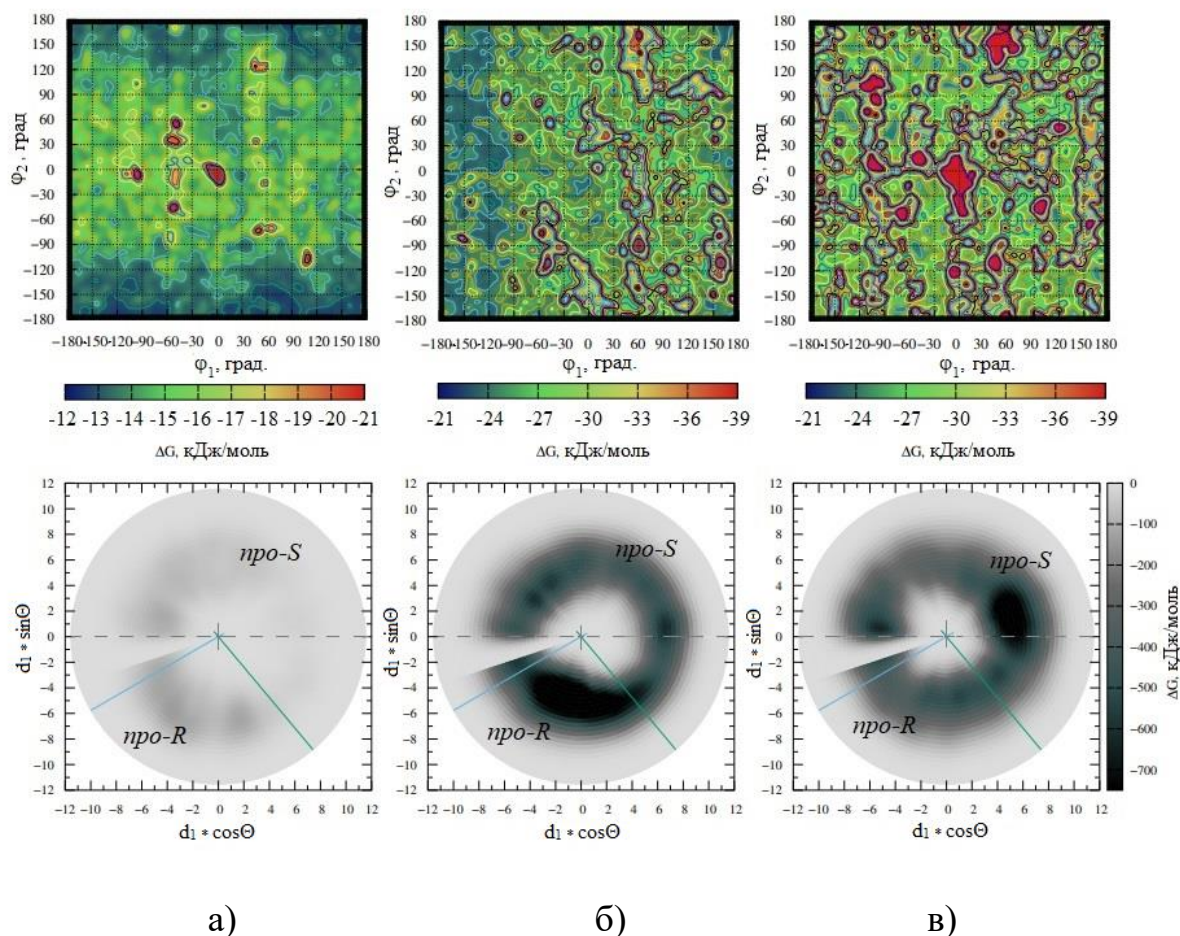


Рисунок 3.29 – Энергетические карты в координатах ϕ_1 - ϕ_2 и полярных координатах Θ - d_1 подхода мочевины к интермедиатам, образованным подандом **HP-O2**: а) **D**, б) **E** в конфигурации *Z,E*, в) **E** в конфигурации *E,Z*

При формировании интермедиатов с участием поданда **HP-O2-2H⁺**, было обнаружено, что энергетические минимумы располагаются на расстоянии сближения примерно до 5 Å (см. рисунок 3.30). В случае интермедиата **E** с конфигурацией *E,Z*, наблюдается более выгодное взаимодействие с мочевиной при образовании *pro-R* комплексов.

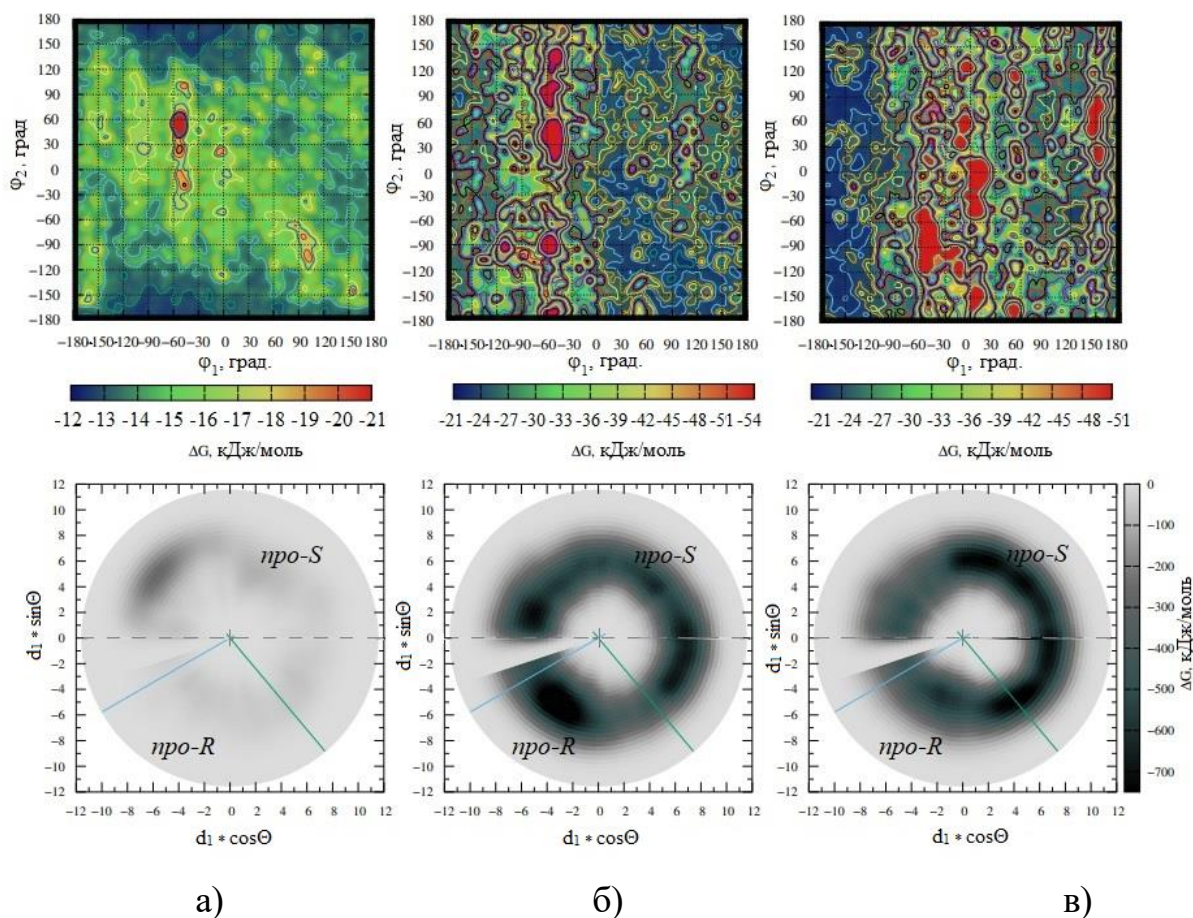


Рисунок 3.30 – Энергетические карты в координатах ϕ_1 - ϕ_2 и полярных координатах Θ - d_1 подхода мочевины к интермедиатам, образованным подандом **HP-O2-2H⁺** а) **D**, б) **E** в конфигурации Z,E , в) **E** в конфигурации E,Z

Результаты количественного анализа соотношения приближений к различным реакционным центрам d_1 и d_2 представлены в таблице 3.3, а оценки соотношений *pro-S* и *pro-R* состояний показаны на рисунке 3.31. Изучение показывает, что процесс дегидратации и образование плоского фрагмента при переходе от интермедиата **D** к **E** значительно влияет на способность мочевины приближаться к аддуктам подандов с короткой цепью **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺**. В случае интермедиата **E**, образованного из поданда **HP-O2-2H⁺**, наблюдается некоторое затруднение в приближении по сравнению с интермедиатом **D**. Однако для поданда **HP-O2**, присутствующего в интермедиате **E**, приближение становится более доступным, особенно когда интермедиат имеет E,Z -изомерную конфигурацию. Для поданда в форме соли **HP-O2-2H⁺**, мочевина имеет большую

доступность при взаимодействии с интермедиатом **E** в конфигурации *Z,E*, в то время как конфигурация *E,Z* значительно изменяет доступные области подхода.

При изучении взаимодействия мочевины с интермедиатами **D** и **E**, образованными из подандов **HP-O4-2H⁺** и **HP-O4**, было обнаружено, что расстояние сближения остается стабильным независимо от типа интермедиата. С другой стороны, ориентация приближения мочевины к реакционным центрам значительно различается между интермедиатами **D** и **E**. Более того, для разных конфигураций *Z,E* и *E,Z* подандов **HP-O2**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4**, предпочтительное направление сближения мочевины с потенциальными реакционными центрами на атомах бензальдегида или ацетоуксусного эфира отличается. В конфигурации *Z,E* предпочтительным является подход к атому углерода бензальдегида или равновозможный подход, в то время как в конфигурации *E,Z* предпочтительнее подход к атому углерода ацетоуксусного эфира.

Таблица 3.3 – Количественная оценка $d_1 : d_2$ сближения мочевины

Интермедиат E на основе поданда	<i>Z,E</i>	<i>E,Z</i>
HP-O2	50 : 50	43 : 57
HP-O2-2H⁺	38 : 62	68 : 32
HP-O4	51 : 49	49 : 51
HP-O4-2H⁺	79 : 21	64 : 36

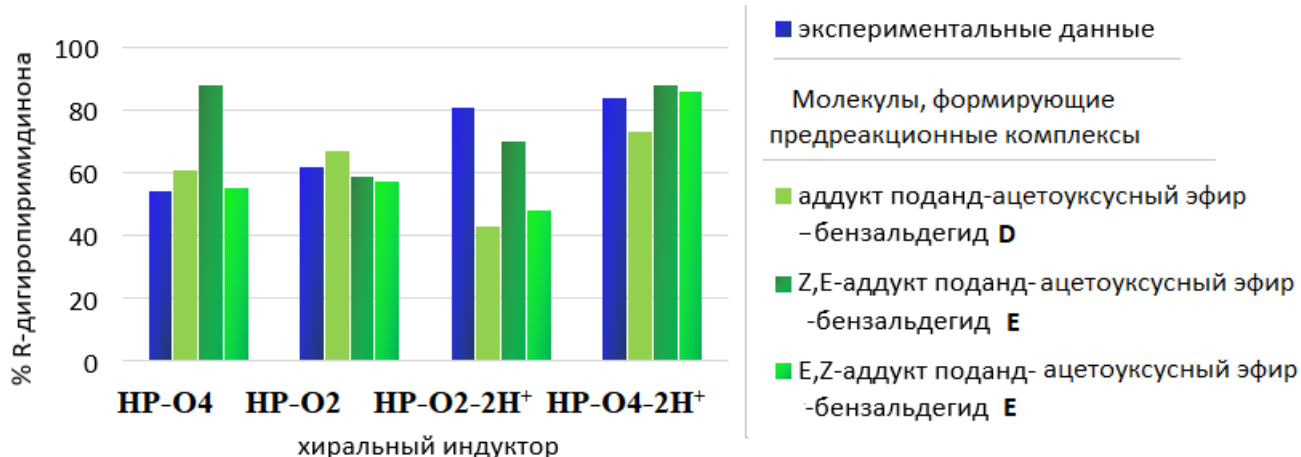


Рисунок 3.31 – Оценка стереоселективности по данным метадинамики в сравнении с экспериментальными данными

В результате анализа экспериментальных и теоретических результатов, было установлено, что конфигурация E,Z для интермедиатов **D** и **E** не соответствует различию стереоселективности, обнаруженному для подандов **HP-O2-2H⁺** и **HP-O2**. В то же время, конфигурация Z,E для интермедиата **E** не демонстрирует различия в стереоселективности между подандами **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺**, что противоречит экспериментальным данным. Однако конфигурация E,Z для интермедиата **E** отражает наиболее выраженную стереоселективность поданда **HP-O4-2H⁺** по сравнению с другими подандами, что согласуется с экспериментальными наблюдениями.

При рассмотрении альтернативной стадии, влияющей на энантиомерный избыток продукта, моделировались реакционные ячейки со сближением молекул *N*-бензилиденмочевины и аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир (рисунок 3.32), которое предшествует реакции между ними с образованием хирального центра.

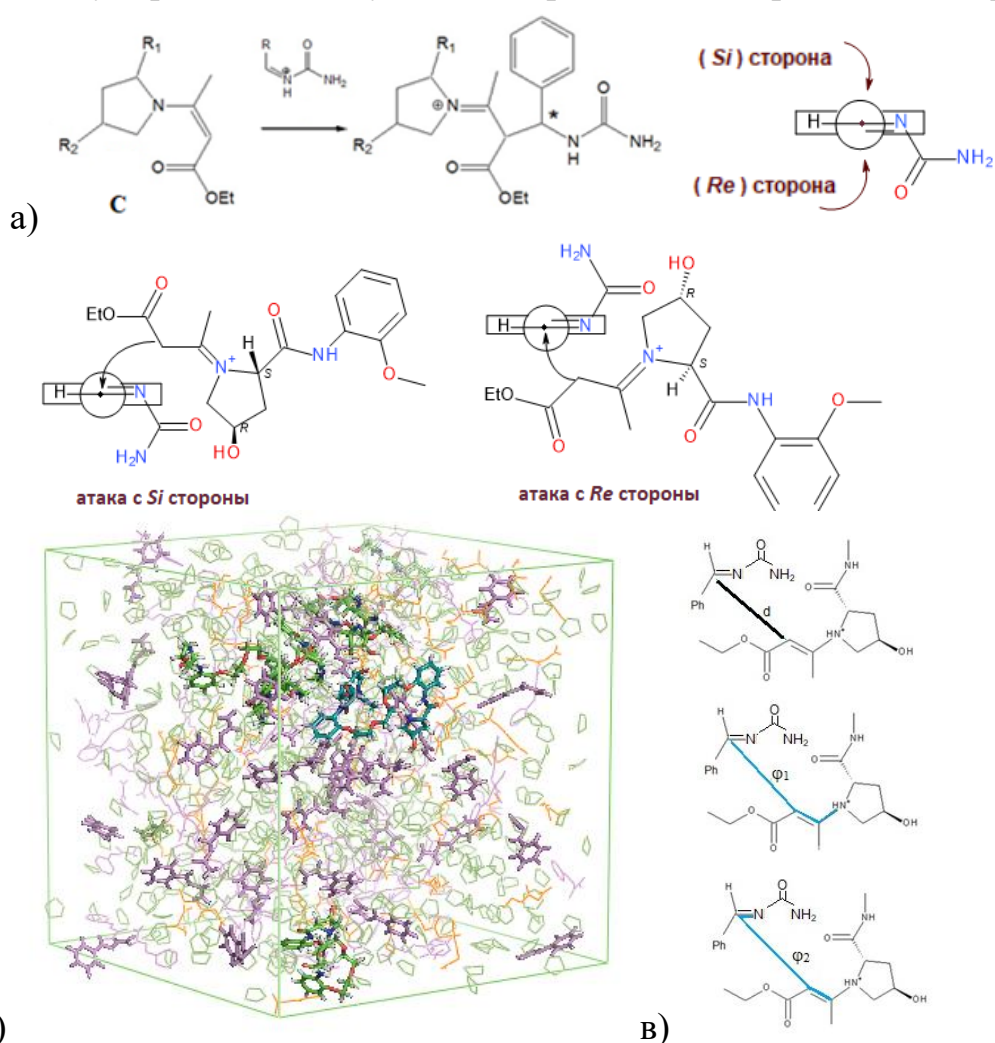
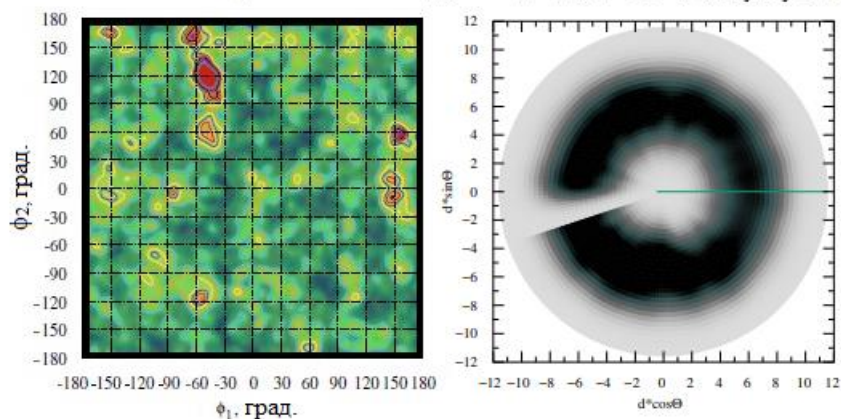
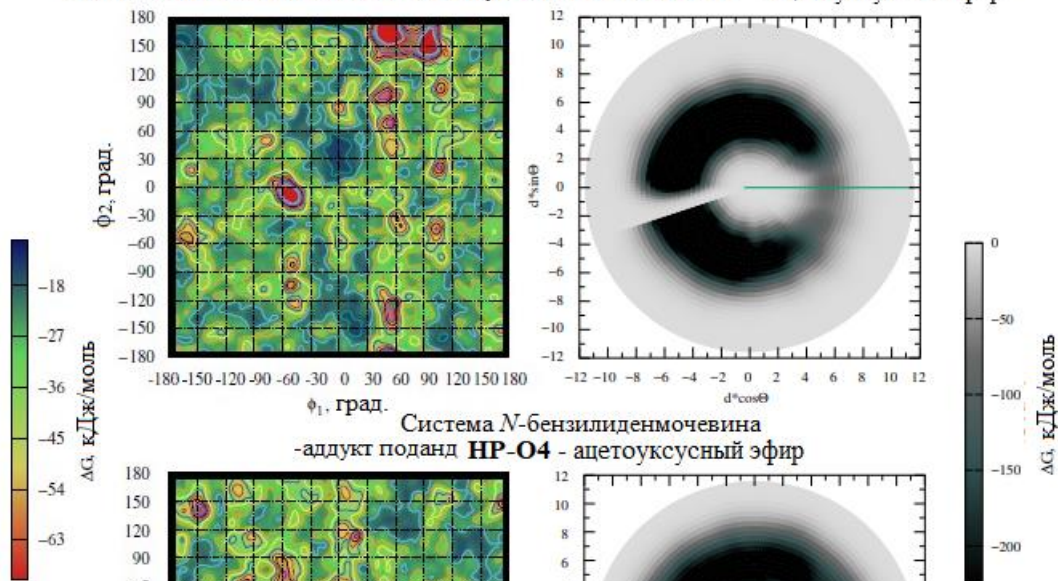


Рисунок 3.32 – а) Предполагаемая реакция *N*-бензилиденмочевины с аддуктом поданд **HP-O4** - ацетоуксусный эфир; б) модель реакционной ячейки сближения; в) используемые обобщенные переменные

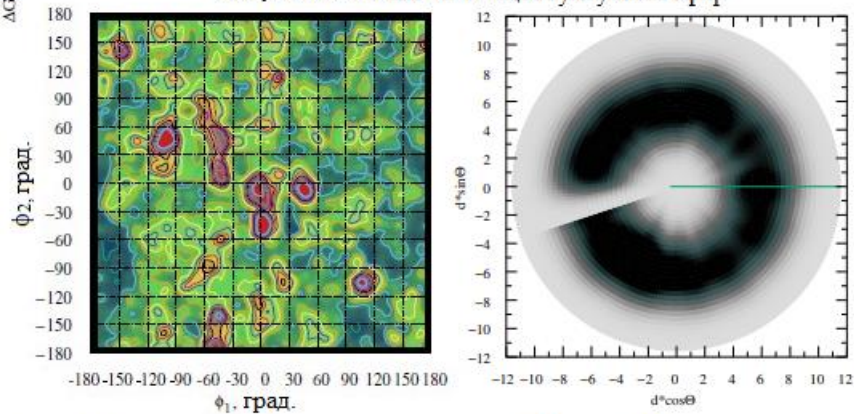
Система *N*-бензилиденмочевина - аддукт поданд **HP-O2** - ацетоуксусный эфир



Система *N*-бензилиденмочевина - аддукт поданд **HP-O2-2H⁺** - ацетоуксусный эфир



Система *N*-бензилиденмочевина
-аддукт поданд **HP-O4** - ацетоуксусный эфир



Система *N*-бензилиденмочевина - аддукт поданд **HP-O4-2H⁺** - ацетоуксусный эфир

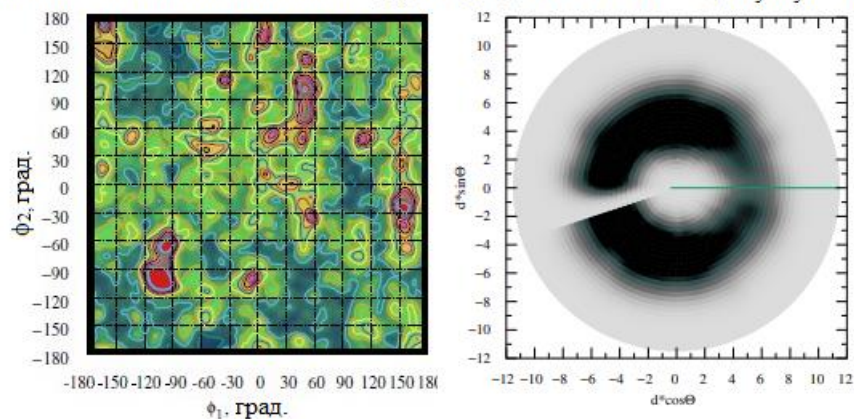


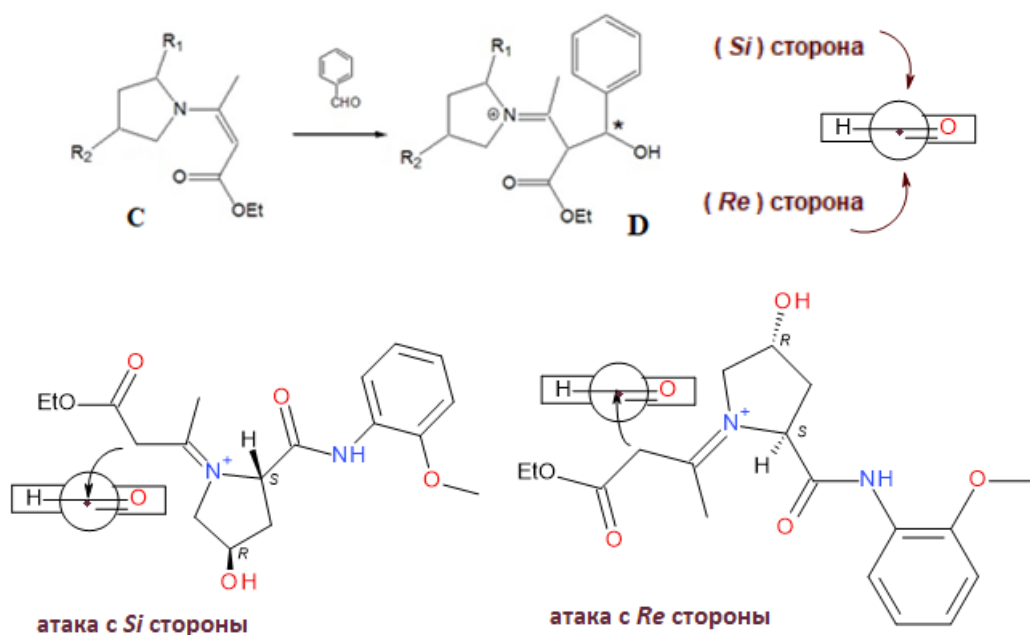
Рисунок 3.33 – Энергетические (слева) и стерические (справа) карты сближения *N*-бензилиденмочевины и аддуктов поданд – ацетоуксусный эфир

Минимумы энергии в системах с аддуктом поданда как в основной **HP-O4**, так и в солевой **HP-O4-2H⁺** 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 в основной форме **HP-O4** при присоединении *N*-бензилиденмочевины энергетические минимумы больше, чем в варианте с присоединением бензальдегида к аддукту поданд **HP-O4-2H⁺** - ацетоуксусный эфир. Другая ситуация наблюдается для систем с аддуктами подандов с короткой оксиэтиленовой цепью **HP-O2** и **HP-O2-2H⁺**: минимумов энергии сближения *N*-бензилиденмочевины к аддукту поданд **HP-O2-2H⁺** - ацетоуксусный эфир больше, и они находятся в различных областях фазового пространства.

