ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кривощапова Николая Владиславовича «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия (физико-математические науки)

Диссертационная работа Кривощапова Н. В. представляет собой комплексное теоретическое исследование, удачно объединяющее изучение стереоэлектронных эффектов в полициклических органических пероксидах и разработку инновационных подходов к их конформационному анализу. В частности, в работе изучены реакции сборки каркасных пероксидов из поликетонов под действием пероксида водорода и N-нуклеофилов, а также представлен новый метод конформационного поиска циклических молекул на основе обратной кинематики. Актуальность работы продиктована как растущим фармакологическим интересом к полициклическим пероксидам (включая противомалярийные и противораковые агенты), так и острой потребностью вычислительной химии в надежных и быстрых инструментах для семплирования конформационного пространства сложных циклических систем

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые построены квантово-химические модели реакций сборки полициклических пероксидов, изучено влияние делокализации неподелённых пар электронов гетероатомов на их конформацию и стабильность, а также предложен и реализован оригинальный алгоритм конформационного поиска полициклических молекул, основанный на последовательном решении обратной кинематики для каждого отдельного цикла.

Достоверность и обоснованность представленных выводов подтверждаются строгим методологическим аппаратом. Квантово-химическое моделирование проведено на современном уровне теории (с учетом дисперсионных поправок и моделей сольватации), а полученные геометрические и энергетические параметры находятся в отличном согласии с данными рентгеноструктурного анализа и экспериментальной кинетики. Валидация разработанного алгоритма конформационного поиска (MCR) проведена корректно и репрезентативно, на основе детального бенчмаркинга с ведущими современными методами

(CREST, ETKDG/RDKit, MacroModel). Высокий научный уровень работы объективно подтверждается публикациями в авторитетных международных журналах (J. Am. Chem. Soc., J. Org. Chem., J. Chem. Inf. Model.) и активным участием автора в профильных научных конференциях.

Несмотря на безусловные достоинства и высокий уровень работы, в ходе ознакомления с авторефератом возник ряд замечаний и дискуссионных вопросов:

1) В работе проводится сопоставление теоретически найденных конформаций с экспериментальными геометриями из рентгеноструктурного анализа (РСА). Однако известно, что в кристалле на конформацию молекулы могут существенно влиять эффекты кристаллической упаковки и межмолекулярные взаимодействия (например, образование водородных связей в кристалле). Насколько автор учитывал возможность того, что наблюдаемая в РСА конформация может стабилизироваться внешними условиями кристаллической решетки и не являться глобальным минимумом в газовой фазе или растворе?
2) В работе для фильтрации конформационных ансамблей используется метрика CRMSD (RMSD по атомам циклов), что является верным шагом для минимизации влияния гибких заместителей. Однако для сложных полициклических систем, обладающих элементами локальной симметрии, классические метрики на основе декартовых координат могут приводить как к ложному объединению уникальных конформеров, так и к искусственному завышению различий из-за неоптимального сопоставления атомов (atom mapping). В качестве перспективного направления развития алгоритма MCR можно рассмотреть внедрение метрик, основанных на внутренних координатах или алгоритмов, явно учитывающих топологическую симметрию молекулы при кластеризации.
3) Алгоритм MCR блестяще решает задачу сэмплирования циклических фрагментов. Однако как планируется поступать со сложными молекулами, где конформационно лабильными являются не только циклы, но и протяженные ациклические линкеры или заместители? Предполагается ли в дальнейшем гибридный подход, где после фиксации циклов методом MCR семплирование ациклических фрагментов продолжается с помощью классических методов (например, Монте-Карло по торсионным углам)?

Вместе с тем, указанные замечания носят дискуссионный характер и не умаляют достоверность, научную глубину и значимость представленных результатов. Автореферат хорошо оформлен и ясно излагает основное содержание работы, достоверность и новизна результатов не вызывает сомнений. Диссертационная работа «Конформационная подвижность и стереоэлектронные эффекты в полициклических молекулах» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая соответствует специальности 1.4.4 – Физическая химия (физико-математические науки) и по объему выполненных исследований, актуальности и новизне результатов отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, установленных пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а автор, Кривощапов Николай Владиславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

16.09.2026 Анисимов Алексей Альбертович

Кандидат хим. наук (1.4.4 – Физическая химия)

Научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

Телефон: +79167937447

Электронная почта: anisimov.alex@ineos.ac.ru

Подпись заверяю

Учёный секретарь ИНЭОС РАН
к.х.н. Гулакова Е.Н.