

Посвящается академику О. Н. Чупахину в связи с его юбилеем

Теоретические исследования конформаций (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролинсодержащих подандов

Ольга С. Бородина¹, Геннадий И. Макаров¹, Екатерина В. Барташевич^{1*},
Ирина Г. Овчинникова², Юлия А. Титова^{2,3}, Ольга В. Федорова²,
Геннадий Л. Русинов^{2,3}, Валерий Н. Чарушин^{2,3}

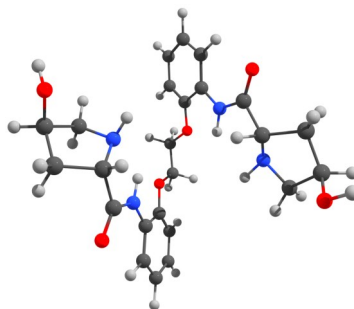
¹ Южно-Уральский государственный университет (НИУ),
пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия; e-mail: bartashevichev@susu.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия; e-mail: iov@ios.uran.ru

³ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: titova@ios.uran.ru

Поступило 5.04.2019

Принято 27.06.2019



(2*S*,4*R*)-4-Гидроксипролинсодержащие поданды с двумя атомами кислорода в оксиэтиленовом фрагменте были выбраны для моделирования их конформационного поведения в растворах и дальнейшего теоретического обоснования их действия в качестве хиральных индукторов реакции Биджинелли. Выявлены качественные различия у конформеров основного поданда и его бис(трифторацетата). С использованием методов молекулярной динамики и квантово-химических расчетов установлено, что для бикатионной формы поданда, в отличие от соответствующего основного поданда, характерно внутримолекулярное водородное связывание 4-гидроксипролиновых фрагментов терминальных групп, которое приводит к заметному росту усредненных барьеров вращения и увеличению разности энергий наиболее вероятных конформеров. Последующая теоретическая оценка химических сдвигов разных конформеров и сравнение полученных значений с экспериментальными данными ЯМР ¹H позволили подтвердить различия в конформационном поведении (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролинсодержащего поданда и его бикатионной соли в стереоселективной реакции Биджинелли.

Ключевые слова: (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролинсодержащий поданд, конформационный анализ, метод GIAO, спектр ЯМР ¹H, химический сдвиг, хиральный индуктор.

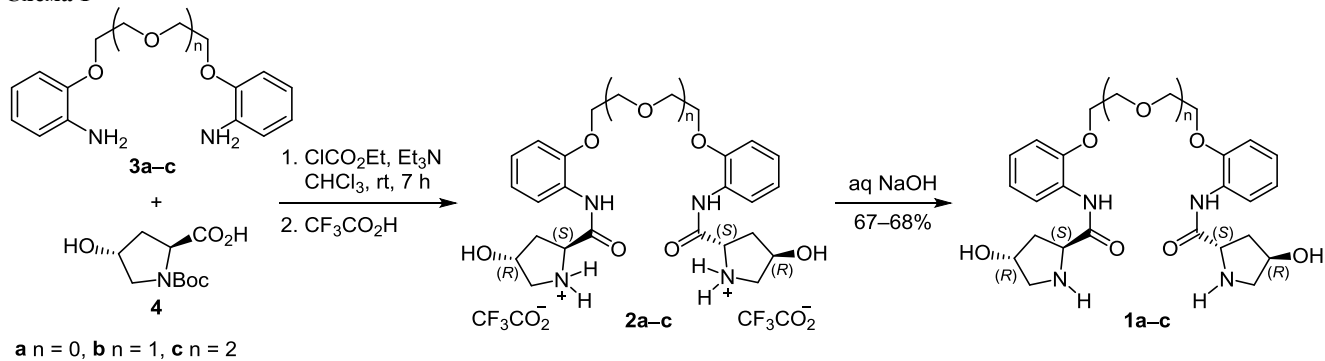
Поданды с конформационно жесткими концевыми группами являются перспективными лигандами. Их способность образовывать липофильные комплексы с ионами металлов и органическими молекулами нашла широкое применение в органической и аналитической химии, чаще всего в процессах межфазного катализа и экстракции.¹

Для ряда подандов наблюдается спиралеобразная форма молекулы, или псевдоциклическое пространственное строение, при котором концевые фрагменты сближены и способны принимать участие в различных

внутримолекулярных взаимодействиях.² Таким образом, конформационно подвижная олигооксиэтиленовая цепочка, наряду с концевыми группами, может определять форму молекул подандов и непосредственно влиять на стерическую доступность реакционных центров. Эти структурные факторы очень важны для эффективных хиральных индукторов, роль которых вполне могли бы выполнять поданды.