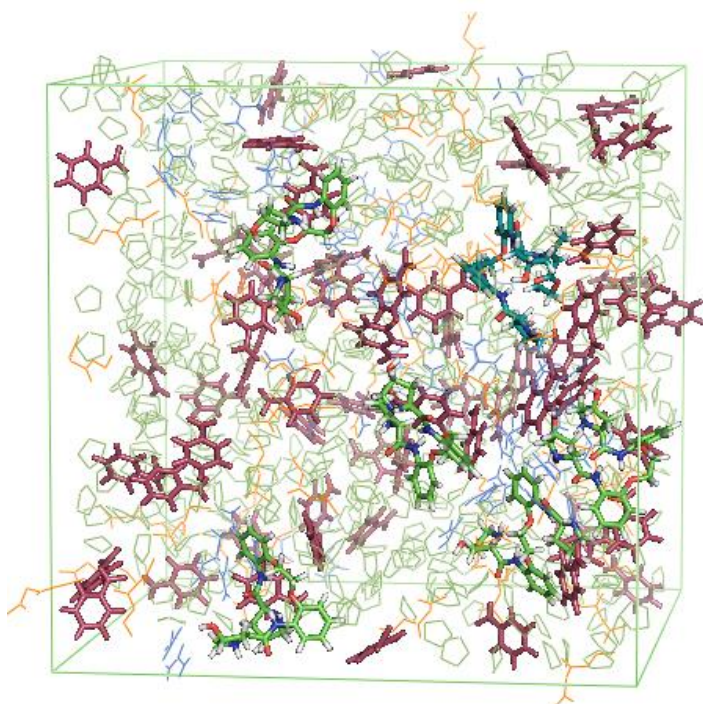
Сближение бензальдегида и аддукта поданд - ацетоуксусный эфир предшествует образованию аддукта **D** с асимметрическим центром. Предреакционная стадия моделировалась в соответствующих реакционных ячейках (рисунок 3.34); образование *R* и *S*-интермедиатов протекает по схеме, аналогичной варианту сближения *N*-бензилиденмочевины и интермедиата поданд - ацетоуксусный эфир.

Результаты показывают, что системы с подандами в основной **HP-O4** и солевой **HP-O4-2H⁺** 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 минимум (рисунок 3.35).

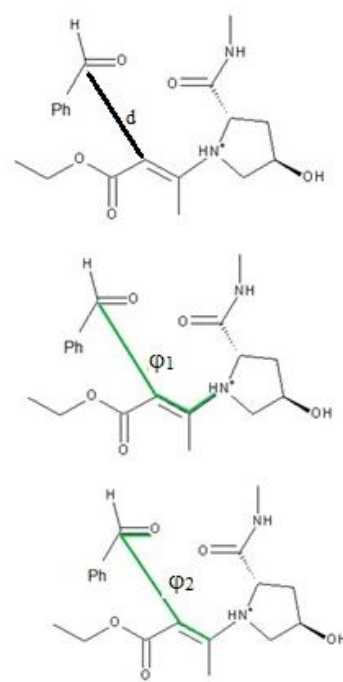
Изучался подход бензальдегида к поданду, который происходит перед их возможной реакцией с образованием асимметрического центра. Предреакционная стадия моделировалась в соответствующих реакционных ячейках (рисунок 3.36).



a)



б)



в)

Рисунок 3.34 – а) Предполагаемая реакция между бензальдегидом и аддуктом поданд - ацетоуксусный эфир; б) модель реакционной ячейки сближения бензальдегида (темно-красный цвет) с аддуктом поданд - ацетоуксусный эфир; в) обобщенные переменные: межатомное расстояние и двугранные углы

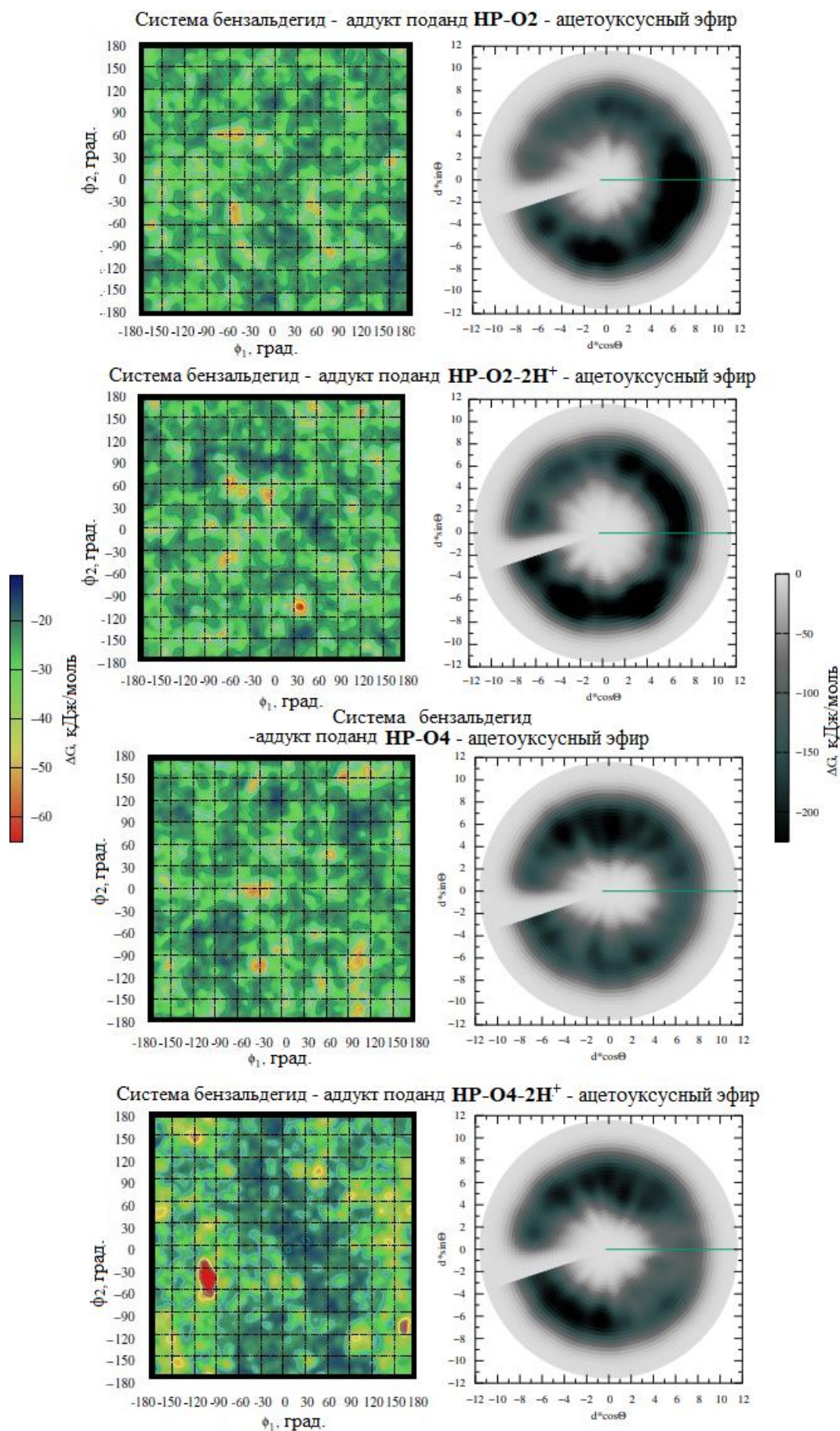


Рисунок 3.35 – Энергетические (слева) и стерические (справа) карты сближения бензальдегида и аддуктов поданд - ацетоуксусный эфир

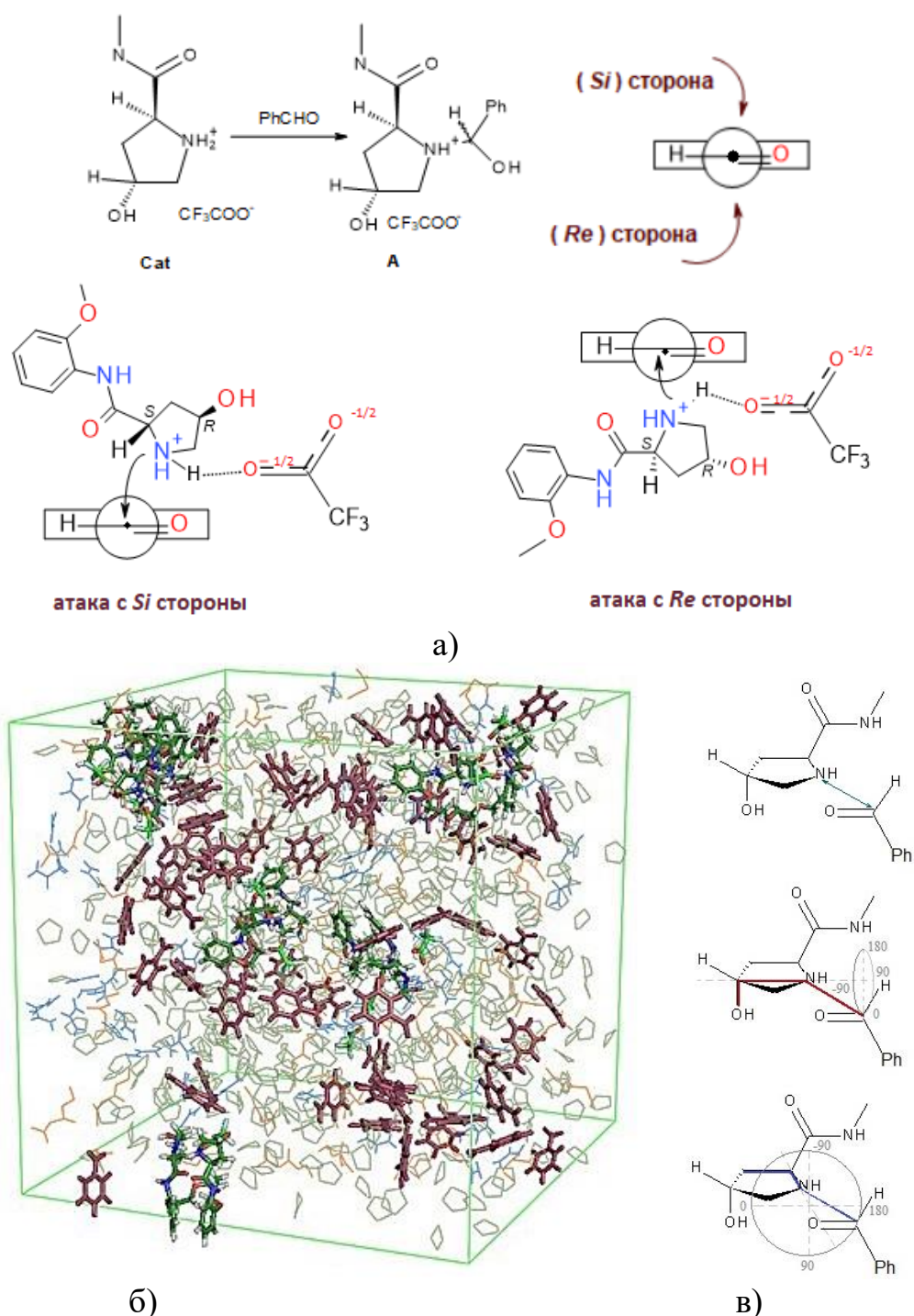


Рисунок 3.36 – а) Схема предполагаемой реакции между гидроксипролиновыми подандами и бензальдегидом; б) модель реакционной ячейки сближения бензальдегида (темно-красный цвет) с подандом; в) используемые в метадинамике обобщенные переменные

Энергетические карты показывают, что в системах существуют одни и те же области фазового пространства, где невозможен подход бензальдегида к гидроксипролинариламидным терминальным группам подандов (рисунок 3.37).

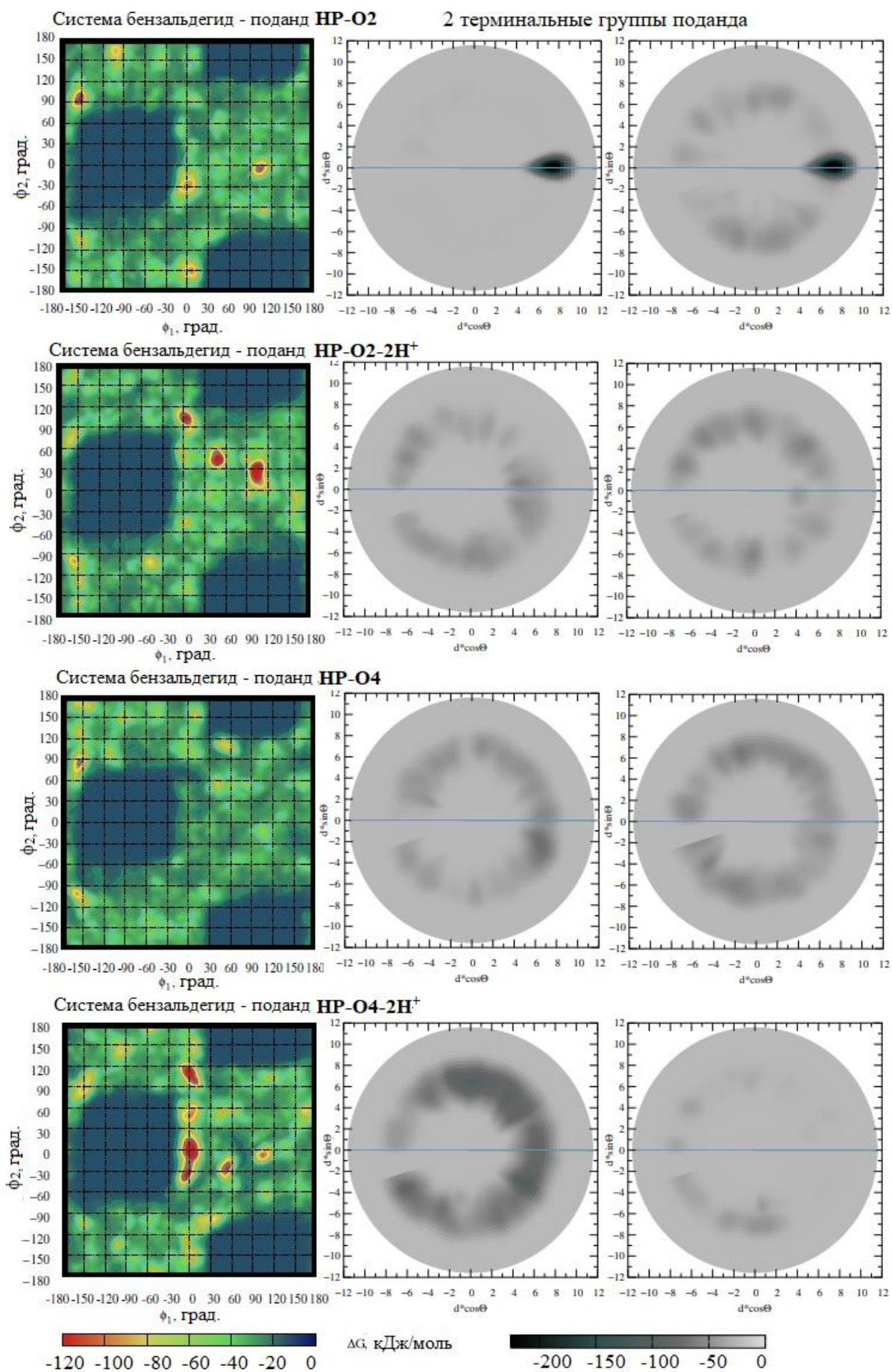


Рисунок 3.37 – Энергетические (слева) и стерические (справа) карты сближения бензальдегида и подандов

Однако в системах с солевыми формами подандов **HP-O2-2H⁺** и **HP-O4-2H⁺** имеются более глубокие минимумы. Кроме того, заметно, что две гидроксипролинариламидные терминальные группы подандов **HP-O2-2H⁺** и **HP-O4** одинаково сближаются с бензальдегидом, а у подандов **HP-O2** и **HP-O4-2H⁺** преимущественно сближается одна из веток.

Сравнение экспериментальных данных [42] с результатами теоретического моделирования энантиомерного избытка промежуточных продуктов с учетом их обязательной принадлежности к энергетическим минимумам показывает следующее. Наиболее близки к экспериментально наблюдаемым энантиомерным избыткам данные об относительном накоплении реагентов с разных диастереотопических сторон 4-гидрокси-*S*-пролиновых фрагментов подандов или образующих их аддуктов для случаев, указанных ниже. Это подход *N*-бензилиденмочевины к аддукту поданд **HP-O4**-ацетоуксусный эфир и подход бензальдегида к поданду **HP-O4-2H⁺**. Эти выводы хорошо согласуются с экспериментальными спектрами ЯМР промежуточных продуктов реакции после первой стадии. Спектры показывают, что гидроксипролиновый фрагмент поданда в основной форме **HP-O4** реагирует на первой стадии с ацетоуксусным эфиром, тогда как гидроксипролиновый фрагмент хирального индуктора в солевой форме **HP-O4-2H⁺** реагирует преимущественно с бензальдегидом.

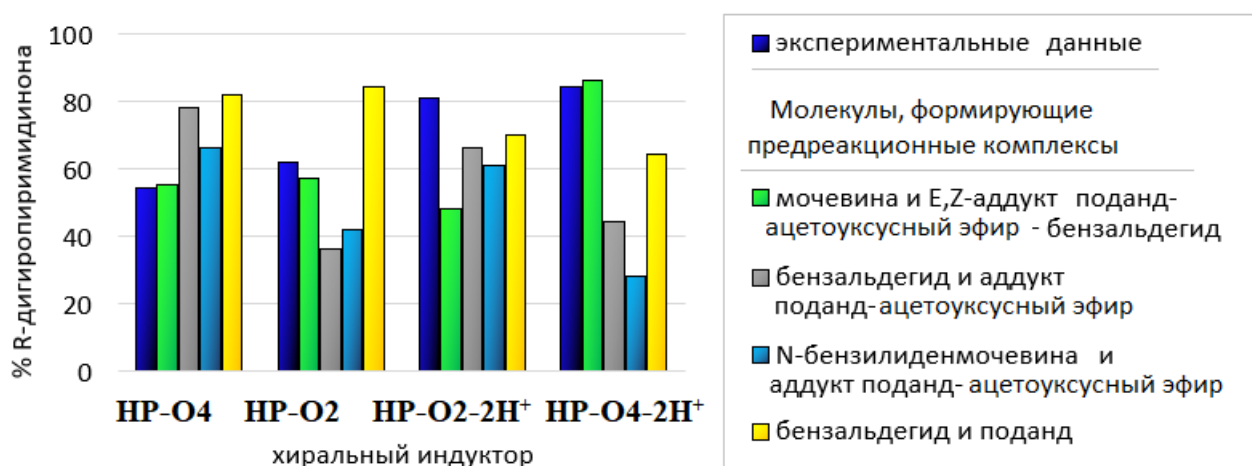


Рисунок 3.38 – Сравнение экспериментальных и теоретических данных по энантиомерному избытку целевого продукта

Если принять, что к наблюдаемым экспериментально значениям энантиомерного избытка конечного продукта приводит несколько стадий с разными вкладами, то при количественной оценке, вводя следующие обозначения: X_1 – результат моделирования сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид с мочевиной; X_2 – результат моделирования сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир с бензальдегидом; X_3 – результат моделирования сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир с *N*-бензиледенмочевиной; X_4 – результат моделирования сближения поданда с бензальдегидом; Y – экспериментальные данные энантиомерного избытка целевого продукта, – получены следующие данные о корреляциях. При составлении однофакторных моделей лучшую корреляцию с Y показывает X_4 (результат моделирования сближения поданда с бензальдегидом) $R^2 = 0.88$. $Y = 177.04 - 1.42X_4$. К этому же выводу приходит алгоритм составления корреляционных моделей с пошаговым исключением наименее значащих факторов – на первом шаге исключаются X_1 , X_2 , X_3 . Двухфакторные модели в случае добавления X_1 , X_2 или X_3 к X_4 приводят к увеличению R^2 корреляции с экспериментальными данными Y (таблица 3.4). Таким образом, стереодифференциация продуктов в наибольшей степени зависит от стадии сближения поданда с бензальдегидом, но параллельно в реакции протекают стадии взаимодействия аддуктов с реагентами.

Таблица 3.4 – Коэффициенты корреляции зависимости энантиомерного избытка целевого продукта от результатов моделирования различных стадий

Переменные	R^2
X_1 и X_2	0.21
X_1 и X_3	0.24
X_1 и X_4	0.90
X_2 и X_3	0.32
X_2 и X_4	0.92
X_3 и X_4	0.89

3.4.3 Конформационной подвижность хиральных подандов в ходе молекулярно-динамических расчетов

Так как ранее в ходе конформационного анализа были определены характерные формы подандов в растворе, то имеет место вопрос, сохраняются ли они в динамике, и как это влияет на соотношения *pro-S* : *pro-R* предреакционных состояний. Задача определения подвижности подандов решалась путем сравнения среднего r.m.s. координат атомов между состояниями в метадинамике и максимального r.m.s. при генерации конформеров (рисунок 3.39). По диаграмме заметно, что для солевых форм подандов **HP-O2-2H⁺** и **HP-O4-2H⁺** эта разница больше, чем для основных форм **HP-O2** и **HP-O4**.

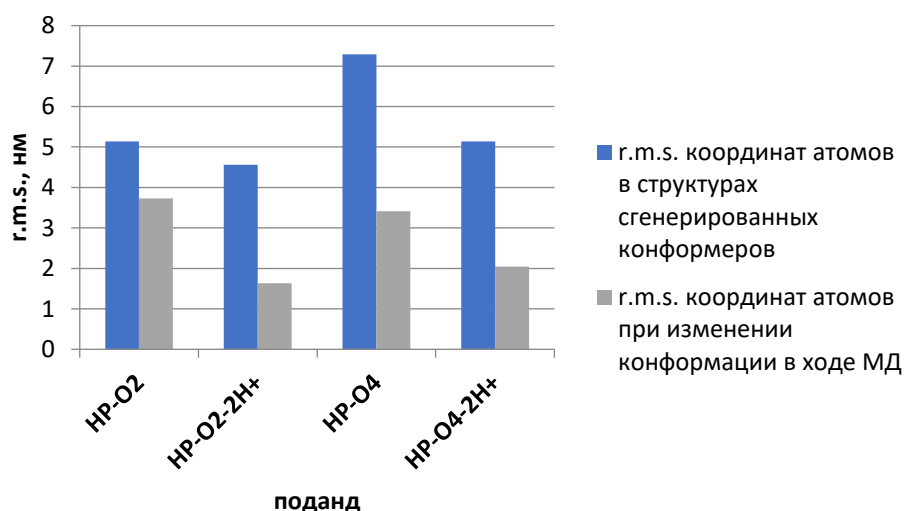


Рисунок 3.39 – Оценка подвижности подандов в динамике. Отношение r.m.s. координат атомов при изменении конформации в ходе МД к r.m.s. координат атомов в структурах сгенерированных конформеров характеризует подвижность.

Относительное влияние конформации поданда на стереоселективность можно оценить, анализируя расстояния между сближающимися реакционными центрами реагентов и хиральным индуктором. Таким образом, мы построили диаграммы распределения расстояний между реагентами для различных состояний траектории метадинамики, показывающие, как часто реагент оказывается вблизи реакционных центров поданда (рисунок 3.40). В случае подхода бензальдегида к аддукту поданд – ацетоуксусный эфир видно, что протонирование поданда не

создает видимых различий в предпочтительном расположении реагента относительно реакционного центра хиральный индуктор. Однако следует отметить, что степень протонирования влияет на то, с какой энантиотопной стороны это сближение происходит чаще.

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⁺**. Для солевой формы поданда **HP-O4-2H⁺** характерно присутствие реагента в большей степени 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 [42].

