

АТОМНАЯ ДИПОЛЬНАЯ ПОЛЯРИЗАЦИЯ В ПРОГНОЗАХ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ АМИДНЫХ И ПИРРОЛИДИНОВЫХ ПРОТОНОВ

О.С. Бородина, Е.В. Барташевич

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Установлена количественная взаимосвязь между индексами локализации электронов в атомных бассейнах и химическими сдвигами протонов в амидных и пирролидиновых фрагментах при их совместном присутствии в органических молекулах. Рассматриваемые фрагменты важны как ключевые функциональные группы в молекулах хиральных индукторов, участвующих в стереоселективных синтезах, проводимых с целью получения лекарственных средств на основе пиримидиновых гетероциклических систем. Интегральные характеристики электронной плотности, такие как магнитуа внутриаомной дипольной поляризации и заряды атомов водорода, вычисляемые на основе интегрирования электронной плотности по объемам атомных бассейнов, значимо лучше коррелируют с химическими сдвигами, чем точечные атомные заряды. Предлагаемая нами параметрическая модель для быстрого прогноза химических сдвигов основана на уравнении, в котором в качестве фактора вошел индекс локализации электронов в бассейне атома водорода. Разработанный подход предлагает теоретическую модель для быстрой количественной оценки химических сдвигов и позволяет сформулировать основные структурные факторы, обеспечивающие корреляцию между расчетными и экспериментальными химическими сдвигами атомов водорода, вовлеченных во внутримолекулярные водородные связи. Выявлено, что внутримолекулярные водородные связи являются основными структурными особенностями, обеспечивающими корреляцию атомных интегральных характеристик с химическими сдвигами в рассмотренных молекулах. Полученные в ходе теоретического моделирования результаты были проверены путем сравнения с экспериментальными данными ^1H ЯМР для 4-гидроксипролин-2-карбоксамидных подандов с разной длиной оксиэтиленовой цепи, которые являются хиральными индукторами в стереоселективных синтезах лекарственных средств на основе пиримидиновых гетероциклических систем.

Ключевые слова: амидная группа, пирролидин, водородные связи, химические сдвиги ^1H ЯМР, метод GIAO, квантовая теория атомов в молекулах, QTAIM, атомная дипольная поляризация.

Введение

Водородные связи и нековалентные взаимодействия являются фундаментальной основой устойчивости и селективного функционирования биоорганических молекул, каталитических систем, предреакционных комплексов и переходных состояний. Выяснение структурных особенностей молекул традиционно осуществляется методами ядерного магнитного резонанса [1]. Эти методы играют важную роль в получении полной информации о влиянии нековалентных взаимодействий, структурных и электронных особенностей на химические сдвиги, константы спин-спинового взаимодействия и др. Спектроскопия ^1H ЯМР позволяет не только идентифицировать органические соединения, но и исследовать конформационные переходы молекул в растворах. Химические сдвиги ядер атомов водорода, наблюдаемые с помощью этого метода, сильно зависят от водородных связей, которые существуют в растворе или кристаллическом каркасе.

Для сложных и конформационно-подвижных систем со множественными кислотно-основными центрами и внутримолекулярными связями интерпретация структурных особенностей зачастую бывает осложнена, поэтому в таких случаях привлекаются методы молекулярного моделирования и квантово-химические расчеты. Комбинация расчетных методов и 2D ЯМР-экспериментов востребована и в области асимметрического синтеза биологически активных соединений [2]. Большинство асимметрических реакций осуществляется в растворах, поэтому конформационный анализ как хиральных катализаторов, так и их интермедиатов с реагентами является важной теоретической задачей исследований. Среди хиральных катализаторов большой по-

тенциал демонстрируют полифункциональные соединения на основе аминокислот [3], а также подандов, содержащих карбониламидные группы и аминокислотные остатки в своем составе [4]. Так, например, исследование внутримолекулярных водородных связей и конформационного поведения 4-гидроксипролин содержащих подандов с короткой цепью было реализовано с помощью комбинированного анализа расчетных и экспериментальных химических сдвигов [5]. Тонкие влияния нековалентных взаимодействий и водородных связей на энантиоселективность реакций может быть основой стратегии дизайна и отбора новых органокатализаторов [6].

В исследованиях структур с внутримолекулярными водородными связями существуют подходы, основанные на поиске электронных дескрипторов, которые могут быть количественно взаимосвязаны с экспериментально наблюдаемыми физико-химическими характеристиками [7], в том числе химическими сдвигами, наблюдаемыми в ^1H ЯМР-спектрах. Известно использование дескрипторов, основанных на учете типа химической связи, окружении атома, его электроотрицательности, атомных зарядах [8]. Находят применение зависимости между химическим сдвигом и энергией водородной связи [9], которые изучаются как экспериментально, так и теоретически в сложных или неравновесных системах (стекла, биологические объекты). Например, для индолизинов были найдены корреляции между химическим сдвигом ^1H и ^{13}C и полным зарядом этих атомов, который является полезным вычисляемым количественным дескриптором [10]. Известно, что частичные атомные заряды во многом определяются электронной плотностью, которая оказывает основное влияние на экранирование атомного ядра и, следовательно, определяет химические сдвиги. Следовательно, правильный выбор корреляционной модели, связывающий величину атомного заряда с физико-химической величиной, может улучшить точность предсказания наблюдаемого свойства [11]. Как правило, корреляционные модели содержат подбираемые параметры, и поэтому можно говорить только о количественных моделях для ограниченных рядов структур, содержащих определенную функциональную группу [12, 13]. Поэтому поиск взаимосвязей между химическими сдвигами ядер атомов водорода и электронными дескрипторами остается актуальной задачей для таких востребованных соединений, как хиральные поданды, содержащие карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл.

