

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991
Тел. (499) 137-29-44
Телефакс (499) 135-53-28
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru
<http://zioc.ru>

ОКПО 02699435, ОГРН 1027700304323,
ИНН/КПП 7736029435/773601001

На № _____

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
органической химии им. Н. Д.
Зелинского Российской академии
наук,
член-корреспондент РАН, доктор
химических наук,



А.О.Терентьев

«08» февраля 2024 г.

08.02.2024 № 12104 - 67/2171-01

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу **Анисимова Алексея Альбертовича «Анализ прочности топологического связывания как метод оценки вкладов в энергию взаимодействия квантовых атомов»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.4. – Физическая химия

Моделирование пространственной и электронной структуры химических соединений является одной из наиболее динамично развивающихся областей современной физической химии. Переход со строгого языка квантовой механики на упрощенные модели не только позволяет на порядки снизить требования к ресурсам для таких вычислений, но и предоставляет возможность для выделения наиболее важных признаков соединения в смысле предсказания его химических или функциональных свойств. При выборе модели наиболее существенным оказывается сочетание ее интуитивности с достаточной физической строгостью, подтверждаемой согласием с экспериментом или более общими теоретическими представлениями.

В этом смысле особую роль играет описание электронной структуры соединений, основанное на топологическом анализе функции электронной плотности, – теория «Атомы в Молекулах». Этот метод при помощи стандартных подходов математической теории поля позволяет достаточно строго выделить объем пространства, занимаемый одним атомом как бассейном электронной плотности (топологический атом), и определить т.н. связывающие взаимодействия этого атома через анализ поля градиента этой функции (топологическая связь). Другими словами, теория «Атомы в Молекулах» с одной стороны опирается на анализ экспериментально измеримой функции, а с другой – дает интуитивное описание сложной многоэлектронной структуры в виде атомов и связей между ними.

Необходимо отметить, что современные исследования в области молекулярного моделирования почти полностью отказываются от привязки физико-химических характеристик (к коим относятся как катализ, так и биологическая активность) к дискретным атомам. В мировой научной практике, в том числе, например, и по опыту исследований, проводимых в лаборатории молекулярного моделирования и направленного синтеза ИОХ РАН, молекулярные физико-химические характеристики принято параметризовать как производные суммарного электростатического поля молекулы. Поэтому рассуждения автора работы на тему «отсутствия явной согласованности между моделью «химической связи» в рамках теории «Атомы в молекулах», и энергетическими характеристиками» не столько являются философскими, как может показаться на первый взгляд, сколько отражают актуальность данного диссертационного исследования, находящегося в русле перехода от атомарно-молекулярной механики к квантовой модели «структура-свойство».

Система топологического определения квантовых атомов в рамках теории «Атомы в Молекулах» – не что иное, как отражение механических законов для координатного представления волновой функции молекулы, и

является развитием классической теории химической связи. Это автоматически приводит к возможности глобальной переносимости результатов и на состояние супрамолекулярных систем, а также возможности регистрации его динамического изменения, по аналогии с классическим методом FEP (Free Energy Perturbation).

Однако, в рамках теории «Атомы в Молекулах», (как и в случае FEP молекулярной механики), не удастся точно рассчитать энергию системы, поскольку вид точного функционала электронной плотности (или, шире, матрицы плотности первого порядка) для энергии в общем случае неизвестен. Аналогично, влияние конкретного объекта, определяемого в теории «Атомы в Молекулах» (атома или связи), на то или иное свойство всей молекулы в общем случае не может быть вычислено точно.

Диссертационная работа А.А. Анисимова посвящена одному из перспективных и **актуальных** направлений развития теории «Атомы в Молекулах», связанному с ее расширением при помощи анализа матрицы плотности второго порядка, строго по недооцененной, опередившей свое время на 30 лет теории В.М. Татевского. Соответствующие методы известны в литературе и позволяют, например, явно рассчитать энергию взаимодействия атомов (т.н. подход Взаимодействующих Квантовых Атомов). Однако диссертантом впервые ставится цель о выявлении общих количественных закономерностей между связывающим взаимодействием, определяемым из электронной плотности, и энергией взаимодействия. Это определяет **высокую актуальность** диссертационной работы, предоставляющей, с одной стороны, упрощенный метод расчета некоторых вкладов в энергию многоатомной молекулы/кристалла, а с другой – явно обосновывающей работоспособность модельных представлений теории «Атомы в Молекулах». Отдельно хочется отметить принципиальную применимость разработанных в диссертации методов для случая слабых межмолекулярных взаимодействий – одного из наиболее интересных классов

объектов исследований органической кристаллохимии и физической химии. Здесь вырисовываются заманчивые перспективы мультидисциплинарных исследований в области медицинской химии – взаимодействия катализатор-лиганд, лекарство-белок, лиганд-мишень-растворитель, дальние взаимодействия в физико-химии сокристаллов.