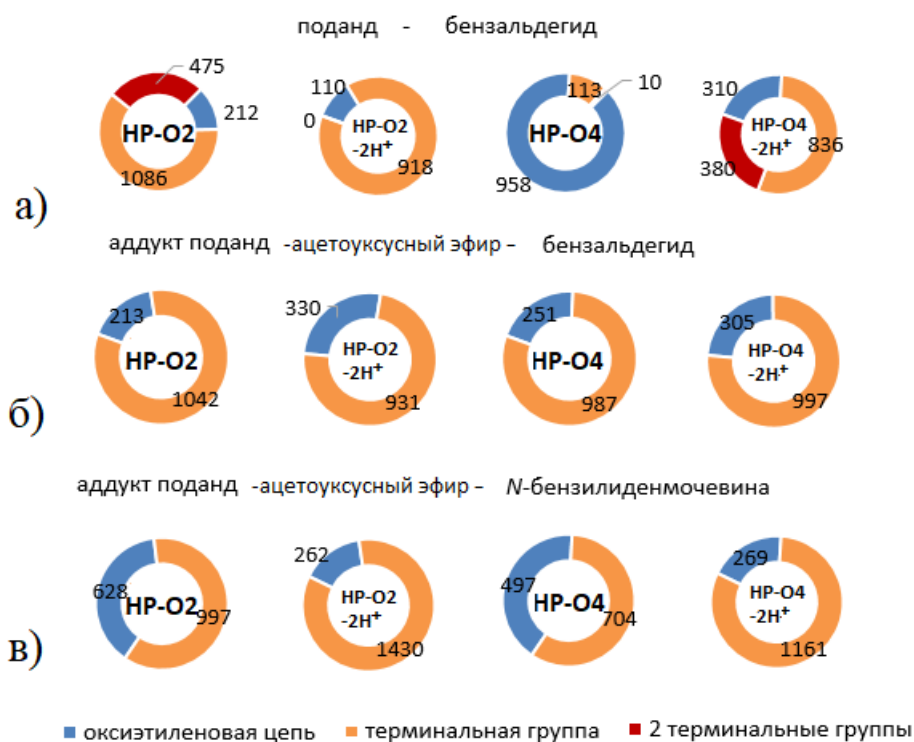


Рисунок 3.40 – Число состояний, в которых а) бензальдегид близок к цепи или гидроксипролиновому фрагменту поданда; б) *N*-бензилиденмочевина приближается к гидроксипролиновому фрагменту или подандовой цепи в аддукте С; в) бензальдегид близок к гидроксипролиновому фрагменту или подандовой цепи в аддукте С

Рассмотрим особенности строения молекул вблизи минимумов энергии (рисунки 3.41, 3.42) для состояний, приводящих к образованию *S* или *R*-интермедиатов. Благодаря конформационной гибкости аддукта **C** поданда **HP-O4-2H⁺** с ацетоуксусным эфиром енаминовый фрагмент не фиксируется прочными внутримолекулярными связями, и *N*-бензилиденмочевина может подходить к нему с разных энантиотопных сторон. Благодаря этому энантиомерный избыток *R*-интермедиата снижается. Для солевой формы поданда **HP-O4-2H⁺** конформационная гибкость ниже из-за сильных Н-связей. ОН-группа играет важную стерическую роль: она образует Н-связи с бензальдегидом (рисунок 3.42а), снижая общую энергию системы. Энергетический минимум, содержащий такие структуры с Н-связями, является самым глубоким и наиболее заселенным. ОН-группа также стабилизирует близость гидроксипролиниевых фрагментов за счет Н-связи NH₂⁺...ОН, которая образуется либо непосредственно, либо при участии трифторацетат-аниона (рисунок 3.42б).

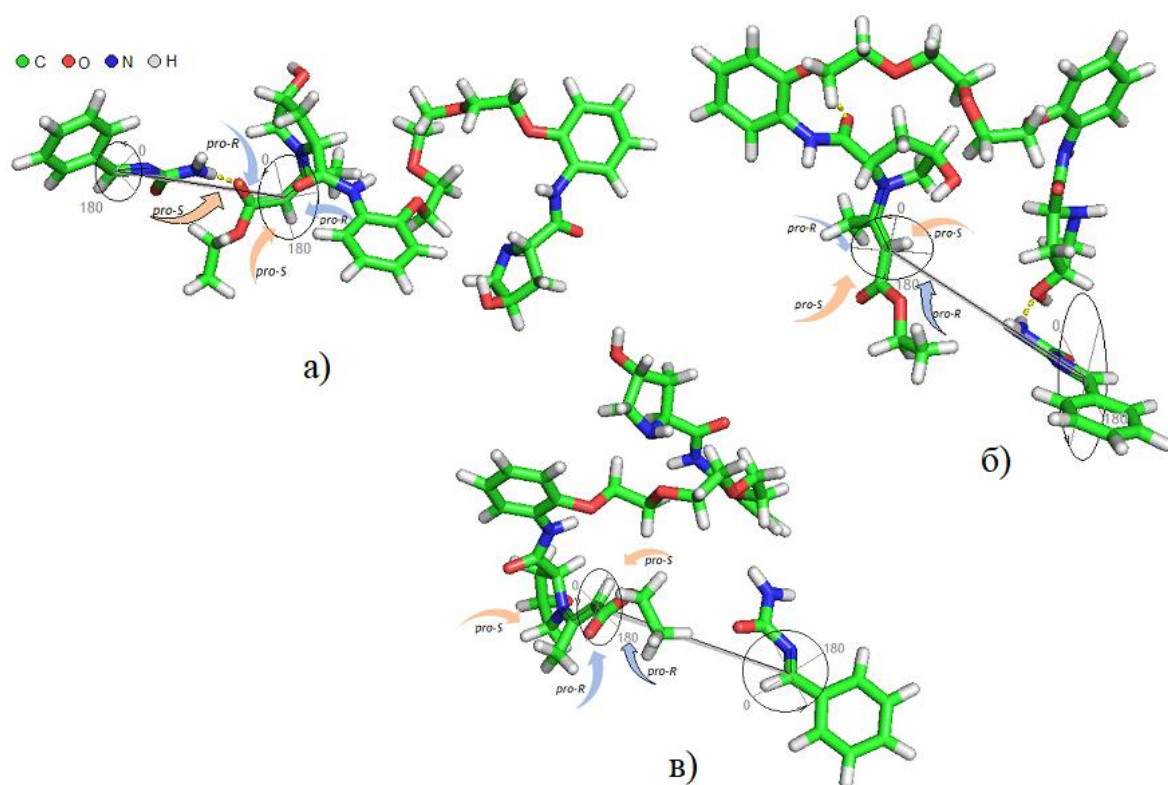


Рисунок 3.41 – Структуры, относящиеся к состояниям различных энергетических минимумов в системе сближения аддукта **C** с *N*-бензилиденмочевинной с образованием *S*-интермедиата (а); к образованию *R*-интермедиата за счет взаимодействия NH₂(имин)...ОН(поданд) в «подковообразной» конформации поданда **HP-O4** (б); в сторону образования *R*-интермедиата за счет перехода между концевыми фрагментами поданда **HP-O4** и его цепью в «спиральной» конформации (в)

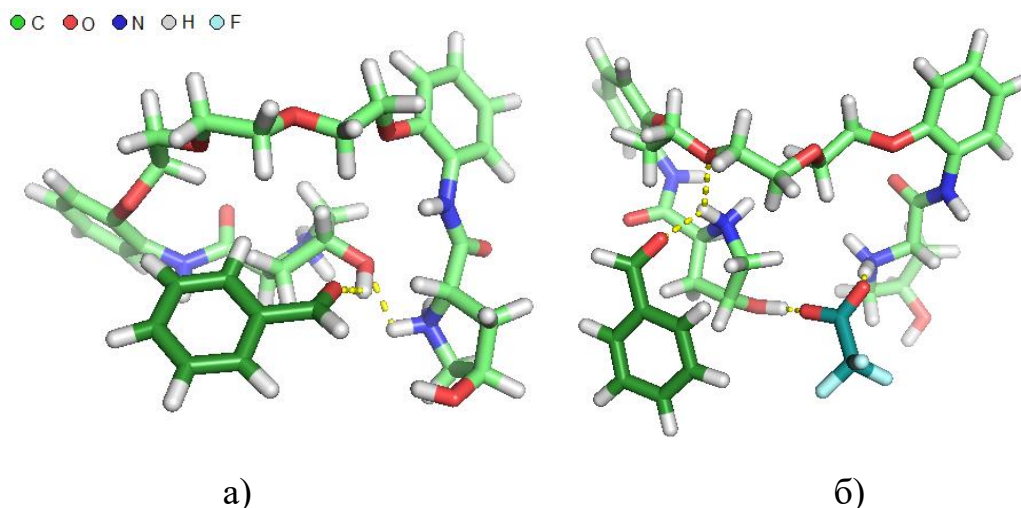


Рисунок 3.42 – Структуры с различными минимумами энергии сближения поданда **HP-O4-2H⁺** в стабильной «подковообразной» конформации с бензальдегидом в сторону образования *S*-интермедиата и *R*-продукт соответственно за счет взаимодействия $C=O_{\text{(бензальдегид)}} \cdots HO_{\text{(поданд)}}$ без непосредственного участия трифторацетат-анионов (а); за счет взаимодействия $C=O_{\text{(бензальдегид)}} \cdots H_2N_{\text{(поданд)}}$ с участием трифторацетат-анионов (б)

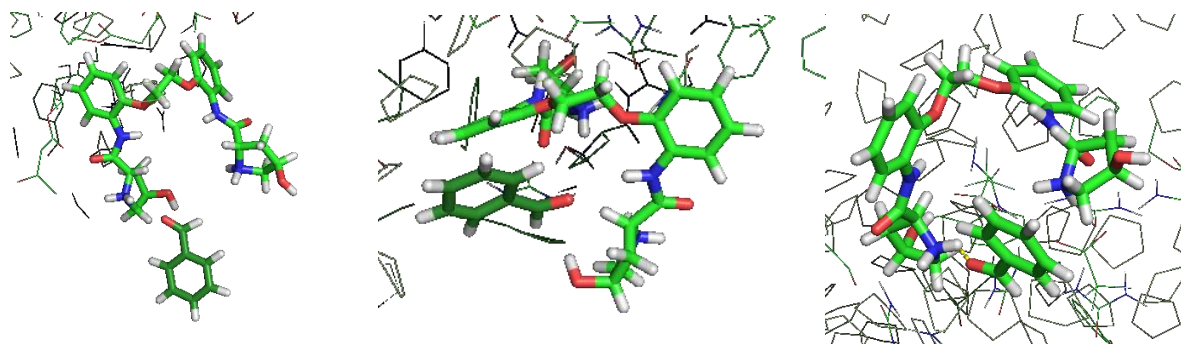


Рисунок 3.43 – Основные кластеры, наблюдаемые в энергетических минимумах в процессе сближения бензальдегида с подандом **HP-O2-2H⁺**, полученные методами МД

Таким образом, сравнение наличия энантиотопных сторон бензальдегида, енольного таутомера ацетоуксусного эфира и *N*-бензилиденмочевины на стадии подхода реагентов к реакционным центрам позволяет выявить стереодифференцирующие факторы в реакции Биджинелли с участием 4-гидрокси-*S*-пролинсодержащих подандов в качестве хиральных индукторов.

Разработанная методика моделирования многокомпонентной реакционной смеси методами МТД позволяет учесть и сравнить детали сближения реакционных центров в реагентах до стадии формирования ковалентных связей (на стадии диффузии).

Результаты МТД, показывающие преимущественную ориентацию реагентов относительно реакционных центров в хиральном индукторе - гидроксипролиновом кольце, коррелируют с экспериментально наблюдаемыми выходами продукта реакции. Для солевой формы поданда чаще, чем для основной, наблюдается присутствие реагента вблизи реакционных центров. Однако, как показало моделирование, гидроксипролиновые поданды способны сближаться с каждым из нуклеофилов в реакции, соответственно, возможно протекание реакции по разным направлениям.

Несмотря на возможность реализации каждого сближения, в зависимости от предпочтительного направления формируется избыток *pro-S* или *pro-R* состояний. Оценка количества состояний, в которых реакционный центр 4-гидрокси-*S*-пролинового кольца находится на *re*- или *si*-сторонах реагентов показала, что для аддукта поданд – ацетоуксусный эфир, образованного основной формой поданда, наиболее вероятным является взаимодействие с *N*-бензилиденмочевинной. Для поданда, реагирующего в солевой форме **HP-O4-2H⁺**, на начальном этапе реакции предпочтительно взаимодействие с бензальдегидом.

Одним из ключевых структурных факторов, влияющих на приближение бензальдегида к поданду в солевой форме **HP-O4-2H⁺**, является стабилизация «подковообразной» конформации поданда за счет ОН-группы, а также связывание с ним бензальдегида межмолекулярной Н-связью.

3.4.4 Влияние модификации поданда в солевой форме на стереохимические особенности стадии реакции с бензальдегидом

Исходя из структуры найденных кластеров гидроксипролинсодержащих подандов с бензальдегидом стереоселективность стадии взаимодействия

хирального индуктора с бензальдегидом должна существенно снижаться при отсутствии ОН-группы в структуре хиральных индукторов с пролиновым фрагментом. Для проверки этой гипотезы мы смоделировали систему с подандами, содержащими только пролиновые фрагменты, т.е. без ОН-группы в пятичленном кольце. Наши модели показывают, что отсутствие ОН-группы влияет на количество энергетических минимумов и значение их относительной энергии (рисунок 3.44). В отсутствие ОН-группы неглубоких энергетических минимумов больше, они присутствуют во всем диапазоне углов ϕ_1 , ϕ_2 , но относительная энергия таких минимумов ниже. В результате подход к бензальдегиду становится более равновероятным с обеих энантиотопных сторон бензальдегида, что приводит к снижению стереоселективности. Количественно выраженное расчетное значение *pro-S* : *pro-R* снижается с 64 : 36 до 53 : 47.

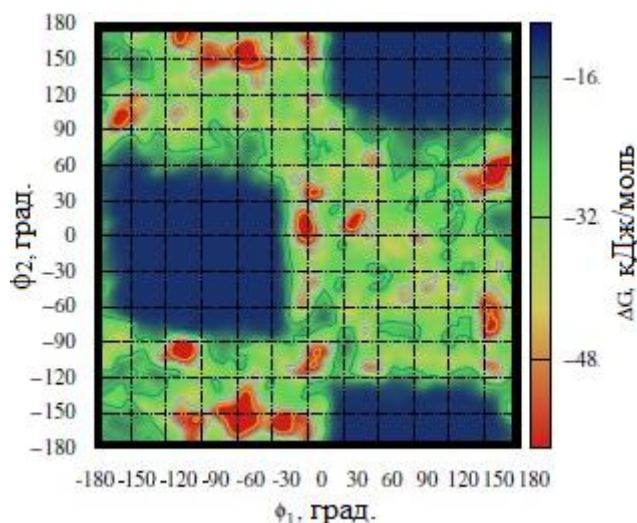


Рисунок 3.44 – Энергетическая карта сближения бензальдегида и модифицированного поданда **HP-O4-2H⁺** без ОН-группы

Также в реакции с бензальдегидом были исследованы отдельные гидроксипролинсодержащие индукторы 4-гидрокси-2-[(метоксифенил)карбамоил]пирролидинов с оксиметильной группой в *орто*-, *пара*- и *мета*-положениях в солевой форме.

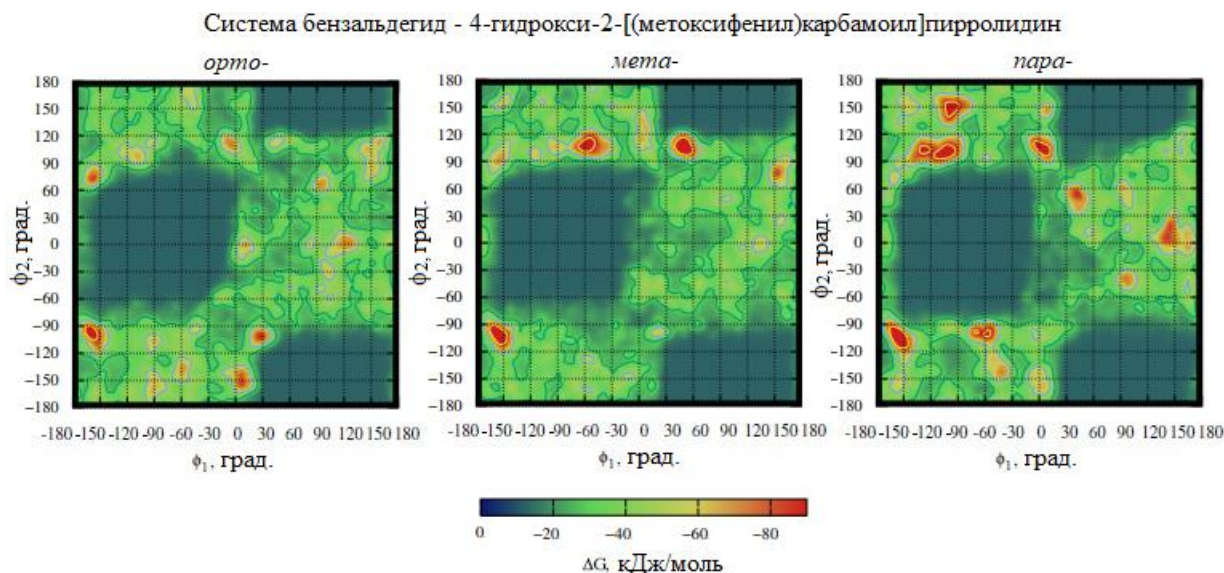


Рисунок 3.45 – Энергетические карты МТД сближения молекул бензальдегида с хиральными индукторами *o*-НР-О1-Н⁺, *m*-НР-О1-Н⁺, *p*-НР-О1-Н⁺

Для системы с хиральным индуктором *o*-НР-О1-Н⁺ основные кластеры в энергетических минимумах включают состояния с формированием водородных связей $\text{C}=\text{O}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{НО}_{(\text{поданд})}$, $\text{C}=\text{O}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{H}_2\text{N}_{(\text{поданд})}$. В целом, сближение бензальдегида происходит, в основном, с гидроксипролиновым фрагментом (рисунок 3.46а). В системе с хиральным индуктором *m*-НР-О1-Н⁺ основные кластеры в энергетических минимумах включают состояния со сближением бензальдегида и амидной группы (рисунок 3.46б). В случае системы со сближением бензальдегида с хиральным индуктором *p*-НР-О1-Н⁺ кластеры характеризуется, в основном, подходом бензальдегида со стороны бензольного кольца и амино-группы хирального индуктора (рисунок 3.46в). Кроме того, для *o*-НР-О1-Н⁺, *m*-НР-О1-Н⁺, *p*-НР-О1-Н⁺ характерно наличие довольно большого числа состояний в энергетических минимумах, где между структурой *o*-НР-О1-Н⁺, *m*-НР-О1-Н⁺, *p*-НР-О1-Н⁺ и бензальдегидом есть молекулы мочевины (например, рисунок 3.46в).

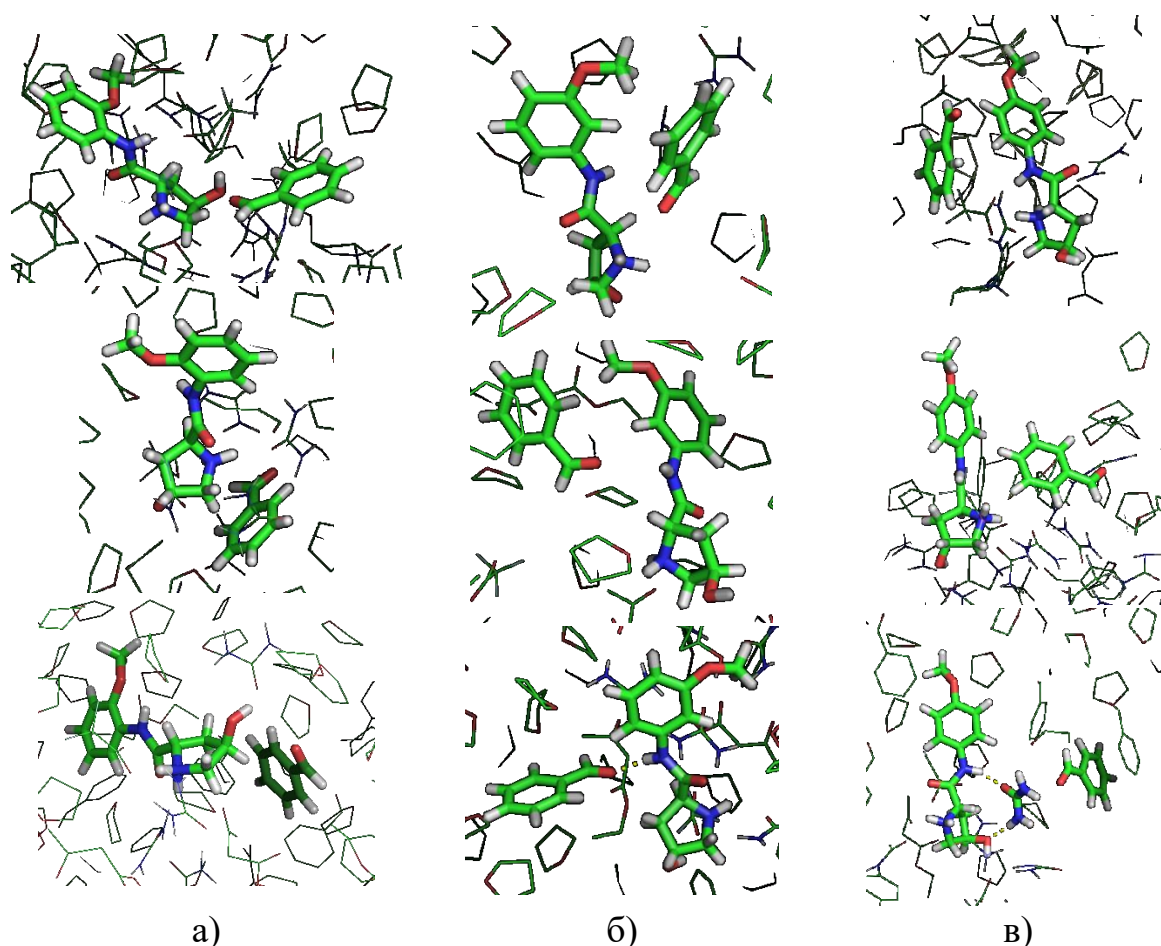


Рисунок 3.46 – Основные кластеры в энергетических минимумах сближения бензальдегида с а) *o*-HP-O1-H⁺; б) *m*-HP-O1-H⁺; в) *p*-HP-O1-H⁺

Сравнение результатов моделирования систем с индукторами 4-гидрокси-2-[(метоксифенил)карбамоил]пирролидинов *o*-HP-O1-H⁺, *m*-HP-O1-H⁺, *p*-HP-O1-H⁺, с экспериментальными данными показывает воспроизведение тренда при смене положения оксиметильного заместителя, однако, результаты моделирования занижены по сравнению с экспериментом (рисунок 3.47).

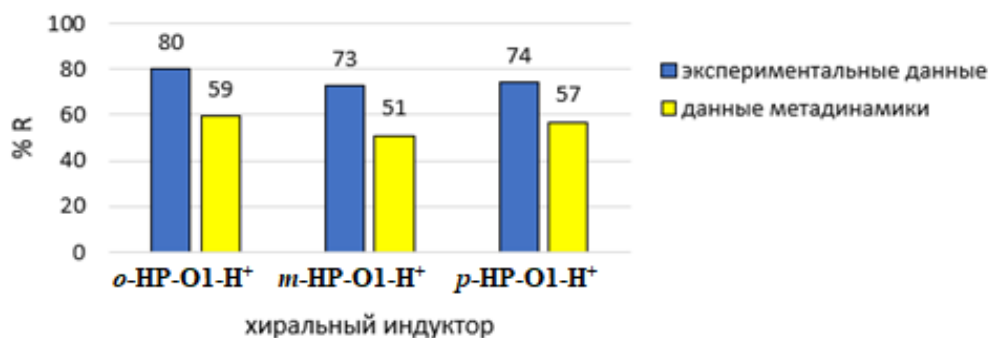


Рисунок 3.47 – Сравнение расчетных данных с экспериментальными в серии с разным положением оксиметильной группы

Рассмотрим эффект от переноса протона на трифторацетат-анион на примере гидроксипролинариламидной терминальной группы поданда с *орто*-замещением ***o*-HP-O1-H⁺**. Можно сравнить 2 случая:

- 1) система с хиральным индуктором ***o*-HP-O1-H⁺** с NH₂⁺ группой в гидроксипролиновом кольце и наличием противоионов CF₃COO⁻;
- 2) система с хиральным индуктором ***o*-HP-O1-H⁺** с NH группой в гидроксипролиновом кольце и трифторуксусная кислота CF₃COOH.

МТД дает следующие результаты. Вклад в расщепление *pro-S* : *pro-R* = 54 : 46. При переносе протона на кислоту в сравнении с картой для системы, где протон находится на гидроксипролиновом фрагменте поданда значения энергии уменьшаются (по модулю), минимумы становятся менее глубокими. Также можно отметить, что предпочтительный подход характеризуется большими значениями углов ϕ_1 и ϕ_2 .

Основные кластеры в энергетических минимумах характеризуются сближением бензальдегида с гидроксипролиновым фрагментом со стороны OH-группы, взаимодействием C=O_(ветка поданда)...C^{δ+}_(бензальдегид) или параллельным расположением бензольного кольца и гидроксипролинового фрагмента.

В системе с перенесенным протоном конформационная подвижность молекулы выше, она не фиксируется в определенных конформационных состояниях, в отличие от систем с протоном на азоте гидроксипролинового фрагмента. Для системы с перенесенным протоном в энергетических минимумах представлены состояния, в основном, с небольшими положительными и отрицательными значениями угла, в противоположность системе с протоном на гидроксипролиновом фрагменте ***o*-HP-O1-H⁺**.

Другое расположение энергетических минимумов видно и на энергетических картах в координатах обобщенных переменных (рисунок 3.48а), характеризующих подход бензальдегида с разных его энантиотопных сторон. Таким образом, угол N_aCCN_p определяет энергетические минимумы подхода бензальдегида. Структурно это объясняется тем, что большие значения угла

N_aCCN_p делают энергетически выгодным подход бензальдегида со стороны ОН-группы и группы NH_2^+ , так как они находятся в противоположной стороне от амидной группы и доступны для взаимодействия. Большой разброс значения угла N_aCCN_p характеризует большую конформационную подвижность этого фрагмента. Наряду с низкоэнергетическими состояниями подхода бензальдегида со стороны ОН-группы становится выгодным подход со стороны кислорода карбониламидного фрагмента при малом значении угла N_aCCN_p .