В работах [14, 15] рассмотрено влияние величины электрического поля молекул на спектральные характеристики, такие как константы спин-спинового взаимодействия и химические сдвиги ЯМР для атомов в общем случае и в частности для водорода. Функциональная зависимость химического сдвига, наблюдаемого в спектрах, описывалась уравнением, в которое входили статическая поляризуемость, средний квадрат осциллирующего дипольного момента свободной молекулы вещества, частоты поглощения компонентов. Существование связи между поляризуемостью и химическим сдвигом ЯМР следует также из того, что обе эти величины обусловлены распределением плотности заряда во взаимодействующих системах [16].

Среди подходов, количественно описывающих субатомную структуру и свойства электронной плотности, важную позицию занимает QТАИМ – квантовая теория атомов в молекулах [17]. Ряд электронных характеристик, рассчитываемых с помощью данного подхода, отражают особенности экранирования атомных ядер и, таким образом, могут быть использованы в качестве структурных параметров для описания и интерпретации спектральных характеристик, в частности наблюдаемых химических сдвигов. Данный метод предполагает вычисление атомных зарядов, исходя из выделения атомных бассейнов, ограниченных поверхностями, через которые поток вектора градиента электронной плотности равен нулю. Электронная плотность интегрируется в пределах границ атомных бассейнов. Заряды, вычисленные по Бейдеру, в отличие от точечных зарядов Малликена, гораздо меньше зависят от выбора базисного набора:

$$Q(A) = Z_i - \int_{\Omega_A} \rho(r) dr. \quad (1)$$

Согласно QТАИМ, дипольный момент атомного бассейна $\mu(A)$ состоит из компонент внутриатомной дипольной поляризации $\mu_{\text{Intra}}(A)$, возникающей в результате перераспределения электронной плотности в атоме, связанном в молекуле, и дипольного момента связывания $\mu_{\text{Bond}}(A)$, формирующегося из-за переноса заряда через общую межатомную поверхность связанных атомов [18]:

$$\mu(A) = \mu_{\text{Intra}}(A) + \mu_{\text{Bond}}(A). \quad (2)$$

Если требуется, дипольный момент молекулы определяется суммированием атомных дипольных моментов. Внутриатомный дипольный момент определяется следующим образом:

$$\mu_{\text{Intra}}(A) = - \int_{\Omega_A} [r - R_A] \rho(r) d^3r, \quad (3)$$

где R_A – позиция ядра атома A и начало вектора атомного дипольного момента, $\rho(r)$ – электронная плотность, Ω_A – обозначение атомного бассейна, границы которого определены, и по объему которого ведется интегрирование электронной плотности. Дипольный момент, возникающий из-за связывания атома A , $\mu_{\text{Bond}}(A)$, описывает распределение диполей всех связей между атомом A и атомами его окружения, с которыми у атома A имеются общие межатомные поверхности нулевого потока вектора градиента электронной плотности и, соответственно, критические точки электронной плотности. Теоретическая оценка атомной дипольной поляризации была успешна применена ранее [19] для количественной оценки экспериментально наблюдаемых свойств нековалентных взаимодействий, в частности силовых постоянных галогенных связей в комплексах малых молекул.

Для оценки особенностей внутриатомного распределения заряда может быть использован индекс локализации электронов $\lambda(A)$, который определяется на основе интегрирования обменно-корреляционной плотности $\rho_{xc}(r_1, r_2)$ по атомному бассейну. Последняя, в свою очередь, может быть определена, исходя из парной электронной плотности $\rho_2(r_1, r_2)$, представляющей собой плотность вероятности нахождения пары электронов в элементах объема dr_1 и dr_2 и кулоновской компоненты $\rho_1(r_1)\rho_2(r_2)$:

$$\lambda(A) = - \int_{\Omega_A} dr_1 \int_{\Omega_A} dr_2 [\rho_2(r_1, r_2) - \rho_1(r_1)\rho_1(r_2)]. \quad (4)$$

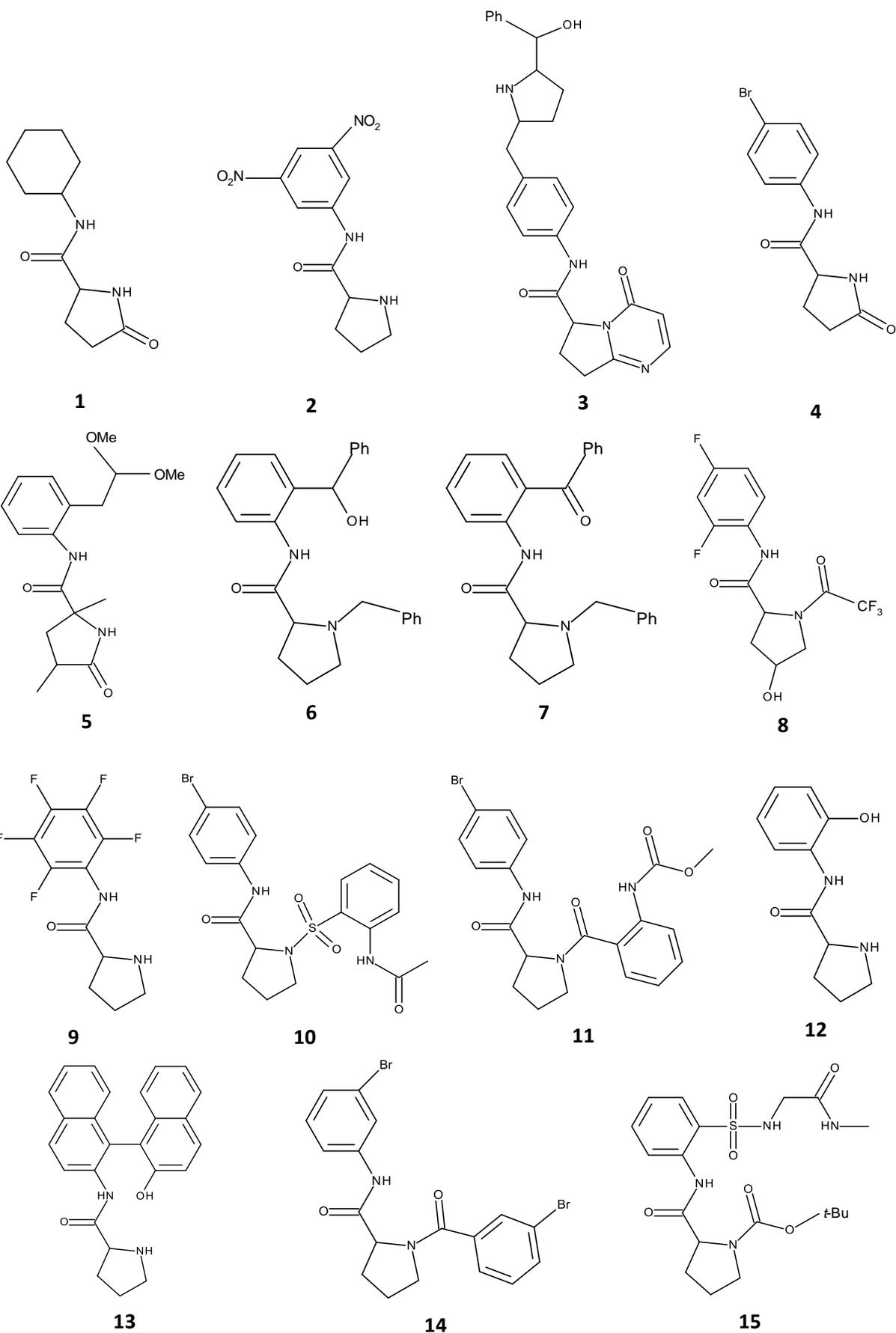
Для вычислительных процедур зачастую используют приближение Мюллера [20], которое позволяет аппроксимировать двухэлектронную матрицу плотности в терминах одноэлектронной. Индексы локализации электронов вместе с индексами делокализации связанных атомов дают полное число электронов в рассматриваемой системе.