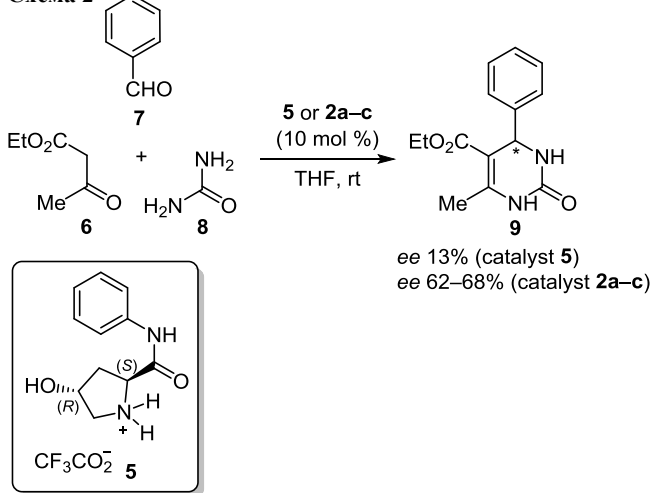
Редким примером создания подобного типа хиральных катализаторов является синтез подандов **1a-c**, содержащих (2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбок-

Схема 1



амидный заместитель (схема 1).³ Ранее было показано, что соли **2a–c**, синтезированные из производных анилина **3a–c** и *N*-защищенного (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролина **4**, могут быть использованы в качестве эффективных хиральных индукторов реакции Биджинелли. Оказалось, что введение полиэфирного фрагмента в молекулу известного хирального катализатора **5**⁴ существенно изменяет его каталитическую активность в реакции этилацетоацетата (**6**), бензальдегида (**7**) и мочевины (**8**) (схема 2). При замене соединения **5** на поданды **2a–c** энантиомерная чистота продукта **9** повышается с 13 до 68%.^{3a,4} Следует отметить, что использование соединения **1a** вместо биканионной соли **2a** приводит к снижению значения *ee* продукта **9** (с 62 до 24%).^{3a} Такое явное влияние хиральных индукторов **2a–c** на энантиоселективность реакции Биджинелли свидетельствует об участии полиэфирного фрагмента в координации реагентов в переходных состояниях реакции и требует изучения механизма действия соответствующих подандов.

Схема 2



В то же время получение представлений о конформации и форме молекул подандов в растворах не является тривиальной задачей. Наиболее эффективными здесь видятся комбинированные подходы, опирающиеся как на различные спектральные исследования, так и на использование методов моделирования. Расчет химических сдвигов ЯМР методами квантовой

химии является одним из таких инструментов для интерпретации экспериментальных спектров сложных молекул.⁵ Среди различных методов расчета тензоров магнитного экранирования метод GIAO⁶ используется наиболее широко, поскольку обеспечивает более точные результаты, чем другие подходы при том же размере базиса.⁷ Опубликованы работы, в которых на основе данного подхода установлены стереохимическая конфигурация и конформация соединений различных классов: третичных аминов,⁸ моно- и сесквитерпенов,⁹ хиноксалинов¹⁰ и стероидов.¹¹

Для первоначального изучения влияния эффектов образования водородных связей и протонирования на конформацию хиральных индукторов **1a–c** и **2a–c** и доступность их хиральных центров были выбраны ранее синтезированные (2*S*,2'*S*,4*R*,4'*R*)-*N,N'*-{[этан-1,2-диилбис(окси)бис(2,1-фенилен)]бис(4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксамид)} (**1a**), поданд с наименьшей длиной олигооксиэтиленового фрагмента ($n = 0$), и его биканионная соль **2a**^{3a} (рис. 1). Мы поставили задачи выявить тенденции изменения значений расчетных химических сдвигов амидных и пирролидиновых протонов в зависимости от конформации поданда **1a** и определить, как влияет на значения этих химических

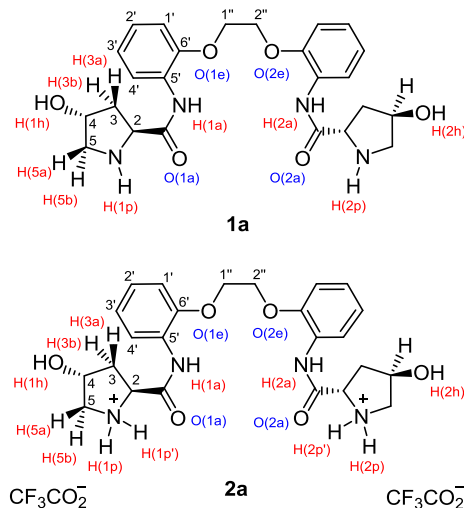


Рисунок 1. Используемые обозначения атомов в молекулах поданда (2*S*,2'*S*,4*R*,4'*R*)-*N,N'*-{[этан-1,2-диилбис(окси)бис(2,1-фенилен)]бис(4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксамид)} (**1a**) и соответствующего бис(трифторацетата) **2a**.

