

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Лодочниковой Ольги Александровны “Индукцированные кристаллизацией стереоизомерное распознавание и стереохимические трансформации хиральных органических молекул: роль супрамолекулярных синтонов и мотивов”, представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа относится к экспериментально-теоретическим исследованиям стереохимических явлений, наблюдаемых в процессах кристаллизации молекулярных соединений, и сфокусирована на результатах влияния супрамолекулярной ассоциации на хиральность получаемых продуктов. По большей части работа базируется на результатах анализа кристаллической структуры, идентификации того или иного стереохимического типа межмолекулярных взаимодействий в этой структуре и построении иерархической классификации типов молекулярного распознавания, которое, как предполагается, происходит в процессе кристаллизации. В работе используются данные рентгеноструктурного анализа, дифрактограммы порошков, ДСК, термограммы, ИК спектры поликристаллических образцов для сравнения разных свойств разных полиморфных модификаций кристаллов. Данные рентгеноструктурного анализа в совокупности с анализом нековалентных взаимодействий и распознаванием супрамолекулярных синтонов выступили основой для построения методологической базы диссертационной работы.

Давно известно, что необходимым условием спонтанного разделения энантиомеров является образование гомохиральных ассоциатов. Однако количественное описание факторов в молекулярной и супермолекулярной структуре, отвечающих за предпочтительность формирования гомохиральных ассоциатов, является не просто самостоятельной трудоемкой задачей, но зависит от феноменальных экспериментальных находок, где это редкое явление обнаруживается и воспроизводится. Поскольку само явление хиральности, её динамика и влияние на физико-химические свойства органических кристаллов незаслуженно редко находятся в фокусе внимания, обращение к фундаментальным проблемам динамических стереохимических явлений и вопросам пространственных требований к протеканию процессов кристаллизации безусловно актуально.

Фундаментальность диссертационного исследования и его теоретическая значимость заключаются в нацеленности на понимание природы движущих сил в процессах спонтанного разделения энантиомеров при кристаллизации, а предметом наблюдения становятся особенности связывания молекул в агломераты и влияние такого связывания на проявления хиральности. Практическая же значимость работы заключается в прогностических возможностях предложенных подходов, которые призваны предсказывать физико-химические свойства молекулярных кристаллов, что важно в условиях традиционной постановки синтетических задач, когда химик исходит из возможностей варьирования фрагментов в молекулярной структуре. В свою очередь, востребованность методологии решения синтетических задач в области стереоселективных и энантиоселективных синтезов и технологий приготовления энантиомерно чистых веществ продиктовано потребностями фармацевтической промышленности.

В качестве научной новизны можно отметить следующее. Интерпретирована специфика хиральности стереоизомерного распознавания для новых серий кристаллических соединений с супрамолекулярными мотивами. Обнаружен и подробно исследован феномен

так называемой «двойной энантиофобности» для серосодержащих пирролинонов. Изучен неизвестный ранее фазовый переход типа «конгломерат 1 – конгломерат 2». Введены новые понятия в области формирующегося направления динамической супрамолекулярной стереохимии, такие как “супрамолекулярный хиральный центр”, “супрамолекулярная конфигурация”, “стереохимическая трансформация, индуцированная кристаллизацией”, “супрамолекулярные диастереомерные формы”.

Защищаемые положения отражают научную новизну и подтверждены результатами исследований, представленными в 33 статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК; результаты работы обсуждались на международных и всероссийских конференциях в период с 2011 – 2025 г.

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка литературы и приложения. Список использованных источников содержит 323 наименований. Общий объем работы составляет 370 страниц и содержит 194 рисунка и 98 таблиц.

Первая глава диссертации называется “Стереоселективное распознавание через призму межмолекулярных взаимодействий: от классических хиральных объектов к супрамолекулярным хиральным структурам”, она обозначена как литературный обзор и представляет таковой по сути. В ней автор повествует о значимых событиях в истории развития стереохимических понятий, переходя от упоминаний пионерских работ Пастера и Фишера к номенклатуре Кана-Ингольда-Прелога и далее к проблемам энантиоселективного распознавания в природных и синтетических системах. На мой взгляд, самые интересные и важные моменты, связанные с проблематикой, поднимаемой в диссертации, начинаются именно с подглавы 1.6. и продолжаются в подглаве 1.7. “Энантиоселективное распознавание в процессе кристаллизации”. Здесь обсуждаются вопросы самопроизвольного расщепления, образование конгломерата, энантиомерная трансформация, индуцированная кристаллизацией и то, как диэлектрическая проницаемость растворителя может влиять на конфигурацию предпочтительно осаждаемого стереоизомера. Кроме того, обсуждается актуальное положение дел в области супрамолекулярной стереохимии и термины, связанные с супрамолекулярной хиральностью. В этой главе автор приходит к заключению о том, что фокус современных исследований хиральности сместился с молекулярного на супрамолекулярный уровень.