Количественно $\lambda(A)$ может быть также выражен через число электронов, взаимодействующих с дыркой Ферми [21, 22] – функцией распределения для электрона с заданным спином, определенной относительно некоррелированной плотности пар, которая определяет уменьшение вероятности обнаружения другого электрона с тем же спином относительно фиксированного положения рассматриваемого электрона [23].

Параметрические зависимости химического сдвига ^1H ЯМР от электронных характеристик молекул имеют важное значение, так как позволяют выяснить структурные и электронные особенности и спрогнозировать физико-химические свойства востребованного реагента. Таким образом, цель нашей работы – разработать параметрическую модель, основанную на количественной взаимосвязи между химическим сдвигом ^1H и электронными дескрипторами в ряду молекул, содержащих карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл. В круг наших задач входило: во-первых, установить количественные зависимости между характеристиками экранирования ядер атомов водорода и такими свойствами, как заряд атомного бассейна, дипольная поляризация, индекс локализации электронов; во-вторых, проверить полученные модели на примерах структур с известными экспериментальными данными величин химического сдвига ^1H ЯМР в структурах хиральных индукторов. Для этого были проведены расчеты свойств атомных бассейнов амидного H_a и пирролидинового H_p атомов водорода: зарядов $\Omega(A)$, получаемых интегрированием электронной плотности по атомному бассейну, индекса локализации электронов $\lambda(A)$, объема атомного бассейна, атомного дипольного момента $\mu(A)$ с рассмотрением его связевой $\mu_{\text{Bond}}(A)$ и внутриатомной компонент $\mu_{\text{Intra}}(A)$.

Методы расчетов

Для формирования обучающей выборки из базы CSD ver. 2020.1 [24] были выбраны структуры **1-15**, содержащие карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл:



Оптимизация молекулярных структур проводилась методом DFT B3LYP/6-311+G(d, p) с использованием программы FireFly 8.0.1 [25]. Расчёты химических сдвигов амидных H_a и пирролидиновых H_p атомов водорода проводились методом GIAO в Gaussian09 [26]. Для расчета свойств атомной дипольной поляризации была использована программа AIMAll Professional [27]. Нами были рассчитаны точечные атомные заряды по Малликену [28], заряды атомных бассейнов по Бейдеру $Q(H)$, индексы локализации электронов $\lambda(H)$, компоненты атомного дипольного момента $\mu_{intra}(H)$ и $\mu_{bond}(H)$, объем атомного бассейна $V(H)$, вычисленный с использованием контура электронной плотности, равного 0,004 ат. ед., для молекул **1–15**. Результаты представлены в табл. 1. Визуализация атомных бассейнов, их границ, градиентных линий и критических точек электронной плотности производилась с помощью программы Multiwfn 3.8. [29].

Таблица 1

Рассчитанные характеристики амидных и пирролидиновых атомов водорода для исследуемых соединений **1–15**

