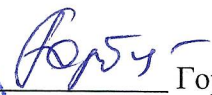


УТВЕРЖДАЮ
Ректор Сколковского института
науки и технологий



 Горбунова Ю.Г.

«12» 11/01/19 2026.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Автономной некоммерческой организации высшего образования

«Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех)

на диссертационную работу **Кривошапова Николая Владиславовича**

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

Актуальность темы диссертации. Циклические соединения, в частности, макроциклические пептиды и полициклические органические пероксиды, находят широкое фармацевтическое применение. Активно ведётся поиск новых представителей данных классов, обладающих ценной биологической активностью. Неотъемлемым инструментом таких исследований стали вычислительные методы виртуального скрининга лекарственных кандидатов, прогнозирования их свойств и планирования синтеза, вследствие высокой экономичности и масштабируемости вычислительной работы по сравнению с экспериментальной. Таким образом, разработка и применение методов теоретического моделирования циклических молекул представляют собой актуальную и стратегически значимую задачу.

Диссертационная работа Кривошапова Н. В. посвящена квантово-химическому моделированию сборки каркасных органических пероксидов и разработке методологии конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики. Актуальность темы обусловлена тем, что поиск новых биологически активных пероксидов осложняется непредсказуемостью их сборки из поликетонов, так как эти реакции могут протекать через множество возможных маршрутов. При этом механизмы такой сборки ранее не

исследовались квантово-химически, а стереоэлектронные факторы, определяющие конечные продукты реакции, практически не изучены.

Точность моделирования биологически активных молекул напрямую зависит от репрезентативности конформационного ансамбля. Для гибких макроциклов неэффективны методы конформационного поиска путём варьирования значений торсионных углов, так как это приводит к искажению некоторых длин связей и валентных углов. Перспективным решением является подход обратной кинематики, который ранее не был обобщен до универсального алгоритма для произвольных полициклических систем.

Таким образом, исследование роли стереоэлектронных эффектов в сборке каркасных пероксидов и разработка универсального метода глобального конформационного поиска полициклических молекул на основе обратной кинематики являются **актуальными** задачами, решение которых имеет **фундаментальное и практическое** значение.

Цель работы состояла в изучении конформационной подвижности полициклических органических пероксидов и её влияния на процесс их сборки, а также развитии подхода обратной кинематики для конформационного поиска циклических и полициклических молекул.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые построены квантово-химические модели реакций сборки полициклических органических пероксидов из β,γ' -трикетонов, β,δ' -трикетонов и δ -дикетонов при действии пероксида водорода и N-нуклеофилов. Эти модели воспроизводят экспериментально наблюдаемые продукты реакций и конформации, наблюдаемые в рентгеноструктурном анализе конечных продуктов. Из анализа полученных моделей выявлены скорость-лимитирующие стадии и установлены ключевые стереоэлектронные факторы, определяющие направление реакций. На основе построенных моделей изучено влияние делокализации неподелённых пар электронов гетероатомов на конформационное поведение, термодинамическую стабильность и химические свойства каркасных пероксидов. Впервые показано, что селективность сборки каркасных пероксидов во многих случаях контролируется кинетически, а именно – обратным α -эффектом, который проявляется в пониженной стабилизации карбокатионов пероксидной группой.

В работе предложен и реализован новый алгоритм построения конформаций полициклических молекул по значениям их независимых торсионных углов. В отличие от традиционных подходов, основанных на переборе торсионных углов и приводящих к искажению циклов, предложенный метод использует последовательное решение обратной кинематики для каждого цикла, что позволяет корректно учитывать циклические ограничения. Алгоритм реализован для широкого класса полициклических систем, и его реализация находится в открытом доступе. На основе этого метода реализован алгоритм

конформационного поиска путем случайного перебора значений торсионных углов. Проведено сравнение нового метода с популярными на сегодняшний день методами конформационного поиска в плане скоростей генерации низкоэнергетических конформаций, полноты конформационных ансамблей и точности воспроизведения экспериментальных структур, полученных рентгеноструктурным анализом. Результаты показывают, что метод на основе обратной кинематики является конкурентоспособным для полициклических и макроциклических систем, а по ряду показателей, прежде всего скорости генерации и качеству стартовых геометрий, превосходит некоторые существующие подходы.

