

ОТЗЫВ

официального оппонента

Корлюкова Александра Александровича

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

Развитие представлений об основах стереохимии и их роли в протекании химических реакций является критически важным для современной органической химии. Накопление знаний о пространственной структуре молекул и силах, позволяющих им взаимодействовать друг с другом, обусловили необходимость переноса многих представлений классической стереохимии на уровень супрамолекулярной организации. В свою очередь, это потребовало новых подходов и усложнения понятийного аппарата. Все эти тенденции совпали с развитием новых методов изучения природы межмолекулярных взаимодействий и широкого использования квантовохимических расчетов для объяснения наблюдаемых случаев образования кристаллов того или иного строения. Диссертационная работа Ольги Александровны Лодочниковой полностью отвечает вышеописанному и является исследованием проблем, связанных со спонтанным разделением при кристаллизации молекул органических соединений и их комплексов с металлами. Что очень важно, эти органические соединения по своей природе близки по строению к некоторым активным фармацевтическим субстанциям и могут как иметь явные асимметрические центры, так и не обладать ими. В литературе выделение в различных условиях гомо- или гетерохиральных кристаллов (рацематов, конгломератов) обычно принято объяснять набором

кинетических и термодинамических факторов. При этом научные исследования, в которых этим факторам находили строгое (механистическое) объяснение довольно редки. Все это препятствует созданию и развитию технологий получения высокочистых веществ, которых требуется все больше. Рассматриваемая диссертация является примером цельного исследования, в котором описаны многие процессы получения рацемических или энантиомерно чистых кристаллов; при этом многим фактам дано объяснение с привлечением количественных оценок. Таким образом, актуальность темы связана с необходимостью создания технологических основ процессов получения оптически чистых форм активных фармацевтических субстанций, комплексов металлов для использования в катализе, а также красителей и люминофоров.

Оценка новизны и достоверности результатов

В качестве положений, описывающих новизну выполненных исследований, указаны нахождение взаимосвязи определенного стереохимического типа кристалла с реализующимся в нем супрамолекулярным мотивом (для первой части работы) и разработка новой области супрамолекулярной химии – динамической супрамолекулярной стереохимии (вторая часть работы). Кроме этого, обнаружен и объяснен феномен «двойной энантиофобности». Достоверность всех этих положений в достаточной мере обоснованы анализом литературы и результатами использования большого числа физико-химических (рентгенодифракционные исследования, ИК-спектроскопия, ДСК) и расчетно-теоретических методов исследования. По мнению оппонента, к новизне данной работы можно также отнести применение механистического подхода для объяснения достаточно сложных процессов, связанных с кристаллизацией. Можно с уверенностью сказать, что диссертация является одним из первых масштабных исследований, где выводы об устойчивости того или иного типа супрамолекулярной организации во многом построены на количественных оценках энергии межмолекулярных взаимодействий.

Оценка теоретической и практической значимости

В диссертации в качестве теоретической значимости указано установление новых стереохимических закономерностей кристаллизации хиральных (стереогенных) соединений. Эти закономерности могут лечь в основу разработки процессов очистки смесей энантиомеров/диастереомеров. Дополнительно, по мнению оппонента, можно отметить наглядную демонстрацию факта, что подход, основанный на оценках устойчивости супрамолекулярной организации, исходя из энергий межмолекулярных взаимодействий, работоспособен как для энантиомерного распознавания, так и для объяснения формирования хиральных кристаллов из нехиральных молекул.

Степень обоснованности научных положений, вынесенных на защиту и заключения

На защиту вынесены результаты, полученные с помощью экспериментальных методов и квантовохимических расчетов. Рентгенодифракционные исследования выполнены на современном оборудовании и отвечают всем формальным требованиям, касающимся параметров расходимости и величины ошибок в параметрах элементарных ячеек и координат атомов. Для исследования термодинамических параметров методом ДСК применены методики, позволившие воспроизводимо и с достаточно низкой величиной экспериментальной погрешности выделить температуры плавления полиморфов или иных фаз, кристаллическая структура которых состоит из гетерохиральных молекул. Параметры записи ИК-спектров позволили уверенно разрешить характеристические колебания для изученных кристаллических фаз. Квантовохимические расчеты кристаллических структур и ассоциатов проведены при использовании современного программного обеспечения (CRYSTAL и Gaussian), использующего гауссовы функции в качестве базисного набора. Уровень теории и величина базисного набора в случае квантовохимических расчетов позволяет вполне уверенно воспроизвести экспериментальные значения

координат атомов. В случае квантовохимических расчетов ассоциатов гомо- и гетерохиральных молекул уровень расчетов можно считать достаточным для качественного согласия с экспериментальными данными. Исходя из вышеописанного, можно заключить, что достоверность существования закономерностей, обнаруженных и изученных экспериментальным путем, а затем охарактеризованных с помощью квантовохимических расчетов, обоснована в полной мере.

Оценка основного содержания работы

Диссертация изложена на 341 странице, содержит 84 таблицы, 43 схемы и 194 рисунка. Структура диссертации стандартная: введение, четыре главы (литературный обзор, две главы обсуждения результатов, экспериментальная часть) и заключение. Дополнительные сведения (кристаллографические данные изученных структур) приведены в приложении. Текст написан достаточно простым языком и доступен для понимания широким кругом специалистов. Во введении сформулирована цель и задачи диссертационного исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, приведена информация о личном вкладе диссертанта, апробации работы, опубликованных работах. Литературный обзор дает сведения об истории стереохимии и соответствующего раздела кристаллохимии, терминологических аспектах и проблемах энантиоселективного и стереоизомерного распознавания при кристаллизации. Кроме этого, в данном разделе кратко охарактеризованы основные расчетно-теоретические и экспериментальные методы исследования межмолекулярных взаимодействий.