№	Refcode	$\delta(H)$, м. д.	$q(H)$, ат. ед.	$Q(H)$, ат. ед.	$\lambda(H)$, число электронов	$\mu_{intra}(H)$, ат. ед.	$\mu_{bond}(H)$, ат. ед.	$V(H)$, \AA^3
Характеристики амидных атомов водорода (H_a)								
1	AZUZAX [30]	6,70	0,282	0,408	0,151	0,184	0,194	38,47
2	DORKOL [31]	6,23	0,420	0,420	0,148	0,180	0,197	35,97
3	LABDEA [32]	10,17	0,485	0,499	0,104	0,135	0,082	18,88
4	TIFHIA [33]	6,68	0,285	0,411	0,150	0,183	0,194	38,46
5	HIYREP [34]	10,45	0,378	0,488	0,105	0,144	0,163	17,68
6	EKAFUS [35]	5,80	0,402	0,412	0,145	0,179	0,193	27,91
7	EXIKAY [36]	6,48	0,432	0,420	0,149	0,184	0,197	39,43
8	GAZGOG [37]	7,76	0,306	0,450	0,129	0,165	0,207	31,53
9	DORKUR [38]	7,08	0,308	0,444	0,132	0,170	0,213	33,20
10	YAZHEO [39]	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
11	YAZHIS [39]	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
12	TEWFIL [40]	8,46	0,343	0,464	0,123	0,162	0,195	30,96
13	WIFQOS [41]	6,43	0,424	0,426	0,139	0,180	0,197	31,34
14	LUHCEY [42]	6,15	0,412	0,414	0,152	0,183	0,195	38,34
15	TOSKET [43]	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)								
1	AZUZAX	4,89	0,308	0,434	0,142	0,178	0,203	41,19
2	DORKOL	2,08	0,397	0,404	0,156	0,183	0,193	37,17
3	LABDEA	1,11	0,399	0,373	0,174	0,200	0,183	44,26
4	TIFHIA	4,88	0,308	0,435	0,141	0,178	0,204	41,08
5	HIYREP	4,99	0,432	0,426	0,145	0,182	0,201	42,35
9	DORKUR	2,10	0,306	0,409	0,152	0,183	0,195	40,23
12	TEWFIL	1,75	0,302	0,355	0,181	0,199	0,179	46,38
13	WIFQOS	0,76	0,384	0,377	0,173	0,197	0,184	43,83

Обсуждение результатов

Из анализа расчетных данных зарядов атомных бассейнов, как точечных $q(H)$, так и интегральных $Q(H)$, индексов локализации электронов $\lambda(H)$, компонент атомного дипольного момента $\mu_{intra}(H)$ и $\mu_{bond}(H)$, а также их сумм, объемов атомных бассейнов было установлено, что наилучшие коэффициенты корреляции с вычисленными химическими сдвигами $\delta(H)$ обнаруживают три характеристики: $\lambda(H)$, $\mu_{intra}(H)$ и $Q(H)$.

Отметим, что связевая компонента дипольной поляризации $\mu_{bond}(H)$ лежит в очень узком диапазоне для пирролидиновых и имеет большой разброс для амидных атомов водорода. Это может быть связано с доминирующим влиянием различающихся по свойствам пирролидиновых и амидных атомов азота – доноров водородной связи. Поэтому компонента $\mu_{bond}(H)$ слабо коррелирует с величинами $\delta(H)$. Внутриатомная компонента $\mu_{intra}(H)$ испытывает на себе влияние разного количества внутримолекулярных водородных связей, которое всегда выше для атомов, имеющих химические сдвиги в существенно более слабом поле.

Участие в водородных связях влияет на объем атомного бассейна: под воздействием формируемых внутримолекулярных Н-связей атомный бассейн сжимается (рис. 1), что непосредственно влияет на изменяющуюся в результате атомную поляризацию электронной плотности внутри бассейна. При этом нековалентные взаимодействия, сформировавшиеся с разных сторон атома водорода, вызывают рост магнитуды связывающего дипольного момента, но при этом происходит компенсация: магнитуды внутриатомной поляризации уменьшаются, сохраняя, тем не менее, свою доминирующую ориентацию в направлении Н-Н ковалентной связи. В свою очередь, процессы, зависящие от внутриатомной поляризации, приводят к изменению характера экранирования ядра атома водорода, что и сказывается на изменениях наблюдаемых химических сдвигов.

Обратим внимание на тот факт, что индексы локализации электронов лучше коррелируют с химическими сдвигами, чем атомные заряды, которые определяются только количеством электронов внутри атомных бассейнов. Это значит, что важную роль играют обменно-корреляционные эффекты и связанные с ними особенности локализации электронов в бассейне атома водорода. Подтверждает этот тезис и тот факт, что точечные заряды на атомах $q(\text{H})$ существенно слабее коррелируют с наблюдаемыми химическими сдвигами в рассматриваемом нами ряду соединений ($R^2 = 0,65$): тренд увеличения химического сдвига с увеличением заряда сохраняется, но от корреляционной прямой существенно отклоняются точки H_a с малыми значениями $\delta(\text{H})$.

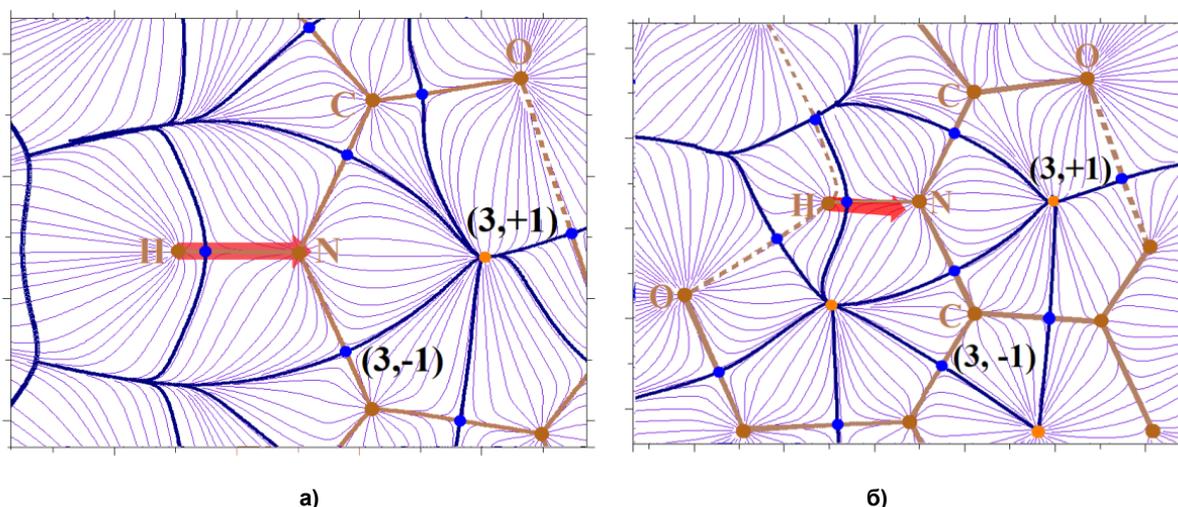


Рис. 1. Атомные бассейны, их границы, градиентные линии и критические точки электронной плотности в плоскости Н-Н-С молекул а) (2S)-5-оксо-2-((4-бромоанилина)карбонид)пирролидина 4; б) трет-бутил 2-((2-(метиламино)-2-оксоэтил)сульфамойл)фенил)карбамоил-пирролидин-1-карбоксилата 15. Стрелкой показано направление внутриатомного дипольного момента $\mu_{\text{intra}}(\text{H})$