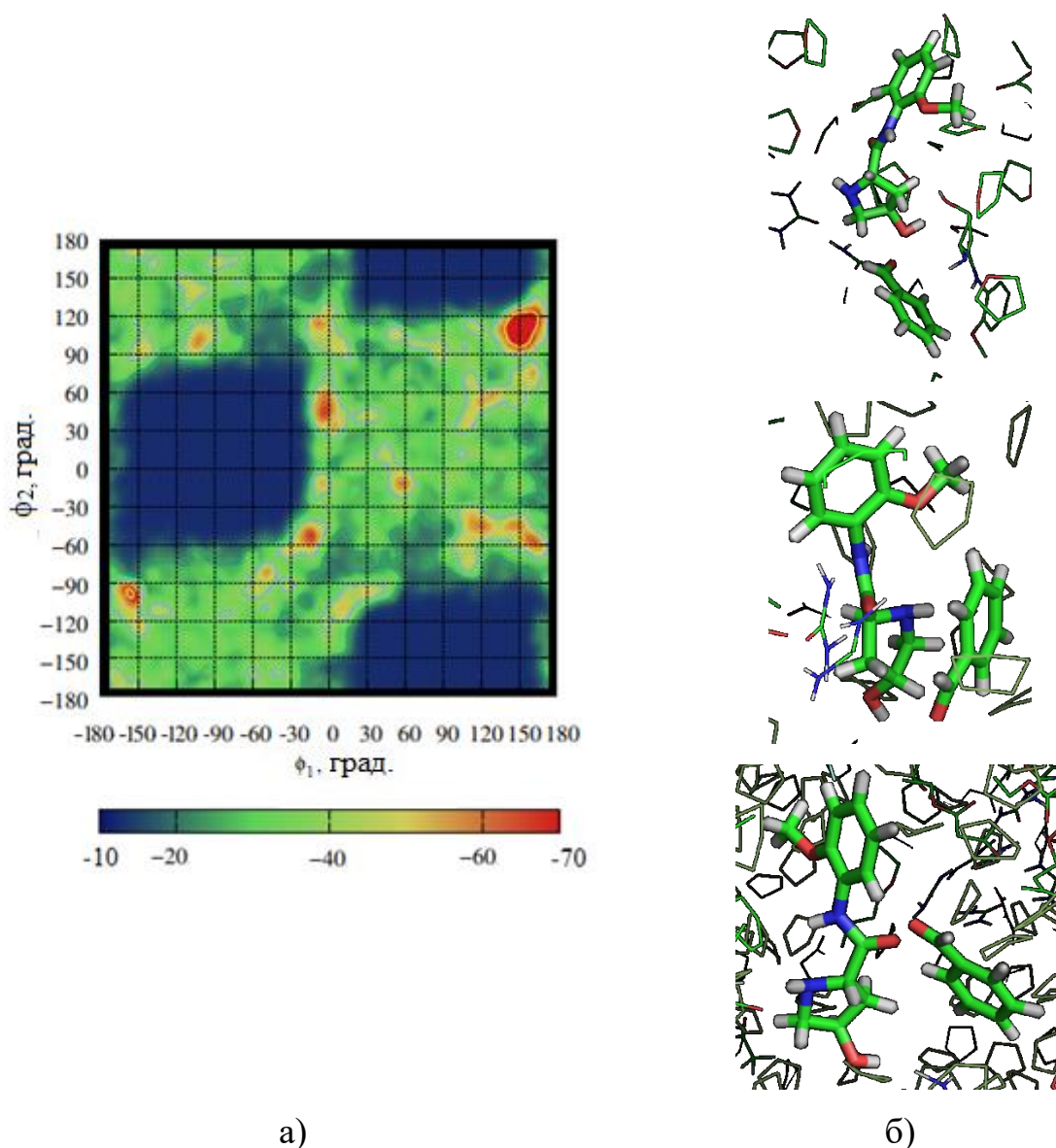


Рисунок 3.48 – а) Энергетическая карта МТД сближения бензальдегида с хиральным индуктором *o*-**HP-O1-H**⁺ с перенесенным протоном; б) основные кластеры в энергетических минимумах

С точки зрения возможного механизма реакции, если происходит перенос протона на кислоту, то в полученном основном состоянии, молекула становится намного более конформационно подвижной, что в данном случае повышает долю *pro-S* состояний с 59 : 41 до 65 : 35, так как они становятся более доступными.

3.5 Анализ нековалентных связей в предреакционных комплексах гидроксипролинового индуктора и бензальдегида

В ходе протекания реакции между подандом и бензальдегидом одним из наиболее вероятных предреакционных состояний может быть комплекс с несколькими водородными связями (рисунок 3.49), т. к. в этом случае трифторацетат анион может акцептировать протон, и тогда NH-фрагмент гидроксипролинового цикла становится более нуклеофильным, что повышает его реакционную способность на стадии нуклеофильного присоединения по связи C=O бензальдегида. В то же время при наличии Н-связей 1 и 2 происходит стабилизация состояния, что повышает стереоселективность реакции.

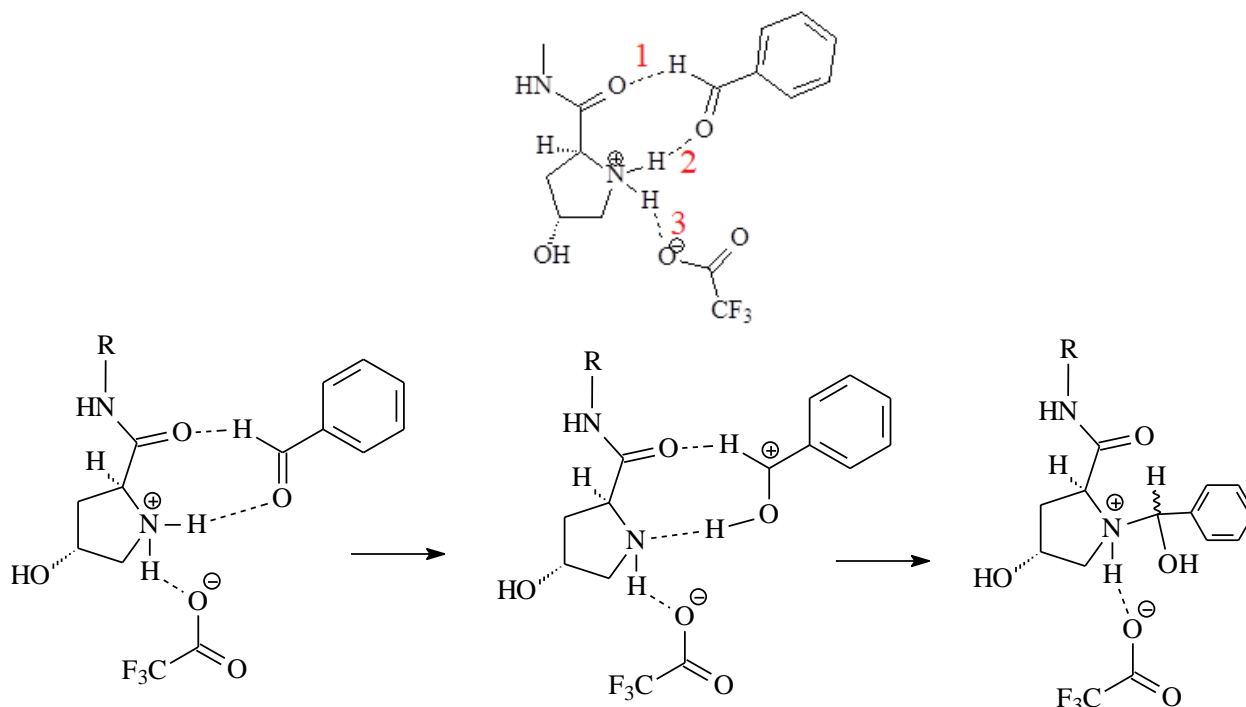


Рисунок 3.49 – Межмолекулярные Н-связи в предреакционных комплексах на стадии взаимодействия бензальдегида с гидроксипролиновым хиральным индуктором

Поиск таких состояний среди данных МТД осуществлялся через условие одновременного наличия двух Н-связей (1 и 2) между гидроксипролиновым кольцом поданда и бензальдегидом. Также дополнительно рассматривалось положение остатка трифторуксусной кислоты (Н-связь 3 на рисунке 3.49). Результаты анализа встречаемости Н-связей исходя из геометрических параметров представлены в приложении В.

Н-связь 1 $\text{CH}_{(\text{бензальдегид})}\dots\text{O}=\text{C}_{(\text{ветка поданда})}$ во всех случаях встречается достаточно редко и является нестабильной, так как в ее образовании участвует много разных молекул бензальдегида.

Н-связь 2 $\text{NH}_{(\text{ветка поданда})}\dots\text{O}=\text{C}_{(\text{бензальдегид})}$ более стабильна (если она образуется с определенной молекулой бензальдегида, то держится с ней определенное время). При этом стоит отметить, что этот тип связи намного более характерен для аналогов поданда с *мета*- и *пара*-замещением, чем с *орто*-замещением и крупных молекул поданда.

Н-связи 3 присутствуют в протонированных формах и более стабильны в молекулах подандов **HP-O4-2H⁺** и **HP-O2-2H⁺**, чем в соединениях **o-HP-O1-H⁺**, **m-HP-O1-H⁺**, **p-HP-O1-H⁺**.

Количество состояний, в которых одновременно присутствуют Н-связи 1 и 2 указано на рисунке 3.50а. При этом среди найденных состояний преобладают такие, где происходит связывание с двумя молекулами бензальдегида (рисунок 3.50б).

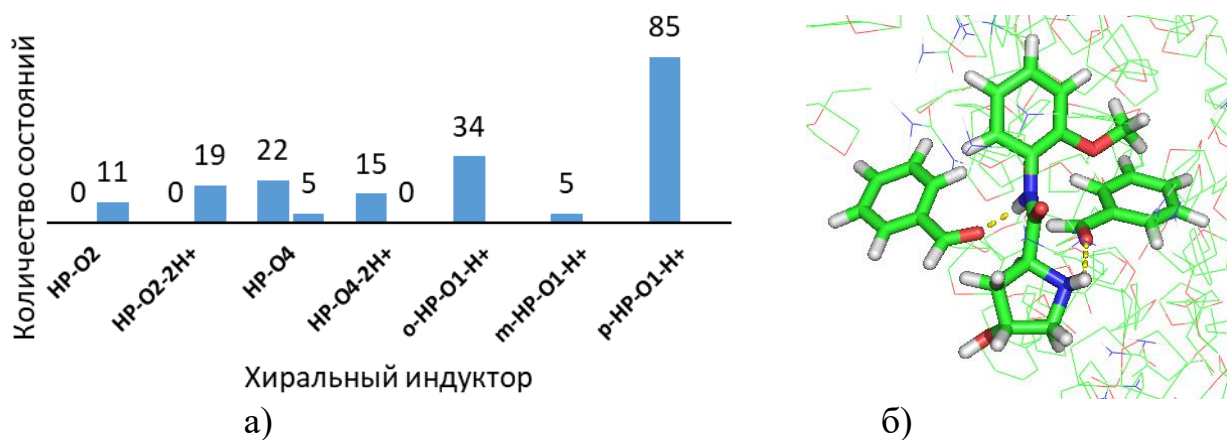


Рисунок 3.50 – а) Количество состояний с одновременным наличием

Н-связей сортов 1 и 2; б) пример состояния, когда в образовании Н-связей сортов 1 и 2 участвуют разные молекулы бензальдегида

При задании критерия, что Н-связи сорта 1 и 2 относятся именно к 1 молекуле бензальдегида (искомые изначально состояния), находится 4 состояния для *o*-НР-О1-Н⁺, 5 состояний для *m*-НР-О1-Н⁺, 7 состояний для *p*-НР-О1-Н⁺. Наиболее показательные примеры приведены на рисунке 3.51.

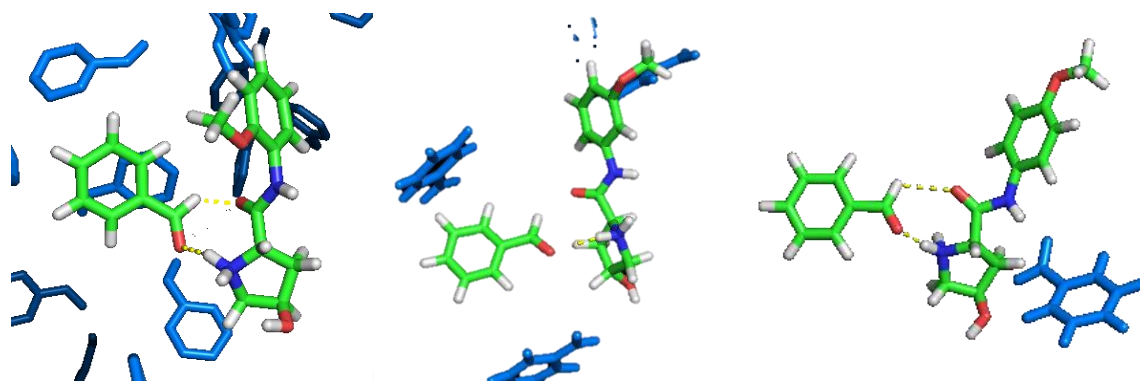


Рисунок 3.51 – Примеры найденных по геометрическим параметрам состояний с заданным набором Н-связей для индукторов *o*-НР-О1-Н⁺, *m*-НР-О1-Н⁺, *p*-НР-О1-Н⁺.

Выполненный квантово-топологический анализ электронной плотности для найденных комплексов индукторов с бензальдегидом и остатком трифторуксусной кислоты показал следующее. Не для всех взаимодействий Н...О, выявляемых с помощью геометрического критерия (межатомное расстояние), может подтверждаться наличие водородных связей, если их характеризовать по критерию наличия критической точки связи (3,-1) в теории Бейдера. Для сорта Н-связи 1 $\text{СОН}_{(\text{бензальдегид})}\dots\text{О}=\text{С}$ наблюдаются значения электронной плотности от 0.007 до 0.014 в критических точках связей, наибольшие значения характерны для гидроксипролинариламидных терминальных групп поданда с *пара*- типом замещения (рисунок 3.52а). Для Н-связи типа 2 $\text{СНО}_{(\text{бензальдегид})}\dots\text{HN}_p$ значения электронной плотности в критических точках связей (вср) выше, от 0.017 до 0.058 ат.ед., наибольшие значения характерны для гидроксипролинариламидных терминальных групп поданда с *мета*- типом замещения (рисунок 3.52б). Н-связь сорта 3 $\text{CF}_3\text{COO}^-\dots\text{HN}_p$ может быть как слабой, со значением электронной плотности в вср 0.007 ат.ед., так и достаточно сильной, со значением электронной

плотности до 0.093 ат.ед., наибольшие значения характерны для гидроксипролинариламидных терминальных групп поданда с *para*- типом замещения (рисунок 3.52в). На рисунках также видно сильное сжатие атомного бассейна водорода, что можно использовать как критерий.

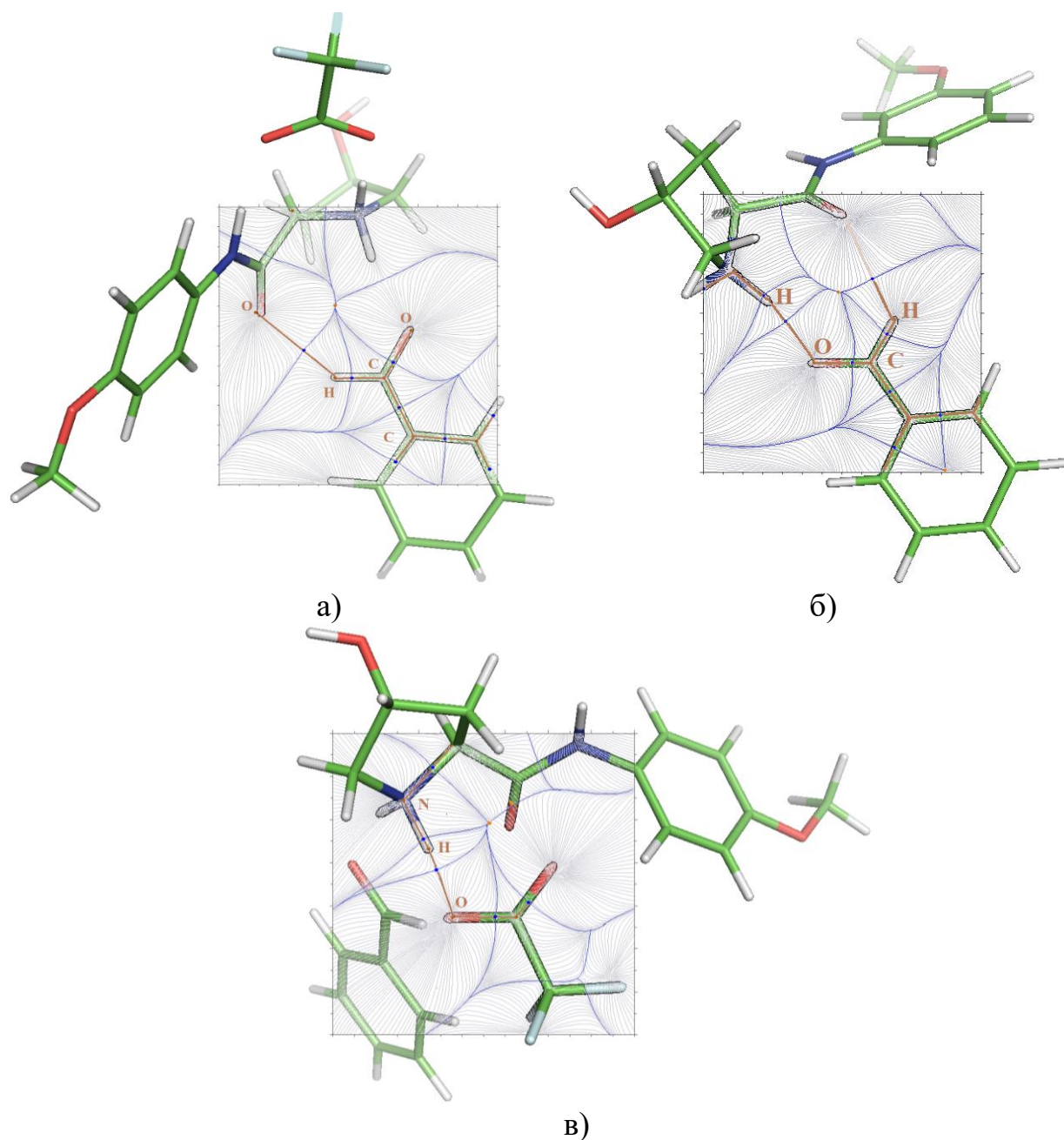


Рисунок 3.52 – Наиболее сильные Н-связи а) 1-го сорта $\text{C-H}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{O}=\text{C}$, б) 2-типа $\text{C-H}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{HN}_p$, в) 3-го сорта $\text{CF}_3\text{COO}^- \dots \text{HN}_p$. В плоскостях связей показаны градиентные линии электронной плотности и границы атомных бассейнов.

Так как наиболее сильные Н-связи по данным топологического анализа более характерны для типов замещения *para*- и *meta*-, чем *ortho*-, а лучший результат по стереоселективности дают *ortho*-замещенные хиральные индукторы, то можно сделать вывод, что сильное связывание мешает формированию стереоизомера нужной конфигурации. Кроме того, в нескольких состояниях в системах с *para*-замещенной молекулой наблюдается формирование критических точек клетки. Это возможно, когда оба атома кислорода аниона CF_3COO^- участвуют в образовании нескольких Н-связей, и таким образом, образуется несколько межмолекулярных циклов. Однако в этом случае, подвижность бензальдегида в комплексе снижается, что может создавать дополнительные стерические препятствия для стереоселективности. По рисунку 3.52 видно, что одновременное образование Н-связей сортов 1 и 2 возможно только при большом угле N_aCCN_p , что больше характерно для типов замещения *ortho*- и *meta*-, чем для *para*-.

Кроме обозначенных Н-связей сортов 1 – 3, в ряду состояний обнаруживаются слабые Н-связи других типов: $\text{CF}_3\text{COO}^- \dots \text{HN}_a$, $\text{CF}_3\text{COO}^- \dots \text{HO}_h$, $\text{CF}_3\text{COO}^- \dots \text{HC}$, $\text{CF}_3\text{COO}^- \dots \text{HCO}_{(\text{бензальдегид})}$, $\text{COH}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{O}_h$, $\text{CHO}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{HN}_a$, $\text{COH}_{(\text{бензальдегид})} \dots \text{O}_e$.

Таким образом, одного геометрического критерия, применяемого к данным метадинамики, недостаточно, для определения набора Н-связей и выявления наиболее активных комплексов хирального индуктора с бензальдегидом необходимо проводить топологический анализ электронной плотности.

3.6 Теоретическая оценка электронных характеристик и реакционной способности участников реакции Биджинелли

Оценка реакционной способности необходима как для хиральных индукторов, так и для реагентов. В реакции Биджинелли карбонильные атомы углерода присутствуют в каждом из компонентов: бензальдегиде, ацетоуксусном эфире, мочеvine (карбониламидный), хиральном гидроксипролинсодержащем индукторе (карбониламидные). Механизм реакции по каждому из возможных

путей (рисунок 3.19) предполагает наличие реакции нуклеофильного присоединения по двойной связи карбонильного соединения на одной из стадий.

По значениям электронного химического потенциала μ можно заметить, что бензальдегид демонстрирует большее по модулю значение μ . Среди хиральных индукторов наибольшим электронным химическим потенциалом обладает поданд с короткой оксиэтиленовой цепью в форме бикатиона **HP-O2-2H⁺**. Для остальных подандных структур **HP-O2**, **HP-O4**, **HP-O4-2H⁺** значение μ ниже, чем для отдельных гидроксипролиновых аналогов поданда *o*-**HP-O1-H⁺**, *m*-**HP-O1-H⁺**, *p*-**HP-O1-H⁺**.

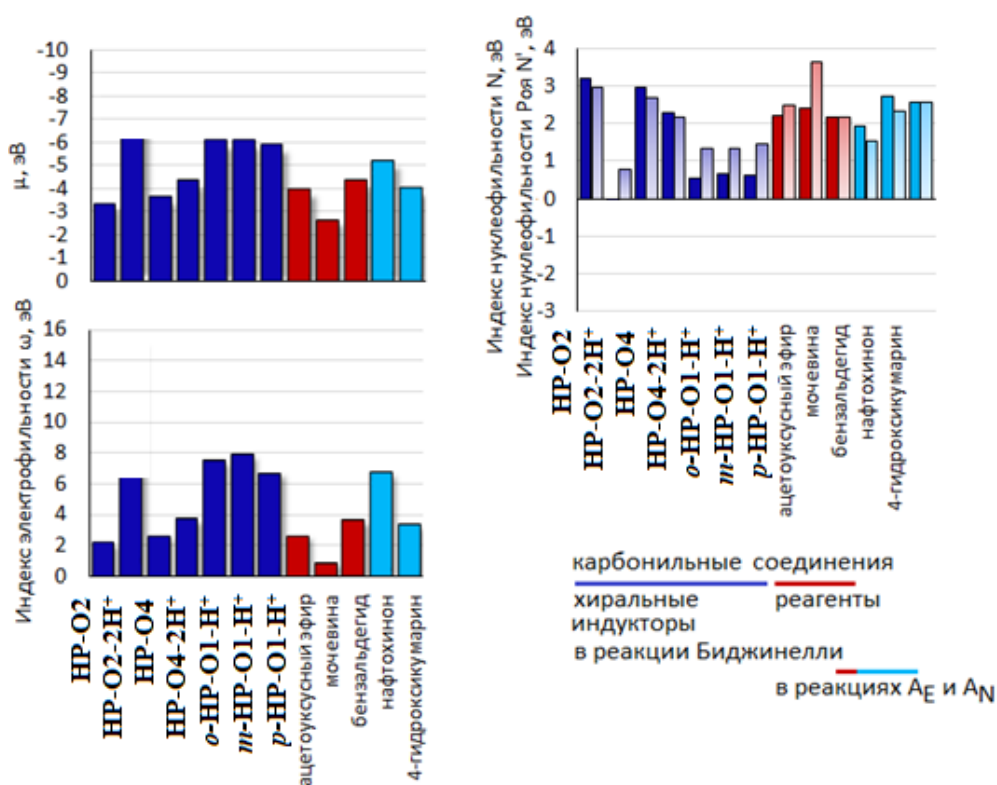


Рисунок 3.53 – Значения электронного химического потенциала μ , индекса электрофильности и индексов нуклеофильности в ряду рассматриваемых соединений

Для того, чтобы сравнить реакционную способность соединений в реакциях с электрофильными реагентами, сравним их индексы нуклеофильности N [143] и индекс нуклеофильности Роя N' [144] (рисунок 3.53). По шкале нуклеофильности [145] мочевина и поданды в основной форме являются сильными нуклеофилами.

