ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Кривощапова Николая Владиславовича

на тему: «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Кривощапова Н. В. посвящена квантово-химическому исследованию реакций сборки каркасных органических пероксидов и созданию универсального алгоритма конформационного анализа полициклических систем на основе обратной кинематики. Построение квантово-химических моделей сборки каркасных пероксидов осложняется большим количеством альтернативных маршрутов, причём роль электронных эффектов в этих процессах до настоящего времени детально не анализировалась, и проведение подобного анализа является **актуальной** задачей.

Надёжность результатов моделирования биоактивных соединений определяется полнотой их конформационного набора. Для подвижных макроциклических структур перебор значений торсионных углов оказывается малоэффективным, поскольку это приводит к искажению геометрии. Альтернативный подход через применение обратной кинематики пока не реализован для произвольных полициклических каркасов, что представляет собой **актуальную** задачу.

Научная новизна работы

Диссертация Кривощапова Н. В. обладает существенной научной новизной. В диссертации **впервые** построены квантово-химические модели сборки полициклических пероксидов из поликетонов под действием пероксида водорода и N-нуклеофилов. Данные модели, воспроизводящие экспериментальные продукты и рентгеноструктурные данные, позволили выявить скорость-лимитирующие стадии реакций и установить ключевые стереоэлектронные эффекты. **Впервые** показано, что селективность сборки контролируется кинетически обратным α-эффектом, проявляющимся в пониженной стабилизации

карбокатионов пероксидной группой. Изучено влияние делокализации неподелённых пар гетероатомов на конформационное поведение и стабильность пероксидов.

Предложен и реализован **новый** алгоритм конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики. В отличие от традиционного перебора торсионных углов, искажающего циклы, метод последовательно решает обратную кинематику для каждого цикла, корректно учитывая циклические ограничения. Алгоритм реализован для произвольных полициклических систем и находится в открытом доступе. Сравнение с существующими подходами показало, что новый метод не уступает, а по ряду критериев превосходит их.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в установлении роли орбитальных взаимодействий неподелённых пар гетероатомов в термодинамическом контроле сборки каркасных пероксидов. Кроме того, установлено, что стадии бимолекулярной атаки нуклеофила по пероксикарбениевому иону кинетически затруднены за счёт обратного α-эффекта. Предложенный подход обратной кинематики открывает новые возможности для конформационного анализа: он позволяет строить трёхмерные структуры полициклов по заданным значениям независимых торсионных углов.

Работа имеет и практическую значимость. Во-первых, выявленные закономерности могут служить основой для целенаправленного планирования синтеза органических пероксидов и прогнозирования их реакционной способности. Во-вторых, разработанный алгоритм конформационного поиска даёт возможность предсказывать возможные конформации потенциальных лекарственных молекул, что необходимо для дальнейшего моделирования их связывания с белками-мишенями и, в конечном счёте, для повышения эффективности виртуального скрининга новых лекарственных кандидатов.

Общая характеристика и содержание диссертации

Диссертация Кривощапова Н. В. состоит из введения, 3 разделов, заключения, списка публикаций автора по теме диссертации, списка используемых сокращений и списка литературы. Объём работы составляет 155 страниц, в ней содержится 50 рисунков, 202 библиографические ссылки и 2 приложения.

Первый раздел посвящён обзору методов конформационного поиска. Показано, что глобальность большинства алгоритмов конформационного перебора основана на возможности свободного варьирования торсионных углов, что создаёт ограничения для циклических систем. Выявленная проблема послужила отправной точкой для разработки в данной работе нового метода на основе обратной кинематики.

Второй раздел посвящён квантово-химическому моделированию сборки каркасных пероксидов из ди- и трикетонов. Построенные модели воспроизводят и объясняют экспериментально наблюдаемую селективность реакций. Ключевую роль в кинетическом контроле играет обратный α-эффект – пониженная стабилизация карбокатионов пероксидной группой, что приводит к повышенным барьерам присоединения и объясняет невозможность получения некоторых каркасов. Относительные энергии конформеров каркасных пероксидов определяются орбитальными взаимодействиями $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$, которые могут делать стерически невыгодные конформации предпочтительными и влиять на нуклеофильность и основность атомов азота.