Однофакторные, а не многофакторные модели в данном случае являются предпочтительными, так как такие дескрипторы, как $\Omega(\text{H})$, $\lambda(\text{H})$, $\mu_{\text{intra}}(\text{H})$, не столько дополняют друг друга, сколько рассматриваются как альтернативные. Лучше всех из перечисленных дескрипторов с химическим сдвигом коррелирует индекс локализации электронов (рис. 2б), поэтому при дальнейшем рассмотрении мы использовали параметрическое уравнение, построенное на основе модели 2 (см. рис. 2б).

Для проверки полученной модели мы использовали информацию о спектральных свойствах молекул подандов, которые также содержат карболамидный фрагмент и пирролидиновый цикл, и для которых известны экспериментальные значения химических сдвигов в спектрах ^1H ЯМР [4].

Предлагаемая нами модель 2 для прогноза химических сдвигов, основанная на уравнении, в которое в качестве фактора вошел индекс локализации электронов в атоме водорода $\lambda(\text{H})$, была использована для расчета химических сдвигов протонов H_a и H_b в молекулах подандов. Корреляция предсказанных и наблюдаемых с помощью данной модели химических сдвигов, а также результаты применения модели для подандов $\delta(\text{H}_a)^{\text{pred}}$, $\delta(\text{H}_b)^{\text{pred}}$ представлены на рис. 3.

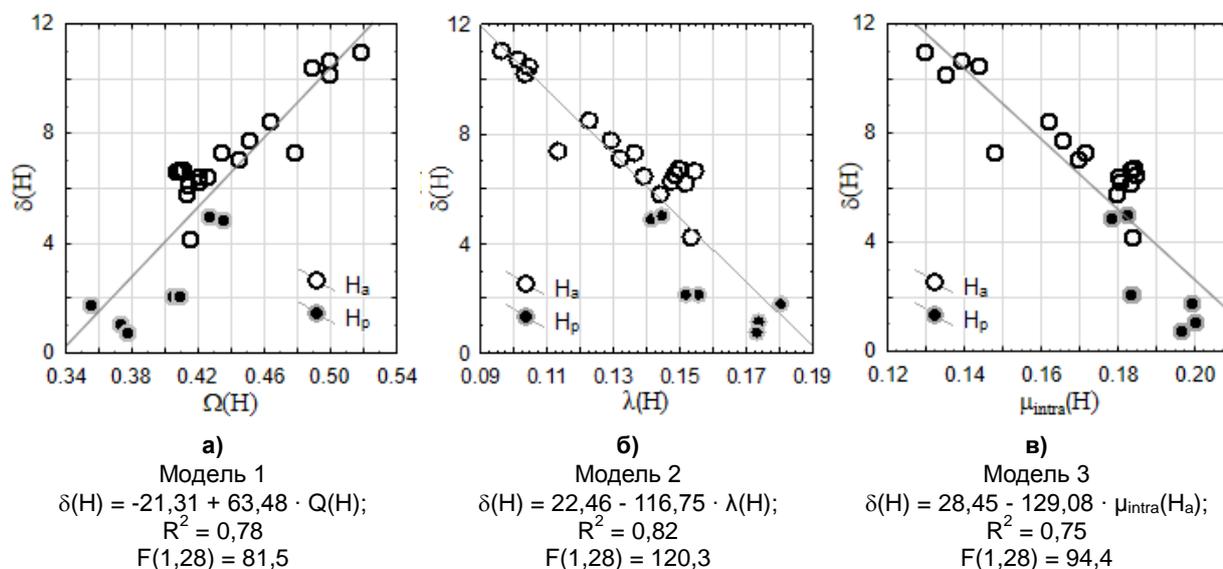


Рис. 2. Корреляция химических сдвигов H_a и H_p : а) с зарядами атомных бассейнов; б) с индексом локализации электронов; в) с магнитудами внутриатомных дипольных моментов $\mu_{intra}(H)$

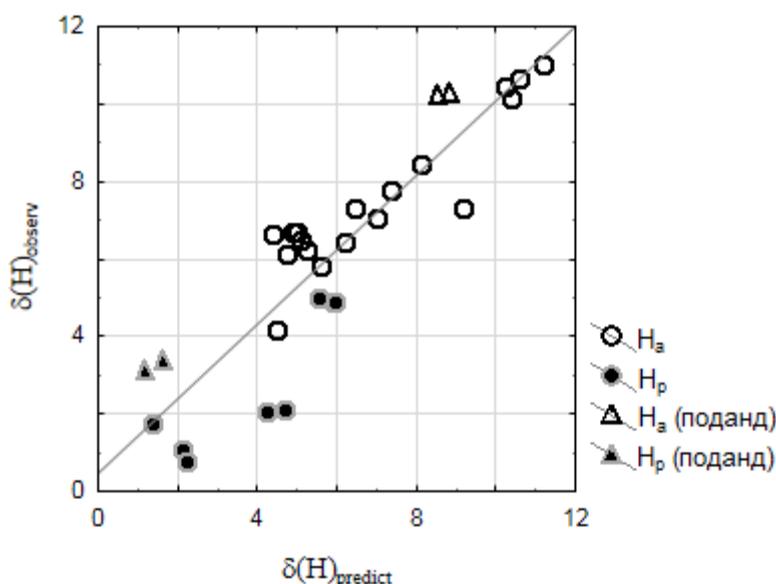


Рис. 3. Корреляция наблюдаемых расчетных значений химических сдвигов H_a и H_p с предсказанными по модели $\delta(H) = f(\lambda(H))$