Диссертация построена классическим образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, расчетной части, выводов, списка литературы, списка публикаций автора по теме исследования и списка сокращений.

Во **введении** А.А. Анисимов формулирует тему работы, ставит цели и задачи исследования и обосновывает их актуальность в том числе с учетом опыта мировой научной практики. Более детально степень разработанности темы исследования раскрывается в **литературном обзоре**, который включает в себя достаточно полное описание основных существующих моделей химической связи и методы анализа их прочности. Важно, что литературный обзор сделан целевым (что зачастую сложнее), а не глобальным по теме, и завершается постановкой задачи, что позволяет явно проследить логику изложения во всей рукописи.

Третья глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов и состоит из шести достаточно объемных разделов. В первом разделе автор приводит доводы об эквивалентности двух способов определения наличия топологической связи – на основании критической точки $(3,-1)$ функции электронной плотности и общей межатомной поверхности. Здесь же вводится формальная прочность топологической связи между двумя атомами через интеграл электронной плотности по межатомной поверхности с учетом ее кривизны. Второй раздел посвящен новой функции «делокализационной плотности», предлагаемой автором для анализа делокализации электронов между атомами и основанной на рассмотрении локальных вкладов в прочность топологической связи. Новая функция позволяет связать эффекты делокализации электронов, определяющие

основной вклад в обменно-корреляционную энергию взаимодействия атомов, и прочность топологической связи. В четвертом разделе автор отрабатывает метод расчета обменно-корреляционной энергии на основе прочности топологической связи для внутримолекулярных взаимодействий – в основном, ковалентных связей. С учетом плохой точности соответствующих оценок для многоатомных молекул в конце этого раздела логично предполагается, что методика, отработанная для двухатомных молекул, может быть перенесена на межмолекулярные взаимодействия, для которых искажения градиентного поля электронной плотности в большинстве случаев определяются непосредственно только парой связанных атомов. Пятый раздел посвящен новому методу (алгоритму) поиска поверхностей нулевого потока электронной плотности в межмолекулярной области. Наконец, методы, отработанные в пятом и четвертом разделах объединяются для исследований межмолекулярных взаимодействий в шестом разделе. Этот, последний раздел суммирует новые методы оценки вкладов в энергию межмолекулярных взаимодействий, основанные на анализе функций электронной плотности.

В главе 4 (расчетная часть) описаны 1) наборы соединений, рассчитанные методами квантовой химии для валидации предлагаемых методов, 2) используемые автором методы квантовой химии, 3) протоколы получения матрицы плотности второго порядка и вкладов в энергию системы на ее основе, 4) детали топологического анализа электронной плотности и других функций.

В пятой главе излагаются выводы и перспективы дальнейшей разработки темы. Далее приводится список литературы, список публикаций автора по теме диссертации, список сокращений и условных обозначений. В отдельную главу, наконец, вынесены приложения к разделам 4 и 6 третьей главы диссертации.

К наиболее интересным и значимым с научной и практической точек зрения результатам, полученным в диссертационной работе, следует отнести следующее:

1. Введена новая функция, позволяющая анализировать эффекты локализации электронов внутри атомных бассейнов, охарактеризовано ее поведение в случае изолированных атомов и многоатомных систем.
2. Предложена и физически обоснована метрика прочности топологического связывания, основанная на интеграле электронной плотности по межатомной поверхности, а также выявлена взаимосвязь между предложенной метрикой и обменно-корреляционной энергией межатомного взаимодействия.
3. На основании выявленной взаимосвязи разработан метод оценки обменно-корреляционной энергией межатомного взаимодействия посредством параметрической модели, а также продемонстрирована возможность применения данного метода для восстановления энергии деформации в случае невалентных взаимодействий.
4. Разработан и апробирован новый метод получения межатомных поверхностей нулевого потока электронной плотности, позволяющий генерировать поверхности даже в случае пологого характера распределения электронной плотности.

Диссертационная работа содержит минимальное количество опечаток, материал изложен лаконично и понятно. Однако, присутствуют следующие частные вопросы, носящие дискуссионный характер:

1. Из текста диссертации не ясно, какова роль условия нулевого потока в подходах, предлагаемых автором для оценки вкладов в энергию взаимодействия. Может ли обменно-корреляционный вклад в энергию взаимодействия любых двух населенных электронами и граничащих областей позиционного пространства быть оценен из свойств соответствующей границы?

