

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
государственного
учреждения науки
«Международный
центр» Сибирского
Российской академии наук,
Института
томографического
отделения
Федерального
бюджетного
Института
отделения
-корр. РАН, д.ф.-м.н.
Матвей Владимирович Федин

11 сентября 2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации 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 по специальности 1.4.4. Физическая химия

Вопросы формирования твердых фаз соединений, прогнозирование их строения исходя из строения исходных компонентов, условий образования, наличия функциональных групп, способных объединять молекулы в ансамбли за счет слабых межмолекулярных взаимодействий – основные проблемы области супрамолекулярной химии. Решение этих проблем, особенно актуальных для фармацевтики, дополнительно усложняется необходимостью получения энантиомерно чистых продуктов. Их получение неизбежно связано с тщательным планированием асимметрического синтеза и последующими процедурами выделения и кристаллизации целевых соединений. Заведомая стереохимическая нежесткость молекул *a priori* способствует образованию полиморфных модификаций, различающихся типом связывания молекул в ассоциаты (синтоны, тектоны) посредством не только классических водородных связей, но и более слабых взаимодействий. Таким образом, для получения целевых соединений необходимо опираться на понимание возможных связей между отдельными компонентами (молекулами) будущей системы и, соответственно, контролирование этих связей с точки зрения супрамолекулярных взаимодействий (распознавание) и внешнего воздействия (переключение), что делает актуальным выявление закономерностей, управляющих самосборкой супрамолекулярных структур.

Представленная диссертация *соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия* – в части 1 (Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик) и 2 (Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов).

Порядок изложения материала в диссертации почти классический, если не считать того, что *Экспериментальная часть* расположена практически перед Выводами.

Во *Введении* обосновывается актуальность исследования, формулируются основная цель работы и задачи, необходимые для ее достижения. Выбранные группы объектов – серии хиральных органических соединений, содержащих как стереогенный, так и простереогенный фрагменты, представляющие собой, соответственно, асимметрические атомы (углерода, серы или азота) и группы (сульфонильная, метиленовая, карбонильная, в частности – атом с двумя неподеленными электронными парами).

Далее следует краткий *Литературный обзор*, занимающий всего 39 страниц, в котором приведены основные понятия хиральности и развитие терминологии в данной области от появления до настоящего времени, типы нековалентных взаимодействий, существующие на данный момент классификации и примеры супрамолекулярной хиральности. Уделено внимание характеристикам невалентных взаимодействий и методам квантовой химии.

Отмечается, что литературные данные показывают тенденцию к переходу исследований явления хиральности с молекулярного на супрамолекулярный уровень. Это позволило автору сформулировать цель работы как выявление движущих сил стереоизомерного распознавания и стереохимических трансформаций в избранных сериях хиральных органических соединений. Ольге Александровне Лодочниковой удалось выделить среди своих многочисленных кристаллоструктурных данных ряды соединений, на примере которых стало возможным проанализировать тенденции к самосборке определенных синтонов как результат кристаллизации.

Во *второй главе* обсуждаются результаты анализа строения серий соединений, позволившего выявить фундаментальное различие гомо- и гетерохирального типов связывания, связанное с различием во взаимной ориентации донорной и акцепторной групп при образовании Н-связей.

На примере мукобромной и мукохлорной кислот обнаружена устойчивая тенденция к формированию гомохиральных водородносвязанных цепочек в кристаллах. Подобные

цепочки характерны и для близких к ним тиоэфиров *N*-замещенных 5-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих $-\text{CH}_2\text{Ph}$ группу, что свидетельствует об энантиофобности этих молекул. Кроме того, продемонстрирована возможность "двойной" энантиофобности с образованием двух различных фаз для одного энантиомера. Выявлен неожиданный эффект введения заместителя в *para*-положение фенильного кольца бензильного фрагмента тиоэфиров, приводящий к кристаллизации centrosymmetric структур, т.е. переключению эффекта энантиофобности на энантиофильность.

Показана сульфоксиды **13** и **14** кристаллизуются в виде так называемых «ложных конгломератов», в роли асимметризирующего взаимодействия, приводящего к росту хирального кристалла, выступает «галогенная связь» $\text{C}=\text{O}\cdots\text{Cl}$, тогда как в кристаллах структурно родственных сульфонов Анализ кристаллических упаковок свидетельствует об устойчивой воспроизводимости гомохиральных ассоциатов.

На примере комплексов Ni(II) со стерически нагруженными производными тиомочевинами показано, что в обычных условиях из смеси растворителей, не содержащих потенциально донорных атомов, кристаллизуется centrosymmetric гетерохиральный комплекс, тогда добавление пиридина приводит к достаточно редкому квадратно-пирамидальному окружению иона Ni и включению двух лигандов одинаковой хиральности.