На рис. 3 мы можем наблюдать, что точки, принадлежащие подандам, расположены вблизи корреляционной прямой, построенной по значениям, вычисленным с помощью модели 2. Химические сдвиги H_a находятся в сильном поле, химические сдвиги H_p – в слабом. Закономерное расположение точек H_a и H_p не снижает коэффициент корреляции между вычисленными значениями химического сдвига и их наблюдаемыми значениями. Таким образом, предложенная модель 2 годится для оценки экранирования ядер амидных и пирролидиновых протонов при их совместном присутствии в молекулах, содержащих карбоиламидный фрагмент и пирролидиновый цикл. Быстрая оценка и прогноз химических сдвигов в таких системах будут способствовать решению практически значимых задач, связанных с уточнением структурных особенностей хиральных индукторов и их роли в стереоселективных синтезах лекарств.

Выводы

Для ряда соединений, содержащих карбониламидный фрагмент и пирролидиновый цикл, выполненные нами квантово-химические расчеты показывают наличие количественной взаимосвязи между химическим сдвигом амидного и пирролидинового протона и QТАИМ характеристиками соответствующих атомных бассейнов: индексом локализации электронов, внутриатомным дипольным моментом, зарядом атомного бассейна. Наибольший коэффициент корреляции с химическими сдвигами наблюдался для индекса локализации электронов в бассейне атома водорода. Под действием относительно сильного внутримолекулярного водородного связывания, наблюдаемого для протонов с большими значениями химических сдвигов, как правило, происходит более сильное изменение внутриатомной дипольной поляризации. Такие атомные бассейны больше сжаты, чем те, которые не участвуют в водородных связях. Также атомы водорода, показывающие резонанс в более слабом магнитном поле, имеют как правило, меньшую магнитуду внутриатомного дипольного момента. Показано, что предложенная однофакторная параметрическая модель, основанная на индексах локализации электронов, применима для расчета химических сдвигов протонов в соединениях, содержащих аналогичные фрагменты, таких как 4-гидроксипролин-2-карбоксамидных поданды, выступающие хиральными индукторами в органических синтезах.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания FENU 2020-0019.

Литература/References

1. Казичина Л.А. *Применение УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии в органической химии, Книга по требованию*. Москва, 2012, 262 с. [Kazicina L.A. *Primenenie UF-, IK-, JaMR-spektrskopii v organicheskoy khimii* [Application of UV-, IR-, and NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Book on Demand]. Print on Demand, Moscow, 2012, 262 p.]
2. Balandina A., Mamedov V., Franck X., Figadere B., Latypov Sh. Application of Quantum Chemical Calculations of ^{13}C NMR Chemical Shifts to Quinoxaline Structure Determination, *Tetr. Lett.*, 2004, vol. 45, no. 21, pp. 4003–4007. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.03.182
3. Gui-Juan Cheng, Xinhao Zhang, Lung Wa Chung, Liping Xu, Yun-Dong Wu. Computational Organic Chemistry: Bridging Theory and Experiment in Establishing the Mechanisms of Chemical Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, vol. 137, pp. 1706–1725. DOI: 10.1021/ja5112749
4. Fedorova O.V., Titova, Y.A., Ovchinnikova I.G., Rusinov G.L., Charushin V.N. 4-Hydroxyproline Containing Podands as New Chiral Catalysts for the Asymmetric Biginelli Reaction, *Mendeleev Communications*, 2018, vol. 28, no. 4, pp. 357–358. DOI: 10.3390/proceedings2010012
5. Borodina O.S., Makarov, G.I., Bartashevich E.V., Ovchinnikova I.G., Titova Y.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. Theoretical Conformational Studies of Podands Containing (2 S, 4 R)-4-Hydroxyproline Moieties, *Chem. Heterocyc. Compd.*, 2019, vol. 55, no. 8, pp. 755–761. DOI: 10.1007/s10593-019-02531-4
6. Zhuo Tang, Zhi-Hua Yang, Xiao-Hua Chen, Lin-Feng Cun, Ai-Qiao Mi, Yao-Zhong Jiang, Liu-Zhu Gong. A Highly Efficient Organocatalyst for Direct Aldol Reactions of Ketones with Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, vol. 127, pp. 9285–9289. DOI: 10.1021/ja0510156
7. Tupikina E.Y., Denisov G.S., Tolstoy P.M. NMR Study of CHN Hydrogen Bond and Proton Transfer in 1,1-Dinitroethane Complex with 2, 4, 6-Trimethylpyridine, *J. Phys. Chem. A*, 2015, vol. 119, no. 4, pp. 659–668. DOI: 10.1021/jp511493m
8. Kiryanov I.I. et al. Prediction of ^{13}C NMR Chemical Shifts by Artificial Neural Network, I, Partial Charge Model as Atomic Descriptor, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 2016, vol. 152, pp. 62–68. DOI: 10.1016/j.chemolab.2016.01.010
9. Bhatta R.S. et al. A Brief Review of Badger–Bauer Rule and Its Validation from a First-principles Approach, *Modern Physics Letters B*, 2014, vol. 28, no. 29, p. 1430014. DOI: 10.1142/S0217984914300142

