

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ХИМИИ
СИЛИКАТОВ ИМ. И.В. ГРЕБЕНЩИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК

На правах рукописи



Лёзов Денис Витальевич

Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе

Специальность 1.4.4 - физическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Кочина Татьяна Александровна

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ГЕРМАТРАНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	14
1.1. Германий, как эссенциальный микроэлемент	14
1.2. Внутрикмплексные соединения германия с расширенной координационной сферой: общие свойства и получение.....	16
1.3. Стереохимическая нежесткость германийорганических соединений.....	32
1.4. Квантово-химические исследования герматранов.....	35
1.5. Специфическое применение германийорганических соединений.....	38
1.6. Германийорганические соединения: свойства и биологическая активность.....	41
1.7. Заключение.....	53
ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ВНУТРИКОМПЛЕКСНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ГИПЕРКООРДИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ	54
2.1. Методика синтеза структурных аналогов 1-герматранола.....	54
2.2. Методики синтеза 1-аминоацилоксигерматранов.....	57
2.3. Физико-химические методы исследования внутрикмплексных органических гиперкоординированных соединений германия.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ	66
3.1. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ 1-ГЕРМАТРАНОЛА	66
3.1.1. Квантово-химическое исследование ((ОН) ₃ Ge(HEED)·H ₂ O), (ОНGe(THEED)·3H ₂ O) И (ОНGe(THPEED)·3H ₂ O)).....	74
3.1.2. Кристаллическая структура ((ОНGe(THEED))·3H ₂ O).....	76
3.1.3. Термическое поведение.....	80
3.1.4. Термическое поведение ((ОН) ₃ Ge(HEED)·H ₂ O), (ОНGe(THEED)·3H ₂ O) и (ОНGe(THPEED)·3H ₂ O)).....	84

3.1.5. Оценка биологических свойств с помощью ADME и PASS анализов и противовирусной активности против вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2).....	87
3.2. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ 1-ГЕРМАТРАНОЛ-ГИДРАТА С АМИНОКИСЛОТАМИ (ГЛИЦИН, L-α и β-АЛАНИНЫ, L-ВАЛИН).....	91
3.2.1. Квантово-химическое исследование.....	94
3.2.2. Термическое поведение.....	98
3.2.3. Оценка биологической активности с помощью программы PASS	100
3.3. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ GeO₂ С АМИНОКИСЛОТАМИ (ГЛИЦИН, L-α и β-АЛАНИНЫ, L-ВАЛИН) И БИС-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-АМИНО ТРИС(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-МЕТАНОМ.....	102
3.3.1. Квантово-химическое исследование.....	107
3.3.2. Термическое поведение.....	110
3.3.3. Оценка биологических свойства с помощью ADME и PASS анализов ..	112
3.4. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ValGe(ТНЕЕD) С ПОМОЩЬЮ ГОМО- И ГЕТЕРОЯДЕРНЫХ МЕТОДОВ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР.....	116
3.4.1. Спектры ЯМР ¹ H и ¹³ C ValGe(ТНЕЕD) и идентификация сигналов.....	116
3.4.2. Применение методов двумерной спектроскопии ЯМР для полного отнесения сигналов.....	117
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	126
Список сокращений и условных обозначений.....	128
Список литературы.....	129
Приложение. Таблицы.....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы работы. Одной из важнейших проблем химической науки является синтез новых соединений с ценными практическими свойствами. Большие возможности для этого представляет химия органических производных элементов 14 группы таблицы Менделеева – кремния, германия и олова, особенно в их гиперкоординированном состоянии. Особенность данных элементов состоит в том, что в отличие от находящегося в одной с ними группе элемента жизни – углерода, они могут иметь высокую электронную заселенность на внешней оболочке за счет имеющихся у них вакантных d-орбиталей, что открывает огромные возможности для получения соединений с ценными свойствами [1, 2]. Открытие академиком М.Г. Воронковым в 1960-х гг. специфической биологической активности этих соединений инициировало широкие исследования в этой области и поиск новых путей синтеза уже известных и новых соединений гиперкоординированных кремния и германия. Наиболее яркими представителями соединений гиперкоординированных кремния и германия являются силатраны и герматраны – внутрикомплексные трициклические кремниевые и германиевые эфиры триэтанолamina с общей формулой $\text{XM}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$. Эти соединения примечательны тем, что содержат внутримолекулярную трансаннулярную координационную связь $\text{N} \rightarrow \text{M}$, где $\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}$, длина и прочность которой определяется природой электроотрицательных заместителей X, окружающих центральный атом M. Природа заместителя определяет также специфическую биологическую активность этих соединений [3].

Некоторые атраны, в основном силатраны, нашли применение в сельском хозяйстве и медицине в качестве рострегулирующих, зооветеринарных и лекарственных препаратов. В то же время, актуальной проблемой остается поиск неизвестных фармакологических свойств в ряду известных атранов, а также создание принципиально новых типов атрановых соединений, изучение их строения и биологической активности. Перспективными объектами для

дизайна биологически активных соединений являются герматраны – потенциальные доноры микроэлементов, в первую очередь азота, кислорода и германия. Также герматраны могут быть использованы для моделирования металлоферментов. Несмотря на наличие, довольно большого количества публикаций, посвященных получению и изучению биологически активных герматранов, наиболее изученным остается 1-герматранол-гидрат и его комплексы с органическими и неорганическими кислотами. В связи с этим актуальным является поиск и разработка методов синтеза новых структурных аналогов 1-герматранола и получение на их основе новых биологически активных веществ в ряду герматранов.

Цель диссертационной работы заключалась в получении и исследовании строения и свойств новых, потенциально биологически активных гипервалентных соединений германия - структурных аналогов 1-герматранола и их комплексов с аминокислотами.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены **следующие основные задачи:**

1). Синтезировать ряд новых ранее неизвестных структурных аналогов герматранола, путем взаимодействия оксида германия и гидроксиалкиламинов - трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиметил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтанолламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N,N,N',N'-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетраakis(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), N-(трис(гидроксиметил)метил)глицин (TRICINE), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES) и исследовать их структуру и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа;

2). Синтезировать ранее неизвестные аминокислотыгерматраны взаимодействием 1-герматранола с аминокислотами (глицин, L- α и β -аланины, L-валин) и исследовать их структуру и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа;

3). Разработать новый подход к синтезу аминоксилкоксигерматранов. Для этого синтезировать комплексы диоксида германия с аминокислотами: глицин, L- α и β -аланины, L-валин и исследовать их с помощью ЯМР и ИК спектроскопии;

4). Получить аминоксилкоксигерматраны, путем взаимодействия комплексов диоксида германия с глицином, L- α и β -аланинами, L-валином с последующим взаимодействием с бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиэтил)-метаном и исследовать их структуру и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа;

5). Исследовать структуру соединения ValGe(THBED) с помощью методов 1D и 2D ЯМР-спектроскопии;

6). Изучить влияние полученных соединений *in vitro* на штамме вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2);

7). *In silico* ADME и PASS оценить потенциальную биодоступность и профиль фармакологической активности новых внутрикомплексных соединений германия.

Научная новизна работы состоит в следующем:

Впервые для формирования атранового остова с целью получения ранее неизвестных структурных аналогов 1-герматранол-гидрата были использованы следующие гидроксиалканоламины - трис(гидроксиэтил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиэтил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтанолламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиламин (HEED), N,N,N',N'-тетракиc-(2-гидроксиэтил)этилендиламин (THEED), N-(трис(гидроксиэтил)метил)глицин (TRICINE), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N,N,N',N'-тетракиc(2-гидроксипропил)этилендиламин (THPED), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоная кислота (BES);

Разработан новый подход к синтезу 1-аминоксилкоксигерматранов, который заключается в получении комплексов диоксида германия с аминокислотами с последующим взаимодействием с соответствующими гидроксиалкиламинами для формирования герматранового остова;

Подробно исследована структура ранее неизвестного соединения ValGe(THBED) с помощью методов 1D и 2D ЯМР-спектроскопии;

In silico ADME и PASS оценена потенциальная биодоступность и профиль фармакологической активности;

Исследована *in vitro* биологическая активность на вирусе гриппа А, штамм A/Aichi/2/68 (H3N2), новых структурных аналогов 1-герматранола.

Теоретическая и практическая значимость. Получены и изучены новые структурные аналоги 1-герматранола и ранее неизвестные 1-аминоацилоксигерматраны.

Уникальность таких соединений, объясняется наличием гетероциклической системы с трансаннулярной связью N→Ge. Наличие в структуре синтезированных соединений атранового цикла и одной или нескольких ОН групп, связанных с атомом германия, позволяет рассматривать их в качестве моно- или бидентатных лигандов в реакциях комплексообразования.

Предложен новый удобный подход для синтеза 1-аминоацилоксигерматранов, представляющий интерес для физической, координационной, элементорганической и бионеорганической химии.

Результаты исследований биологической активности показали, что полученные соединения могут найти широкое применение в медицине, и могут быть использованы в качестве биологически активных веществ для производства лекарственных препаратов нового поколения.

Методология и методы исследования. В работе использован комплекс взаимодополняющих перечисленных ниже физико-химических методов исследования, позволяющих провести идентификацию, а также получить представление о структурных особенностях и свойствах синтезированных соединений.

Элементный состав полученных соединений определялся на элементном анализаторе *Euro EA3028-HT* («EuroVector», Италия) методом сжигания образца в токе кислорода с одновременной регистрацией азота, углерода и водорода.

Процентное содержание воды определяли на кулонометрическом *титраторе Фишера «ПЭ-9210»* (ячейка с диафрагмой) («Экросхим», РФ).

Строение веществ определяли с помощью ИК, ЯМР-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, РСА, термического анализа и квантово-химического метода анализа: 1) Инфракрасные спектры в области 4000-450 см⁻¹ в виде таблеток KBr сняты на *ИК-Фурье спектрометре «ФСМ 2201»* («Инфраспек», РФ); 2) Спектры ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C были сняты в растворах D₂O на *спектрометре Bruker Avance III* [400.13 (¹H), 100.613 МГц (¹³C)]. Химические сдвиги были измерены относительно остаточных сигналов воды (4.79 м.д. для ¹H); 3) Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **5** проводили на *дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction «XtaLAB Supernova»* с использованием монохроматизированного CuK α -излучения. Структура кристалла **5** расшифрована д.г.-м.н. А.А. Золотаревым прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по программе *SHELXL*, входящей в состав пакета программ *OLEX2*; 4) УФ/вид. спектры регистрировали на спектрометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр»). Растворы комплексов **4**, **5**, **6** (2 мг/мл) готовили в деионизированной воде и регистрировали спектры от 1100 до 190 нм в кварцевой кювете; 5) Кривые термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для 1-герматранол-гидрата, соединений **1-9** и **14-16**, регистрировали на синхронном *термоанализаторе NETZSCH STA 449 C* (Германия). Измерения проводились в диапазоне температур от 40 до 950°C на воздухе (расход воздуха 50 см³ в минуту) при скорости нагрева 10°C/мин. Перед и после анализов исследуемые образцы фотографировались с помощью микроскопа типа МПБ-2 при 24×кратном увеличении. Термических анализ всех соединений был проведен к.т.н. В.Л. Уголковым (ИХС РАН); 6) Кривые ТГА и ДТА для соединений **10-13**, были записаны на *приборе Shimadzu DTG-60* (Япония) в динамической воздушной среде для определения температуры плавления образцов. Скорость потока воздуха составляла 50 мл/мин. Скорость нагрева составляла 10°C/мин; 7) Геометрия молекул была оптимизирована под

руководством д.х.н. И.С. Игнатъева. Колебательные спектры и равновесные структуры, были рассчитаны гибридными методами функционала плотности B3LYP с корреляцией Даннинга, M06L с мета-GGA корреляцией и базисными наборами aug-cc-pVDZ (для B3LYP и M06L) и 6-31+G(d) (для B3LYP) по программе Gaussian 09. Наряду с вышеуказанными гибридными методами, использовался метод функционала плотности ω B97X-D и проведена коррекция на большие расстояния и эмпирические поправки на атом-атомную дисперсию. Чтобы получить дополнительное представление о межмолекулярных взаимодействиях в кристалле использовалась программа Crystal Explorer 17.5, которая необходима для *проведения анализа поверхности Хиршфельда*. Расчет выполнен с использованием cif-файла (CCDC 2105934) синтезированного комплекса **5**.

Для прогнозирования *In silico* профиля фармакологической активности и биодоступности были использованы программы PASS и ADME, которые позволяют прогнозировать спектр биологической активности и биодоступности на основе структурной формулы вещества.

Для оценки противовирусной активности *in vitro* структурных аналого 1-герматранола, были проведены исследования на штамме вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). Все эксперименты проводились сотрудниками лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Спектры ЯМР 1D и 2D соединения (**17**) были получены на *спектрометре ЯМР JEOL ECX400A* (400 МГц для ядер ^1H и 100 МГц для ядер ^{13}C) и обработаны в программе MestReNova.

Диссертационная работа была выполнена в лаборатории кремнийорганических соединений и материалов Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук (ИХС РАН) (2019-2024 гг.) под руководством д.х.н., профессора Т.А. Кочиной.

Защищаемые положения:

1. Синтез, идентификация и термическая устойчивость новых структурных аналогов 1-герматранола, полученных взаимодействием диоксида германия с гидроксикаламинами: $(\text{OH})_n\text{GeR}_{4-n}$, где $\text{R} = (-\text{OCH}_2)_2(\text{OHCH}_2)\text{CNH}_2$, $(-\text{OCH}_2)_2(\text{OHCH}_2)\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{OHCH}_2\text{CH}_2) (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$, $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)[\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3]$, $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})$, $(-\text{OCH}_2)_3\text{CNH}(\text{CH}_2\text{COOH})$, $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}-$; $n=1, 2$).

2. Равновесные структуры новых пента- и гексакоординированных комплексов германия: $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$, $((\text{OHGe}(\text{THPED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ и $\text{OHGe}(\text{HEED})$. Кристаллическая структура гексакоординированного комплекса германия $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$.

3. Синтез, идентификация, термическое поведение и молекулярная структура 1-аминоацилогерматранов $(\text{R}'\text{GeR})$, где $\text{R} = (-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ и $(-\text{OCH}_2)_2(\text{OHCH}_2)\text{CNH}_2$; $\text{R}' = \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{O})\text{CCHCH}(\text{CH}_3)_2(\text{NH}_2)$.

4. Для молекул герматранилглицината, L- α -аланината и L-валината $(\text{NH}_2\text{CHRC}(\text{O})\text{OGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N})$, где $\text{R} = \text{H}$, Me , $i\text{-Pr}$) характерно два наиболее стабильных конформера, отличающихся ориентацией аминогрупп по отношению к герматранильному скелету. Для герматранил β -аланината на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) только один конформер без дополнительного взаимодействия $\text{H}_2\text{N} \rightarrow \text{Ge}$.

5. Способ синтеза, молекулярная структура, термическое поведение, биологическая активность германийсодержащих производных BIS-TRIS и аминокислот. Ослабление внутримолекулярной связи атрапа $\text{Ge} \cdots \text{N}$ и усиление связи $\text{Ge} \cdots \text{NH}_2$, при замене триэтаноламина на BIS-TRIS в скелете герматрана.

6. Фармакологическая активность широкого спектра действия изученных внутрикомплексных соединений германия.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивается использованием современных и известных физико-химических методов исследования, воспроизводимостью полученных данных.

Результаты работы доложены на всероссийских конференциях и в материалах конференций с международным участием: XVII молодежная научная конференция школа молодых ученых, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАН М.М. Шульца. 2019; IX Всероссийская молодежная научная конференция с элементами научной школы – «Функциональные материалы: синтез, свойства, применение», посвященной 110-летию со дня рождения д.х.н., профессора А.А. Аппена. 2020; XXVI Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины. 2020; XXVII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины. 2021; XI Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «молодая фармация – потенциал будущего». 2021; IX Молодёжная конференция ИОХ РАН, посвященная 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского. 2021; Второй международный симпозиум «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства». 2021; XII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». 2022; XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины». 2022; Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты». 2022; XX молодежная научная конференция ИХС РАН «Функциональные Материалы: Синтез, Свойства, Применение», посвященная 135-летию со дня рождения академика Ильи Васильевича Гребенщикова (1887-1953). 2022; 20th International School-Conference Spinus 2023 «Magnetic resonance and its applications». 2023.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ: 5 статей в рецензируемых научных журналах и 12 докладов на научных конференциях.

Личный вклад автора заключается в работе с литературными источниками; постановке эксперимента; разработке методов синтеза, получении и характеристике новых внутрикомплексных соединений германия, получении монокристаллов. Автор принимал непосредственное участие в синтезе, анализе данных РСА, ЯМР, ИК-спектров, ТГ, ДСК и др., а также съемке ИК-спектров всех полученных соединений и подготовке всех публикаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (**глава 1**), описание методов синтеза и исследований работы (**глава 2**), изложение основных результатов работы (**глава 3**), списка сокращений, списка литературы, включающего 200 наименований и приложения. Общий объем работы составляет 164 страницы машинописного текста, в том числе 45 рисунков, 39 схем и 18 таблиц.

Результаты проведенного исследования соответствуют п. 1. «Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик»; п. 9. «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции»; п. 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»; п. 12. «Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов» паспорта специальности 1.4.4 – физическая химия (химические науки) и требованиям критериев 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней».

Благодарности. Автор выражает благодарность д.х.н. Кочиной Т.А. за руководство данной работой, д.х.н. Игнатьеву И.С., и к.т.н. Уголкову В.Л., к.х.н. Ю.А. Кондратенко за ценные консультации и помощь при выполнении диссертационной работы. Автор также благодарит коллектив сотрудников лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации за проведение анализа *in vitro*, по выявлению влияния структурных аналогов 1-герматранола на штамм вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования», а также ресурсного центра СПбГТИ(ТУ), за что автор выражает благодарность сотрудникам данных РЦ и отдельную благодарность д.г.-м.н. А.А. Золотареву за съемку монокристалла структурного аналога 1-герматранола и д.х.н. С.И. Селиванову за консультативную помощь в интерпритации спектров ЯМР.

ГЛАВА 1. ГЕРМАТРАНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Германий как эссенциальный микроэлемент

В 1871 г. Д. И. Менделеев на основании периодического закона высказал мысль о существовании еще неизвестного элемента IV группы периодической системы, предсказал его свойства и назвал «экасилицием». Через 15 лет элемент со свойствами «экасилиция» действительно был обнаружен в минерале аргиродите. К. Винклер, сделавший это открытие, назвал новый элемент в честь своей страны германием.

Тридцать второй элемент периодической системы германий (атомная масса 72,6) имеет пять стабильных изотопов: ^{70}Ge (20,7%), ^{72}Ge (27,5%), ^{73}Ge (7,7%), ^{74}Ge (36,4%) и ^{76}Ge (7,7%). Германий вовсе не является редким элементом во вселенной. Концентрация германия в космических образованиях, составляет 10 миллионных массовых долей [4], что превышает распространенность мышьяка, рубидия, стронция и молибдена.

Относительно высокое содержание германия (0,2%) обнаружено во многих типах углей (7,5% - в золе) [5]. Его концентрация зависит от типа угля и региона и может достигать даже 0,5 – 0,76% [6]. Предполагают, что растения, из которых образовались каменноугольные отложения, избирательно поглощали соединения германия из почвы.

В ряде термальных источников на Камчатке и в Японии содержание германия достигает 25 мкг/мл [7]. В океане количество германия не превышает 60 м.д. [8-10], почти половину составляют производные метилгермания [11].

Германий входит в состав многих морских организмов и растений, в том числе водорослей, причем некоторые термофильные водоросли содержат чрезвычайно большое количество этого элемента [12]. При изучении аккумуляции ^{71}Ge водорослями, актиниями, мидиями, установлено, что для них

характерны более высокие коэффициенты накопления германия по сравнению с пресноводными растениями и животными [13, 14].

По многочисленным исследованиям, сделанными в различных частях света, богаты германием соевые бобы, чеснок, чай, алоэ, женьшень. Немало германия и в ряде целебных трав, особенно в тех, которые используются в народной медицине Востока. Поэтому можно сделать вывод, что существует связь между содержанием германия в растениях и их полезными фармакологическими свойствами.

Таблица 1.1 – Содержание микроэлемента (Ge) в продуктах

Продукт	Ge, мкг/г
Томатный сок	5,76
Бобы	4,67
Молоко	1,51
Масло сливочное	1,23
Лососина	1,23
Сельдерей	1,03
Капуста	0,99
Свинина	0,75
Грибы	0,7
Рожь, зерно	0,64
Кофе	0,5
Чай зеленый	0,5
Говядина	0,47
Огурцы	0,02

Английские ученые подсчитали, что при определенной диете человек ежедневно с пищей получает около 1500 мкг германия [15].

В начале 20 века начали заниматься исследованиями по выявлению биологической активности соединений германия. Попытки лечения анемии диоксидом германия не увенчались успехом, но первые сообщения о положительных результатах привели к появлению многочисленных

исследований по определению его токсичности [16, 17]. В опытах на мышах показано, что при однократном введении в желудок абсолютная (LD_{100}), средняя (LD_{50}) и минимальная смертельные дозы составляют соответственно 2250, 1250 и 750 мг/кг, а абсолютно переносимая доза – 500 мг/кг.

1.2. Внутримолекулярные соединения германия с расширенной координационной сферой: общие свойства и получение

Молекула атрана представляет собой каркасную конструкцию из трех ветвей, концы которых сходятся в двух трехлучевых узлах (рисунок 1.1), что несколько напоминает трехлепестковый бутон. Наиболее интересная деталь такой конструкции - смещение узлового атома азота из плоскости окружающих его трех атомов углерода по направлению к элементу (Ge), который находится в другом узле. Это результат так называемой трансаннулярной (с англ. Transannular - сквозная, кольцевая) связи [18].

На основании существующих представлений об электронном строении таких соединений, была предложена модель гипервалентности, согласно которой в аксиальном фрагменте образуется четырехэлектронная трехцентровая связь между неподеленной электронной парой донора, sp^2 -электроном ($n=3(\text{Si})$ и $4(\text{Ge})$) центрального атома и валентным электроном его заместителя. Также образуется донорно-акцепторная связь $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$ за счет неподеленной пары электронов атома азота и вакантной d -орбитали атома германия.

Существование внутримолекулярного координационного взаимодействия $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$ в герматранах наиболее убедительно доказывается исследованием этих соединений методом РСА. Координационное окружение атома германия в исследуемых соединениях представляет собой искаженную тригональную бипирамиду с атом азота и заместителя в аксиальных положениях. Атом германия смещен из плоскости, образованной тремя экваториальными атомами кислорода, в сторону аксиального заместителя. А атом азота смещен из плоскости, образованной тремя атомами углерода в сторону германия. В

среднем, расстояние N→Ge в герматранах лежит в пределах 2.00-2.35 Å. С введением к атому германия более электроотрицательного заместителя расстояние N→Ge укорачивается. Расстояние Ge-X зависит от природы заместителя и его строения, электроннои структуры, антибатно изменению расстояния N→Ge. Введение стерически объемного заместителя в аксиальное положение к атому германия сильно уменьшает угол X-Ge-N, обычно равный 175-180° [19].

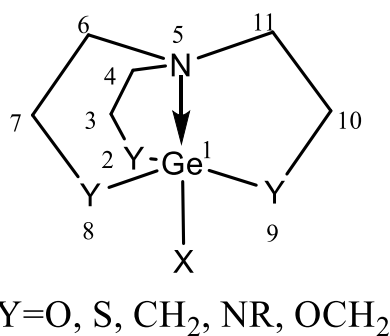


Рисунок 1.1 – Строение герматранов

Исторически первым и наиболее часто используемым методом получения герматранов является реакция переалкоксилирования: взаимодействие *трис*- или *тетракис*-алкоксидов германия с триалканоламинами. Впервые синтез герматранов этим методом был описан в 1965 г. (схема 1.1) [20]:

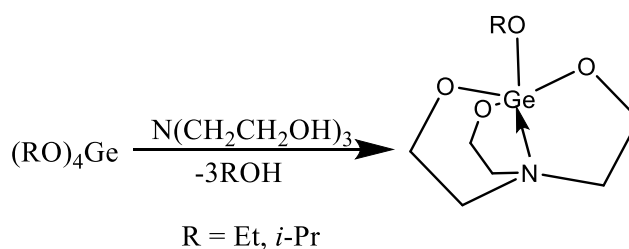


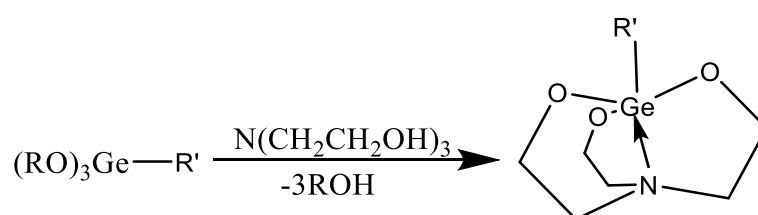
Схема 1.1 – Взаимодействие *трис*- или *тетракис*-алкоксидов германия с триалканоламинами

Практически одновременно с этим сообщением Воронковым с сотрудниками был опубликован обзор по синтезу и структуре металлатранов, в котором упоминалось (со ссылкой на неопубликованные данные автора) о

синтезе этим методом 1-метокси-, 1-этокси- и 1-н-бутоксигерматранов из соответствующих тетраалкоксигерманов [21]. Хотелось бы отметить, что несмотря на то, что атом германия находится в одной группе с атомом углерода и кремния, реакции протекают в разных условиях. Например, для синтеза вышеуказанного соединения не нужны щелочные катализаторы. Вероятно, такое протекание реакций связано с тем, что атом германия более основен, чем углерод и кремний [22].

Миронов с сотрудниками показали, что аналогично, используя соответствующие алкоксиды, могут быть синтезированы не только 1-алкокси-, но и 1-хлор- и 1-органилгерматраны [23]. Реакция проводится в среде сухого бензола с отгонкой азеотропной смеси бензол-спирт. Этим методом были получены 8 герматранов: 1-хлор-, 1-метокси-, 1-этокси-, 1-пропокси-, 1-изопропокси-, 1-иодметилгерматран, бис(1-герматранил)метан и этиловый эфир β -(1-герматранил)пропионовой кислоты, что позволяет судить о широком спектре применения реакции переэтерификации для синтеза герматранов. Однако существенным недостатком данного метода является крайне низкая устойчивость к гидролизу исходных алкоксигерманов.

Данный метод синтеза широко использовался разными группами ученых для синтеза 1-замещенных герматранов [24, 25] (схема 1.2):



R=алкил, циклоалкил, адамантил, аралкил, алкенил, арил, гетарил, алкинил, амидометил, аминокарбонилосиметил, силилалкил

Схема 1.2 – Синтез 1-замещенных герматранов

Этим же методом были получены 1-гидрогерматраны (схема 1.3). В качестве исходных германийсодержащих соединений использовались аминаты триалкоксигерманов [26, 27]:

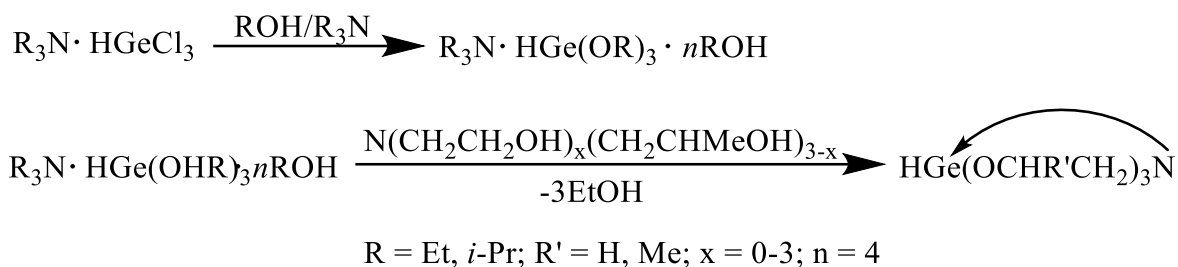


Схема 1.3 – Получение 1-гидрогерматранов

Следует отметить невысокий выход 1-гидрогерматранов (27-44%). Авторы объясняют это образованием полимерных продуктов при разложении исходных триалкоксиаминов.

Полиорганогермесеквиоксаны, продукты частичного гидролиза органилтрихлоргерманов, впервые для получения герматранов были использованы Воронковым с сотрудниками в 1968 г. [27]. В этой работе были синтезированы с выходами 80-90% неизвестные к тому моменту 1-органилгерматраны (схема 1.4):

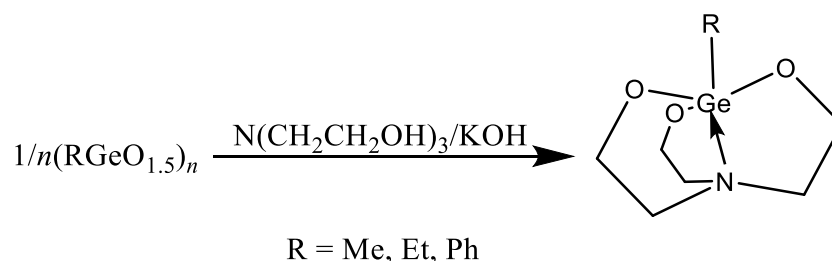


Схема 1.4 – Получение 1-органилгерматранов

Однако есть ограничения по условиям синтеза и получению конечных соединений. Необходимы более жесткие условия (катализ КОН и кипячение в ксилоле), чем при синтезе аналогичных соединений переалкоксилацией *тетракис*-алкоксидов германия триалканоламинами. В ходе протекания реакции выделяется вода, которая может способствовать расщеплению связи Ge-C и образованию полимера. Поэтому данный метод синтеза применим к получению ограниченного числа герматранов. В последнее время был опубликован ряд работ, в которых показана возможность образования 1-замещенных герматранов из гермесеквиоксанов при обработке ТЕА в

присутствии водоотнимающих средств (P_4O_{10} , молекулярные сита) (схема 1.5).
В данном случае реакция проводится при комнатной температуре [28, 29]:

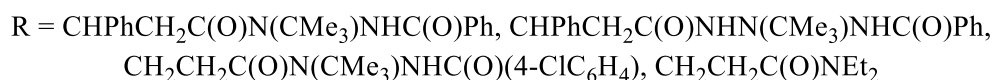
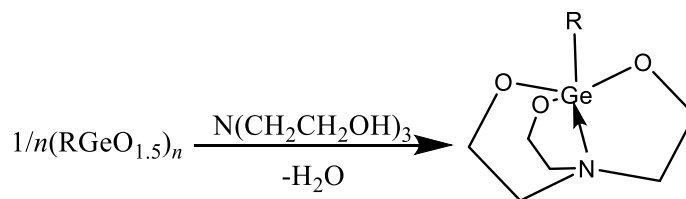


Схема 1.5 – Образование 1-замещенных герматранов из гермесквioxанов

Наиболее широко распространенным методом синтеза 1-гидроксигерматрана и его С-замещенных производных является реакция GeO_2 с водными растворами триалканоламинов (схема 1.6):

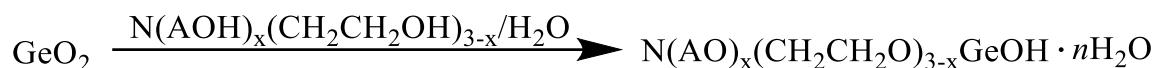


Схема 1.6 – Реакция GeO_2 с водными растворами триалканоламинов

В зависимости от условий продукты могут находиться в виде кристаллогидратов. Однако если их нагреть до $50\text{-}60^\circ\text{C}$ в вакууме, то они легко теряют воду [30].

Так же существуют методы генерирования атранового цикла, которые не получили большой популярности и применяются реже всех.

Группой ученых, взаимодействием ТЕА и CF_3GeCl_3 с выходом 45%, получен 1-трифторметилгерматран [31] (схема 1.7):

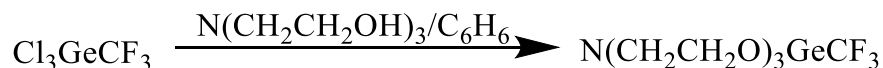


Схема 1.7 – Получение 1-трифторметилгерматрана

Предложен новый подход к синтезу структурно-модифицированных герматранов из коммерчески доступного диоксида германия (схема 1.8) и показана перспективность их применения в реакциях кросс-сочетания, катализируемых комплексами палладия [32]:

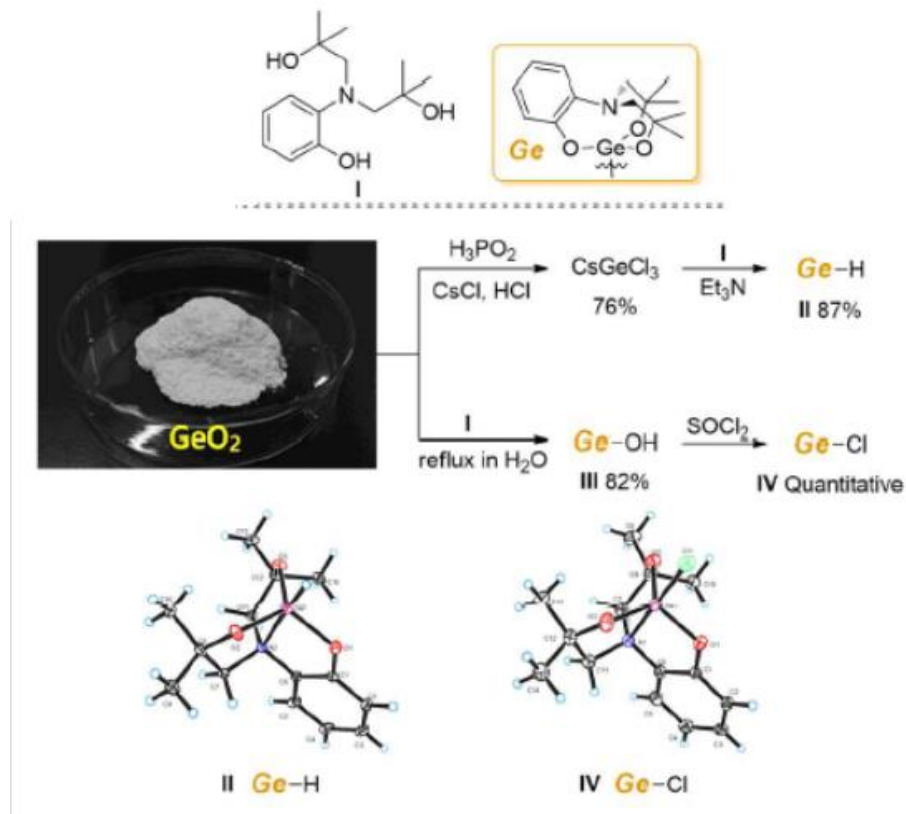


Схема 1.8 – Новый подход к синтезу структурно-модифицированных герматранов

Разработан метод синтеза алкинилгерматранов, которые были использованы в Rh(III)-катализируемых реакциях активации C-H для получения гетероциклических герматранов с различными функциональными группами (схема 1.9) [33]:

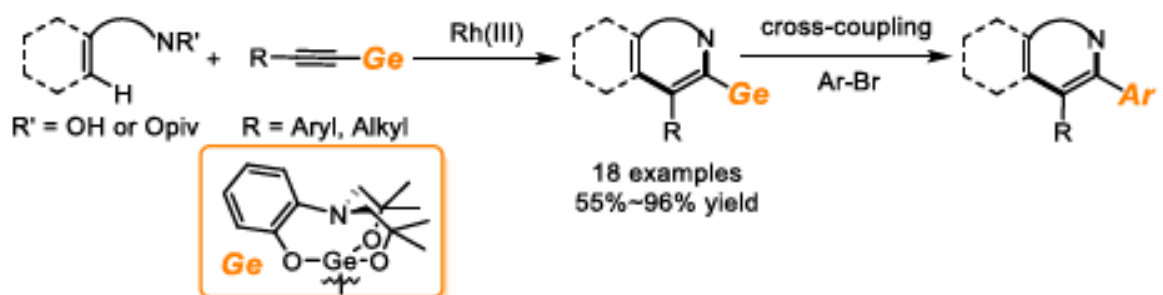
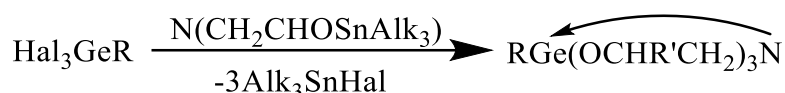


Схема 1.9 – Синтез алкинилгерматранов

Ученые получили модифицированные структуры герматранов, реакционная способность которых значительно улучшена. Неотъемлемым плюсом является доступность реактивов (GeO_2 , реактив Гриньяра).

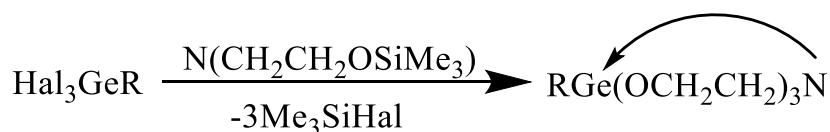
Используя оловоорганический метод, Зайцева с сотрудниками получили широкий набор герматранов с различными заместителями в разных частях молекулы [34-41] (схема 1.10):



Hal = Cl, Br; Alk = Et, *n*-Bu; R' = H, Me; R = H, Ph(Me₃Si)CH, Ph₂CH, MeO₂C(Me₂)C

Схема 1.10 – Синтеза герматранов оловоорганическим методом

Кроме станниловых эфиров триалканоламинов для синтеза герматранов были использованы их силильные аналоги [39] (схема 1.11).

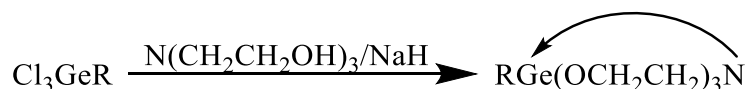


Hal = Cl, Br; R = Me, Et, Ph, EtO, PhO, Cl, Br

Схема 1.11 – Синтез герматранов с использованием силильных аналогов станниловых эфиров триалканоламинов

Данный способ синтеза позволяет избежать использования токсичных оловоорганических производных, но понижает выходы готовых продуктов (37-85%), а также вызывает необходимость кипячения реагентов при высокой температуре.

В 1985 г. предложен метод создания атранового фрагмента с использованием тринатриевой соли ТЕА (схема 1.12):



R = CH₂CH₂C(O)NH₂, CH(Ph)CH₂C(O)OMe, CH(Ph)CH₂C(O)OEt, CH(Ph)CH₂C(O)OCH₂Ph

Схема 1.12 – Получение герматранов с использованием тринатриевой соли ТЕА

Использование гидрида натрия, как источника для получения соли из ТЕА, невысокие выходы и сложность отделения продуктов от NaCl, не дали возможности развить широко этот метод синтеза.

Поведение герматранов в реакциях с различными реагентами, изучено мало. Это связано со спецификой атранового фрагмента. Наиболее изученным соединением среди герматранов является 1-гидроксигерматран. Например, есть сообщение М.Г. Воронкова с соавт., где изучается комплекс 1-гидроксигерматрана с хлороформом. Они показали, что образование прочных водородных связей группой OH одной молекулы с CHCl_3 и экваториальным атомом кислорода сокращает межатомное расстояние $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$. Однако в 1-гидроксигерматране Н-связи намного более прочные, но межатомное расстояние несколько больше, чем в комплексе с хлороформом. По-видимому, это связано с разным электроноакцепторным влиянием атома кислорода в атрановой системе [19]:

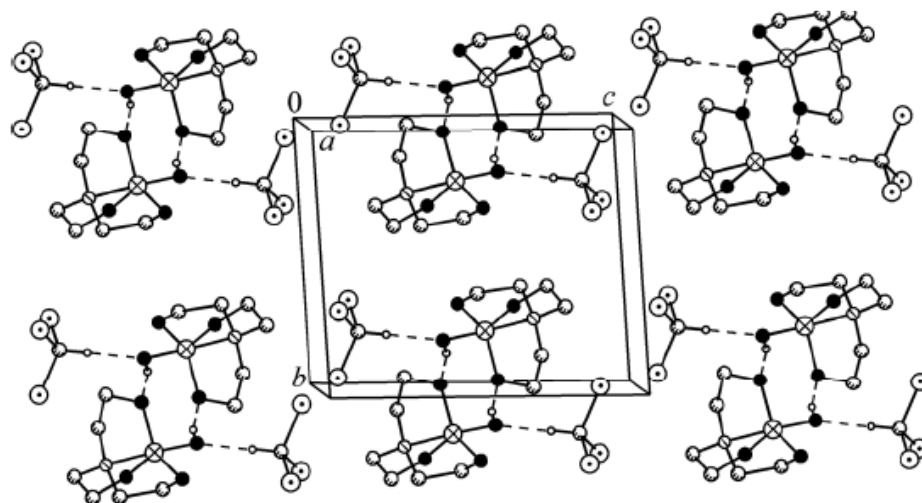


Рисунок 1.2 – Образование димеров в кристалле комплекса 1-герматранола в CHCl_3

Нагревание 1-гидроксигерматрана с амидами кремния, германия и олова в ксилоле приводит к количественному расщеплению связи M-N [42, 43] с образованием соответствующих элементоорганических производных с выходами около 90% (схема 1.13):

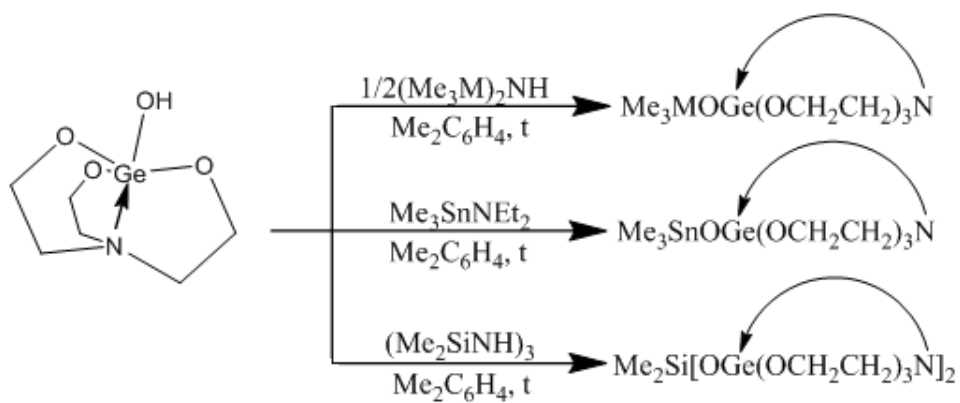


Схема 1.13 – Расщепление связи M-N 1-гидроксигерматрана

В работе [44] проведен конформационный анализ и установлено строение в растворе замещенных силатранов и герматранов, а также их гипоаналогов. Также теоретически исследованы реакции присоединения воды, метанола, этанола, к замещенным силатранам, герматранам и их гипоаналогам. Реакции протекают в одну стадию с образованием предреакционных комплексов, далее трансформирующихся в переходное состояние. Далее протекает процесс, приводящий к разрыву одной из связей Si(Ge)-O и образованию конечного продукта реакции. Установлено, что при уменьшении электроотрицательности заместителей атрановых структур, возрастает величина энтальпии активации.

1-Гидроксигерматран расщепляет связь M(Si, Ge) – водород в 2-тиенильном заместителе. Реакция идет без катализатора в кипящем ксилоле, когда при атоме кремния есть 2-тиенильный заместитель, а при германии фенильного заместителя. В других случаях необходим катализатор ($\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) [45] (схема 1.14). При этом выходы отличаются и составляют от 2% до 80%:

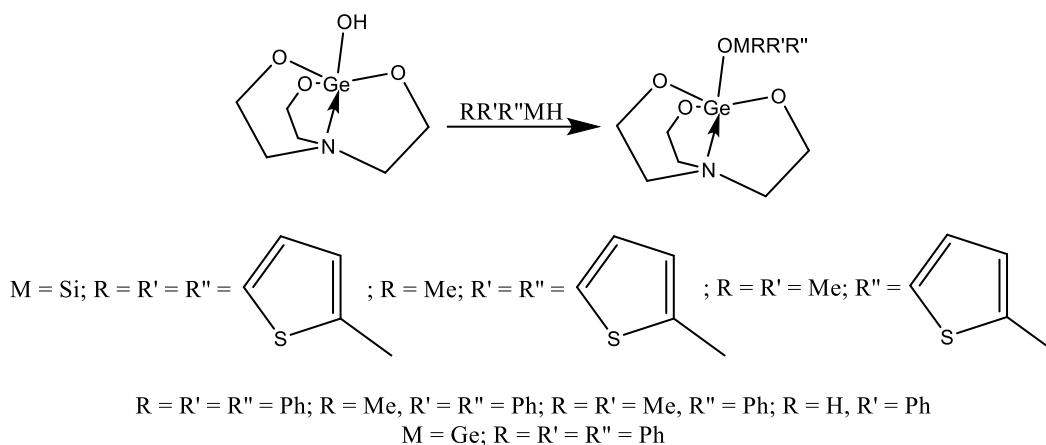


Схема 1.14 – Расщепление связи элемент (Si, Ge) – водород при обработке $RR'R''MH$ 1-гидроксигерматраном

Была предпринята попытка синтеза $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ конденсацией 1-гидроксигерматрана и 1-хлоргерматрана в кипящем ксилоле, однако она к успеху не привела. Из реакционной смеси были выделены только исходные вещества [23, 46]. Позднее бис(герматранил)оксан был получен Мироновым при нагревании (160°C) в вакууме моногидрата 1-гидроксигерматрана [47].

Реакция 1-гидроксигерматрана со спиртами, фенолами и нафтолами является удобным препаративным методом синтеза 1-органоксигерматранов [48] (схема 1.15):

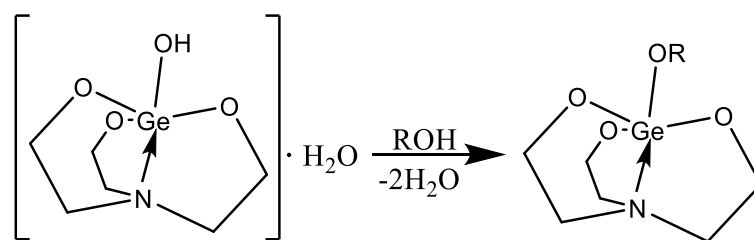


Схема 1.15 – Получение 1-органоксигерматранов

В случае алифатических спиртов 1-гидроксигерматран кипятят в избытке соответствующего спирта, а в остальных случаях реакцию проводят в кипящем ксилоле. Выходы 1-органоксигерматранов в этой реакции около 90%. При проведении реакции в кипящем бензоле выход составил 56% [49].

Интересная реакция обмена гидроксигруппы при атоме германия на $N(\text{SiMe}_3)_2$ обнаружена при обработке 1-гидроксигерматрана бис[бис(триметилсилил)амино]станниленом (схема 1.16). Выделенный с выходом 77% 1-[бис(триметилсилил)амино]герматран является первым представителем герматранов, содержащих группировку $N\text{-GeO}_3\text{-N}$ [50]. Предложенный авторами механизм включает стадию образования " $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N-Sn-O-GeAtr}$ ":

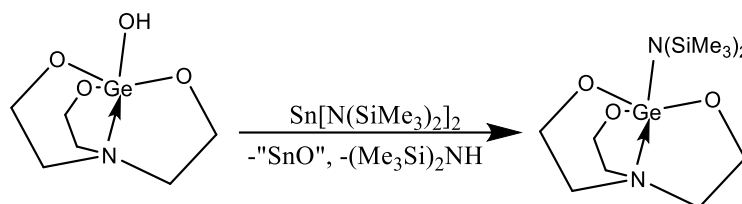


Схема 1.16 – Обработка 1-гидроксигерматрана бис[бис(триметилсилил)амино]станниленом

Также был получен 1-трифенилсилоксигерматран с выходом 95% при кипячении смеси трифенилсиланола и 1-метоксигерматрана в дихлорбензоле, а также 1-ацетоксигерматран с выходом 91% при кипячении смеси уксусного ангидрида, уксусной кислоты и 1-метоксигерматрана в дихлорбензоле.