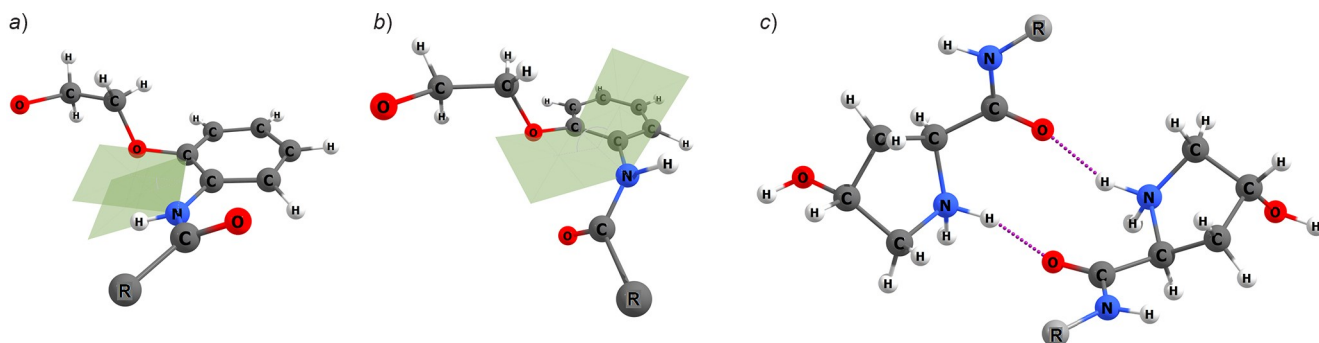


Рисунок 2. Различное расположение амидных протонов H(a) в *a*) поданде **1a** и *b*) бикатионе поданда **2a**; *c*) внутримолекулярные водородные связи H(p)⋯O(a) в бикатионе поданда **2a** (R – остальная структура поданда).

сдвигов переход основного поданда **1a** в соответствующую солевую форму **2a**. При обсуждении расчетных результатов были использованы экспериментальные спектры ЯМР ^1H подандов **1a** и **2a**.^{3a} Следует отметить, что отнесение сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H соединения **1a** и **2a** осуществлено с учетом 2D экспериментов NOESY.

Для построения конформеров применялась молекулярно-механическая модель, основанная на силовом поле GAFF¹² (AmberTools¹³) с точечными зарядами RESP,¹⁴ полученными аппроксимацией молекулярного электростатического потенциала. Расчеты молекулярной динамики выполнялись с использованием программного пакета GROMACS,¹⁵ расчеты метадинамики выполнялись посредством комплекса программ GROMACS и PLUMED.⁶ При выполнении всех молекулярно-динамических расчетов шаг интегрирования составлял 2 фс, координаты записывались каждые 2 пс, термостатом масштабирования скоростей с добавочным стохастическим членом¹⁶ поддерживалась постоянная температура 298.15 К при постоянном объеме. Конформеры подандов **1a** и **2a** генерировались методом уравновешенной метадинамики¹⁷ с обменом потенциалов.¹⁸ Применение этого метода позволило оценить зависимости свободной энергии ΔG от определяющих конформацию торсионных углов в подандах **1a** и **2a** при температуре 298.15 К. Зависимость ΔG для конкретного торсионного угла вычислялась при усреднении по полному ансамблю конформаций рассматриваемой молекулы, задаваемому аналогичными зависимостями для всех остальных торсионных углов.

Всего было сгенерировано 120 конформеров поданда **1a** и 62 конформера соединения **2a**, псевдоциклическая форма была у 22 и 10 структур соответственно, 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. Оптимизация геометрии выбранных конформеров проводилась на уровне B3LYP/6-311+G(d,p) в программе Gaussian 09.¹⁹ Для учета влияния растворителя (ТГФ) использовалась модель поляризуемого континуума PCM.²⁰ Теоретическая оценка химических сдвигов протонов для каждого конформера была проведена с помощью метода GIAO.⁶

