

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о соответствии диссертационной работы

«Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах»

Кривошапова Николая Владиславовича

**профилю диссертационного совета Д 24.1.038.02 и требованиям,
предъявляемым к кандидатским диссертациям.**

Комиссия в составе д.х.н. Виноградова Георгия Алексеевича (председатель), д.х.н. Татиколова Александра Сергеевича, д.ф.-м.н. Катина Константина Петровича и к.х.н. Астаховой Татьяны Юрьевны констатирует, что диссертационная работа «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах» по теме, постановке задач, методам исследования и полученным результатам соответствует специальности 1.4.4. Физическая химия (физико-математические науки).

Комиссия отмечает следующие **основные научные результаты диссертационной работы и ее новизну:**

1. Построены квантово-химические модели реакций сборки полициклических органических пероксидов из β,γ' -трикетонов, β,δ' -трикетонов и δ -дикетонов под действием пероксида водорода и N-нуклеофилов. Построенные модели согласуются с экспериментальными наблюдениями, а результаты конформационного анализа продуктов подтверждены результатами рентгеноструктурного анализа. На основе построенных моделей определены скорость-лимитирующие стадии, определяющие продукты этих реакций.
2. Изучено влияние делокализации неподелённых пар электронов гетероатомов полициклических пероксидов на их конформацию, термодинамическую стабильность и химические свойства. Показано, что селективность сборки полициклических пероксидов из поликетонов, пероксида водорода и N-нуклеофилов во многих случаях кинетически контролируется обратным α -эффектом, то есть пониженной стабилизацией карбокатионов пероксидной группой.

3. Предложен и реализован универсальный алгоритм построения конформаций полициклических молекул по их степеням свободы, основанный на оригинальном подходе через последовательное решение обратной кинематики для каждого отдельного цикла. Реализация данного алгоритма находится в открытом доступе: <https://pypi.org/project/ringo-ik>.

4. Изучены скорости генерации низкоэнергетических конформаций, полнота ансамблей и точность воспроизведения экспериментальных структур в методе конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики.

Достоверность полученных результатов

обеспечивается использованием современных методов теории функционала плотности и локализации орбиталей для квантово-химического моделирования сборки каркасных пероксидов и их анализа, а также детальным сравнением разработанного алгоритма конформационного поиска с существующими передовыми методами на тестовом наборе лекарственно-подобных соединений.

Теоретическая и практическая значимость

1. Показано, что активация орбитальных взаимодействий с участием неподелённых пар электронов гетероатомов является основным фактором термодинамического контроля сборки каркасных пероксидов. Установлено, что реакции, протекающие через бимолекулярную нуклеофильную атаку по пероксикарбениевому иону, как правило, кинетически блокируются обратным α -эффектом. Практическая значимость заключается в возможности использования этих принципов для планирования синтеза органических пероксидов и реакций с их участием.

2. Разработан эффективный метод глобального сэмплирования конформаций полициклических молекул методом обратной кинематики, что позволяет повысить эффективность их конформационного анализа. Практическая значимость заключается в возможности предсказания конформаций молекул потенциальных лекарственных веществ, включая макроциклические органические пероксиды, что необходимо для дальнейшего моделирования их связывания с белками, что

открывает путь к более эффективному виртуальному скринингу лекарственных веществ

Апробация работы.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на 7 международных и всероссийских конференциях.

Основные результаты диссертационной работы

изложены в статьях автора, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. **Krivoshchapov N.V.**, Medvedev M.G. Ring kinematics-informed conformation space exploration // WIREs Computational Molecular Science. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. e1690. – DOI: 10.1002/wcms.1690.
2. **Krivoshchapov N.V.**, Medvedev M.G. Accurate and efficient conformer sampling of cyclic drug-like molecules with inverse kinematics // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2024. – Vol. 64, № 11. – P. 4542–4552. – DOI: 10.1021/acs.jcim.3c02040.
3. Alabugin I.V., Kuhn L., **Krivoshchapov N.V.**, Mehaffy P., Medvedev M.G. Anomeric effect, hyperconjugation and electrostatics: lessons from complexity in a classic stereoelectronic phenomenon // Chemical Society Reviews. – 2021. – Vol. 50, № 18. – P. 10212–10252. – DOI: 10.1039/D1CS00564B.
4. Alabugin I.V., Kuhn L., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Vil' V.A., Yaremenko I.A., Mehaffy P., Yarie M., Terent'ev A.O., Zolfigol M.A. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: the anomeric effect is not alone // Chemical Society Reviews. – 2021. – Vol. 50, № 18. – P. 10253–10345. – DOI: 10.1039/D1CS00386K.
5. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Inverse α -effect as the Ariadne's thread on the way to tricyclic aminoperoxides: avoiding thermodynamic traps in the labyrinth of possibilities // Journal of the American Chemical Society. – 2022. – Vol. 144, № 16. – P. 7264–7282. – DOI: 10.1021/jacs.2c00406.
6. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G.,

Krivoshchapov N.V., Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Marriage of peroxides and nitrogen heterocycles: selective three-component assembly, peroxide-preserving rearrangement, and stereoelectronic source of unusual stability of bridged azaazonides // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021. – Vol. 143, № 17. – P. 6634–6648. – DOI: 10.1021/jacs.1c02249.

7. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Belyakova Y.Yu., Korlyukov A.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O., Alabugin I.V. How to build rigid oxygen-rich tricyclic heterocycles from triketones and hydrogen peroxide: control of dynamic covalent chemistry with inverse α -effect // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – Vol. 142, № 34. – P. 14588–14607. – DOI: 10.1021/jacs.0c06294.

8. Yaremenko I.A., Belyakova Y.Yu., Radulov P.S., Medvedev M.G., **Krivoshchapov N.V.**, Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Two-component versus three-component condensations in the race between hydrazide, triketone, and hydrogen peroxide. How do all six reactive centers cooperate to incorporate the most diverse set of heteroatomic bridges in a tricyclic frame? // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – Vol. 88, № 19. – P. 13782–13795. – DOI: 10.1021/acs.joc.3c01415.

Публикации основных научных результатов диссертации соответствуют требованиям пунктов 11 и 13 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168).

Диссертация Кривошапова Н.В. отвечает требованиям пунктов 9, 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168).

Диссертационная работа Кривошапова Н.В. соответствует пунктам 1, 8, 9, 10, 11 Паспорта научной специальности 1.4.4 «Физическая химия»

Диссертация не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источники заимствования.

На основании вышеизложенного комиссия рекомендует диссертационному совету Д 24.1.038.02 принять к защите диссертационную работу Кривошапова Николая Владиславовича «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах» на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Комиссия рекомендует утвердить в качестве официальных оппонентов:

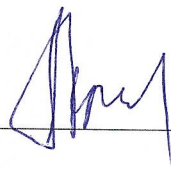
- Кондратюк Николай Дмитриевич, доктор физико-математических наук, исполнительный директор, Центр вычислительной физики, Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»
- Отлётов Арсений Андреевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, группа квантово-химических расчетов, Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

В качестве ведущей организации –

- Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»

Председатель комиссии

д.х.н. Виноградов Г.А.



Члены комиссии

к.х.н. Астахова Т.Ю.



д.х.н. Татиколов А.С.



д.ф.-м.н. Катин К.П.