Связь Ge-O в 1-метоксигерматране гладко расщепляется под действием производных серы [51] (схема 1.17):

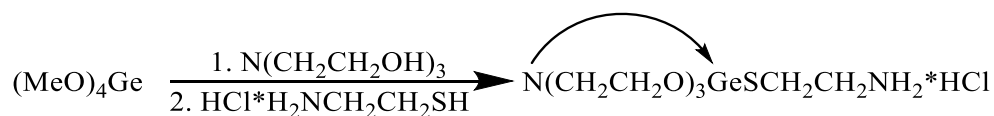
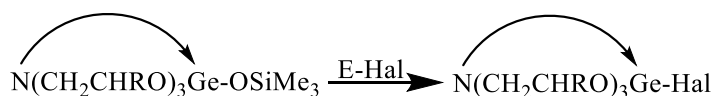


Схема 1.17 – Расщепление связи Ge-O в 1-метоксигерматране

Некоторые галогенирующие реагенты расщепляют аксиальную связь Ge-O в 1-триметилсилоксигерматране с образованием 1-галогенгерматранов [52] (схема 1.18):



$R = \text{H}$; $E\text{-Hal} = \text{SOCl}_2, \text{Me}_3\text{SiBr}$; $R = \text{Me}$; $E\text{-Hal} = \text{HF}, \text{SOCl}_2, \text{Me}_3\text{SiBr}, \text{Me}_3\text{SiI}$

Схема 1.18 – Синтез 1-галогенгерматранов

Реакция проводится во всех случаях, кроме триметилбромсилана (кипячение в ксилоле), при комнатной температуре. Выход составляет 60-85%.

Считается, что связь Ge-Hal в 1-галогенгерматранах более инертна, чем в тетракоординированных производных германия. Однако существует противоречащая суждению об инертности связи Ge-Hal, реакция 1-бромгерматрана или 1-бро-3,7,10-тримаэтилгерматрана с триалкоксистаннанами, которая приводит к образованию 1-органоксигерматранов с высокими выходами (85-95%) (схема 1.19):

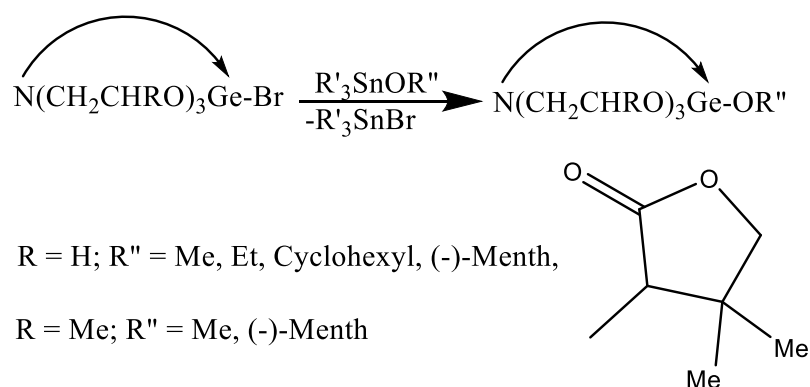


Схема 1.19 – Получение 1-органоксигерматранов

При обработке 1-хлоргерматрана 1-трифенилсиланолом в присутствии триэтиламина, был получен 1-трифенилсилоксигерматран с выходом 51% [41].

В отличие от 1-гидросилатрана, который легко реагирует со спиртами и фенолами в присутствии оснований с образованием 1-органоксисилатранов, 1-гидрогерматран не имеет возможности реагировать со спиртами, даже в присутствии катализатора, а с фенолом в присутствии его соли или коллоидного никеля дает 1-феноксигерматран с низкими выходами 10-14%.

Дальнейшее подробное исследование реакции 1-гидрогерматрана с хлороформом показало, что на выход галогенпроизводных существенно влияет тип катализатора.

В литературе также описан гидролиз герматранов по связи Ge-C, который гладко приводит к образованию 1-гидроксигерматранов [52] (схема 1.20):

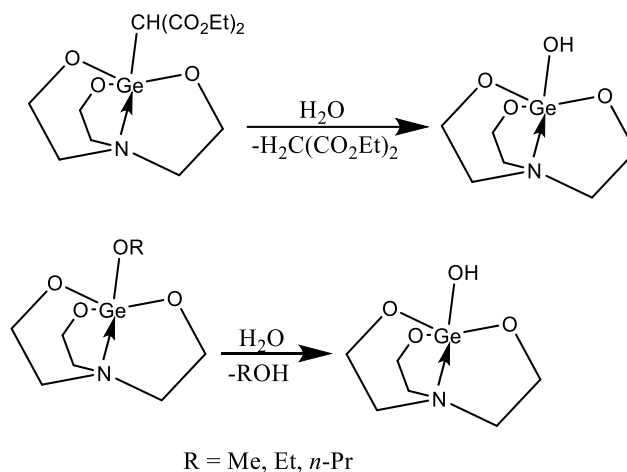


Схема 1.20 – Гидролиз герматранов по связи Ge-C

Довольно активно ведутся исследования в области изучения роли заместителей при атоме германия. Наиболее изученными среди таких являются 1-ацетиленилгерматраны и 1-флуоренилгерматраны [53] (схема 1.21):

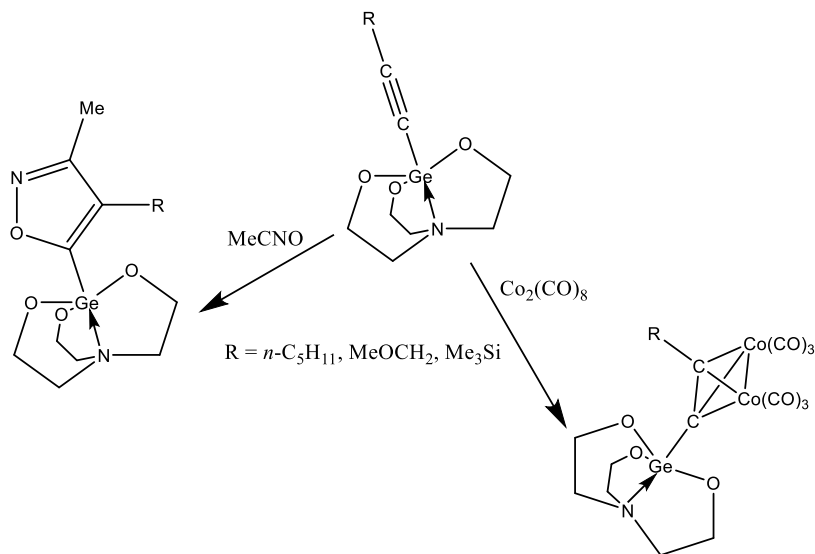


Схема 1.21 – Синтез 1-ацетиленилгерматранов и 1-флуоренилгерматранов

Сведения о химии разрушения атранового цикла ничтожно малы. Известны лишь некоторые подробности об обработке 1-гидрогерматрана иодоформом, диодметаном или бромом, которая приводит к расщеплению атранового фрагмента. Таких же результатов можно добиться, если провести обработку 1-аллилгерматрана I₂ [41]. Восстановление

герматранил(триметилсилил)уксусной кислоты LiAlH_4 [36] приводит к образованию соответствующего кремнийорганического β -спирта (схема 1.22):

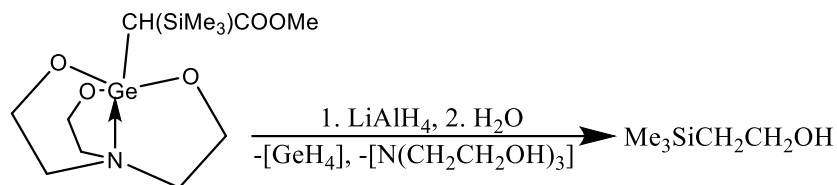


Схема 1.22 – Восстановление герматранил(триметилсилил)уксусной кислоты LiAlH_4

С разрушением герматранового фрагмента протекает гермоцин-герматрановая перегруппировка (схема 1.23):

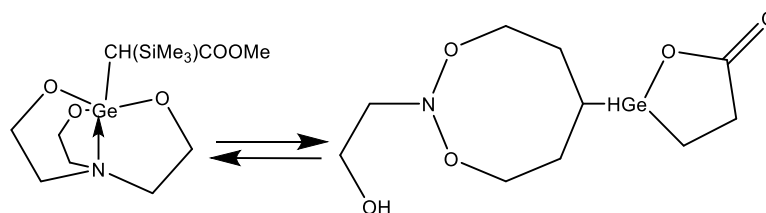


Схема 1.23 – Гермоцин-герматрановая перегруппировка

В растворе ДМСО при комнатной температуре существуют обе формы. Однако повышение температуры сдвигает равновесие в сторону герматрана.

В 2001 г. был получен ряд новых герматранов, содержащие трис-(2-гидроксифенил)аминую группу [54]. В результате синтеза, получилась смесь соединений, в которых преобладает этоксигерматран (схема 1.24):

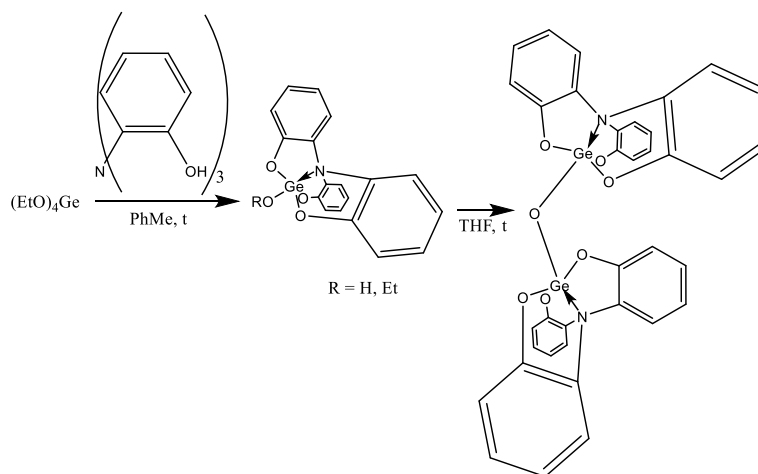


Схема 1.24 – Синтез герматранов содержащие трис-(2-гидроксифенил)аминую группу

В 1980 г. Мироновым с сотрудниками были получены карбонилсодержащие герматраны [55]. В случае использования нитрилотриуксусной кислоты в смеси ДМСО-бензол образуются аддукты с ДМСО состава 1:1. При нагревании в вакууме комплекс $N(CH_2COO)_3GeMe \cdot DMSO$ теряет ДМСО, количественно образуя 1-метилгерматран-3,7,10-трион. Все герматраноны представляют собой белые тугоплавкие вещества, плохо растворимые в органических растворителях.

В 1982 г. Лукевиц Э.Я. с сотрудниками описали синтез 1-замещенных 3-гомогерматранов [56] (схема 1.25):

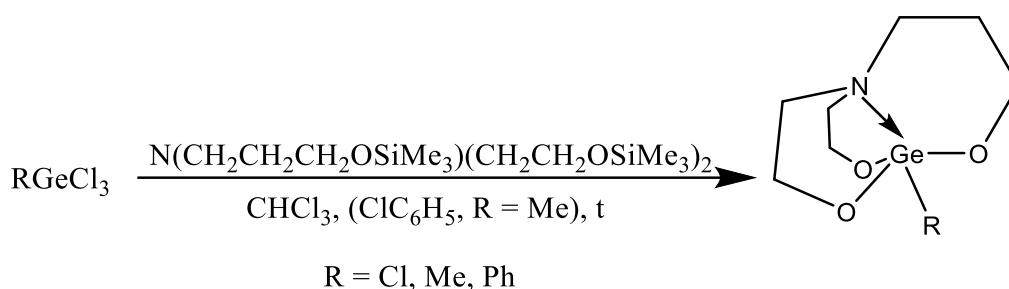


Схема 1.25 – Синтез 1-замещенных 3-гомогерматранов

Среди внутрикомплексных соединений германия, есть и специфические представители, такими являются карбагерматраны (схема 1.26). В них один атом кислорода заменен на группу CH_2 [57]. Это легкоплавкие твердые вещества (1-этил-2-карбагерматран – вязкая жидкость), более склонные к гидролизу, чем классические герматраны:

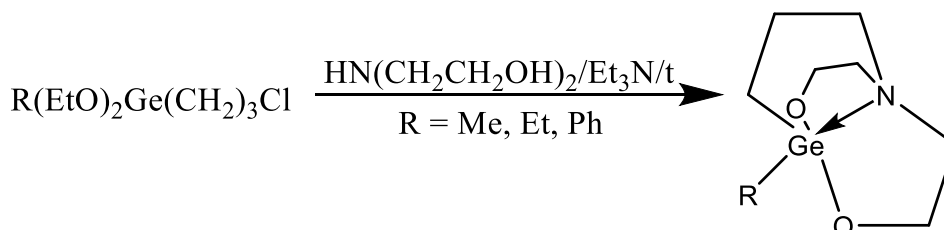


Схема 1.26 – Получение 1-карбагерматранов

Выходы таких соединений достаточно малы (20-50%). К тому же реакция осложняется образованием большого количества полимера. А при попытке

получить 1-этокси-2-карбагерматран, в результате образовывается лишь $(\text{EtO})_3\text{Ge}(\text{CH}_2)_3\text{OEt}$.

Была отмечена более высокая реакционная способность карбагерматранов по сравнению с трибутилгерманами. Такую особенность, объясняют наличием в герматранах трансаннулярной связи $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$.

В 1993 г. Веркаде с сотрудниками впервые синтезировали азагерматраны [58] (схема 1.27):

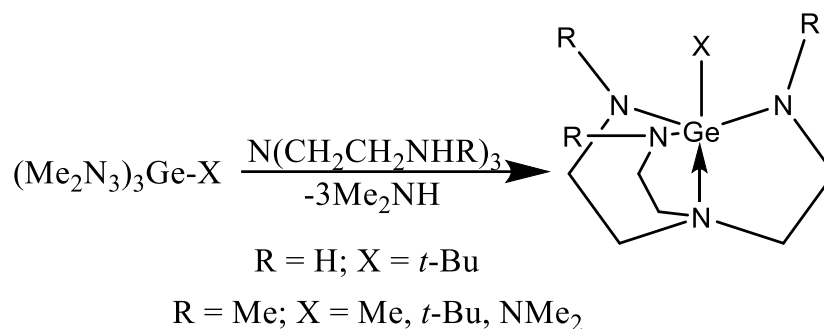


Схема 1.27 – Получение азагерматранов

Выходы достаточно неплохие (60-70%), кроме случая, когда $\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = \text{NMe}_2$ (19%).

Взаимодействие 1-алкилазагерматранов с триэтаноломином приводит к полному замещению азаатранового фрагмента на кислородсодержащий аналог.

Количество работ, посвященных азаметаллатранам, с каждым годом повышается, что дает надежды для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований.

Интерес к реакциям переаминирования герматранов, объясняется тем, что присутствие трех атомов азота, будут способствовать лучшей толерантности к живым клеткам, тем самым проявляя большую специфическую биологическую активность, в том числе к клеткам рака.

В 2001 г. с помощью реакции переаминирования, получены 1-арилазагерматраны – ранее неизвестный класс соединений [59] (схема 1.28):

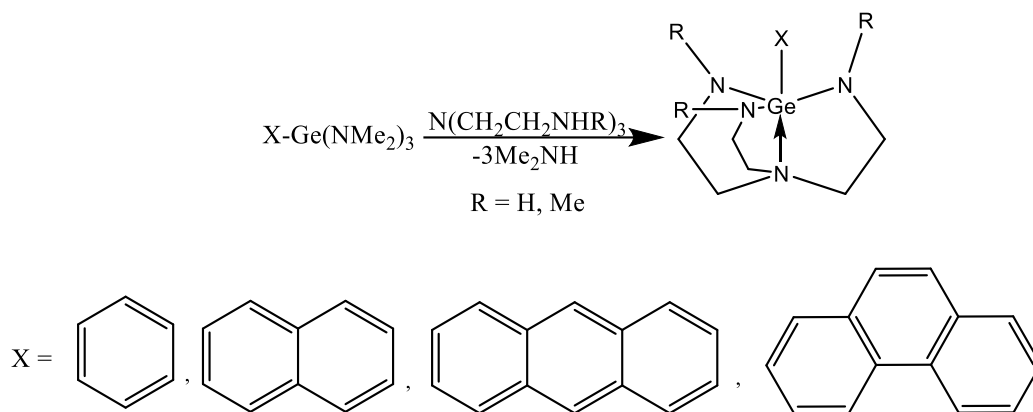


Схема 1.28 – Получение 1-арилазагерматранов

Выходы во всех случаях превышают 50%. С помощью реакции переаминирования было получено более 20 азагерматранов, однако метод имеет недостаток, нестабильность трис(диметиламино)германов.

1.3. Стереохимическая нежесткость германийорганических соединений

Исследование стереохимических процессов, привнесло весомый вклад в изучение влияния пространственной структуры на скорость и направление химических реакций, а также на проявляемую биологическую активность.

Дополнительным стимулом для развития динамической стереохимии стал бурный прогресс в биологии, биохимии, фармакологии, медицинской химии, изучающих зависимость терапевтического эффекта и побочного действия лекарств от стерических факторов.

В химии координационных соединений, как правило говорят не о динамической стереохимии, а о специфической для такого типа структур стереохимической нежесткости, вызывающей равновесное изменение пространственной структуры координационного соединения в растворе [60].

Стереохимическая нежесткость – одно из наиболее примечательных свойств соединений с гиперкоординированными атомами кремния, германия и олова, хотя к настоящему времени оно исследовано в гораздо меньшей степени,

чем их структурные особенности, специфическая реакционная способность и биологическая активность.

Механизмы стереодинамических превращений, условно разделяют на недиссоциативные, диссоциативные и комбинированные. В основном рассматривается недиссоциативный механизм, как наиболее упрощенная модель и может быть теоретически рассчитана.

Один из подробно описанных механизмов, является псевдоротация Берри:

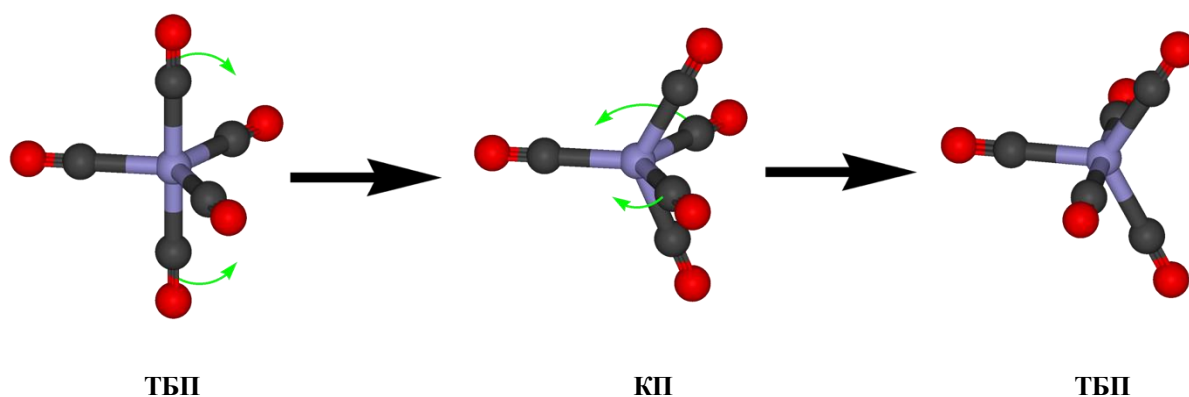


Рисунок 1.3 – Псевдовращение Берри

В данной модели один из экваториальных заместителей рассматривается как осевой лиганд. Такой заместитель остается неподвижным, а два других смещаются, что приводит к изменению валентных углов при центральном атоме. При этом вращательное движение не совершается и поэтому данный механизм получил термин «псевдовращение» [61].

Помимо изучения вращательных механизмов на примере псевдовращения Берри, необходимо дополнять исследования стереохимических процессов, происходящих в атрановой клетке, квантово-химическими расчетами и детально изучать поверхность потенциальной энергии [62, 63].

В работах [64-67] обобщены результаты исследований стереохимической жесткости гипер- и гипокординированных соединений кремния, германия и олова с помощью ЯМР и ДЯМР-спектроскопии на различных ядрах.

Разработаны методики определения пространственного строения новых гипервалентных производных кремния, германия и олова, содержащих

внутримолекулярную координационную связь $O \rightarrow M$, с различным строением на основе данных мультядерной ЯМР-спектроскопии высокого разрешения, спектроскопии ЯМР ^{13}C , ^{29}Si в твердом теле, а также получения количественных величин ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger различных стереодинамических процессов [68]. Получены фундаментальные результаты благодаря изучению пермутационной изомеризации производных пентакоординированных атомов кремния, германия и олова. Так же были выполнены исследования по установлению механизма пермутации в бисхелатных гексакоординированных комплексах. Механизм зависит от строения координационного узла и природы монодентатного электроотрицательного заместителя.

В обзорной статье [69] рассмотрена взаимосвязь дативного взаимодействия центрального атома E ($E=Si, Ge, Sn, Pb$) с электродонорными группами хелатирующего лиганда (C, N-, C, O-, C, S- и C, P-). Показано, что степень дативности в таких системах можно определить при изучении структурной геометрии и химических сдвигов в ЯМР-спектроскопии.

В работе [70] изучен, с помощью PCA, ЯМР высокого разрешения 1D и 2D и DFT, герматран:

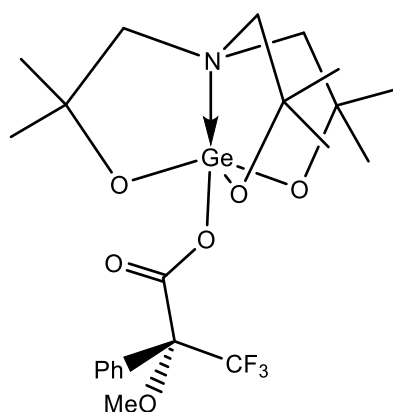


Рисунок 1.4 – 1-[1,1',1''-(нитрило)трис(2-метилпропан-2-олато)](3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноато)-германий

В результате исследований был обнаружен эффект эпимеризации и выявлено 2 диастериомера (S и R). Авторы показали, что эпимеризация в данном случае может протекать по двум механизмам – согласованный и

последовательный [71]. Первый механизм включает в себя одновременную инверсию атранового цикла, а второй последовательную инверсию. Квантово-химические расчеты, выполненные с использованием различных методов, показывают, что разница в энергии между диастереомерами не превышает 2 ккал/моль.

1.4. Квантово-химические исследования герматранов

В статье [72] изучена кинетика реакций гидролиза металлатранов квантово-химическим методом B3LYP/aug-cc-pVDZ. На основании расчетов было высказано предположение о том, что высота барьера расщепления MO вызвана не слабой связью N→M, а вкладом неподеленной электронной пары атома азота в разрыхляющие орбитали связей MO. Анализ натуральных связанных орбиталей (NBO) показал, что взаимодействие между атомом азота и атомом металлом увеличивается с уменьшением электроотрицательности заместителя R и уменьшается при переходе от атранов к оканам.

В обзоре [73] представлены результаты исследований строения кристаллов органических и элементоорганических соединений с помощью квантово-химических расчетов в рамках теории функционала плотности, опубликованных в последние 10 лет. Обсуждены особенности программного обеспечения, используемого для таких расчетов. На конкретных примерах продемонстрированы возможности квантово-химических расчетов при изучении электронной структуры, спектральных и других физико-химических свойств молекулярных кристаллов.

В статье [74] говорится об изучении 1-R-замещенных органогерматранов (R=арил, замещенный бензил, гетероарил, стирил, арилэтинил и OSiR₃) методами циклической вольтамперометрии и ЭПР-спектроскопии. Проведенные исследования дополнительно подтверждались квантово-химическими расчетами DFT - B3LYP/LANL2DZ. Результаты исследования показали, что процесс отщепления электронов от этих систем электрохимически

обратим и приводит к катион-радикалам различной стабильности. При наличии заместителей ($o\text{-X-C}_6\text{H}_4$; $\text{X}=\text{F}, \text{Br}$) атом Ge стремится к гексакоординированной геометрии, а для катион-радикалов других герматранов предпочтительно уплощение в сторону тригональной бипирамиды. Такое разнообразие в механизмах передачи электронов в гиперкоординированных соединениях германия делает их перспективными в области молекулярной электроники.

В статье [75] рассчитаны равновесные структуры и колебательные спектры 1-герматранола, 1,1-квазигерматрандиола и 1,1,1-гипогерматрантриола $((\text{HO})_{4-n}\text{Ge}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{NR}_{3-n})$, где $n=1-3$) с помощью квантово-химических расчетов B3LYP/aug-cc-pVDZ. Произведено отнесение полос ИК-спектров синтезированных веществ.

В статье [76] изучен механизм гидролиза 2,2-дигидроксисилокана, 2,2-дигидроксигермокана, 1-гидроксисилатрана и 1-гидроксигерматрана с помощью квантово-химических расчетов (схема 1.29). Согласно расчетам, реакция гидролиза 2,2-дигидроксисилокана и 2,2-дигидроксигермокана характеризуется более низкими энергиями, чем 1-гидроксисилатран и 1-гидроксигерматран, что в свою очередь означает устойчивость к гидролизу структур с циклической конфигурацией. Добиться такой устойчивости, помогает наличие трансаннулярной связи $\text{N}\rightarrow\text{X}$ ($\text{X}=\text{Si}, \text{Ge}$) и внутримолекулярной водородной связи:

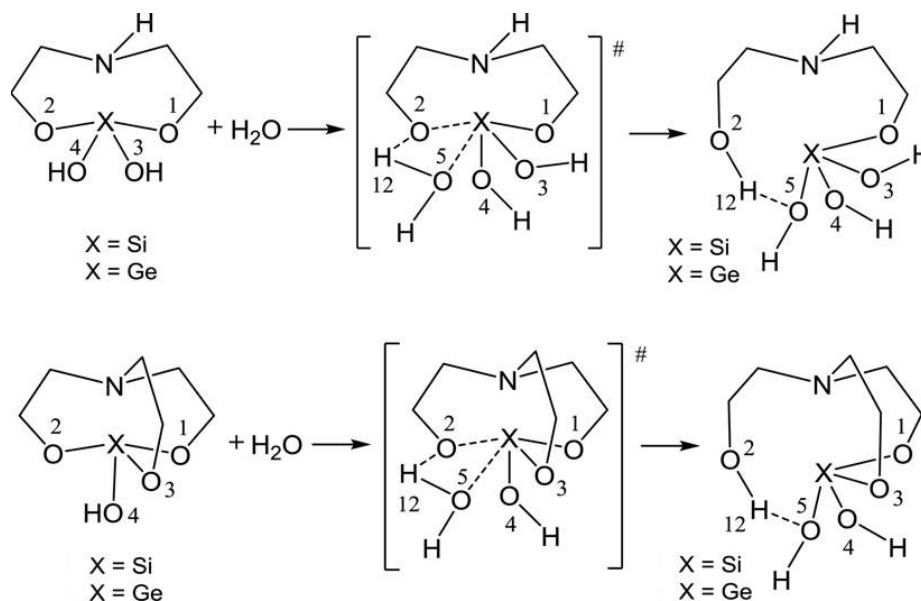


Схема 1.29 – Механизм гидролиза герматранов

В статье [77] проведены теоретические расчеты 87 атранов, с различными центральными атомами (В, С, N, Al, Si, P и Ge). Благодаря оптимизации геометрии атрановой структуры при помощи базисного набора V3LYP/6-311+G(d,p), были рассчитаны химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия, проявляемые в ЯМР-спектроскопии.

Группой ученых исследовано электроокисление замещенных бромбензилгерматранов в растворах ацетонитрила и ДМФА. С помощью методов циклической вольтамперометрии, DFT расчетов (V3LYP/6-311G) было показано, что донорная активность атома азота существенно снижается из-за дативной N→Ge координации по сравнению с Et₃N и (HOCH₂CH₂)₃N (схема 1.30) [78]:

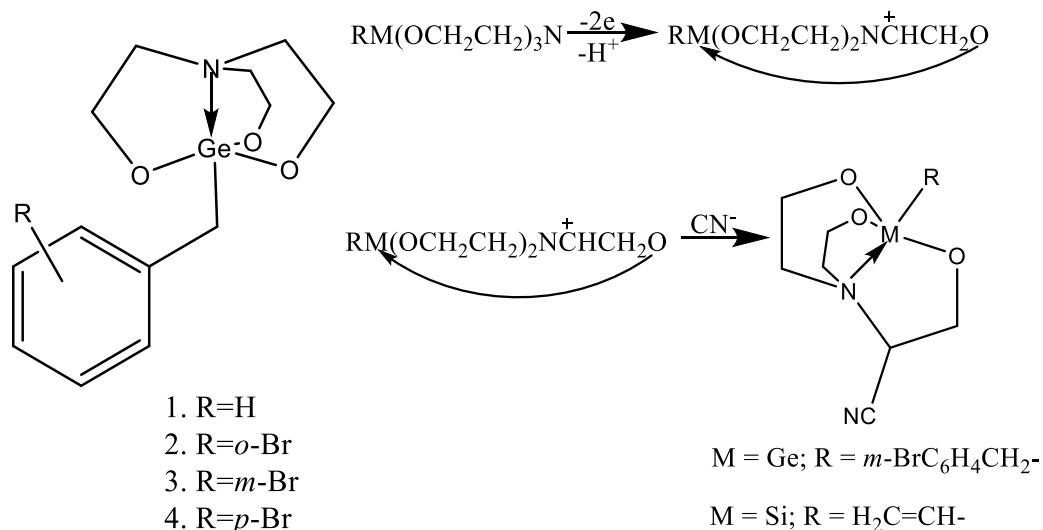


Схема 1.30 – Электроокисление замещенных бромбензилгерматранов

Исследования гиперкоординированных комплексов кремния, германия и олова методами РСА и квантовой химии, обобщены в обзорах [79, 80], где описаны основные закономерности изменения геометрии и электронного строения нейтральных и ионных ациклических и циклических элементоорганических комплексов с С,О-, О,О- и N,О- хелатными лигандами в зависимости от межмолекулярных взаимодействий и природы (электронодонорных или электроноакцепторных свойств) атомов координационного окружения кремния, германия и олова. Детально разобраны

возможности квантово-химических расчетов для расчета молекулярных структур элементоорганических комплексов.

1.5. Специфическое применение германийорганических соединений

Существует ряд работ, где применяются соединения германия в специфических областях химии. Например, для синтеза полилактидов (биоразлагаемые, биосовместимые, термопластичные, алифатические полиэферы, мономером которого является молочная кислота), где в качестве катализатора, используют 1-герматранол-гидрат [81]. Авторы показали, что использование 1-герматранол-гидрата в качестве катализатора, обеспечивает высокую производительность по целевому продукту за счет сокращения времени полимеризации, высокую тепловую эффективность процесса, а также получение менее токсичного продукта, что дает основание для дальнейшего использования полимера в медицине. Остаточные количества 1-герматранол-гидрата в полимере, способны предать особые свойства конечному продукту (ранозаживляющий эффект).

Так же интересна работа, посвященная изучению германана (GeH), который является аналогом графана и обладает оптоэлектронными свойствами и антибактериальной активностью. Было обнаружено, что германан способен справляться как с грамотрицательными, так и с грамположительными штаммами бактерий.

Схожесть германанов с графаном, делает данные соединения уникальными по-своему применению: 1) материал для оптоволокна; 2) транзисторы; 3) фотокатализаторы; 4) биоматериалы.

Получение GeH, основано на замещении кальция на водород во время топохимической деинтеркаляции β -CaGe₂ в водном растворе кислот (HCl, HBr, HI или уксусной кислоте). Реакция протекает очень медленно, порядка 2 недель. Однако авторами показано, что при использовании HF для синтеза GeH, реакция протекает за 14 минут при комнатной температуре [82] (схема 1.31):

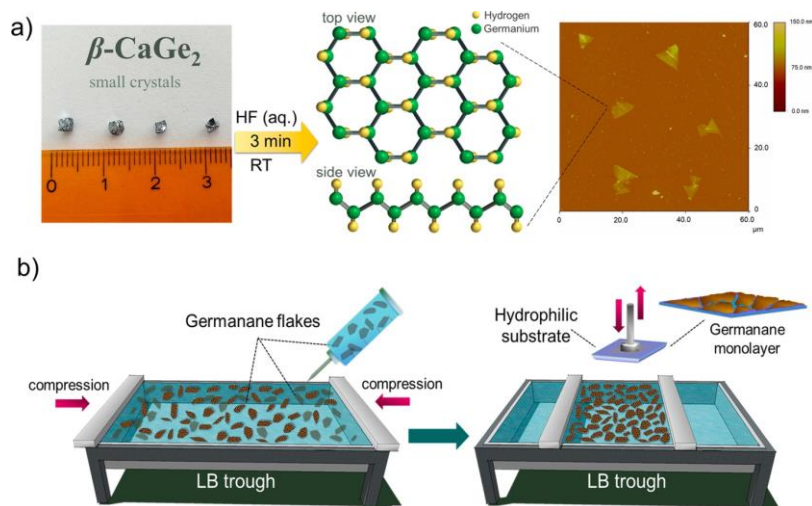


Схема 1.31 – Реакция получения GeH

В работе [83] показана высокая эффективность диалкилкарбагерманов как катализаторов в реакциях кросс-сочетания. Реакции проводили в отсутствие добавок или оснований:

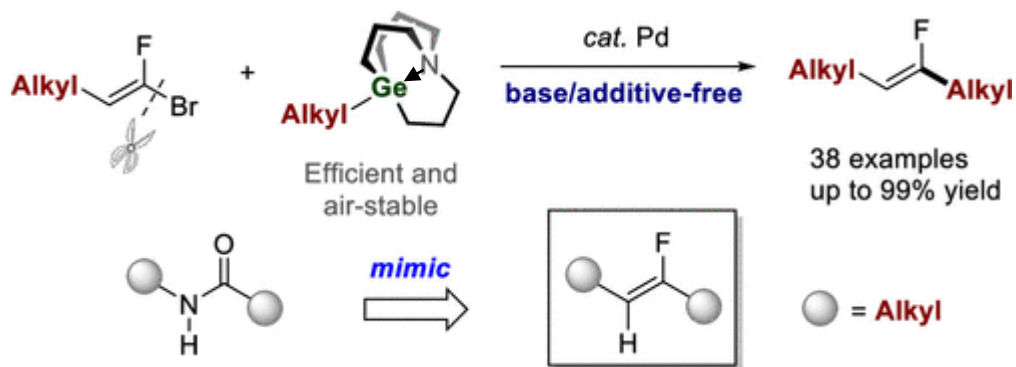


Схема 1.32 – Реакция кросс-сочетания

В статье [84] описано применение алкилкарбагерматрана в реакциях Кателлани. За счет того, что данный герматран выступает в роли нуклеофила, механизм реакции реализуется не по ипсо, а по бета-Н алкилированию. Ранее такой эффект был не доступен в реакциях Кателлани.

В статье [85] синтезированы гермилены содержащие аминокислоты аналогично реакции синтеза тетриленов Лапперта $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_2\text{Ge}$:

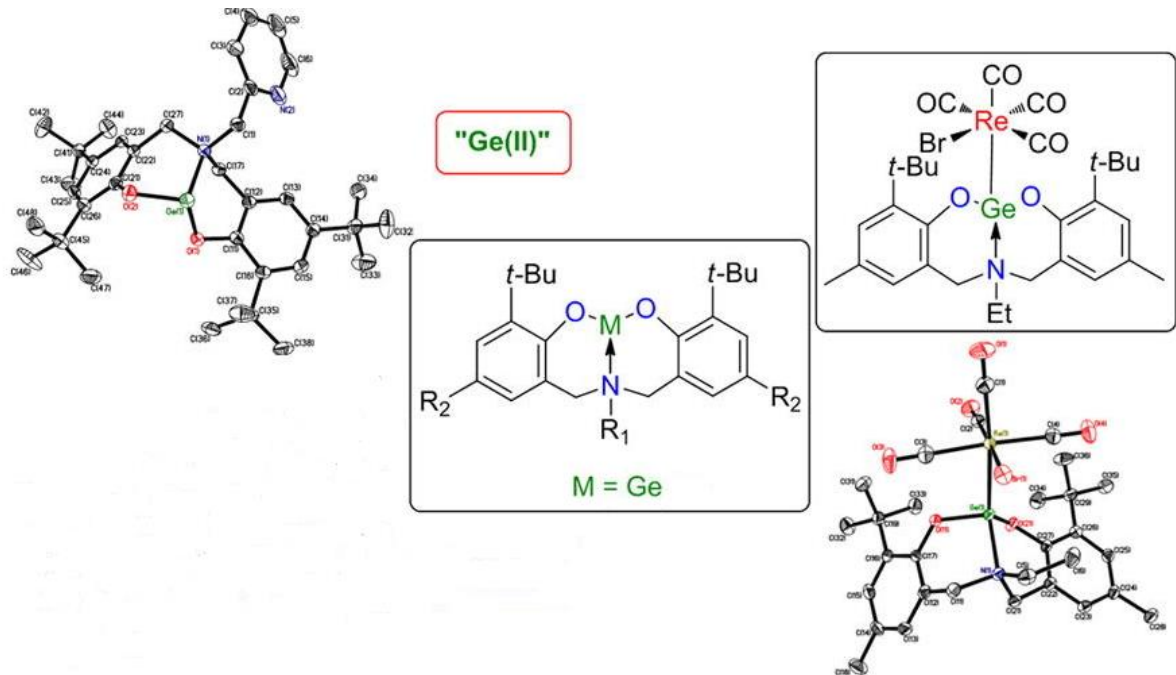


Рисунок 1.5 – Структура гермиленов

В статье [86] говорится о синтезе новых бис-герматранов, полученных путем взаимодействия триэтокси(тиенил)германов и трис(1,3-дигидроксипропан-2-ил)аминa. Данные соединения имеют в своей структуре два гиперкоординированных атома германия и две донорно-акцепторные связи $N \rightarrow Ge$:

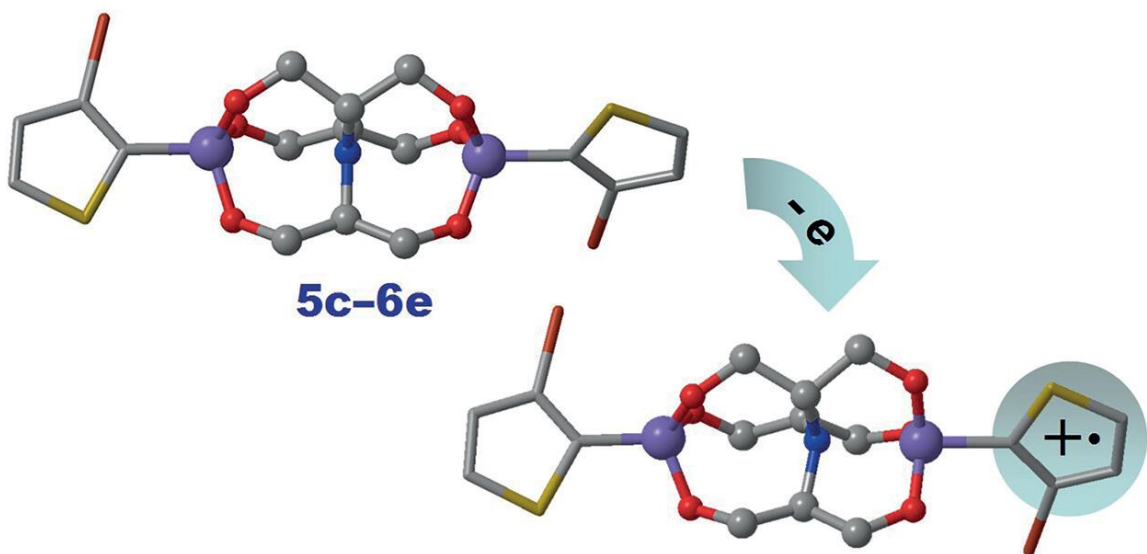


Рисунок 1.6 – Бис-герматран

1.6. Германийорганические соединения: свойства и биологическая активность

Широкое распространение микроэлементов в живых организмах концентрация их в различных органах и тканях свидетельствует об их важной биологической роли. Микроэлементы связаны с основными функциями человека: ростом, развитием, размножением, продолжительностью жизни, кроветворением и процессами обмена веществ. Высокая биологическая активность и выраженное каталитическое действие металлов проявляются при вхождении их в молекулы ферментов, гормонов, витаминов и пигментов.

Германийорганическая химия возникла после открытия в 1886 году К.А. Винклером элемента германия. После этого стали активно проводиться исследования в области соединений четырехвалентного германия, содержащих хотя бы одну связь Ge-C.

Германий (Ge) относится к числу эссенциальных (необходимых для жизнедеятельности организма) микроэлементов. Он содержится в воде, продуктах питания и тканях человеческого тела.

Добавление различных препаратов, содержащих Ge, к обычным пищевым продуктам при оральном введении воздействует на различные функции организма, в том числе на деятельность печени, почек, центральной нервной системы [87-89].

Обладая некоторыми противораковыми свойствами, соединения Ge не являются цитостатическими препаратами, напротив, их применение смягчает побочное цитостатическое действие противораковых веществ [87, 90, 91].

Усиливающее противораковое действие препаратов Ge получило объяснение при последующем изучении их влияния на функции иммунной системы человека. В ряде исследований, проведенных *in vivo* и *in vitro*, была установлена способность некоторых препаратов Ge, повышать содержание в крови CD4⁺ Т-хелперов и образуемых ими цитокинов ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-13, ГМ КСФ [92-94].

В статье [95] говорится о реакции *O*-ТМС-производного диметиламида *L*-миндальной кислоты с GeCl_4 . В результате получают *O,O'*-монохелатный комплекс с пентакоординацией атома германия:

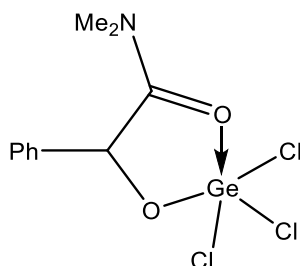


Рисунок 1.7 – Производное пентакоординированного атома германия с *L*-миндальной кислотой

В работе [96] рассмотрен комплекс германия, содержащий 8-членный лактам, который был получен взаимодействием дихлорида $(\text{L}^8\text{CH}_2)_2\text{GeCl}_2$ с триметилсилилтрифлатом:

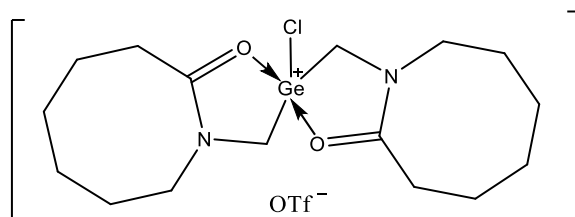


Рисунок 1.8 – Комплекс германия, содержащий 8-членный лактам

Проведенные в этой работе квантово-химические расчеты указывают на отсутствие дополнительного координационного связывания атома Ge и трифторметансульфонат-аниона.

Катионный комплекс *O,S*-бисхелатного типа хорошо описан в работе [97]. Синтез проходит при взаимодействии полигалогенида MeGeBr_3 с двумя эквивалентами *S*-триметилсилил-*N,N*-диметил-2-тиоацетамида:

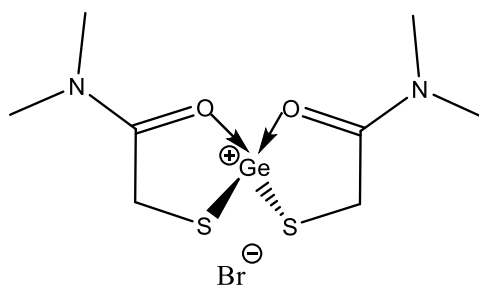


Рисунок 1.9 – Катионный комплекс *O,S*-бисхелатного типа

В обзорной статье [98] рассмотрены гомо- и гетерометаллические координационные соединения германия (IV) с биолигандами (никотиновая, лимонная, винная, 1-гидроксиэтилидендифоновая кислоты, никотинамид). Описано влияние данных соединений на процессы жизнедеятельности животных и человека, установлена их антигипоксическая, иммуностимулирующая, кардиотропная, антиоксидантная, нейротропная, противовоспалительная и др. виды активностей. Показаны перспективы дальнейшего синтеза и изучения координационных соединений германия (IV) с биологически активными лигандами.

В автореферате диссертационной работы [99] говорится о разработке методов синтеза органических нейтральных и ионных внутрикомплексных соединений Si и Ge, с биоактивными фрагментами амидов, имидов, лактамов и амидов α -гидроксикислот с различными заместителями при центральном атоме, а также об изучении структурных особенностей, химических и физико-химических свойств полученных соединений. Путем взаимодействия GeCl_4 , GeBr_4 и MeGeCl_3 с O-ТМС производными N,N-диметиламинов 2-гидроксикарбоновых кислот синтезированы пента- и гексакоординированные нейтральные (O,O)-моно-, (O,O)-бисхелаты.

В автореферате диссертационной работы [100] обсуждаются исследования межмолекулярных взаимодействий, влияющих на геометрию и электронное строение нейтральных и ионных ациклических и циклических соединений, которые содержат четырех- и двухвалентные атомы кремния, германия и олова. Так же проведено систематическое исследование комплексов, содержащих четырех- и двухвалентные атомы кремния, германия и олова, C,O-, O,O-, N,O-хелатные лиганды и кислоты (основания) Льюиса. Исследования были решены с помощью оригинального подхода, основанного на топологическом анализе электронной плотности. В данной работе проведена оценка энергии координационных связей, определены величины перераспределения электронной плотности между атомами Si, Ge и Sn и их окружения. Так же разработана методика квантово-химических расчетов молекулярных

кристаллов, проведена оценка применимости различных теоретических подходов для оценки энергии координационных связей.

В обзорной статье [101] рассматривается биологическая активность соединений германия (IV). В том числе продемонстрированы химические свойства органических кислот и аминокислот в процессах комплексообразования с диоксидом и хлоридом германия. Рассмотрены имеющиеся в литературе сведения о протекании реакций комплексообразования. Обобщены сведения о кристаллической и супрамолекулярной структуре комплексных соединений германия (IV), геометрии координационных полиэдров, типа водородных связей, топологии координационных оболочек, фармакологических и биологических свойствах ряда координационных соединений германия (IV).

В работе [102] говорится о получении комплексов катехолатов германия с никотиновой кислотой, никотинамидом и изониазидом.

Исследование структуры бис-катехолатных комплексов германия с биспиридином и фенантролином показали, что на НСМО располагается лигандная часть, а на ВЗМО – катехолатная. Такие соединения термически высокостабильны ($T_{пл.} \sim 450^\circ\text{C}$). Интересные свойства проявили трис-катехолатные производные германия с 2,3-дигидроксиафталином и 2,3-дигидроксифеназином. Они проявляют интенсивную флуоресценцию и одновременно обладают полупроводниковыми свойствами, что делает их перспективными материалами для светоизлучающих устройств.