Проанализировано влияние внутримолекулярных водородных связей, образуемых атомами кислорода оксиэтиленового фрагмента, гидроксильными группами пролиновых циклов, а также амидными и пирролидиновыми атомами азота, на значения расчетных химических сдвигов протонов H(a) и H(p) (рис. 1). На основе наших наблюдений установлено, что положение амидного атома H(a) в плоскости бензольного цикла в конформерах соединения **1a**, которое контролируется значением двугранного угла H(a)–N–C(b')–O(e) $<15^\circ$ (рис. 2a), обеспечивает смещение химического сдвига атома H(a) в слабое поле, по сравнению с конформерами, в которых атом H(a) выходит из плоскости соседней арильной группы. Наоборот, в рассмотренных нами конформерах бикатиона поданда **2a** амидные атомы водорода H(a), как правило, ориентированы вверх от плоскости бензольного цикла и не участвуют во внутримолекулярных водородных связях (рис. 2b), однако могут образовывать подобные связи либо с соседними молекулами, либо с молекулами растворителя. Такая ориентация амидных групп в конформерах бикатиона поданда **2a** приводит к меньшим значениям расчетных химических сдвигов атомов H(a), по сравнению с конформационными моделями поданда **1a**.

Для конформеров поданда **1a** наблюдается следующая тенденция: если атом H(p) из-за невыгодного положения не вовлечен во внутримолекулярные водородные связи, то значение его расчетного химического сдвига меньше, чем когда атом H(p) вовлекается в образование внутримолекулярных водородных связей. В полученных конформационных моделях бикатиона поданда **2a** атомы H(p) всегда расположены внутри полости поданда. При этом образовывать водородные связи N–H(p)⋯O(a) и N–H(p)⋯O(e) могут либо один, либо оба атома H(p) пирролидинового цикла (рис. 2c). В целом в псевдоциклической форме бикатиона образуется от двух до четырех внутримолекулярных водородных связей с участием атомов H(p).

Для тех конформеров поданда **1a**, в которых атомы водорода гидроксильной группы H(h) расположены снаружи полости поданда, наблюдаются заниженные значения химических сдвигов атомов H(h), по сравнению с конформерами, в которых сформировались внутримолекулярные водородные связи O–H(h)⋯O(a) или O–H(h)⋯O(h) между противоположными терми-

Таблица 1. Энергетические барьеры вращений ΔG в подандах **1a** и **2a**, кДж/моль

Двугранный угол	Соединение	
	1a	2a
N(p)–C(2)–C–N(a)	30	52
C–N(a)–C(5')–C(6')	34	56
C(5')–C(6')–O(1e)–C(1'')	27	47
C(6')–O(1e)–C(1'')–C(2'')	36	48
O(1e)–C(1'')–C(2'')–O(2e)	36	20

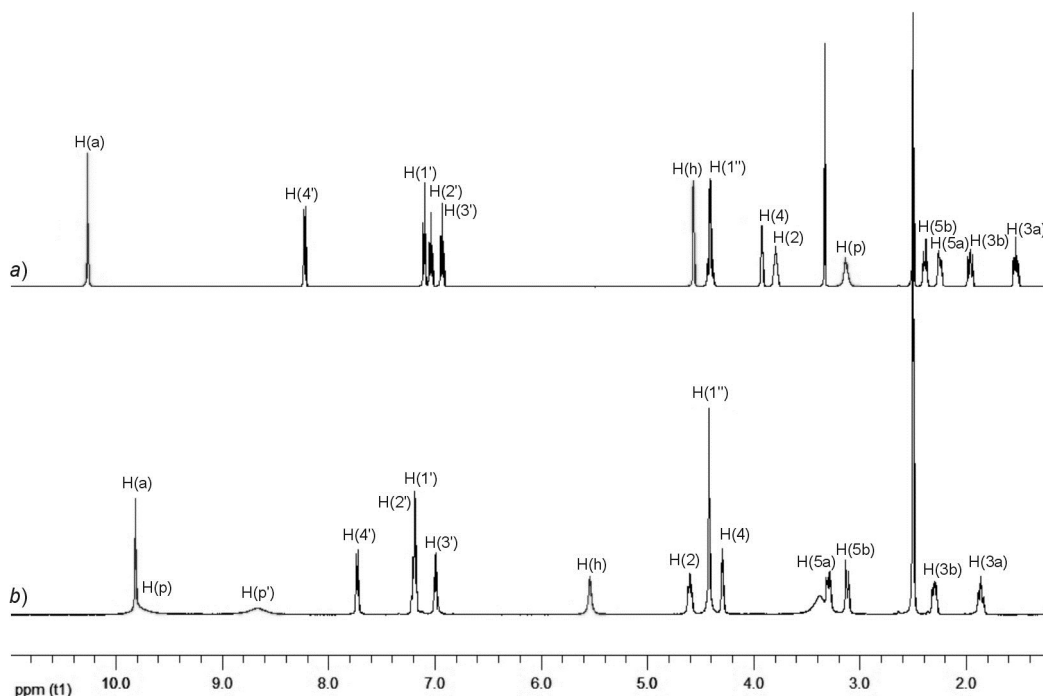
нальными группами поданда. Поскольку в наиболее стабильных конформерах бикатиона поданда **2a** гидроксильные группы всегда расположены снаружи полости поданда и не участвуют во внутримолекулярных водородных связях, мы склонны предположить, что смещение химических сдвигов протонов H(h) в более слабое поле контролируется их участием в межмолекулярных водородных связях.