В Главе 3 приведены результаты анализа стереохимические трансформации стереохимических трансформаций, индуцированных кристаллизацией. В данной главе О.А. Лодочкина переходит на следующий уровень анализа кристаллических структур, опираясь на наличие в молекулах, потенциально возможных стереогенных (простереогенных) групп. Каждый из имеющиеся в сульфонильной, метиленовой, карбонильной группах двух атомов, способен участвовать в образовании нековалентных контактов, приводя к различным конформациям супрамолекулярного фрагмента. Аналогичная ситуация возможна и для атома с двумя НЭП. Таким образом, переход от традиционной ситуации, в которой рассматриваются взаимодействия между энантио- или диастереомерами, автор переходит область анализа роли простереогенных фрагментов молекул в формировании хиральных супрамолекулярных ансамблей, обозначая ее как динамическая супрамолекулярная стереохимия.

Так на примере структур четырех циклических сульфонамидов благодаря наличию в их молекулах двух хиральных центров – атомов азота и серы – продемонстрировано образование всех возможных диастереомерных форм. В зависимости от участия в формировании межмолекулярных контактов конкретного атома кислорода сульфонной группы в структуре образуются димеры или цепочки, которые далее из-за изменений в системе вторичных взаимодействий упаковываются по-разному.

Показано, что псевдосимметричная кристаллизация наиболее вероятна для систем, построенных по типу "хиральный фрагмент/простереогенный центр/синтонообразующий фрагмент". В ходе ее последний образует симметрически связанные контакты (центр или плоскость), простереогенные центры благодаря собственной нежесткости и возможности вследствие этого стереохимической трансформации далее обеспечивают асимметричность межмолекулярных взаимодействий противоположным для независимых молекул образом.

Следует отметить исследования кристаллических фаз 16-S-дигидростевиола автором, для которых показана возможность варьирования размерности формирующегося водородносвязанного мотива за счет участия в связывании неподеленной электронной пары атома кислорода ОН-группы.

В Экспериментальной части (Глава 4, всего 3 страницы) кратко перечислены приборы, с использованием которых были получены данные для определения кристаллических структур, рентгенофазового анализа, ИК спектроскопии и термического анализа. Перечислены программы, по которым проводились квантово-химические расчёты. В дополняющем эту часть Приложении, для 73 впервые определенных и описанных автором кристаллических структур приведены кристаллографические характеристики детали рентгеноструктурных экспериментов.

Таким образом, *научная новизна* работы О.А. Лодочниковой заключается не только в установлении строения представительного круга новых соединений, но и тщательном анализе и интерпретации провоцируемых кристаллизацией стереоизомерных межмолекулярных взаимодействий, определяющих тип супрамолекулярного мотива и структуры в целом, а также в развитии нового научного направления – динамической супрамолекулярной стереохимии с введением соответствующей специфической терминологии – супрамолекулярный хиральный центр, супрамолекулярная конфигурация, индуцированная кристаллизацией стереохимическая трансформация, супрамолекулярные диастереомерные формы.

Установление стереохимических закономерностей кристаллизации хиральных (стереогенных) соединений и фундаментального различия гомо- и гетерохирального типов связывания представляет несомненную важность для понимания возможных причин спонтанного разделения энантиомеров и для инженерии кристаллов в целом, что следует рассматривать как *практическую значимость* проведенного исследования.

Достоверность результатов подтверждается значительным по объему материалом и согласованностью данных, полученных современными экспериментальными физико-химическими методами исследования, с результатами квантово-химических расчетов.

Результаты работы опубликованы в 33 статьях в престижных рецензируемых профильных и междисциплинарных журналах, представлены в докладах на ведущих зарубежных и российских научных конференциях.

По работе имеется ряд технических замечаний.

- 1) В автореферате на рис. 6 перепутаны цвета кривых.
- 2) Рис. 9 автореферата: в подписи – молекулы 5а-с, на рисунке – 7а-с.
- 3) В автореферате и диссертации: обозначение оси либо *b*, либо [010], но не 0*b*.
- 4) Некорректное обозначение " ... водородносвязанного $\{-\text{SO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}\cdots\}_2$ синтона " (стр. 21 автореферата).
- 5) В автореферате (стр. 28) и диссертации при описании соединений **39–42** неоднократно упоминается связь N^6-C^{13} , но на рисунках C^{13} не отмечен.
- 6) По поводу "галогенных связей $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ " в кристаллах мукохлорной кислоты – их можно назвать таковыми только условно, поскольку расстояния $\text{Cl}\cdots\text{Cl}$ (~ 3.6 Å) практически равны сумме ван-дер-ваальсовых радиусов ($1.82 \times 2 = 3.64$ Å [DOI: 10.1039/c3dt50599e]).

Более серьезные вопросы связаны с тем, что несмотря на приведенные в тексте ссылки на литературные источники, в подписях к рисункам, заимствованным из этих источников (при том, что они вставлены по принципу "copy–paste" в оригинальном англоязычном виде), ссылки на оригиналы отсутствуют (например, рис. 14 взят из [162]; рис. 15 – из [179]; рис. 18 – из [185], Таблица 1 – из работы [121]).