Естественно, что поданды **НР-О2-2Н⁺**, **НР-О4-2Н⁺** и их аналоги *o*-**НР-О1-Н⁺**, *m*-**НР-О1-Н⁺**, *p*-**НР-О1-Н⁺** в катионной форме имеют значительно более низкие значения индексов нуклеофильности, однако, эта разница не такая большая для поданда с длинной оксиэтиленовой цепью **НР-О4-2Н⁺** из-за специфического расположения NH₂⁺ фрагментов «внутри» структуры, что не характерно для **НР-О2-2Н⁺** и *o*-**НР-О1-Н⁺**, *m*-**НР-О1-Н⁺**, *p*-**НР-О1-Н⁺**. Остальные карбонильные соединения являются нуклеофилами средней силы.

Согласно традиционным оценкам, для высокой вероятности электрофильной атаки, реакционные центры должны иметь высокие значения функции Фукуи f . В соединениях с двойными связями повышенные значения f , отмеченные на рисунке 3.54, наблюдаются на атомах при ней С=С, С=N и С=О, так как эти фрагменты являются благоприятными для электрофильной атаки.

Дуальный дескриптор показывает благоприятный центр электрофильной атаки, если $\Delta f < 0$. Данные области, отмеченные на рисунке 3.55, в соединениях с двойными связями пониженные значения функции располагаются на участке С=С, на атомах азота связи С=N и карбонильном кислороде.

Для сравнения электрофильной способности соединений в реакциях присоединения под действием нуклеофильных реагентов, необходимо обратить внимание на индекс электрофильности ω (рисунок 3.53). У всех изученных соединений, кроме мочевины, этот параметр больше, чем 1.5; это значит, что в соответствие со шкалой электрофильности [146] они являются достаточно сильными электрофилами. При этом, значения индекса электрофильности для разных классов веществ лежат приблизительно в одном диапазоне. Однако в каждом исследуемом классе значения сильно варьируются в зависимости от заместителей. Так, среди карбонильных соединений лучшими электрофилами являются катионные формы подандов **НР-О2-2Н⁺**, **НР-О4-2Н⁺** и их аналоги *o*-**НР-О1-Н⁺**, *m*-**НР-О1-Н⁺**, *p*-**НР-О1-Н⁺**.

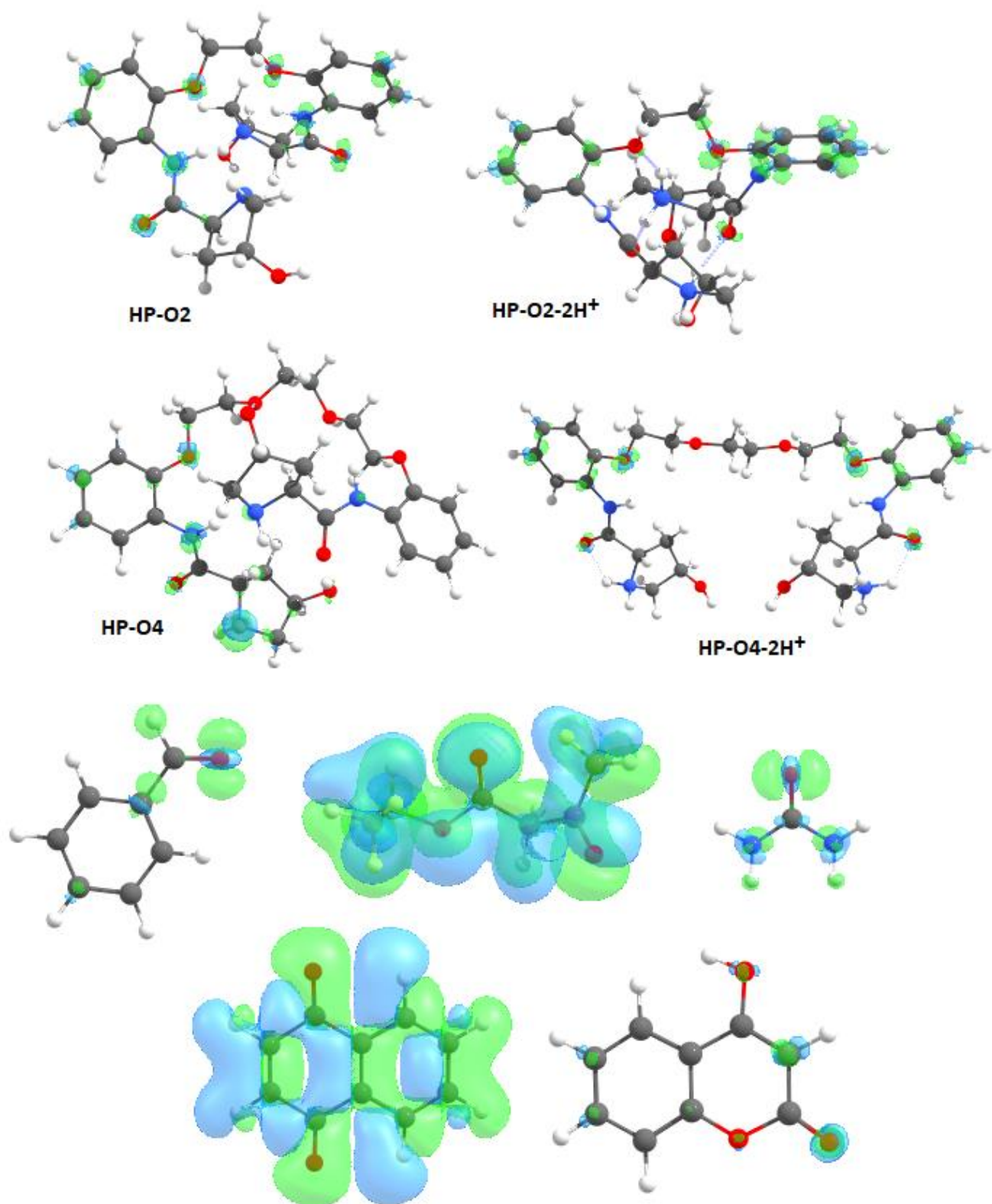


Рисунок 3.54 – Функция Фукуи f с контуром 0.005 ат. ед. для подандов **HP-O2**, **HP-O2-2H⁺**, **HP-O4**, **HP-O4-2H⁺** и 0.01 ат. ед. для бензальдегида, ацетоуксусного эфира, мочевины, нафтохинона и 4-гидроксикумарина. На картах зеленая и синяя поверхности соответствуют положительной и отрицательной областям функции f соответственно.

Области с положительным значением дуального дескриптора $\Delta f > 0$ обычно указывают благоприятный центр для нуклеофильной атаки. Данные электрофильные области, отмеченные на рисунке 3.55, они ярко выражены в карбонильных атомах углерода бензальдегида, ацетоуксусного эфира, нафтохинона.

Дуальный дескриптор показывает разницу в реакционной способности позиционных изомеров, а также между индукторами с подандной цепью и без нее. Однако, электронные эффекты не играют значительной роли в стереодифференциации по сравнению со стерическими, так как по данным дуального дескриптора, наиболее реакционноспособным является пирролидиновый атом азота в поданде **HP-O4**, по сравнению с другими хиральными индукторами, в то же время он дает самое низкое расщепление по экспериментальным данным.

Таким образом, реакционная способность рассмотренных молекул карбонильных соединений может быть описана с помощью таких дескрипторов, как индексы нуклеофильности, индекс электрофильности, электронный химический потенциал, функции Фукуи.

По значениям ИРС компонентов реакции Биджинелли видно, что бензальдегид и ацетоуксусный эфир являются более электрофильными, и могут подвергаться нуклеофильной атаке хиральных индукторов. Эти данные можно сопоставить с экспериментальными выходами продуктов, так как были проведены эксперименты по взаимодействию хиральных индукторов **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺** с каждым из реагентов (бензальдегидом, ацетоуксусным эфиром и мочевиной). Методами ЯМР ¹H и ESI-MS было установлено, что мочевина не взаимодействует с **HP-O4** и **HP-O4-2H⁺**; **HP-O4** реагирует с ацетоуксусным эфиром с образованием енаминового интермедиата **C**, а **HP-O4-2H⁺** – нет; и **HP-O4**, и **HP-O4-2H⁺** прореагировали с бензальдегидом.

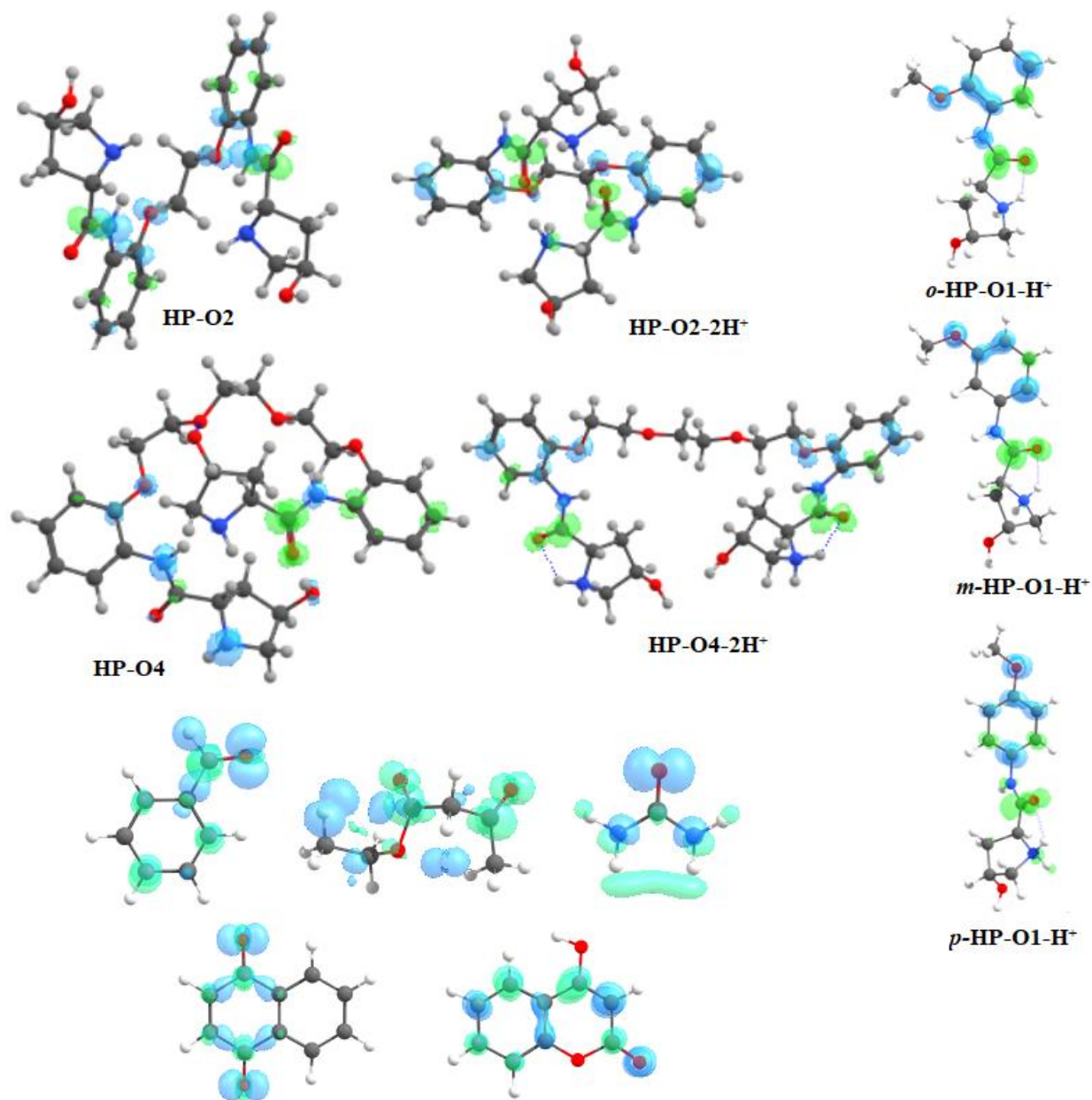


Рисунок 3.55 – Дуальный дескриптор Δf с контуром 0.007 ат. ед. На картах зеленая и синяя изоповерхности соответствуют положительной и отрицательной области функции Δf соответственно.

В то же время можно сделать вывод, что 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе диссертационной работы были получены следующие выводы.

1. Установлено, что для гидроксипролинсодержащих подандов характерно подковообразное конформационное строение, что подтверждается экспериментальными спектрами ^1H 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. List B. et al. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. Vol. 122, № 10. P. 2395–2396.
2. Ahrendt K.A. et al. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels - Alder Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. Vol. 122, № 17. P. 4243–4244.
3. Zhang P. et al. Strong and Confined Acids Catalyze Asymmetric Intramolecular Hydroarylations of Unactivated Olefins with Indoles // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143, № 2. P. 675–680.
4. Parasram M. et al. Photoinduced Formation of Hybrid Aryl Pd-Radical Species Capable of 1,5-HAT: Selective Catalytic Oxidation of Silyl Ethers into Silyl Enol Ethers // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. Vol. 138, № 20. P. 6340–6343.
5. Ritu et al. Photocatalyzed Dehydrogenation of Aliphatic N-Heterocycles Releasing Dihydrogen // *ACS Catal.* 2022. Vol. 12, № 16. P. 10326–10332.
6. Levina V.A. et al. Acid–Base Interaction between Transition-Metal Hydrides: Dihydrogen Bonding and Dihydrogen Evolution // *Angew. Chemie.* 2011. Vol. 123, № 6. P. 1403–1406.
7. Stasiak B., Czapik A., Kwit M. Dynamic Induction of Optical Activity in Triarylmethanols and Their Carbocations // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86, № 1. P. 643–656.
8. Azetidine-Based Stereoselective Amino Acid Synthesis // *Synfacts.* 2021. Vol. 17, № 01. P. 0108.
9. Saghyan A.S. et al. Asymmetric synthesis of enantiomerically enriched (S)- α -aminopropionic acids containing heterocyclic side chains // *Tetrahedron Asymmetry.* 2013. Vol. 24, № 4. P. 229–232.
10. Saghyan A.S. et al. Thiophenyl-substituted triazolyl-thione l-alanine: Asymmetric synthesis, aggregation and biological properties // *Amino Acids.* 2014. Vol. 46, № 10. P. 2325–2332.
11. Lynn T., Otoo B. Asymmetric Hydroboration-Oxidation of Methylstyrene. 2019. P.

- 16233.
12. Belokon' Y.N. et al. Asymmetric PTC C-alkylation mediated by TADDOL - Novel route to enantiomerically enriched α -alkyl- α -amino acids // *Tetrahedron Asymmetry*. 1998. Vol. 9, № 5. P. 851–857.
 13. Ильющенко М.К. et al. Органокаталитическая нуклеофильная активация винилирующихся агентов – DFT-исследование // *Искусственный интеллект в химии и материаловедении*. 2023. P. 98.
 14. Miertuš S., Scrocco E., Tomasi J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects // *Chem. Phys.* 1981. Vol. 55, № 1. P. 117–129.
 15. Eremin D.B., Fokin V. V. On-Water Selectivity Switch in Microdroplets in the 1,2,3-Triazole Synthesis from Bromoethenesulfonyl Fluoride // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143, № 44. P. 18374–18379.
 16. Korolyova M.A., Vigorov A.Y., Krasnov V.P. Theoretical study of the stereoselectivity in the reaction of 4-haloglutamic acid derivatives with arylamines // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71, № 6. P. 1135–1142.
 17. De-Hua Zhai, Bing-Xia Yan, Zhan-Cai Li, Zhu Lin, Qiang Li, Yan-Lan Wang, Hong-Xing Zheng C.-Q.Z. The stereoselective conversion of epimerized alkoxy phosphine–borane to P,C, axial-stereogenic tertiary phosphine via cleavage of P–O bond // *Org. Biomol. Chem.* 2022. Vol. 20, № 23. P. 2615–2620.
 18. Quintela-Varela H. et al. Bioinspired Synthesis of (–)-PF-1018 // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2020. Vol. 59, № 13. P. 5263–5267.
 19. Ghosh I. et al. General cross-coupling reactions with adaptive dynamic homogeneous catalysis // *Nature*. Springer US, 2023. Vol. 619, № 7968. P. 87–93.
 20. Kamat V., Reddy D.S., Kumar A. Catalytic role in Biginelli reaction: Synthesis and biological property studies of 2-oxo/thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2023. Vol. 356, № 6.
 21. Yao B.J. et al. Sulfonic Acid and Ionic Liquid Functionalized Covalent Organic Framework for Efficient Catalysis of the Biginelli Reaction // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86, № 3. P. 3024–3032.

22. Folkers K., Johnson T.B. Researches on Pyrimidines. CXXXI. The Reduction of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines // *J. Am. Chem. Soc.* 1933. Vol. 55, № 3. P. 1140–1147.
23. Sweet F., Fissekis J.D. On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 95, № 26. P. 8741–8749.
24. Kappe C.O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-acyliminium ion intermediate // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62, № 21. P. 7201–7204.
25. Kappe C.O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog // *Acc. Chem. Res.* 2000. Vol. 33, № 12. P. 879–888.
26. Nowak G., Fic G. The application of the CSB to the prediction of single step reactions and reaction pathways // *Cent. Eur. J. Chem.* 2004. Vol. 2, № 4. P. 598–616.
27. Bendi A. et al. Precision in stereochemistry: the integral role of catalytic asymmetric Biginelli reaction in crafting enantiomerically pure dihydropyrimidinones // *Mol. Divers.* Springer International Publishing, 2024. № 0123456789.
28. Suresh, Sandhu J.S. Past, present and future of the Biginelli reaction: A critical perspective // *Arkivoc.* 2012. Vol. 2012, № 1. P. 66–133.
29. Gotoh H., Hayashi Y. 6.5 C-C Bond Formation: Aldol Reaction with Non-Proline Derivatives // *Comprehensive Chirality.* Elsevier Ltd., 2012. Vol. 6. 125–156 p.
30. Allemann C. et al. Theory of asymmetric organocatalysis of aldol and related reactions: Rationalizations and predictions // *Acc. Chem. Res.* 2004. Vol. 37, № 8. P. 558–569.
31. Mase N. 6.4 C-C Bond Formation: Aldol Reaction with Proline Derivatives // *Comprehensive Chirality.* Elsevier Ltd., 2012. Vol. 6. 97–124 p.
32. Crestoni M.E. et al. Discrimination of 4-hydroxyproline diastereomers by vibrational spectroscopy of the gaseous protonated species // *J. Phys. Chem. B.* 2012. Vol. 116, № 30. P. 8771–8779.
33. Manandhar E., Wallace K.J. Host-guest chemistry of pyrene-based molecular

- receptors // *Inorganica Chim. Acta*. 2012. Vol. 381, № 1. P. 15–43.
34. Ovchinnikova I.G. et al. The first example of cascade synthesis of alkaloid-like subunit incorporated into crown ethers // *Macroheterocycles*. 2010. Vol. 3, № 2–3. P. 108–113.
 35. Gromov S.P. et al. Novel promising benzoazacrown ethers as a result of ring transformation of benzocrown ethers: Synthesis, structure, and complexation with Ca^{2+} // *European J. Org. Chem.* 2003. № 16. P. 3189–3199.
 36. Bordes A. et al. Synthesis and chelation study of a fluoroionophore and a glycopeptide based on an aza crown iminosugar structure // *Carbohydr. Res.* 2021. Vol. 501.
 37. Abramson S. et al. Polythiacrown macro- and gigantocycles with chiral diacetal cores // *European J. Org. Chem.* 2007. № 12. P. 1957–1975.
 38. Huang S., Yu H., Li Q. Supramolecular Chirality Transfer toward Chiral Aggregation: Asymmetric Hierarchical Self-Assembly // *Adv. Sci.* 2021. Vol. 8, № 8. P. 1–20.
 39. Kuznetsova V. et al. Ligand-induced chirality and optical activity in semiconductor nanocrystals: Theory and applications // *Nanophotonics*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 797–824.
 40. Li F. et al. Chiral Carbon Dots Mimicking Topoisomerase I To Mediate the Topological Rearrangement of Supercoiled DNA Enantioselectively // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2020. Vol. 59, № 27. P. 11087–11092.
 41. Филатова Е.С. Особенности реакции Биджинелли с участием СН-активных подандов. Екатеринбург, 2018. 105 p.
 42. Fedorova O. V. et al. 4-Hydroxyproline containing podands as new chiral catalysts for the asymmetric Biginelli reaction // *Mendeleev Commun. Elsevier Srl*, 2018. Vol. 28, № 4. P. 357–358.
 43. Jeffrey G.A., Saenger W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Berlin: Springer Berlin, Heidelberg, 1991. 569 p.
 44. Gellman S.H. et al. Conformation-Directing Effects of a Single Intramolecular Amide-Amide Hydrogen Bond: Variable-Temperature NMR and IR Studies on a

- Homologous Diamide Series // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. Vol. 113, № 4. P. 1164–1173.
45. Baxter N.J., Williamson M.P. Temperature dependence of ¹H chemical shifts in proteins // *J. Biomol. NMR.* 1997. Vol. 9, № 4. P. 359–369.
 46. Gómez-Castro C.Z. et al. Thermodynamic characterization of three centered hydrogen bond using o-aromatic amides, oxalamates and bis-oxalamides as model compounds // *Arkivoc.* 2008. Vol. 2008, № 5. P. 227–244.
 47. Dhanishta P. et al. Intramolecular hydrogen bond directed stable conformations of benzoyl phenyl oxalamides: Unambiguous evidence from extensive NMR studies and DFT-based computations // *RSC Adv. Royal Society of Chemistry*, 2018. Vol. 8, № 20. P. 11230–11240.
 48. Martínez-Martínez F.J. et al. Three-center intramolecular hydrogen bonding in oxamide derivatives. NMR and X-ray diffraction study // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1998. № 2. P. 401–406.
 49. Mishra S.K., Suryaprakash N. Intramolecular hydrogen bonding involving organic fluorine: NMR investigations corroborated by DFT-based theoretical calculations // *Molecules.* 2017. Vol. 22, № 3.
 50. SHIGEKI KUROKI, SHINJI ANDO, AKIRA SHOJI, TAKUO OZAKI G.A.W. HYDROGEN-BONDING EFFECT ON =N NMR CHEMICAL SHIFTS OF THE GLYCINE RESIDUE OF OLIGOPEPTIDES IN THE SOLID STATE AS STUDIED BY HIGH-RESOLUTION SOLID-STATE NMR SPECTROSCOPY // *J. Mol. Struct.* 1990. Vol. 240. P. 19–29.
 51. Ю. А. Титова, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов В.Н.Ч. 4-гидроксипролинсодержащий крауован - новый эффективный хиральный индуктор реакции Биджинелли // *Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии.* 2020. 429–431 p.
 52. Alabugin I. V. et al. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: The anomeric effect is not alone // *Chem. Soc. Rev. Royal Society of Chemistry*, 2021. Vol. 50, № 18. P. 10253–10345.
 53. Francotte E.R. Polysaccharide derivatives as unique chiral selectors for

- enantioselective chromatography // *Chimia (Aarau)*. 2017. Vol. 71, № 7–8. P. 430–450.
54. Zyryanov G. V. et al. Rational synthetic methods in creating promising (hetero)aromatic molecules and materials // *Mendeleev Commun. Elsevier Srl*, 2020. Vol. 30, № 5. P. 537–554.
55. Pal S. et al. Metal-Free, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -Promoted Oxidative $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ Difunctionalization: Synthesis of Thioaminated Naphthoquinones // *Adv. Synth. Catal.* 2021. Vol. 363, № 23. P. 5300–5309.
56. Аниндита М. Трансформации моно- и дикарбонильных соединений в реакциях с С-,N-,O-нуклеофилами в условиях механоактивации и в ионных жидкостях // *Jurnal Ilmu Pendidikan*. Екатеринбург, 2020. Vol. 7, № 2. 809–820 p.
57. Schmalzbauer M. et al. Redox-Neutral Photocatalytic C--H Carboxylation of Arenes and Styrenes with CO_2 // *Chem.* 2020. Vol. 6, № 10. P. 2658–2672.
58. Imayoshi A. et al. Enantioselective preparation of mechanically planar chiral rotaxanes by kinetic resolution strategy // *Nat. Commun. Springer US*, 2021. Vol. 12, № 1. P. 1–7.
59. Al-Sehemi A.G., Atkinson R.S., Meades C.K. Parallel kinetic resolution of racemic amines using 3-n,n-diacylaminoquinazolin-4(3h)-ones // *Chem. Commun.* 2001. Vol. 24. P. 2684–2685.
60. Mahmoodian H. et al. Asymmetric synthesis of amines: reductive amination of carbonyl compounds with reductive aminases // 17th Natl. Conf. New Res. Chem. Chem. Sci. Eng. 2022. Vol. 9, № November. P. 0–11.
61. Ramírez-Milanés E.G. et al. Positional Isomerism and Steric Effects in the Self-Assemblies of Phenylene Bis-Monothiooxalamides // *Cryst. Growth Des.* 2017. Vol. 17, № 5. P. 2513–2528.
62. Toniolo C. et al. Synthesis and conformational studies of peptides containing TOAC, a spin-labelled $\text{C}\alpha,\alpha$ -disubstituted glycine // *J. Pept. Sci.* 1995. Vol. 1, № 1. P. 45–57.
63. Kovačević M. et al. Conformational preferences and antiproliferative activity of

- peptidomimetics containing methyl 1'-aminoferrocene-1-carboxylate and turn-forming homo- and heterochiral pro-ala motifs // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 24.
64. De Marco R. et al. In-Peptide Synthesis of Imidazolidin-2-one Scaffolds, Equippable with Proteinogenic or Taggable/Linkable Side Chains, General Promoters of Unusual Secondary Structures // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84, № 9. P. 4992–5004.
65. Ressurreição A.S.M. et al. Synthesis and conformational studies of peptidomimetics containing a new bifunctional diketopiperazine scaffold acting as a β -hairpin inducer // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73, № 2. P. 652–660.
66. Kovač V. et al. Ferrocene-dipeptide conjugates derived from aminoferrocene and 1-acetyl-1'-aminoferrocene: Synthesis and conformational studies // *Tetrahedron.* 2013. Vol. 69, № 48. P. 10497–10506.
67. Semenčić M.Č. et al. Synthesis and conformational study of bioconjugates derived from 1-acetyl-1'-aminoferrocene and α -amino acids // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015. Vol. 2015, № 1. P. 112–123.
68. Kovačević M. et al. Biological Evaluation and Conformational Preferences of Ferrocene Dipeptides with Hydrophobic Amino Acids // *Inorganics.* 2023. Vol. 11, № 1. P. 1–23.
69. Cetina M. et al. Structure of heteroannularly disubstituted ferrocene derivatives containing acetamido group // *J. Mol. Struct.* 2009. Vol. 920, № 1–3. P. 134–141.
70. Martínez-Cifuentes M. et al. A study about regioisomeric hydroquinones with multiple intramolecular hydrogen bonding // *Molecules.* 2017. Vol. 22, № 4. P. 1–15.
71. Яблонский М.Д. et al. Конформационный поиск для малых органических молекул в газовой и твердой фазе с помощью алгоритма пчелиной колонии // *Искусственный интеллект в химии и материаловедении.* Москва, 2023. P. 69.
72. Vöhringer-Martinez E., Dörner C. Conformational Substrate Selection Contributes to the Enzymatic Catalytic Reaction Mechanism of Pin1 // *J. Phys. Chem. B.* 2016. Vol. 120, № 49. P. 12444–12453.