В разделе, посвященном обсуждению результатов, большое внимание уделено описанию кристаллической структуры исследованных соединений, что сопровождается большим количеством табулированного и иллюстративного материала. В целом обсуждение подчинено определенной схеме. Упаковки с гомо- и гетерохиральными мотивами сравниваются детально (во многих случаях используется расширенное описание

водородных связей с дополнительными геометрическими параметрами), а затем оценивается энергия структурообразующих межмолекулярных взаимодействий (используется корреляция Эспинозы-Моллинса-Лекомта или энергии олигомеризации). Этим дискуссия не ограничивается и во многих случаях привлечен метод ДСК для оценки термодинамических параметров, имеющих прямую связь с энергией кристаллической решетки. В отдельных случаях используются и квантовохимические расчеты ИК-спектров. Такая методология использована для довольно широкого ряда органических соединений, в которых гомохиральные мотивы упаковки сравниваются с гетерохиральными. При этом также обсуждаются эффекты заместителей и влияние атомов галогена. Такая широта охвата объектов производит самое благоприятное впечатление и усиливает полученные выводы.

Вопросы и замечания

По тексту диссертации сформулирован ряд замечаний и вопросов, касающихся в основном использования методов исследования, а также описания результатов и неудачных фраз и выражений.

1. В диссертации довольно много квантовохимических расчетов, выполненных по однотипной схеме. Это расчеты энергий димеризации, выполненные для пар молекул без оптимизации. Например, на стр. 62 говорится о том, что энергия димеризации АА – 0,56 ккал/моль а АВ – 0,46 ккал/моль. Почему это «свидетельствует о большей энергетической выгодности контактов Cl...Cl' при центросимметричном взаимном расположении молекул МХК»? Разница в 0,1 ккал/моль слишком мала и позволяет поднять вопрос о погрешности квантовохимических расчетов без оптимизации геометрии и строгого учета дисперсионного вклада в полную энергию. Величина этой погрешности не оценена в работе и ее не столь просто оценить. Спакмэн в статье, посвященной парным взаимодействиям в металлоорганических соединениях (IUCrJ (2017). 4, 575–587), пишет, что ошибка метода SE-B3LYP составляет 0,7 кДж/моль. Вряд ли в

диссертационной работе она меньше при сравнимой величине базисного набора.

2. В случае мукохлорной и мукобромной кислот необходимо было сравнивать не только энергию отдельных взаимодействий, но и полную энергию этих модификаций (желательно провести также оптимизацию параметров ячейки). В диссертации нередко используется программа CRYSTAL, но в основном, почему-то, только для расчета колебательного спектра.

3. Там, где обсуждается устойчивость конформаций, отсутствуют данные конформационного анализа, опирающегося на величины полных энергий (например, стр. 80, 115 и т.д.). Современные методы автоматического конформационного анализа способны оценить, насколько конформация, реализующаяся в кристалле, соответствует локальным конформационным минимумам изолированной молекулы.

4. Вывод, что «неподеленные электронные пары атома кислорода в гетерохиральном димере действительно не лежат на связевом пути между атомами водорода гидроксильной группы и кислорода, в отличие от гомохиральных димеров, что позволяет предположить более электростатическую природу взаимодействия $O-H\cdots O$, чем орбитальную для моноклинного рацемата 5с» трудно понять. По своему содержанию он является спорным (стр. 99). Для лучшего понимания данного заключения необходимо яснее изложить логику, которая позволила его сделать. Если слово «орбитальный» подразумевает значимые изменения заселенности орбиталей фрагментов, участвующих в водородной связи, то необходимо выполнить соответствующие количественные оценки. Если таких изменений нет, то можно говорить об электростатическом характере. По мнению оппонента, эти оценки сделать возможно, используя, например, процедуры анализа заселенности орбиталей (в частности, NBO), но неизвестно, насколько результаты будут чувствительны к влиянию водородных связей. Вместо этого, в диссертации был использован «топологический подход»,

основанный на анализе функций электронной плотности и его лапласиана. Это позволило заменить электронную пару, которая занимает достаточно заметный объем, ее дескриптором (КТ(3,+3) лапласиана электронной плотности), но как это помогло оценить «электростатичность» или «орбитальность» непонятно.

5. Наличие англоязычных надписей (например, в подписи к рисунку 52).

6. Разрешение и качество иллюстраций зачастую невысокого качества. От низкого разрешения особенно страдает рис. 53. Другим примером является рис. 70, который выглядит весьма неприглядно. Везде рисунки цветные с нумерацией, а рисунок 70 почти не содержит нумерации и непонятно, где какие типы атомов.

Заключение

Таким образом, несмотря на сформулированные замечания и вопросы, диссертация Лодочниковой Ольги Александровны, «Индукцированные кристаллизацией стереоизомерное распознавание и стереохимические трансформации хиральных органических молекул: роль супрамолекулярных синтонов и мотивов», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой дано количественное обоснование устойчивости структур, содержащих определенные гомо- или гетерохиральные мотивы упаковки. Публикации, в которых описаны результаты работы, соответствуют основному содержанию работы, изложенному в тексте диссертации, а их общее количество в журналах, индексируемых в основных научно-информационных базах данных, составило 33, что отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора химических наук.

Диссертационная работа соответствует всем критериям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения 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 лаборатории рентгеноструктурных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Корлюков Александр Александрович

02.09.2026

Контактные данные:

тел.: +7(499) 135-92-02, e-mail: alex@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.04 – «Физическая химия» и 02.00.08 – «Химия элементоорганических соединений»

Адрес места работы: 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Подпись д.х.н. А.А. Корлюкова заверяю.

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



Е.Н. Гулакова

15 сентября 2026 г.