В докторской диссертации [103] разработаны общие, легко масштабируемые методы синтеза полидентатных лигандов типа -ONO- (аминоспирты), -ONNO- (диаминодиспирты), -NNN- (диалкилентриамины), -NNO- (аминоамидоспирты), -SNO- (гидроксимеркаптоамины). В работе исследованы тетриленины, которые имеют высокий потенциал к стабилизации высоко реакционных частиц. Данные комплексы выступают в роли катализатора в реакциях кросс-сочетания арилбромидов с борными кислотами (реакция Сузуки) и алкенами (реакция Хека). Впервые в данной работе описан

синтез получения несимметричных гиперкоординированных олигоорганогерманов на основе аминотрис(фенолов). В работе освещены основные химические свойства стабилизированных комплексов элементов 14-ой группы таблицы Менделеева (Ge, Sn, Pb) в степени окисления +2 и закономерности, связанные с их строением.

Все это дает почву для дальнейшего исследования молекулярной, стереоэлектронной структуры, реакционной способности и биологической активности внутрикомплексных соединений гипервалентного германия с целью создания ранее неизвестных лекарственных средств, стимуляторов и ингибиторов жизнедеятельности микро- и макроорганизмов.

Известны способы получения германийорганических соединений, путем взаимодействия германиевой кислоты или соли щелочного металла метагерманиевой кислоты с некоторыми органическими кислотами [104]. Соединения проявляют активность при лечении гепатита, ревматизма, водной экземы. Но наиболее перспективный и удобный метод синтеза был предложен Исаевым А.Д. и соавт., где комплексы германия и органических кислот получали путем смешения оксида германия (IV) с водой для получения суспензии и дальнейшее добавление органических кислот в различном соотношении и нагревании полученной смеси при температуре 40-100°C в течении 2-14 часов до образования целевого продукта. Полученные комплексы представляют собой белые аморфные порошки, хорошо растворимые в воде.

Исследования иммуномодулирующего действия были проведены *in vitro*, в эксперименте на животных или при использовании препаратов Ge для усиления действия противоопухолевых препаратов.

В работе [105] исследователи охарактеризовали 1-гидроксигерматранил цитрат, как препарат, обладающий иммуностимулирующим действием. Исследование проводили на мышах и при введении человеку в форме биологически активной добавки (БАД). Официальным разработчиком препарата, который в настоящее время патентован и разрешен к применению в качестве БАД, является компания «Сафрон». 1-Гидроксигерматранил цитрата

может быть использовано, как средство смягчения побочного действия некоторых лекарственных препаратов.

В статье [106] исследовано влияние 1-(герматран-1-ил)-1-оксиэтиламина на жирнокислотный состав мембран и энергетику митохондрий 6-дневных этиолированных проростков гороха (*Pisum sativum* L). Замачивание семян в $2 \cdot 10^{-5}$ М растворе герматрана, предотвращало изменения биоэнергетических характеристик митохондрий проростков гороха в условиях дефицита воды.

В патенте [107] говорится о применении моногидрата 1-гидроксигерматрана в качестве стимулятора экспрессии матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы. Данное изобретение открывает возможность создания легкодоступных фармакологических препаратов с оригинальным механизмом действия для лечения склеротических поражений кровеносных сосудов.

В патенте [108] говорится об изобретении перспективных лекарственных средств, предназначенных для профилактики и/или лечения вирусных заболеваний. Данные соединения представляют собой комплексы следующей формулы: $Ge_x[AD][CA]_y[AA]_z$, где AD – производное азотистого основания пуринового ряда, обладающее противовирусной активностью; CA – гидроксикарбоновая кислота; AA – аминокислота. Авторы утверждают, что новые комплексы обеспечивают высокий уровень противовирусной активности, в частности герпесвируса.

В статье [109] провели исследование влияния 1-герматранола на содержание активных форм кислорода в корнях пшеницы в условиях сильного стресса. В том числе показано, что при концентрациях исследуемого вещества от 10^{-5} М до 10^{-10} М, повышается термоустойчивость проростков пшеницы и повышается содержание АФК, что делает 1-герматранол перспективным антиоксидантом растительных клеток.

В патенте [110] говорится о применении 1-(герматран-1-ил)-1-оксиэтиламина в качестве средства, которое ингибирует суммарную активность щелочной фосфолипазы А2 мононуклеаров. Как предполагают авторы, данное

изобретение может способствовать возникновению новых фармакологических препаратов, предотвращающих нарушение липидного обмена. В частности, смогут повышать устойчивость сосудистой системы к холестерину при развитии атеросклероза.

В патенте [111] авторы исследовали обогащение чеснока посевного 0,15% раствором 1-герматранола в ДМСО. Авторы утверждают, что данный метод поможет снизить дефицит германия в организме человека и повысить устойчивость к сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям.

В статье [112] рассматриваются радиопротекторные свойства и антигипоксанта́ная активность германиевых комплексов в водных и водно-органических растворах. Исследования проводили при воздействии ионизирующего излучения на комплексы германия. Такой метод позволил обнаружить активные формы кислорода, которые в свою очередь сигнализируют о характере протекания окислительно-восстановительных процессах в живых организмах.

Биологическая активность соединений германия [113, 114], например, противоопухолевая активность его неорганических соединений, была обнаружена еще в 1928 г. Но интенсивно эта область стала развиваться лишь с середины 60-х годов прошлого века, когда были получены первые водорастворимые органические соединения германия - сесквиоксиды германия. Каждый атом германия в этой молекуле связан с атомами кислорода и остатками пропионовой кислоты:

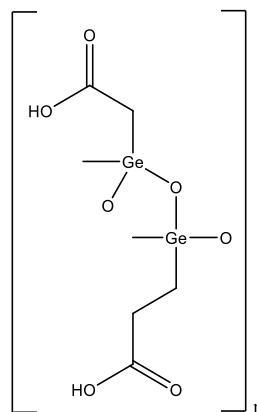


Рисунок 1.10 – Молекула 2-карбоксиэтилгерманийсесквиоксана

К. Асаи впервые показал [115], что такие соединения биологически активны: они задерживают развитие некоторых злокачественных образований, препятствуют появлению метастазов.

Такие соединения нашли широкое применение в медицинской практике, особенно в комплексной терапии рака [116].

Именно с сесквиоксида германия началось бурное развитие химии германийорганических соединений как потенциальных лекарственных средств и активное изучение биологической активности соединений германия, этой теме посвящен ряд обзоров [116, 117] и фундаментальная монография [118].

Другую группу биологически активных соединений германия представляют 1-герма-2,8,9-триокса-5-азатрицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан и его производные (герматраны):

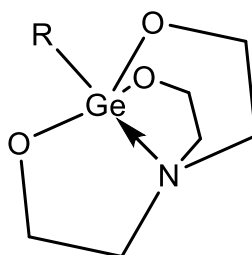


Рисунок 1.11 – Структура герматрана, где R=OH, OCH₃, Ph и т.п.

Эти соединения стабильны благодаря прочным связям GeO и возникновению дополнительной трансаннулярной связи азота с атомом германия, а также наличием связанной воды. В таких соединениях атом германия гипервалентен, а соединения называются гипервалентными (гиперкоординированными).

Среди новых герматранов получены бензил и бромбензилзамещенные (R=CH₂C₆H₅, CH₂C₆H₄Br) герматраны [119], которые показали низкую токичность (LD₅₀>1000 мг*кг⁻¹) и широкий спектр нейротропной активности, в частности, бромбензилзамещенные герматраны улучшают процессы памяти.

Также синтезированы производные герматрана с коричной кислотой [120] (R=CH(C₆H₄OH)(CH₂COOH) и кофейной кислотой [121, 122]

($R=CH(C_6H_3(OH)_2)CH_2COOH$), которые имеют низкую токсичность и хорошую противоопухолевую активность, причем производные кофейной кислоты оказались более активными, чем производные коричной кислоты.

Представители еще одного класса – германаты аминокислот – были изучены как потенциальные иммуномодуляторы [123]:

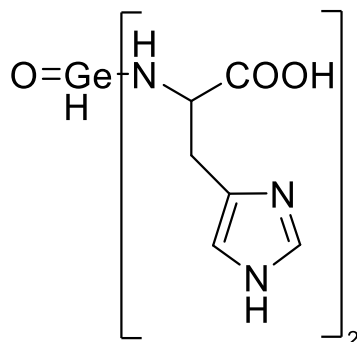


Рисунок 1.12 – Молекула (оксогермил) гистидина

Кроме гистидина в качестве аминокислот использовали метионин и глутатион. Показано, что все полученные соединения обладают хорошим интерферон-индуцирующим действием (особенно бис-метионин германат). В одной из работ получены германийсодержащие ПАВ [124], и показана их противоопухолевая активность на нескольких видах клеток.

В целом органические соединения германия, являются перспективными для создания новых адаптогенов, иммуномодуляторов, противоопухолевых, радиопротекторных лекарственных средств, антидотов и биологически активных добавок [125].

Германийорганические соединения довольно быстро заняли свою нишу в химии. Однако до 1965 г. были известны соединения германия только с валентностью 4, что наводило на мысль о возможности расширения координационной сферы, как это наблюдалось у соединений с кремнием.

И в 1965 году М.Г. Воронковым и Г.Е. Зельчаным, занимающимися тогда кремнийорганическими соединениями в гипервалентном состоянии, впервые синтезировали соединения германия в пентакоординированном состоянии –

герматраны, которые сразу заняли особое место в германийорганической химии. В таких соединениях так же имеется расширенная координационная сфера, в которой осуществляется гипервалентное связывание атомов в молекуле. Многие из этих соединений играют важную роль в изучении общих закономерностей реакций нуклеофильного замещения, а также обладают широким спектром биологической активности.

Интерес к этим соединениям, как уже отмечалось, объясняется тем, что они содержат внутримолекулярную трансаннулярную координационную связь $N \rightarrow Ge$, длина и прочность которой определяется числом и природой электроотрицательных заместителей, окружающих центральный атом германия. Природа заместителя у атома германия и строение самого атрапа определяют так же специфическую биологическую активность соединений.

Изучение нейротропного действия герматранов показало, что самой высокой седативной активностью обладает 1-гидрогерматран $H\overline{Ge(OCH_2CH_2)_3N}$ [126].

В число биологически активных веществ вошел 1-герматранол-гидрат, который обладает противораковой активностью и в меньшей степени является нейротропом [126, 127]. Так же 1-герматранол-гидрат, стимулирует экспрессию матричной РНК триптофанил-ТРНК-синтетазы [128]. В данном патенте авторы впервые выявили физиологическую активность 1-герматранол-гидрата-увеличение экспрессии мРНК одного из ключевых ферментов вне-рибосомного этапа белкового синтеза триптофанил – тРНК синтетазы (ТРСазы), что является основой для создания новых лекарственных препаратов для лечения склеротических поражений кровеносных сосудов.

В патенте [129] говорится об изобретении лекарственных средств на основе соединений германия, предназначенных для профилактики и лечения вирусных заболеваний, в частности герпеса. Соединения германия имели следующую структуру: $Ge_x[AD][CA]_y[AA]_z$, где AD - производное азотистого основания пуринового ряда, обладающее противовирусной активностью (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, пенцикловир, видарабин и т.п.); CA -

лимонная, молочная, яблочная и т.п.; AA - различные аминокислоты (аргинин, глицин, лизин, треонин и т.п. и где $x=1-2$, $y=2-4$, $z=0-2$). Указанные комплексы хорошо растворимы в воде. Данные соединения получают путем взаимодействия водной суспензии диоксида германия с гидроксикарбоновыми, аминокислотами и производными азотистых оснований пуринового ряда в водной среде при температуре 40-100°C в течение 3-14 часов.

Германиевые производные триэтанолamina – герматраны менее токсичны по сравнению с аналогичными соединениями кремния – силатранами. Например, 1-фенилсилатран чрезвычайно ядовит ($LD_{50} = 0,33$ мг/кг), а токсичность 1-фенилгерматрана на два порядка ниже [130].

Комплексы диоксида германия с органическими кислотами представляют особый интерес, так как они могут применяться в различных областях науки и техники, например, как полупроводники, катализаторы при получении полиэфиров, как перспективные биологически активные вещества для дальнейшего использования в медицине и сельском хозяйстве.

Первые работы по изучению таких комплексов начались в конце 70-х годов. Американскими учеными был получены германийсодержащие органические полимеры – карбоксиэтилгермсесквиоксиды, которые получали полимеризацией 3-трихлорметилпропионовой кислоты [131]. Такие соединения являются эффективными при лечении психоневрологических нарушений, офтальмологических расстройств, нарушений печени, фиброза лёгких, аллергических заболеваний и гепатита, способствуют выработке интерферона в организме человека.

Известны биологически активные комплексы 1-гидроксигерматрана, с лекарственными препаратами [132] – например, ацикловир, парацетамол, анальгин, фталазол, адреналин и т.д.

Группой ученых под руководством Исаева А.Д., были получены комплексы 1-герматранола с окси-, кето- и дикарбоновыми кислотами, где присоединения органической кислоты идет по атому азота:

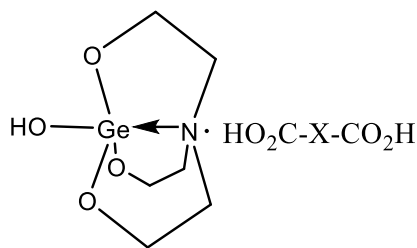
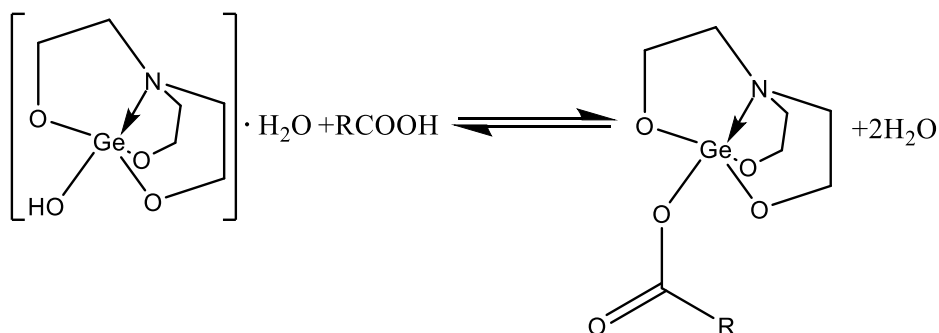


Рисунок 1.13 – Комплексы 1-герматранола с окси-, кето- и дикарбоновыми кислотами

Относительно недавно д.х.н. Барышком В.П. и Ле Ньят Тхюи Занг, разработаны методы синтеза 1-ацилоксигерматранов из 1-герматранола. Получен ряд ранее неизвестных 1-ацилоксигерматранов $\text{RCOOGe}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ ($\text{R}=\text{ClCH}_2$, $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$, $2\text{-НОС}_6\text{H}_4$, $3\text{-НОС}_6\text{H}_4$, $3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$, $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $2\text{-FC}_6\text{H}_4$) – перспективных биологически активных веществ [120].

В ходе экспериментов ими было показано, что взаимодействие 1-герматранола с моно-, поли- и оксикарбоновыми кислотами является обратимым. Равновесие химической реакции может смещаться в сторону конденсации 1-герматранола с карбоновыми кислотами за счёт реакции в твердой фазе, так называемой топахимической реакции. Продуктами такой реакции, в зависимости от природы кислоты, являются как целевые продукты, так и продукты, возникающие за счет реакций расщепления циклических связей Ge-O.

Реакции 1-карбоксихерматранов проводили в полярных, неполярных и апротонных растворителях (схема 1.33):



$\text{R} = \text{ClCH}_2, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}, \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-НОС}_6\text{H}_4, 3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$

Схема 1.33 – Получение 1-карбоксихерматранов

ГЛАВА 2. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ВНУТРИКОМПЛЕКСНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ГИПЕРКООРДИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ

Реагенты для синтеза 1-герматранол-гидрата и соединений **1-9**, были приобретены у следующих компаний: Sigma-Aldrich (BIS-TRIS, BEA, HEED, THPED, BES, VICINE и TRICINE), ThermoScientific (THEED) и АО «Вектон» (GeO₂, TEA и TRIS). Реагенты имели аналитическую чистоту и использовались без дополнительной очистки. Для синтеза соединений **10-13**, **14a-16a** и **14-16** (оксид германия(IV) ($\geq 99,9\%$), триэтаноламин ($\geq 97\%$), глицин ($\geq 99\%$), L- α -аланин ($\geq 98\%$), β -аланин ($\geq 97\%$), L-валин ($\geq 97\%$) приобретали в компании «Вектон» (Россия), BIS-TRIS (Sigma-Aldrich) и THEED (ThermoScientific). Для синтеза и приготовления водных растворов использовалась только деионизированная вода 18 МОм•см (Milli-Q® Water Purification System).

2.1. Методика синтеза структурных аналогов 1-герматранола

1-Герматранол-гидрат был синтезирован по известной методике [30] взаимодействием эквимольных количеств TEA с GeO₂ в водном растворе. Продукт был выделен в виде бесцветных кристаллов с выходом 95.0 %. $T_{пл.} = 179\text{ }^{\circ}\text{C}$

Соединение 1 получали добавлением 1.07 г (8.9 ммоль) TRIS к водной (20 мл) суспензии 0.93 г (8.9 ммоль) диоксида германия. Реакционную смесь нагревали (до 90°C) при постоянном перемешивании. После полного растворения GeO₂, делали выдержку в течение 2 часов при той же температуре. После завершения реакции раствор оставляли на открытом воздухе для медленного испарения растворителя. Продукт реакции был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 80.0 % (1.98 г). $T_{пл. \text{ с разл.}} = 280^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр, см^{-1} : 3231, 2937, 2865, 2391, 2352, 2301, 2107, 1628, 1592, 1525, 1489, 1458, 1386, 1347, 1295, 1252, 1196, 1066, 1020, 976, 896, 860, 778, 675, 589, 492, 450, 425.

Элементный анализ: рассчитано $C_4H_{17}GeNO_8$, %: C-17.17, H-6.12, N-5.01; получено: C-18.05, H-6.39, N-4.88.

Соединение 2 получали аналогично соединению **1**, используя 1.41 г (6.7 ммоль) BIS-TRIS и 0.71 г (6.7 ммоль) GeO_2 . Продукт реакции был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 78.0 % (1.76 г). $T_{пл.} = 150^\circ C$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3375, 3275, 2991, 2973, 2947, 2885, 2862, 2708, 1633, 1486, 1442, 1384, 1358, 1306, 1262, 1226, 1196, 1167, 1144, 1079, 1040, 1022, 976, 938, 927, 896, 835, 745, 721, 685, 639, 618, 589, 474, 449, 433, 417. Элементный анализ: рассчитано для $C_8H_{21}GeNO_8$, %: C-28.95, H-6.38, N-4.22; получено: C-30.03, H-6.76, N-4.05.

Соединение 3 получали аналогично соединению **1**, используя 0,11 г (0,73 ммоль) ВЕА и 0,08 г (0,73 ммоль) GeO_2 . Продукт реакции был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 95.0% (0.19 г). $T_{пл.} = 145^\circ C$. ИК-спектр, cm^{-1} : 4055, 3372, 3282, 3061, 3027, 2932, 2844, 2661, 2527, 2362, 1960, 1893, 1821, 1605, 1497, 1453, 1412, 1361, 1260, 1211, 1156, 1074, 1025, 1002, 896, 860, 780, 747, 696, 595, 482, 443, 412. Элементный анализ: рассчитано для $C_9H_{23}GeNO_8$, %: C-31.25, H-6.70, N-4.05; получено: C-30.58, H-6.02, N-4.82.

Соединение 4 получали аналогично соединению **1**, используя 0.100 г (0.96 ммоль) HEED и 0.101 г (0.96 ммоль) GeO_2 . Продукт реакции был выделен в виде порошка желтого цвета с выходом 84.0 % (0,198 г). $T_{пл.} = 121^\circ C$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3402, 2935, 2887, 2356, 1629, 1587, 1474, 1410, 1324, 1162, 1121, 1060, 928, 892, 777, 743, 594, 490, 447. Элементный анализ: рассчитано для $C_4H_{16}GeN_2O_5$, %: C-19.62, H-6.59, N-11.44; получено: C-20.25, H-7.27, N-12.15.

Соединение 5 получали аналогично соединению **1**, используя 0.226 г (0.96 ммоль) THEED и 0.100 г (0.96 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде бесцветных кристаллов с выходом 94.0% (0.340 г). $T_{пл.} = 144^\circ C$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3370, 2950; 2863, 2727, 2699, 2580, 2227, 1935, 1675, 1629, 1598, 1499, 1467, 1437, 1374, 1307, 1272, 1245, 1164, 1103, 1062, 1042, 1008, 941, 927, 897, 874, 813, 747, 706, 634, 599, 562, 546, 519, 437, 422. Элементный анализ: рассчитано для $C_{10}H_{28}GeN_2O_8$, %: C-31.86, H-7.49, N-7.43; получено: C-31.52, H-7.73, N-7.29.

Соединение 6 получали аналогично соединению **1**, используя 0.100 г (0.34 ммоль) THPED и 0.036 г (0.34 ммоль) GeO₂. Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом с выходом 93.0% (0.138 г). T_{пл.} = 79°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3402, 2967, 2924, 2868, 2628, 1660, 1463, 1374, 1340, 1288, 1148, 1105, 1056, 983, 938, 861, 845, 706, 641, 583, 557, 519, 474, 434. Элементный анализ: рассчитано для C₁₄H₃₆GeN₂O₈, %: C-38.83, H-8.38, N-6.47; получено: C-39.12, H-8.55, N-6.75.

Соединение 7 получали аналогично соединению **1**, используя 0.12 г (0.74 ммоль) VICINE и 0.08 г (0.74 ммоль) GeO₂. Продукт был выделен в виде порошка светло-розового цвета с выходом с выходом 91.0% (0.20 г). T_{пл.} = 148°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3424, 3264, 3112, 2942, 2888, 2550, 1731, 1636, 1458, 1393, 1344, 1268, 1164, 1087, 1056, 1015, 982, 925, 899, 855, 752, 698, 659, 629, 585, 557, 499, 430. Элементный анализ: рассчитано для C₆H₁₇GeNO₈, %: C-23.72, H-5.64, N-4.61; получено: C-24.42, H-6.25, N-4.02.

Соединение 8 получали аналогично соединению **1**, используя 0.13 г (0.73 ммоль) TRICINE и 0.08 г (0.73 ммоль) GeO₂. Продукт был выделен в виде порошка светло-розового цвета с выходом с выходом 89.5% (0.17 г). T_{пл. с разл.} = 290°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3411, 2960, 2877, 2440, 2099, 1644, 1458, 1391, 1347, 1244, 1144, 1056, 927, 845, 745, 688, 644, 600, 541, 492, 448, 420. Элементный анализ: рассчитано для C₆H₁₅GeNO₈, %: C-23.88, H-5.01, N-4.64; получено: C-24.36, H-5.61, N-4.83.

Соединение 9 получали аналогично соединению **1**, используя 0.100 г (0.47 ммоль) BES и 0.049 г (0.47 ммоль) GeO₂. Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 93 % (0.14 г). T_{пл. с разл.} = 290°C. ИК-спектр, см⁻¹: 3401, 3352, 3048, 3012, 2975, 2922, 2854, 2803, 2759, 2654, 2504, 2440, 2380, 2342, 2244, 2112, 1630, 1471, 1437, 1417, 1388, 1355, 1332, 1298, 1244, 1223, 1205, 1159, 1090, 1059, 1033, 1012, 961, 889, 866, 765, 737, 647, 589, 533, 517, 494, 415. Элементный анализ: рассчитано для C₆H₁₅GeNO₇S, %: C-22.67, H-4.76, N-4.41; получено: C-23.45, H-5.23, N-3.70.

2.2. Методики синтеза 1-аминоацилосигерматранов

1-герматранол-гидрат получали добавлением к водной (20 мл) суспензии диоксида германия (7.84 ммоль, 0.82 г) водного раствора триэаноламина (7.84 ммоль, 1.17 г) при постоянном перемешивании. Далее смесь нагревали (90°C) и в ходе реакции осадок диоксида германия растворялся. Реакционную смесь выдерживали при постоянном перемешивании в течение 2 часов. После завершения реакции воду удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции выделяли в виде порошка белого цвета с выходом 95.0% (1.90 г).

Герматранил глицинат (10) получали добавлением водного раствора (5 мл) 1-герматранол-гидрата (0.67 ммоль, 0.17 г) к водному раствору (12 мл) глицина (0.67 ммоль, 0.05 г) при перемешивании. Полученный раствор нагревали при перемешивании в течение 2 часов. После завершения реакции раствор оставляли на открытом воздухе для медленного испарения растворителя. Продукт реакции выделили в виде белого порошка с выходом 82.0 % (0.16 г). $T_{пл.} = 181^{\circ}\text{C}$.

Герматранил L-α-аланинат (11) получали аналогично соединению **10**, используя 0.28 г (1.10 ммоль) 1-герматранол-гидрата и 0.10 г (1.10 ммоль) L-α-аланина в воде (22 мл) с выходом 74.0 % (0.25 г). $T_{пл.} = 138^{\circ}\text{C}$.

Герматранил β-аланинат (12) получали аналогично соединению **10**, используя 0.51 г (2.01 ммоль) 1-герматранол-гидрата и 0.18 г (2.01 ммоль) β-аланина в воде (40 мл) с выходом 76.0 % (0.47 г). $T_{пл.} = 205^{\circ}\text{C}$.

Герматранил L-валинат (13) получали аналогично соединению **10**, используя 0.50 г (1.97 ммоль) 1-герматранол-гидрата и 0.23 г (1.97 ммоль) L-валина в воде (40 мл) с выходом 88.0 % (0.58 г). $T_{пл.} = 235^{\circ}\text{C}$.

Глицинат германия (14a) был получен добавлением водного раствора (20 мл) глицина (1.1 ммоль, 0.08 г) к водной суспензии (70 мл) диоксида германия (1.1 ммоль, 0.11 г) при постоянном перемешивании и нагревании (90°C). Во время реакции оксид германия растворился. Реакционную смесь выдерживали при постоянном нагревании и перемешивании в течение 4 часов. После

завершения реакции воду удаляли при пониженном давлении. Продукты реакции выделяли в виде белого порошка с выходом 90.9 % (0.2 г). ИК-спектр, см^{-1} : 3166, 3006, 2966, 2891, 2609, 2526, 2273, 2166, 1939, 1594, 1504, 1440, 1410, 1331, 1125, 1109, 1034, 962, 901, 885, 837, 690, 583, 551, 412.

L- α -аланинат германия получали аналогично соединению **14a** (исключение - выдержка 3 часа), прибавлением к водному раствору (20 мл) *L*- α -аланина (2.4 ммоль, 0.21 г), водную суспензию (70 мл) диоксида германия (2.4 ммоль, 0.25 г) с выходом 92.2% (0.47 г). ИК-спектр, см^{-1} : 3395, 3088, 2938, 2815, 2732, 2604, 2510, 2294, 2247, 2114, 1624, 1587, 1507, 1457, 1413, 1360, 1307, 1233, 1150, 1113, 1013, 920, 849, 773, 743.

L-валинат германия получали аналогично соединению **14a** (исключение - выдержка 3 часа), прибавлением к водному раствору (20 мл) *L*-валина (4.2 ммоль, 0.49 г), водной суспензии (70 мл) диоксида германия (4.2 ммоль, 0.44 г) с выходом 90.0% (0.9 г). ИК-спектр, см^{-1} : 3151, 3055, 2978, 2885, 2838, 2761, 2694, 2630, 2421, 2290, 2112, 1616, 1585, 1512, 1475, 1426, 1395, 1352, 1327, 1271, 1177, 1140, 1106, 1064, 1030, 942, 922, 888, 855, 823, 775, 752, 713, 665, 586, 543, 514, 477, 429.

Соединение **14** получали добавлением водного раствора (5 мл) бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метана (1.0 ммоль, 0.21 г) к суспензии (10 мл) глицината германия (1.0 ммоль, 0.20 г) при перемешивании. После полного растворения глицината германия реакционную смесь нагревали (до 90°C) при постоянном перемешивании в течение 2 часов. После завершения реакции раствор оставляли на открытом воздухе для медленного испарения растворителя. Продукт реакции выделили в виде белого порошка с выходом 84.0 % (0.33 г). $T_{\text{пл.}} = 250^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр, см^{-1} : 3441, 3012, 2941, 2894, 2863, 2735, 2611, 2537, 2424, 2274, 2221, 2141, 1683, 1610, 1526, 1501, 1410, 1386, 1334, 1310, 1273, 1259, 1233, 1206, 1163, 1141, 1119, 1089, 1026, 990, 944, 931, 913, 899, 890, 866, 833, 743, 704, 610, 589, 565, 519, 506, 476, 449, 433, 420. $w(\text{H}_2\text{O}) = 9.9 \pm 1.5$ %. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{GeN}_2\text{O}_9$, %: С-30,88, Н-6,22, N-7,20; получено: С-32.05, Н-6.80, N-7.66.

Соединение **15** получали аналогично соединению **14**, добавлением водного раствора (10 мл) бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метана (0.5 ммоль, 0.10 г) к суспензии (10 мл) L- α -аланината германия (0.5 ммоль, 0.11 г) с выходом 83.0% (0.15 г). $T_{\text{пл.}} = 239^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3392, 3090; 2941; 2888; 2732; 2604; 2508; 2294; 2250; 2114; 2032; 1960 г.; 1623; 1593; 1494; 1456; 1412; 1362; 1302; 1236; 1199; 1155; 1110; 1069; 1020; 983; 924; 893; 847; 772; 644; 594; 541. $w(\text{H}_2\text{O}) = 5.9 \pm 0.3 \%$ Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{GeN}_2\text{O}_8$, %: С-34,32, Н-6,28, N-7,28; получено: С-35,22; Н-6,91; Н-7,55.

Соединение **16** получали аналогично соединению **14**, добавлением водного раствора (10 мл) бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метана (0.5 ммоль, 0.11 г) к суспензии (10 мл) L-валината германия (0.5 ммоль, 0.12 г) с выходом 83.0% (0.19 г). $T_{\text{пл.}} = 235^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр, cm^{-1} : 3378; 3270; 3160; 3061; 2975; 2948; 2885; 2713; 2627; 2415; 2290; 2109; 1614; 1588; 1512; 1424; 1395; 1352; 1327; 1271; 1226; 1166; 1140; 1081; 1044; 1024; 979; 942; 928; 897; 835; 775; 744; 715; 642; 614; 543; 430. $w(\text{H}_2\text{O}) = 7.0 \pm 0.9 \%$. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{GeN}_2\text{O}_9$, %: С-36,23, Н-7,02, N-6,50; получено: С-37.38; Н-7,81; Н-6.33. *Температуры проведения синтезов составили 80°C при времени выдержки 2 часа.*

2.3. Физико-химические методы исследования внутрикомплексных органических гиперкоординированных соединений германия

Элементный анализ на азот, углерод и водород был выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-НТ («EuroVector», Италия) методом сжигания образца в токе кислорода.

На кулонометрическом титраторе Фишера «ПЭ-9210» (ячейка с диафрагмой) («Экротхим», РФ), определяли процентное содержание воды в образцах.

Инфракрасные спектры в области $4000\text{-}450 \text{ cm}^{-1}$ в виде таблеток KBr сняты на ИК-Фурье спектрометре «ФСМ 2201» («Инфраспек», РФ).

Спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C были сняты в растворах D_2O на спектрометре Bruker Avance III [400.13 (^1H), 100.613 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги были измерены относительно остаточных сигналов воды (4.79 м.д. для ^1H) [170]

Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **5** проводили на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction «XtaLAB Supernova» с использованием монохроматизированного $\text{CuK}\alpha$ -излучения. Структура **5** расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по программе SHELXL [133], входящей в состав пакета программ OLEX2 [134]. Связанные с углеродом атомы Н были помещены в расчетные позиции и включены в уточнение в приближении модели «наездника», где $U_{\text{iso}}(\text{H})$ установлено равным $1,2U_{\text{eq}}(\text{C})$ и $\text{C}-\text{H}$ 0,97 Å для групп CH_2 . Все атомы Н, связанные с атомами О, располагались на разностной карте Фурье. Эмпирическую коррекцию поглощения применяли в программном комплексе CrysAlisPro (CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.36.32). Кристаллографические данные для соединения **5**: $\text{C}_{10}\text{H}_{28}\text{GeN}_2\text{O}_8$, $M = 376,95$; Моноклинный, пространственная группа $P 2_1/c$; $a = 12,6044(10)$, $b = 6,5737(6)$, $c = 19,0052(17)$ Å; $\beta = 96,456(8)^\circ$; $V = 1564,7(2)$ Å³; $Z = 4$; $\mu = 3,038$ мм⁻¹; $T = 100$ К; измерено 11970 отражений, 3234 независимых отражения ($R_{\text{int}} = 0,0409$); $R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0,0453$; $wR(F_2) = 0,1181$; $\text{GOF} = 1,086$. Структура кристалла была расшифрована д.г.-м.н. А.А. Золотаревым.

Дополнительные кристаллографические данные были депонированы в Неорганическом Кембриджском центре кристаллографических данных и могут быть получены бесплатно через www.ccdc.cam.ac.uk/structures/on со ссылкой на номер CCDC 2105934.

УФ/вид. спектры регистрировали на спектрометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр»). Растворы комплексов **4**, **5**, **6** (2 мг/мл) готовили в деионизированной воде и регистрировали спектры от 1100 до 190 нм в кварцевой кювете.

Кривые термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для 1-герматранол-гидрата, соединений **1-9**

и **14-16**, регистрировали на синхронном термоанализаторе NETZSCH STA 449 C (Германия). Измерения проводились в диапазоне температур от 40 до 950°C на воздухе (расход воздуха 50 см³ в минуту) при скорости нагрева 10°C/мин. Перед и после анализов исследуемые образцы фотографировались с помощью микроскопа типа МПБ-2 при 24×кратном увеличении [135]. Термических анализ всех соединений был проведен к.т.н. В.Л. Уголковым (ИХС РАН).

Кривые ТГА и ДТА для соединений **10-13**, были записаны на приборе Shimadzu DTG-60 (Япония) в динамической воздушной среде для определения температуры плавления образцов. Скорость потока воздуха составляла 50 мл/мин. Скорость нагрева составляла 10°C/мин.

Геометрия всех молекул была оптимизирована под руководством д.х.н. И.С. Игнатъева. Колебательные спектры и равновесные структуры, были рассчитаны гибридными методами функционала плотности B3LYP [136, 137] с корреляцией Даннинга, M06L с мета-GGA корреляцией и базисными наборами aug-cc-pVDZ [138] (для B3LYP и M06L) и 6-31+G(d) (для B3LYP) по программе Gaussian 09 [139]. Наряду с вышеуказанными гибридными методами, использовался метод функционала плотности ω B97X-D и проведена коррекция на большие расстояния и эмпирические поправки на атом-атомную дисперсию. [141]. Эти методы признаны лучшими для квантово-химических расчетов элементов 14 группы (Si, Ge, Sn) [140, 142].

Программа Crystal Explorer 17.5 [143, 144] использовалась для проведения анализа поверхности Хиршфельда, чтобы получить дополнительное представление о межмолекулярных взаимодействиях в кристалле. Расчет выполнен с использованием cif-файла (CCDC 2105934) синтезированного комплекса **5**. Более подробно экспериментальные особенности построения поверхности Хиршфельда представлены в работах [145].

In silico ADME и PASS анализ:

Веб-программа SwissADME, предоставленная Швейцарским институтом биоинформатики (Лозанна, Швейцария) [146], использовался для

прогнозирования физико-химических и фармакокинетических свойств соединений.

Профили фармакологической активности были предсказаны с использованием программного обеспечения PASS [147, 148]. PASS – это программа, используемая для прогнозирования спектра биологической активности на основе структурной формулы вещества.

In vitro эксперимент:

Исследования на штамме вируса гриппа, проводились в лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Для определения вирусной нагрузки использована клеточная культура почки спаниеля MDCK (Madin-Darby canine kidney), как наиболее чувствительная и перmissive в отношении различных вирусов гриппа человека. Клеточная линия MDCK London Line (пассаж 8/8) получена из Influenza Reagent Resource, CDC&P, Atlanta, Georgia, США (кат. № FR-58). После получения: проведен один пассаж клеточной культуры с целью ее восстановления и создания коллекционного банка. Проведен второй пассаж культуры для создания рабочего банка. Клетки были разморожены из криопробирки и использовались на пассажном уровне 3.

На 100 мл среды DMEM (питательная среда DMEM с глутамином, Биолот, Санкт-Петербург) вносили 1 мл раствора антибиотиков (ципрофлоксацин, Синтез, Курган) и 0,1 мл раствора TPCK-трипсина (конечная концентрация в среде 4 мкг/мл).

Вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) получен из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения России, накоплен в куриных эмбрионах, после получения аликвоты хранились при температуре -80°C.

Вирус гриппа после адаптации был размножен в аллантаисной полости 10-дневных развивающихся куриных эмбрионов, после чего жидкость была собрана, осветлена при помощи центрифугирования и расфасована по

аликвотам объемом 1 мл. Все аликвоты сделаны из единого стока аллантаической жидкости и одновременно заморожены при -80°C .

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета GraphPadPrism и Microsoft Office Excel. Для анализа противовирусной активности всех соединений применяли метод нелинейной регрессии и определяли, насколько выбранные концентрации тестируемого препарата снижали титр вируса в клетках. На основании этих данных производили расчет эффективной концентрации препарата, которая снижает титр вируса на 50% (EC_{50}).

Для характеристики перспективности всех соединений использовали показатель ХТИ (химиотерапевтический индекс), который определяется как отношение CTD_{50} (доза в лунке, при которой погибает 50% клеток) к EC_{50} . Дополнительным критерием противовирусной активности являлось снижение титра вируса в наименьшей нетоксичной концентрации препарата на $2 \lg \text{ТИД}_{50}$ (50% тканевых инфекционных дозах) и более.

Дизайн эксперимента по определению цитотоксичности 1-герматранола и соединений 1-9:

Соединения в количестве 2 мг растворяли в 100 мкл ДМСО. Далее доводили полученный раствор средой до концентрации 1000 мкг/мл, и готовили из него серию 2-кратных разведений.

Односуточную культуру клеток MDCK, выращенную на 96-луночных планшетах (концентрация клеток $6 \cdot 10^5$ /лунку планшета) проверяли визуально в инвертированном микроскопе на целостность монослоя. В работу отбирали планшеты, где сомкнутость клеток составляла $\geq 95\%$. Планшеты двукратно отмывали теплой средой DMEM, не содержащей сыворотки, после чего на клетки монослоя в планшете вносили разведения препаратов в соответствующей концентрации в объеме 100 мкл в каждую лунку в 2 повторах на каждую тестируемую концентрацию. Планшеты инкубировали 3 суток при температуре 37°C в присутствии 5% CO_2 .

Оценка жизнеспособности клеток велась при помощи микротетразолиевого теста (МТТ). МТТ-тест основан на восстановлении МТТ (желтый водорастворимый тетразолиевый краситель) под действием дегидрогеназ живых клеток с образованием голубых кристаллов формазана, количество которого измеряется спектрофотометрически. Раствор МТТ готовили в физиологическом растворе в концентрации 0,5 мг/мл. Перед внесением раствора МТТ клетки промывали 0,1 мл физиологического раствора. Далее вносили 0,1 мл раствора МТТ в каждую лунку. После 1,5 часа контакта МТТ при 37°C при концентрации CO₂ 5% с клетками лунки промывали и заливали 0,1 мл этилового спирта 96%, после чего оптическую плотность в лунках измеряли на планшетном ридере при длине волны 535 нм.

Основываясь на полученных данных, рассчитывали ЦТД₅₀, то есть дозу препарата в лунке, при которой погибает 50% клеток.

Дизайн эксперимента по оценке противовирусной активности 1-герматранола и соединений 1-9 in vitro на культуре клеток:

Готовили серию трехкратных разведений 1-герматранола и соединений **1-9** на поддерживающей среде и наносили на культуру клеток в объеме 100 мкл, после чего инкубировали в течение 1 часа в темноте в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂, далее добавляли серию 10-кратных разведений вируса и инкубировали в течение 3 суток в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. После инкубации культуральную среду отбирали и определяли в ней количество вируса с помощью реакции гемагглютинации, для чего культуральную среду переносили в соответствующие лунки иммунологических планшетов с U-образным дном и добавляли равный объем 1% суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. По истечении 40 минут визуально оценивали наличие или отсутствие гемагглютинации в лунках. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча и выражали в 50% тканевых инфекционных дозах (ТИД₅₀) на 100 мкл объёма [149]. Противовирусную активность оценивали по снижению титра вируса в опыте по сравнению с контролем.

Спектры ЯМР 1D и 2D соединения (**17**) были получены на спектрометре ЯМР JEOL ECH400A (400 МГц для ядер ^1H и 100 МГц для ядер ^{13}C) с инверсным зондом, оснащенный z-градиентом. Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов D_2O (4.79 м.д. для ^1H) [170]. Все измерения проводили при 295 К. Исходные сигналы ЯМР во временной области (FID) обрабатывали в программе MestReNova. Обычные одномерные данные аподизировали с помощью экспоненциальных функций с частотой 0.5 Гц, а двумерные данные, перед преобразованием Фурье, обрабатывали с помощью функций t_1 и t_2 . Параметры фазово-чувствительных 2D-NOESY-спектров соединения (**17**) составляли 1024 точки t_2 , 200 - 256 точек t_1 , ширина развертки 3.6 кГц, время получения $t_2 = 0,3$ с. 2D-NOESY спектры регистрировались при различных задержках релаксации 1 - 5с. и варьировании времени смешивания 0.4, 0.5, 0.8 и 1.2 с. Лучший результат для соединения (**17**) был получен при задержке релаксации $D_1 = 5.0$ с и $t_m = 0.5$ с. 2D-NOESY спектры были получены без устранения нуль-квантовой когерентности, а процедуры обработки не включали коррекцию базисной плоскости и уменьшение t_1 -шума. Непересекающиеся кросс-пики, в том числе малоинтенсивные, интегрировались методом прямоугольника, который дает более надежные результаты по сравнению с эллипсоидом, особенно в случае сильной полосы шума t_2 . Оптимизацию геометрии исследуемой молекулы (**17**), проводили методом молекулярной механики MM2 в программе Chem3D Pro.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ 1-ГЕРМАТРАНОЛА

В начале 80-х годов М.Г. Воронковым и В.Ф. Мироновым независимо друг от друга был опубликован синтез первого представителя герматранолов – 1-герматранол-гидрата, путем взаимодействия GeO_2 с триалканоламином в воде при температуре 90°C [30]. Реакция протекает без катализаторов и завершается при полном растворении GeO_2 .

Следует отметить, что подобная реакция не может быть использована для синтеза кремнийорганического аналога герматранола. В целом это связано с электронным строением центрального атома в этих соединениях. Германий более электроотрицателен, чем кремний, в таких соединениях, где индуктивный эффект заведомо доминирует над сопряжением, это следует из изучения электронного строения атомов, которое подробно описано академиком М.Г. Воронковым и А.Н. Егорочкиным [22].