В целом можно констатировать, что для бикатиона поданда **2a** наиболее вероятные конформации будут отличаться от таковых для соединения **1a**. Отчетливо проявляется большая склонность бикатиона поданда **2a** формировать внутримолекулярные водородные связи между соседними терминальными группами за счет обоих атомов H(p) и H(p') пирролидинового цикла. Такие водородные связи фиксируют конформации, при которых терминальные группы протонированной формы поданда сближены. Это подтверждается существенными различиями в значениях барьеров вращений (ΔG) для структур бикатиона соединения **2a** и поданда **1a**: ΔG относительно простых связей для протонированной формы **2a** почти вдвое выше (табл. 1). Согласно

полученным ΔG , барьер вращения вокруг амидной связи CO(a)–NH(a) достаточно высок, чтобы сохранять *анти*-конформацию амидной группы в обеих структурах.

Сближение атомов водорода H(a), H(p) с атомами кислорода и азота, а также образование внутримолекулярных водородных связей N–H(p)···O и N–H(p)···N влияет на значения расчетных химических сдвигов, значительно смещая их в более слабое поле. Можно выделить основные структурные параметры молекул подандов, от которых принципиально зависит варьирование расчетных химических сдвигов атомов водорода. Это двугранный угол H(a)–N–C(6')–O(1e) между амидной группой и оксиэтиленовым фрагментом, а также угол N(p)–C(2)–C–N(a) между двумя связями C–N, отвечающий за относительную ориентацию пирролидинового цикла.

При сравнении расчетных значений химических сдвигов (δ_{calc}), полученных для протонов сгенерированных конформеров соединений **1a** и **2a**, и экспериментальных значений^{3a} (δ_{exp}) (рис. 3) можно выделить следующие тенденции. Наибольший коэффициент корреляции между δ_{calc} и δ_{exp} наблюдается для одной из терминальных групп конформера **A** (r^2 0.97) соединения **1a** (рис. 4, табл. 2) и для конформера **I** (r^2 0.87) бикатиона поданда **2a** (рис. 5, табл. 3). Следует отметить, что корреляции рассматривались отдельно для значений каждой терминальной группы поданда, поскольку на сгенерированные конформеры изначально не налагалось условие симметрии. Таким образом, каждому конформеру соответствует два набора значений δ_{calc} для протонов разных терминальных групп. Для поданда **1a** и бикатиона поданда **2a** наиболее стабильными являются конформеры **A** и **F**

**Рисунок 3.** Экспериментальные спектры ЯМР ^1H подандов а) **1a** и б) **2a** в растворах ДМСО- d_6 .

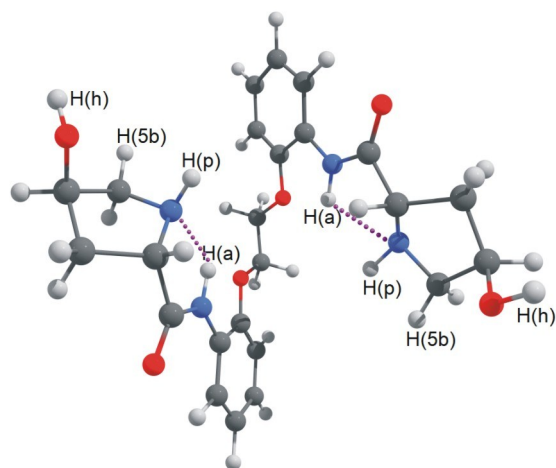
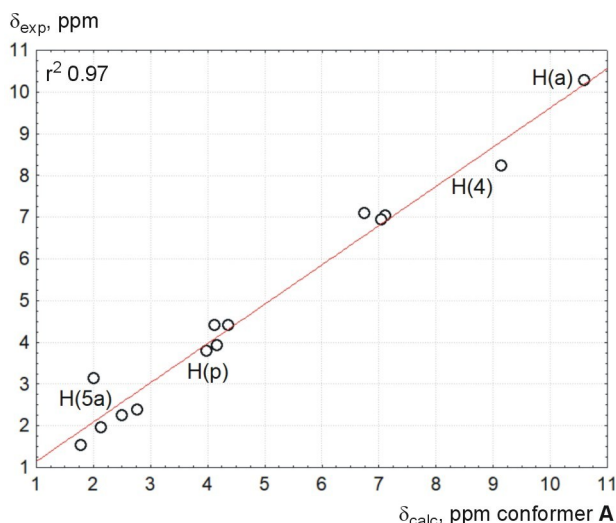


Рисунок 4. Корреляция между экспериментальными и расчетными значениями химических сдвигов протонов конформера **A** поданда **1a** и структура конформера **A**.