73. Saito T., Takano Y. QM/MM Molecular Dynamics Simulations Revealed Catalytic Mechanism of Urease // *J. Phys. Chem. B*. 2022. Vol. 126, № 10. P. 2087–2097.
74. Benzi C. et al. Quantum mechanical study of the conformational behavior of proline and 4R-hydroxyproline dipeptide analogues in vacuum and in aqueous solution // *J. Comput. Chem.* 2002. Vol. 23, № 3. P. 341–350.
75. Matyas Czugler, Alajos Kalman, Maria Kajtar-Peredy, Emma Kollat, Judit Kajtar, Zsuzsa Majer, Odon Farkas M.H. Reverse Turn Conformation of N-Thioacetyl Thiopropyl Glycine N'-Methylamide in the Crystal and in Solution. 1993. Vol. 49, № 30. P. 6661–6668.
76. Singh A.S., Sun S.S. Recognition, encapsulation, and selective fluorescence sensing of nitrate anion by neutral C₃-symmetric tripodal podands bearing amide functionality // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77, № 4. P. 1880–1890.
77. Senegas J.M. et al. Connecting terminal carboxylate groups in nine-coordinate lanthanide podates: Consequences on the thermodynamic, structural, electronic, and photophysical properties // *Inorg. Chem.* 2003. Vol. 42, № 15. P. 4680–4695.
78. Alonso M. et al. X-ray diffraction, solution structure, and computational studies on derivatives of (3-sec-butyl-2,3-dihydro-1H-isoquinolin-4-ylidene)acetic acid: Compounds with activity as calpain inhibitors // *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75, № 2. P. 342–352.
79. Wennberg C.L. et al. Lennard-Jones Lattice Summation in Bilayer Simulations Has Critical Effects on Surface Tension and Lipid Properties // *J. Chem. Theory Comput.* 2013. Vol. 9, № 8. P. 3527–3537.
80. Ditchfield R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism I. A gauge-invariant LCAO method for N.M.R. Chemical shifts // *Mol. Phys.* 1974. Vol. 27, № 4. P. 789–807.
81. Becke A.D. Gradient Correction. 1992. Vol. 96, № October 1991. P. 2155–2160.
82. Schmidt M.W. et al. General atomic and molecular electronic structure system // *J. Comput. Chem.* 1993. Vol. 14, № 11. P. 1347–1363.
83. Eyring H. The Activated Complex and the Absolute Rate of Chemical Reactions // *JCHEMICAL Rev.* 1935. Vol. 17, № 1. P. 65–77.

84. Fukui K. The Path of Chemical Reactions - The IRC Approach // *Acc. Chem. Res.* 1981. Vol. 14, № 12. P. 363–368.
85. Sheng X. et al. Modeling Enzymatic Enantioselectivity using Quantum Chemical Methodology // *ACS Catal.* 2020. Vol. 10, № 11. P. 6430–6449.
86. Sheveleva A.M. et al. Probing Gas Adsorption in Metal-Organic Framework ZIF-8 by EPR of Embedded Nitroxides // *J. Phys. Chem. C.* 2017. Vol. 121, № 36. P. 19880–19886.
87. Orlova T. et al. Machine learning for soft and liquid molecular materials // *Digit. Discov. Royal Society of Chemistry*, 2023. Vol. 2, № 2. P. 298–315.
88. Ensing B. et al. Metadynamics as a tool for exploring free energy landscapes of chemical reactions // *Acc. Chem. Res.* 2006. Vol. 39, № 2. P. 73–81.
89. Teng D. et al. Mechanistic Studies on the Stereoselectivity of FFAR1 Modulators // *J. Chem. Inf. Model.* 2022. Vol. 62, № 15. P. 3664–3675.
90. Mastova A. V., Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Stereoselectivity of Interaction of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug S-Ketoprofen with L/D-Tryptophan in Phospholipid Membranes // *Membranes (Basel)*. 2022. Vol. 12, № 5.
91. Riplinger C. Insights into Biomolecular Structure from Theoretical Spectroscopy // *Dissertation. Bonn*, 2011. 1–172 p.
92. Benediktsson B., Bjornsson R. QM/MM Study of the Nitrogenase MoFe Protein Resting State: Broken-Symmetry States, Protonation States, and QM Region Convergence in the FeMoco Active Site // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56, № 21. P. 13417–13429.
93. Bovi D., Narzi D., Guidoni L. Magnetic interactions in the catalyst used by nature to split water: A DFT + U multiscale study on the Mn₄CaO₅ core in photosystem II // *New J. Phys.* 2014. Vol. 16.
94. Buin A. et al. Conformational changes of trans -1,2-dichlorocyclohexane adsorbed in zeolites studied by FT-Raman spectroscopy and molecular QM/MM simulations // *J. Phys. Chem. C.* 2012. Vol. 116, № 15. P. 8608–8618.
95. Liu Z., Sun Z., Yu J.G. Investigation of dodecylammonium adsorption on mica, albite and quartz surfaces by QM/MM simulation // *Mol. Phys.* 2015. Vol. 113, №

22. P. 3423–3430.
96. Voevodin V., Eds S.S. Supercomputing. 2018.
97. Casarin M. et al. Experimental and QM/MM investigation of the hydrated silica surface reactivity // *Chem. Phys. Lett.* 2005. Vol. 405, № 4–6. P. 459–464.
98. Muzdalo A. Thermal cis → trans isomerization of azobenzenes studied by path sampling and QM/MM stochastic dynamics. Potsdam, 2017. 143 p.
99. Kazemi M., Himo F., Åqvist J. Enzyme catalysis by entropy without Circe effect // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016. Vol. 113, № 9. P. 2406–2411.
100. Allahyari Z., Oganov A.R. Coevolutionary search for optimal materials in the space of all possible compounds // *npj Comput. Mater.* Springer US, 2020. Vol. 6, № 1. P. 1–10.
101. Elizaveta E. Vaneeva, Sergey V. Lepeshkin and A.R.O. Prediction and Rationalization of Abundant C–N–H Molecules in Different Environments // *J. Phys. Chem. Lett.* 2023. Vol. 14, № 37. P. 8367–8375.
102. Zaytsev R. Development directions and evolutionary characteristics of generative-adversarial networks // *Druk. Vestn.* 2023. № 1. P. 227–232.
103. Lian Xu, Dan Nie, Bing-Mei Su, Xin-Qi Xua J.L. A chemoenzymatic strategy for the efficient synthesis of amphenicol antibiotic chloramphenicol mediated by an engineered l-threonine transaldolase with high activity and stereoselectivity // *Catal. Sci. Technol.* 2023. Vol. 13, № 3. P. 684–693.
104. Wu X. et al. Engineered Cyclohexylamine Oxidase with Improved Activity and Stereoselectivity for Asymmetric Synthesis of a Bulky Dextromethorphan Precursor and Its Analogues // *ChemCatChem.* 2022. Vol. 14, № 7. P. 1–11.
105. Hu C. et al. Development of an engineered ketoreductase with improved activity, stereoselectivity and relieved substrate inhibition for enantioselective synthesis of a key (R)- α -lipoic acid precursor // *Mol. Catal.* Elsevier B.V., 2022. Vol. 522, № March. P. 112208.
106. Trivedi V.D. et al. In-Depth Sequence-Function Characterization Reveals Multiple Pathways to Enhance Enzymatic Activity // *ACS Catal.* 2022. Vol. 12, № 4. P. 2381–2396.

107. Moskovsky A.A. et al. Database of Intermediates of Enzyme-Catalyzed Chemical Reactions ENIAD // *Russ. J. Phys. Chem. A*. 2023. Vol. 97, № 9. P. 2001–2005.
108. Na Ayudhya C., Graidist P., Tipmanee V. Stereoisomeric effects of kusunokinin isomers on CSF1R selectivity // *Eur. J. Cancer*. Elsevier Ltd, 2022. Vol. 174, № October. P. S113.
109. Volgin I. V. et al. Machine Learning with Enormous “synthetic” Data Sets: Predicting Glass Transition Temperature of Polyimides Using Graph Convolutional Neural Networks // *ACS Omega*. 2022. Vol. 7, № 48. P. 43678–43691.
110. Е.И. М. Применение технологий машинного обучения и молекулярного моделирования для идентификации потенциальных ингибиторов проникновения ВИЧ -1. Минск, 2021. 51 р.
111. Cui Q., Pal T., Xie L. Biomolecular QM/MM Simulations: What Are Some of the “burning Issues”? // *J. Phys. Chem. B*. 2021. Vol. 125, № 3. P. 689–702.
112. Bruix A. et al. First-principles-based multiscale modelling of heterogeneous catalysis // *Nat. Catal.* Springer US, 2019. Vol. 2, № 8. P. 659–670.
113. Бурнаев, Е.В., Берштейн, А.В., Вановский, В.В., Зайцев, А.А., Булкин, А.М., Игнатъев В.Ю. et al. Фундаментальные Исследования И Разработки В Области Прикладного Искусственного Интеллекта // Доклады Российской Академии Наук Математика Информатика Процессы Управления. 2022. Vol. 508. P. 19–27.
114. Шумихин А.Г., Бояршинова А.С. Применение нейросетевых динамических моделей в задаче параметрической идентификации технологического объекта в составе системы управления // *Вестник ПНИПУ*. 2015. Vol. 3. P. 21–38.
115. Tran K., Ulissi Z.W. Active learning across intermetallics to guide discovery of electrocatalysts for CO₂ reduction and H₂ evolution // *Nat. Catal.* Springer US, 2018. Vol. 1, № 9. P. 696–703.
116. Galushko A.S. et al. Time-Resolved Formation and Operation Maps of Pd Catalysts Suggest a Key Role of Single Atom Centers in Cross-Coupling // *J. Am. Chem. Soc.* 2023. Vol. 145, № 16. P. 9092–9103.
117. Eremin D.B. et al. Toward Totally Defined Nanocatalysis: Deep Learning Reveals

- the Extraordinary Activity of Single Pd/C Particles // *J. Am. Chem. Soc.* 2022. Vol. 144, № 13. P. 6071–6079.
118. Lifar M.S. et al. Relationships between synthesis conditions and TiN coating properties discovered from the data driven approach // *Thin Solid Films*. Elsevier B.V., 2023. Vol. 768, № February. P. 139725.
119. McLaughlin D. et al. Digital Twin of a Hierarchical CO₂ Electrolyzer Gas Diffusion Electrode // *Adv. Funct. Mater.* 2023. Vol. 33, № 10.
120. Bader R.F.W. *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*. Oxford Uni. Oxford, 1990.
121. Цирельсон В.Г. *Химическая связь и межмолекулярные взаимодействия: конспект лекций по квантовой химии*. Санкт-Петербург: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2004. 81 p.
122. Daura X. et al. Peptide folding: When simulation meets experiment // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 1999. Vol. 38, № 1–2. P. 236–240.
123. Martin Ester, Hans-Peter Kriegel, Jiirg Sander X.X. A Density-Based Algorithm for Discovering Clusters in Large Spatial Databases with Noise // *KDD-96 Proc.* 1996. P. 226–231.
124. Игнатов С.К. *Квантовохимическое Моделирование Атомно-Молекулярных Процессов. Учебное Пособие*. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского, 2019. 94 p.
125. Wang J. et al. Development and Testing of a General Amber Force Field // *J Comput Chem.* 2004. Vol. 25. 1157–1174 p.
126. Bayly C.I. et al. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: The RESP model // *J. Phys. Chem.* 1993. Vol. 97, № 40.
127. Liu T., Li D. On the Limited Memory BFGS Method for Large Scale Optimization // *Numer. Funct. Anal. Optim.* 2007. Vol. 28, № 7–8. P. 927–944.
128. Van Gunsteren W.F., Berendsen H.J.C. A Leap-Frog Algorithm for Stochastic Dynamics // *Mol. Simul.* 1988. Vol. 1, № 3. P. 173–185.
129. Berendsen H.J.C. et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath // *J. Chem. Phys.* 1984. Vol. 81, № 8. P. 3684–3690.

130. Bussi G., Donadio D., Parrinello M. Canonical sampling through velocity rescaling // *J. Chem. Phys.* 2007. Vol. 126, № 1.
131. Toukmaji A.Y., Board J.A. Ewald summation techniques in perspective: A survey // *Comput. Phys. Commun.* 1996. Vol. 95, № 2–3. P. 73–92.
132. Tribello G.A. et al. PLUMED 2: New feathers for an old bird // *Comput. Phys. Commun.* 2014. Vol. 185, № 2. P. 604–613.
133. Arunan E. et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011) // *Pure Appl. Chem.* 2011. Vol. 83, № 8. P. 1637–1641.
134. Domingo L.R., Ríos-Gutiérrez M., Pérez P. Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity // *Molecules.* 2016. Vol. 21, № 6.
135. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Had D.J.F. Gaussian 09, Revision C.01. Wallingford: Gaussian, Inc., 2010.
136. Lu T., Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer // *J. Comput. Chem.* 2012. Vol. 33, № 5. P. 580–592.
137. Parr R.G., Yang W. Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity // *J. Am. Chem. Soc.* 1984. Vol. 106, № 14. P. 4049–4050.
138. Cárdenas C. et al. Chemical reactivity descriptors for ambiphilic reagents: Dual descriptor, local hypersoftness, and electrostatic potential // *J. Phys. Chem. A.* 2009. Vol. 113, № 30. P. 8660–8667.
139. Firefly 8.0.0 manual.
140. Keith T.A. AIMAll (Version 19.02.13). Overland Park KS: TK Gristmill Software, 2019.
141. Poater J. et al. The calculation of electron localization and delocalization indices at the Hartree-Fock, density functional and post-Hartree-Fock levels of theory // *Theor. Chem. Acc.* 2002. Vol. 107, № 6. P. 362–371.
142. Доленко С.А. Применение методов машинного обучения для решения

- многопараметрических обратных задач // Применение технологий виртуальной реальности и смежных информационных систем в междисциплинарных задачах FIT-M 2020. Москва: Издательство “Знание-М,” 2020. P. 235–240.
143. Contreras R. et al. A theoretical study on the relationship between nucleophilicity and ionization potentials in solution phase // *J. Phys. Chem. A*. 2003. Vol. 107, № 29. P. 5588–5593.
144. Roy R.K. et al. Local softness and hardness based reactivity descriptors for predicting intra- and intermolecular reactivity sequences: Carbonyl compounds // *J. Phys. Chem. A*. 1998. Vol. 102, № 21. P. 3746–3755.
145. Jaramillo P. et al. A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials // *J. Mol. Struct. THEOCHEM*. 2008. Vol. 865, № 1–3. P. 68–72.
146. Domingo L.R. et al. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions // *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58, № 22. P. 4417–4423.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А - Построение регрессионных моделей зависимости хим. сдвига от электронных параметров

Рисунок А.1 - Структуры и идентификационные названия соединений, взятых из базы данных CSD

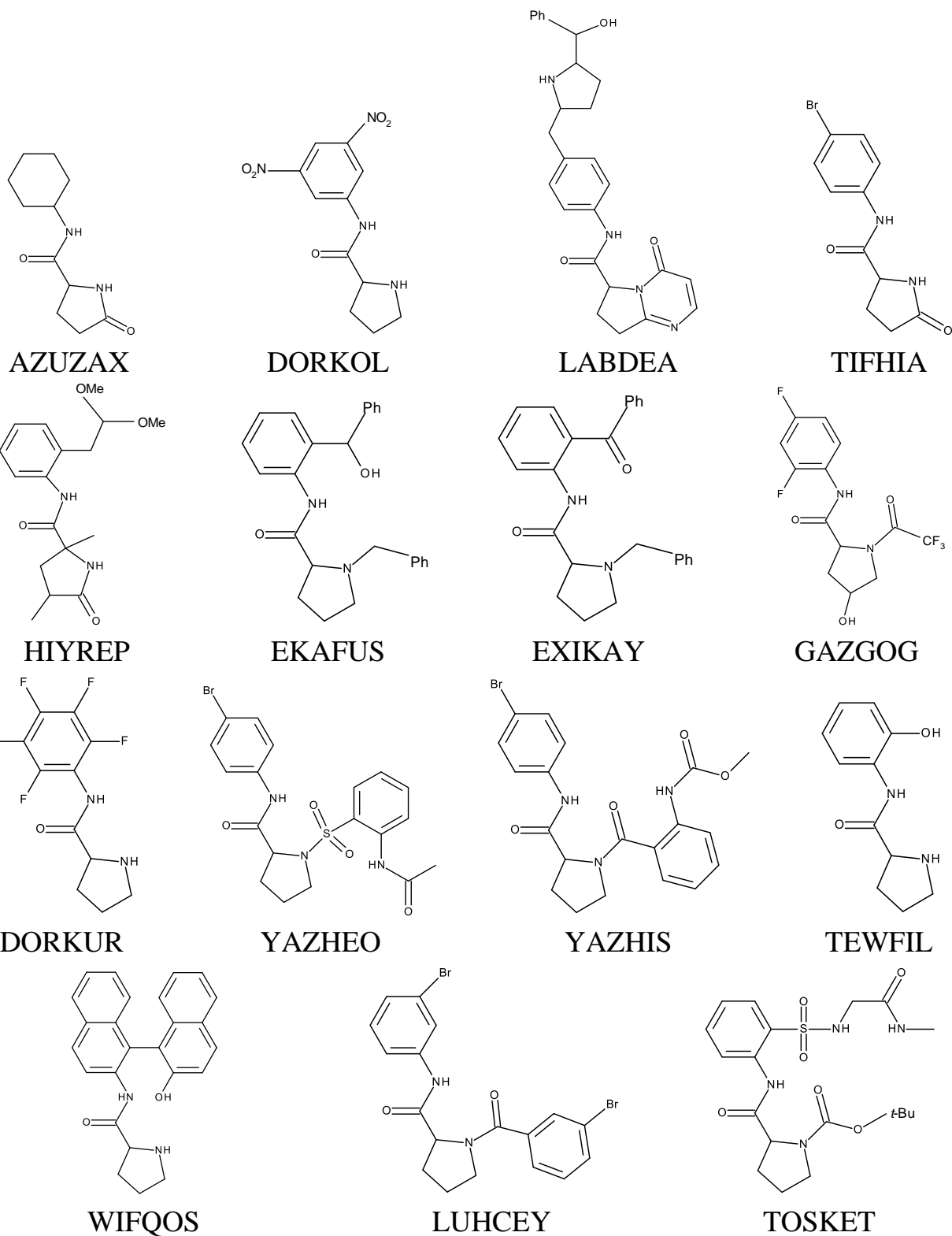


Таблица А.2 - Значения вычисленных дескрипторов

№	$\delta(\text{H})$, м.д.	$q(\text{H})$, ат.ед.	$Q(\text{H})$, ат.ед.	$\lambda(\text{H})$, число электронов	$\mu_{\text{intra}}(\text{H})$, ат.ед.	$\mu_{\text{bond}}(\text{H})$, ат.ед.	$V(\text{H})$, \AA^3
Характеристики амидных атомов водорода (H_a)							
AZUZAX	6.70	0.282	0.408	0.151	0.184	0.194	38.47
DORKOL	6.23	0.420	0.420	0.148	0.180	0.197	35.97
LABDEA	10.17	0.485	0.499	0.104	0.135	0.082	18.88
TIFHIA	6.68	0.285	0.411	0.150	0.183	0.194	38.46
HIYREP	10.45	0.378	0.488	0.105	0.144	0.163	17.68
EKAFUS	5.80	0.402	0.412	0.145	0.179	0.193	27.91
EXIKAY	6.48	0.432	0.420	0.149	0.184	0.197	39.43
GAZGOG	7.76	0.306	0.450	0.129	0.165	0.207	31.53
DORKUR	7.08	0.308	0.444	0.132	0.170	0.213	33.20
YAZHEO	7.30	0.463	0.434	0.137	0.171	0.183	28.06
	7.32	0.413	0.478	0.114	0.148	0.105	23.42
YAZHIS	11.02	0.520	0.518	0.097	0.129	0.123	19.73
	6.64	0.413	0.406	0.155	0.183	0.194	37.16
TEWFIL	8.46	0.343	0.464	0.123	0.162	0.195	30.96
WIFQOS	6.43	0.424	0.426	0.139	0.180	0.197	31.34
LUHCEY	6.15	0.412	0.414	0.152	0.183	0.195	38.34
TOSKET	10.68	0.521	0.499	0.102	0.139	0.075	16.40
	4.18	0.389	0.415	0.154	0.184	0.196	39.98
Характеристики пирролидиновых атомов водорода (H_p)							
AZUZAX	4.89	0.308	0.434	0.142	0.178	0.203	41.19
DORKOL	2.08	0.397	0.404	0.156	0.183	0.193	37.17
LABDEA	1.11	0.399	0.373	0.174	0.200	0.183	44.26
TIFHIA	4.88	0.308	0.435	0.141	0.178	0.204	41.08
HIYREP	4.99	0.432	0.426	0.145	0.182	0.201	42.35
DORKUR	2.10	0.306	0.409	0.152	0.183	0.195	40.23
TEWFIL	1.75	0.302	0.355	0.181	0.199	0.179	46.38
WIFQOS	0.76	0.384	0.377	0.173	0.197	0.184	43.83

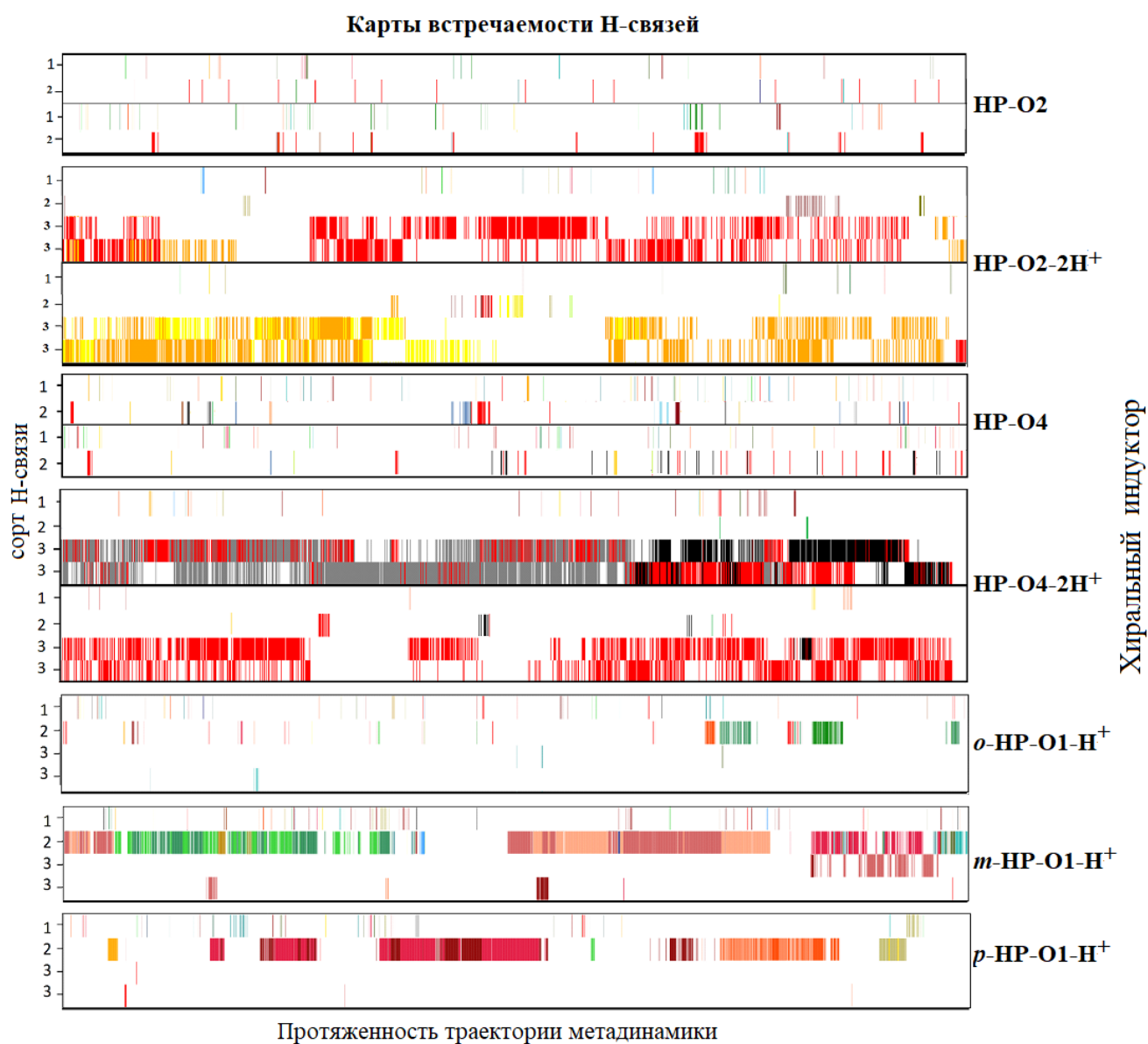
Приложение Б – Вычисленные значения ИРС

Таблица Б.1 – Глобальные ИРС для исследуемых оптимизированных равновесных структур. Все значения приведены в эВ.