Учитывая соответствующую природу атома германия и его соединений, было принято решение взять за основу получения, новых структурных аналогов 1-герматранола, вышеупомянутую реакцию (схема 3.1):

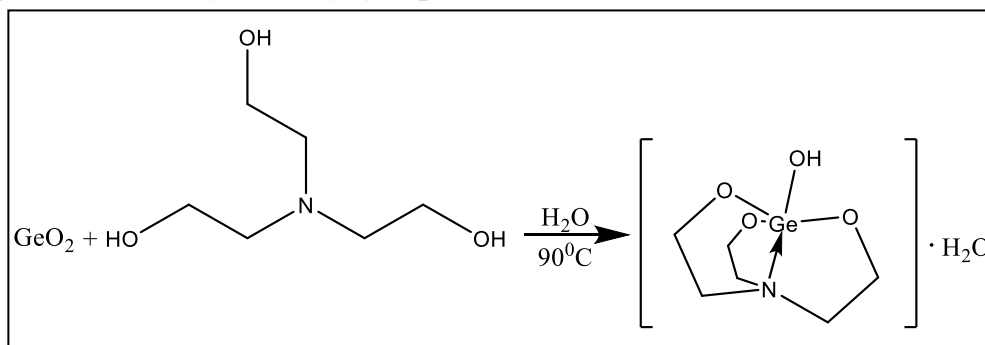


Схема 3.1 – Синтез 1-герматранол-гидрата

С использованием этой реакции были получены ранее неизвестные потенциально биологически активные структурные аналоги 1-герматранола (схемы 3.2, 3.3). Реакцию проводили в одинаковых условиях (H_2O и 90°C), но с

различными гидроксиалкиламинами - трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиметил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтаноламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), N,N,N',N'-тетракис-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетракис(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N-(трис(гидроксиметил)метил)глицин (TRICINE), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES):

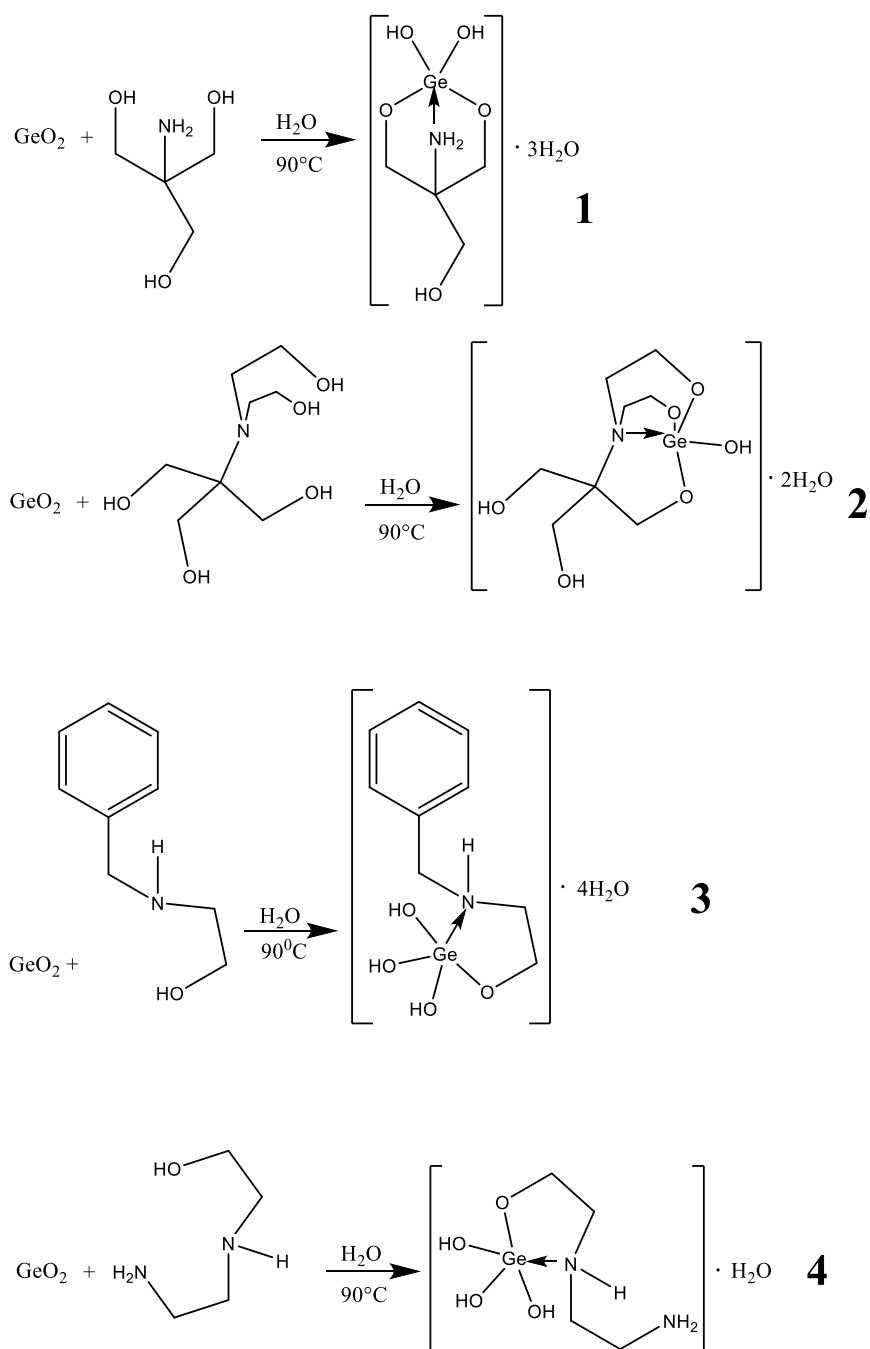


Схема 3.2 – Синтез соединений 1-4

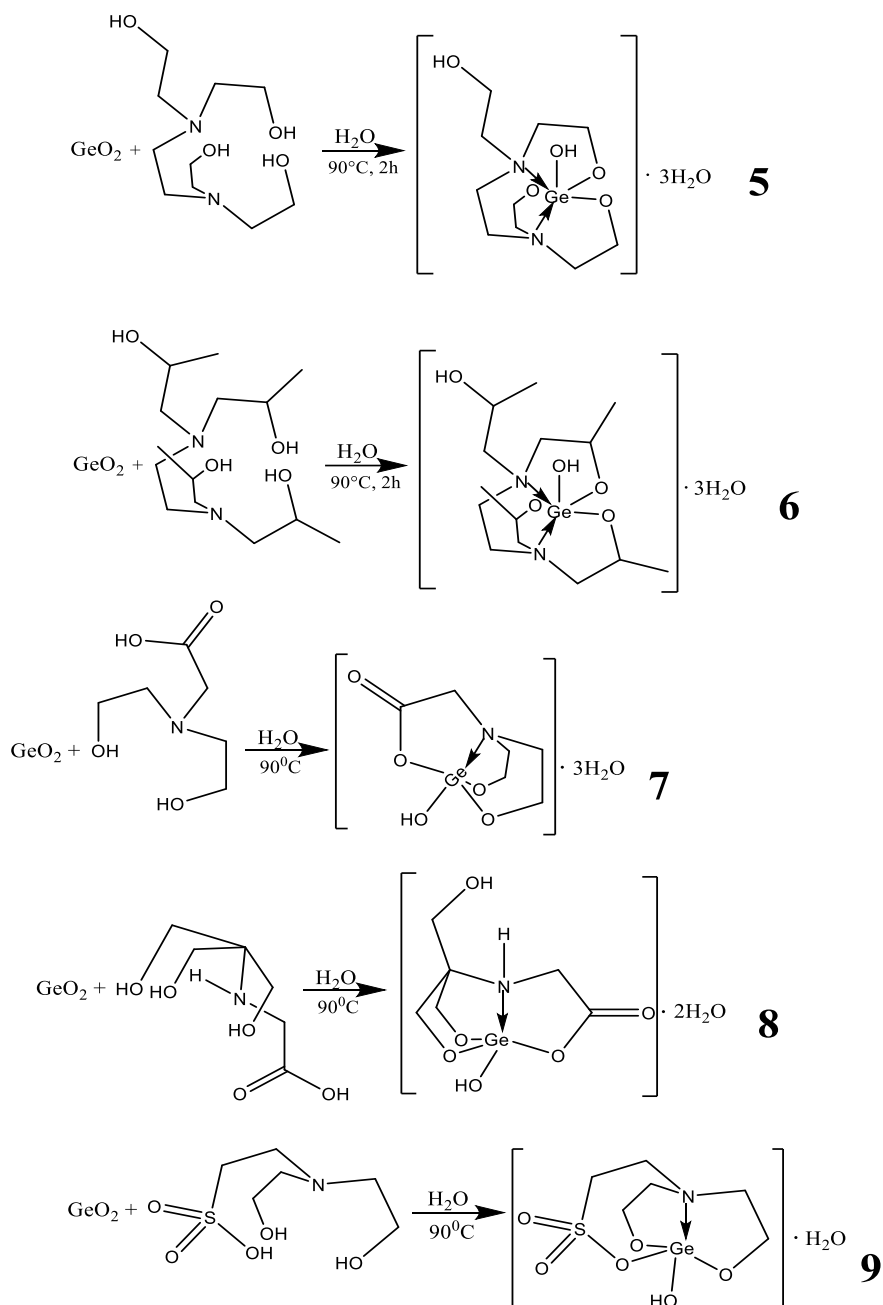


Схема 3.3 – Синтез соединений **5-9**

Полученные соединения были охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии высокого разрешения на ядрах ^1H и ^{13}C , РСА (для соединения **5**), элементного и термического анализа, УФ-спектрофотометрии, ИК-спектроскопии, анализ содержания H_2O по К. Фишеру. Элементный анализ и анализ содержания H_2O по К. Фишеру свидетельствуют, что синтезированные соединения выделены в виде кристаллогидратов.

Все УФ/Вид спектры поглощения комплексов **4-6** (рисунок 3.1) характеризуются двумя пиками в спектральном диапазоне 194-199 и 977-978 нм. Одинаковый вид УФ/Вид спектров комплексов **4-6** (отсутствие заметных сдвигов) связан с близким строением лигандов и наличием связей Ge-O и Ge-N во всех комплексах. Отсутствие хромофорных групп приводит к появлению пустой области 210-900 нм, характерной для π - π^* и n - π^* переходов. Следует отметить, что наличие интенсивной полосы в УФ-области характерно для всех металлатранов, содержащих связь $N \rightarrow M$ [56]:

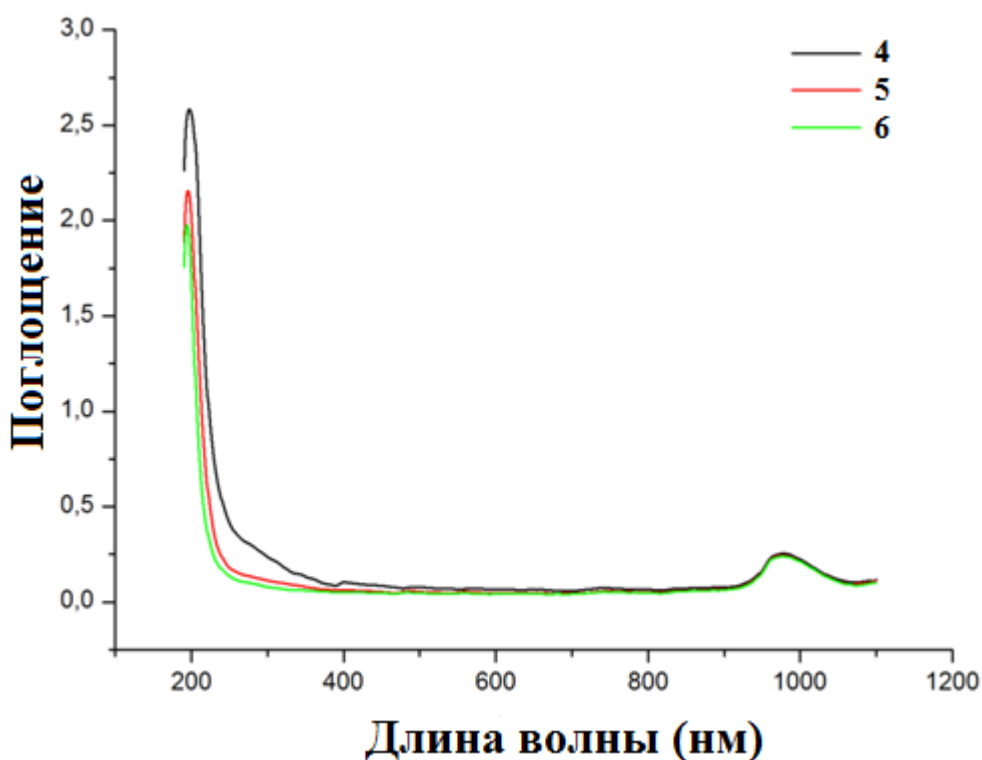


Рисунок 3.1 – УФ/Вид спектры комплексов **4-6** в H_2O (190-1100 нм)

Спектроскопия ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) на различных ядрах, проявляющих магнитный момент по отношению к полю, занимает одно из основных мест среди различных физико-химических методов анализа, применяемых исследователями для определения структуры молекулы, внутримолекулярных изменений, а также поведения синтезированных соединений при различных температурах. Данный метод нашел широкое применение во всех сферах науки и обладает обширным инструментом для

установления точной структуры молекулы. Спектры ЯМР ^1H герматранов впервые фундаментально исследованы в 80-х годах М.Г. Воронковым с сотрудниками [150].

Связь атома азота с германием происходит по донорно-акцепторному механизму, что сказывается на параметрах ЯМР на ядрах ^{73}Ge : увеличивается экранирование атома германия и соответственно в спектре наблюдается смещение полосы в сильное поле. Несомненно, спектры ЯМР на ядрах ^{73}Ge дадут большую информацию о связи $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$, но есть технические трудности в снятии таких спектров, поэтому литературы по данной тематике очень мало, и она не обладает полнотой информации.

Изучены спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , синтезированных герматранолов (таблица 3.1).

Как известно [151], в ^1H ЯМР спектре сигналы герматранового остова $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeX}$ проявляются в виде двух уширенных триплетов. Так, в ^1H ЯМР спектре 1-герматранол-гидрата проявляются два триплета в области 3.0 и 3.8 м.д. При переходе к соединениям **1-9** вид спектров существенно изменяется из-за наличия дополнительных гидроксильных или функциональных (CO_2 , SO_3) групп. Так, в спектре соединения **3** появляются дополнительные сигналы в области 4.0 и 7.3 м.д., соответствующие группе $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. В случае соединений **1, 2, 4-6** сигналы герматранового остова проявляются в виде сложных мультиплетов. В спектрах соединений **7** и **8** фрагмент $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Ge}$ также проявляется в виде двух триплетов, но с дополнительными сигналами в виде синглета от CH_2CO_2 группы (соединение **7**) и двух триплетов фрагмента $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ (соединение **9**). В случае соединения **8** наблюдаются два уширенных синглета в области 3.6 (CH_2CO_2) и 3.7 (CCH_2O) м.д.

Характер мультиплетностей в спектрах ЯМР герматранолов разнообразный. Это говорит о том, что при усложнении атранового цикла, появляются дополнительные спин-спиновые взаимодействия между соседними протонами не только атранового цикла, но и заместителей. Сложность

мультиплетов указывает на сильное взаимодействие с атомом германия и прочную донорно-акцепторную связь N→Ge:

Таблица 3.1 – Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C 1-герматранола и соединений 1-9

Соединение	Спектры ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д., J , Гц)	Спектры ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.)
<i>1-герматранол</i>	3.02 т (6H, $-\text{NCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$); 3.79 т (6H, $-\text{OCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$)	50.71 ($-\text{NCH}_2$); 56.49 ($-\text{OCH}_2$)
1	1.12 т (2H, $-\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{H-H}}=7.1$); 3.58 м (4H, $-\text{OCH}_2$)	16.80 ($-\text{CH}_2$); 58.33 ($-\text{CNH}_2$); 61.64 ($-\text{OCH}_2$)
2	2.90 д (2H, $-\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{H-H}}=6.5$); 3.43 д (2H, $-\text{CH}_2\text{O}$, $^2J_{\text{H-H}}=5.8$); 3.73 м (10H, $-\text{OCH}_2$, $-\text{NCH}_2$)	48.28 ($-\text{CH}_2\text{O}$); 57,89 ($-\text{NCH}_2$); 58.96 ($-\text{OCH}_2$); 66,25 ($-\text{CN}$)
3	2.92 т (2H, $-\text{NCH}_2$); 3.68 т (2H, $-\text{OCH}_2$); 3.99 с (2H, $-\text{CH}_2$); 7.35 м (5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)	48.63 ($-\text{CH}_2$); 51.25 ($-\text{NCH}_2$); 57.76 ($-\text{OCH}_2$); 128.81-133.47 ($-\text{C}_{\text{Ar}}$)
4	2.61-3.55 м (6H, CH_2O , CH_2NH , CH_2NH); 3.56-3.88 м (2H, CH_2NH_2)	38.23 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 46.75 ($-\text{CH}_2\text{NH}$); 49.65 ($-\text{NHCH}_2\text{OCH}_2$); 59.14 ($-\text{OCH}_2$)
5	2.73-3.45 м (12H, $-\text{NCH}_2$); 3.59-4.10 м (8H, $-\text{CH}_2\text{O}$)	52.07, 53.90, 54.76 ($-\text{OCH}_2$); 55.23, 56.85, 56.98($-\text{NCH}_2$); 57.34 ($-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$); 58.31 ($-\text{NCH}_2$); 58.58 ($-\text{NCH}_2$); 60.63 ($-\text{CH}_2\text{OH}$)
6	0.90-1.36 м (12H, $-\text{CH}_3$); 2.36-3.49 м (12H, $-\text{NCH}_2$); 3.59-4.44 м (4H, $-\text{CH}$)	20.40, 20.58, 21.49, 22.04 ($-\text{CH}_3$); 50.67, 53.04, 54.74 ($-\text{OCH}_2$); 60.19, 60.89 ($-\text{NCH}_2$); 62.78 ($-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$); 63.08 ($-\text{NCH}_2$); 64.00, 64.49, 65.02 ($-\text{NCH}_2$); 67.09 ($-\text{CH}_2\text{OH}$)
7	3.36 т (4H, $-\text{NCH}_2$); 3.79 с (2H, $-\text{CH}_2$); 3.83 т (4H, $-\text{OCH}_2$)	55.18 ($-\text{NCH}_2$); 56.16 ($-\text{OCH}_2$); 56.32 ($-\text{CH}_2$); 170.26 ($-\text{C}=\text{O}$)
8	3.61 с (2H, $-\text{NCH}_2$); 3.68 с (6H, $-\text{OCH}_2$)	58.26 ($-\text{NCH}_2$); 65.32 ($-\text{OCH}_2$); 171,26 ($-\text{C}=\text{O}$)
9	3.32 т (2H, $-\text{CH}_2$); 3.41 т (4H, $-\text{NCH}_2$); 3.67 т (2H, $-\text{CH}_2\text{S}$); 3.89 т (4H, $-\text{OCH}_2$)	44.51 ($-\text{CH}_2$); 49.97 ($-\text{CH}_2\text{S}$); 55.06 ($-\text{NCH}_2$); 55.41 ($-\text{OCH}_2$)

ИК-спектры герматранов впервые зарегистрированы [25] в 1979 г. Колебания в области $515\text{-}1280\text{ см}^{-1}$ соответствуют герматрановому фрагменту. При исследовании 1-замещенных герматранов методом рамановской спектроскопии было предложено, что слабая полоса ($260\text{-}270\text{ см}^{-1}$) принадлежит связи $\text{N}\rightarrow\text{Ge}$, хотя данные деформационные колебания можно отнести и к фрагменту GeO_3 [152]. Коротковолновый сдвиг у металлатранов, в отличие от гидроксилкиламинов, объясняется образованием трансаннулярной связи $\text{N}\rightarrow\text{M}$.

ИК-спектры 1-герматранол-гидрата (сравнение) и соединений **1-9**, были исследованы в интервале длин волн $4000\text{-}500\text{ см}^{-1}$ (рисунки 3.2-3.4). Уширенные и интенсивные полосы в области $3500\text{-}3200\text{ см}^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям $\nu(\text{OH})$ групп, связанных с атомом германия, OH групп гидроксилкиламинов (некоординированных с атомом германия) и молекул воды. В этой области также проявляются валентные колебания NH связей, которые содержат соединения **1**, **3** и **4**. Группа полос в области $3000\text{-}2700\text{ см}^{-1}$ соответствует валентным колебаниям CH связей. В случае соединения **3** валентные колебания $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ароматического кольца проявляются в более высокочастотной области $3100\text{-}3000\text{ см}^{-1}$. Полосы в области $1675\text{-}1590\text{ см}^{-1}$, присутствующие во всех ИК спектрах, относятся к колебаниям группы $\delta(\text{OH})$, а также к группам Ge-OH (соединения **5** и **6**), которые связаны водородными связями с молекулами воды. В случае соединений **1**, **3**, **4**, **5** и **6** в этой области также проявляются полосы, связанные с колебаниями $\delta(\text{NH}_2)$ и $\delta(\text{NH})$ групп. В случае соединений **7** и **8** валентные колебания $\nu(\text{-COO-})$ групп проявляются в виде очень интенсивных полос в области $1650\text{-}1630\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания группы (-S=O) соединения **9** проявляются в виде группы полос высокой интенсивности в области $1210\text{-}1160\text{ см}^{-1}$ и $890\text{-}860\text{ см}^{-1}$. В целом, полосы в ИК-спектрах соединений **1-9** хорошо согласуются со спектральными данными герматранов [20, 21, 23]. Во всех исследуемых ИК-спектрах наблюдаются полосы в области $1525\text{-}1200\text{ см}^{-1}$, связанные с колебаниями $\delta(\text{CH})$, $\rho(\text{CH})$ и $\omega(\text{CH})$ групп. Интенсивные полосы в области $1100\text{-}1000\text{ см}^{-1}$ относятся к валентным колебаниям связей O-C, N-C и C-C. Валентные колебания связей Ge-

О проявляются в спектральном диапазоне $700-630\text{ см}^{-1}$ (ν_{as}) и $595-520$ (ν_s) см^{-1} в виде полос сильной и средней интенсивности соответственно:

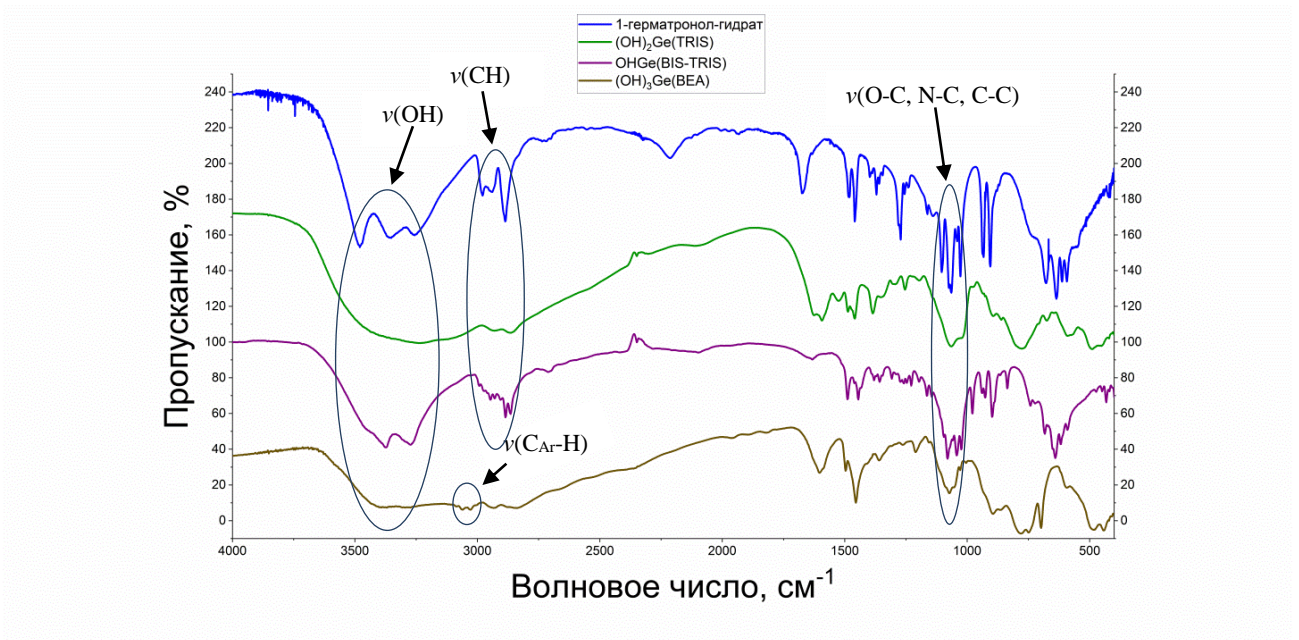


Рисунок 3.2 - 1-герматранол-гидрат и соединения **1-3**

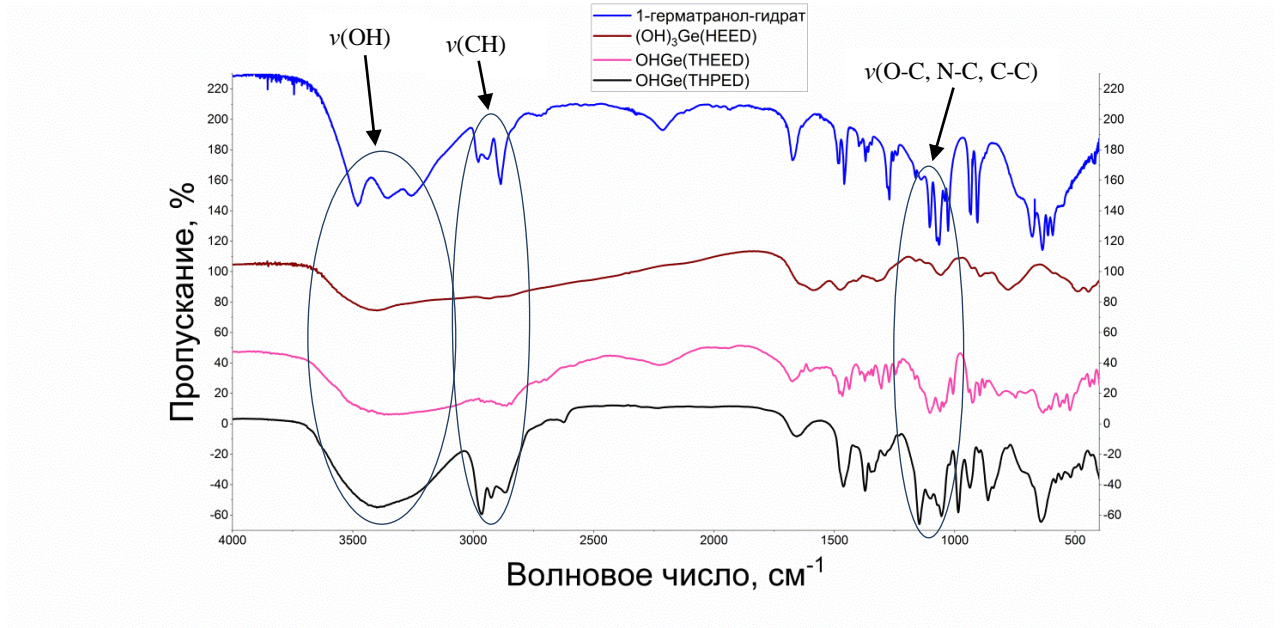


Рисунок 3.3 - 1-герматранол-гидрат и соединения **4-6**

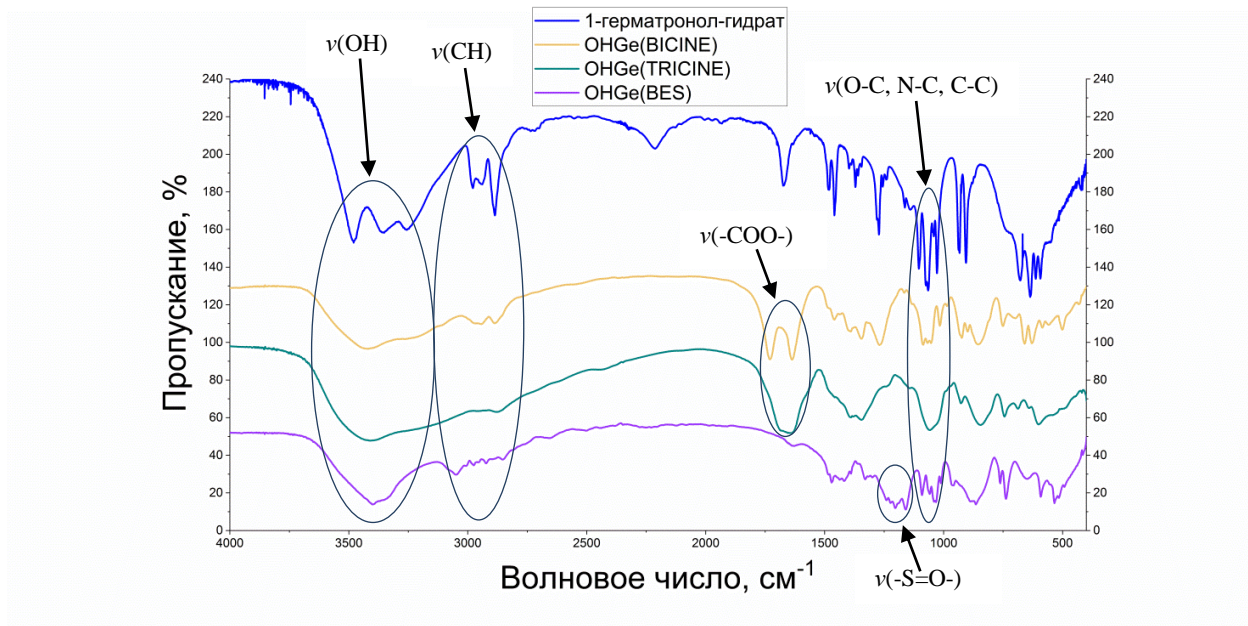


Рисунок 3.4 - 1-герматранол-гидрат и соединения **7-9**

3.1.1. Квантово-химическое исследование ((OH)₃Ge(HEED)·H₂O), (OHGe(THEED)·3H₂O) И (OHGe(THPEED)·3H₂O))

Согласно расчетам DFT равновесной структуры комплекса германия (IV) **4**, германий образует слабую внутримолекулярную связь Ge•••N (2,826 Å) только с одним атомом азота из NH-группы. Другая ветвь -CH₂CH₂NH₂-удаляется далеко от атома германия. Структура **4** с одним пятичленным циклом напоминает герматранолы на основе R-замещенного моноэтаноламина [48]. Однако, в отличие от 1,1,1-гипогерматранола, замена одного атома водорода группы NH₂ приводит к значительному ослаблению трансаннулярной связи Ge•••N (рисунок 3.5).

Следует отметить, что улучшается воспроизведение экспериментальных межатомных расстояний Ge-N при переходе от B3LYP к M06L в соединении **4**. Другие геометрические параметры существенно не отличаются в обсуждаемых методах.

квантово-химический метод расчета с B3LYP был заменен на M06L, в который включены взаимодействия атомов O5 и O6 с молекулами воды. Это привело к отсутствию расхождения между экспериментальными и теоретическими длинами связей.

Аналогично соединению **4** можно заметить улучшение воспроизведения экспериментальных межатомных расстояний Ge-N при переходе от B3LYP к M06L в соединении **5**. Лучшее соответствие с экспериментальными значениями дает метод M06L.

Переход от структуры **5** к структуре **6**, то есть добавление трех метильных групп, не приводит к существенному изменению равновесной геометрии комплекса. Небольшая разница может наблюдаться только у связи Ge-N7 (в соединении **6** связь немного короче) и Ge-N8 (в соединении **6** связь немного длиннее) (рисунок 3.6).

3.1.2. Кристаллическая структура ((OHGe(THED))·3H₂O)

Положенное начало герматранам в 70-х годах прошлого века, инициировало подробное исследование этих структур, так как их строение до изучения рентгеноструктурным методом анализа было не совсем ясным. До конца не было понятно о связи атома азота с германием и есть ли она. Но чем больше расширялся спектр применяемых физико-химических методов анализа, тем больше было предположений о наличии такой связи посредством передачи электронной плотности с атома азота на вакантную d-орбиталь атома германия. Получение первых результатов РСА герматранов точно показало, что существует прямое взаимодействие двух атомов, посредством переноса электронов от азота к германию. Изучение химических сдвигов ЯМР-спектров ¹⁵N и ⁷³Ge так же свидетельствовало о связи N→Ge [153, 154].

Все полученные герматраны имеют пентакоординированный атом германия, за счет 4-х ковалентных связей O-Ge и одной донорно-акцепторной связи N→Ge.

Нами был синтезирован и проведен рентгеноструктурный анализ ранее не известного структурного аналога 1-герматранола – ((ОНGe(ТНЕЕD))·3Н₂О) (соединение **5**), в молекуле которого, имеются 2 атома азота (две донорно-акцепторные связи), которые скоординированы на атом германия, что существенно отличает данное соединение от других структурных аналогов 1-герматранола - соединения **1-4, 7-9** (одна донорно-акцепторная связь). Данные РСА показали (рисунки 3.7 и 3.8; таблицы 3.2 и 3.3), что соединение **5** имеет 2 донорно-акцепторные связи N→Ge, что свидетельствует о гексакоординации атома германия. Координационный полиэдр атома Ge, представляет собой искаженный октаэдр. Атом германия гексакоординирован тремя атомами кислорода и двумя атомами азота гидроксиалкиламина и атомом кислорода гидроксильной группы. Длины связей Ge-О изменяются в диапазоне 1,806-1,871 Å.

Расстояния N→Ge равны 2,110 и 2,181 Å (таблица 3.2). Если сравнивать с литературными данными, то для пентакоординированных герматранов расстояние N→Ge колеблется в пределах 2,01–2,32 Å [155]. За счет водородных связей, формируется прочная и стабильная система (рисунки 3.7, 3.8). Молекулы воды связаны друг с другом, образуя цепи с водородными связями, а также образуют водородные связи с некоординированной гидроксильной ветвью (таблица 3.3):

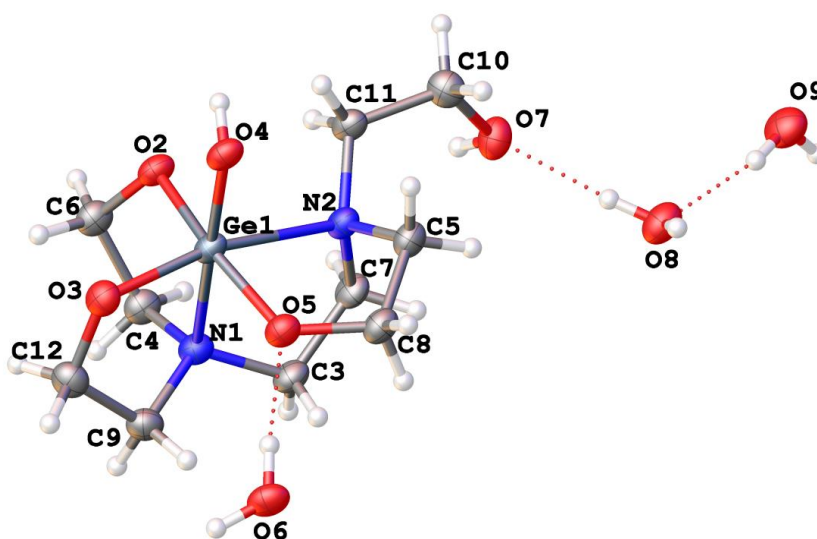


Рисунок 3.7 – Кристаллическая структура (ОНGe(ТНЕЕD))·3Н₂О

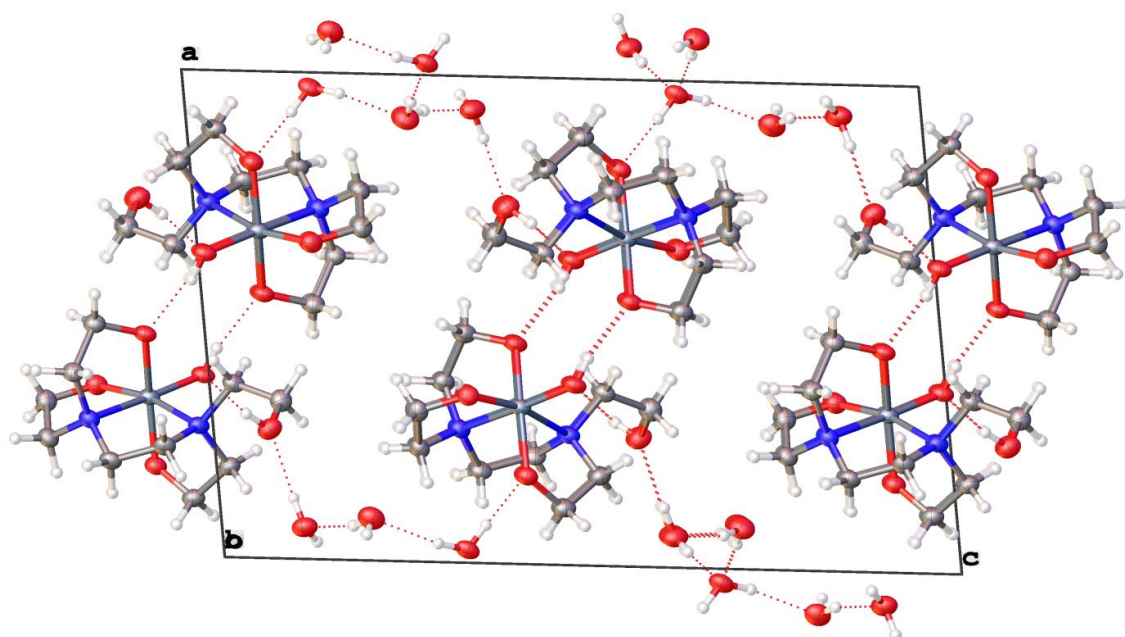


Рисунок 3.8 – Фрагмент упаковки молекулы (OHGe(THFED))·3H₂O вдоль оси b

Таблица 3.2 - Длины связей (Å) и валентные углы (°)

Ge-X	Длина связи, Å	Ge-X	Длина связи, Å
Ge1-N1	2.110(3)	Ge1-O3	1.838(3)
Ge1-N2	2.181(3)	Ge1-O4	1.806(2)
Ge1-O2	1.871(2)	Ge1-O5	1.869(2)
X-Ge-Y	Валентные углы, °	X-Ge-Y	Валентные углы, °
N1-Ge1-O5	90.0(1)	O5-Ge1-O3	91.5(1)
N1-Ge1-N2	82.9(1)	N2-Ge1-O4	93.9(1)
N1-Ge1-O4	174.9(1)	N2-Ge1-O2	87.9(1)
N1-Ge1-O2	83.2(1)	N2-Ge1-O3	165.8(1)
N1-Ge1-O3	84.7(1)	O4-Ge1-O2	92.7(1)
O5-Ge1-N2	81.6(1)	O4-Ge1-O3	98.9(1)
O5-Ge1-O4	93.6(1)	O2-Ge1-O3	97.5(1)
O5-Ge1-O2	168.1(1)	-	-

Таблица 3.3 – Параметры водородных связей (Å, °)

D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	∠ D-H...A, °
O ₉ -H _c ...O ₆	0.88	1.91	2.782(4)	168(5)
O ₉ -H _d ...O ₆	0.89	1.88	2.763(4)	173(6)

O ₈ -H...O ₉	0.89	1.9	2.736(4)	156(10)
O ₈ -H...O ₇	0.88	1.87	2.727(4)	165(4)
O ₇ -H...O ₄	0.89	1.75	2.639(4)	171(4)
O ₄ -H...O ₂	0.89	1.86	2.727(3)	164(4)
O ₆ -H...O ₅	0.87	1.83	2.695(3)	168(4)
O ₆ -H...O ₈	0.9	1.8	2.742(4)	174(11)

Чтобы получить дополнительное представление о межмолекулярных взаимодействиях в кристалле, был проведен анализ поверхности Хиршфельда для структуры **5**.

Контакты Н...О/О...Н (рисунок 3.9), которые вызваны возникновением водородных связей О-Н...О/О...О-Н и С-Н...О/О...С-Н составляют на поверхности Хиршфельда 30,9% (а). Большинство контактов, обусловлено взаимодействиями Н...Н, причем эти взаимодействия составляют 69,1% (б). Взаимодействия О-Н...О/О...О-Н представляют собой самые тесные контакты в структуре **5** и могут рассматриваться как большие красные пятна (рисунок 3.10). Существуют пары межмолекулярных взаимодействий с равными расстояниями, пронумерованные как 1, 2 и 3, 4 соответственно (а). Эти пятна образуют параллелограмм на поверхности d_{norm} .

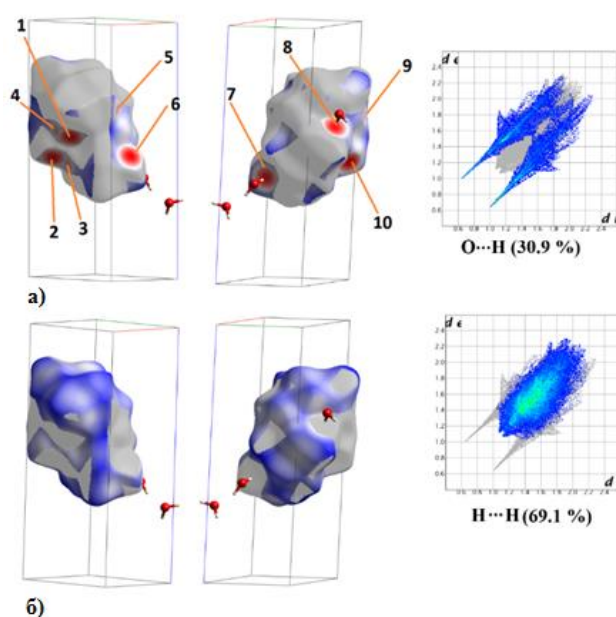


Рисунок 3.9 – Двумерные графики для всех межмолекулярных контактов в комплексе **5**.

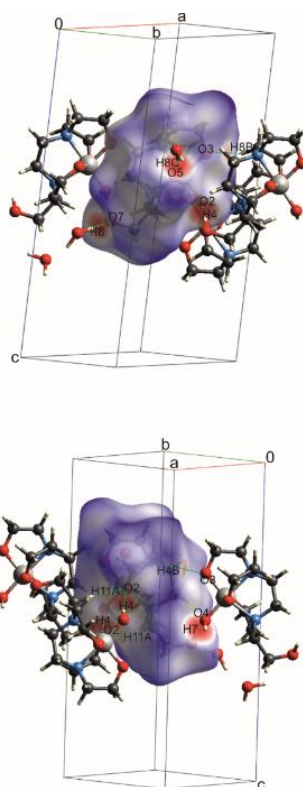


Рисунок 3.10 – Трехмерная поверхность Хиршфельда, показывающая межмолекулярные взаимодействия в комплексе **5**. Пунктирными линиями (зеленые) показаны водородные связи

Квантово-химические расчеты структуры **5** (см. раздел **3.1.1**), хорошо коррелируют с полученными данными РСА.

3.1.3. Термическое поведение

Термическое поведение 1-герматранол-гидрата и соединений **1-3** и **7-9**, было исследовано в интервале температур 40-950°C в атмосфере воздуха. Из литературы известно [30, 56], что 1-герматранол-гидрат имеет температуру плавления в области 156-159°C, а его термическая деструкция наступает в интервале 240-265°C. Действительно, на кривой ТГ 1-герматранол-гидрата (рисунок 3.11) образец начинает терять массу уже после 85°C, и в интервале температур 85-219°C потери массы составляют 12,1%. В этой области температур на ДСК кривой (рисунок 3.12) также наблюдается эндотермический эффект при 128°C. Вероятно, данная стадия термической деструкции связана с потерей как физически связанной, так и кристаллизационной H₂O. Так же на

кривой ДСК наблюдается уширенный эндотермический эффект в области температур 160-200°C с максимумом при 179°C, вероятно, связанный с процессом плавления. Основная стадия деструкции, связанная с разрушением герматранового остова, наступает после 250°C с потерями массы 35,0% в интервале температур 250-454°C.

Для соединений **1-3**, **7-9** (таблица 3.4) на первой стадии происходит потеря массы, связанная с удалением воды, которая начинается до 100°C. Далее в интервале температур 170-300°C наступает основная стадия термической деструкции, которая сопровождается уширенным экзотермическим эффектом с максимумом в области 312-385°C, связанным с горением органических фрагментов. На последней стадии термической деструкции после 780°C на ДСК кривых наблюдается заметный экзотермический эффект в области 844-873°C, связанный с догоранием органического остатка. Конечным продуктом деструкции после нагревания образцов до 950°C является порошок белого цвета, соответствующий оксиду германия (IV) (рисунки 3.13 и 3.14):

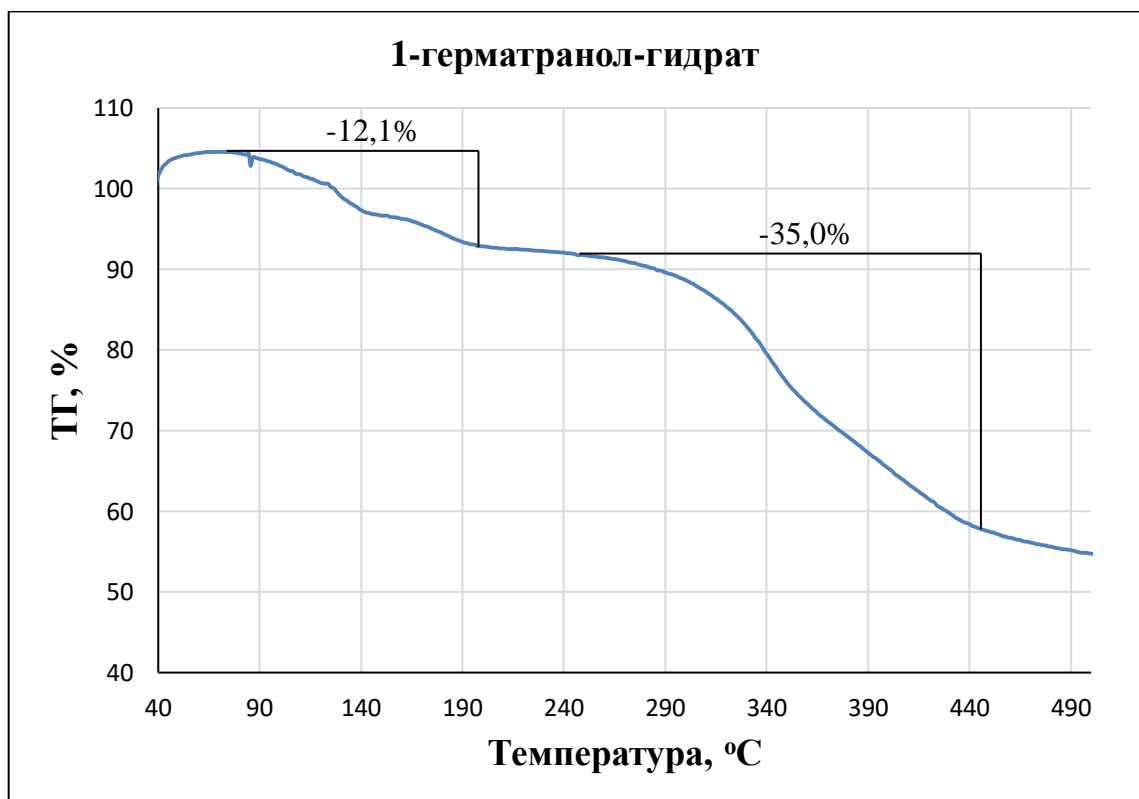


Рисунок 3.11 – Кривая ТГ 1-герматранол-гидрата

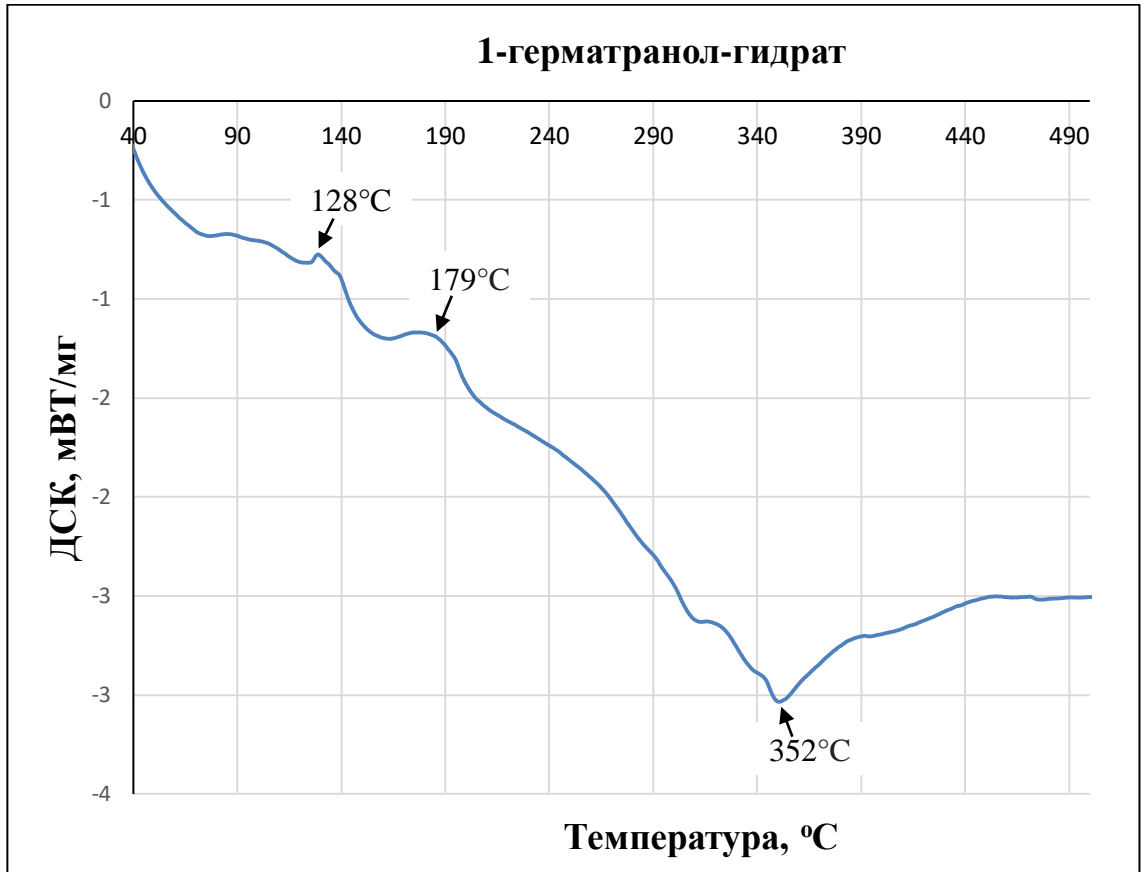


Рисунок 3.12 – Кривая ДСК 1-герматранол-гидрата

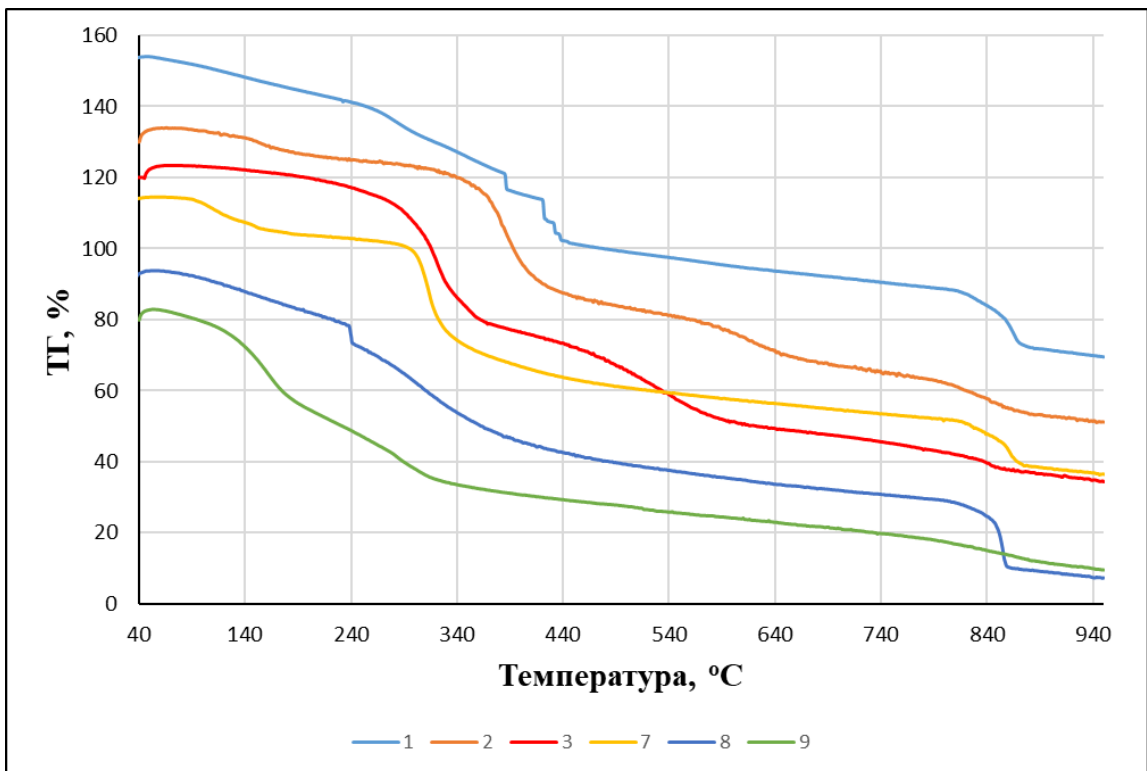
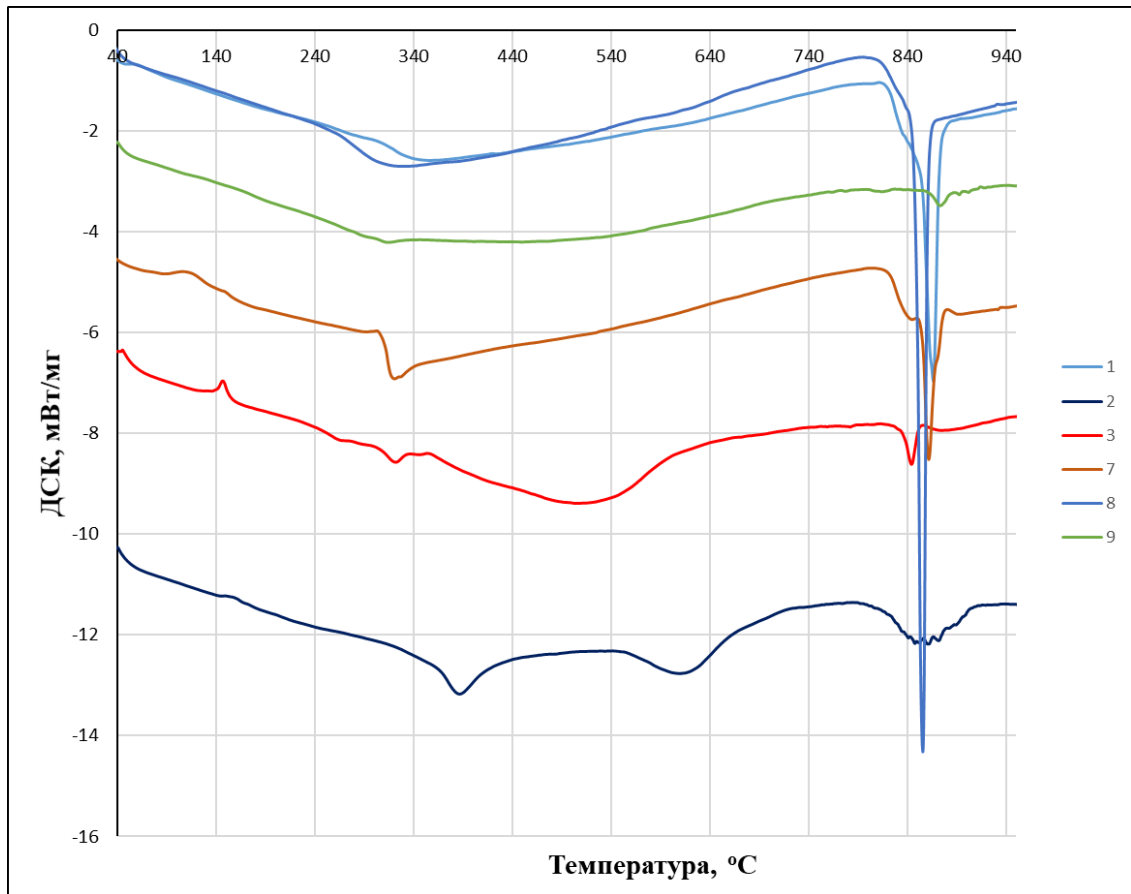


Рисунок 3.13 – Кривые ТГ соединений 1-3 и 7-9

Рисунок 3.14 – Кривые ДСК соединений **1-3** и **7-9**Таблица 3.4 – Данные термического анализа образцов **1-3; 7-9**

Соединение	Интервалы температур, °С (потери массы, %)	Экзо-(↓) и эндотермические (↑) эффекты*, °С
1	1) 68-243 (-12.1); 2) 243-414 (-31.8); 3) 414-810 (-37.0); 4) 810-885 (-16.3)	357 ↓ уш.; 866 ↓ оч. с.
2	1) 100-298 (-10.8); 2) 298-541 (-42.0); 3) 541-786 (-18.1); 4) 786-915 (-11.0)	385 ↓ уш; 610 ↓ уш, 845-872 ↓ уш
3	1) 76-568 (-56.7), 2) 568-940 (-14.8)	312 ↓ уш, 873 ↓ ср
7	1) 90-178 (-10.0) 2) 178-802 (-52.6) 3) 802-882 (-13.3)	106 ↑ сл, 320 ↓ уш, 862 ↓ с

8	1) 80-218 (-13.5) 2) 218-793 (-51.0) 3) 793-871 (-19.5)	321 ↓ уш, 855 ↓ с
9	1) 72-174 (-2.4) 2) 174-422 (-46.1) 3) 422-614 (-24.5) 4) 614-875 (-12.5)	146 ↑ ср, 321 ↓ ср, 507 ↓ уш, 844 ↓ с

*уш – уширенный; оч. с – очень сильный; с -сильный; ср -средний; сл -слабый.