соответственно, и стабильность уменьшается в рядах **A–E** (разность полной энергии с конформером **A** ΔE 0.0–85.2 кДж/моль) и **F–J** (разность полной энергии с конформером **F** ΔE 0.0–13.7 кДж/моль). Значения химических сдвигов атомов **H(h)** не учитывались, поскольку их проявление в слабом поле будет существенно зависеть от межмолекулярных водородных связей, которые в данном подходе не моделировались.

В экспериментальном спектре ЯМР $^1\text{H}^{3a}$ поданда **1a** значение химического сдвига протона **H(a)** амидной группы на 0.46 м. д. выше, чем значение химического сдвига этого же протона в спектре бикационной соли **2a**. В спектре соединения **2a** наблюдаются два разных сигнала пирролидиновых атомов с химическим сдвигом 9.75 м. д. для протона **H(p)** и 8.66 м. д. для протона **H(p')**. Оба этих сигнала кардинально сдвинуты

в слабое поле, по сравнению с сигналом атома **H(p)** в спектре поданда **1a** (рис. 3, табл. 2 и 3).

Из анализа расчетных данных следует, что используемый подход и уровень расчетов привели к заниженным значениям δ_{calc} амидных протонов **H(a)** для большинства полученных конформеров подандов **1a** и **2a** по сравнению с экспериментальными данными. Аналогичное занижение значений δ_{calc} наблюдается для пирролидиновых атомов **H(p)** конформеров поданда **1a** (табл. 1 и 2). Для бикациона поданда **2a** δ_{calc} пирролидиновых атомов, как и в экспериментальном спектре (рис. 3), делятся на две группы: с большими и меньшими значениями химических сдвигов протонов **H(p)** и **H(p')**. Меньшее значение δ_{calc} протона **H(p')** в среднем отклоняется сильнее (табл. 3). Наилучшее сходство расчетных и экспериментальных значений химических

Таблица 2. Экспериментальные и расчетные значения химических сдвигов протонов конформеров **A–E** поданда **1a**

Протон	Поданд 1a δ_{exp} , М. Д.	Конформер									
		A	B	C	D	E					
H(a)	10.27	10.56	10.60	10.37	9.07	7.83	7.47	7.32	7.98	7.66	8.25
H(4')	8.23	9.16	9.15	9.19	9.14	9.06	9.25	9.11	8.52	9.15	8.80
H(1')	7.10	6.72	6.75	6.72	6.75	6.81	6.73	6.77	6.92	6.75	6.66
H(2')	7.04	7.06	7.04	7.02	7.03	7.12	7.09	6.99	7.16	6.99	7.05
H(3')	6.93	7.16	7.11	7.11	7.15	7.14	7.23	7.05	7.09	7.10	7.13
H(1'')	4.41	4.38	4.36	4.36	4.32	4.44	4.33	4.24	4.24	4.30	4.90
H(1'')	4.41	4.13	4.12	4.08	4.21	4.08	4.08	4.44	4.11	4.23	4.55
H(4)	3.92	4.17	4.17	4.18	4.32	4.50	4.10	4.28	4.49	4.29	4.33
H(2)	3.79	3.91	3.98	3.89	3.83	3.41	3.77	4.81	3.61	4.10	3.34
H(p)	3.13	2.05	2.01	2.12	0.78	1.86	2.41	2.11	3.37	1.93	3.72
H(5b)	2.39	2.53	2.77	2.42	3.28	3.54	3.21	3.18	3.62	3.25	3.89
H(5a)	2.25	2.25	2.51	2.18	2.62	2.66	2.74	3.04	2.60	3.02	2.19
H(3b)	1.96	2.52	2.13	2.39	1.84	2.26	1.97	1.41	2.07	1.27	1.49
H(3a)	1.53	1.77	1.79	1.99	1.44	1.66	1.89	1.21	1.93	1.27	2.64

