

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.437.03, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЮЖНО-  
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 25.09.2024 № 49

О присуждении Бородиной Ольге Сергеевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина» по специальности 1.4.4. Физическая химия принята к защите 6 июля 2024 г., протокол заседания №49 П, диссертационным советом 24.2.437.03, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76, приказ № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Бородина Ольга Сергеевна, «03» июля 1997 года рождения, в 2019 г. с отличием окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» по направлению подготовки 04.03.01 «Химия» с присвоением квалификации «Бакалавр». В 2021 г. с отличием окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» по направлению подготовки 04.04.01 «Химия» с присвоением квалификации «Магистр». В период с 2021 г. по настоящее время обучается в очной аспирантуре федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» по направлению 22.06.01 «Технологии материалов».

В настоящее время соискатель работает в должности младшего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории «Многомасштабное

моделирование многокомпонентных функциональных материалов» в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре теоретической и прикладной химии в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент Барташевич Екатерина Владимировна, профессор кафедры теоретической и прикладной химии, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)».

Официальные оппоненты:

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

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

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, в своем положительном отзыве, подписанном Петуниным Павлом Васильевичем, доцентом исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, кандидатом химических наук, Постниковым Павлом Сергеевичем, профессором исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, доктором химических наук, указала, что диссертационное исследование Бородиной О.С. направлено на исследование

теоретических аспектов механизма многокомпонентной реакции Биджинелли в присутствии 4-гидроксипролиновых подандов как катализаторов, что представляет собой крайне актуальную задачу, решение которой позволяет не только установить основные факторы, влияющие на селективность протекания реакции, но и расширить методологический аппарат для исследования сложных многокомпонентных процессов. Актуальность поставленной цели и задач исследования была в полной мере обоснована в рамках литературного обзора. Литературный обзор хорошо структурирован и описывает современные воззрения на механизмы энантиоселективных превращений, катализируемых производными пролина, методы их исследования и место теоретических изысканий в установлении путей превращения. В рамках исследования реализовано квантово-химическое моделирование взаимодействия между подандами – производными 4-гидроксипролина и субстратами реакции Биджинелли на глубоком уровне проработки вопроса. В расчетах использовались современные алгоритмы и методы расчетов, широкое использование современной методологии теоретических исследований является одной из сильных сторон диссертации. Материал представлен качественно, экспериментальная часть описана крайне подробно, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Диссертационное исследование содержит подробное обсуждение результатов, их анализ, выполненный на высоком уровне. Проведено полномасштабное теоретическое исследование механизмов процесса в рамках современного методологического аппарата теоретической физической химии. Научная новизна и практическая значимость исследований не вызывает сомнений. С одной стороны, выбран значимый объект исследований. С другой стороны, разработанный методологический аппарат ярко демонстрирует важность и актуальность современных теоретических методов для анализа и исследования механизма сложных многокомпонентных реакций. Результаты исследования рекомендуются к использованию в различных организациях науки и высшего образования. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия, а также требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ. В диссертацию включены результаты, полученные автором лично, авторский вклад в публикации составляет 37,8 стр. (2,36 п.л.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об

опубликованных соискателем ученой степени работах. Наиболее значимые научные работы соискателя по теме диссертации:

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

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

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

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

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

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

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

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1) **Хренова Мария Григорьевна**, доктор физико-математических наук, профессор РАН, профессор кафедры физической химии ФГБОУ ВО

«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Без замечаний.

2) **Волошин Владимир Петрович**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной динамики и структуры, ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН. Без замечаний.

3) **Тупикина Елена Юрьевна**, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры физической органической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». В качестве замечания отмечается необходимость более детально пояснить вопрос о выборе наиболее вероятных конформаций подандов посредством сравнения рассчитанных химических сдвигов на ядрах  $^1\text{H}$  с экспериментальными.