Самое главное, чего явно не хватает в работе, поскольку одно из основных ее направлений – "индуцированное кристаллизацией стереохимическое распознавание", это хотя бы краткое описание процессов кристаллизации (растворитель, температура, время).

Кроме того, хотелось бы также уточнить следующие моменты.

- 1) Есть ли корреляция между сокращением расстояний $\text{O}\cdots\text{S}$ в полиморфах (**28+29**)**a** при охлаждении кристалла и параметрами элементарной ячейки?
- 2) На стр. 67 диссертации говорится, что для соединения **3** "... вторая /модификация **3b** является/ – гексагональным конгломератом, кристаллизующимся в энантиоморфных пространственных группах $P6_5$ и $P6_1$ " – т.е. одна модификация в двух группах? Если это так, то это две разных фазы! В Приложении для гексагональной модификации **3b** приведена только одна структура, расшифрованная в пространственной группе $P6_5$. Судя по

термограммам, температурный пик для **3b** и образцов, обозначенных как **3b**, полученных суспензионным методом, и в процессе нагревания **3a**, отличаются по температуре на 3-5° (рис. 32 и 35). Возможно ли, что это еще одна модификация, кристаллизующаяся именно в пр. гр. *P*₆₁, отличие для которой от фазы в *P*₆₅ по дифрактограммам незаметны? Это тем более, что структура его Cl-содержащего аналога **4b** расшифрована именно в пр. гр. *P*₆₁.

Следует отметить, что для пары **7a** и **7b** при аналогичном термическом поведении фазы **7a** с первым пиком фазового перехода **7a** → **7b** и температура второго пика – плавления этой **7b** совпадает с температурой плавления "чистой" **7b** (рис. 65).

3) Желательно пояснить фразу "Параметры водородной связи несколько более усилены" (стр. 146)?

К сожалению, используемая автором терминология – конгломерат, нормальный конгломерат, ложный конгломерат, рацемат, рацемат классический, рацемическая смесь, рацемическое соединение, однокомпонентный энантиомер – существенно усложняет понимание представленного материала. Особенно необычна фраза на стр. 44 диссертации *"Если рацемическая смесь образует конгломерат, в котором каждый отдельный кристалл представлен одним энантиомером, можно выделить каждый энантиомер из рацемической смеси методом преимущественной кристаллизации"*.

В общепринятом смысле *конгломерат* – механическое соединение чего-либо разнородного, беспорядочная смесь. В стереохимии *конгломерат* (рацемический конгломерат) — это механическая смесь отдельных кристаллов право- и левовращающих энантиомеров в соотношении 1:1, где каждый отдельный кристалл состоит молекул только одной хиральной формы [ИИ]. Вопрос: по какой причине энантиочистая фаза в работе называется "конгломератом"?

Также вопрос о причинах отнесения соединений **56**×**Solv** к *клатратам* в случае хлороформа, этилацетата и четырёххлористого углерода и к *сольватам* – в случае трет-бутанола.

Следует отметить, что вопросы и высказанные замечания (кроме технических недочетов) носят дискуссионный характер и не затрагивают сути работы в плане достоверности полученных экспериментальных данных и корректности их интерпретации, что позволяет представленную диссертацию рассматривать как законченное научно-квалификационное исследование, в котором заложены основы для развития *нового научного направления* по изучению индуцированных кристаллизацией стереоизомерных распознаваний и стереохимических трансформаций, а также решения *фундаментальных*

образования кристаллических фаз, обеспечивающих супрамолекулярный уровень формирования хиральных соединений.

Заключение: по актуальности, новизне, объему материала, анализу и представлению полученных результатов диссертационная работа *"Индукцированные кристаллизацией стереоизомерное распознавание и стереохимические трансформации хиральных органических молекул: роль супрамолекулярных синтонов и мотивов"*, соответствует всем требованиям п.п. 9-11,13,14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, и автор работы, Ольга Александровна Лодочникова, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Отзыв на диссертацию подготовлен доктором химических наук (специальность 1.4.4. Физическая химия), главным научным сотрудником лаборатории многоспиновых координационных соединений Галиной Владиславовной Романенко.

Диссертационная работа Лодочниковой Ольги Александровны *"Индукцированные кристаллизацией стереоизомерное распознавание и стереохимические трансформации хиральных органических молекул: роль супрамолекулярных синтонов и мотивов"* была заслушана на общеплановом научном семинаре Института «Международный томографический центр» СО РАН 9 сентября 2026 (протокол № 2 от 09.09.2026). Отзыв заслушан и утвержден на заседании Ученого совета МТЦ СО РАН (протокол № 9 от 11.09.2026).

Главный научный сотрудник
лаборатории многоспиновых координационных соединений,
доктор химических наук (1.4.4. Физическая химия)

Г.В. Романенко

11 сентября 2026 года

Романенко Галина Владиславовна
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3А,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН)
Тел.: +7 (383) 333-1945 (раб.); +7-913-918-8190 (моб.)
e-mail: romanenko@tomo.nsc.ru