Теоретическая и практическая значимость результатов. Теоретическая значимость заключается в установлении роли орбитальных взаимодействий с участием неподелённых пар электронов гетероатомов в термодинамическом контроле сборки каркасных пероксидов. Также показано, что стадии сборки, включающие 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.

Теоретическая значимость нового метода обратной кинематики для конформационного поиска заключается в возможности построения конформаций полициклических молекул по значениям независимых циклических торсионных углов, что позволяет повысить эффективность конформационного анализа. Практическая значимость заключается в возможности предсказания конформаций молекул потенциальных лекарственных веществ, что необходимо для дальнейшего моделирования их связывания с белками и, в свою очередь, является важным этапом эффективного виртуального скрининга лекарств.

Обоснованность и достоверность выводов. Достоверность результатов проведенных исследований не вызывает сомнений и 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 передовыми существующими методами на лекарственно-подобных молекулах. Выбор функционала PBE0 обоснован тем, что он относится к числу широко используемых и хорошо зарекомендовавших себя гибридных функционалов для моделирования систем с закрытой оболочкой, и, учитывая размеры и количество рассмотренных интермедиатов и переходных состояний, использование более точных приближений если и возможно, то требует существенно больших компьютерных и временных ресурсов.

Выводы соответствуют поставленной в работе цели и задачам и отражают результаты проведённых исследований.

Структура и содержание работы. 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.

Во **Введении** диссертационной работы обоснована актуальность выбранной темы исследования, определены цель и задачи работы, раскрыты научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Описаны методы и подходы, применённые в ходе исследования, а также сформулированы положения, выносимые на защиту. Представлено обоснование достоверности результатов, данные об апробации работы, указан личный вклад автора и охарактеризована структура диссертации.

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 полагается на возможность свободного варьирования торсионных углов молекулы, что создаёт серьёзные ограничения при работе с циклическими и полициклическими молекулами. Выявленная проблема послужила отправной точкой для создания в данной работе нового метода построения конформаций на основе обратной кинематики.

Второй раздел посвящён квантово-химическому моделированию реакций сборки каркасных полициклических пероксидов из ди- и трикетонов под действием пероксида водорода 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 – пониженная стабилизация карбокатионов пероксидной группой, обусловленная высокой электроотрицательностью соседнего атома кислорода. Этот эффект приводит к повышенным энергетическим барьерам присоединения к таким катионам и объясняет невозможность получения некоторых каркасов. В то же время для реакций, протекающих через азакарбениевые катионы, аналогичная дестабилизация выражена существенно слабее, что связано с более высокой π -донорной способностью азота. Моделирование реакций сборки диастереомерных азаозонидов из δ -дикетона позволило объяснить временную эволюцию соотношения продуктов: расчётные термодинамические соотношения согласуются с экспериментальными с высокой точностью, а анализ

энергетических барьеров показал, что кинетический контроль на начальных стадиях сменяется термодинамическим в ходе последующей перегруппировки.

Исследование во втором разделе также включает конформационный анализ продуктов реакций, результаты которого согласуются с рентгеноструктурными данными. Обнаружено, что относительная энергия конформеров каркасных пероксидов определяется орбитальными взаимодействиями типа $n_X \rightarrow \sigma_{C-Y}^*$, стабилизация которых существенно зависит от торсионных углов связей C–X. Эти взаимодействия зачастую делают стерически неблагоприятные конформации более энергетически выгодными. Кроме того, для некоторых соединений показано, что эти делокализации влияют не только на конформационное поведение, но и на химические свойства, в частности, на нуклеофильность и основность атомов азота.