4) **Шишкина Анастасия Васильевна**, кандидат химических наук, заместитель директора по научной работе – начальник научного отдела филиала ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» в г. Северодвинске. Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием у оппонентов публикаций по теме диссертационного исследования, высоким уровнем компетентности в области исследований физико-химических свойств органических соединений, стереохимических особенностей и факторов, влияющих на реакционную способность, механизмы реакции синтезов пиримидинонов, и способностью определить научную новизну и практическую ценность диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием компетентных специалистов, а также тем, что ряд основных направлений научно-исследовательской деятельности – молекулярно-динамическое и квантово-химическое моделирование органических соединений и связь их реакционной способности реагентов со строением и условиями протекания химической реакции, соответствует тематике диссертации Бородиной Ольги Сергеевны, что подтверждается публикациями.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны** теоретические подходы, позволяющие выявить наиболее вероятное конформационное строение гидроксипролинсодержащих подандов, подтвержденное экспериментальными спектрами  $^1\text{H}$  ЯМР;
- **предложена** оценка энергии исходных, конечных и переходных состояний для стадии взаимодействия гидроксипролиновых подандов с бензальдегидом, которая выявила, что доминирующее влияние на энантиомерную чистоту

продукта оказывают предреакционные комплексы, формирующиеся на стадии сближения с хиральными подандами;

– **доказана** значимость стерических факторов, отвечающих за формирование предреакционных состояний, в которых реагенты взаимодействуют с хиральным индуктором; при этом установлено, что на энантиомерный избыток продукта реакции Биджинелли с участием 4(*R*)-гидроксипролинсодержащих подандов влияет стереодифференциация на нескольких стадиях: взаимодействие поданда с бензальдегидом, аддуктов поданд – ацетоускусный эфир с *N*-бензилиденмочевинной, аддуктов поданд – ацетоускусный эфир – бензальдегид с мочевиной;

– **введено** использование дескрипторов реакционной способности для выявления электронных различий между гидроксипролиновыми подандами, в которых оксиэтиленовая цепь усиливает хиральную индукцию, и гидроксипролин-содержащими молекулами, в которых она значимо ниже.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– **доказано**, что на стереоселективность реакции Биджинелли оказывают влияние как энергетические, так и в большей степени стерические, и электронные факторы взаимодействия хиральных индукторов с реагентами;

– **применительно к проблематике диссертации** эффективно использован комплексный подход для теоретической оценки реакционной способности исследуемых соединений методами квантовой химии и моделирования реакционной смеси методами молекулярной динамики;

– **изложены** научные основы для прогнозирования электронных, энергетических, стерических факторов в задачах планирования асимметрического синтеза;

– **раскрыта** проблема разработки молекулярно-динамических моделей реакционных смесей, которые являются основой для цифровых двойников химических соединений и материалов;

– **изучено** влияние структурных характеристик хиральных индукторов: длины оксиэтиленовой цепи, конформационного состояния и варьирования основной и солевой формы подандов, - что позволяет получить более полную картину влияния хиральных индукторов на энантиомерную чистоту продуктов реакции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– **разработана** методология выявления факторов стереоселективности при моделировании реагентов и реакционных смесей;

- **определены** перспективы практического использования для направленного поиска наиболее эффективных хиральных индукторов;
- **создана** модель эффективного анализа стереоселективности для многостадийной реакции Биджинелли;
- **представлены** программное обеспечение и инструменты оценки стерических факторов в моделях реакционных смесей, которые обеспечивают возможность автоматического анализа расчетных данных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **теория** (представленные выводы теоретического характера) согласуется с имеющимися данными, полученными с помощью экспериментальных измерений энантиомерной чистоты продуктов,  $^1\text{H}$  ЯМР характеристиками, а также с известными литературными данными;
- **идея базируется** на обобщении современного опыта ведущих зарубежных и российских исследований в области разработки хиральных индукторов на основе *S*-пролина с подандной цепью;
- **использованы** представительные выборки соединений из базы данных CSD для построения регрессионных моделей;
- **установлено** соответствие результатов, полученных в данной диссертационной работе, представленным сведениям в известных работах других авторов;
- **использованы** зарекомендовавшие себя квантово-химические методы на основе теории функционала плотности и молекулярно-динамические методы моделирования с использованием традиционного силового поля GAFF для систем с водородными связями; контроль завершенности метадинамических расчетов путем сравнения их при разной протяженности траекторий.

