

ОТЗЫВ

официального оппонента

Фукина Георгия Константиновича

на диссертационную работу 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

Актуальность темы диссертации

Супрамолекулярная химия, зародившись в 70-х годах прошлого века, бурно развивается последние десятилетия. Концепция супрамолекулярных синтонов позволяет моделировать, интерпретировать, а в ряде случаев и предсказывать самосборку кристалла той или иной трёхмерной архитектуры. Дополнительный уровень сложности появляется при рассмотрении способов ассоциации хиральных органических веществ, поскольку свою специфику привносит появляющаяся опция формирования гомо- либо гетерохиральных межмолекулярных взаимодействий. В конечном итоге это может привести к образованию ряда стереохимически различных типов кристаллов: рацемического кристалла, нормального конгломерата, ложного конгломерата, ламеллярного конгломерата, твёрдого раствора энантиомеров. Работа Ольги Александровны Лодочниковой представляет собой успешный пример применения классического стереохимического подхода к пониманию и описанию кристаллического уровня организации хиральных соединений, то есть выведения такого подхода на супрамолекулярный уровень. Это привело к введению новых понятий и определений, что, в свою очередь, послужило фундаментом новой области науки – динамической супрамолекулярной стереохимии. Органические соединения, изученные в работе, либо обладают уже установленной биологической активностью (сульфонамиды, изомерные

пиридиноилгидразоны стевииола, сульфоксидные и сульфонные производные ряда монотерпенов), либо являются стартовыми платформами для синтеза более сложных потенциально фармацевтически востребованных соединений (производные фуранона). В соответствии с этим, актуальность темы обусловлена необходимостью создания новых подходов к получению оптически чистых форм активных фармпрепаратов.

Оценка новизны и достоверности результатов

Новизна первого большого блока работ, выполненного в области спонтанного разделения энантиомеров, заключается в выявлении зависимости того или иного стереохимического типа кристалла от реализующихся в нем супрамолекулярных мотивов и синтонов. Большой экспериментальной удачей, также являющейся существенным элементом научной новизны, является обнаружение и интерпретация с точки зрения межмолекулярных взаимодействий феномена «двойной энантиофобности». Масштабная новизна второго блока работ, посвященного углубленному изучению кристаллизации сложных органических соединений, содержащих в своем составе как хиральные, так и прохиральные элементы, заключается в разработке новой области науки – динамической супрамолекулярной стереохимии. Достоверность результатов обеспечена привлечением комплекса современных физических (РСА, ИК-спектроскопия, ДСК) и расчетно-теоретических методов исследования (расчёты изолированных молекул, ассоциатов и периодических структур).

Оценка теоретической и практической значимости

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в установлении закономерностей кристаллизации хиральных (стереогенных) соединений с потенциальной или установленной биоактивностью. Обнаруженные и подробно исследованные фундаментальные различия гоми- и гетерохирального типов связывания в сериях соединений представляют

собой важный вклад в теоретическую базу понимания движущих сил спонтанного разделения энантиомеров. Эффект «хиральнозависимой конформационной памяти» является важной находкой для кристаллической инженерии комплексов различного стереохимического состава. Понимание феномена стереохимической трансформации, происходящей при кристаллизации, вскрывает роль нескольких независимых молекул в построении кристалла, что является важной информацией для осуществления кристаллического дизайна. Суммируя сказанное, можно отметить, что значимость работы Ольги Александровны заключается в разработке новых эффективных инструментов для кристаллического дизайна.

Степень обоснованности научных положений, вынесенных на защиту, и заключения

Результаты, вынесенные на защиту, получены с помощью современных актуальных экспериментальных методов и квантовохимических расчетов. Рентгеноструктурные исследования выполнены на современном оборудовании в актуальной комплектации (наличие низкотемпературной приставки и детектора последнего поколения), соответствуют требованиям, предъявляемым к cif-файлам (отсутствие алертов серии A и B). Условия съёмки ИК-спектров позволили надёжно зафиксировать и проинтерпретировать различия для изученных кристаллических фаз. Теоретическое подкрепление экспериментальных данных (расчёты изолированных молекул и периодических систем) выполнено с привлечением актуальных квантово-химических программ (CRYSTAL17 и Gaussian16). Анализ вычисленной (теоретической) электронной плотности проводился также при помощи актуальных программ AIMALL и TOPOND. Таким образом, достоверность выявленных закономерностей, в полной мере обоснована экспериментально и теоретически.

Оценка основного содержания работы

Диссертация изложена на 370 страницах (29 из них занимает приложение), содержит богатейший иллюстративный материал в виде 194 рисунков, и 98 таблиц. Структура диссертации классическая: введение, литературный обзор, две главы посвящены обсуждению результатов, экспериментальная часть и заключение. В приложении приведены кристаллографические данные изученных структур. Работа написана грамотным и доступным языком. Во введении представлены цель и задачи диссертационного исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сведения о личном вкладе диссертанта, апробации работы посредством публикаций и тезисов докладов на конференциях.

Литературный обзор содержит информацию, необходимую для понимания сути работы: представлены история появления и развития концепции энантиоселективности, попытки осмысления этого явления через призму межмолекулярных взаимодействий, новейшие аспекты супрамолекулярной хиральности и стереохимии.

В обсуждении результатов (главы 2 и 3) подробно описаны кристаллические структуры исследованных соединений, представлены соответствующие рисунки и таблицы. В главе 2 выполнено детальное сравнение упаковок различного стереохимического типа – выделяется основное структурообразующее (синтоформирующее) взаимодействие, оценивается его энергетика, далее рассматриваются следующие по энергии взаимодействия, реализующиеся в супрамолекулярном мотиве в целом. Для оценки энергии взаимодействий привлекались данные топологического анализа, обработанные посредством корреляции Лекомта-Эспинозы. Фазовые переходы между обнаруженными кристаллическими модификациями исследованы методом ДСК и температурно-разрешённой ИК спектроскопией. Отнесение полос в реальных ИК спектрах сделано путем сопоставления с полосами колебаний в вычисленных спектрах. Такой подход является общим для широкого круга исследованных соединений. Показано

преимущество гомохиральных мотивов перед гетерохиральными, что объясняет их самосборку в рацемической среде.