Третий раздел посвящён параметризации конформационного пространства полициклов. Вводится алгебраическая формулировка прямой и обратной кинематики; на их основе описан метод определения степеней свободы и построения конформаций циклических и полициклических молекул. На основе этого метода реализован конформационный поиск Монте-Карло. Сравнение с CREST, ETKDG и MacroModel показало, что главным преимуществом нового метода является скорость и глобальность исследования конформационного пространства, которые обеспечивают высокую скорость генерации низкоэнергетических конформаций, полноту ансамблей и точность воспроизведения экспериментальных структур, превосходя существующие методы по одному или нескольким из этих показателей.

В **Заключении** перечислены основные результаты и сформулированы выводы, полностью соответствующие поставленным цели и задачам.

Замечания

Следует отметить несколько замечаний и вопросов к работе:

1. Все расчёты энергетики сборки пероксидов выполнены на единственном уровне теории PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p) без проверки чувствительности к выбору функционала, хотя ключевые интермедиаты (пероксикарбениевые катионы) являются делокализованными катионными системами, для которых гибридные функционалы подвержены ошибке делокализации. Не исключено, что при ином функционале (например, с большей долей HF-обмена) или при проверке одиночными точками на CCSD(T) вывод о кинетическом запрете отдельных маршрутов мог бы измениться. Прошу автора прокомментировать устойчивость этого вывода к выбору метода.
2. Сравнение разработанного в диссертации алгоритма MCR с наиболее точными конкурентами (CREST и MacroModel) проведено для 10 случайно отобранных молекул, и наблюдаемое превосходство CREST (8 против 6 у алгоритма соискателя) на такой выборке трудно назвать статистически убедительным. Сохранится ли пропорция в работоспособности метода при увеличении выборки?
3. Хотелось бы также услышать от соискателя о планах на дальнейшую апробацию MCR на каркасных пероксидах из Раздела 2. Подобная проверка на молекулах с известной структурой из эксперимента могла бы стать дополнительным подтверждением универсальности метода.
4. Практическая значимость метода MCR обосновывается возможностью предсказания конформаций молекул потенциальных лекарственных веществ и виртуального скрининга, однако сам метод протестирован только на воспроизведении конформаций из структурных баз CSD/PDB. Имеется ли у соискателя опыт применения MCR для реальных приложений (разработка лекарств, докинг, предсказание связывания с белковой мишенью) или опыт сотрудничества с фармацевтическими группами? Или эта область применения пока остаётся перспективной, но не апробированной на практике?

Высказанные замечания не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Кривощапова Н. В.

Заключение

Диссертация Кривощапова Николая Владиславовича «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах», представленная на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук, является законченной научно-квалификационной работой. В ней изучена конформационная подвижность полициклических пероксидов и её влияние на процесс их сборки, а также предложен новый подход конформационного поиска на основе обратной кинематики. Работа имеет важное значение для современной теоретической химии. Результаты, полученные диссертантом, достоверны, выводы обоснованы. Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации. Диссертация соответствует специальности 1.4.4. – Физическая химия.

Полученные результаты изложены в печатных работах, опубликованных в международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и неоднократно докладывались на научных конференциях.

Диссертация соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции). Автор диссертации Кривощапов Николай Владиславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Официальный оппонент:
Кондратюк Николай Дмитриевич
доктор физико-математических наук,
Место работы: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»
Должность: исполнительный директор Центра вычислительной физики
Адрес: 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9
Телефон: +7 (495) 408-45-54
E-mail: kondratyuk.nd@mipt.ru

18 августа 2026 г. _____ Н. Д. Кондратюк

Подпись руки Н. Д. Кондратюка
заверяю:
Администратор канцелярии
Административного отдела
О. А. Кораблева