3.1.4. Термическое поведение ((ОН)₃Ge(HEED)·Н₂O), (ОНGe(ТНЕЕD)·3Н₂O) и (ОНGe(ТНРЕЕD)·3Н₂O))

Термический анализ (рисунки 3.15-3.17) в интервале температур 40-900°C показал, что исследованные комплексы **4-6** начинают терять массу до 100°C, что, вероятно, связано с высокой гигроскопичностью этих соединений. Эндотермические пики на кривых ДСК при 91, 79 и 122°C связаны с плавлением исследуемых образцов.

На первой стадии разложения соединения **4** (60-182°C, потеря массы составляет -27,1%), уширенный эндотермический пик с максимумом при 122°C связан не только с плавлением, но и с началом разложения. В этом интервале температур на кривых ионного тока зарегистрированы пики 18 и 44 m/z, связанные с выделением воды и углекислого газа в качестве продуктов разложения. После 182°C на кривой ДСК наблюдается участок монотонной потери массы, сопровождающийся небольшим уширенным экзотермическим эффектом при 332°C.

В случае соединений **5** и **6** термическое разложение представляет собой многостадийный процесс, активно развивающийся после 200°C. На кривых ДСК наблюдаются сильные экзотермические эффекты при 342 и 556°C (соединение **5**), а также при 241, 341 и 536°C (соединение **6**), сопровождающиеся сильным выделением воды и углекислого газа. Общая потеря массы при 600°C составила -40,8% (соединение **4**), -63,0% (соединение

5) и -59,7% (соединение 6). Схожий характер деструкции наблюдался и у соединений 1-3, 7-9. Первая стадия потери массы, которая начинается до 100°C, связана с удалением воды. Далее в интервале температур 170-300°C наступает основная стадия термической деструкции, которая сопровождается уширенным экзотермическим эффектом с максимумом в области 312-385°C, связанного с горением органических фрагментов. На последней стадии термической деструкции после 780°C на ДСК кривых наблюдается заметный экзотермический эффект в области 844-873°C, связанный с догоранием органического остатка. Конечным продуктом деструкции после нагревания образцов до 900°C является порошок белого цвета, соответствующий оксиду германия (IV).

Информации о термической стабильности герматранов в литературе найти не удалось, но, как и в случае силатранов их термическое разложение также начинается до или около 100°C с разрушения атранового фрагмента и одновременного удаления кристаллизационной воды [156, 157].

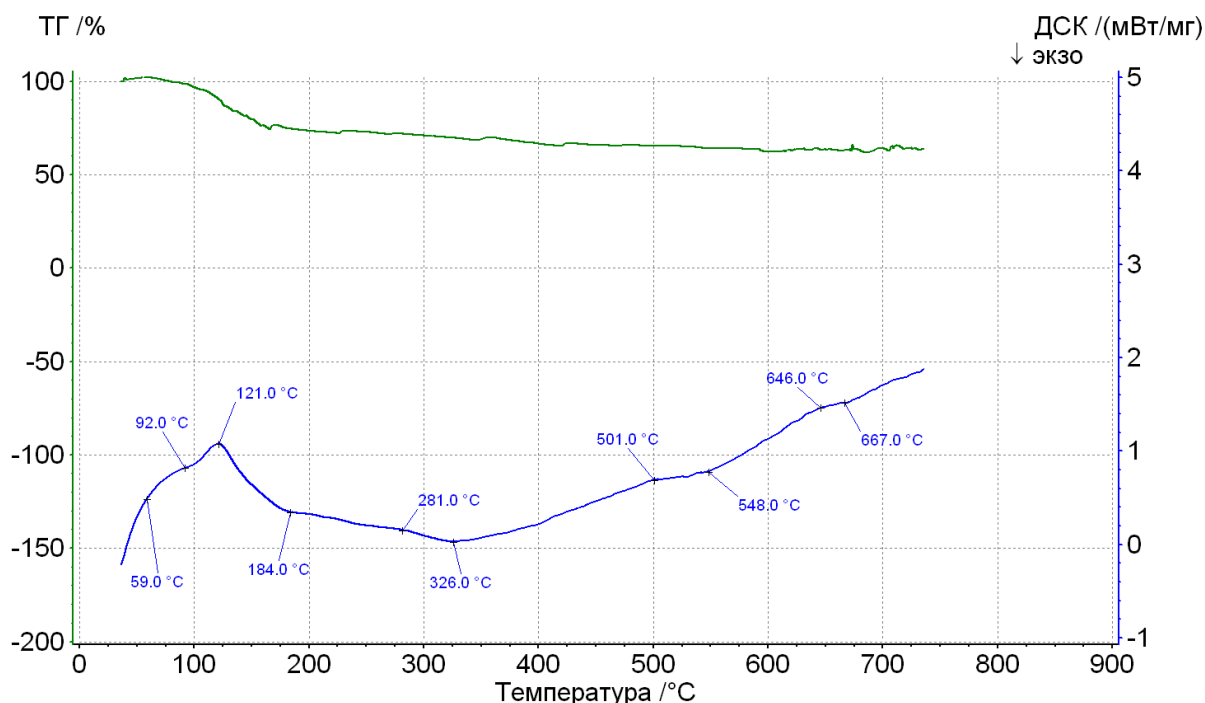


Рисунок 3.15 – Кривые ТГ и ДСК соединения 4

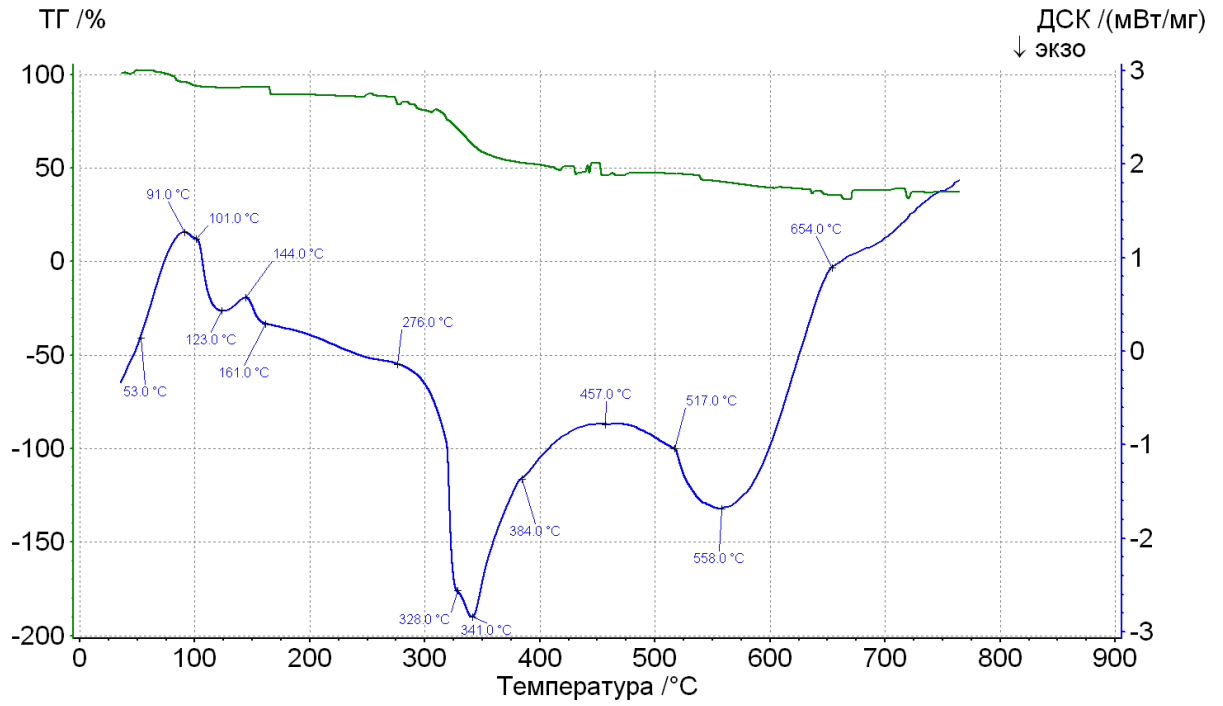


Рисунок 3.16 – Кривые ТГ и ДСК соединения 5

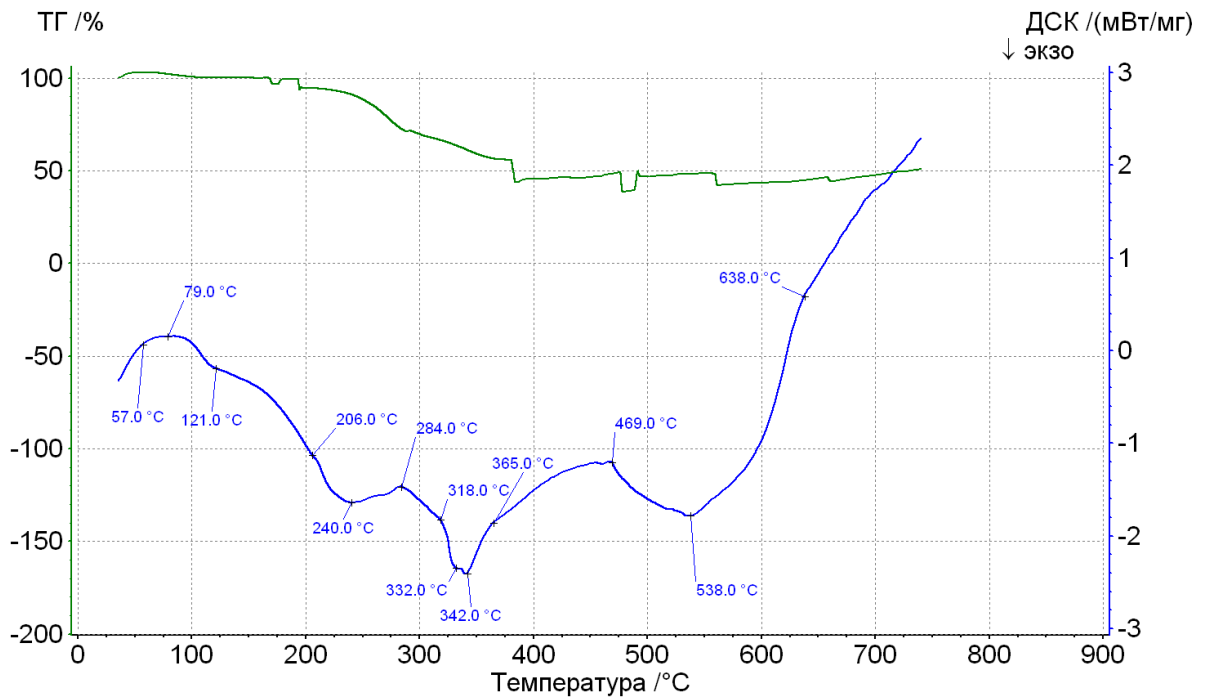


Рисунок 3.17 – Кривые ТГ и ДСК соединения 6

3.1.5. Оценка биологических свойств с помощью ADME и PASS анализов и противовирусной активности против вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2).

С использованием ADME анализа *in silico* были исследованы физико-химические и фармакокинетические свойства соединений **1-10** (без учета молекул H₂O, таблицы 3.5, 3.6). Как видно из таблицы 3.5, все исследуемые соединения полностью соответствовали критериям «правила пяти» Липинского: молекулярная масса менее 500 а.е.м., число донорных и акцепторных водородных связей не более 5 и 10 соответственно, коэффициент распределения октанол-вода ($\log P$) <5. Как правило, молекулы с полярной площадью поверхности > 140 Å² плохо проникают через клеточные мембраны [158]. Топологическая полярная площадь поверхности синтезированных соединений оказалась ниже 140 Å² и варьировалась в интервале 51-108 Å² в зависимости от состава. Однако ни одно из рассмотренных соединений не способно преодолеть гематоэнцефалический барьер. Благодаря содержанию полярных групп, 1-герматранол-гидрат и соединения **1-9**, были классифицированы как хорошо растворимые в воде, что также подтверждают экспериментальные данные. Предсказано, что большинство соединений (1-герматранол-гидрат, **1, 3, 4, 6, 7** и **9**) будут обладать высокой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. В то же время все соединения показали низкие значения коэффициента кожной проницаемости ($\log K_p$) в диапазоне от -9.66 до -8.18, что указывает на низкую вероятность проникновения вещества через эпидермис. Показатель биодоступности для всех соединений, как и для большинства соединений, соответствующих правилу Липинского, составил 0.55, то есть более 50% введенного препарата попадет в системный кровоток. Индекс синтетической доступности для большинства соединений оказался <6, что согласуется с простым подходом к их получению.

PASS анализ был использован для оценки спектра фармакологической активности 1-герматранол-гидрата и соединений **1-9**. Как и ожидалось, для 1-герматранол-гидрата предсказан широкий профиль биологической активности

(с вероятностью > 0.7): лечение аутоиммунных заболеваний, функциональных заболеваний органов пищеварения, тревожно-фобических расстройств, обезболивающее действие, противовирусная активность (гепатит В). Экспериментальные данные подтверждают, что 1-герматранол-гидрат является перспективным в качестве лекарственного средства, обладающего адаптогенной и иммуномодулирующей активностью [159]. Анализ соединений **1-9** показал, что большинство из них также будут эффективны в лечении аутоиммунных заболеваний и тревожно-фобических расстройств и будут обладать антигипоксической активностью (с вероятностью > 0.7). Для соединений **3** и **4** предсказана противовирусная активность (гепатит В).

Таблица 3.5 – ADME физико-химические свойства безводных: 1-герматранола и соединений **1-9** (M- молекулярная масса; Log P - коэффициент распределения октанол-вода; TPSA - топологическая полярная площадь поверхности; HBA - число акцепторных водородных связей; HBD - число донорных водородных связей; RB - количество вращающихся связей; Vio = количество исключений из правила Липинского)

№	M, г/моль	Log P	TPSA (Å ²)	HBA	HBD	RB	Правило Липинского (Vio)
<i>1-герматранол</i>	235.81	-1.07	51.16	5	1	0	Да (0)
1	225.7	-2.23	105.17	6	4	1	Да (0)
2	295.86	-1.99	91.62	7	3	2	Да (0)
3	273.6	0.53	81.95	5	4	6	Да (0)
4	226.8	-2.27	107.97	6	5	6	Да (0)
5	322.93	-1.64	74.63	7	2	2	Да (0)
6	379.04	-0.69	74.63	7	2	2	Да (0)
7	249.80	-1.25	68.23	6	1	0	Да (0)
8	265.79	-1.91	97.25	7	3	1	Да (0)
9	299.88	-1.33	93.68	7	1	0	Да (0)

Таблица 3.6 – ADME фармакокинетические свойства безводных: 1-герматранола и соединений **1-9** (Log S – растворимость в воде; Log K_p – проникновение через кожу; GIA- всасывание через желудочно-кишечный тракт; BBB-проникновение через гематоэнцефалический барьер; BAS- показатель биодоступности; SA- синтетическая доступность)

Соединение	Log S	Log K_p	GIA	BBB	BAS	SA
<i>1-герматранол</i>	-0.86	-8.24	Высокая	Нет	0.55	4.73
1	0.58	-9.66	Высокая	Нет	0.55	3.71
2	-0.16	-9.66	Низкая	Нет	0.55	5.20
3	-1.25	-8.18	Высокая	Нет	0.55	2.15
4	0.8	-9.62	Высокая	Нет	0.55	2.97
5	-0.86	-9.23	Низкая	Нет	0.55	5.51
6	-2.30	-8.34	Высокая	Нет	0.55	6.21
7	-0.99	-8.27	Высокая	Нет	0.55	4.69
8	-0.22	-9.27	Низкая	Нет	0.55	4.92
9	-0.99	-8.93	Высокая	Нет	0.55	5.56

На следующем этапе был проведен *in vitro* первичный скрининг (таблица 3.7) противовирусной активности 1-герматранол-гидрата и соединений **1-9** в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). Данный штамм широко используется при оценке защитной эффективности лекарственных средств и иммунобиологических препаратов [160, 161].

Как следует из полученных данных, большинство исследуемых соединений, включая 1-герматранол-гидрат, проявили слабую противовирусную активность. В частности, значения ХТИ для 1-герматранол-гидрата и соединений **2, 4-7** и **9** варьировались в диапазоне 1.05-2.10. Следует отметить, что если препарат имеет ХТИ <1, то это практически неактивное вещество в отношении вируса. Однако в ряду синтезированных комплексов противовирусная активность соединений **1, 3** и **8** оказалась существенно выше (таблица 3.7). Следует также отметить, что соединения **1** и **8** являются производными трис(гидроксиметил)аминометана, координационные

соединения которого обладают широким спектром биологической активности [162-165]. При этом ХТИ двух соединений **1** и **3** оказался наиболее близким к пороговому значению 8, соответствующему высокой противовирусной активности.

Таблица 3.7. - Противовирусная активность 1-герматранола и соединений **1-9** в отношении штамма вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) *in vitro*

Соединение	ЦТД ₅₀ *, мкг/мл	ЕС ₅₀ **, мкг/мл	ХТИ***	Снижение титра вируса в макс. дозе, lg ТИД ₅₀ ****
<i>1-герматранол</i> (контроль)	597.1	>500	1.19	0
1	867.9	132	6.58	1
2	371.5	354	1.05	0
3	547.3	87.6	6.25	1
4	579.7	523	1.11	0.5
5	571.6	>500	1.14	0
6	556.2	265	2.10	0.5
7	566.6	>500	1.13	0
8	551.9	124	4.45	0.5
9	531.8	>500	1.06	0

*ЦТД₅₀ - цитотоксическая доза в лунке, при которой погибает 50% клеток;

**ЕС₅₀ - эффективная концентрация препарата, которая снижает титр вируса на 50%;

***ХТИ - химиотерапевтический индекс (характеристики перспективности всех соединений);

****lg ТИД₅₀ - снижение титра вируса в наименьшей нетоксичной концентрации препарата (50% тканевых инфекционных дозах)

3.2. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ 1-ГЕРМАТРАНОЛ-ГИДРАТА С АМИНОКИСЛОТАМИ (ГЛИЦИН, L- α и β -АЛАНИНЫ, L-ВАЛИН)

Синтез соединений путем взаимодействия 1-гидроксигерматрана с органическими кислотами и лекарственными препаратами, был проведен в 1998 году [166]. Позже были синтезированы новые соединения гидроксигерматрана с карбоновыми кислотами (RCOOH , где $\text{R}=\text{ClCH}_2$, $\text{PhCH}=\text{CH}$, Ph , $2\text{-FC}_6\text{H}_4$, $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $3\text{-НОC}_6\text{H}_4$, $3\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ в протонных (CH_3OH , *изо*- $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$) и апротонном (CH_3CN) полярных растворителях. В работе показано, что топохимическая реакция способствует увеличению выхода конечного продукта.

Необходимость введения органических кислот объясняется возможностью усиления фармакологического эффекта. Однако в качестве заместителей, до настоящего момента, не были использованы аминокислоты, которые являются незаменимыми строительными блоками белков в живом организме и смогут существенно увеличить фармакологический эффект конечного продукта.

Поэтому было принято решение синтезировать ранее неизвестные, потенциально биологически активные соединения германия путем взаимодействия 1-гидроксигерматрана с аминокислотами (глицин, L- α и β -аланины, L-валин).

Сначала был получен 1-герматранол-гидрат, по известной методике [30] (см. схему 3.1).

Далее были синтезированы 1-аминоацилоксигерматраны, путем взаимодействия 1-герматранол-гидрата с аминокислотами (глицин, L- α и β -аланины, L-валин) (схема 3.4):

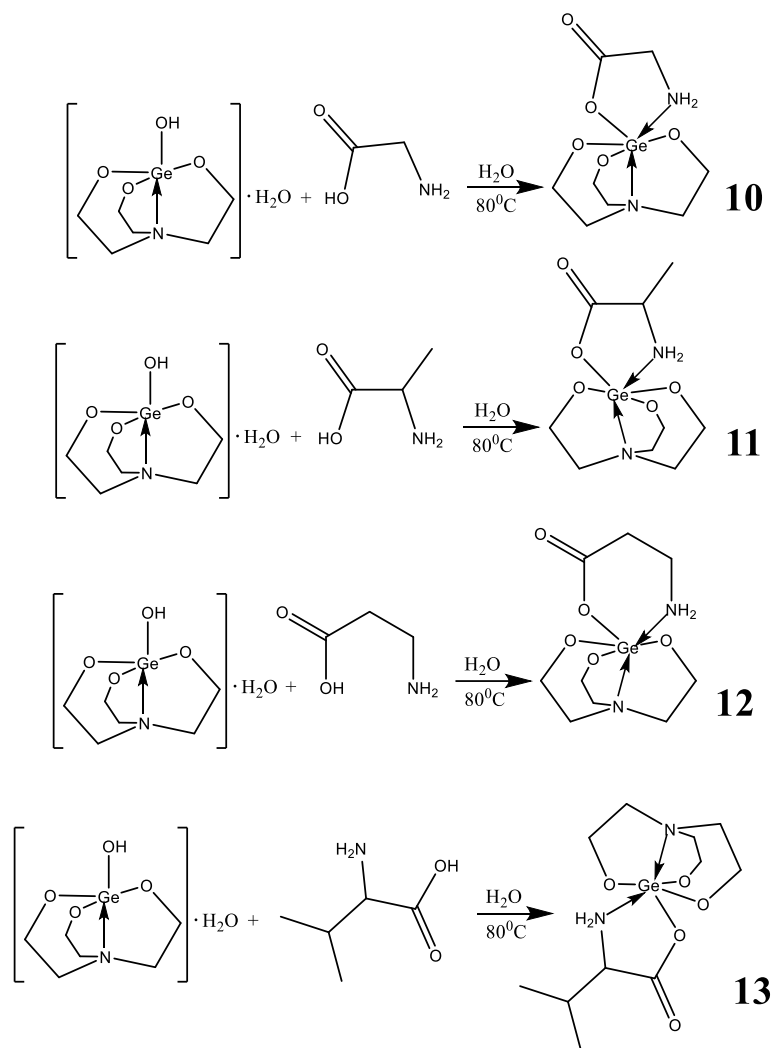


Схема 3.4 – Синтез 1-аминоацилоксигерматранов

В отличие от 1-герматранола, который содержит донорно-акцепторную связь $N \rightarrow Ge$, конечное соединение с аминокислотным заместителем у атома германия имеет еще одну координацию от группы NH_2 аминокислоты. Это существенно отличает данные соединения от герматранолов без аминокислотного заместителя. Присутствие дополнительной координации от группы NH_2 аминокислоты, способствует дополнительному переносу электронов на d -орбиталь атома германия, что в свою очередь стабилизирует систему, а также может способствовать лучшему проникновению молекул в клетку.

Нами были изучены спектры ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C герматранил глицината, $-L-\alpha$ и β -аланинатов, $-L$ -валината (таблица 3.8).

В спектрах наблюдаются характерные сигналы атранового цикла от 2.97 до 3.79 м.д. в виде триплетов с константами спин-спинового взаимодействия $J=5.8$ Гц и сигналы остатка соответствующей аминокислоты. В зависимости от типа аминокислоты в спектрах наблюдаются как синглет (**глицин**), триплеты (**L- α** и **β -аланины**), так и дублет, квартет и мультиплет (**L-валин**). Характер линий, зависит от количества взаимодействий между соседними протонами атранового цикла и аминокислотного заместителя:

Таблица 3.8 – Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C соединений **10-13**

Соединение	Спектры ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д., J , Гц)	Спектры ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.)
10	3.01 т. (6H, $-\text{NCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$); 3.48 с. (2H, $-\text{CH}_2$); 3.78 т. (6H, $-\text{OCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$)	41.42 ($-\text{CH}_2$); 50.69 ($-\text{NCH}_2$); 56.48 ($-\text{OCH}_2$); 172.41 ($-\text{C}=\text{O}$)
11	1.31 т. (3H, $-\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H-H}}=6.8$); 2.97 т. (6H, $-\text{NCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$); 3.58 м. (1H, $-\text{CH}$); 3.74 т. (6H, $-\text{OCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$)	17.21 ($-\text{CH}_3$); 29.69 ($-\text{CH}$); 50.65 ($-\text{NCH}_2$); 56.44 ($-\text{OCH}_2$); 178.65 ($-\text{C}=\text{O}$)
12	2.48 т. (2H, $-\text{CH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=6.7$); 3.00 т. (6H, $-\text{NCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$); 3.10 т. (2H, $-\text{CH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=6.7$); 3,77 т. (6H, $-\text{OCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$)	33.53 ($-\text{CH}_2$); 36.54 ($-\text{CH}_2$); 50.69 ($-\text{NCH}_2$); 56.48 ($-\text{OCH}_2$); 178.32 ($-\text{C}=\text{O}$)
13	0.94 м. (6H, $-\text{CH}_3$); 2.22 кв. (1H, $-\text{CH}$, $^3J_{\text{H-H}}=6.9$); 3.02 т. (6H, $-\text{NCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$); 3.55 д. (1H, $-\text{CH}$, $^3J_{\text{H-H}}=4.3$); 3.79 т. (6H, $-\text{OCH}_2$, $^3J_{\text{H-H}}=5.8$)	16.64, 17.95 ($-\text{CH}_3$); 29.07 ($-\text{CH}$); 50.72 ($-\text{NCH}_2$); 56.50 ($-\text{OCH}_2$); 60.39 ($-\text{CH}$); 174.22 ($-\text{C}=\text{O}$)

Нами так же изучены ИК-спектры полученных соединений (см. таблицы П1-П4). Рассмотрены все характерные полосы поглощения для атрановой части молекулы и аминокислотной части. Полосы поглощения хорошо согласуются с результатами, полученными квантово-химическим методом анализа (B3LYP/aug-cc-pvdz).

Группы NH_2 , CH и OH лежат в диапазоне частот $3500-2700 \text{ см}^{-1}$ и накладываются на широкую полосу $3700-2800 \text{ см}^{-1}$ принадлежащую воде. Две

более интенсивные полосы, очевидно, принадлежат колебаниям NH_2 , наблюдаемым во многих соединениях с группой NH_2 [167-169].

Деформационные изменения колебаний группы NH_2 и колебание связи Ge-O, может свидетельствовать о наличие изомера в соединении **10**. В первую очередь, это касается появления двух интенсивных изгибов, принадлежащих деформационным колебаниям группы NH_2 в области $1550 - 1500 \text{ см}^{-1}$. Теоретически рассчитанные частоты $\nu_{\text{CO}}(\text{Ge})$ двух изомеров **10a** и **10b** (см. таблицу П1) существенно отличаются друг от друга (1252 см^{-1} против 1329 см^{-1}).

В ИК-спектре соединения **11** наблюдаются две полосы, 1520 см^{-1} и 1509 см^{-1} в области деформационных колебаний группы NH_2 (см. таблицу П2). Однако они не имеют той же интенсивности, что и в соединении **10**, а в соединении **12** и **13** (см. таблицу П3, П4) наблюдается только полосы δNH_2 групп при 1506 см^{-1} и 1510 см^{-1} соответственно. Это свидетельствует, что в соединениях **12** и **13** спектральных данных о существовании изомеров нет.

В герматранилглицинате наиболее стабильной формой, является конформер со связями C-N, C=O в цис-положении. Во втором конформере эти группы находятся в транс-положении, что позволяет NH_2 группе образовывать дополнительную донорно-акцепторную связь $\text{N} \rightarrow \text{Ge}$. Аналогичные связи наблюдаются в соединениях **11** и **13**. Разная интенсивность полос NH_2 групп, говорит об уменьшении содержания конформеров при переходе от соединения **10** к **13**.

3.2.1. Квантово-химическое исследование

Для расчета соединений **10-13**, были выбраны два гибридных функционала плотности с эмпирическими поправками на большие межатомные расстояния с дисперсией атомов, обозначенные $\omega\text{B97X-D}$ и B3LYP [170]. Этот метод обеспечивает удовлетворительные результаты при описании многочисленных систем, особенно для систем с нековалентными

взаимодействиями [171-175]. В качестве базисного набора использовался согласованный с корреляцией Даннинга набор aug-cc-pVDZ и базисный набор 6-31+G(d) [176, 177].

Неионизированная форма глицина ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$), является простейшей аминокислотой и прототипом структурной единицы других биологически важных аминокислот и белков. Наиболее стабильными конформерами глицина являются структуры, которые отличаются углами поворота вокруг связи C-C (ϕ) и поворотом группы NH_2 вокруг связи C-N (φ) [178-185].

Было замечено, что цвиттерийная форма глицина ($\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COO}^-$) в газовой фазе не имеет минимума при расчете поверхности потенциальной энергии [167]. Однако цвиттерийная форма доминирует в кристаллических или водных средах [186]. Этот факт может быть обусловлен тем, что аминокислота амфотерна и в ней существует два активных центра (аммонийная и карбоксильная группы). Различие кислотности этих групп, приводит к большей вероятности отрыва протона от карбоксильной группы, чем от аммонийной [187].

Были рассчитаны равновесные структуры для соединений **10**, **11**, **12**, **13**. Для каждой структуры были предложены два стабильных конформера. Для соединения **10**, наиболее стабильным конформером (рисунок 3.18) оказалась структура со связями C-N и C=O в цис-положении ($\phi=0$). В этой форме группа NH_2 аминокислоты удалена от атома германия. Во второй стабильной структуре, связи C-N и C=O находятся почти в поперечном положении ($\phi=156^\circ$). Таким образом, атом азота аминокислоты образует дополнительную слабую координационную связь с атомом Ge. Если сравнивать расстояния между атомом азота и германия в двух образованных связях, то они не слишком сильно отличаются (2,375 Å против 2,200 Å). Дополнительная координация приводит к ослаблению трансаннулярной связи $\text{N}\rightarrow\text{Ge}$ и удлинению связи Ge-O (глицина):

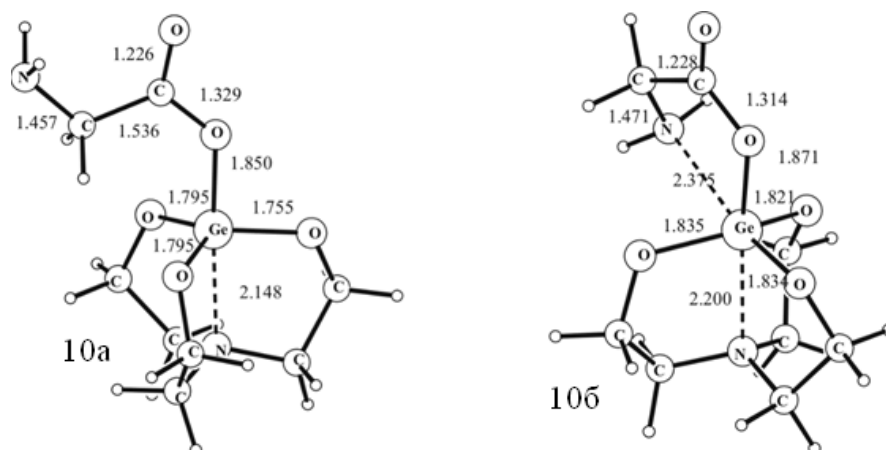


Рисунок 3.18 – Равновесные структуры конформеров **10a** и **10б** (длины связей указаны в Å)

Структура **10б** выше по энергии на 0,8 ккал/моль, несмотря на дополнительную стабилизирующую внутримолекулярную связь N→Ge в этом изомере (таблица 3.9):

Таблица 3.9 – Относительные полные электронные энергии (E_e), с поправкой на энергию нулевых колебаний ($E_0 = E_e + \text{ZPVE}$) в ккал/моль

DFT-метод			
$\omega\text{B97XD/Aug-CC-pVDZ}$			
Молекула	$E(\text{хартри})$	ΔE_e	ΔE_0
10a	-2875.31055	0	0
10б	-2875.30932	0.8	1.2
11a	-2914.62674	0	0
11б	-2914.62595	0.5	1.0
12	-2914.61967	-	-
13a	-2993.25346	0	0
13б	-2993.25091	1.6	2.2

В соединении **11**, наблюдается аналогичная ситуация. Так же образуется два стабильных конформера и образуется дополнительная донорно-акцепторная

связь N→Ge (2,362 Å), которая конкурирует с внутримолекулярной связью N→Ge (2,214 Å) (рисунок 3.19):

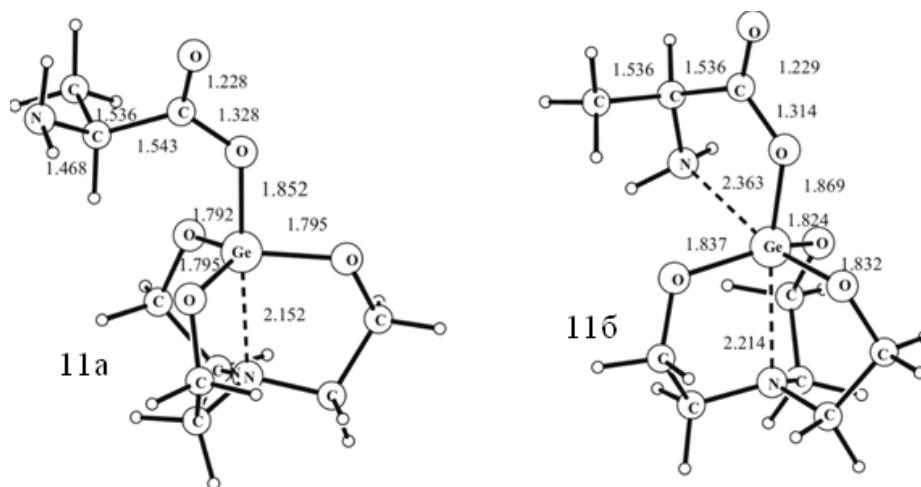


Рисунок 3.19 – Равновесные структуры конформеров **11a** и **11b** (длины связей указаны в Å)

Конформер **11b** имеет более высокую энергию, чем **11a**, на 0,5 ккал/моль. Такой энергетический разрыв между двумя конформерами, может быть связан с более короткой связью N→Ge, чем в соединении **10** (2,363 Å против 2,375 Å). В отличие от предыдущих структур, соединение **12**, имеет только один конформер (рисунок 3.20):

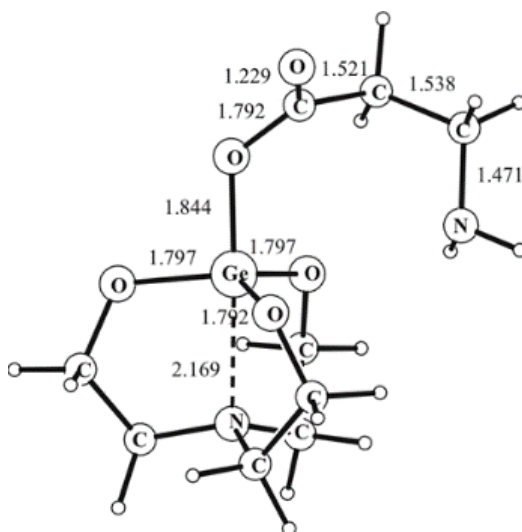


Рисунок 3.20 – Равновесная структура **12** (длины связей указаны в Å)

Подобно молекулам герматранилглицината (**10**) и -L- α -аланината (**11**), два конформера **13a** и **13b** были найдены в герматранил L-валинате (**13**) (рисунок 3.30):

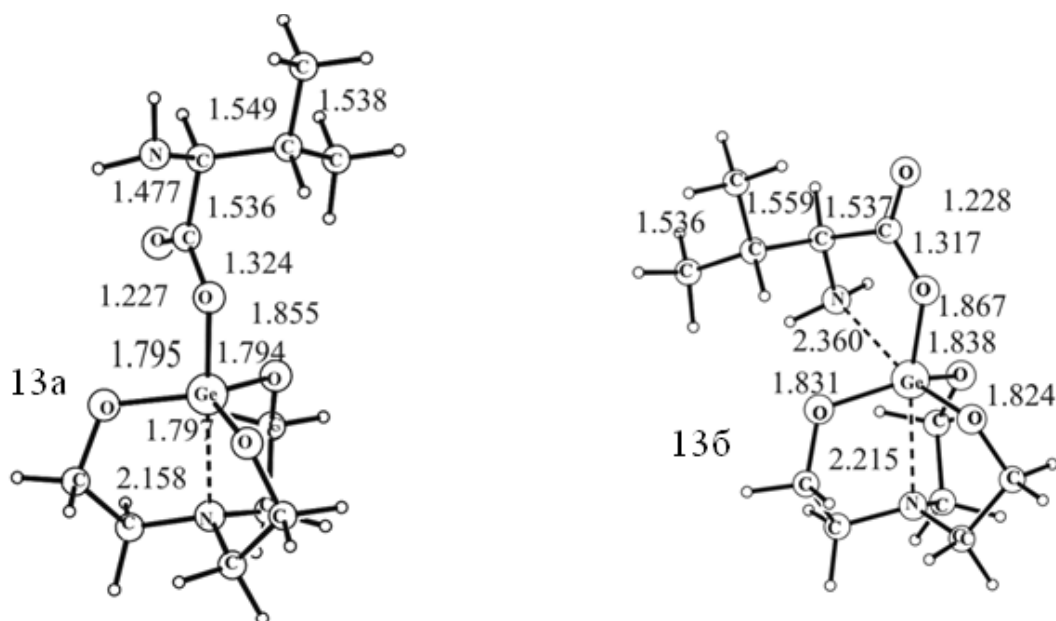
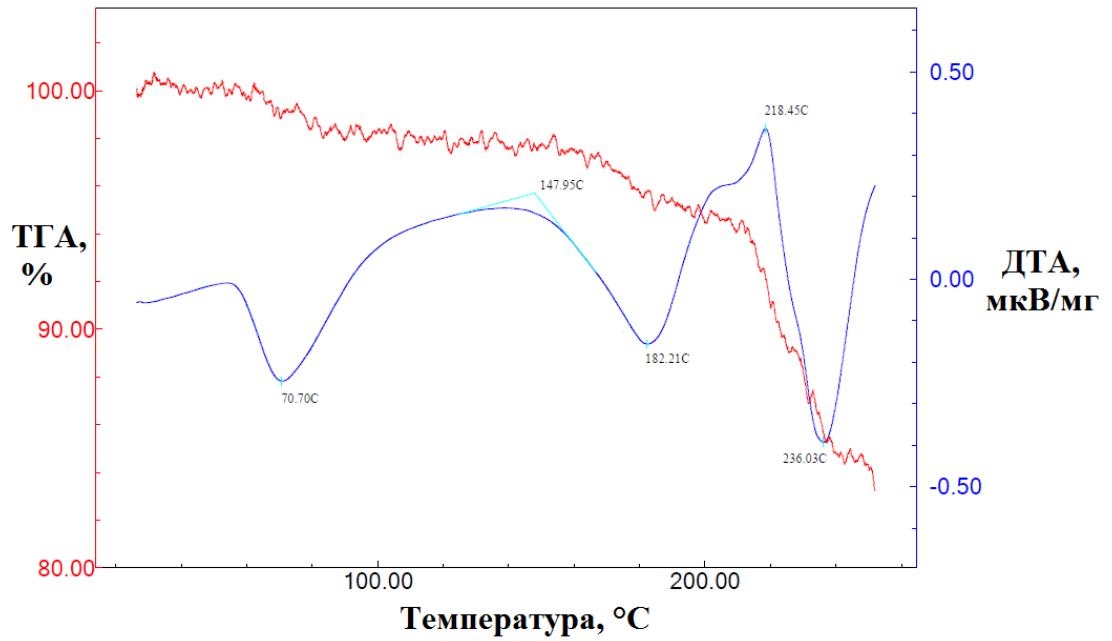
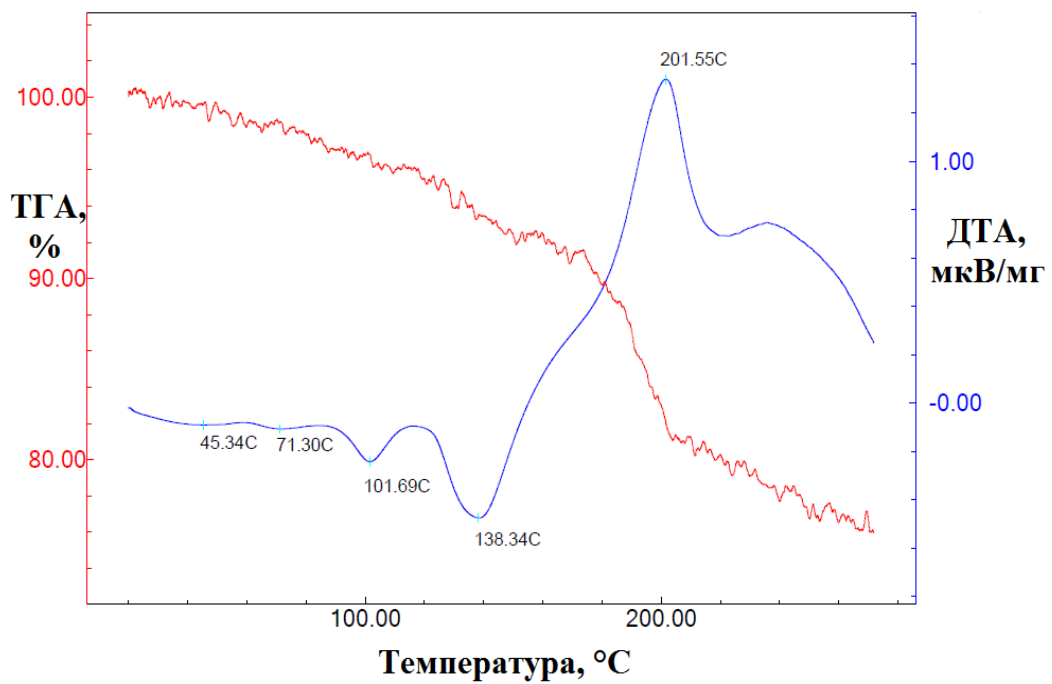


Рисунок 3.30 – Равновесная структура конформеров **13a** и **13b** (длины связей указаны в Å)

В наиболее стабильном конформере **13a** угол поворота вокруг связи C-C (ϕ) составляет 120° , а в менее стабильной структуре **13b** ориентация C-N и C=O близка к транс положению ($\phi=151^\circ$), а расстояние $\text{Ge}\cdots\text{NH}_2$ является самым коротким (2.360 \AA) среди аналогичных структур **10b** и **11b** (рисунки 3.18, 3.19).

