

УТВЕРЖДАЮ



Первый проректор – проректор
по научной работе ФГАОУ ВО
«ЮрГУ (НИУ)»,

доктор технических наук, доцент

А.В. Коржов

« 30 » мая 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный
университет (национальный исследовательский университет)»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Диссертация «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с
участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина» на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4.
Физическая химия выполнена на кафедре теоретической и прикладной химии.

В период подготовки диссертации с 2021 г. по настоящее время
соискатель Бородина Ольга Сергеевна обучается в очной аспирантуре
федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)» по направленности 05.16.08
– Нанотехнологии и наноматериалы (направление 22.06.01 Технологии
материалов). В настоящее время работает в должности младшего научного
сотрудника в НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных
функциональных материалов» федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский
государственный университет (национальный исследовательский
университет)».

В 2019 г. Бородина О.С. окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» по направлению подготовки 04.03.01 «Химия»; в 2021 г. окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» по направлению подготовки 04.04.01 «Химия».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 г. федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)».

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)».

Тема диссертации утверждена приказом ректора № 1949-13/12 от 01.12.2021 г. на основании решения совета института естественных и точных наук Южно-Уральского государственного университета от 18.10.2021 г., протокол № 2, скорректирована советом института естественных и точных наук Южно-Уральского государственного университета от 22.04.2024 г., протокол № 8.

По результатам рассмотрения диссертации «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина» Бородиной Ольги Сергеевны принято следующее **заключение.**

Актуальность темы исследования

Для совершенствования технологии органического синтеза востребованы новые хиральные индукторы, приводящие к повышению энантиомерной чистоты целевых продуктов, в частности, дигидропиримидинонов, лежащих в основе противотуберкулезных лекарственных средств. Поэтому исследования, направленные на прогнозирование эффективности хиральной индукции с помощью новых органокатализаторов, остаются актуальными. Кроме того, развитие методологии моделирования химических реакций, учитывающих условия их протекания и дающих в явном виде оценку стерических факторов, влияющих на выходы целевого продукта особенно актуально в условиях растущих потребностей в эффективных асимметрических синтезах.

Практическая значимость

Хиральные дигидропиримидиноны, стереоселективный синтез которых лежит в фокусе внимания данного теоретического исследования, обладают широким спектром фармакологической активности вследствие взаимодействия с рецепторами. Таким образом, объекты исследования и пути их получения обладают практической значимостью. Моделирование путей химических реакций с учетом стерических факторов, влияющих на продукты асимметрических синтезов, поиск новых и эффективных дескрипторов, позволяющих на основе установленных взаимосвязей “структура - свойства” осуществлять прогноз эффективности хиральной индукции, является практически значимой задачей физической химии. Разработанные молекулярно-динамические модели реакционных смесей, инструменты визуализации стерических особенностей сближения хиральных реагентов, могут быть полезны для прогнозов физико-химических свойств и реакционной способности при условии их коллекционирования в базах данных разрабатываемых цифровых двойников химических соединений и материалов.

Научная новизна работы заключается в следующем:

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 хиральных аддуктов (формирующихся на отдельных стадиях синтеза) с реагентами, содержащими разные энантиотопные стороны, а также реагентами, различающимися геометрической изомерией.

2. Применен новый комплексный подход учета разных факторов: энергетических, стерических, электронных, возникающих на разных стадиях реакции и влияющих на энантиомерный избыток целевого продукта реакции Биджинелли в присутствии разных форм 4-гидроксипролин-содержащих подандов с варьирующейся длиной оксиэтиленовой цепи.

3. Впервые объяснено влияние длины оксиэтиленовой цепи, конформационного состояния и варьирования основной и солевой формы 4-гидроксипролин-содержащих подандов.