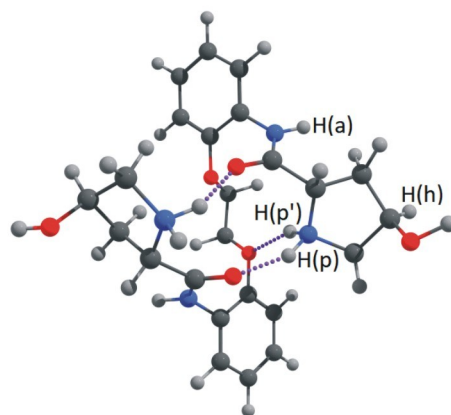
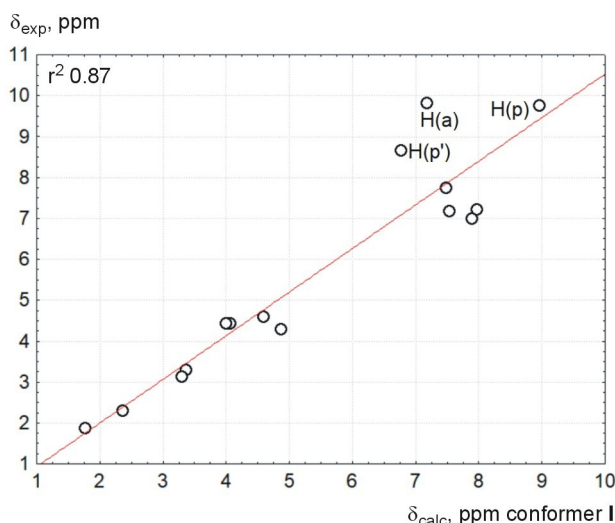


Рисунок 5. Корреляция между экспериментальными и расчетными значениями химических сдвигов протонов конформера **I** биканионного поданда **2a** и структура конформера **I**.

сдвигов протонов демонстрируют отдельные структуры конформеров **A** и **I**, для которых приведены корреляционные зависимости между δ_{exp} и δ_{calc} (рис. 4 и 5). В целом в расчетных спектрах биканионной соли **2a** отмечается идентичная экспериментальным данным общая тенденция к сильнопольному сдвигу сигналов амидных протонов H(a) и, наоборот, к слабопольному сдвигу пирролидиновых протонов H(p) по сравнению со спектрами поданда **1a**. Для структур конформеров подандов **1a** и **2a** среднее отклонение экспериментальных и расчетных значений $|\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}|$ составляет 0.60 м. д.

Таким образом, в работе использованы экспериментальные спектры ЯМР ^1H и выполнено моделирование

различных конформаций (*2S,2'S,4R,4'R*)-*N,N'*-{[этан-1,2-диилбис(окси)]бис(2,1-фенилен)}бис(4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксамида) и соответствующего бис(трифторацетата). Установлено, что более прочное водородное связывание между гидрокси-пролиновыми фрагментами соседних терминальных групп достигается в протонированной форме поданда, что подтверждается значимо большими усредненными барьерами вращения и приводит к различающимся формам наиболее вероятных конформеров. Определены структурные параметры, влияющие на значения расчетных химических сдвигов протонов: выход атома H(a) амидной группы из плоскости, формируемой соседним арильным фрагментом, и возможность формирования гидроксильной

Таблица 3. Экспериментальные и расчетные значения химических сдвигов протонов конформеров **F–J** поданда **2a**

Протон	Поданд 2a δ_{exp} , М. Д.	Конформер									
		F		G		H		I		J	
		δ_{calc} , М. Д.									
H(a)	9.81	6.67	6.64	6.67	6.63	6.77	7.16	6.74	7.19	6.73	7.19
H(p)	9.75	9.51	9.56	9.43	9.53	10.27	9.95	9.96	8.96	9.87	8.91
H(p')	8.66	4.99	5.07	4.95	5.07	4.92	5.20	4.82	6.77	4.81	6.75
H(4')	7.73	7.47	7.43	7.49	7.42	7.60	7.50	7.70	7.49	7.67	7.45
H(2')	7.22	7.99	7.98	7.99	7.97	8.11	8.05	8.16	7.98	8.16	8.01
H(1')	7.17	7.12	7.13	7.10	7.13	7.24	7.13	7.47	7.54	7.48	7.50
H(3')	6.99	7.59	7.56	7.59	7.54	7.74	7.62	8.04	7.90	8.04	7.92
H(2)	4.60	4.98	4.87	5.03	4.84	5.19	4.62	5.13	4.60	5.12	4.60
H(1'')	4.42	4.30	4.32	4.32	4.33	4.80	4.04	4.24	4.07	4.25	4.06
H(1''')	4.42	4.25	4.24	4.25	4.26	4.02	4.35	4.10	4.00	4.11	4.01
H(4)	4.29	4.64	4.65	4.62	4.64	4.71	4.85	4.82	4.87	4.82	4.87
H(5a)	3.29	2.67	2.63	3.14	3.33	3.45	3.24	3.59	3.36	3.60	3.37
H(5b)	3.12	3.10	3.33	2.74	2.58	3.32	3.14	3.54	3.31	3.54	3.32
H(3b)	2.30	2.71	2.43	2.69	2.43	2.63	2.42	2.56	2.36	2.55	2.38
H(3a)	1.86	2.07	2.11	2.04	2.10	1.98	1.87	2.27	1.78	2.26	1.78