3.2.2. Термическое поведение

Синтезированные 1-аминокарбоксихерматраны, показали достаточно высокую термическую стабильность, (за исключением соединения **11**) (рисунки 3.20-3.23). Потеря 2% по массе соответствует следующим температурам: 160°C (**10**), 90°C (**11**), 140°C (**12**) и 175°C (**13**) на кривых термического анализа. Низкая термическая стабильность соединения **11** может быть объяснена образованием гидратов:

Рисунок 3.20 – Кривые ТГА и ДТА соединения **10**Рисунок 3.21 – Кривые ТГА и ДТА соединения **11**

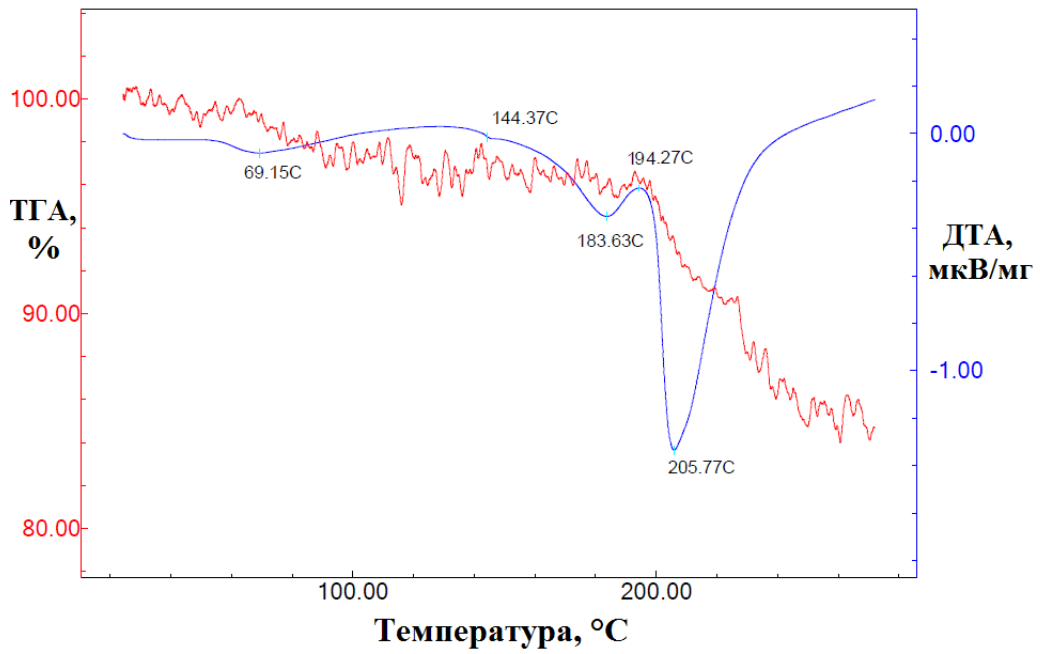


Рисунок 3.22 – Кривые ТГА и ДТА соединения 12

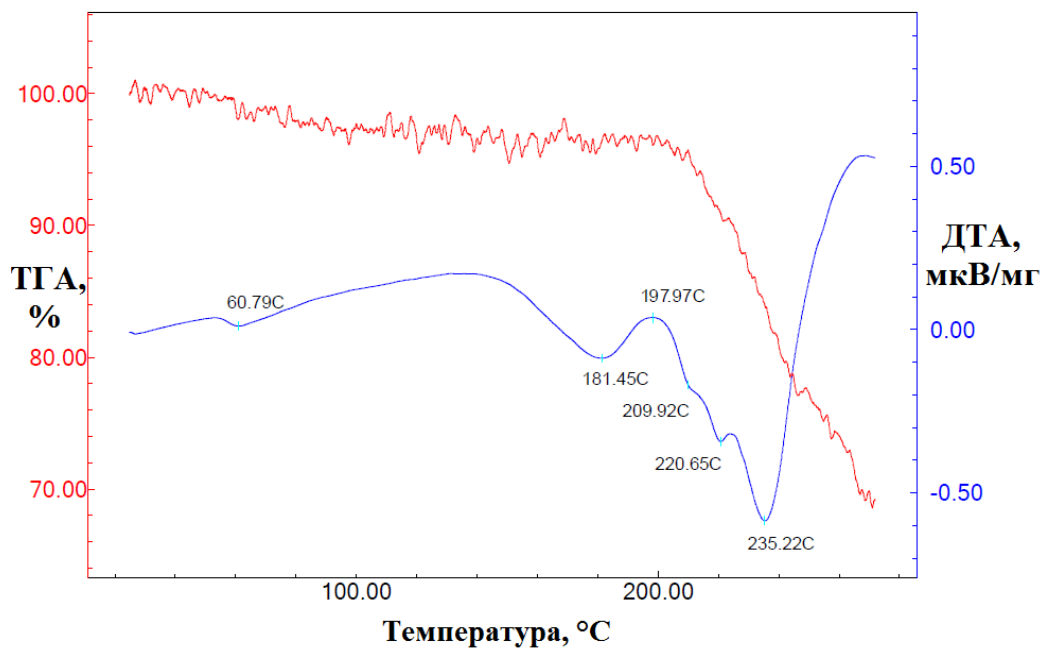


Рисунок 3.23 – Кривые ТГА и ДТА соединения 13

3.2.3. Оценка биологической активности с помощью программы PASS

Для оценки спектра биологической активности соединений 10-13, был применен PASS-анализ:

Таблица 3.10 – Фармакологическая активность, предсказанная с помощью программы PASS для соединений **10–13** (P_a - вероятность того, что соединение будет активным; P_i - вероятность того, что соединение будет неактивным)

Вероятность, P_a/P_i	Прогнозируемая фармакологическая активность
10	
0,916/0,004	Лечение фобических расстройств
0,887/0,002	Антигипоксические средства
11	
0,924/0,001	Ингибитор дигидродипиколинатредуктазы
0,880/0,003	Антигипоксические средства
0,805/0,007	Ингибитор орнитинэстеразы фузаринин-С
12	
0,913/0,004	Лечение фобических расстройств
0,898/0,002	Антигипоксические средства
0,875/0,014	CDP-ингибитор глицерол-глицерофосфотрансферазы
13	
0,885/0,008	Лечение фобических расстройств
0,844/0,003	Антигипоксические средства
0,847/0,012	Ингибитор химозина

Оценка биологической активности с помощью программы PASS, показала, что синтезированные соединения **10-13**, можно рассматривать как перспективные биологически активные вещества, с широким спектром фармакологического действия и могут быть использованы для производства лекарственных препаратов нового поколения.

3.3. СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ GeO_2 С АМИНОКИСЛОТАМИ (ГЛИЦИН, L- α и β -АЛАНИНЫ, L-ВАЛИН) И БИС-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-АМИНО-ТРИС(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-МЕТАНОМ

Помимо синтеза, основанного на взаимодействии 1-гидроксигерматрана с аминокислотами, был разработан другой подход к получению 1-аминоацилоксигерматранов, который заключается во взаимодействии диоксида германия с аминокислотой с последующей обработкой полученного комплекса гидроксиалкиламином.

В литературе известны различные способы получения комплексов диоксида германия с аминокислотами, но интересным на наш взгляд показался способ получения таких комплексов путем взаимодействия GeO_2 с различными аминокислотами в воде при кипении раствора и продолжительности реакции от 2 до 4 часов в зависимости от аминокислоты [108].

После синтеза комплексов диоксида германия с аминокислотами, проводили их взаимодействие с гидроксиалкиламинами, для получения 1-аминоацилоксигерматранов. Синтез таким способом дает возможность получать соединения с разнообразными заместителями у атома германия, так как можно варьировать аминокислотный и гидроксиалкиламиновый заместители. Отличие от классического способа получения такого рода соединений в том, что за окончанием реакции можно четко следить по растворению полученного комплекса диоксида германия с аминокислотами в среде гидроксиалкиламинов.

Несомненным преимуществом данного метода, служит хорошая гидролитическая устойчивость комплексов диоксида германия с аминокислотами.

Поэтому именно такой метод был использован в качестве приоритетного метода синтеза конечных соединений – 1-аминоацилоксигерматранов.

На первом этапе были получены комплексы диоксида германия с аминокислотами по известной методике [188].

Далее путем растворения промежуточных продуктов в присутствии бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метана, были получены ранее неизвестные 1-аминоацилоксигерматраны:

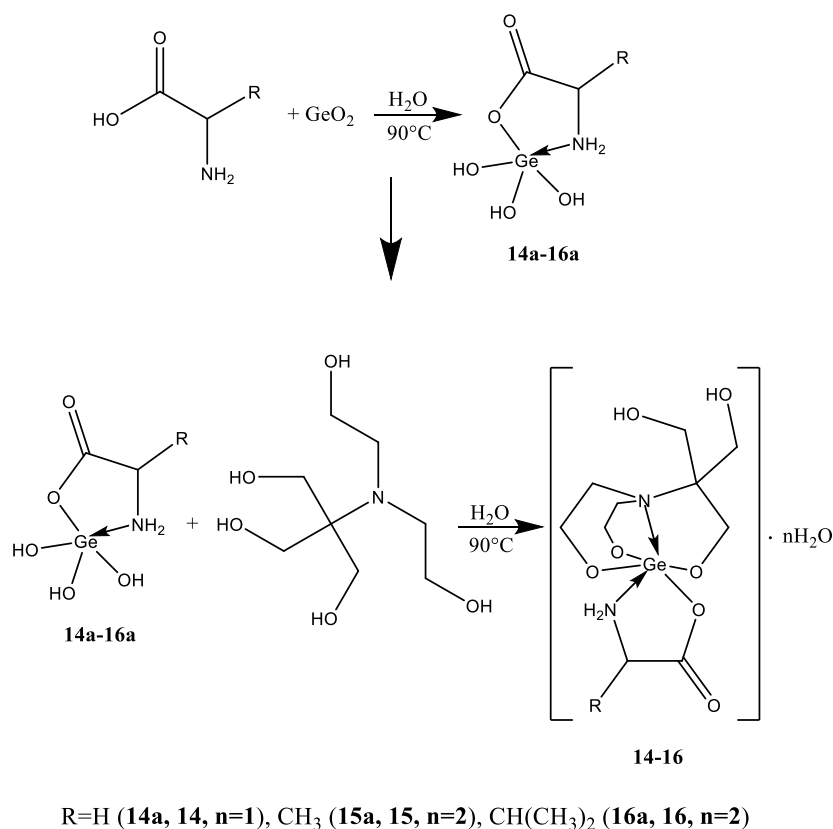


Схема 3.5 – Синтез 1-аминоацилоксигерматранов

В ЯМР-спектрах 1-аминоацилоксигерматранов, полученных инновационным способом, наблюдаются сигналы атранового остова (от 3.65 до 3.81 м.д.), что сопоставимо со спектрами соединений, полученных классическим способом. В отличие от спектров ЯМР, полученных для исходных комплексов (**14a-16a**), в спектре ЯМР 1-аминоацилоксигерматранов присутствуют сигналы, принадлежащие группам OCH₂ и NCH₂, что в свою очередь свидетельствует о формировании герматранового цикла.

Как видно из сигналов спектров ЯМР, атрановый цикл имеет специфические полосы в виде мультиплетов (таблица 3.11). Общей особенностью спектров ЯМР ¹H является то, что сигналы протонов CH₂O для двух гидроксиэтильных групп BIS-TRIS появляются в виде отдельных мультиплетов в области 2.9-3.0 и 3.4-3.6 м.д. Протоны групп CH₂N проявляются

как мультиплеты в области 3.6-3.9 м.д. Широкий синглет при 3.78-3.79 м.д. соответствует шести протонам трех гидроксиметильных групп:

Таблица 3.11 – Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C соединений **14a-16a** и **14-16**

Соединение	Спектры ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д., J , Гц)	Спектры ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.)
14a	3.43 с. (2H, $-\text{CH}_2-$).	41.42 ($-\text{CH}_2-$); 172.40 ($-\text{C}=\text{O}$).
14	2.88–2.94 м (2H, CH_2OH); 3.40-3.46 м (2H, CH_2OH); 3.55 с. (2H, CH_2NH_2); 3.65-3.80 м (4H, NCH_2); 3.78 с. (6H, OCH_2C)	41.37 ($-\text{CH}_2-$); 48.29 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 57.88 ($-\text{NCH}_2-$); 59.00 ($-\text{OCH}_2-$); 66.24 ($-\text{C}-$); 172.34 ($-\text{C}=\text{O}$)
15a	1.34-1.35 д. (3H, $-\text{CH}_3-$, $^3J_{\text{H-H}}=7.2$); 3.62-3.68 м. (1H, $-\text{CH}-$).	16.13 ($-\text{CH}_3-$); 50.52 ($-\text{CH}-$); 175.79 ($-\text{C}=\text{O}$)
15	1.38 д (3H, $-\text{CH}_3$, $^3J_{\text{H-H}} 6.7$); 2.97-3.04 м (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3.50-3.56 м (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3.75-3.90 м (4H, $-\text{NCH}_2$); 3.79 с (6H, $-\text{OCH}_2\text{C}$)	16.09 ($-\text{CH}_3-$); 48.32 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 50.47 ($-\text{CH}-$); 57.88 ($-\text{NCH}_2$); 59.07 ($-\text{OCH}_2$); 66.21 ($-\text{C}-$); 175.74 ($-\text{C}=\text{O}$)
16a	0.89 дд. (6H, $-\text{CH}_3-$, $^3J_{\text{H-H}}=20.8$), 2.11-2.19 м. (1H, $-\text{CH}-$), 3.48 д. (1H, $-\text{CH}-$, $^3J_{\text{H-H}}=4.2$).	16.58, 17.91 ($-\text{CH}_3-$), 29.04 ($-\text{CH}-\text{CH}_3$), 60.37 ($-\text{CH}-$), 174.24 ($-\text{C}=\text{O}$).
16	1.00 дд (6H, $-\text{CH}_3$); 2.22-2.30 м (1H, $-\text{CH}-$); 2.97-3.03 м (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3.51-3.59 м (2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3.60 д (1H, $-\text{CH}-$); 3.75-3.88 м (4H, $-\text{CH}_2\text{N}-$); 3.78 с (6H, $-\text{CCH}_2\text{O}-$)	16.57, 17.89 ($-\text{CH}_3$); 29.02 ($-\text{CH}-$); 48.27 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 57.89 ($-\text{NCH}_2$); 58.93 ($-\text{OCH}_2$); 60.31 ($-\text{CH}-$); 66.27 ($-\text{C}-$); 174.20 ($-\text{C}=\text{O}$)

В полной мере изучены ИК-спектры полученных соединений и сопоставлены с теоретическими данными (для соединения **14**), рассчитанными с помощью квантово-химического метода анализа.

ИК-спектры 1-аминоацилосигерматранов, характеризуются полосами в спектральной области $3500-3100 \text{ см}^{-1}$, соответствующими валентным

колебаниям $\nu(\text{OH})$ BIS-TRIS и $\nu(\text{NH}_2)$ групп аминокислоты. Полосы в спектральной области 2941 см^{-1} , принадлежат νOH (фрагмента CH_2OH), в области 2894 и 2863 см^{-1} , группе νNH_2 , а интенсивная полоса при 2141 см^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$. Полосы в области $1683\text{-}1588 \text{ см}^{-1}$ относятся к колебаниям для $\nu(\text{COO})$ и $\delta(\text{NH}_2)$ групп фрагмента аминокислоты. Группа полос в области $1526\text{-}1206 \text{ см}^{-1}$ связана с колебаниями $\delta(\text{C-H})$, $\rho(\text{C-H})$ и $\omega(\text{C-H})$ групп. В этой области ($1330\text{-}1300 \text{ см}^{-1}$) также появляется вторая полоса растяжения $\nu(\text{COO})$. Интенсивные полосы в области $1100\text{-}1080 \text{ см}^{-1}$ относятся к колебаниям связей $\nu(\text{C-O})$. Стоит отметить, сильную полосу, указывающую на колебание группы CO(H) при 1089 см^{-1} . Этот эффект вероятно связан с присутствием в молекуле электроотрицательных групп CH_2OH , что не наблюдается в соединении без этих групп {GlyGe(TEA)}. Так же присутствуют колебания связей Ge-O, которые проявляются в области $750\text{-}630 (\nu_{\text{as}})$ и $590\text{-}540 (\nu_{\text{as}}) \text{ см}^{-1}$. Ниже приведены частоты растяжения и сжатия герматранового и глицинатного фрагментов (таблица 3.12) для соединения **14**. Спектры остальных 1-аминацилоксигерматранов (см. таблицу П5) существенно не отличаются и поэтому не представлены:

Таблица 3.12 – Экспериментальные и теоретические (квантово-химический метод/базисный набор - M06L/Aug-CC-pVDZ) результаты ИК-спектроскопии соединения **14**

Экспериментальные данные, см^{-1}	Расчетные данные, см^{-1}	Интенсивность ($\text{км}^{-1}\text{моль}^{-1}$)	Форма колебания*
2941 сл.	3882	58	νOH
	3867	53	-
2894 сл.	3623	15	νNH_2
2863 сл.	3619	5	
-	-	-	-
-	3201	14	νCH_2
2735 сл.	3170	16	
-	3164	15	νCH_2
-	3130	23	νCH_2
-	3098	24	νCH_2
-	3092	23	νCH_2
-	3090	36	
-	3080	46	

-	3076	30	
-	3063	108	
-	3057	20	
-	3034	82	
-	3023	95	
-	3017	13	
-	3008	39	
-	2973	67	
2611 сл.	-	-	-
2537 оч.сл.	-	-	-
2424 оч.сл.	-	-	-
2274 сл.	-	-	-
2221 сл.	-	-	-
2141 с.	1798	533	νNH_2
1683 с.	-	-	$\delta\text{H}_2\text{O}$, $\nu\text{C}=\text{O}$
1610 с.	1633	23	δNH_2
1526 с.	1517	4	δCH_2
	1512	5	
1501 с.	1497	4	$\delta\text{CH}_2(\text{OH})$
	1493	6	
	1485	1	δCH_2
	1469	13	
1410 сл.	1453	2	$\delta\text{CH}_2(\text{NH}_2)$
	1445	3	
	1444	8	ρCH_2
	1438	10	
1386 ср. с.	1391	5	-
	1387	10	-
	1374	8	-
	1370	2	-
1334 ср. с.	1368	75	$\rho\text{CH}_2(\text{NH}_2)$
-	1350	5	ρCH_2
-	1335	2	
-	1327	3	
-	1299	0	$\omega\text{CH}_2(\text{NH}_2)$
1310 ср. с.	1295	176	$\nu\text{OC}(\text{O})$
-	1292	37	ωCH_2
1273 ср. с.	1287	68	$\omega\text{CH}_2(\text{NH}_2)$
-	1273	6	ωCH_2
-	1264	3	
1259 сл.	1260	14	
-	1249	5	
1233 ср. с.	1243	24	$\omega\text{CH}_2(\text{NH}_2)$
1206 ср. с.	1207	35	$w\text{CH}_2$
-	1186	4	νNC_3
-	1170	70	
-	1148	11	
1163 ср. с.	1156	164	$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
-	1146	11	$\rho\text{CH}_2\text{-NH}_2$

1141 сл. пл.	1134	70	$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
1119 сл.	1110	66	
-	1107	6	$\nu\text{CO}(\text{H})$
-	1082	6	$\nu\text{CN}(\text{H}_2)$
1089 с.	1077	125	$\nu\text{CO}(\text{H})$
-	1070	15	νCC
1026 ср. с.	1056	80	$\nu\text{CH}_2(\text{OH})$
-	1047	7	ωCH_2
-	1018	15	$\omega\text{CH}_2(\text{OH})$
990 с.	996	210	ωNH_2
-	957	12	νCC
944 ср.	948	10	
931 ср. с.	920	32	δOCO
913 сл.	904	30	$\omega\text{CH}_2(\text{OH})$
899 сл. пл.	898	111	$\omega\text{CH}_2\text{-NH}_2$
890 с.	893	20	$\omega\text{CH}_2\text{-NH}_2$
866 ср. сл.	874	2	ωCH_2
833 сл.	842	12	$\nu\text{CC}(\text{OH})$
-	760	6	ωCH_2
743 ср. сл.	725	40	δGeOC
704 ср. с.	686	71	δGeOC
-	635	3	
610 м	600	29	νCC
589 сл. пл.	596	45	δGeOC
565 сл. пл.	586	92	ωNH_2
-	-	-	
519 сл. пл.	558	19	νCC
506 ср.	554	15	
449 сл. пл.	540	28	
-	498	9	ωCH_2
476 сл. пл.	494	27	δOCC
449 сл. пл.	474	6	δCNC
433 ср.	459	16	
-	425	7	
407 сл.	423	2	$\delta\text{CCO}(\text{H})$
-	411	15	δCCN ($\nu\text{Ge...N}$)

* ν – валентное колебание, δ – деформационное колебание, ρ – плоскостное деформационное (маятниковое) колебание, ω – внеплоскостное деформационное (верное) колебание, с. – интенсивная полоса, ср. – средней интенсивности полоса, сл.- низкой интенсивности полоса, пл. – плечо полосы

3.3.1. Квантово-химическое исследование

Равновесные геометрии комплексов **14-16** (рисунки 3.24 и 3.25) были оценены DFT-методом M06-L [151], который, обеспечивает наилучшую

сходимость экспериментальных и теоретических длин связей, среди других DFT-методов.

Результаты, полученные для комплексов **14-16** BIS-TRIS, рассчитанные DFT-методом M06L/aug-cc-pVDZ, были сопоставлены с результатами, полученными для комплекса 1-герматранола с глицином {GlyGe(TEA)} и оцененные тем же DFT-методом. Геометрия комплекса существенно не отличается от рассчитанной ранее [189] методом B3LYP. Однако разница в энергии между "ближним" и "дальним" конформерами становится меньше, а "ближняя" структура даже несколько стабильнее (таблица 3.13), чем "дальняя" (рисунок 3.24а).

Однако при переходе от комплекса TEA к производному BIS-TRIS ситуация кардинально меняется. "Ближний" конформер **14** становится примерно на 2 ккал/моль стабильнее "удаленного" (таблица 3.13). Соответственно, длина внутримолекулярной атрановой связи Ge---N в **14** становятся больше (на 0,033 Å) по сравнению с {GlyGe(TEA)}, а связи между Ge и NH₂-группой аминокислоты становятся значительно короче в **14** (на 0,100 Å). Влияние групп CH₂OH проявляется и в перераспределении длин связей Ge-O, т.е. длина связи Ge-O1 становится короче, а связь Ge-O4 (O4 от аминокислоты) в **14** несколько длиннее (рисунок 3.24б). Увеличение связи Ge-O4 делает координационную связь Ge-N2 более прочной в **14** по сравнению с {GlyGe(TEA)}:

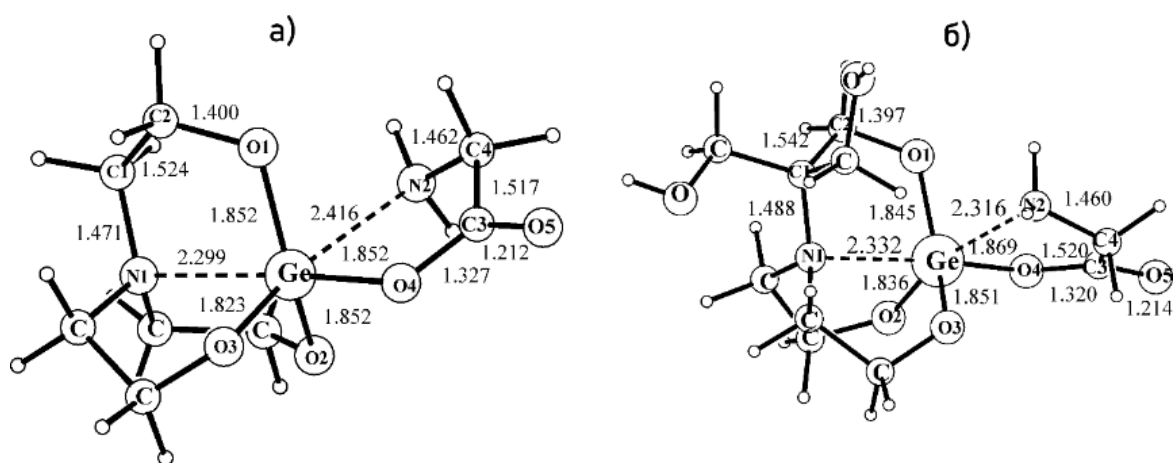


Рисунок 3.24 – Равновесные структуры {GlyGe(TEA)} (а), **14** (б) (длины связей указаны в Å)

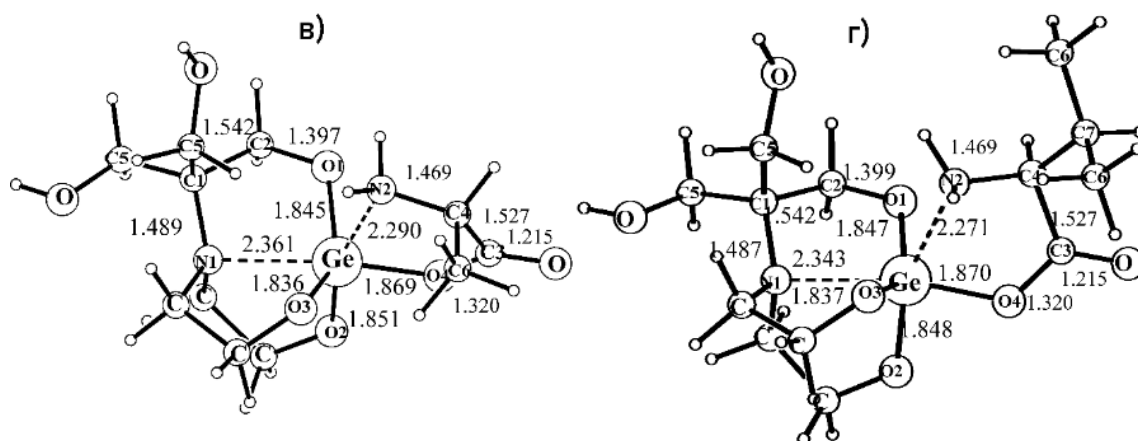


Рисунок 3.25 – Равновесные структуры **15** (в) и **16** (г), (длины связей указаны в Å)

Замена аминокислотного остатка, а именно глицина на *L*- α -аланин в соединении **15** и *L*-валин в соединении **16**, увеличивает активность описанных выше факторов. Это приводит к существенному укорочению координационных связей Ge---N2 и удлинению атрановых внутримолекулярных связей Ge---N1 (рисунок 3.25 в, г). В результате последние становятся более слабыми, чем связь Ge---N2.

Таблица 3.13 – Относительные полные электронные энергии (E_e) с поправкой на нулевую колебательную энергию ($E_0 = E_e + ZPVE$) в ккал/моль различных конформеров {GlyGe(TEA)}, **14-16** по отношению к наиболее стабильным конформерам каждого вида

Соединение	Конформер	DFT-метод		
		M06L/Aug-CC-pVDZ		
		$E(\text{хартри})$	ΔE_e	ΔE_0
{GlyGe(TEA)}	ближний	-2877.11486	0	0
	дальний	-2877.11456	0.2	0.1
14	ближний	-3106.17758	0	0
	дальний	-3106.17459	1.9	1.7
15	ближний	-3145.49233	0	0

	дальний	-3145.48488	4.7	4.1
16	ближний	-3224.11791	0	0
	дальний	-3224.11243	3.4	3.6

3.3.2. Термическое поведение

Термическое поведение соединений **14-16** изучалось в интервале температур 40-900°C. Термическое разложение соединения **14** начинается еще до 100°C. На кривой ДСК (рисунок 3.26) наблюдается эндотермический эффект при 87°C, связанный с началом процесса разложения и потерей воды. На кривой ДСК также наблюдаются эндотермические эффекты при 169, 207 и 250°C, а также сильные экзотермические эффекты, достигающие максимума в интервале 368-403 (широкий пик) и 543°C. После 600°C наблюдается значительное увеличение массы образца, что, вероятно, связано с гигроскопичностью продуктов деструкции. Характер термического разложения соединений **15** и **16** (рисунки 3.27, 3.28) существенно отличается от **14**. Начало термического разложения происходит после 160 (**15**) и 144°C (**16**). Процесс термического разложения можно разделить на три стадии. Первая стадия сопровождается двумя эндотермическими эффектами на кривой ДСК при 171, 198 и 239°C (**15**), а также при 195 и 235°C (**16**). На второй стадии на кривой ДСК наблюдается сильный экзотермический эффект с максимумом при 354 (**15**) и 352°C (**16**), связанный с сгоранием органического остатка. Второй экзотермический эффект наблюдался на третьей стадии при температурах 589 (**15**) и 611°C (**16**), что связано с карбонизацией углерода. Продукт термической деструкции при 900°C соответствует диоксиду германия:

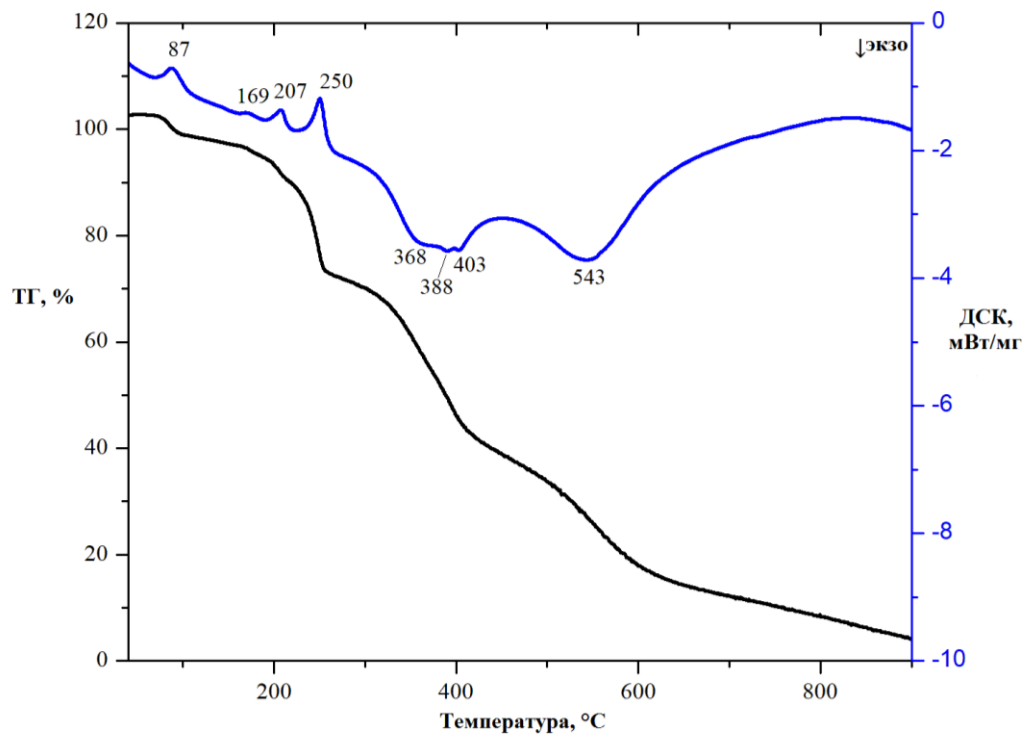


Рисунок 3.26 – Кривые ТГ и ДСК соединения 14

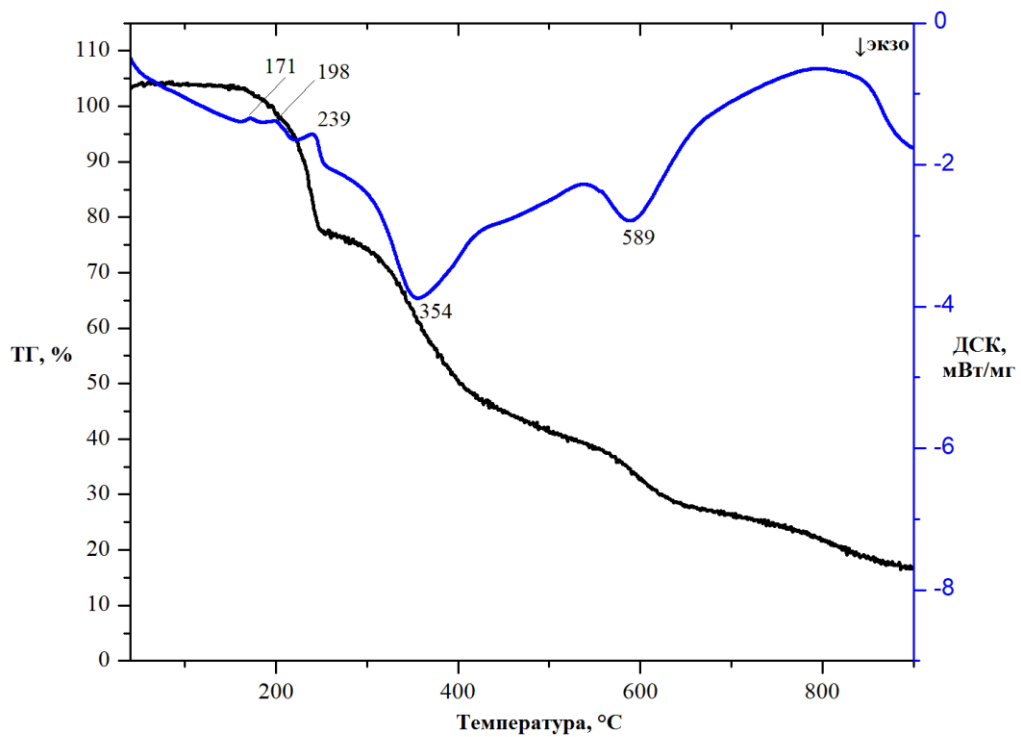


Рисунок 3.27 – Кривые ТГ и ДСК соединения 15

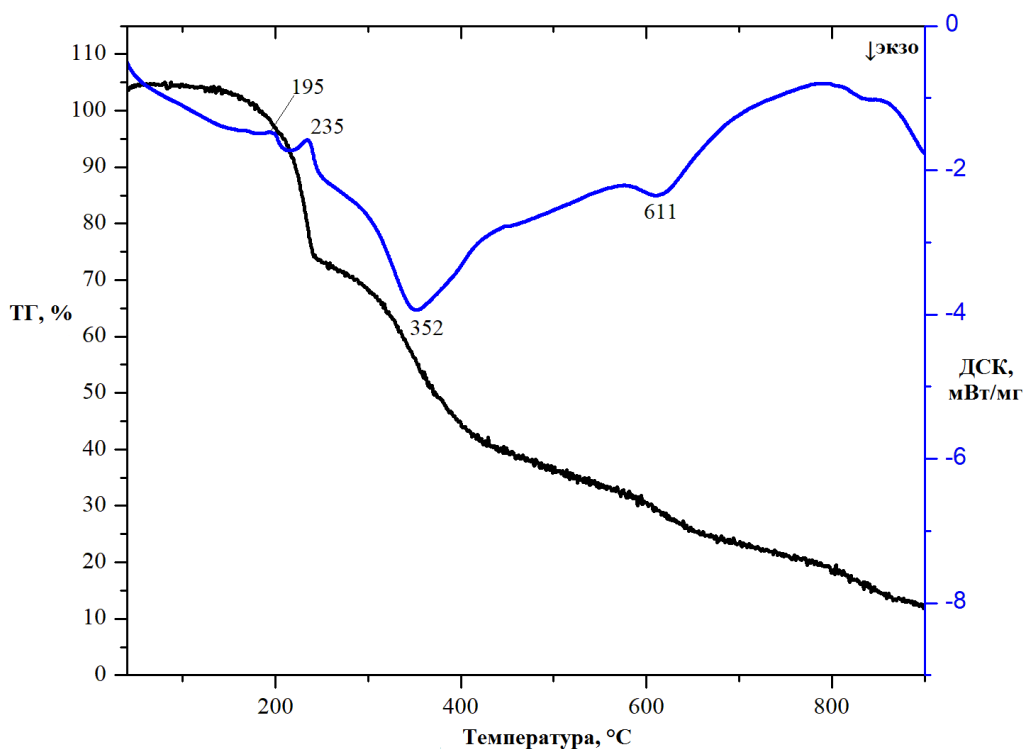


Рисунок 3.28 – Кривые ТГ и ДСК соединения **16**

3.3.3. Оценка биологических свойства с помощью ADME и PASS анализов

Для синтезированных германийсодержащих производных BIS-TRIS **14-16**, 1-герматранола-гидрата и {GlyGe(TEA)}, была проведена *in silico* оценка ADME-свойств синтезированных германийсодержащих производных. Как видно из таблицы 3.14, все исследуемые соединения полностью удовлетворяли критериям правила пяти Липински: молекулярная масса <500 Da, число доноров Н-связей <5, число акцепторов Н-связей <10, коэффициент разделения октанола и воды ($\text{Log } P$) <5. TPSA синтезированных производных наблюдались в диапазоне 60,39-123,71 Å и значительно ниже предела 160 Å. Независимо от состава, соединения классифицировались как хорошо растворимые в воде. С точки зрения абсорбции, только производные ТЕА обладают высокой желудочно-кишечной абсорбцией, соединения **14-16** имеют низкую желудочно-кишечную абсорбцию (таблица 3.15). В то же время все соединения не

проникают через гематоэнцефалический барьер и имеют низкие значения коэффициента проницаемости для кожи ($\log K_p$) в диапазоне от -10,24 до -8,68 см/с. Коэффициент биодоступности для всех соединений германия составил 0,55, т.е. более 50% введенного препарата достигнет системной циркуляции. Синтез этих производных TEA и BIS-TRIS не представлял сложности, балл синтетической доступности составил <6.

Для оценки спектра биологической активности гидрата 1-герматранола, {GlyGe(TEA)} и производных **14-16** BIS-TRIS был применен PASS-анализ. Отдельные результаты представлены в таблице 3.16. Было предсказано, что 1-герматранол-гидрат обладает широким профилем биологической активности (более 7 активностей с вероятностью > 0,7). Эти результаты для гидрата 1-герматранола подтверждаются экспериментальными данными. Таким образом, 1-герматранол-гидрат является малотоксичным веществом, стимулирует иммунную систему (синтез иммуноглобулинов IgG, IgGA, IgGM, а также усиливает синтез IeE), обладает антигипоксическим, гемоглобинопротекторным и аниоксидантным действием и т.д. [190]. Переход от гидрата 1-герматранола к производным с аминокислотными заместителями приводит к существенному изменению спектра биологической активности. Так, прогнозируется, что {GlyGe(TEA)} и соединения **14-16** будут эффективны при лечении фобических расстройств и обладать антигипоксической активностью. Агонист апоптоза с высокой вероятностью > 0,88, предсказан только для производных **14-16** BIS-TRIS.

Таким образом, все исследованные соединения можно рассматривать как перспективные лекарственно молекулы, удовлетворяющие критериям биодоступности. Переход от производных TEA к BIS-TRIS приводит к ухудшению адсорбции в системе желудочно-кишечного тракта и существенному изменению профиля биологической активности. Прогнозируется, что только германийсодержащие производные BIS-TRIS, являются потенциальными агонистами апоптоза и могут быть использованы в терапии онкологических заболеваний.

Таблица 3.14 – Физико-химические свойства ADME 1-герматранол-гидрата, {GlyGe(TEA)} и **14-16** (M.W. - молекулярная масса; Log P - коэффициент разделения октанол-вода; TPSA - топологическая полярная площадь поверхности; HBA - число акцепторов H-связей; HBD - число доноров H-связей; RB - число вращающихся связей; Vio - число нарушений правила Липинского)

Соединение	M.W., г/моль	Log P	TPSA (Å ²)	HBA	HBD	RB	Правило Липински (Vio)
[OHGe(TEA)]*H ₂ O	253.83	-1.34	60.39	6	2	0	Да (0)
{GlyGe(TEA)}	292.86	-1.49	83.25	7	1	3	Да (0)
14	352.92	-2.38	123.71	9	3	5	Да (0)
15	366.94	-2.12	123.71	9	3	5	Да (0)
16	394.99	-1.58	123.71	9	3	6	Да (0)

Таблица 3.15 – Фармакокинетические свойства ADME 1-герматранола-гидрата, {GlyGe(TEA)} и **14-16** (Log S - растворимость в воде; Log K_p - проницаемость кожи; GIA - абсорбция в ЖКТ; BBB - проницаемость гематоэнцефалического барьера; BAS - оценка биодоступности; SA - синтетическая доступность)

Соединение	Log S (ESOL), категория	Log K _p ; см/с	GIA	BBB	BAS	SA
[OHGe(TEA)]*H ₂ O	-0.68, хорошо растворимый	-8.68	Высокая	No	0.55	4.83
{GlyGe(TEA)}	-0.80, хорошо растворимый	-8.82	Высокая	No	0.55	4.96
14	-0.11, хорошо растворимый	-10.24	Низкая	No	0.55	5.41
15	-0.45, хорошо растворимый	-10.04	Низкая	No	0.55	5.65
16	-1.16, хорошо растворимый	-9.53	Низкая	No	0.55	5.70

Таблица 3.16 – Фармакологическая активность, предсказанная с помощью программы PASS для 1-герматранол-гидрата, {GlyGe(TEA)}, и **14-16** (P_a - вероятность того, что соединение будет активным; P_i - вероятность того, что соединение будет неактивным)

Вероятность, P_a/P_i	Прогнозируемая фармакологическая активность
[OHGe(TEA)]*H₂O	
0,991/0,000	Лечение системной красной волчанки
0,988/0,002	Лечение ревматоидного артрита
0,989/0,003	Лечение аутоиммунных заболеваний
0,977/0,001	Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта
0,969/0,003	Анальгетик
0,890/0,007	Лечение фобических расстройств
0,796/0,001	Противовирусное средство (гепатит В)
{GlyGe(TEA)}	
0,916/0,004	Лечение фобических расстройств
0,887/0,002	Антигипоксические средства
14	
0,943/0,004	Агонист апоптоза
0,869/0,012	Лечение фобических расстройств
0,822/0,004	Антигипоксические средства
15	
0,901/0,004	Агонист апоптоза
0,810/0,004	Антигипоксическое средство
0,764/0,048	Лечение фобических расстройств
16	
0,881/0,005	Агонист апоптоза
0,819/0,027	Лечение фобических расстройств
0,746/0,005	Антигипоксическое средство

3.4. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ValGe(THEED) С ПОМОЩЬЮ ГОМО- И ГЕТЕРОЯДЕРНЫХ МЕТОДОВ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

3.4.1. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C ValGe(THEED) и идентификация сигналов

Были исследованы спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 1-аминоацилоксигерматрана (17), который получен в две последовательные стадии (схема 3.6) через промежуточный продукт (17a):

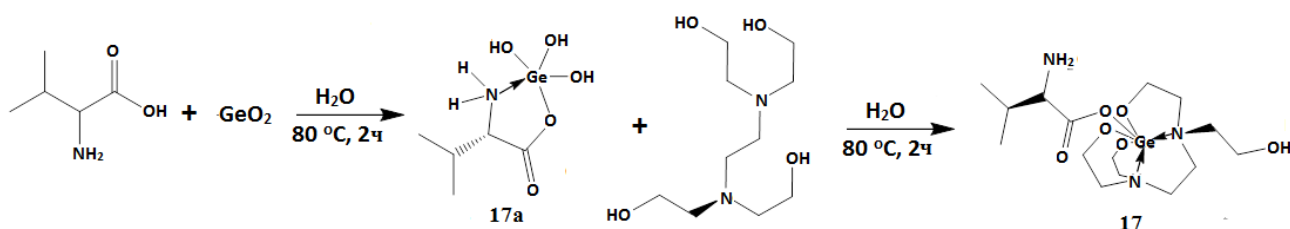


Схема 3.6 – Синтез ValGe(THEED) (17)

Отнесения отдельных сигналов в каждом из спектров было сделано на основании их химических сдвигов и мультиплетной структуры. В случае соединения (17) два дублетных сигнала при 0.93 и 0.99 м.д. со скалярной константой 7.0 Гц и интенсивностью 3Н, могут быть легко отнесены к протонам метильных групп 18a и 18b, соответственно. Не вызывает сомнений, что сигнал при 2.22 м.д. со сложной мультиплетной структурой (дкк - дублет квартета квартетов) и интенсивностью 1Н принадлежит протону Н18. Маловероятно, что в этом спектре, снятом в D₂O, удастся обнаружить сигналы подвижных протонов групп -N^{17a}H₂ или -O^{5c}H, но сигнал протона Н17, который может иметь скалярное взаимодействие с протоном Н18, с помощью вицинальной константы $^3J_{18-17}$ был обнаружен при 3.54 м.д. в соответствующей области спектра ЯМР ^1H . Аналогично, сигнал карбонильной группы C¹⁶=O при 174.26 м.д. легко обнаружить в спектре ЯМР ^{13}C , а также сигналы метильных групп C^{18a} и C^{18b} при 17.56 и 17.90 м.д., соответственно, и сигнал C¹⁸H при 29.03 м.д.

3.4.2. Применение методов двумерной спектроскопии ЯМР для полного отнесения сигналов

Все сигналы, принадлежащие протонам трех этановых фрагментов $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$, а также фрагментов $-\text{N}^5-\text{C}^6\text{H}_2-\text{C}^7\text{H}^2-\text{N}^8-$ и $-\text{N}^5-\text{C}^{5a}\text{H}_2-\text{C}^{5b}\text{H}_2-\text{OH}$, расположены в двух отдельных областях спектра ЯМР ^1H соединения (**17**) и создают две группы перекрывающихся сигналов в областях 2.86 - 3.35 м.д. и 3.53 - 3.96 м.д. (рисунок 3.29), представляющих трудности для идентификации:

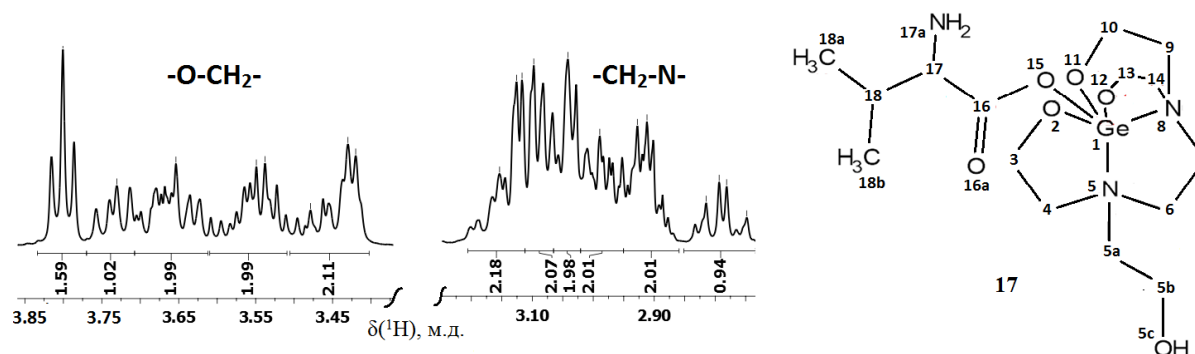


Рисунок 3.29 – Фрагменты спектра ЯМР ^1H (слева) и нумерация соединения (справа)

Таким образом, спектральный анализ двух сложных областей протонных спектров требует дополнительной информации о пространственных и скалярных взаимодействиях между протонами всех этановых фрагментов, которая может быть получена только с помощью двумерных корреляционных методов ЯМР. В то же время 11 сигналов ядер ^{13}C , соответствующих указанным этановым фрагментам, находятся в узком диапазоне 51 - 61 м.д. и не перекрываются между собой.