Структура	$E_{ВЗМО}$	$E_{НСМО}$	A	μ	ω	N	N'
HP-O2	-5.90	-0.76	0.76	-3.33	2.15	3.22	2.96
HP-O2-2H⁺	-11.64	-6.29	6.29	-8.97	15.04	-2.52	0.79
HP-O4	-6.16	-1.08	1.08	-3.62	2.58	2.96	2.68
HP-O4-2H⁺	-6.83	-1.80	1.80	-4.32	3.71	2.29	2.16
<i>o</i>-HP-O1-H⁺	-8.57	-3.61	3.61	-6.09	7.48	0.55	1.35
<i>m</i>-HP-O1-H⁺	-8.45	-3.72	3.72	-6.08	7.83	0.68	1.33
<i>p</i>-HP-O1-H⁺	-8.52	-3.29	3.29	-5.90	6.66	0.61	1.44
ацетоуксусный эфир	-6.93	-0.91	0.91	-3.92	2.56	2.19	2.51
мочевина	-6.72	1.47	-1.47	-2.62	0.84	2.41	3.63
бензальдегид	-6.94	-1.71	1.71	-4.33	3.58	2.18	2.17
нафтохинон	-7.17	-3.17	3.17	-5.17	6.68	1.95	1.56
4-гидроксикумарин	-7.17	-3.17	3.17	-5.17	6.68	1.95	1.56
1-тозил-2-фенилазиридин	-6.55	-1.03	1.03	-3.79	2.60	2.57	2.57
2-фенилоксиран	-6.50	-0.20	0.20	-3.35	1.78	2.62	2.98
3-бензоил-2-фенилоксиран	-6.50	-1.73	1.73	-4.11	3.55	2.62	2.26
2-фенилазирин	-6.03	-0.83	0.83	-3.43	2.26	3.09	2.86
2-метил-3-фенилазирин	-6.95	-2.63	2.63	-4.79	5.32	2.18	1.79
2,3-дифенилазирин	-6.34	-1.70	1.70	-4.02	3.48	2.78	2.31
стирол	-6.31	-2.09	2.09	-4.20	4.19	2.81	2.12
нитростирол	-6.79	-1.45	1.45	-4.12	3.18	2.33	2.32
этоксиацетилстирол	-6.72	-1.40	1.40	-4.06	3.10	2.40	2.36
бензоилстирол	-6.04	-1.54	1.54	-3.79	3.19	3.08	2.47
2-(бензилиденамино)пиридин	-6.09	-1.77	1.77	-3.93	3.58	3.03	2.33
2-(бензилиденамино)бензол	-5.90	-1.55	1.55	-3.73	3.20	3.22	2.50
тетрацианоэтилен	-9.12	-4.96	4.96	-7.04	11.91	0.00	1.00

Приложение В – Выявление состояний с заданным набором Н-связей в траекториях метадинамики

Рисунок В.1 – Карты встречаемости Н-связей в траекториях метадинамики. Разные цвета на картах обозначают разные молекулы бензальдегида для Н-связей сортов 1 и 2 или разные остатки трифторуксусной кислоты для Н-связи типа 3, с которыми связывается молекула хирального индуктора; две разделенные области на картах подандов обозначают разные гидроксипролинариламидные терминальные группы подандов; Н-связям сорта 3 соответствует две строки, так как каждый из протонов NH_2^+ группы может связываться с трифторацетат-анионом. Обозначение сортов Н-связей см. на рисунке 3.49



Приложение Г – Написанные скрипты для обработки траекторий МТД

Г.1 – Вывод расстояний от молекулы хирального индуктора до каждой молекулы реагента

```
f = open('name.pdb')
a = f.readlines()
f.close()
a_BNU_C1 = list(filter(lambda x: x.count('BNU') != 0 and x.count('C1'), list(map(lambda x:
x.split(), a))))
n1p = []
n2p = []
for l in a_BNU_C1:
    l_0_n1p = str("[N1P-BNU'" + l[4] + "_C1]\n")
    l_1_n1p = str("40 " + l[1] + "\n")
    l_0_n2p = str("[N2P-BNU'" + l[4] + "_C1]\n")
    l_1_n2p = str("44 " + l[1] + "\n")
    n1p.append(l_0_n1p)
    n1p.append(l_1_n1p)
    n2p.append(l_0_n2p)
    n2p.append(l_1_n2p)
o = open('distances_N1P.ndx', 'w')
for s in n1p:
    o.write(s)
o.close()
v = open('distances_N2P.ndx', 'w')
for s in n2p:
    v.write(s)
v.close()
```

Г.2 – Вывод списка молекул реагента, наиболее сближенных с молекулой хирального индуктора, на каждом шаге МТД и списка двугранных углов

```
f_N1P = open('distances_N1P.xvg')
a_N1P = f_N1P.readlines()
f_N1P.close()
a_N1P_data = a_N1P[17:5018]
a_N1P_data_split = list(map(lambda x: x[1:59], list(map(lambda x: x.split(), a_N1P_data))))
d_N1P_min_numbers=[]
for i in a_N1P_data_split:
    d_min = min(i)
    if float(d_min) < 0.8:
        d_min_number = i.index(min(i)) + 1
    else:
        d_min_number = 0
    d_N1P_min_numbers.append(d_min_number)
p_N1P = open('distances_N1P.ndx')
bnu_ndx_N1P = p_N1P.readlines()
p_N1P.close()
distances_mins_index_N1P = []
for i in d_N1P_min_numbers:
    if i != 0:
        d_min_index_str = bnu_ndx_N1P[2*(i-1)+1]
        d_min_atom = int(d_min_index_str[4:8])
    else:
        d_min_index_str = 0
        d_min_atom = 0
    distances_mins_index_N1P.append(d_min_atom)
N1P_phi1 = list(map(lambda x: "65 63 40 " + str(x) + "\n", distances_mins_index_N1P))
unique_N1P_phi1 = list(set(N1P_phi1))
unique_N1P_phi1.insert(0, '[dihedrals]\n')
unique_N1P_phi1.remove("65 63 40 0\n")
o_phi1 = open('dihedrals_N1P_phi1.ndx', 'w')
for s in unique_N1P_phi1:
    o_phi1.write(s)
o_phi1.close()
n_phi1 = open('dihedrals_N1P_phi1_index.ndx', 'w')
```

```

for s in N1P_phi1:
    n_phi1.write(s)
n_phi1.close()
m_phi1 = open('dihedrals_N1P_phi1_index_unique.ndx', 'w')
for s in unique_N1P_phi1:
    m_phi1.write(s)
m_phi1.close()

```

Г.3 – Вывод значений двугранных углов, определяющих конфигурацию предреакционных комплексов

```

f = open('dihedrals_N1P_phi1.xvg')
a = f.readlines()
f.close()
a_data = a[17:5019]
a_data_split = list(map(lambda x: x[2:58], list(map(lambda x: x.split(), a_data))))
a_data_split_0 = []
for x in a_data_split:
    x.append(0)
    a_data_split_0.append(x)
d = open('dihedrals_N1P_phi1_index.ndx')
b = d.readlines()
d.close()
d_u = open('dihedrals_N1P_phi1_index_unique.ndx')
c = d_u.readlines()
c.remove('[dihedrals]\n')
c.append('65 63 40 0\n')
d_u.close()
al = []
al_x = []
for dihedral in b:
    dihedral_index = int(c.index(dihedral))
    al.append(dihedral_index)
for n in range(0, len(al)):
    x = a_data_split_0[n]
    al_x.append(x[al[n]])
al_x_str = list(map(lambda x: str(x) + "\n", al_x))
o = open('N1P_phi1.dat', 'w')
for s in al_x_str:
    o.write(s)
o.close()

```

Г.4 – Скрипт для построения карт Н-связей

```

hbonds_file = open('name.txt') #Входной файл 'name.txt' был получен по аналогии команды gmx hbonds
hbonds = hbonds_file.readlines()
hbonds_file.close()
chbonds_data_split = list(map(lambda x: x[2:62], list(map(lambda x: x.split(), chbonds))))
nhbonds_file = open('name.xpm') #Входной файл 'name.xpm' был получен с помощью команды gmx hbonds
nhbonds = nhbonds_file.readlines()
nhbonds_file.close()
nhbonds_data_split = list(map(lambda x: x[2:62], list(map(lambda x: x.split(), nhbonds))))
ch = hbonds[0]
nh = hbonds[1]
n_list = []
for i in range(0, 5000): #Здесь 5000 – количество состояний в траектории метадинамики
    if ch[i+4] != ' ' and nh[i+4] != ' ':
        n = 1
    else:
        n = 0
    n_list.append(n)
print n_list
o = open('name.dat', 'w') #В выходном файле 'name.dat' выходит последовательность в 5000 позиций,
где 1 – искомое состояние, которое содержит набор связей
for s in n_list:
    o.write(str(s))
o.close()

```

Приложение Д – Расчетные хим. сдвиги протонов конформеров подандов

Таблица Д.1 - НР-О2

НР-О2										
	1D	2C	3E	4A	5B	O2_alt_1	F	G	altX	эксп
E	23.24	23.155	25.27	20.35	21.99	20.04	9.87	4.62	0.00	
H(a)	7.32	7.66	7.71	7.83	7.32	9.07	8.10	11.09	10.60	10.27
H(p)	2.10	1.93	2.01	1.86	2.11	0.78	4.88	2.31	2.01	3.13
H(h)	2.11	2.04	3.58	0.31	2.25	0.09	0.38	0.44	-0.15	4.57
1'	6.74	6.75	6.63	6.81	6.77	6.75	7.39	7.42	6.75	7.10
2'	7.00	6.99	7.00	7.12	6.99	7.03	7.17	7.26	7.04	6.93
3'	7.07	7.10	7.08	7.14	7.05	7.15	7.21	7.33	7.11	7.04
4'	9.13	9.15	9.09	9.06	9.11	9.14	8.92	9.12	9.15	8.23
2	4.70	4.10	4.21	3.41	4.81	3.83	3.39	4.26	3.98	3.79
3	1.39	1.27	2.03	2.26	1.41	1.84	2.29	2.28	2.13	1.96
3	1.23	1.27	1.33	1.66	1.21	1.44	1.35	1.80	1.79	1.53
4	4.26	4.29	4.35	4.50	4.28	4.32	4.44	4.39	4.17	3.92
5	3.18	3.25	3.30	3.54	3.18	3.28	2.90	2.90	2.77	2.39
5	3.04	3.02	3.05	2.66	3.04	2.62	2.67	2.85	2.51	2.25
OCH2	4.26	4.30	4.14	4.44	4.24	4.32	4.38	4.54	4.36	4.41
OCH2	4.42	4.23	4.18	4.08	4.44	4.21	4.32	4.22	4.12	4.41
H(a)	7.93	8.25	6.43	7.47	7.98	10.37	8.56	11.09	10.56	10.27
H(p)	3.44	3.72	3.56	2.41	3.37	2.12	2.85	2.32	2.05	3.13
H(h)	-0.14	-0.22	0.06	3.85	0.01	-0.29	0.58	0.44	-0.27	4.57
1'	6.88	6.66	7.38	6.73	6.92	6.72	6.98	7.42	6.72	7.10
2'	7.16	7.05	7.48	7.09	7.16	7.02	7.18	7.26	7.06	6.93
3'	7.09	7.13	7.24	7.23	7.09	7.11	7.15	7.33	7.16	7.04
4'	8.45	8.80	7.32	9.25	8.52	9.19	8.91	9.11	9.16	8.23
2	3.15	3.34	3.69	3.77	3.61	3.89	3.49	4.25	3.91	3.79
3	1.84	1.49	2.01	1.97	2.07	2.39	2.28	2.28	2.52	1.96
3	2.28	2.64	1.56	1.89	1.93	1.99	1.78	1.80	1.77	1.53
4	4.35	4.33	4.49	4.10	4.49	4.18	4.41	4.39	4.17	3.92
5	4.01	3.89	3.71	3.21	3.62	2.42	3.83	2.90	2.53	2.39
5	2.27	2.19	2.59	2.74	2.60	2.18	2.44	2.85	2.25	2.25
OCH2	4.25	4.90	5.24	4.33	4.24	4.36	4.97	4.53	4.38	4.41
OCH2	4.10	4.55	3.48	4.08	4.11	4.08	4.72	4.21	4.13	4.41

Таблица Д.2 - НР-2Н⁺

НР-О2-2Н ⁺							
	1A	2E	3B	4C	5D	d1	эксп
E	111.48	114.75	111.48	113.01	114.73	0.00	
H(1a)	6.67	6.73	6.67	6.77	6.74	7.86	9.81
H(1p)	9.51	9.87	9.43	10.27	9.96	9.17	9.75
H(1p)'	4.99	4.81	4.95	4.92	4.82	6.55	8.66
H(h)	2.04	1.85	2.05	2.17	1.86	1.91	5.54
1'	7.12	7.48	7.10	7.24	7.47	8.07	7.17
2'	7.99	8.16	7.99	8.11	8.16	8.84	7.22
3'	7.59	8.04	7.59	7.74	8.04	8.76	6.99
4'	7.47	7.67	7.49	7.60	7.70	8.35	7.73
2	4.98	5.12	5.03	5.19	5.13	5.38	4.60
3	2.71	2.55	2.69	2.63	2.56	3.06	2.30
3	2.07	2.26	2.04	1.98	2.27	2.51	1.86
4	4.64	4.82	4.62	4.71	4.82	5.65	4.29
5	2.67	3.60	3.14	3.45	3.59	4.16	3.29
5	3.10	3.54	2.74	3.32	3.54	4.06	3.12
OCH2	4.30	4.25	4.32	4.80	4.24	4.83	4.42
OCH2	4.25	4.11	4.25	4.02	4.10	4.76	4.42
H(1a)	6.64	7.19	6.63	7.16	7.19	7.84	9.81
H(1p)	9.56	8.91	9.53	9.95	8.96	9.12	9.75
H(1p)'	5.07	6.75	5.07	5.20	6.77	6.48	8.66
H(h)	1.89	1.75	1.88	1.74		1.91	5.54
1'	7.13	7.50	7.13	7.13	7.54	8.08	7.17
2'	7.98	8.01	7.97	8.05	7.98	8.83	7.22
3'	7.56	7.92	7.54	7.62	7.90	8.76	6.99
4'	7.43	7.45	7.42	7.50	7.49	8.34	7.73
2	4.87	4.60	4.84	4.62	4.60	5.38	4.60
3	2.43	2.38	2.43	2.42	2.36	3.06	2.30
3	2.11	1.78	2.10	1.87	1.78	2.50	1.86
4	4.65	4.87	4.64	4.85	4.87	5.65	4.29
5	2.63	3.37	3.33	3.24	3.36	4.15	3.29
5	3.33	3.32	2.58	3.14	3.31	4.06	3.12
OCH2	4.32	4.06	4.33	4.04	4.07	4.82	4.42
OCH2	4.24	4.01	4.26	4.35	4.00	4.77	4.42

Таблица Д.3 - НР-О4 первый набор

протон	3 (min)	11	20	6	10	12	2	5	4	8	14	17	1	7	9	16	19	15	18	13	экср
a2	8.22	8.09	8.09	8.07	8.24	8.24	9.40	8.20	9.15	8.32	8.73	8.11	8.87	9.21	6.55	7.73	8.48	6.86	6.90	6.46	10.29
p4	2.67	2.12	2.12	2.26	2.12	2.14	1.40	2.57	1.44	2.02	4.06	2.04	2.03	2.07	1.60	2.42	1.64	1.11	1.15	1.53	3.42
h72	1.12	7.51	7.45	2.83	0.69	6.73	0.86	0.98	0.79	0.77	0.76	0.65	0.81	1.75	3.62	2.78	5.57	0.63	0.59	0.88	4.69
1_17	6.89	6.88	6.89	7.33	6.89	7.33	6.94	7.37	7.06	6.97	7.33	6.79	7.29	8.09	7.08	7.29	6.71	6.88	6.94	6.93	6.91
2_20	7.12	7.19	7.19	7.24	7.26	7.23	7.26	7.19	7.25	7.33	7.29	7.17	7.26	7.96	7.64	7.25	7.53	7.54	7.54	7.49	8.26
3_22	7.10	7.10	7.10	7.29	7.22	7.41	7.26	7.34	7.24	7.07	7.33	7.06	7.34	8.01	7.25	7.30	7.22	7.03	7.07	7.20	6.97
4_24	8.76	8.90	8.90	8.87	8.65	8.83	8.73	8.90	8.80	8.98	8.53	8.88	8.76	9.68	7.51	8.79	7.43	7.35	7.29	7.30	7.04
2_27	3.95	3.75	3.75	4.13	4.02	4.23	4.03	3.58	4.03	3.66	3.67	3.90	3.83	5.45	3.44	3.16	4.06	4.17	4.17	3.61	3.9
3_29	2.05	1.95	1.96	2.61	2.33	2.08	2.11	2.04	2.13	1.91	1.82	2.02	1.89	2.97	2.66	1.43	1.74	2.44	2.42	2.12	2.05
3_30	2.04	1.53	1.54	1.90	1.76	1.66	1.74	1.81	1.80	1.54	1.77	1.52	1.64	2.63	1.73	1.93	1.42	1.96	1.92	1.80	1.76
4_35	4.47	4.58	4.59	4.32	4.58	4.57	4.56	4.69	4.54	4.58	4.55	4.58	4.61	5.24	4.75	3.99	4.13	4.57	4.56	4.66	4.18
5_32	3.30	3.64	3.65	3.19	3.68	3.47	3.66	3.87	3.55	3.61	3.60	3.53	3.65	4.24	3.51	3.21	3.55	3.65	3.60	3.73	2.87
5_33	2.65	2.82	2.82	3.00	2.86	2.97	2.80	2.76	2.74	2.85	2.65	2.82	2.83	3.72	2.46	2.79	2.64	3.22	3.14	2.75	2.77
CH2_10	4.55	4.09	4.08	3.98	4.57	3.94	4.38	4.94	5.21	4.65	4.53	4.02	4.58	5.26	3.88	3.99	4.21	3.89	3.91	3.80	4.15
CH2_11	4.66	4.12	4.12	4.24	4.62	3.97	3.75	3.87	4.02	4.14	4.31	4.21	4.15	4.24	4.44	4.06	2.78	4.11	4.09	4.27	4.15
CH2_13	3.43	3.80	3.80	3.50	3.90	3.90	3.61	3.86	4.18	3.72	3.29	3.94	3.81	4.33	4.12	3.29	3.73	3.93	3.93	3.97	3.8
CH2_14	3.55	3.99	3.97	3.94	3.55	3.77	4.51	3.46	3.55	4.06	3.40	3.83	3.45	5.07	3.59	4.20	3.48	3.75	3.78	3.73	3.8
CH2_37	2.93	3.53	3.52	3.84	3.44	4.04	3.41	4.17	4.54	3.71	3.80	3.93	4.14	4.32	3.24	3.77	4.12	3.53	3.53	3.56	3.69
CH2_38	3.83	3.93	3.95	3.20	3.59	3.52	4.00	3.62	3.76	3.94	3.48	3.72	3.71	4.86	4.04	3.72	3.44	3.95	3.90	3.88	3.69
a_6	8.67	6.30	6.30	8.47	7.85	6.32	7.38	8.44	8.47	8.17	7.98	8.09	8.02	9.99	8.28	8.64	7.76	7.97	7.96	7.95	10.29
p_8	2.28	2.82	2.78	1.82	2.08	2.67	2.12	1.74	1.87	2.14	2.05	1.93	1.31	2.32	1.96	1.85	2.22	2.26	2.30	2.06	3.42
h_78	6.58	5.02	4.96	4.62	3.79	1.35	3.97	6.23	3.48	0.21	2.92	0.73	3.12	5.12	0.80	0.74	1.12	0.00	-0.02	-0.04	4.69
1_67	7.40	7.20	7.26	7.27	6.90	6.94	7.41	7.22	7.34	7.34	7.39	7.03	7.29	7.42	6.91	7.35	7.31	6.90	6.91	7.06	6.91
2_65	7.26	7.48	7.52	7.25	7.15	7.61	7.12	7.13	7.27	7.26	7.21	7.16	7.20	8.02	7.17	7.33	7.06	7.19	7.20	7.13	8.26
3_63	7.34	7.37	7.36	7.19	7.06	7.14	6.97	7.24	7.25	7.29	7.38	6.96	7.28	7.82	7.10	7.36	6.39	7.11	7.09	7.19	6.97
4_61	8.98	7.42	7.40	8.87	8.83	7.44	8.55	8.79	8.71	8.94	8.58	8.95	8.81	7.90	8.99	8.75	7.91	8.84	8.82	8.77	7.04
2_41	4.14	4.04	4.01	3.73	3.84	3.95	3.91	3.68	4.61	3.99	4.06	3.62	3.55	4.49	3.72	3.59	4.14	3.80	3.83	3.85	3.9
3_57	2.02	2.35	2.34	1.75	1.85	2.19	1.94	1.95	2.04	1.94	1.95	1.81	1.15	2.83	1.87	2.09	1.84	1.58	1.61	2.02	2.05
3_68	1.54	2.01	1.99	1.75	1.45	1.82	1.50	1.54	1.62	1.41	1.60	1.53	2.41	2.99	1.57	1.84	2.08	2.13	2.15	2.23	1.76
4_52	4.52	4.20	4.20	4.22	4.58	4.38	4.73	4.20	4.07	4.19	4.49	4.49	4.28	5.55	4.62	4.55	4.69	4.13	4.13	4.22	4.18
5_54	3.02	2.95	2.96	2.55	2.89	2.99	3.08	2.39	2.08	2.87	3.40	2.73	2.65	3.51	2.83	2.68	2.80	2.30	2.25	2.54	2.87
5_55	3.56	3.02	3.06	3.78	3.36	3.42	3.32	3.28	3.04	3.42	3.48	3.63	3.27	3.97	3.69	3.61	3.64	3.40	3.37	3.56	2.77
CH2_43	3.76	4.08	4.19	4.64	4.47	3.83	4.08	4.76	4.28	3.71	4.06	4.41	3.78	4.45	4.50	4.64	4.30	4.10	4.08	3.60	4.15
CH2_44	4.30	4.27	4.20	4.51	4.68	4.14	4.35	4.59	4.62	4.26	3.76	4.40	3.83	4.79	4.89	4.36	4.56	4.09	4.16	4.56	4.15
CH2_46	3.48	4.07	4.08	3.79	3.46	3.79	4.81	3.26	3.01	3.65	4.10	3.78	3.99	5.51	3.63	3.42	3.58	4.14	4.14	4.10	3.8
CH2_47	4.01	3.46	3.46	3.06	3.90	4.05	3.55	3.58	3.80	4.02	3.48	4.26	3.37	4.72	3.73	3.76	3.79	3.92	3.86	3.74	3.8
CH2_49	4.55	3.50	3.51	3.32	3.78	3.66	3.85	3.19	3.34	4.09	3.62	4.01	3.77	4.44	3.77	4.23	3.51	3.71	3.66	3.69	3.69
CH2_50	3.57	3.99	4.00	4.40	3.37	4.43	3.99	3.72	4.06	3.45	3.84	3.82	3.90	5.16	3.28	3.74	3.72	4.16	4.14	4.02	3.69