10. Babaev E.V., Torocheshnikov V.N., Bobrovskii S.I. NMR Spectra of Indolizines and Their σ Complexes, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1995, vol. 31, no. 9, pp. 1079–1087. DOI: 10.1007/BF01165054
11. Manz T.A. Seven Confluence Principles: a Case Study of Standardized Statistical Analysis for 26 Methods that Assign Net Atomic Charges in Molecules, *RSC Advances*, 2020, vol. 10, no. 72, pp. 44121–44148. DOI: 10.1039/D0RA06392D
12. Денисов Г.С., Бурейко С.Ф., Кучеров С.Ю., Толстой П.М. Корреляционные соотношения между энергией и спектроскопическими параметрами комплексов с водородной связью $F \cdots HF$, *Доклады Академии наук*, 2017, Т. 475, № 1, С. 49–52. [Denisov G.S., Burejko S.F., Kucherov S.J., Tolstoj P.M. [Correlation Relationships between the Energy and Spectroscopic Parameters of Complexes with a Hydrogen Bond $F \cdots HF$]. *Dokl. Phys. Chem.*, 2017, vol. 475, no. 1, pp. 115–118.]
13. Розенцвет В.А., Саблина Н.А., Ульянова Д.М., Толстой П.М., Смирнов С.Н., Новиков И.А. Идентификация строения терминальных звеньев полибутадиена методом ЯМР-спектроскопии с использованием T₂-фильтра, *Доклады Академии наук*, 2020, Т. 491, С. 55–58, [Rozenctvet V.A., Sablina N.A., Ul'janova D.M., Tolstoj P.M., Smirnov S.N., Novakov I.A. [Identification of the Structure of Polybutadiene Terminal Units by NMR Spectroscopy with T₂-Filter]. *Dokl. Phys. Chem.*, 2020, vol. 491, pp. 40–42]. DOI: 10.1134/S0012501620040028]
14. Эмсли Д., Финеи Д., Сатклиф Л., Спектроскопия ЯМР высокого разрешения. Мир, Москва, 1982, 321 с. [Jemsl D., Finej D., Satklif L., Spektroskopija YaMR vysokogo razresheniya [High-resolution NMR spectroscopy]. Mir, Moscow, 1982, 321 p.]
15. Howard B., Linder B., Merle T. Effect of Dispersion Interaction on Nuclear Magnetic Resonance Shifts, *J. Chem. Phys.*, 1962, vol. 36, p. 485. DOI: 10.1063/1.1732537
16. Жохов А.К., Фоменко П.В., Апаркин А.М., Белоусов Е.Б. Связь газохроматографических индексов удерживания и химических сдвигов ¹³C структурных изомеров соединений четырехкоординированного фосфора, *Журнал физической химии*, 2015, т. 89, № 1, с. 116–120. [Zhohov A.K., Fomenko P.V., Aparkin A.M., Belousov E.B. Relationship between Gas Chromatographic Retention Indices and Chemical Shifts in the ¹³C NMR Spectra of Structural Isomers of Compounds of Tetracoordinated Phosphorus. *Russ. J. Phys. Chem.*, 2015, vol. 89, no. 1, pp. 125–128.] DOI: 10.1134/S0036024415010331]
17. Bader R.F.W. Atoms in Molecules: A Quantum Theory, *Oxford University Press*, New York, 1990, 458 p.
18. Bader R.F.W., Keith T.A. Properties of Atoms in Molecules: Magnetic Susceptibilities. *J. Chem. Phys.*, 1993, vol. 99, p. 3683. DOI: 10.1063/1.466166
19. Bartashevich E.V., Tsirelson V.G. Atomic Dipole Polarization in Charge-transfer Complexes with Halogen Bonding, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, vol. 15, no. 7, pp. 2530–2538. DOI: 10.1039/c2cp43416d
20. Muller A. Explicit Approximate Relation between Reduced Two- and One-particle Density Matrices, *Phys. Lett. A*, 1984, vol. 105, no. 9, pp. 446–452. DOI: 10.1016/0375-9601(84)91034-X
21. McWeeny R. Some Recent Advances in Density Matrix Theory, *Rev. Mod. Phys.*, 1960, vol. 32, no. 2, p. 335. DOI: 10.1103/RevModPhys.32.335
22. Matta C.F., Modeling biophysical and biological properties from the characteristics of the molecular electron density, electron localization and delocalization matrices, and the electrostatic potential. *J. Comput. Chem.*, 2014, vol. 35, no. 16, 1165–1198. DOI: 10.1002/jcc.23608
23. Bader R.F.W., Stephens M.E., Spatial Localization of the Electronic Pair and Number Distributions in Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, vol. 97, no. 26, pp. 7391–7399. DOI: 10.1021/ja00859a001
24. Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C. The Cambridge Structural Database, *Acta Cryst.*, 2016, vol. B72, pp. 171–179. DOI: 10.1107/S2052520616003954
25. Granovsky A.A., Firefly version 8, [www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html)
26. Mulliken R.S. Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions, I, *J. Phys. Chem.*, 1955, vol. 23, no. 10, pp. 1833–1840. DOI: 10.1063/1.1741877
27. 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.