Следует отметить, что при интегрировании сигналов протонов $-\text{O}-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{N}-$ групп, наблюдается более равномерное распределение сигналов 9-ти протонов в диапазоне 3.53 - 3.96 м.д., чем 12-ти протонов в диапазоне 2.86 - 3.35 м.д. Особенно перегруженной и сложной является область 3.03 - 3.25 м.д., которая содержит мультиплетные сигналы примерно 6-ти протонов. Поэтому чрезвычайно важную роль в спектральном анализе сыграли результаты эксперимента *J*-COSY [191-193], благодаря которому удалось разложить спектр

ЯМР на отдельные мультиплеты (рисунок 3.30), которые пронумерованы с помощью букв алфавита.

Благодаря высокому разрешению по координате F1 в спектральной области протонов $-O-CH_2-$ можно легко выделить три мультиплетных сигнала при 3.76 (г), 3.66 (е) и 3.57 (ж) м.д., которые имеют практически одинаковую структуру "ддд" (дублет дублетов дублетов): $J(\text{г}) = 5.3, 11.1, 12.1$ Гц, $J(\text{е}) = 6.1, 10.8, 10.8$ Гц, $J(\text{ж}) = 6.6, 8.6, 10.8$ Гц. В этом случае сумма всех констант (т.е. ширина мультиплета) для сигналов "г", "е" и "ж" составляет 28.5, 27.7, 26.0 Гц соответственно. Такое уменьшение суммы констант для этих сигналов отмечено на рисунке 3.30 горизонтальными линиями (относительно сигнала "г" при 3.76 м.д.) и двойными вертикальными стрелками:

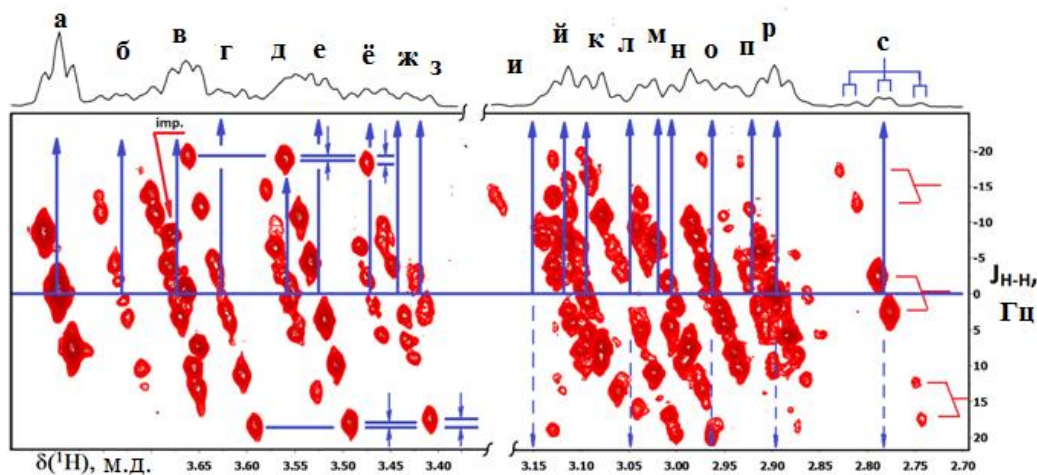


Рисунок 3.30 – Фрагменты J -COSY спектра ValGe(THEED) в D_2O

Три других мультиплетных сигнала при 3.86 (б), 3.80 (в) и 3.68 (д) м.д. также имеют структуру "ддд", но с другим набором скалярных констант: $J(\text{б}) = 1.5, 7.2, 11.1$ Гц, $J(\text{в}) = 2.0, 7.3, 10.8$ Гц, $J(\text{д}) = 3.5, 7.1, 10.8$ Гц. Таким образом, сумма всех констант для сигналов "б", "в" и "д" составляет всего 20.2, 20.2, 21.4 Гц соответственно. Эти результаты дают основание установить принадлежность протонов указанных групп сигналов к псевдоаксиальным или псевдоэкваториальным протонам. Это легко определяется на основе зависимости вицинальных констант Карплуса от двугранного угла [194], которая приводит к следующему набору констант для протонов этанового

фрагмента в жестких циклических структурах: сумма констант (т.е. ширина мультиплета) для экваториального протона всегда меньше, чем для аксиального. Таким образом, сигналы при 3.76 (г), 3.66 (е) и 3.57 (ж) м.д. принадлежат псевдоаксиальным протонам, а сигналы при 3.86 (б), 3.80 (в) и 3.68 (д) м.д. - псевдоэкваториальным.

Кроме того, триплетный сигнал "а" при 3.92 м.д., может быть отнесен к протонам группы $-C^{5b}H_2-$, скалярные константы которых с соседними протонами $-C^{5a}H_2-$ усредняются до 5,7 Гц за счет свободного вращения вокруг связи $C^{5a}-C^{5b}$. Наконец, последним девятым сигналом в рассматриваемой области 3.53 – 3.96 м.д., является дублетный сигнал "з" при 3.54 м.д. с постоянной константой ${}^3J_{H-H} = 4.6$ Гц, принадлежащий протону Н17. Это легко подтверждается аналогичным расщеплением сигнала Н18 при 2.22 м.д.: поскольку полная ширина этого мультиплета составляет 46 Гц (см. приложение), а константа этого протона с метильной группой равна 7.0 Гц (измерена по сигналам дублета при 0.99 и 0.93 м.д.), то значение вицинальной константы ${}^3J_{H18-H17}$ можно определить, как разность между полной шириной мультиплета и суммой всех расщеплений от шести протонов двух метильных групп 18а и 18б: ${}^3J_{H18-H17} = 46 - 2*7*3 = 46 - 42 = 4$ Гц.

Эти три пары аксиальных и экваториальных протонов могут быть связаны друг с другом двумя независимыми способами: через скалярные взаимодействия между геминальными протонами (т.е. через ${}^2J_{H-H}$) или через сильные пространственные взаимодействия между этими протонами, поскольку скорость кросс-релаксации между геминальными протонами ($r_{ax-eq} = 1.78 \text{ \AA}$) для таких пар протонов будет максимальной и в спектре NOESY соответствующие кросс-пики будут наблюдаться с максимальной интенсивностью. Поэтому следующим необходимым шагом в идентификации протонных сигналов соединения **17**, является анализ спектров COSY [195] и NOESY [196, 197] при времени смешивания $\tau_m = 0.5$ с. (рисунок 3.31):

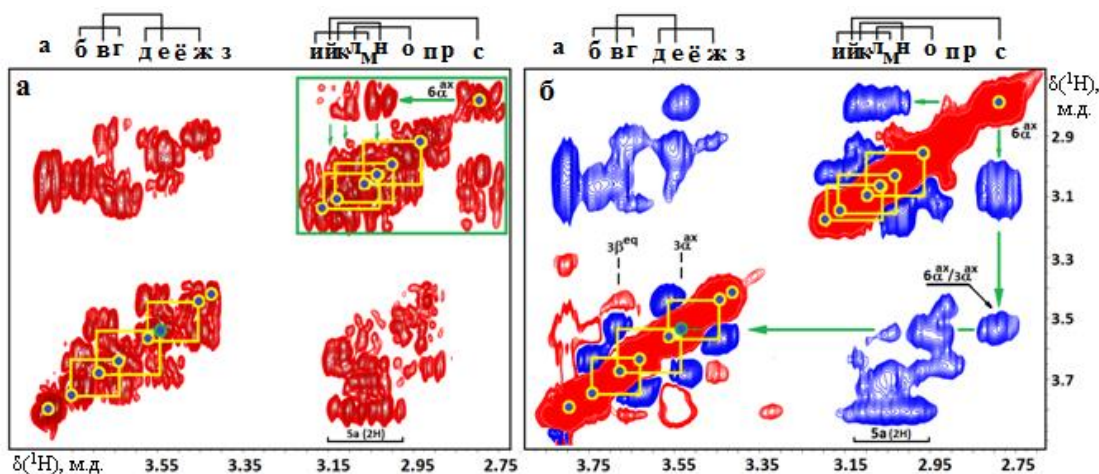


Рисунок 3.31 – Фрагменты COSY (а) и NOESY (б) спектров ValGe(THFED) при времени смешивания $\tau_m = 0.5$ с. Сигналы геминальных пар протонов показаны желтыми прямоугольниками, а наиболее важное прямое (сквозное) пространственное взаимодействие $6\alpha^{ax}/3\alpha^{ax}$ - зелеными стрелками

Сравнение кросс-пиков между геминальными протонами в спектрах COSY и NOESY дает одинаковый результат, что подтверждает наличие следующих парных взаимодействий между ними (скалярных и прямых) двумя независимыми способами: "б-г", "в-е" и "ж-д". На рисунке 3.31 они показаны с помощью желтых прямоугольников, в которых соответствующие протоны расположены на концах одной из диагоналей (обозначены желтыми кружками), а на другой - центры кросс-пиков между этими протонами. Эти пары особенно хорошо видны на спектре NOESY (рисунок 3.31б) в виде интенсивных отрицательных поперечных пиков (синий цвет) вблизи диагонали с положительной (красный цвет) ориентацией сигнала. Эти парные взаимодействия также показаны соединительными черными линиями в верхней части двумерных спектров.

Помимо кросс-пиков между протонами $-O-CH_2-$, в этих же спектрах наблюдаются кросс-пики между вицинальными протонами для всех этановых фрагментов $-N-CH_2-CH_2-O-$ соединения **17**, а также между геминальными протонами $-N-CH_2-$, расположенными в области 2.86 – 3.35 м.д. При этом в целом сохраняется одинаковый характер расположения кросс-пиков, связанных

со скалярными (${}^{2,3}J_{\text{H-H}}$) и пространственными (NOE) взаимодействиями. Это позволяет определить три пары геминальных протонов -N-H₂- на основе уже известных пар: "б-г", "в-е" и "ж-д", используя кросс-пики спектров COSY и NOESY, расположенные между двумя областями 3.53 – 3.96 м.д. и 2.86 – 3.35 м.д. Единственным исключением из совпадения кросс-пиков COSY и NOESY для соединения **17** является фрагмент -N⁵-C⁶H₂-C⁷H₂-N⁸-, все 4 протона которого имеют сигналы в одной и той же области. Поэтому обнаружение сигнала хотя бы от одного из них позволяет однозначно отнести все остальные три протона. Основным критерием для этого может служить обнаружение кросс-пика NOE между вицинальными протонами при отсутствии кросс-пика в том же месте спектра COSY (рисунок 3.31а), так как скалярное взаимодействие между протонами разных этановых фрагментов практически невозможно. Внимательное сравнение кросс-пиков в двух разных спектрах на рисунке 3.31, позволяет обнаружить пространственное взаимодействие между протонами "с" (2.91 м.д.) и "е" (3.66 м.д.). Судя по мультиплетности сигнала протона "с" (дт, $J(\text{с}) = 5.4, 11.1, 11.1$ Гц), он, как и протон е, является аксиальным и находится в положении 6 или 7 соединения **17**. Поэтому для однозначного определения неизвестного протона "е" необходимо найти в ближайшем окружении протонов Н₆ах (или Н₇ах) аксиальный протон соседнего этанового фрагмента -О-СН_{ах}-, который расположен как можно ближе к одному из них (т.е. к Н₆ах или Н₇ах). Оптимизация геометрии молекулы **17** с помощью метода молекулярной механики (ММ2) дала однозначный ответ: таким протоном для Н₆α^{ах} (е) может быть только протон Н₃α^{ах} (с), находящийся на расстоянии 2.86 Å от него.

Только геминальный протон Н₆β^{е_к} ($r_{\text{6ах-6е_к}} = 1.8$ Å), протон Н₇α^{е_к} ($r_{\text{6ах-7е_к}} = 2.34$ Å) и протон Н₄α^{е_к} ($r_{\text{6ах-4е_к}} = 2.47$ Å) находятся несколько ближе к протону "е", а все остальные протоны находятся на расстоянии более 3.0 Å (например, $r_{\text{6ах-7ах}} = 3.05$ Å, $r_{\text{6ах-4ах}} = 3.71$ Å), но самое главное, что ни один из перечисленных протонов, кроме Н₃α^{ах} (с), не может иметь сигналов в диапазоне 3.53 – 3.96 м.д. Поэтому второй, достаточно интенсивный кросс-пик протона Н₆α^{ах} (с), включает в себя все остальные его пространственные взаимодействия.

Это одновременно указывает на положение сигналов протонов $H\beta^{eq}$, $H7\alpha^{eq}$ и $H4\beta^{ax}$ в спектре ЯМР 1H в диапазоне 3.12 – 3.28 м.д.

Другим способом получения независимой информации о положении протонных сигналов, является использование гетероядерных корреляционных спектров НМВС [198] и НМҚС [199] (рисунок 3.32), которые также позволяют сделать обоснованные отнесения сигналов в спектре ЯМР ^{13}C соединения **17**:

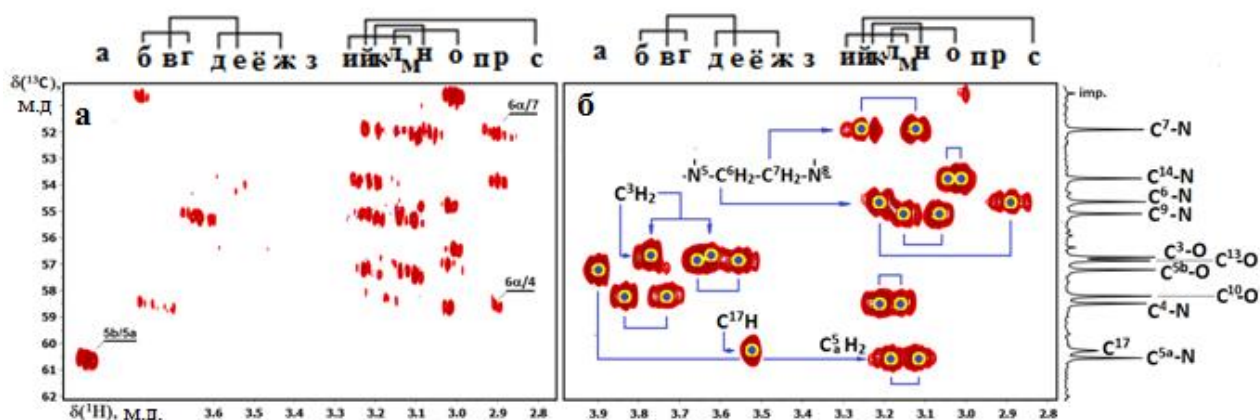


Рисунок 3.32 – Фрагменты НМВС (а) и НМҚС (б) спектров ValGe(ТНЕЕD) в D_2O

Наиболее информативным из этих спектров, несомненно, является НМҚС, представляющий собой разложение спектра протонов по химическим сдвигам связанных с ними ядер углерода. По сравнению со спектром J -COSY в этом спектре полностью сохраняется последовательное расположение протонов, но при этом хорошо видны пары протонов $O-CH_2$ - и $N-CH_2$ -групп и даже мультиплетность некоторых сигналов, на основании чего можно сделать вывод об их принадлежности к аксиальным или экваториальным протонам. Поскольку этот вопрос для $O-CH_2$ -групп уже рассматривался при обсуждении J -COSY спектра, то с помощью НМҚС проведем анализ пар протонов $N-CH_2$ -групп, сигналы которых находятся в более сложной области 2.84 - 3.34 м.д. Прежде всего, следует отметить, что в этом гетероядерном спектре можно легко определить общее число таких протонов - их 12 при 6 атомах углерода. В случае использования метода J -COSY было обнаружено только 10 таких протонов, которые были обозначены буквами алфавита от "и" до "с".

Поэтому в спектре J -COSY (см. рисунок 3.30) были пропущены 2 сигнала протонов, которые имели одинаковый химический сдвиг с другими протонами и их сигналы просто перекрывались. Спектр НМQC показывает, что это могло произойти в области расположения сигналов "и"-л", в которой, по данным гетероядерного эксперимента, находятся не 4, а 6 мультиплетных сигналов. Мультиплетные структуры сигналов пары протонов при 3.15 и 3.02 м.д. "и"-м" (C^7H_2) являются триплетом и дублетом, соответственно, а мультиплетные структуры пары протонов при 3.25 и 2.91 м.д. "к"-с" (C^6H_2), наоборот, дублетом и триплетом, соответственно. Следовательно, последовательность расположения аксиальных и экваториальных протонов в этановом фрагменте - $N^5-C^6H_2-C^7H_2-N^8$ - является противоположной.

По сравнению с НМQC спектр НМBC выглядит менее информативным как из-за увеличения числа кросс-пиков (особенно в области N-CH₂-протонов), так и из-за одновременной регистрации взаимодействий не только через дальние константы $^{2,3}J_{C-H}$, но и через прямую константу $^1J_{C-H}$. Поэтому точная идентификация большинства кросс-пиков затруднена. Тем не менее, отмеченные на рисунке 3.32а кросс-пики 5б/5а, 6а/7 и 6а/4 являются важными аргументами при идентификации сигналов углерода C^{5a} , C^7 и C^4 , соответственно. Результаты, полученные при идентификации сигналов в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C , приведены в таблице 3.16:

Таблица 3.16 – 1H и ^{13}C химические сдвиги (δ , м.д.) ValGe(THEED) в D₂O

№*	1H	$\delta(^1H)$, м.д.	$\delta(^{13}C)$, м.д.	Индекс сигнала	№*	1H	$\delta(^1H)$, м.д.	$\delta(^{13}C)$, м.д.	Индекс сигнала
3 (O)	$\alpha(ax)$	3.66	56.79	е	13 (O)	$\alpha(eq)$	3.68	56.91	д
	$\beta(eq)$	3.80		в		$\beta(ax)$	3.57		ж
4 (N)	$\alpha(eq)$	3.25	58.52	й**	14 (N)	$\alpha(ax)$	3.04	53.82	п
	$\beta(ax)$	3.18		л**		$\beta(eq)$	3.02		р

5a (N)	5a` 5a``	3.13 3.22	60.57	н к	16	-	-	174.26	-
5b (O)	5b` 5b``	3.92 3.92	57.26	а а	17	-	3.54	60.30	-
6 (N)	$\alpha(ax)$ $\beta(eq)$	2.91 3.25	54.70	с й**	18	-	2.22	29.03	-
7 (N)	$\alpha(eq)$ $\beta(ax)$	3.15 3.28	51.98	м и	18a	-	0.93	17.56	-
9 (N)	$\alpha(ax)$ $\beta(eq)$	3.18 3.09	55.15	л** о	18b	-	0.99	17.90	-
10 (O)	$\alpha(eq)$ $\beta(ax)$	3.86 3.76	58.25	б г					

*) - в скобках указан номер углерода и соседний атом

***) - одинаковый химический сдвиг и перекрывание пар сигналов $4\alpha^{(eq)}$, $6\beta^{(eq)}$ и $4\beta^{(ax)}$, $9\alpha^{(ax)}$.

Таким образом, набор методов ЯМР (*J*-COSY, COSY, NOESY, HMQC и HMBSC) использован для идентификации сигналов 20 протонов и 11 углеродов в спектрах ^1H и ^{13}C ранее неизвестного и недавно синтезированного соединения - 1-аминоацилосигерматрана. Отличительной особенностью и сложностью анализа протонного спектра этого соединения является близкое расположение и, соответственно, перекрывание сигналов групп $-\text{N}-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-$ в двух узких (менее 0.5 м.д.) областях 2.86 - 3.35 и 3.53 - 3.96 м.д.

Положение этих сигналов и их мультиплетная структура (включая измерение геминальных и вицинальных констант), были установлены в основном с помощью метода *J*-COSY. Пространственная ориентация соответствующих протонов в этановых фрагментах (т.е., их принадлежность псевдоаксиальным или псевдоэкваториальным протонам) и их α - или β -ориентация относительно главной оси молекулы **17** определялись путем анализа

спектров NOESY при различных временах смешения ($\tau_m = 0.4, 0.5, 0.8$ и 1.2 с.) и качественного сравнения этих данных с результатами оптимизации геометрии молекулы 1-аминоацилосигерматрана методом молекулярной механики MM2. При идентификации сигналов протонов, входящих в состав -O-CH₂-CH₂-N- и -N-CH₂-CH₂-N- этановых фрагментов, и установлении их принадлежности к различным пятичленным циклам, включающих атом германия (Ge), была использована, хотя и в разной степени, совокупность всех полученных экспериментальных и расчетных данных.

Следует отметить, что результаты отнесения сигналов ядер ¹³C, являются прямым следствием анализа протонного спектра, а использование гетероядерных корреляционных методов НМРС и НМВС связано с формальной привязкой сигналов спектра ЯМР ¹³C к уже установленным сигналам протонного спектра. Такой подход обеспечил независимую и точную идентификацию 11 сигналов углерода в диапазоне менее 10 м.д. даже в случае минимальной разницы в их химических сдвигах в 0.12 м.д., наблюдаемой для атомов C³ и C¹³.

Несомненно, полная идентификация и полученные корреляционные зависимости сигналов ядер ¹H и ¹³C, являются первым и необходимым шагом в комплексном исследовании нового и перспективного соединения **17**, особенно в той его части, которая связана с потенциальной динамической подвижностью 1-аминоацилосигерматрана и, соответственно, с его биохимическими свойствами [200].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Впервые синтезированы и охарактеризованы ранее неизвестные внутрикомплексные аналоги 1-герматранола, путем взаимодействия оксида германия (IV) и гидроксилалкиламинов: трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиметил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтаноламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), N,N,N',N'-тетракис-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетракис(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N-(трис(гидроксиметил)метил)глицин (TRICINE), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES).

2. Методами DFT B3LYP (M06-L)/aug-cc-pVDZ, рассчитана равновесная геометрия соединений $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ и $((\text{OHGe}(\text{THPED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$. Показано, что установленная кристаллическая структура $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ близка к теоретически рассчитанной. Три дополнительные метильные группы в комплексе $((\text{OHGe}(\text{THPED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ не приводят к существенному изменению равновесной геометрии.

3. Показано, что в соединениях $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ и $((\text{OHGe}(\text{THPED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$, атом германия гексакоординирован, что подтверждается рентгеноструктурным анализом кристаллической структуры $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$. Анализ поверхности по Хиршфельду выявил сильные O-H...O/O...O-H и C-H...O/O...C-H водородные связи, которые приводят к образованию двумерной сетки. Наличие трех молекул воды в кристаллической структуре $((\text{OHGe}(\text{THEED})) \cdot 3\text{H}_2\text{O})$, приводит к развитой системе межмолекулярных взаимодействий.

4. Разработан метод синтеза 1-аминоацилосигерматранов, который заключается во взаимодействии диоксида германия с аминокислотой и последующей обработкой образованного комплекса соответствующим гидроксилалкиламином.

5. Продукты взаимодействия 1-герматранол-гидрата с простейшими алифатическими аминокислотами, т.е. герматранилглицинат, L- α -аланинат, L-валинат общей формулы $\text{NH}_2\text{-CHR-C(O)O-Ge(OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, где R=H, CH_3 , $\text{CH(CH}_3)_2$ и герматранил- β -аланинат $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O-Ge(OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, были впервые синтезированы и охарактеризованы методами ИК, ЯМР-спектроскопии, термического и элементного анализа.

6. Методами DFT, $\omega\text{B97X-D/aug-cc-pVDZ}$ и B3LYP/6-31+G(d) , рассчитаны равновесные геометрии молекул $\text{NH}_2\text{-CHR-C(O)O-Ge(OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, где R=H, CH_3 , $\text{CH(CH}_3)_2$. Показано, что наиболее стабильной формой этих соединений является конформер со связями C-N и C=O в цис-положении. Во втором стабильном конформере эти связи находятся в транс-положении, что позволяет группе NH_2 образовывать дополнительную (к сформированной трансаннулярной связи) связь $\text{N}\rightarrow\text{Ge}$. В герматранил β -аланинате ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O-Ge(OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$) на ППЭ (поверхности потенциальной энергии) имеется только одна структура.

7. Синтезированы и охарактеризованы новые германийсодержащие производные BIS-TRIS и аминокислот. Методом DFT, M06-L/aug-cc-pVDZ , оценены их равновесные структуры. Показано, что замена триэтаноламина на BIS-TRIS в скелете герматрана приводит к ослаблению внутримолекулярной связи атрана $\text{Ge}\cdots\text{N}$. В то же время связывание $\text{Ge}\cdots\text{NH}_2$, наоборот, возрастает. При переходе от глицината к L-валинату наблюдалось существенное усиление связи между германием и атомом азота аминогруппы.

8. *In silico* анализ показал, что все изученные соединения германия являются потенциально перорально активными, водорастворимыми веществами с широким спектром фармакологической активности. *In vitro* эксперимент продемонстрировал наибольшую эффективность в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) трех соединений – комплексов германия с гидроксилалкиламинами TRIS (1), BEA (3) и TRICINE (8).

Список сокращений и условных обозначений

ДТА – дифференциальный термический анализ

ИК – спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

П – приложение

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТГ – термогравиметрия

УФ – спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

ADME – абсорбция, распределение, метаболизм и выведение (описывает расположение фармакологического соединения в организме)

BICINE – бис(2-гидроксиэтил)глицин

BEA – N-бензилэтанолламин

BES – N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота

BIS-TRIS – бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метан

COSY – корреляционная спектроскопия

DFT – теория функционала плотности

EXSY – обменная спектроскопия

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

HMQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия

NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

HEED – N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин)

PASS – автоматизированный программный инструмент, который предсказывает спектр биологической активности различных соединений

TEA – триэтанолламин

THEED – N,N,N',N'-тетракис-(2-гидроксиэтил)этилендиамин

TRIS – (трис(гидроксиметил)аминометан

TRICINE – N-(трис(гидроксиметил)метил)глицин

THPED – N,N,N',N'-тетракис(2-гидроксипропил)этилендиамин

Список литературы

1. Шипов, А.Г. Донорно-стабилизированные пентакоординированные катионные внутрикомплексные соединения кремния с двумя (O→Si)-координирующими лигандами / А.Г. Шипов, А.А. Корлюков, Е.П. Крамарова, Д.Е. Архипов, С.Ю. Быликин, Ф. Хунцэ, С.А. Погожих, Т.П. Мурашева, В.В. Негребецкий, В.Н. Хрусталева, Ю.Э. Овчинников, А. Бассиндэйл, П. Тэйлор, Ю.И. Бауков // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 81. – № 12. – С. 1963–1978.
2. Бауков, Ю.И. Необычные координационные состояния элементов 14-й группы: пента- и гексакоординированные комплексы / Ю.И. Бауков, А.А. Корлюков, Т.А. Шмиголь, В.В. Негребецкий // Лаборатория и производство. – 2019. – Т.9. – №5. – С. 72–86.
3. Воронков, М.Г., Кочина Т.А., Елисеев Г.С. Герматранильные производные биологически активных карбоновых кислот // Физика и химия стекла. 2012. т. 38. № S6. С. 921–925.
4. Wardani, S.A. The marine geochemistry of germanium and the origin of Pacific pelagic clay minerals / S.A. Wardani // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. – 1958. – V. 15(3). – P. 237–254.
5. Masako, Sh. The distribution of germanium and tin in meteorites / Masako, Sh. // *Can. J. Chem.* – 1964. – V. 28(4). – P. 517–532.
6. Meng, Y.M. A review of the Zn-Pb deposits in Sichuan-Yunnan-Guizhou metallogenic region with emphasis on the enrichment mechanism of Ge, Ga, and In./ Y.M. Meng, X. Zhang, X.W. Huang, R. Hu, X. Bi, S. Meng, L. Zhou, Y. Zheng // *Ore Geology Reviews*. – 2024. – V.164. – P. 105853.
7. Демонова, А.Ю. Химический состав азотных термальных вод бальнеоклиматического курорта Ходжи-Оби-Гарм (Таджикистан) / А.Ю. Демонова, Н.А. Харитонова, А.В. Корзун, А.И. Сардорев, Г.А. Челноков – Вестник Московского университета. Серия 4. Геология. – 2017. – № 5. – С. 77–84.

8. Burton, J.D. The abundances of gallium and germanium in terrestrial materials / J.D. Burton, F. Culkin; J.P. Riley // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. – 1959. – V. 16(1-3). – P. 151–180.
9. Kolodny, Y. The geochemistry of germanium in deep-sea cherts / Y. Kolodny, L. Halicz // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. – 1988. – V. 52(9). – P. 2333-2336.
10. Jiangfu, Zh. A review of public and environmental consequences of organic germanium / Zh. Jiangfu, Y. Lihua, D. Yaocheng, Zh. Chenyu, Zh. Yang, X. Sheng, D. Chunxia, Zh. Jia, L. Chanjuan, G. Daoxin // *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. – 2019. – V. 50(12). – P. 1–26.
11. Lewis, B.L. Sources and sinks of methylgermanium in natural waters / B.L. Lewis, M.O. Andreae, Ph.N. Froelich // *Biochem. Med Metab Biol*. – 1989. – V. 27(3-4). – P. 179–200.
12. Umemoto, S. Chemical studies on thermophilic algae. I. Inorganic constituents / S. Umemoto, M. Mifune // *Rep. Balneol. Lab. Okayama Univ.* – 1953. – Vol. 12. – P. 11–14.
13. Поликарпов, Г.Г. О накоплении осколочных радиоизотопов морскими организмами. Аккумуляция водорослями, актиниями, мидиями Ge^{71} , стронций 90 , иттрия 91 , цезия 137 , церия 144 / Г.Г. Поликарпов // *Науч. докл. высш. шк.: Биол. науки*. – 1961. - № 4. – С. 92 – 98.
14. Тимофеев-Рессовский, Н.В. Коэффициенты накопления пресноводными организмами радиоактивных изотопов различных элементов и влияние комплексона ЭДТА на некоторых из них / Н.В. Тимофеев-Рессовский, Е.А. Тимофеева-Рессовская, Г.А. Минотина, А.В. Гецова // *Докл. АН СССР*. – 1960. – Т. 132, № 5. – С. 1194–1199.
15. Schroeder, H.A. Arsenic, Germanium, Tin and Vanadium in Mice: Effects on growth, survival and tissue levels / H.A. Schroeder, J.J. Balassa // *The Journal of Nutrition*. – 1967. – V.92(2) – P. 245–252. <https://doi:10.1093/jn/92.2.245>
16. Гар, Т.К. Биологическая активность соединений германия // Т.К. Гар, В.Ф. Миронов. – М.: НИИТЭХИМ. – 1982. – 26 с.

17. Luyun, W. Successful management of germanium poisoning-induced multiple organ dysfunctions by combined blood purification therapy // W. Luyun, Zh. Changlong, Z. Current // Medical Research and Opinion. – 2020. – V. 36(4). – P. 1–5.
18. Леменовский, Д.А. Атраны – молекулярные бутоны / Д. А. Леменовский, Г. С. Зайцева, С. С. Карлов // Природа. – 2008. – №3. – С. 28 – 33.
19. Воронков, М.Г. Молекулярная структура 1-герматранола и его комплекса с хлороформом / М.Г. Воронков, А.А. Корлюков, Э.А. Зельбст // ЖСХ. – 2010. – Т. 51. – №4. – С. 747–752.
20. Mehrotra, R.C. Reactions of orthoesters of germanium. VII. Reactionsofalkylorthogermanateswith ethanolamines / R.C. Mehrotra, G. Chandra // Indian Journal of Chemistry. – 1965. – V. 3. – P.497–499.
21. Миронов, В.Ф. Синтез Ge-O содержащих соединений на основе двуокиси германия. Гидроксигерматраны / В.Ф. Миронов, Т.К. Гар, Н.Ю. Хромова, О.Д. Фрид // Журнал органической химии. – 1986. – V. 56. – P. 638.
22. Егорочкин, А.Н. Электронное строение органических соединений кремния, германия и олова / А.Н. Егорочкин, М.Г. Воронков. – Новосибирск: Изд-во СО РАН. – 2000. – 615 с.
23. Гар, Т.К. Герматраны. II. Синтез (триорганилсилилилметил)герматранов / Т.К. Гар, Н.Ю.Хромова, В.М.Носова, В.Ф.Миронов. // Журнал органической химии. – 1980. – V. 50. – № 8. – С. 1764–1767.
24. Карлов, С.С. Функциональнозамещенные герматраны и азагерматраны. Синтез, строение, реакционная способность: дис. ...канд. хим. наук: 02.00.08 / Карлов Сергей Сергеевич. – М., 2000. – 168 с.
25. Хромова, Н.Ю. Герматраны. IX. Синтез и свойства новых соединений пентакоординированного Германии. – 1,6.12-триокса-9аза-5-гермаспиро 4.7 – додекан-2-онов / Н.Ю. Хромова, Н.А. Викторов, О.А. Домброва, С.Н. Тандура, Д.А. Иващенко, В.С. Никитин, Т.К. Гар, В.Ф. Миронов // Жунал общей химии. – 1985. – V. 55. – № 6. – С.1361–1367.
26. Гар, Т.К. Герматраны IV. Синтез, ПМР и масс-спектры 1-гидрогерматрана и его С-метилзамещенных гомологов / Т.К. Гар, Н.Ю. Хромова, С.Н. Тандура,

- В.Н. Бочкарев, А.Е. Чернышев, В.Ф. Миронов // Журнал органической химии. – 1982. – Т. 52. – С. 2571–2583.
27. Воронков, М.Г. Атраны. 14. 1 -Органилгерматраны / М.Г. Воронков, Г.И. Зельчан, В.Ф. Миронов, А.А. Кемме, Я.Я. Блейделис // Журнал химия гетероциклических соединений. – 1968. – №2. – С. 227–229.
28. Wang, Q.M. A new and convenient synthesis of germatranes using molecular sieves (3Å) as dehydrating agents / Q.M. Wang, R. Huang. // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41. – P. 3153.
29. Самохин, Г.С. Квазигерматраны и их моноциклические аналоги с высокоотрицательным заместителем у атома германия. Новая стратегия синтеза / Г.С. Самохин, Д.В. Вражнов, Т.А. Кочина, М.Г. Воронков // Журнал физика и химия стекла. – 2010. – Т. 36. – №5. – С.794–799.
30. Воронков, М.Г. Синтез 1-герматранола и его С-замещенных / М.Г. Воронков, З.А. Овчинникова, В.П. Барышок – Изв. АН СССР, Сер. хим. – 1987. – 880 с.
31. Zaitseva, G.S. Synthesis, characterization, and structure of (1-(9-fluorenyl)germatrane and 1 -(phenylacetylenyl)germatrane / G.S. Zaitseva, S.S. Karlov, A.V. Churakov, J.A.K. Howard, E.V. Avtomonov, J. Lorberth // Zeitschrift fur anorganische und allgemeine chemie. – 1997. – V. 623. – P. 1144–1150.
32. Faller, J.W. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of allyl, phenyl, alkenyl, and alkynyl germatranes with aryl iodides. / J.W. Faller, R.G. Kultyshev // Organometallics. – 2002. – V. 21(26). – P. 5911–5918.
33. Song, L. Ruthenium-catalyzed cascade C-H activation/annulation of N-alkoxybenzamides: reaction development and mechanistic insight / L. Song, X. Zhang, X. Tang, L. Van Meervelt, J. Van der Eycken, J. Harvey, E.V. Van der Eycken // Chemical Science. – 2020. – V. 5 – P. 11562–11569.
34. Zaitseva, G.S. Synthesis of germatranyl derivatives of esters of carboxylic acids via organometallic (Si, Ge, Sn) reagents / G.S. Zaitseva, L.I. Livantsova, M. Nasim, S.S. Karlov, A.V. Churakov, J.A.K. Howard, E.V. Avtomonov, J. Lorbert // Chemische Berichte. – 1997. – V. 130(6). – P. 739–746.

35. Zaitseva, G.S. New Germatranes and Azagermatranes / G.S. Zaitseva, S.S. Karlov, B.A. Siggelkow, E.V. Avtomonov, A.V. Churakov, J.A.K. Howard, J. Lorberth – Book of Abstracts Part II, XVIIIth International Conference on Organometallic Chemistry, Munich. – 1998. – P. 69.
36. Zaitseva, G.S. Synthesis and characterisation of 1-[9-(H, Me₃Si, Me₃Ge, Me₃Sn)9-Fluorenyl]-3,7,10-trimethylgermatranes. The crystal structure analysis of 1-(9-Fluorenyl)-3,7,10-trimethylgermatrane // G.S. Zaitseva, S.S. Karlov, G.V. Penkovoy, A.V. Churakov. J.A.K. Howard, B.A. Siggelkow, E.V. Avtomonov, J. Lorberth // 1999. – V. 625(4). – P. 655–660.
37. Zaitseva, G.S. 9-Silyl(-Germyl,-Stannyl) substituted derivatives of 1-(9-Fluorenyl)-germatranes. Synthesis, characterisation, and crystal structures / G.S. Zaitseva, S.S. Karlov, B.A. Siggelkow, E.V. Avtomonov, A.V. Churakov, J.A.K. Howard, J. Lorberth // Naturforschung Zeitschrift für. – 1998. – V. 53(11). – P. 1247–1254.
38. Karlov, S.S. X-Ray diffraction studies of three 1-phenylethynylgermatranes with two phenyl groups in atrane skeleton / S.S. Karlov, A.A. Selina, E.S. Chernyshova, M.V. Zabalov, A.V. Churakov, J.A.K. Howard, V.A. Tafeenko, G.S. Zaitseva // Journal of Molecular Structure. – 2005. – V. 740. – P. 1–8.
39. Selina, A.A. Bromination of silatranyl-, germatranyl-, silyl- and germylphenylacetylenes / A.A. Selina, S.S. Karlov, E.V. Gauchenova, A.V. Churakov, L.G. Kuz'mina, J.A.K. Howard, J. Lorberth, G.S. Zaitseva // Heteroatom Chem. – 2004 – V. 15 – P. 43–56.
40. Карлов, С.С. Металлатраны, металлоканы и их азотистые аналоги: синтез, строение, реакционная способность / С.С. Карлов, Г.С. Зайцева // Международная конференция по химии гетероциклических соединений "КОСТ-2005" – Москва. – 2005. – У-11.
41. Zaitseva, G.S. 1-Allylgermatrane. synthesis, structure and reaction with diazomethane. / G.S. Zaitseva, S.S. Karlov, E.S. Alekseyeva, L.A. Aslanov, E.V. Avtomonov, J. Lorberth // Z. Naturforsch. – 1997 – V. 52b – P. 30 – 34.

42. Lukevics, E. ChemInform abstract: synthesis and psychotropic properties of 1-triorganylsiloxo- and 1-triorganylgermoxygermatranes / E. Lukevics, I. Ignatovich, N. Shilina, S. Germane // Chem. Inform. – 2010. – V. 23(48). – P. 243.
43. Haas, A. (Trifluormethyl)germane, III. Darstellung neuer (Trifluormethyl)germanium-chalkogen-verbindungen / A. Haas, H.-J. Kutsch, C. Krüger // Chemische Berichte. – 1989. – V. 122(2). – P. 271–277.
44. Исмагилова, Р.Р. Конформации и механизмы реакций соединений четырехкоординированного фосфора со связями P=X (X=O, S, Se) и гипервалентных кремния и германия с нуклеофильными реагентами: дис. ... канд. хим. наук: 1.4.4. / Исмагилова Резеда Рафисовна – Казань, 2021. – 157 с.
45. Verkade, J.G. Main group atranes: chemical and structural features / J.G. Verkade // Coordination Chemistry Reviews. – 1994. – V. 137 – P. 233–295.
46. Lukevics, E. ChemInform abstract: synthesis and psychotropic properties of 1-triorganylsiloxo- and 1-triorganylgermoxygermatranes / E. Lukevics, I. Ignatovich, N. Shilina, S. Germane // ChemInform. – 2010. – V. 23(48). – P. 243.
47. Gar, T. K. Synthesis, structures and properties of N-(trihalogermylmethyl)-substituted amides, lactams and imides, the derivatives of the five-coordinate germanium / T.K. Gar, O.A. Dombrova, D.A. Ivashchenko, V.F. Mironov // Russian Chemical Bulletin. – 1993. – V. 42(10). – P. 1717–1723.
48. Воронков, М.Г. Метод синтеза 1-органоксигерматранов / М.Г. Воронков, З.А. Овчинникова, Л.С. Романенко, В.П. Барышок // Журнал органической химии. – 1989. – Т. 2(6). – С. 1308.
49. Zaitseva, G.S. Synthesis and X-Ray crystal structure analysis of (-)-1-menthoxygermatrane / G.S. Zaitseva, M. Nasim, L.I. Livantsova, V.A. Tafeenko, L.A. Aslanov, V.S. Petrosyan. // Heteroatom.Chem. – 1990. – V. 1. – P. 439.
50. Nikolaeva, S.N. Synthesis and crystal structure of a novel germatrane: 1-bis(trimethylsilyl)aminogermatrane / S.N. Nikolaeva, K. Megges, J. Lorberth, V.S. Petrosyan // Zeitschrift für Naturforschung. – 1998. – V. 53(9). – P. 973–976.
51. Воронков, М.Г. Новый метод синтеза 1-галогенгерматранов, герматраниловых эфиров Н-О-кислот и их стереоэлектронное строение // М.Г.

- Воронков, Т.А. Кочина, Д.В. Вражнов, Г.С. Самохин, А.И. Албанов, Т.Н. Аксаментова, Л.В. Клыба, Н.Н. Чипанина // Журнал общей химии. – 2008. – Т. 78. – № 12. – С. 1994–1998.
52. Lukevics, E. Synthesis and molecular structure of phenyl and tolylgermatranes // E. Lukevics, L. Ignatovich, S. Belyakov // II Journal of Organometallic Chemistry. – 1999. – V. 588. – P. 222–230.
53. Churakov, A.V. Reactivity of 1-(9-fluorenyl)germatrane and the crystal structure of 9-trimethylgermylfluorene / A.V. Churakov, L.G. Kuzmina, P.L. Shutov, S.S.Karlov, A.A. Selina, G.S. Zaitseva // Russian journal of inorganic chemistry. – 2002. – V. 47. – № 7. – P. 983–986.
54. Викторов, Н.А. Синтезы германийорганических соединений на основе двуокиси германия. Гермоцины / Н.А. Викторов, С.Н. Гуркова, А.И. Гусев, Т.К. Гар, В.Ф. Миронов. // Металлоорганическая химия. – 1988. – Т. 1. – С. 715 – 716.
55. Чернышева, О.Н. Синтез, свойства и спектры ЯМР (^1H , ^{13}C) функциональных производных 1-адамантилгерманов // О.Н. Чернышева, Т.К. Гар, А.В. Кисин, В.Ф. Миронов // Журнал органической химии. – 1985. – Т. 55 – №10. – С. 2333–2338.
56. Карлов, С.С. Герматраны и их аналоги. Синтез, строение, реакционная способность (обзор) / С.С. Карлов, Г.С. Зайцева // Химия гетероциклических соединений. – 2001. - № 11. – С. 1451–1486.
57. Gar, T.K. ChemInform Abstract: Germatranes. III. Synthesis and (^1H) and (^{13}C) nmr spectra of 1-alkyl(aryl)-2-carbagermatranes / T. K. Gar, N.Yu. Khromova, S.N. Tandura, V.M. Nosova, A.V. Kisin, V.F. Mironov, Zh. Obshch. Khim // ChemInform Abstract. – 1982. – V. 13. – № 3. – P. 112.
58. Wan Y. Synthesis of (dialkylamino)disilanes / Y. Wan, J.G. Verkade // Inorganic Chemistry. – 1993. – V. 32. – P. 341–344.
59. Shutov, P.L. Azametallatranes of group 14 elements. syntheses and X-Ray studies / P.L. Shutov, D.A. Sorokin, S.S. Karlov, K. Harms, Y.F. Oprunenko, A.V. Churakov, M.Y. Antipin, G.S. Zaitseva, J. Lorberth // Organometallics. – 2003. – V. 22. – P. 516–522.

60. Lee, V.Ya. Organogermanium compounds: theory, experiment, and applications. 2 Volumes / Lee, V.Ya. – USA: John Wiley & Sons, Inc, 2023. – 928 p. ISBN: 978-1-119-61352-7.
61. Bassindale, A.R. Four independent structures of a pentacoordinate silicon species at different points on the Berry pseudorotation pathway / A.R. Bassindale, M. Sohail, P.G. Taylor, A.A. Korlyukov, D.E. Arkhipov // *Chemical Communications*. – 2010. – V. 46 (19). – P. 3274–3276.
62. Couzijn, E.P.A. Configurationally rigid pentaorganosilicates / E.P.A. Couzijn, D.W.F. Van den Engel, J.C. Slootweg, F.J.J. Kanter, A.W. Ehlers // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009 – V. 131 (10). – P. 3741–3751.
63. Couzijn, E.P.A. Stereomutation of pentavalent compounds: Validating the berry pseudorotation, redressing Ugi's turnstile rotation, and revealing the two- and three-arm turnstiles / E.P.A. Couzijn, J.C. Slootweg, A.W. Ehlers, K. Lammertsma // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010 – V. 132 (51). – P.18127–18140.
64. Негребецкий, В.В. Динамическая стереохимия гипервалентных соединений кремния, германия и олова, содержащих амидометильные С,О-хелатирующие лиганды / В.В. Негребецкий, Ю.И. Бауков // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 1997. – В. 11. – С. 1912–1934.
65. Негребецкий, В.В. Стереохимическая нежесткость гиперкоординированных комплексов элементов 14-й группы / В.В. Негребецкий, С.Н. Тандура, Ю.И. Бауков // *Успехи химии*. – 2009. – Т. 78. – № 1. – С. 24–55.
66. Николин, А.А. Синтез, свойства и реакционная способность внутримолекулярных комплексов пентакоординированного кремния / А.А. Николин, В.В. Негребецкий // *Успехи химии*. – 2014. – Т. 83. – № 9. – С. 848–883.
67. Негребецкий, В.В. Пента- и гексакоординированные соединения кремния, германия и олова с моноанионными бидентатными С,О-хелатирующими лигандами: внутри- и межмолекулярные взаимодействия, динамическая стереохимия: дис. ...д-ра. хим. наук: 02.00.03 / Негребецкий Вадим Витальевич. – М., 2006. – 400 с.