Таблица Д.4 - НР-О4 второй набор

		3	66	107	160	278	345	400	429	563	606	642	646	647	662	671	685	754	796	820	822	эксн	
Ha	2-H	7.72	8.09	8.36	7.97	8.48	9.17	11.01	7.26	7.85	9.02	7.75	7.65	7.53	8.41	8.69	7.90	8.04	7.97	8.12	7.69	10.29	
Hp	4-H	2.09	2.29	1.87	2.08	2.00	2.24	1.87	2.60	2.25	2.10	2.30	2.25	2.30	1.84	1.97	2.85	2.08	2.58	2.01	2.13	3.42	
Hh	72-H	2.02	1.05	2.73	0.72	3.84	4.26	2.60	4.36	1.98	4.20	2.01	1.84	1.95	4.92	0.75	1.12	0.70	0.53	0.73	2.05	4.69	
	1	17-H	6.63	6.96	6.99	6.97	7.37	7.40	6.96	7.40	7.69	7.40	6.95	6.92	6.98	7.09	7.28	6.99	6.90	7.31	6.92	6.90	6.91
	2	20-H	6.57	7.20	7.17	7.18	7.32	7.21	7.29	7.36	7.16	7.19	7.22	7.21	7.19	7.11	7.26	7.26	7.21	7.44	7.33	7.19	8.26
	3	22-H	6.77	7.09	7.14	7.11	7.46	7.34	7.16	7.34	7.15	7.36	7.12	7.10	7.13	7.24	7.24	7.22	7.09	7.17	7.15	7.16	6.97
	4	24-H	8.65	8.81	8.63	8.90	8.70	9.04	8.02	8.30	8.78	8.94	8.89	8.95	8.97	8.99	8.88	8.86	8.93	7.23	8.90	8.87	7.04
	2b	27-H	3.94	3.81	3.93	4.03	3.82	4.78	3.89	3.92	3.93	3.97	3.95	3.91	3.98	3.55	3.80	3.90	3.94	3.60	3.60	4.00	3.9
	3b	29-H	2.29	1.83	1.92	2.05	2.81	2.16	1.62	2.23	2.27	2.57	2.31	1.96	2.28	2.02	1.92	2.07	2.08	1.68	1.90	2.36	2.05
	3a	30-H	1.86	1.88	1.53	1.55	1.71	1.84	1.45	1.87	1.86	1.31	1.89	1.46	1.91	1.60	1.67	2.01	1.63	1.33	1.59	1.89	1.76
	4a	35-H	4.18	4.09	4.53	4.70	4.76	4.61	3.98	4.32	4.20	4.16	4.18	3.43	4.16	4.48	4.56	4.42	4.54	3.36	4.58	4.22	4.18
	5a	32-H	3.06	3.13	3.49	3.57	3.50	3.65	3.66	3.25	3.07	3.32	3.01	2.83	3.08	3.64	3.62	3.33	3.59	3.03	3.62	3.13	2.87
	5b	33-H	2.95	2.55	2.93	2.92	2.92	3.38	2.70	2.95	2.95	2.96	2.94	2.72	2.94	2.72	2.86	2.69	2.89	2.24	2.85	2.98	2.77
	OCH2	10-H	4.40	4.53	3.88	4.19	3.79	4.20	3.95	4.17	4.44	3.67	4.65	4.21	4.12	4.56	4.67	4.01	4.04	4.30	4.23	4.57	4.15
	OCH2	11-H	4.46	4.75	4.31	4.10	4.03	3.77	4.25	4.21	4.35	4.32	4.59	4.19	4.09	3.82	4.55	4.32	4.14	4.65	4.13	5.16	4.15
	OCH2	13-H	3.22	4.24	4.06	3.89	3.20	3.86	4.48	3.27	3.84	4.05	3.98	3.93	3.83	3.82	3.26	3.85	3.91	3.56	3.93	3.80	3.8
	OCH2	14-H	4.41	3.40	3.80	4.01	3.97	3.76	3.46	3.94	3.75	3.66	4.38	4.09	3.87	4.10	3.38	4.18	3.96	4.61	3.98	3.63	3.8
	OCH2	37-H	3.71	3.65	3.72	4.05	3.22	3.46	4.47	3.30	3.82	4.86	3.50	3.72	3.82	4.07	3.37	3.92	3.72	3.64	3.87	3.78	3.69
	OCH2	38-H	3.92	3.83	3.91	3.78	3.75	4.47	3.70	3.11	3.56	3.76	3.87	3.65	3.65	3.35	3.67	4.12	3.92	3.78	3.63	3.36	3.69
Ha	6-H	7.75	7.81	7.54	8.69	7.98	9.11	8.51	8.15	7.52	9.49	8.31	7.86	7.59	7.83	7.66	8.66	7.79	6.39	7.72	8.03	10.29	
Hp	8-H	2.20	2.29	2.19	1.87	1.65	1.88	2.47	1.86	2.30	2.14	2.09	1.80	2.15	2.21	2.26	1.99	2.26	1.92	2.21	2.12	3.42	
Hh	78-H	2.02	0.96	2.03	1.91	3.26	2.04	4.18	7.28	2.00	2.08	0.73	-0.04	1.90	2.75	2.07	6.78	2.00	1.92	2.00	2.10	4.69	
	1	67-H	6.70	6.81	6.90	7.45	6.82	6.97	7.37	7.10	7.02	6.83	7.67	6.95	7.00	6.78	7.71	7.15	6.86	7.16	7.66	6.83	6.91
	2	65-H	7.09	7.16	7.20	7.18	7.07	7.14	7.25	7.12	7.19	7.23	7.14	7.27	7.23	7.09	7.16	7.18	7.06	7.52	7.16	7.15	8.26
	3	63-H	7.15	7.12	7.12	7.43	7.06	7.14	7.38	7.03	7.17	7.17	7.05	7.16	7.17	7.09	7.16	7.16	7.19	7.14	7.09	7.15	6.97
	4	61-H	8.93	8.83	8.87	8.98	8.79	9.14	8.48	8.72	8.91	8.23	8.87	8.85	8.83	8.79	8.79	8.59	8.79	7.25	8.76	8.81	7.04
	2b	41-H	3.98	3.57	3.98	3.89	3.12	4.32	4.68	3.29	3.92	4.15	3.90	3.35	3.96	4.01	3.98	3.68	3.98	3.87	4.01	4.11	3.9
	3b	57-H	2.24	1.36	2.26	2.23	1.82	2.22	2.08	1.86	2.26	2.40	2.03	1.15	2.33	2.47	2.29	1.81	2.31	2.23	2.28	2.52	2.05
	3a	58-H	1.80	1.64	1.85	1.80	1.51	1.78	1.74	1.88	1.84	1.86	1.56	1.18	1.90	1.93	1.89	1.36	1.89	1.91	1.85	1.87	1.76
	4a	52-H	4.17	4.14	4.14	4.27	4.24	4.17	4.22	4.39	4.17	4.21	4.61	3.75	4.20	4.30	4.23	4.38	4.23	4.09	4.21	4.25	4.18
	5a	55-H	3.11	3.12	3.11	3.33	3.51	3.22	3.43	3.78	3.01	3.09	3.54	3.41	3.09	3.20	3.08	3.51	3.10	2.96	3.09	3.23	2.87
	5b	54-H	2.94	2.42	2.94	3.01	2.55	2.93	2.50	2.69	2.94	2.94	2.90	2.39	2.96	3.00	2.95	2.88	2.92	2.74	2.89	3.00	2.77
	OCH2	43-H	4.27	4.08	4.05	4.20	4.72	4.63	4.03	4.53	4.10	4.18	4.33	3.95	3.94	4.58	4.48	3.91	4.11	4.31	4.36	4.09	4.15
	OCH2	44-H	4.45	4.19	4.15	3.58	4.60	5.55	4.04	3.91	4.16	4.06	4.51	4.38	4.19	4.42	4.42	3.94	4.23	3.65	4.43	4.11	4.15
	OCH2	46-H	3.07	4.72	3.82	3.52	3.45	3.50	3.97	3.92	3.91	3.98	3.80	4.17	4.30	3.93	3.84	3.82	3.74	3.72	3.87	3.60	3.8
	OCH2	47-H	3.74	3.67	4.08	4.84	4.14	3.79	3.67	3.37	3.97	3.74	3.85	4.04	3.72	3.46	3.88	3.46	4.04	3.70	3.66	4.12	3.8
	OCH2	49-H	3.47	3.84	3.75	4.10	4.33	3.60	3.34	3.14	3.66	3.54	3.58	3.78	3.56	3.57	3.93	3.46	3.80	3.83	3.58	3.57	3.69
	OCH2	50-H	3.43	4.00	3.98	3.82	3.49	3.42	4.12	3.47	3.81	4.07	3.82	4.45	4.00	3.60	3.52	3.79	3.71	3.65	3.83	3.87	3.69

Таблица Д.5 - НР-04-2Н⁺ (первая половина конформеров)

ветка 1	Атомы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ha	32	8.32	6.61	8.32	7.27	8.43	6.75	9.72	7.03	6.80	8.08	8.16	8.73	6.54	8.34	8.38	8.30
Hp(2)	35	5.258	5.038	7.018	9.228	8.428	6.018	5.188	5.458	5.158	5.298	5.318	5.328	5.328	5.228	5.268	4.02
Hp'(1)	34	7.398	7.198	5.628	7.358	5.818	6.098	7.578	6.798	8.258	7.838	7.838	7.948	7.568	7.258	7.398	6.64
Hh	40	1.38	1.42	5.21	1.19	1.01	1.34	1.46	1.54	1.56	1.08	1.53	2.09	1.38	1.34	1.25	1.08
Hb_1	29	7.02	7.25	7.04	7.16	7.06	7.15	7.63	7.45	7.36	6.98	7.54	7.39	7.17	6.99	7.00	7.06
Hb_2	27	7.42	7.70	7.44	7.74	7.41	7.79	7.50	7.87	7.63	7.45	7.36	7.53	7.63	7.43	7.43	7.43
Hb_3	25	7.25	7.17	7.26	7.26	7.26	7.23	7.50	7.65	7.29	7.40	7.21	7.37	7.35	7.22	7.22	7.30
Hb_4	23	8.71	7.54	8.02	7.52	8.60	7.38	8.86	7.57	7.32	8.78	8.63	8.63	7.35	8.72	8.72	8.78
Hp_2	3	4.78	4.79	4.37	4.59	4.36	5.02	5.75	4.80	3.79	4.76	4.90	4.67	4.72	4.73	4.75	5.38
Hp_3(б)	19	3.21	2.71	1.80	2.30	2.24	2.49	2.80	2.63	2.41	2.58	2.71	2.62	2.58	3.09	3.01	2.17
Hp_3'(a)	20	1.78	2.46	2.88	2.02	2.02	2.29	2.14	2.35	2.29	2.20	2.07	2.33	2.24	1.86	1.85	1.88
Hp_4	14	4.09	4.90	5.31	4.77	4.59	4.86	4.89	4.91	4.91	4.79	4.74	5.13	4.92	4.17	4.20	4.72
Hp_5'(a)	16	3.42	4.54	2.35	3.39	3.21	3.37	3.59	3.57	3.50	3.42	3.49	3.83	3.40	3.51	3.45	3.39
Hp_5(б)	17	3.67	3.19	1.83	3.13	2.11	3.30	3.73	3.79	3.62	3.63	3.51	3.71	3.71	3.64	3.64	3.43
Ha	72	6.49	8.28	7.37	7.02	7.29	6.57	7.96	8.31	7.86	6.97	8.13	6.89	7.02	6.60	6.62	7.04
Hp(2)	75	9.728	5.098	5.388	5.008	5.398	6.398	5.258	8.398	5.488	9.858	5.338	8.868	3.908	9.648	9.668	5.58
Hp'(1)	74	6.688	7.188	7.178	9.568	7.258	6.538	7.638	7.018	7.778	4.458	7.758	6.808	7.078	6.738	6.888	8.51
Hh	80	0.88	0.81	1.70	1.40	1.35	1.33	1.45	2.99	1.51	1.81	1.50	1.44	0.84	0.77	0.73	1.47
Hb_1	69	7.52	7.01	7.06	7.12	7.19	7.59	6.62	7.09	7.79	7.07	7.12	7.62	7.44	7.54	7.55	7.51
Hb_2	67	7.67	7.43	7.50	7.82	7.82	7.77	7.18	7.42	7.51	7.68	7.35	7.59	7.74	7.67	7.66	7.81
Hb_3	65	7.40	7.33	7.41	7.39	7.35	7.48	7.19	7.29	7.55	7.29	7.06	7.20	7.45	7.45	7.40	7.58
Hb_4	63	7.32	8.63	7.97	7.51	7.58	7.58	8.69	8.40	8.69	7.46	8.67	7.50	7.79	7.33	7.35	7.59
Hp_2	43	4.31	4.49	4.90	4.77	4.46	5.02	4.77	5.84	4.85	4.67	4.73	4.84	4.53	4.37	4.38	4.98
Hp_3(б)	59	2.15	2.87	2.83	2.57	2.45	2.47	2.62	2.59	2.70	2.73	2.71	2.60	2.51	2.16	2.18	2.43
Hp_3'(a)	60	1.98	1.98	2.31	2.44	2.14	2.22	1.99	2.10	2.17	2.22	2.12	2.31	2.35	2.00	1.99	2.52
Hp_4	54	4.69	4.82	4.96	4.76	4.51	4.88	4.84	4.78	4.88	4.87	4.87	4.98	4.22	4.72	4.73	4.96
Hp_5(б)	56	3.43	3.70	3.67	3.44	3.37	3.59	3.50	3.31	3.68	3.41	3.58	3.53	2.83	3.46	3.47	3.75
Hp_5'(a)	57	3.38	3.65	3.63	3.69	3.01	3.52	3.49	3.30	3.31	3.70	3.53	3.51	4.84	3.39	3.37	3.64
OCH2	5	4.91	4.62	4.54	3.87	4.25	4.76	4.46	4.71	4.46	4.56	4.37	3.74	3.38	4.93	4.95	4.60
OCH2	6	4.32	4.58	4.61	4.19	4.08	3.94	3.72	3.31	4.16	4.68	4.50	4.09	4.69	4.41	4.35	3.74
OCH2	8	4.45	3.78	3.80	4.54	4.51	4.28	3.85	4.41	4.28	3.98	3.86	2.43	3.26	4.42	4.45	4.48
OCH2	9	3.69	3.84	3.29	3.65	3.85	3.44	4.05	3.54	3.34	4.07	3.90	3.43	3.72	3.66	3.66	4.00
OCH2	11	3.88	3.52	3.83	3.83	3.19	4.28	4.16	3.39	3.65	3.58	3.76	3.48	3.05	3.83	3.86	3.02
OCH2	12	4.17	3.88	3.23	4.06	3.91	3.18	3.63	4.12	4.03	4.33	3.62	3.82	2.86	4.14	4.07	4.39
OCH2	45	4.58	3.80	4.62	3.67	4.23	4.13	4.20	4.00	3.74	4.12	4.14	4.36	4.04	4.51	4.16	3.92
OCH2	46	4.10	4.57	4.60	4.57	4.23	3.75	3.74	4.21	4.44	4.12	4.18	4.33	4.96	4.07	4.24	3.76
OCH2	48	4.56	3.66	3.20	3.79	4.33	3.13	3.83	3.70	4.31	4.00	3.96	4.01	3.48	4.51	4.45	3.98
OCH2	49	3.80	4.25	4.23	4.43	3.62	4.43	4.27	4.28	3.51	3.75	3.98	3.46	4.05	3.77	3.78	3.58
OCH2	51	3.22	3.99	4.24	3.88	4.02	4.25	4.32	3.79	3.46	3.68	3.83	3.52	3.62	3.16	3.14	3.53
OCH2	52	4.18	3.58	3.76	3.18	3.75	3.66	3.48	3.85	3.90	4.23	3.69	3.31	3.43	4.20	4.13	4.01

Таблица Д.6 - НР-04-2Н⁺ (вторая половина конформеров)

	Атомы	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	33_v2	эксп
Ha	32	7.05	6.94	6.89	8.03	7.95	8.31	8.30	7.01	8.28	6.63	7.82	8.21	8.07	7.75	8.1694	9.82
Hp(2)	35	9.63	4.97	9.74	5.26	5.32	5.30	5.36	8.37	5.20	5.33	5.59	5.38	5.26	8.49	7.8564	9.72
Hp'(1)	34	6.29	7.03	6.03	7.63	7.89	7.78	7.70	7.25	7.72	7.73	9.87	7.62	7.50	4.02	5.3223	8.91
Hh	40	1.15	0.93	0.97	1.46	1.55	1.44	1.37	1.64	1.41	1.46	1.39	1.43	1.26	1.14	1.5004	5.61
Hb_1	29	7.60	7.20	7.15	7.95	7.15	6.89	7.00	7.03	7.13	7.06	7.22	7.06	7.03	7.40	7.0344	7.09
Hb_2	27	7.72	7.79	7.60	7.60	7.50	7.37	7.44	7.60	7.40	7.74	7.63	6.92	7.37	7.41	7.4134	7.17
Hb_3	25	7.62	7.42	7.22	7.79	7.33	7.31	7.33	7.23	7.37	7.34	7.35	7.22	7.32	7.49	7.2873	6.96
Hb_4	23	7.41	7.50	7.56	8.93	8.86	8.73	8.79	7.48	8.84	7.44	7.89	8.66	8.81	8.11	8.7177	7.76
Hp_2	3	4.29	4.62	4.74	4.78	4.88	4.87	4.80	4.47	4.52	4.86	4.67	4.73	4.61	3.71	4.8045	4.67
Hp_3(б)	19	2.51	1.55	2.12	2.45	2.69	2.81	2.65	2.44	2.59	2.66	2.36	2.53	2.39	1.88	2.1915	2.41
Hp_3'(a)	20	2.36	2.76	2.03	2.11	2.06	2.14	2.20	2.74	2.22	2.29	2.26	2.17	2.11	2.94	2.7128	2.02
Hp_4	14	4.52	4.64	4.77	4.93	4.85	4.88	4.94	4.92	4.56	4.95	4.95	4.85	4.92	4.72	4.9219	4.48
Hp_5'(a)	16	3.47	3.15	3.56	3.56	3.47	3.54	3.54	3.09	3.78	3.46	3.80	3.51	3.57	4.10	3.6138	3.37
Hp_5(б)	17	3.33	3.38	3.42	3.73	3.55	3.52	3.79	3.18	3.67	3.70	3.37	3.78	3.78	3.17	3.5871	3.16
Ha	72	6.99	9.64	8.00	8.62	9.41	8.31	8.22	8.34	6.69	8.26	9.70	9.06	8.04	8.25	8.1694	9.82
Hp(2)	75	5.06	5.25	5.26	7.63	5.22	5.37	5.27	5.51	8.14	7.85	5.24	8.88	8.12	5.04	7.8564	9.72
Hp'(1)	74	6.63	7.96	7.78	7.98	7.56	7.84	7.79	7.30	6.83	8.92	7.37	5.15	8.65	6.98	5.3222	8.91
Hh	80	2.01	1.38	1.57	1.14	1.43	1.47	1.30	1.43	0.75	1.35	1.51	1.56	1.71	1.58	1.5004	5.61
Hb_1	69	7.07	7.16	7.08	7.40	7.58	7.08	7.04	7.47	7.10	7.35	7.42	7.58	7.30	7.06	7.0344	7.09
Hb_2	67	7.74	7.78	7.39	7.55	7.36	7.44	7.43	7.64	7.73	7.39	7.51	7.44	7.49	7.45	7.4134	7.17
Hb_3	65	7.27	7.31	7.31	7.45	7.56	7.24	7.23	7.35	7.33	7.43	7.44	7.45	7.40	7.21	7.2873	6.96
Hb_4	63	7.44	7.46	8.83	8.60	8.69	8.75	8.70	8.01	7.37	8.60	8.53	8.16	8.38	8.42	8.7177	7.76
Hp_2	43	4.75	4.91	4.85	4.51	4.89	4.85	4.71	4.92	4.29	4.47	5.49	4.62	4.51	4.64	4.8045	4.67
Hp_3(б)	59	2.64	2.75	2.71	2.49	2.69	2.77	2.38	2.69	2.21	2.89	2.72	2.58	2.84	2.34	2.1916	2.41
Hp_3'(a)	60	2.21	2.32	2.05	2.18	2.15	2.18	2.14	2.15	1.97	2.28	2.27	2.19	2.32	1.43	2.7128	2.02
Hp_4	54	4.92	4.92	4.92	4.66	4.89	4.91	4.86	4.63	4.74	4.75	4.96	4.85	4.88	4.74	4.9219	4.48
Hp_5(б)	56	3.62	3.66	3.56	3.19	3.51	3.54	3.75	3.68	3.48	3.33	3.82	3.44	3.54	3.48	3.5871	3.16
Hp_5'(a)	57	4.25	3.55	3.50	3.51	3.57	3.56	3.55	3.09	3.40	3.52	3.68	3.49	3.64	3.65	3.6138	3.37
OCH2	5	4.22	4.16	3.93	4.78	4.27	4.12	4.09	4.06	4.94	4.28	4.39	4.40	4.34	3.45	4.1843	4.16
OCH2	6	3.68	4.18	4.44	3.72	4.25	4.00	4.32	3.84	4.14	4.02	4.17	4.19	4.49	4.09	4.2228	4.16
OCH2	8	3.52	4.46	4.31	3.86	4.02	3.98	3.77	3.47	4.63	3.88	4.18	3.69	4.32	4.26	3.6878	3.79
OCH2	9	4.14	3.27	4.40	3.61	3.98	4.64	3.97	4.01	3.75	3.90	3.70	4.46	3.52	3.65	4.1728	3.79
OCH2	11	3.37	3.55	3.81	3.91	4.09	4.09	3.46	3.10	3.44	3.40	3.93	4.50	3.29	3.76	3.7117	3.61
OCH2	12	3.86	4.16	3.89	3.31	3.91	3.85	3.78	2.56	4.24	3.91	3.63	3.43	4.08	4.08	3.8654	3.61
OCH2	45	3.83	4.01	4.66	4.53	3.70	4.03	4.57	4.21	4.29	4.64	3.33	3.75	4.63	4.24	4.1843	4.16
OCH2	46	4.84	4.30	4.34	4.10	4.30	4.48	4.64	4.53	4.04	3.93	4.51	4.60	3.96	4.71	4.2228	4.16
OCH2	48	4.17	3.63	3.69	3.77	5.03	3.79	3.89	3.42	4.01	3.56	3.47	4.12	3.54	3.79	3.6878	3.79
OCH2	49	3.93	4.03	4.05	4.38	3.72	4.04	4.02	4.17	3.96	4.38	4.03	3.83	4.38	4.14	4.1728	3.79
OCH2	51	3.65	3.18	4.09	3.88	3.97	3.60	3.39	2.90	3.98	3.53	4.33	4.40	3.48	3.31	3.7117	3.61
OCH2	52	4.08	4.05	3.77	3.11	4.13	4.09	4.37	3.59	3.73	3.89	3.92	3.77	3.90	4.30	3.8654	3.61

Приложение Е – Полный состав построенных моделей реакционных ячеек

Таблица Е.1 - Системы сближения гидроксипропилового индуктора и бензальдегида

Компонент	HP-O2, HP-O4	HP-O2-2H ⁺ , HP-O4-2H ⁺	<i>o</i> -HP-O1-H ⁺ , <i>m</i> -HP-O1-H ⁺ , <i>p</i> -HP-O1-H ⁺
Поданд	6	6	12
Ацетоуксусный эфир	60	59	59
Бензальдегид	60	59	59
Мочевина	60	59	59
ТГФ	540	533	528
CF ₃ COO ⁻	0	12	12

Таблица Е.2 - Системы сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир и бензальдегида

Компонент	HP-O2, HP-O4	HP-O2-2H ⁺ , HP-O4-2H ⁺
Поданд	5	5
Ацетоуксусный эфир	59	58
Бензальдегид	60	59
Мочевина	60	59
Аддукт поданда и ацетоуксусного эфира	1	1
ТГФ	540	533
CF ₃ COO ⁻	0	12

Таблица Е.3 - Системы сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир и N-бензилиденмочевины

Компонент	HP-O2, HP-O4	HP-O2-2H ⁺ , HP-O4-2H ⁺
Поданд	5	5
Ацетоуксусный эфир	59	58
N-бензилиденмочевина	120	118
Аддукт поданда и ацетоуксусного эфира	1	1
ТГФ	540	533
CF ₃ COO ⁻	0	12

Таблица Е.4 - Системы сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид **D** и мочевины

Компонент	HP-O2, HP-O4	HP-O2-2H⁺, HP-O4-2H⁺
Поданд	5	5
Ацетоуксусный эфир	59	58
Бензальдегид	59	58
Мочевина	60	60
Аддукт поданда, ацетоуксусного эфира и бензальдегида D	1	1
ТГФ	540	533
CF ₃ COO ⁻	0	12

Таблица Е.5 - Системы сближения аддукта поданд – ацетоуксусный эфир – бензальдегид **E** и мочевины

Компонент	HP-O2, HP-O4	HP-O2-2H⁺, HP-O4-2H⁺
Поданд	5	5
Ацетоуксусный эфир	59	58
Бензальдегид	59	58
Мочевина	60	59
Аддукт поданда, ацетоуксусного эфира и бензальдегида E	1	1
H ₂ O	0	1
ОН ⁻	1	0
ТГФ	540	533
CF ₃ COO ⁻	0	12