28. Keith T.A., (2013) AIMALL, Version 13.10.19. Professional. <http://aim.tkgristmill.com>
29. Lu T., Chen F. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. *J. Comput. Chem.*, 2012, vol. 33, pp. 580–592. DOI: 10.1002/jcc.22885
30. Wei-Yan Qin, Bo Liu, Jing Ma, Hui-Juan Wang. (S)-5-Oxo-N-phenylpyrrolidine-2-carboxamide, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2011, vol. 67, pp. 2763. DOI: 10.1107/S160053681103786X
31. Moorthy J.N., Saha S. Highly Diastereo- and Enantioselective Aldol Reactions in Common Organic Solvents Using N-Arylprolinamides as Organocatalysts with Enhanced Acidity, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, vol. 739. DOI: 10.1002/ejoc.200800960
32. Edmondson S.D., Zhu C., Kar N.F., Salvo J.D., Nagabukuro H., Sacre-Salem B., Dingley K., Berger R., Goble S.D., Morriello G., Harper B., Moyes C.R., Shen D.-M., Wang L., Ball R., Fitzmaurice A., Frenkl T., Gichuru L.N., Ha S., Hurley A.L., Jochnowitz N., Levorse D., Mistry S., Miller R.R., Ormes J., Salituro G.M., Sanfiz A., Stevenson A.S., Villa K., Zamlynnny B., Green S., Struthers M., Weber A.E., Where Do Recent Small Molecule Clinical Development Candidates Come from? *J. Med. Chem.*, 2016, vol. 59, p. 609. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01372
33. Basavaiah D., Rao K.V., Reddy B.S. Chiral Diamides as Efficient Catalytic Precursors for the Borane-mediated Asymmetric Reduction of Prochiral Ketones, *Tetrahedron: Asymm.*, 2007, vol. 18, p. 968. DOI: 10.1016/j.tetasy.2007.03.034
34. Rheingold A.L. CCDC 1905099: Experimental Crystal Structure Determination, 2019. DOI: 10.5517/ccdc.csd.cc21ydt7
35. Maleev V.I., Gugkaeva Z.T., Moskalenko M.A., Tsaloev A.T., Lyssenko K.A. New (S)-Proline Derivatives as Catalysts for the Enantioselective Aldol Reaction, *Russ. Chem. Bull.*, 2009, vol. 58, no. 9, pp. 1903–1907. DOI: 10.1007/s11172-009-0259-0
36. Nayab S., Lee H.-I., Jeong J.H. (2R)-N-(2-Benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamide, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2011, vol. 67, no. 9, p. 2478. DOI: 10.1107/S1600536811033836
37. Darehkordi A., Ramezani M. One-pot Synthesis of Novel (2R,4S)-N-aryl-4-hydroxy-1-(2,2,2-trifluoroacetyl) Pyrrolidine-2-carboxamides via TiO₂-NPs and Pd(PPh₃)₂Cl₂ Catalysts and Investigation of Their Biological Activities, *Mol. Diversity*, 2017, vol. 21, p. 305. DOI: 10.1007/s11030-017-9726-y
38. Moorthy J.N., Saha S., Highly Diastereo- and Enantioselective Aldol Reactions in Common Organic Solvents Using N-Arylprolinamides as Organocatalysts with Enhanced Acidity, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, vol. 2009, p. 739. DOI: 10.1002/ejoc.200800960
39. Vijayadas K.N., Davis H.C., Kotmale A.S., Gawade R.L., Puranik V.G., Rajamohanam P.R., Sanjayan G.J. An Unusual Conformational Similarity of Two Peptide Folds Featuring Sulfonamide and Carboxamide on the Backbone, *Chem. Commun.*, 2012, vol. 48, p. 9747. DOI: 10.1039/c2cc34533a
40. Fu Y.-Q., Li Z.-C., Ding L.-N., Tao J.-C., Zhang S.-H., Tang M.-S. Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Simple Prolinamide Phenols, *Tetrahedron: Asymm.*, 2006, vol. 17, p. 3351. DOI: 10.1016/j.tetasy.2006.12.008
41. Wang C., Jiang Y., Zhang X., Huang Y., Li B., Zhang G. Rationally Designed Organocatalyst for Direct Asymmetric Aldol Reaction in the Presence of Water, *Tetrahedron Lett.*, 2007, vol. 48, p. 4281. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.04.037
42. Hong Y. CCDC 1401368: Experimental Crystal Structure Determination, 2015. DOI: 10.5517/cc1j17f7

43. Priya G., Kotmale A.S., Chakravarty D., Puranik V.G., Rajamohanan P.R., Sanjayan G.J., Conformational Modulation of Peptides Using β -Aminobenzenesulfonic Acid (S Ant), *Org. Biomol. Chem.*, 2015, vol. 13, p. 2087. DOI: 10.1039/C4OB02421D

Бородина Ольга Сергеевна – инженер-исследователь, НИИ многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: borodinaos@susu.ru

Барташевич Екатерина Владимировна – доктор химических наук, доцент, заведующий НИИ многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов, профессор кафедры «Теоретическая и прикладная химия», Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: bartashevichev@susu.ru

Поступила в редакцию 7 апреля 2021 г.

DOI: 10.14529/chem210310

ATOMIC DIPOLE POLARIZATION IN PREDICTIONS OF CHEMICAL SHIFTS OF AMIDE AND PYRROLIDINE PROTONS

O.S. Borodina, borodinaos@susu.ru

E.V. Bartashevich, bartashevichev@susu.ru

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

A quantitative relationship has been established between the localization indices of electrons in atomic basins and chemical shifts of protons in amide and pyrrolidine fragments when they are present together in organic molecules. The fragments under consideration are important as key functional groups in the molecules of chiral inducers involved in stereoselective syntheses, in order to obtain drugs based on pyrimidinone heterocyclic systems. Integral properties of electron density, such as the magnitude of intra-atomic dipole polarization and charges of hydrogen atoms, calculated by integration of the electron density over the volumes of atomic basins, correlate with chemical shifts significantly better than the point atomic charges. Our proposed parametric model for the rapid prediction of chemical shifts is based on an equation that includes the electron localization index in the hydrogen atom basin as a factor. The developed approach offers a theoretical model for a rapid quantitative assessment of chemical shifts and makes it possible to formulate the main structural factors that provide correlation between the calculated and experimental chemical shifts of hydrogen atoms involved in intramolecular hydrogen bonds. It has been revealed that intramolecular hydrogen bonds are the main structural features that ensure the correlation of atomic integral characteristics with chemical shifts in the considered molecules. The results obtained in the course of theoretical modeling have been verified by comparison with the experimental ^1H NMR data for 4-hydroxyproline-2-carboxanilide podands with different oxyethylene chain lengths, which are chiral inducers of stereoselective syntheses of drugs based on pyrimidinone heterocyclic systems.

Keywords: amide group, pyrrolidine, hydrogen bonds, ^1H NMR chemical shifts, GIAO method, quantum theory of atoms in molecules, QTAIM, atomic dipole polarization.

Received 7 April 2021

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

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. DOI: 10.14529/chem210310

FOR CITATION

Borodina O.S., Bartashevich E.V. Atomic Dipole Polarization in Predictions of Chemical Shifts of Amide and Pyrrolidine Protons. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2021, vol. 13, no. 3, pp. 91–101. (in Russ.). DOI: 10.14529/chem210310