Личный вклад соискателя состоит в поиске равновесной геометрии молекул квантово-химическими методами; расчете характеристик  $^1\text{H}$  ЯМР спектров; расчете свойств электронной плотности; построении моделей реакционных смесей, расчетах молекулярной динамики и метадинамики; поиске и оптимизации переходных состояний реакции; расчете пути реакции IRC; расчете дескрипторов реакционной способности; анализе и интерпретации полученных результатов. Подготовка публикаций полученных результатов проводилась совместно с соавторами.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии,

и взаимосвязи выводов с целью работы. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия:

п. 9 – Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции;

п. 11 – Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях конденсированных сред и белковом окружении.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Было сказано, что полученные результаты интересны для фармакологии. Более конкретно для чего, можете сказать?
2. По итогу работы, какие ваши рекомендации? Вы сделали большую исследовательскую работу и пришли к определенным выводам, что поданды как катализаторы влияют совершенно определенным образом на протекание реакции. Ваши рекомендации для того, чтобы получить желаемый продукт, например, *R*-стереоизомер: что желательно сделать, какой конкретный поданд использовать, какую форму? Может быть, поменять рН среды, чтобы добиться максимального выхода?
3. Если используется классическая молекулярная динамика, то вы должны были определить состояние при  $t=0$ , когда у вас один реагент, другой реагент, они в каком-то состоянии находятся, потом начинают сближаться. Вы вручную сближали, или они за счет Ван-дер-Ваальса или еще чего-нибудь сближались?

Соискатель Бородина Ольга Сергеевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела свою аргументацию:

1. Дело в том, что продукты реакции Биджинелли – энантиомеры дигидропиримидинонов обладают биологической активностью. Именно в этой реакции (с данными реагентами: бензальдегидом, ацетоуксусным эфиром и мочевиной) получается вещество, из которого далее при замене боковых функциональных групп уже более легкими реакциями получают различные производные с различной биологической активностью. В частности, нашими коллегами активно исследуются туберкулостатические свойства этих производных. Но дело в том, что биологическая активность зависит от хиральности, и *R*-энантиомер является целевым, и необходимо,



чтобы в синтезе получалось больше именно этого энантиомера, по сравнению с *S*-энантиомером. Работа направлена на то, чтобы можно было исследовать хиральные индукторы теоретически и потом использовать эти данные в синтезе целенаправленно. Таким образом, синтез становится более рациональным.

2. Из наших результатов самым основным является то, что мы определили влияющие стадии и то, как поданды влияют на эти стадии. Для данных подандов мы выявили, что взаимодействие с бензальдегидом имеет наибольшее значение по сравнению с другими стадиями. Соответственно, при исследовании хиральных индукторов нужно будет обращать внимание именно на эту стадию: когда мы получаем теоретически больше состояний *pro-S* конфигурации, чем *pro-R* на этой стадии – это и приведет к избытку целевого продукта. Из исследуемых соединений таким характеристикам отвечает поданд с длинной оксиэтиленовой формой в солевой форме. Также в ходе расчетов мы проверяли влияние гидроксильной группы в гидроксипролиновом фрагменте и выяснили, что она, действительно, важна, так как при ее отсутствии соотношение и энантиомерная чистота снижается. Проверяли также влияние самого поданда сравнением с аналогами без оксиэтиленовой цепи и второй терминальной группы – они показывают результаты хуже.
3. Для сближения использовался метод метадинамики, в котором мы задаем обобщенные переменные – это у нас было расстояние между реакционными центрами и двугранные углы, которые определяют ориентацию реагентов относительно друг друга. Смысл метадинамики в том, чтобы пройти все фазовое подпространство внутри этих обобщенных переменных.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой содержится научно обоснованное решение научной задачи, имеющей значение для развития физической химии – установление стерических, энергетических и электронных факторов для оценки влияния 4-гидроксипролиновых подандов на энантиомерную чистоту продукта реакции Биджинелли. Диссертация отвечает квалификационным требованиям, установленным в п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Бородина Ольга Сергеевна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

На заседании 25 сентября 2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи, имеющей значение для развития физической химии в части методологии моделирования и анализа стереоселективности для многостадийной реакции Биджинелли с участием хиральных индукторов на основе 4-гидроксипролиновых подандов, присудить Бородиной Ольге Сергеевне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 7 докторов наук по научной специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: «за» – 20, «против» – 0.

Председатель диссертационного  
совета 24.2.437.03



Жеребцов Дмитрий Анатольевич

Ученый секретарь диссертационного  
совета 24.2.437.03

Созыкин Сергей Анатольевич

Дата оформления заключения 25 сентября 2024 г.