

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Кривошапова 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 Кривошапова Н. В. посвящена квантово-химическому моделированию сборки каркасных органических пероксидов и разработке конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики. Циклические соединения, в частности, полициклические пероксиды, находят широкое фармацевтическое применение. Ведётся активный поиск новых пероксидов с различными видами биологической активности, однако конденсация поликетонов с пероксидом водорода зачастую приводит к образованию непредсказуемых продуктов, поскольку каскадная сборка может протекать по множеству альтернативных путей. При этом механизмы такой сборки ранее не исследовались методами теоретической химии, а стереоэлектронные факторы, определяющие конечные продукты реакции, малоизучены. Таким образом, исследование роли стереоэлектронных эффектов в сборке каркасных пероксидов из поликетонов и пероксида водорода является **актуальной** задачей.

Надёжность результатов квантово-химического моделирования молекул определяется полнотой их конформационного набора. Для гибких макроциклических молекул многие существующие методы конформационного поиска оказываются неэффективными из-за большой размерности пространства и сложности перебора торсионных углов с сохранением замкнутости цикла. Перспективным направлением является подход обратной кинематики, однако ранее отсутствовал алгоритм анализа топологии произвольной полициклической молекулы с определением степеней свободы и их последующим перебором для генерации конформационного ансамбля. Следовательно, разработка универсального метода глобального конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики также представляет собой **актуальную** задачу.

Научная новизна работы

Диссертационная работа Кривошапова Н. В. обладает существенной научной новизной. В диссертации **впервые** построены квантово-химические модели реакций сборки каркасных органических пероксидов из β,γ' -трикетонов, β,δ' -трикетонов и δ -дикетонов под действием H_2O_2 и N-нуклеофилов. Построенные модели согласуются с экспериментальными наблюдениями, а результаты конформационного анализа продуктов подтверждены рентгеноструктурными данными. На основе построенных моделей определены скорость-лимитирующие стадии, определяющие продукты этих реакций. Изучено влияние делокализации неподелённых пар электронов гетероатомов полициклических пероксидов на их конформацию, термодинамическую стабильность и химические свойства. **Впервые** показано, что селективность сборки во многих случаях кинетически контролируется обратным α -эффектом, то есть пониженной стабилизацией карбокатионов пероксидной группой.

В работе **впервые** 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. Сравнение с существующими методами по скорости генерации низкоэнергетических конформаций, полноте ансамблей и точности воспроизведения экспериментальных структур показало, что новый метод не уступает, а по ряду критериев превосходит альтернативные методы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в установлении роли делокализации неподелённых пар гетероатомов в термодинамическом контроле сборки каркасных пероксидов. Кроме того, установлено, что стадии бимолекулярной атаки нуклеофила по пероксикарбениевому иону в большинстве случаев кинетически затруднены вследствие обратного α -эффекта. Предложенный подход обратной кинематики открывает новые возможности для конформационного анализа, так как он позволяет строить трёхмерные структуры полициклических молекул по заданным значениям независимых торсионных углов.

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

Достоверность полученных данных и общий высокий уровень работы подтверждается публикацией её основных результатов в авторитетных высокорейтинговых зарубежных научных журналах, включая *Journal of Chemical Information and Modeling*, *WIREs Computational Molecular Science*, в которых Н.В. Кривошапов является первым автором.

Общая характеристика и содержание диссертации

Диссертация Кривошапова 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 современного состояния и истории конформационного поиска. Также обсуждаются подходы к тестированию методов конформационного поиска. В результате обзора показано, что способность многих методов к глобальному исследованию конформационного пространства опирается на возможность свободного изменения торсионных углов молекулы, что ограничивает их при работе с циклическими и полициклическими молекулами. Данная проблема решается в данной работе путём реализации конформационного поиска на основе обратной кинематики.