2. В разделе 3.6 неясно также, для каких типов невалентных взаимодействий электростатический вклад в энергию равен общей энергии взаимодействия? Можно ли утверждать, что в этих случаях геометрия атомов,

образующих взаимодействие, является нежесткой, несмотря на его связывающий характер?

3. Известно, что увеличение порядка мультипольного разложения будет увеличивать точность восстановления электростатической компоненты. Можно ли аналогичным образом повысить точность предлагаемого автором метода восстановления обменно-корреляционного и деформационного вкладов в энергию межмолекулярного взаимодействия?

4. Могут ли методы, предложенные автором в разделе 3.6., быть применены для анализа невалентных взаимодействий между молекулярными ионами, связанными π -стекинг взаимодействиями молекулярными ансамблями незаряженных частиц, коформерами в сокристаллах и пр.? Здесь хотелось бы увидеть переход к практическим приложениям, но это уже существенно выходило бы за рамки темы диссертационной работы.

Ознакомление с материалами диссертационного исследования не вызывает замечаний по его существу. Диссертация Анисимова А.А. **выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование** в области физической химии, в ходе которого существенным образом развиты представления теории «Атомы в Молекулах» о вкладах связывающих взаимодействий в энергию многоэлектронной системы и получены важные с фундаментальной точки зрения и полезные для практики данные о взаимосвязи различных характеристик электронной структуры для широкого набора соединений с ковалентными и невалентными связями.

Предлагаемые автором методы исследования электронной структуры хорошо обоснованы, корректны и согласуются с тенденциями и современными требованиями к исследованию межатомных взаимодействий, что обеспечивает высокую **достоверность полученных в работе результатов**. Также, достоверность результатов подтверждается и использованием для верификации моделей отложенных выборок соединений. Автором выполнен большой объем квантово-химических расчетов, написан

ряд модулей программного обеспечения и проведен анализ данных по взаимосвязи характеристик приведенных матриц плотности различных порядков, что указывает на высокую теоретическую квалификацию и научную продуктивность автора. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных журналах из списка ВАК и 4 тезиса докладов. Материалы работы докладывались, в том числе, на всероссийских конференциях с международным участием.

Диссертация хорошо оформлена и написана ясным языком. Формулировка и содержание выводов соответствует главным достижениям диссертации. **Автореферат аккуратно оформлен, полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК РФ.**

Результаты диссертации могут быть использованы для дальнейшего исследования взаимосвязи скоррелированной части матрицы плотности второго порядка и топологии электронной плотности, равно как и в практических применениях – для восстановления компонент энергии невалентных взаимодействий. Результаты могут быть использованы и в методологических целях в научных и образовательных учреждениях (химический и физический факультет МГУ, ИНЭОС РАН, ИОХ РАН, ИМХ РАН, ИФХЭ РАН, ИОНХ РАН, ФИЦ ПХФ и МХ РАН, МТЦ СО РАН, РХТУ, ИК РАН).

Диссертационная работа **Анисимова Алексея Альбертовича** соответствует паспорту специальности 1.4.4. – Физическая химия по пунктам п1. Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик, п10. Создание и разработка методов компьютерного моделирования строения и механизмов превращений химических соединений на основе представлений квантовой механики, различных топологических и статистических методов, включая методы машинного обучения, методов молекулярной механики и молекулярной динамики, а также подходов типа структура-свойства.

Полученные автором результаты актуальны, оригинальны, достоверны, имеют научную и практическую значимость. Защищаемые положения и выводы обоснованы, а поставленные в диссертации цели достигнуты. По своей актуальности, научной новизне, достоверности, практической значимости, объему выполненных исследований диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор – Анисимов Алексей Альбертович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – Физическая химия.

Диссертационная работа А.А. Анисимова и отзыв на нее были заслушаны и одобрены на коллоквиуме Лаборатории молекулярного моделирования и направленного синтеза № 44 ИОХ РАН 06 февраля 2024 года (протокол №01-24).

Отзыв составил заведующий Лабораторией молекулярного моделирования и направленного синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН),

д. х. н. Свитанько Игорь Валентинович
телефон: +7 (499) 137-87-09
svitanko@ioc.ac.ru



08.02.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), 119991 Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47

e-mail: secretary@ioc.ac.ru
телефон: +7 (499) 137-29-44

Подпись И.В. Свитанько заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



Коршевец И. К.