В третьем разделе представлено решение задачи параметризации конформационного пространства циклических и полициклических систем для генерации их конформаций. Для этого вводится алгебраическая формулировка задачи построения конформации молекулы по внутренним координатам (прямая кинематика). На её основе условие замкнутости цикла формулируется как обратная задача (обратная кинематика, ОК). Далее описан принцип предлагаемого метода определения степеней свободы и построения конформаций полициклических молекул с помощью ОК. Этот метод применен для реализации конформационного поиска Монте-Карло в кинематических степенях свободы полициклической молекулы. Новый алгоритм конформационного поиска, названный MCR, протестирован и сравнён с несколькими популярными на сегодняшний день методами (CREST, ETKDG, MacroModel). 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 все основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, и сформулированы главные выводы. Выводы изложены чётко и последовательно, полностью соответствуют поставленной в работе цели и задачам, а также объективно отражают итоги проведённых исследований.

Автореферат диссертационной работы соответствует установленным требованиям и полностью и точно отражает структуру и основное содержание работы.

Публикации автора по теме диссертации. Основные результаты диссертационной работы изложены в восьми работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, которые входят в Перечень ВАК, а также индексируются в базах данных РИНЦ, «Scopus» и

«Web of Science». Научные публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

Замечания по содержанию и оформлению работы. При ознакомлении с текстом диссертации возник ряд замечаний.

1. В работе все квантово-химические расчёты реакций сборки каркасных пероксидов выполнены преимущественно на уровне теории PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p) с учётом неявной сольватации. Выбор функционала PBE0 мотивирован его надёжностью при моделировании органических соединений и способностью воспроизводить электронные плотности, однако сопоставление выбранного функционала с альтернативными функционалами или высокоуровневыми расчётами не приведено. Проведение такого сравнения для рассмотренных систем позволило бы дополнительно оценить чувствительность полученных результатов к выбору уровня теории.
2. Для рассмотренных в диссертации реакций приведены эффективные энергетические барьеры. Кроме того, для первой из них, а именно для превращения $A1 \rightarrow A2$, выполнено кинетическое интегрирование с использованием констант скорости, рассчитанных по уравнению Эйринга, и получены временные зависимости состава реакционной смеси. Представление расчётных оценок скоростей для остальных рассмотренных реакционных систем сделало бы изложение более наглядным, а сопоставление расчётных результатов с экспериментальными данными — более прямым.
3. При сравнении разработанного алгоритма с существующими методами конформационного поиска автор рассматривает несколько показателей, включая скорость генерации конформаций, полноту ансамбля и воспроизведение экспериментальных структур. Вместе с тем в работе было бы полезно более подробно обсудить относительную значимость этих критериев для практических задач. В частности, высокая скорость генерации конформаций является важным преимуществом метода, однако для последующего молекулярного моделирования и виртуального скрининга первостепенное значение имеет качество получаемого конформационного ансамбля, включая полноту покрытия низкоэнергетических областей и способность воспроизводить экспериментально наблюдаемые конформации. В связи с этим представляется желательным более явно обосновать, в каких прикладных сценариях выигрыш в скорости может компенсировать возможные различия в полноте или точности ансамблей по сравнению с альтернативными методами.

Приведённые замечания не влияют на общую положительную оценку работы, а также не снижают её научной и практической значимости.

Заключение. Диссертационная работа Кривошапова Николая Владиславовича «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах» является законченной научно-квалификационной работой, содержит значимые результаты теоретического и практического характера.

Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации. Диссертация полностью соответствует требованиям, изложенным в п. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор, Кривошапов Николай Владиславович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на научна-исследовательском семинаре «Вычислительное материаловедение» Автономной некоммерческой организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», протокол заседания № 01 от «17» июня 2026 г.

Отзыв подготовил:

кандидат физико-математических наук,
профессор,



Шапеев Александр Васильевич

руководитель лаборатории методов

искусственного интеллекта для разработки материалов

Контактные данные: a.shapeev@skoltech.ru

Место работы: Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Лаборатория биоматериалов

Должность: Профессор, Руководитель лаборатории

Сайт и электронная почта организации: <https://new.skoltech.ru>, inbox@skoltech.ru

Почтовый адрес: Территория Инновационного Центра «Сколково», Большой бульвар д. 30, стр. 1, Москва 121205, Россия