Глава 3 посвящена развитию новой области – динамической супрамолекулярной стереохимии. В ней рассматриваются случаи кристаллизации сложных органических соединений, содержащих в своем составе не только хиральную, но и прохиральные группы – сульфонильную, метиленовую, карбонильную группу, атом кислорода с двумя НЭП. Отмечен феномен возникновения нового хирального центра супрамолекулярного уровня на стадии кристаллизации, показана возможность супрамолекулярной диастереомеризации независимых молекул, составлены соответствующие схемы. Факт супрамолекулярной диастереомеризации подтвержден расчетами соответствующих ассоциатов. Детально исследована лабильность конфигурации атомов азота в рассматриваемых системах, показана связь реализующейся конфигурации с тонкими вариациями параметров молекулярной и супрамолекулярной структуры. В целом, в главе 3 четко аргументировано, что состоялось зарождение области супрамолекулярной динамической стереохимии, обосновано введение новых её понятий – супрамолекулярный хиральный центр, стереохимическая трансформация, супрамолекулярные диастереомеры.

Вопросы и замечания

По тексту диссертации сформулирован ряд замечаний и вопросов:

1. Соединение **5** обладает уникальным свойством формировать три различные кристаллические фазы. В диссертационной работе представлены расчёты кристаллической упаковки моноклинного конгломерата, позволяющие доказательно соотнести удвоение полосы поглощения карбонильной группы с симметричной и антисимметричной модами колебаний. Были ли выполнены аналогичные расчёты для гексагонального конгломерата?

2. В работе большое внимание уделено экспериментальным условиям получения кристаллов исследуемых соединений, будь то классическая кристаллизация из раствора, рост кристаллов из расплава, укрупнение мелких кристаллов суспензионного образца путем длительного термостатирования и др. К сожалению, условия экспериментов разбросаны по тексту и нигде не собраны воедино, отсюда вопрос – чем в каждом конкретном случае аргументирован выбор того или иного растворителя?

3. Фазовая чистота порошковых образцов в диссертации проиллюстрирована наложением экспериментальной и расчетной дифрактограмм. Выполнялись ли количественные оценки такого рода с помощью полнопрофильного уточнения порошковых дифрактограмм (метод Ритвельда)? В тексте диссертации такие сведения отсутствуют.

4. Как свидетельствует материал главы 2.2.1, в рабочей группе О.А. Лодочниковой применяется комплексный подход к исследованию фазовых переходов – с привлечением данных РСА, ИК спектроскопии и ДСК – именно таким набором методов тщательно исследован переход моноклинного конгломерата **4a** в гексагональный конгломерат **4b**. Почему такого рода комплексный подход не был применен для исследования фазового перехода диастереомерного сокристаллизата (раздел 2.8.1.)?

5. стр. 95 «Далее, именно моноклинный конгломерат характеризуется существенным ослаблением параметров водородной связи, а также более высокой плотностью по сравнению с двумя другими кристаллами». Если Н-связь ослабляется то, почему возрастает плотность? Может, усиливаются другие ненаправленные взаимодействия?

6. стр. 109 «Чтобы выяснить, какая фаза является термодинамически более предпочтительной, мы осуществили длительное интенсивное суспендирование исходного образца **7** в бензоле при комнатной температуре. В результате нами была получена чистая гексагональная фаза **7b**, что указывает на её термодинамическую предпочтительность.» А почему это так? Есть ли другие подтверждения этому?

7. стр. 218 «Самостоятельный интерес вызывает упрочнение классической водородной связи при переходе от димера в прямой геометрии к димеру в обратной геометрии. Видимо, этот факт объясним с позиций значительного перераспределения зарядов на аминогруппе, отмеченного выше – наличие сопряжения НЭП азота с π -системой ароматического кольца ведёт к существенной взаимной компенсации их зарядов в случае прямой геометрии. Отрицательный заряд на атоме азота значительно уменьшается, что способствует меньшей поляризации связи N–H, что, в свою очередь, ослабевает формируемую ей водородную связь (в сравнении с обратной геометрией).» – Интересные и особо значимые в контексте диссертационной работы рассуждения о взаимосвязи конфигурации атома азота и прочности формируемой им водородной связи не подкреплены табличным материалом со значениями зарядов на атомах.

Заключение

Таким образом, несмотря на сформулированные замечания и вопросы, диссертация Лодочниковой Ольги Александровны «Индукированные кристаллизацией стереоизомерное распознавание и стереохимические трансформации хиральных органических молекул: роль супрамолекулярных синтонов и мотивов», является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой стереохимический подход удачно применен к описанию, пониманию и предсказанию кристаллической упаковки. Публикации соответствуют основному содержанию работы, изложенному в тексте диссертации, их общее количество (33 статьи) отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора химических наук.

Диссертационная работа соответствует всем критериям пп. 9-11,13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор,

Лодочникова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор РАН,

Ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской
академии наук

Фукин Георгий Константинович

02.10.2026

Контактные данные:

тел.: +7(831)462-7709, e-mail: gera@iomc.ras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.04 – Физическая химия

Адрес места работы:

Российская Федерация, 603137, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, д.

49

Подпись д.х.н. Г.К. Фукина заверяю,

Ученый секретарь ИМХ РАН

к.х.н. Шальнова К.Г.



02.10.2026 г.