Вторая и третья главы диссертации является по сути обсуждением результатов. Среди объектов исследования, которым посвящены данные главы диссертации, представлены серии кристаллов и полиморфных модификаций замещенных тиоэфиров N-замещенных пирролин-2-онов, арилсульфинил-2(5H)-фуранононов, тиоэфиров 2(5H)-фуранонового ряда, циклических сульфинамидов, сульфонамидов, борнанилсульфоксидов и пинанилсульфоксидов, пиридиноилгидразонных производных изостевиола и др. Для разных рядов описанных систем или их представителей обсуждаются особенности индуцированного кристаллизацией стереоизомерного распознавания и влияние супрамолекулярной ассоциации на итоговую *хиральность* химического соединения (кристалла).

Глава, озаглавленная как “Индукцированное кристаллизацией стереоизомерное распознавание”, посвящена центральной проблеме диссертации – феномену спонтанного разделения энантиомеров при кристаллизации. Автор работы придерживается традиционных представлений о том, что важным движущим фактором, способствующим спонтанному разделению энантиомеров при кристаллизации, является способность компонентов к

образованию гомохиральных ассоциатов. Рассматриваются стереохимические особенности цепочечных супрамолекулярных синтонов и эффекты перенесения таких цепочек из рацемического окружения в гомохиральное.

Позитивным моментом в методологии исследований и представленных в этой главе квантово-химических расчетов, считаю то, что при сравнении свойств димеров и анализе нековалентных взаимодействий автор проводил оптимизацию геометрии, прежде чем сравнивать свойства связей на основе полученной электронной плотности. Автор обсуждает свойства водородных, галогенных связей. В главе уделяется внимание конформациям, причиной стабилизации которых автор видит $\text{Hal} \cdots \pi$ взаимодействия в кристаллах замещенных пирролин-2-онов.

Глава, озаглавленная как “Индукированные кристаллизацией стереохимические трансформации”, посвящена стереохимическому анализу, описанию и прогнозированию кристаллической упаковки. Здесь на основе наблюдений сформулирован общий принцип формирования стереохимических особенностей супрамолекулярных синтонов. Автор приходит к следующему обобщению (выводу): для систем, построенных по типу “хиральный фрагмент – простереогенный элемент – синтонообразующая группа” существует высокая вероятность псевдосимметричной кристаллизации: появление молекул в независимых позициях, что ведет к росту асимметрии или диссимметрии.

В Четвертой главе сконцентрировано довольно краткое, скорее справочное описание методологической и экспериментальной части, в которой перечислены использованные методы исследования. Указано оборудование, на котором были проведены ИК, ДСК, порошковая дифрактометрия и рентгеноструктурный анализ монокристаллов, уточняется, что было задействовано несколько разных дифрактометров, включая станцию синхротронного излучения «Белок» Курчатовского центра. Теоретические исследования в экспериментальной части отмечены методами квантово-химического моделирования с использованием пакета программ Gaussian для молекул и их ассоциатов; моделирование геометрии кристаллических структур с учетом периодических граничных условий, расчет волновых функций и гармонических колебаний были выполнены с помощью программы CRYSTAL17. Проводился топологический анализ электронной плотности для молекул и кристаллов с помощью соответствующих традиционных пакетов, таких как AIMALL и TOPOND.

По тексту диссертационной работы можно сделать ряд замечаний:

1. В диссертации декларируется введение новых понятий, например, “дважды (или единожды) энантиофобная” молекула, “стереохимическая трансформация”. При этом “кратность” энантиофобности молекулы должна определяться из эмпирически наблюдаемого энантиоморфизма обнаруженных кристаллических форм. Этот “эмпиризм” делает введенный термин неточными. Значимость понятия “стереохимическая трансформация” подчеркнута вынесением этого словосочетания в заголовок работы. На первых страницах автореферата “стереохимическая трансформация” определена как «умножение стереохимических сущностей» на стадии формирования ряда сложных супрамолекулярных ассоциатов. По сути же, речь идет о влиянии супрамолекулярной ассоциации на итоговую *хиральность* химического соединения. На мой взгляд, возникшая у автора потребность вводить понятие, является результатом недостаточного внимания к описываемому явлению у научного сообщества из-за специфичности этого явления. Тот факт, что тема диссертации привлекает внимание к проблеме и заставляет актуализировать стереохимическую терминологию,

безусловно является позитивным. Это есть признак того, что направление динамической стереохимии нуждается в уточненных формулировках некоторых стереохимических терминов.