Второй раздел посвящён квантово-химическому моделированию реакций сборки каркасных пероксидов из ди- и трикетонов под действием H_2O_2 и N-нуклеофилов. На основе построенных моделей объяснены экспериментально наблюдаемые продукты и выявлены универсальные стереоэлектронные закономерности, управляющие селективностью сборки. Показано, что ключевую роль в кинетическом контроле реакций

играет обратный α -эффект, приводящий к повышенным энергетическим барьерам присоединения и объясняющий невозможность получения некоторых каркасов. Обнаружено, что относительная энергия конформеров каркасных пероксидов определяется орбитальными взаимодействиями $n_X \rightarrow \sigma_{C-Y}^*$, которые делают стерически невыгодные конформеры предпочтительными и влияют на нуклеофильность и основность атомов азота.

Третий раздел посвящён решению задачи построения конформаций циклов путём варьирования торсионных углов. Вводится алгебраическая формулировка прямой и обратной кинематики; на их основе описан новый метод определения степеней свободы и построения конформаций циклических и полициклических молекул. На основе этого метода реализован новый алгоритм конформационного поиска MCR. Показано, что главным преимуществом MCR является скорость и глобальность исследования конформационного пространства, за счёт чего новый метод обеспечивает 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

Диссертационная работа Н.В. Кривошапова ясно и логично изложена и содержит минимальное количество опечаток и неудачных выражений. Следует особенно отметить высококачественные иллюстрации, облегчающие восприятие полученных результатов. Имеется лишь несколько вопросов частного характера:

1. Переход от электронных энергий к энергиям Гиббса реакций осуществлялся с помощью квазигармонической поправки, вычисленной с помощью программы GoodVibes. Однако, из текста диссертации неясно, каким образом вычислялась данная поправка.
2. Квантово-химические расчеты в работе были выполнены с использованием приближения PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p) в сочетании с континуумными моделями сольватации SMD и C-PCM. В то время как адекватность данного приближения

поставленным задачам не вызывает вопросов, представляет интерес зависимость получаемых результатов от уровня теории: DFT функционала, базисного набора, модели сольватации, а также поправки, используемой для конвертации электронной энергии в энергию Гиббса. В частности, последняя может быть рассчитана как с помощью подхода Truhlar,[*JPCB*, 2011, 14556] так и модели Grimme[*Chem. Sci.*, 2021, 6551] с разным значением частоты отсечки τ , а также с дополнительной корректировкой вклада низкочастотных колебаний в энтальпию.[*JCC*, 2023, 1807] Проверялось ли это в работе?

3. Разработанный алгоритм Ringo представляет интересное и вычислительно эффективное решение для конформационного поиска в случае полициклических молекул. Какие перспективы дальнейшего развития рассматриваются автором? В частности, планируется ли интеграция алгоритма в имеющиеся программы конформационного поиска, или разработка собственного программного обеспечения?
4. Удаление дубликатов в разработанном методе конформационного поиска MCR производится на основе RMSD между конформациями. Используется ли в алгоритме удаления дубликатов автоматическая перенумерация атомов? Поддерживается ли распознавание структур-энантиомеров?

Данные замечания не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Кривошапова Н. В.

Заключение

Диссертация Кривошапова Николая Владиславовича «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах», представленная на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук, является законченной научно-квалификационной работой. 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, Кривошапов Николай Владиславович, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Официальный оппонент:

Отлёттов Арсений Андреевич

кандидат химических наук по специальности 02.00.04 – Физическая химия,

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова Российской академии наук

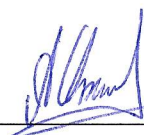
Должность: старший научный сотрудник

Адрес: 119991, Москва, ул. Косыгина, д.4, к. 1, каб. 75/3

Телефон: +7 495 939-71-87

E-mail: arseniy.otlyotov@chph.ras.ru

03 августа 2026 г.

 А. А. Отлёттов

Подлинность подписи Отлёттова А.А.
подтверждаю



Ученый секретарь ФИЦ ХФ РАН,
к.ф.-м.н. Михалева Мария Геннадьевна