группой гидроксипропилового фрагмента либо внутримолекулярной, либо межмолекулярной водородной связи. Показано, что расчетные (методом GIAO) значения химических сдвигов протонов воспроизводят экспериментально наблюдаемую тенденцию смещения химических сдвигов в спектрах подандов, по сравнению со спектрами бикатионов, сформировавшихся в результате взаимодействия этих подандов с трифторуксусной кислотой. Корреляции между экспериментальными и теоретически вычисленными химическими сдвигами протонов затем могут быть использованы для получения представления о конформационном поведении и форме структур подандов в растворах, что важно для понимания их реакционной способности. В целом полученные результаты позволяют объяснить различия в каталитической активности хирального индуктора неподандной структуры и изученных основных и бикатионных подандов. В частности, склонность последних к формированию псевдоциклических структур может быть использована в интерпретации механизма действия хиральных индукторов подандной структуры в асимметрических реакциях.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075005781900 Минобрнауки России при частичной поддержке РФФИ (проект 16-29-10757-офи_м), а также при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект 4.1157.2017/4.6, акт 211, контракт 02.А03.21.0011).

Список литературы

- Weber, E.; Toner, J. L.; Goldberg, I.; Vögtle, F.; Laidler, D. A.; Stoddart, J. F.; Bartsch, R. A.; Liotta, C. L. *Crown Ethers and Analogs*; John Wiley & Sons: Chichester, 1989.
- (a) Ovchinnikova, I. G.; Fedorova, O. V.; Slepukhin, P. A.; Litvinov, I. A.; Rusinov, G. L. *Crystallogr. Rep.* **2009**, *54*, 31. [*Кристаллография* **2009**, *54*, 37.] (b) Koryakova, O. V.; Isenov, M. L.; Filatova, E. S.; Fedorova, O. V. *J. Struct. Chem.* **2017**, *58*, 38. [*Журн. структур. химии* **2017**, *58*, 43.] (c) Radionova, E. S.; Titova, Yu. A.; Isenov, M. L.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 998. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1083.] (d) Ovchinnikova, I. G.; Fedorova, O. V.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Tumashov, A. A.; Slepukhin, P. A.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Macroheterocycles* **2010**, *3*, 108. (e) Fedorova, O. V.; Ovchinnikova, I. G.; Kravchenko, M. A.; Skorniyakov, S. N.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 946. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1027.]
- (a) Fedorova, O. V.; Titova, Y. A.; Ovchinnikova, I. G.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 357. (b) Titova, Y. A.; Ovchinnikova, I. G.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Proceedings* **2018**, *2*, 12.
- Xin, J.; Chang, L.; Hou, Z.; Shang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*, 3177.
- (a) Casanovas, J.; Namba, A. M.; León, S.; Aquino, G. L. B.; da Silva, G. V. J.; Alemán, C. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 3775. (b) Sebag, A. B.; Forsyth, D. A.; Plante, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7967.
- Tribello, G. A.; Bonomi, M.; Branduardi, D.; Camilloni, C.; Bussi, G. *Comput. Phys. Commun.* **2014**, *185*, 604.
- Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5497.
- Bifulco, G.; Dambrosio, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744.
- (a) Wang, B.; Dossey, A. T.; Walse, S. S.; Edison, A. S.; Merz, K. M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 709. (b) Forsyth, D. A.; Sebag, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9483.
- Balandina, A.; Mamedov, V.; Franck, X.; Figadère, B.; Latypov, Sh. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4003.
- Colombo, D.; Ferraboschi, P.; Ronchetti, F.; Toma, L. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 581.
- Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157.
- Salomon-Ferrer, R.; Case, D. A.; Walker, R. C. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2013**, *3*, 198.
- Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W.; Kollman, P. A. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 10269.
- Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. *SoftwareX* **2015**, *1*, 19.
- Bussi, G.; Donadio, D.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 014101.
- Domene, C.; Barbini, P.; Furini, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 1896.
- Barducci, A.; Bussi, G.; Parrinello, M. *Phys. Rev. Lett.* **2008**, *100*, 020603.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.03*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2016.
- Mennucci, B.; Tomasi, J.; Cammi, R.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J.; Devlin, F. J.; Gabriel, S.; Stephens, P. J. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6102.