4. Разработаны новые инструменты оценки стереоселективности отдельных 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) технология 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.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертационной работе, состоит в следующем. 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, стерических карт). Подготовка публикаций полученных результатов проводилась совместно с соавторами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов обеспечивалась применением зарекомендовавших себя квантово-химических и молекулярно-динамических методов моделирования с использованием традиционных силовых полей для систем с водородными связями, проверкой сходимости результатов при варьировании параметров моделирования. Результаты молекулярно-динамических вычислений повторялись и сравнивались при разной протяженности траекторий. Полученные в диссертационном исследовании результаты, в частности, структура конформеров подандов, сопоставлялись с имеющимися экспериментальными данными ^1H ЯМР спектров. Для построения регрессионных моделей использовались представительные выборки соединений из базы данных CSD.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

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

Материалы диссертации полно представлены в работах, опубликованных соискателем.

Диссертация соответствует паспорту научной 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 среды и белковом окружении).

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях:

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

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

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

Тезисы докладов и статьи в сборниках трудов конференций, опубликованные по теме диссертации:

7. Барташевич, Е.В. Комбинированный подход к конформационному анализу подандов на основе методов ЯМР и молекулярной динамики / Е.В. Барташевич, Г.И. Макаров, **О.С. Бородина**, А.Э. Масунов, И.Г. Овчинникова, Ю.А. Титова, О.В. Федорова // Материалы очных докладов Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». – Екатеринбург: Издательство АМБ, 2020. – С. 311-313. (3 с./1 с.)

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

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

10. **Бородина, О.С.** Влияние структуры подандов в предреакционных комплексах на стереоселективность реакции Биджинелли / О.С. Бородина., И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Е.В. Барташевич // Сборник научных статей X Всероссийской молодежной школы-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и

неорганических молекул». – Иваново: Иван. гос. ун-т, 2022. – С. 35-36. (2 с./1.5 с.)

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

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

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

Публикации полностью соответствуют теме диссертационного исследования и раскрывают ее основные положения. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты.

Диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п. 14 Положения о присуждении ученых степеней. Текст диссертации представляет собой самостоятельную научно-квалификационную работу, не содержит заимствованного материала без ссылки на автора и (или) источник заимствования.

Диссертация «Теоретическая оценка стереоселективности реакций с участием хиральных подандов на основе 4-гидроксипролина» Бородиной Ольги Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры теоретической и прикладной химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)».

ПРИСУТСТВОВАЛИ: Шарутина О.К., д.х.н. зав. кафедрой, профессор; Тарасова Н.М., к.х.н., доцент кафедры; Сенчурин В.С., д.х.н., профессор кафедры, Барташевич Е.В., д.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов», профессор кафедры; Макарова Т.М., к.х.н., доцент кафедры.

ПРИГЛАШЕНЫ: Бескачко В.П., д.ф.-м.н., профессор кафедры физики наноразмерных систем; Мирзоев А.А., д.ф.-м.н., профессор кафедры физики наноразмерных систем; Созыкин С.А., к.ф.-м.н., доцент кафедры физики наноразмерных систем; Винник Д.А., д.х.н., зав. кафедрой материаловедения и физико-химии материалов; Авдин В.В., д.х.н., зав. кафедрой экологии и химической технологии; Макаров Г.И., к.х.н., старший научный сотрудник НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов»; Юшина И.Д., к.х.н., научный сотрудник НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов»; Матвейчук Ю.В., к.х.н., научный сотрудник НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов»; Щетинкина М.А., лаборант НИЛ «Многомасштабное моделирование многокомпонентных функциональных материалов»; Гришина М.А., д.х.н., главный научный сотрудник НИЛ «Компьютерное моделирование лекарственных средств имени Потемкина В.А.»; Палько Н.Н.

младший научный сотрудник НИЛ «Компьютерное моделирование лекарственных средств имени Потемкина В.А.».

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержались» – 0 чел., протокол № 09 от «27» мая 2024 г.

Заведующий кафедрой
Теоретической и прикладной химии,
доктор химических наук, профессор

О.К. Шарутина

«27» мая 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Россия, 454080, Челябинск, пр. Ленина, 76.

Телефон/факс: +7(351) 267-99-00, E-mail:

info@susu.ru <http://www.susu.ru>



Подпись Шарутина О.К. удостоверяю
Начальник управления
работе с кадрами ИУФ Н.С. Минакова