2. В Главе 2, там, где автор обсуждает особенности симметрии в кристаллах замещенных фуранонов, используется термин “псевдосимметрия”. Обычно о псевдосимметрии молекул говорят как о нарушениях совмещения объекта самого с собой в результате операций симметрии, причем эти нарушения могут быть связаны с конформационными эффектами. Не хватает пояснения, чем именно определяется псевдосимметрия для молекул, представляющих собой пятичленный цикл. Это особенно важно в контексте обсуждения автором так называемой “псевдосимметричной кристаллизации”, которая открывает возможность образования различных кристаллических модификаций.

3. Общим замечанием ко всему иллюстративному материалу диссертации, который в большинстве своем представляет рисунки со структурой фрагментов кристаллов, следует отметить отсутствие легенд или расшифровок названий атомов. В особенности этих важных уточнений не хватает по той причине, что автор прибегает к разным цветам в технике наложения структур при сравнении фрагментов, что не дает шанса ассоциировать цвет с элементом.

4. Ряд рисунков в Главе 1, в частности, рисунки 13, 14, 15, представляют собой схемы, блоки которых хотелось бы видеть на русском языке в русскоязычном тексте диссертации. Рисунки 16, 18 содержат англоязычные уточняющие надписи, которые тоже было бы неплохо привести по-русски. Это связано с тем, что само развитие русскоязычной стереохимической терминологии – довольно актуальный вопрос. В этом плане текст диссертации мог бы активнее влиять на её становление и развитие.

5. Почему-то стабилизированная $\text{NaI} \cdots \pi$ взаимодействиями конформация в кристалле замещенного сульфанил-дигидро-2Н-пиррол-2-она названа “*транс*-конформацией”. Это особенности устаревшей номенклатуры? Обычно используют *син/анти* приставки для обозначения конформеров, *цис/транс* – резервируют для обозначения геометрических конфигураций.

6. Обращает на себя внимание очень короткая глава 4, которая названа многообещающе “Экспериментальная часть”. Глава содержит всего 3 страницы. С одной стороны, компоновка материала диссертации всегда выглядит привлекательной и облегчает восприятие обсуждаемых результатов, если методологическая или методическая часть вынесены в отдельный раздел. Но тогда в таком разделе ожидается увидеть подробные методики, алгоритмы, уточнения, связанные с выбором методов, параметров. Однако в главе 4 лишь перечисляются приборная база и компьютерных программы. В связи с этим, требуется уточнить методы квантово-химического моделирования, выбор подходов, функционалов, базисных наборов, условий моделирования в программе CRYSTAL.

7. Встречаются опечатки, например, “асимметризация... противоположным образом для независимых молекул образом” (стр. 307) и др.

Сделанные замечания являются частными и не снижают общей ценности работы. Автор продемонстрировал осознанное понимание границ применимости обсуждаемых подходов и внес существенный вклад в расширение области динамической стереохимии за

счет исследований хиральности в супрамолекулярных системах и в отношении процессов направленной кристаллизации конгломератов.

Диссертационная работа соответствует следующим пунктам паспорта специальности 1.4.4. Физическая химия: (1) Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик. (4) Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия. Компьютерное моделирование строения, свойств и спектральных характеристик молекул и их комплексов в простых и непростых жидкостях, а также ранних стадий процессов растворения и зародышеобразования. (11) Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях конденсированных среды и белковом окружении.

Общее заключение. Диссертация Лодочниковой Ольги Александровны “Индукцированные кристаллизацией стереоизомерное распознавание и стереохимические трансформации хиральных органических молекул: роль супрамолекулярных синтонов и мотивов”, представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, подготовлена на актуальную тему, содержит новые научные результаты и представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям п. 9-14 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, с учетом соответствия паспорта специальностей, по которым проходит защита диссертации, а её автор, Лодочникова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник НИЛ Многомасштабного моделирования многокомпонентных функциональных материалов, профессор кафедры теоретической и прикладной химии, доктор химических наук (02.00.04 Физическая химия), профессор Барташевич Екатерина Владимировна
тел. +79123137705; e-mail: bartashevichev@susu.ru

21.09.2026

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»,
адрес: 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76
Тел.: +7 (351) 267-99-00; e-mail: info@susu.ru,
сайт: <http://www.susu.ru/>