68. Негребецкий, В.В. Стереохимическая нежесткость гиперкоординированных комплексов элементов 14-й группы / В.В. Негребецкий, С.Н. Тандура, Ю.И. Бауков // *Успехи химии*. – 2009. – Т. 78. – № 1. – С. 24–55.
69. Khan, A. Hypercoordinate compounds of the group 14 elements containing κ -C,N-, C,O-, C,S- and C,P-ligands / A. Khan, D. Foucher. *Coordination Chemistry Reviews*. – 2016. – V. 312. P. 41–66.
70. Glowacki, B. Control of Λ - and Δ -isomerization of the atrane cages in group XIV metallatranes by chiral axial substituents / B. Glowacki, M. Lutter, W. Hiller, K. Jurkschat // *Inorganic Chemistry*. – 2019. – V. 58 (7). – P. 4244–4252.
71. Glowacki, B. Introducing stereogenic centers to group XIV metallatranes / B. Glowacki, M. Lutter, H. Alnasr, R. Seymen, W. Hiller, K. Jurkschat // *Inorganic Chemistry*. – 2017. – V. 56(9). P. 4937–4949.
72. Ignatyev, I.S. DFT study of the hydrolysis reaction in atranes and ocanes: the influence of transannular bonding / I.S. Ignatyev, M. Montejo, O. Rodriguez, G. Pilar, T.A. Kochina, G.J.J. Lopez // *Journal of Molecular Modeling*. – 2016. – V. 22. – №3(1). – P. 1–14.
73. Korlyukov, A.A. ChemInform Abstract: Structural studies of crystals of organic and organoelement compounds using modern quantum chemical calculations within the framework of the density functional theory / A.A. Korlyukov, M.Yu. Antipin // *Chemischer Informationsdienst*. – 2012. – V. 43. – Iss. 44. – P. 105–129.
74. Rappoport, Z. The chemistry of organic germanium, tin and lead compounds: C-Ge C-Sn C-Pb, 2 Volume set / Z. Rappoport (Editor), S. Patai (Founding Editor). – John Wiley & Sons: Chichester, 2002. – 1956 p. ISBN: 978-0-471-49738-7.
75. Ignatyev, I.S. Vibrational spectra and electronic structure of germatranols $(\text{HO})_{4-n}\text{Ge}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{NR}_{3-n}$ ($\text{R} = \text{H}$; $n = 1-3$) with transannular $\text{Ge}\cdots\text{N}$ bonding / I.S. Ignatyev, G.S. Samokhin, T.A. Kochina, V.V. Belyaeva, S.Ya. Khaikin, M. Montejo, J.J. Lopez; M.G. Voronkov // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2013. – V. 747. – P. 62–68.
76. Vereshchagina, Y.A. Mechanism of the hydrolysis reactions of 1-hydroxysilatrane and 1-hydroxygermatrane, 2,2-dihydroxysilocane and 2,2-dihydroxygermocane. /

- Y.A. Vereshchagina, D.V. Chachkov, A.Z. Alimova, E.A. Ishmaeva // Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements. – 2016. – V. 191(3). – P. 496–501.
77. Marin-Luna, M. Theoretical study of the geometrical, energetic and NMR properties of atranes // M. Marin-Luna, I. Alkorta, J. Elguero // Journal of Organometallic Chemistry. – 2015. – V. 794. P. 206–215.
78. Poroikov, V.V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, T.A. Glorizova, A.A. Lagunin, D.S. Druzhilovskiy, A.V. Rudik, L.A. Stolbov, A.V. Dmitriev, O.A. Tarasova, S.M. Ivanov, P. V. Pogodin // Russian Chemical Bulletin – 2019. – V. 68(12). – P. 2143–2154.
79. Korlyukov, A.A. (Amidomethyl)dimethylsilanol hydrohalides: synthesis, crystal and molecular structure and characteristic features of the electronic structure and intra- and intermolecular coordination interactions / A.A. Korlyukov, S.A. Pogozhikh, Yu.E. Ovchinnikov, K.A. Lyssenko, M.Y. Antipin, A.G. Shipov, O.A. Zamyshlyeva, E.P. Kramarova, V.V. Negrebetsky, I.P. Yakovlev, Yu.I. Baukov // Journal of Organometallic Chemistry. – 2006. – V. 691. – P. 3962–3975.
80. Николин, А.А. Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α -амино- и α -гидроксикислот / А.А. Николин, С.И. Крупина, Д.Е. Архипов, Е.П. Крамарова, А.А. Корлюков, А.Н. Шкопоров, А.Г. Шипов, Л.И. Кафарская, Ю.И. Бауков, В.В. Негребецкий // Вестник РГМУ. – 2012. – Т. 6. – С. 70–75.
81. Патент № 2726362 Российская Федерация. Способ получения полилактидов: № 201913619: заявл. 12.11.19: опубл. 13.07.20 / Кочурков А.А., Лахтин В.Г., Шарапов В.А., Стороженко П.А. Бюл. № 20. 13 с.
82. Kouloumpis, A. Germanane monolayer films as antibacterial coatings / A. Kouloumpis, A.V. Chatzikonstantinou, N. Chalmpe, Th. Giouisis, G. Potsi, P. Katapodis, H. Stamatis, D. Gournis, P. Rudolf // ACS Applied Nano Materials. – 2021. – V. 4. – № 3. – P. 2333–2338.

83. Wang, Ch. Synthesis of dialkyl-substituted monofluoroalkenes via palladium-catalyzed cross-coupling of alkyl carbagermatranes / Ch. Wang, Y.-Ch. Liu, M.-Y. Xu, B. Xiao // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23. – P. 4593–4597.
84. Jiang, W.-T. Alkylation-terminated catellani reactions using alkyl carbagermatranes / W.-T. Jiang, M.-Y. Xu, S. Yang, X.-Y. Xie, B. Xiao // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2020. – V. 59(46). – P. 20450–20454.
85. Zaitsev, K.V. Synthesis and structural characterization of low-valent group 14 metal complexes based on aminobisphenol ligands / K.V. Zaitsev, E.A. Kuchuk, A.V. Churakov, M.A. Navasardyan, M. P. Egorov, G.S. Zaitseva, S.S. Karlov // *Inorganica Chimica Acta*. – 2017. – V. 461. – P. 213–220.
86. Romanovs, V. Synthesis and electrochemical study of 1,1'-thienyl-substituted fused bis-germatranes with a core 5c-6e hyperbond / V. Romanovs, J. Spura, V. Jouikov // *Synthesis*. – 2018. – V. 50(18). – P. 3679-3685.
87. Аркания И.И. Медицинские аспекты применения соединений германия и олова / И.И. Аркания, Н.С. Силин, М-М..Х. Алашева, Л.Ю. Климова, А.Е. Шумарин, М.В. Гулян, З.Т. Тагиров // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2023. – №7. – С. 43–48.
88. Hirayama, C. Propagermanium: A nonspecific immune modulator for chronic hepatitis B / C. Hirayama, H. Suzuki, M. Ito, M. Okumura, T. Oda // *Journal of Gastroenterology*. – 2003. – V. 38. – P. 525–532.
89. Akbar, S.M.F. Cellular and molecular mechanisms underlying scope and limitation of ongoing and innovative therapies for treating chronic hepatitis B / S.M.F. Akbar, M. Al Mahtab, O. Yoshida, Y. Hiasa // *Livers*. – 2022. – V. 2. – P. 1-14.
90. Mertens, R. Exploring six-coordinate germanium(IV)-diketonate complexes as anticancer agents / R. Mertens, S. Parkin, S. Awuah // *Inorganica Chim Acta*. – 2020. – V. 503 (1). – P. 119375.
91. Патент № 2104033 Российская Федерация №2001107254/15. Биохимические комплексы германия с высокой терапевтической активностью и широким спектром использования: заявл. 20.01.03: опубл. 27.07.04 / Соловьев Е.В.,

Щербинин В.В., Чернышев Е.А., Котрелев М.В., Павлов К.В., Хромова Н.Ю., Комаленкова Н.Г. – 19 с.

92. Kumano, N. Antitumor effect of the organogermanium compound Ge-132, on the Lewis lung carcinoma in C57BL/6 mice / N. Kumano, T. Ishikawa, S. Koinumaru, T. Kikumoto, S. Suzuki, Y. Nakai // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 1985. – V. 146. – P. 97–104.

93. Suzuki F. Cooperation of lymphokines and macrophages in expression of antitumor activity of carboxy-ethylgermanium sesquioxide (Ge-132) / F. Suzuki, R.R. Brutkiewicz, R.B. Pollard // *Anticancer Research*. – 1986. – V. 6. – P. 177–83.

94. Ляшенко, В. А. Иммуномодулирующие свойства германий органического соединения 1-гидроксигерматранил цитрат / В.А. Ляшенко, С.К. Александер, Л.И. Краснопрошина, С.А. Сходова, А.Д. Исаев // *Био препараты. Профилактика, диагностика, лечение* – 2009. – Т. 1-2. – С. 13–16.

95. Bylikin, S.Yu. O,O-Monochelate complexes of silicon and germanium halides: the derivatives of L- mandelic N,N-dimethylamide / S.Yu. Bylikin, A.G. Shipov, E.P. Kramarova, V.V. Negrebetsky, A.A. Korlyukov, Yu.I. Baukov, M.B. Hursthouse, L. Male, A. Bassindale, P. Taylor / *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2009. – V. 694. – № 2. – P. 244–248.

96. Komissarov, E.A. Chloridobis[(2-oxoazo- can-1-yl)methyl]germanium(IV) trifluoromethane-sulfonate / E.A. Komissarov, A.A. Korlyukov, E.P. Kramarova, S.Yu. Bylikin, V.V. Negrebetsky, Yu.I. Baukov // *Acta Crystallographica*. – 2007. – V. 63. – P. 144–146.

97. Kalashnikova, N.A. Cationic complexes of silicon and germanium with (O,S)-chelate ligands / N.A. Kalashnikova, S.Yu. Bylikin, A.A. Korlyukov, A.G. Shipov, Yu.I. Baukov, P.G. Taylor, A.R. Bassindale // *Dalton Transactions*. – 2012. – V. 41. – P. 12681–12682.

98. Сейфуллина, И.И. Моделирование и синтез новых гомо- и гетерометаллических координационных соединений германия(IV) для создания низкотоксичных препаратов терапевтического действия // И.И. Сейфуллина,

Е.Э. Марцинко, Э.В. Афанасенко // Кристаллография. – 2015. – Т. 20. – №4(56). – С. 6-17.

99. Мурашева, Т.П. Амиды гидроксикислот и родственные соединения как С,О- и О,О-хелатные лиганды в синтезе новых типов пента- и гексакоординированных комплексов кремния и германия: дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03 / Мурашева Татьяна Павловна. – М., 2012. – 138 с.

100. Корлюков, А.А. Влияние межмолекулярных взаимодействий на пространственное и электронное строение координационных соединений кремния, германия и олова: дис. док. хим. наук: 02.00.04. / Корлюков Александр Александрович. – М., 2012. – 413 с.

101. Кадомцева, А.В. Биологически активные координационные соединения германия, синтез и физико-химические свойства / А.В. Кадомцева, Г.М. Мочалов, О.В. Кузина // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – №6. – С. 788-801.

102. Шангин, П.Г. Комплексообразование производных низко- и гиперкоординированного кремния и германия с органическими основаниями Льюиса: дис. ...канд. хим. наук: 1.4.3 / Шангин Павел Германович. – М., 2022. – 237 с.

103. Зайцев К.В. Органические соединения германия, олова, алюминия и титана с управляемой структурой: синтез и свойства: дис. ...док. хим. наук: 02.00.08 / Зайцев Кирилл Владимирович. – М., 2020 – 465 с.

104. Патент № 2104032 Российская Федерация. Способ усиления лечебного эффекта лекарственных средств: С07F 7/30, А61К 31/286 заявл.: 11.03.1997, опуб. 10.02.1998. / Щербинин В.В, Чернышев Е.А.; заявитель ООО «Снежный барс». – 26 с.

105. Baryshok, V.P. Interaction of 1-germatranol hydrate with oxalic acid. Proceedings of Universities / V.P. Baryshok, N.T. Le // Applied Chemistry and Biotechnology. – 2019. – V. 9(4). – P.590–599.

106. Жигачева И.В. Влияние германийорганического соединения на функциональное состояние митохондрий растительного и животного

происхождения / И.В. Жигачева, В.И. Бинюков, Е.М. Миль, И.П. Генерозова, М.М. Расулов. // Научный альманах. – 2015. – Т. 7. – № 9. – С. 955–966.

107. Патент №2553986 Российская Федерация. № 2014111732/04. Герматранол-гидрат, стимулирующий экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы: заявл. 26.03.14; опубл. 20.06.15, бюл. № 17 / Расулов М.М., Стороженко П.А., Снисаренко Т.А., Сусова М.И., Барышок В.П., Воронков М.Г., Подгорбунская Т.А., Федорин А.Ю., Оржековский А.П. – 11 с.

108. Патент №2476436 Российская Федерация, МПК C07F 7/30 A61K 31/28. Комплексные соединения германия с аминокислотами и карбоновыми кислотами: № 2012102525/04: заявл. 25.01.2012: опубл. 27.02.2013 / А.Д. Исаев, Т.О. Манашеров, И.В. Амбросов, С.К. Матело; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «ВДС ФАРМА». – 29 с.

109. Шигарова, А.М. Возможные механизмы влияния герматранола на термоустойчивость проростков пшеницы / А.М. Шигарова, О.И. Грабельных, В.П. Барышок, Г.Б. Боровский // Прикладная биохимия и микробиология. – 2016. – Т. 52. – № 4. – С. 410–415.

110. Патент № 2732883 Российская Федерация. № 2020115810. Применение 1-(герматран-1-ил)-1-оксиэтиламина для угнетения суммарной активности основной (щелочной) фосфолипазы А2 мононуклеаров: заявл. 14.05.20: опубл. 24.09.20, Бюл. № 27 / Расулов Р.М., Барышок В.П., Жигачёва И.В., Стороженко П.А., Расулов М.М., Евстигнеев А.Р., Князева Т.А., Еремин П.С., Никифорова Т.И.; заявитель ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. – 11 с.

111. Патент № 2712441 Российская Федерация. № 2019112926. Способ обогащения чеснока посевного (*Allium sativum* L.) германием: заявл. 26.04.19: опубл. 29.01.20, Бюл. № 4. / Поляков А.В., Алексеева Т.В., Разин А.Ф., Логинова С.В.; заявитель ФГБНУ ФНЦО). – 5 с.

112. Жигачева, И.В. Биологически активные координационные соединения германия, синтез и физико-химические свойства / И.В. Жигачева, В.И. Бинюков, Е.М. Миль, И.П. Генерозова, М.М. Расулов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 6 – С. 788–801.

113. Shucheng, H. Propagermanium, a CCR2 inhibitor, attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by microglia / H. Shucheng, L. Rui, L. Binbin, H. Liangliang, F. Wenxiang, T.Ch. Ruvimbo, Z. Xiaoya, X. Xiaoxing, M. Masaaki, X. Baohui, L. Yunman, F. Weirong // *Neurochemistry International*. – 2019. – V. 125. – P. 99–110.
114. Tao S.H. Hazard assessment of germanium supplements / S.H. Tao, P.M. Bolger // *Regul Toxicol Pharmacol*. – 1997. – V. 25(3). – P. 211–219.
115. Лукевиц, Э.Я. Синтез, нейротропная и противоопухолевая активность ряда герматранов, гермсекквиоксанов и их оловоорганических аналогов / Э.Я. Лукевиц // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1984 – Т. 18. – №2. – С. 154–159.
116. Oh, C. (2010). Antioxidant and radical scavenging activities of ascorbic acid derivatives conjugated with organogermanium / Oh, M. Li, E.H. Kim, J.S. Park, J.C. Lee, S.W. Nam // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2010. – V. 31(12) – P. 3513.
117. Wang, Y.S. Germanium reduces inflammatory damage in mammary glands during lipopolysaccharide-induced mastitis in mice / Y.S. Wang, G.Q. Teng, H. Zhou, C. Dong // *Biological Trace Element Research*. – 2020. – V.198. – P. 617–626.
118. Лукевиц, Э.Я. Биологическая активность соединений германия / Э.Я. Лукевиц, Т.К. Гар, Л.М. Игнатович, В.Ф. Миронов – Рига: Зинатне, 1990. – 191 с. – ISBN 5-7966-0223-3.
119. Менчиков, Л.Г. Биологическая активность органических соединений германия / Л.Г. Менчиков, М.А. Игнатенко. // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2012. – Т. 46 – №11 – С. 3–6.
120. Ле Н.Т.З. Ge-карбоксилирование 1-герматранола: дис. ...канд. хим. наук: 02.00.08 / Ле Ньят Тхюи Занг. – Иркутск, 2014. – 138 с.
121. Zhai, G. Synthesis, characterization and antitumor activity of the germanium-quercetin complex / G. Zhai, W. Zhu, Y. Duan, W. Qu, Z. Yan // *Main Group Metal Chemistry*. – 2012. – V. 35(3-4). – P. 103–109.

122. Dawara, L. Synthesis, characterization, antimicrobial, pesticidal and DNA cleavage activity of germanium(IV) derivatives of 3-(2-methyl-2,3-dihydro-benzthiazo-2-yl)-chromen-2-one and N'-[1-2-oxo-2H-chrome-3yl-ethylidene]-hydrazinecarbodithionic acid benzyl ester ligands / L. Dawara, N. Fahmi, R.V. Singh // *Main Group Metal Chemistry*. – 2012. – V. 34(5-6). – P. 139–146.
123. Dawara, L. Organometallic Compounds of germanium / L. Dawara, N. Fahmi, R.V. Singh // *IV Comprehensive Organometallic Chemistry*. – 2012. – V. 10(4). – P. 92 – 94.
124. Dawara, L. Silicon and germanium complexes in organic synthesis / L. Dawara, N. Fahmi, R.V. Singh // *IV Comprehensive Organometallic Chemistry*. – 2012. – V. 11(4). – P. 469.
125. Миронов, В.Ф. Удобный путь получения С-(тригалогенгермил)карбоновых кислот и их производных / В.Ф. Миронов, А.Е. Феоктистов, Н.А. Викторов // *Журнал органической химии*. – 1986. – V. 56. – №4 – С. 966–967.
126. Студенцов, Е. П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Е.П. Студенцов, С.М. Рамш, Н.Г. Казурова, О.В. Непорожнева, А.В. Гарабаджиу, Т.А. Кочина, М.Г. Воронков, В.А. Кузнецов, Д.В. Криворотов. – СПб.: Научные обзоры, 2013. – Т. 11. – 43 с.
127. Лукевиц, Э.Я. Синтез, нейротропная и противоопухолевая активность ряда герматранов, гермесквioxанов и их оловоорганических аналогов / Э.Я. Лукевиц // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1984. – Т. 18. – №2. – С. 154–159.
128. Патент №2457837 Российская Федерация. МПК А61К 31/205(2006.01), А61К 33/30(2006.01), А61Р 37/00(2006.01), А61Р 43/00(2006.01). Комплекс трис-(2-гидроксиэтил)амина с бис-(2-метилфеноксиацетатом) цинка, повышающий цитокинную активность суммарной триптофанил: заявл. 15.07.2011: опубл. 10.08.2012, бюлл. №22 / Расулов М.М., Зверева М.В., Нурбеков М.К., Адамович С.Н.; заявитель ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук. – 9 с.

129. Патент № 2487878 Российская Федерация. МПК C07F 7/30(2006.01), A61K 31/28(2006.01), A61P 31/22(2006.01), A61P 37/04(2006.01). Комплексные соединения германия, способы их получения и лекарственные средства: заявл. 01.11.12: опубл. 25.11.13 / Исаев А.Д., Амбросов И.В., Манашеров Т.О., Матело С.К.; заявитель ООО «ВДС ФАРМА». – 39 с.
130. Адамович, С.Н. Атраны и ионные комплексы в дизайне биологически активных соединений: дис. кан. хим. наук: 02.00.08 / Адамович Сергей Николаевич. – Иркутск, 2014. – 272 с.
131. Барышок, В.П. Взаимодействие гидрата 1-герматранола с карбоновыми кислотами / В.П. Барышок, Н.Т.З. Ле // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 85. – № 12. – С. 2016–2021.
132. Кудрин, А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. / А.В. Кудрин, О.А. Громова. – Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 543 с.
133. Sheldrick, G.M. A short history of *SHELX* / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. - 2008. - V. 64. - №1. - P 112-122.
134. Dolomanov, O.V. *OLEX2*: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard and H. Puschmann // Journal of Applied Crystallography. - 2009. - V. 42. - P 339-341.
135. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry III. The Role of Exact Exchange / A.D. Becke // Journal of Chemical Physics. - 1993. - V. 98. - P. 5648-5652.
136. Chengteh, L. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / L. Chengteh, Y. Weitao, and G.P. Robert // Physical Review B 50th Anniversary Milestones. - 1988. - V. 37. - №2. - P 785-789.
137. David E.W. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon / E.W. David, T.H. Dunning Jr // The Journal of Chemical Physics. - 1993. - V. 98. - №2. - P 1358–1371.
138. Zhao, Y. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions / Y.

A. Zhao, D.G. Truhlar // *The Journal of Chemical Physics*. - 2006. – V. 125. - №19. - 194101.

139. Тен, Г.Н. Расчёт и интерпретация колебательных спектров незаряженных конформеров метионина и N-ормилметионина в ангармоническом приближении / Г.Н. Тен, Н.Е. Щербакова, В.И. Баранов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – №8 (часть 1). – С. 34–39.

140. Jenna, L.M. Electronic Structure Modeling of Metal-Organic Frameworks / L.M. Jenna, M.M. Austin, N.L. Khoa, H.H. Christopher // *Chemical Reviews (American Chemical Society)*. – 2020. – V. 120. – №16. – P 8641–8715.

141. Jeng-Da C. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections / C. Jeng-Da and Head-Gordon Martin Long-range // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2008. – V. 10. – №44. – P 6615–6620.

142. Ignatyev, I.S., Manuel M. An assessment of DFT methods for predicting the thermochemistry of ion-molecule reactions of group 14 elements (Si, Ge, Sn). / I.S. Ignatyev, M. Manuel // *Journal of Molecular Modeling*. – 2013. – V. 19. – P 5439–5444.

143. Spackman, P.R. CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals / P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon, S.K. Wolff, D.J. Grimwood, D. Jayatilaka, M.A. Spackman // *Journal of Applied Crystallography*. – 2021. – V. 54. – №3. – P 1006–1011.

144. Akmaljon, T. Hirshfeld Surface Analysis and Energy Framework for Crystals of Quinazoline Methylidene Bridged Compounds / T. Akmaljon, Z. Sherzod, E. Ulli, W. Ruimin, K. Irmgard, V. Valentina, T. Kambarali and T. Bakhodir // *Proceedings*. – 2020. – V. 62. – №1. – P 1–9.

145. Tarahhomi, A. Hirshfeld surface analysis of new phosphoramidates / A. Tarahhomi, M. Pourayoubi, J.A. Golen, P. Zargaran, B. Elahi, A.L. Rheingold, M.A. Leyva Ramírez, T. Mancilla Percino // *Acta Crystallographica Section B Structural Science Crystal Engineering and Materials*. – 2013. – V. 69. – P 260–270.

146. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, & V. Zoete // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7. – P 1–13.
147. Lagunin, A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics*. – 2000. – V. 16. – №8. – P 747–748.
148. Poroikov, V.V. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations / V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, T.A. Glorizova, A.A. Lagunin, D.S. Druzhilovskiy, A.V. Rudik, L.A. Stolbov, A.V. Dmitriev, O.A. Tarasova, S.M. Ivanov, & P.V. Pogodin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2020. – V. 68. – P 2143–2154.
149. Тихов, М.С. Модифицированный метод оценивания Рида и Менча зависимости доза-эффект / М.С. Тихов, К.Н. Шкилева // *Вестник Тверского государственного университета. Серия: прикладная математика*. – 2019. – №4. – С 5–26.
150. Воронков, М. Г. Атраны – новое поколение биологически активных веществ, используемых в медицине и сельском хозяйстве / М. Г. Воронков, В. П. Барышок // *Вестник Российской академии наук*. – 2010. – Т. 80. – №11. – С. 985–992.
151. Тандура, С.Н. Молекулярное и электронное строение соединений гипервалентного кремния и германия: автореф. дис. ...д-ра хим. наук: 02.00.08 / Тандура Станислав Николаевич. – Иркутск, 1991. – 43 с.
152. Eujen, R. The structures of 1-chlorogermatrane and of 1-fluorogermatrane, revisited. / R. Eujen, E. Petrauskas, A. Roth, D.J. Brauer // *Journal of Organometallic Chemistr.* – 2000. – V. 613. – P. 86–92.
153. Lukevics, E. Comparative study of the biological activity of organosilicon and organogermanium compounds / E. Lukevics, L. Ignaovich. // *Applied Organometallic Chemistry*. – 1992. – V. 6 – № 2. – P. 113–126.
154. Пестунович, В.А. К вопросу о комплексообразовании между с-шпатами и тетра-цианэтиленом / В.А. Пестунович, Б.З. Штеренберг, С.Н. Тандура, В.П.

Барышок, М.Г. Воронков, Н.В. Алексеев, Н.Ю. Хромова, Т.К. Гар // Известия АН СССР, Сер. хим. – 1980. – С. 2179.

155. Singh, R. Derivatization of 3-aminopropylsilatrane to introduce azomethine linkage in the axial chain: synthesis, characterization and structural studies / R. Singh, R. Mutneja, V. Kaur, J. Wagler, E. Kroke // Journal of Organometallic Chemistr. – 2013. – V. 724. – P. 186–191.

156. Singh, G. Carbofunctional silatrane possessing imidazole moiety: synthesis, characterization, and antibacterial studies / G. Singh, S. Girdhar, R.P. Sharma, P. Starynowicz, B. Singh // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2014. – V.189(11). – P. 1732–1745.

157. Воронков, М.Г. Силатраны / М.Г. Воронков, Дьяков В.М. — Новосибирск: Наука, 1978. – 208 с.

158. Pajouhesh, H. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs / H. Pajouhesh, G.R. Lenz // Neurotherapeutics. – 2005. – V. 2. – P. 541–553.

159. Барышок, В.П. 1-Герматранол-гидрат - активатор триптофанил-тРНК-синтетазы / В.П. Барышок, К.А. Абзаева, М.М. Расулов, Т.А. Подгорбунская / Изв вузов. Прикл. химия и биотехнология. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 153–158.

160. Bazhan, S. Immunogenicity and protective efficacy of influenza a dna vaccines encoding artificial antigens based on conservative hemagglutinin stem region and M2 protein in mice. / S. Bazhan, D. Antonets, E. Starostina, T. Ilyicheva, O. Kaplina, V. Marchenko, A. Durymanov, S. Oreshkova, L. Karpenko // Vaccines. – 2020. – V. 8. – P. 448.

161. Wu, W. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza a virus (IAV) entry / W. Wu, R. Li, X. Li, J. He, S. Jiang, S. Liu, J. Yang, // Viruses. – 2016. – V. 8. – P. 6.

162. Lee, S.M. Synthesis, characterization and biological studies of diorganotin(IV) complexes with tris[(hydroxymethyl)aminomethane] Schiff bases/ S.M. Lee, K.S. Sim, K.M. Lo / Inorganica Chimica Acta. – 2015. – V. 429. – P. 195–208.

163. Varga, G. Reduced mucosal side-effects of acetylsalicylic acid after conjugation with tris-hydroxymethyl-aminomethane. Synthesis and biological evaluation of a new

anti-inflammatory compound / G. Varga, N. Lajko, M. Ugocsai, D. Erces, G. Horvath, G. Toth, M. Boros, M. Ghyczy // *European Journal of Pharmacology*. – 2016. – V. 781. – P. 181–189.

164. Bhattacharya A., Chattopadhyay B., Chakraborty S. et al. // Tris(hydroxymethyl) aminomethane salt of ramipril: Synthesis, structural characterization from X-ray powder diffraction and stability studies/ Bhattacharya A., Chattopadhyay B., Chakraborty S., B.N. Roy, G.P. Singh, H.M. Godbole, U.B. Rananaware, A.K. Mukherje // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2012. – V. 70. – P. 280–287.

165. Kondratenko, Y.A. Synthesis, structure and properties of tris(hydroxymethyl)aminomethane complexes with biogenic metal salts / Y.A. Kondratenko, A.A. Nikonorova, A.A. Zolotarev, M.Y. Arsent'ev, G.G. Nyanikova, V.L. Ugolkov, E.I. Sysoev, T.A. Kochina // *Inorganica Chimica Acta*. – 2022. – V. 530. – P. 120705.

166. Кудрин, А.В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии / А.В.Кудрин, О.А. Громова. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 543 с.

167. Milenkovic, D. Vibrational and hirshfeld surface analyses, quantum chemical calculations, and molecular docking studies of coumarin derivative 3-(1-m-toluidinoethylidene)-chromane-2,4-dione and its corresponding palladium(II) complex / D. Milenkovic, E. Avdovic, D. Dimic, S. Sudha, D. Ramarajan, Z. Milanovic, S. Trifunovic, Z. S. Markovic // *Journal of Molecular Structure*. – 2020. – V. 1209 – P. 127935.

168. Abdelmoulahi, H. Structural study and vibrational analyses of the monomeric, dimeric, trimeric and tetrameric species of acetamide by using the FT-IR and Raman spectra, DFT calculations and SQM methodology / H. Abdelmoulahi, H. Ghalla, S.A. Brandan, S. Nasr // *Journal of Materials and Environmental Science*. – 2015. – V. 6. – P. 3094–3109.

169. Brandan, S.A. A new vibrational study of acetazolamide compound based on normal coordinate analysis and DFT calculations / S.A. Brandan, E. Eroglu, A.E.

- Ledesma, O. Oltulu, O.B. Yalcinkaya // *Journal of Molecular Structure*. – 2011. – V. 993. – P. 225–231.
170. Kong, J.J. Efficient computation of the dispersion interaction with density-functional theory / J.J. Kong, Z. Gan, E. Proynov, M. Freindorf, T.R. Furlani // *Physical Review*. – 2009. – V. 79. P. 042510.
171. Hobza, P. The calculation of intermolecular interaction energies / P. Hobza // *Annual Reports on the Progress of Chemistry*. – 2011. – V. 107. – P. 148-168.
172. Thanthiriwatte K.S. Assessment of the Performance of DFT and DFT-D Methods for Describing Distance Dependence of Hydrogen-Bonded Interactions / K.S. Thanthiriwatte, E.G. Hohenstein, L.A. Burns, C.D. Sherrill // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2011. – V. 7. – №1. – P 88–96.
173. Zhi-Yong, Z. Hydrogen bonded dimers of small alkyl substituted amides: Structures, energetics, and spectral analyses based on density functional theory calculations / Z. Zhi-Yong, W. Yi-Siang, D.C. Sheng // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2017. – V. 1113. – №1. – 1–7.
174. Hsing-Hsiang, H. A Minimum Quantum Chemistry CCSD(T)/CBS Data Set of Dimeric Interaction Energies for Small Organic Functional Groups: Heterodimers / H. Hsing-Hsiang, W. Yi-Siang, and D.C. Sheng // *American Chemical Society Omega*. – 2022. – V. 7. – №23. – P 20059–20080.
175. Tran, F. Rungs 1 to 4 of DFT Jacob's ladder: Extensive test on the lattice constant, bulk modulus, and cohesive energy of solids / F. Tran, J. Stelzl, P. Blaha // *The Journal of Chemical Physics*. – 2016. – V. 144. - №20. – P. 204120.
176. Dunning, T.H. A road map for the calculation of molecular binding energies / T.H. Dunning // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2000. – V. 104. – №40. – P 9062–9080.
177. Ilyushin, V.V. Millimeter wave spectrum of glycine / V.V. Ilyushin, E.A. Alekseev, S.F. Dyubko, R.A. Motiyenko, F.J. Lovas // *Journal of Molecular Spectroscopy*. – 2005. – V. 231. – №1. – P 15– 22.

178. Katharina, G. Multiple helium tagging and OH vibrational spectroscopy of cold protonated glycine ions / G. Katharina, D. Franziska, M. Tim, O. Milan, E. Eric, W. Roland // *Journal of Molecular Spectroscopy*. – 2021. – V. 379. – P 111479.
179. Suenram, R.D. Millimeter wave spectrum of glycine. A new conformer / R.D. Suenram and F.J. Lovas // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – V. 102. – №24. – P 7180–7184.
180. Schafer, L. Theory versus experiment: the case of glycine / L. Schafer, H.L. Sellers, F.J. Lovas and R.D. Suenram // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – V. 102. – №21. – P 6566–6568.
181. Iijima, K. Main conformer of gaseous glycine: molecular structure and rotational barrier from electron diffraction data and rotational constants / K. Iijima, K. Tanaka, S. Onuma // *Journal of Molecular Structure*. – 1991. – V. 246. – №3-4. – P 257– 266.
182. Giacomo, M. Coupled Cluster Semiclassical Estimates of Experimental Reaction Rates: The Interconversion of Glycine Conformer VI_p to I_p / M. Giacomo, C. Luca and A. Chiara // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2023. – V. 14. – №44. – P 9996– 10002.
183. McGlone, S.J. Molecular structure of a conformer of glycine by microwave spectroscopy / S.J. McGlone, P.S. Elmes, R.D. Brown, P.D. Godfrey // *Journal of Molecular Structure*. – 1999. – №2. – P. 225–238.
184. Reva, I.D. The rotamerization of conformers of glycine isolated in inert gas matrices. An infrared spectroscopic study / I.D. Reva, A.M. Plokhotnichenko, S.G. Stepanian, A.Yu. Ivanov, E.D. Radchenko, G.G. Sheina, Yu.P. Blagoi // *Chemical Physics Letters*. – 1995. – V. 232. – P. 141 – 148.
185. Csaszar, A.G. Conformers of gaseous glycine / A.G. Csaszar // *Journal of the American Chemical Society*. – 1992. – V.114 – P. 9568-9575.
186. Kiani, F. Determination of acidic dissociation constants of glycine, valine, phenylalanine, glycylvaline, and glycylphenylalanine in water using ab initio methods / F. Kiani, A.A. Rostami, S. Sharifi, A. Bahadori, M.J. Chaichi // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2010. – V. 55. – P. 2732–2740.

187. Gottlieb, H.E. NMR Chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities / H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman // *Journal of Organic Chemistry*. – 1997. – V. 62(21). – P. 7512–7515.
188. Патент № 2626954 Российская Федерация. № 2015148495. МПК C07F 7/30(2006.01), A61K 31/28(2006.01), A61K 31/555(2006.01). Комплексные соединения германия с аминокислотами и липоевой кислотой: заявл. 11.11.15: опубл. 02.08.17, бюл. № 22. / Исаев А.Д., Амбросов И.В., Манашеров Т.О., Матело С.К.; заявитель: ООО «ВДС ФАРМА». – 18 с.
189. Ignatyev, I.S. Interaction of simple amino acids (glycine, α -alanine, β -alanine and L-valine) with germatranol hydrate / I.S. Ignatyev, D.V. Lezov, Y.A. Kondratenko, T.A. Kochina // *Journal of Molecular Structure*. – 2022. – V. 1253. – P. 132245.
190. Патент. № 2108096 Российская Федерация. № 95110653/14, МПК А 61 К31/28, А 61К 37/04. Средство, стимулирующее в эксперименте синтез иммуноглобулинов: заявл. 26.06.1995: опубл.10.04.1998 / Миронов В.Ф., Чернышев Е.А., Малочкин В.В., Мартынов А.И., Куликов Г.А. – 10 с.
191. Nagayama K. The use of cross-sections and of projections in two-dimensional NMR spectroscopy / K. Nagayama, P. Bachmann, K. Wuthrich, R.R Ernst // *Journal of Magnetic Resonance*. – 1969. – V. 31(1). – P. 133–148.
192. Haasnoot C.A.G. The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities—I / C.A.G. Haasnoot, F.A.A.M. de Leeuw, C. Altona // *Tetrahedron*. – 1980. – V. 36(19). – P. 2783–2792.
193. Selivanov, S.I. Usage of relative differences of experimental and calculated vicinal constants $^3J_{\text{HH}}$ for conformational analysis of rigid molecules in liquid // Selivanov S.I. // *Applied Magnetic Resonance*. – 2018. – Vol. 49(6). – P. 563–578.
194. Aue, W.P. Two-dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance / W.P. Aue, E. Bartholdi, R.R. Ernst // *The Journal of Chemical Physics*. – 1976. – V. 64(5). P. 2229–2246.

195. Andersen, N.H. Quantitative small molecule NOESY. A practical guide for derivation of cross-relaxation rates and internuclear distances / N.H. Andersen, H.L. Eaton, X. Lai // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 1989. – V. 27(6). – P. 515–528.
196. Burstein, D. Stimulated echoes: description, applications, practical hints / D. Burstein // *Concepts in Magnetic Resonance*. – 1996. – V. 8(4). – P. 269–278.
197. Vögeli, B. The nuclear Overhauser effect from a quantitative perspective / B. Vögeli // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. – 2014. – V. 78. – P. 1 – 46.
198. Bax, Ad. Proton and carbon-13 assignments from sensitivity-enhanced detection of heteronuclear multiple-bond connectivity by 2D multiple quantum NMR / Ad. Bax, M.F. Summers // *Journal of the American Chemical Society*. – 1986. – V. 108. – №8. – P 2093–2094.
199. Bax, Ad. Correlation of proton and nitrogen-15 chemical shifts by multiple quantum NMR / Ad. Bax, R.H. Griffey, B.L. Hawkins // *Journal of Magnetic Resonance*. – 1983. – V. 55. – №2. – P 301– 315.
200. Macura, S. Two-dimensional chemical exchange and cross-relaxation spectroscopy of coupled nuclear spins / S. Macura, Y. Huang, D. Suter, R.R. Ernst // *Journal of Magnetic Resonance*. – 1981. – V. 43. – №2. – P 259– 281.

Приложение. Таблицы

Таблица П1 - Экспериментальные и теоретические (квантово-химический метод/базисный набор - V3LYP/ 6-31+G(d)) результаты ИК-спектроскопии соединения **10**

Экспериментальные данные, см ⁻¹	Расчитанные данные, см ⁻¹ (интенсивность км-моль ⁻¹)		Форма колебания*
	Изомер 10a	Изомер 10б	
3476 ср.	3559(7)	3583(33)	νNH ₂
3352 ср.	3483(1)	3500(13)	
3251 ср.	3142(31)	3145(33)	νCH ₂
3178 с.	3141(32)	3138(28)	
3056 сл.	3136(10)	3115(35)	
3008 сл.	3121(3)	3134(10)	νCH ₂
2973 ср.	3105(42)	3091(73)	νCH ₂
2939 ср.	3104(48)	3080(81)	νCH ₂
	3102(53)	3078(69)	
	3084(76)	3072(14)	
-	3081(15)	3071(87)	
-	3079(13)	3059(32)	
2887 с.	3076(11)	3087(27)	
2829 ср.	3042(67)	3021(98)	
2719 сл.	3039(69)	3008(105)	-
	3037(98)	2996(123)	
	-	-	
2615 сл.	-	-	-
2526 сл.	-	-	-
2413 сл.	-	-	-
2267 сл.	-	-	-
2214 оч. сл.	-	-	-
2124 оч. сл.	-	-	-
1610 с.	-	-	δH ₂ O
1589 с. пл.	1715(767)	1717(858)	νC=O
1518 с.	1693(28)	-	δNH ₂
1505 с.	-	1672(41)	δCH ₂
1486 ср. пл.	1547(1)	1547(1)	
	1460 ср.	1545(4)	1536(1)
1544(6)		1535(2)	

	1522(7)	1531(15)	
	1520(16)	1517(18)	
	1518(10)	1511(4)	
	1487(50)	1481(9)	
1444 ср.	1429(3)	1425(5)	ρCH_2
	1427(3)	1419(8)	
-	1414(13)	1412(25)	-
	1410(5)	1406(5)	
-	1399(4)	1396(2)	
-	1396(4)	1392(1)	
1412 с.	1404(1)	1404(78)	$\rho\text{NH}_2-\text{CH}_2$
	1402(85)		$\rho\text{CH}_2-\text{NH}_2$
1381 пл.	-	1342(105)	$\rho\text{CH}_2-\text{NH}_2$
	-	1329(325)	$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
-	1309(14)	1314(37)	ρCH_2
-	1302(24)	1302(16)	$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
-	1301(21)	1295(20)	
-	1275(1)	1276(0)	
-	1271(4)	1271(4)	
-	1264(63)	1264(1)	
1333 с.	1252(510)	-	
1313 пл.	1207(3)	1206(1)	$\rho\text{NH}_2-\text{CH}_2$
1281 оч. сл.	1190(2)	1189(2)	ρCH_2
	1188(1)	1183(3)	
1272 сл.	1138(20)	1124(180)	$\rho\text{CH}_2-\text{NH}_2$
1163 оч. сл.	1123(175)	1102(65)	ρCH_2
1133 сл.	-	1090(153)	νNC
	1095(248)	1096(92)	νCO
	1087(145)	1090(153)	
	1086(146)	1088(105)	ωCH_2
1065 ср.	1059(16)	1065(27)	
	1058(17)	1061(69)	
1028 ср.	-	1046(301)	NNC
	1031(167)	1024(152)	$\nu\text{C}-\text{C}$
	937(31)	940(27)	-
-	962(167)	932(26)	δCCN
934 ср.	931 (5)	952(17)	$\omega\text{NH}_2(\text{CH}_2)$

907 с.	916(152)	904(147)	νGeO
892 с.	905(210)	926(72)	δNCC
	886(6)	888(2)	ωCH_2
-	884(4)	870(10)	-
	762(0)	765(3)	
736 сл. пл.	720(84)	735(65)	δCCN
696 ср.	682(177)	636(130)	δGeOC
680 с.	681(180)	629(173)	δOCC
636 с.	635(87)	610(86)	
-	611(4)	598(65)	
610 ср.	608(3)	593(22)	ρNH_2
594 ср.	564(5)	573(42)	
502 ср.	552(55)	573(42)	δCNC
463 пл.	518(23)	540(23)	$\delta\text{NC}_3(\text{Ge..N})$
	454(6)	506(26)	
-	428(4)	449(3)	δNC_3
-	425(5)	438(20)	
-	375(200)	412(72)	

* ν – валентное колебание, δ – деформационное колебание, ρ – плоскостное деформационное (маятниковое) колебание, ω - внеплоскостное деформационное (вверное) колебание, с. – полоса сильной интенсивности, ср. – полоса средней интенсивности, сл.- полоса низкой интенсивности, пл. – плечо полосы

Таблица П2 - Экспериментальные и теоретические (квантово-химический метод/базисный набор - V3LYP/ 6-31+G(d)) результаты ИК-спектроскопии соединения **11**

Экспериментальные данные, см^{-1}	Расчетные данные, см^{-1} (интенсивность $\text{км}\cdot\text{моль}^{-1}$)		Форма колебания*
	Изомер 11a	Изомер 11b	
3435 ср.	3548(5)	3580(30)	νNH_2
3340 сл. пл.	3467(1)	3498(10)	
3288 оч. сл.	3143(30)	3148(20)	νCH_2
	3140(30)	3143(34)	
	3138(33)	3137(27)	νCH_3
	3135(11)	3111(36)	νCH_2
	3133(44)	3131(25)	νCH_3
	3116(10)	3079(55)	νCH
3085 ср.	3106(39)	3091(75)	νCH_2
	3105(49)	3079(46)	
	3102(51)	3077(77)	
	3082(75)	3070(80)	

2970 ср.	3079(21)	3069(22)	
	3078(13)	3055(38)	
2917 ср.	3053(32)	3060(29)	νCH_3
2832 ср.	3042(65)	3020(101)	νCH_2
	3041(80)	3008(106)	
	3037(88)	2992(120)	
2725 сл.	-	-	-
2600 сл.	-	-	-
2501 сл.	-	-	-
2293 оч. сл.	-	-	-
	-	-	-
2250 оч. сл.	-	-	-
2116 сл.	-	-	-
2031 оч. сл.	-	-	-
1951 оч. сл.	-	-	-
1621 с.	-	-	$\delta\text{H}_2\text{O}$
1589 с.	1708 (718)	1712(825)	$\nu\text{C}=\text{O}$
1520 сл.	1683 (63)		δNH_2
1509 оч. сл.		1674(36)	
1479 сл.	1550 (1)	1547(1)	δCH_2
	1547 (4)	1540(7)	
	1546 (5)	1531(8)	
	1522 (10)	1530(3)	
	1521 (14)	1517(17)	
	1520(13)	1512(4)	
1455 с.	1507 (9)	1516(4)	δCH_3
	1415(20)	1507(12)	
1413 с.	1449 (30)	1422(4)	
	1430 (4)	1419(28)	δCH_3
	1417(14)	1415(31)	ρCH_2
	1415(20)	1408(2)	δCH_3
	1409 (5)	1399(4)	ρCH_2
	1400 (1)	1395(2)	
-	1398 (1)	1382(23)	-
1362 с.	1375(88)	1330(236)	ρNCH
	-	1358(231)	$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
1191 ср.	1308(14)	1319(22)	ρCH_2
	1303 (23)	1302(9)	
	1303(23)	1298(20)	
	1285(102)	1285(28)	ρNCH

	1275(2)	1276(7)	ρCH_2
	1272(2)	1272(5)	
	1264(7)	1265(1)	
1278 с.	1247(488)		$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
-	1190 (2)	1191(2)	ρCH_2
-	1191 (2)	1185(4)	
-	1123(165)	1125(178)	
1237 сл.	1150(25)	1152(39)	ρHCC
1150 оч. сл.	1100(56)	1104(59)	ρCH_2
1111 с.	1094(238)	1095(112)	νCO
	1088(155)	1088(123)	
	1085(147)	1078(123)	
1076 с.	1031(97)	1056(50)	$\rho\text{NH}_2\text{-HCMe}$
	1029(95)	1044(12)	
1026 ср.	942(42)	1066(26)	ρCH_2
	938(31)	1062(95)	
	937(32)	1024(143)	
934 ср.	933(185)	938(20)	νNC
	910(133)	942(27)	δCCN
-	886(8)	929(44)	$w\text{CH}_2$
850 пл.	884(7)	906(91)	
880 ср.	883(133)	875(48)	νGeO
773 сл.	767(9)	760(280)	νCC
	765(1)	764(5)	$w\text{CH}_2$
	713(52)	760(28)	δCCC
-	685(176)	687(40)	δGeOC
693 ср.	680(180)	638(129)	νGeO
	635(85)	623(153)	
638 с.	612(4)	610(103)	δCCO
-	610(3)	594(45)	
-	555(30)	580(30)	
-	549(40)	573(38)	
593 ср.	455(6)	565(51)	δOGeO
539 ср.	428(4)	539(25)	δGeOC
485 сл.	427(3)	451(0)	$\delta\text{NC}_3(\text{Ge..N})$
413 сл.	412(72)	439(6)	δNC_3
	-	365(151)	

* ν – валентное колебание, δ – деформационное колебание, ρ – плоскостное деформационное (маятниковое) колебание, w - внеплоскостное деформационное (верное) колебание, с. – полоса сильной интенсивности, ср. – полоса средней интенсивности, сл.-полоса низкой интенсивности, пл. – плечо полосы

Таблица ПЗ - Экспериментальные и теоретические (квантово-химический метод/базисный набор - B3LYP/ 6-31+G(d)) результаты ИК-спектроскопии соединения **12**

Экспериментальные данные, см ⁻¹	Расчетные данные, см ⁻¹ (интенсивность км-моль ⁻¹)	Форма колебания*
3475 с.	3555(13)	νNH_2
3358 ср. с.	3472(9)	
3255 ср. с.	3152(6)	νCH_2
2979 ср. с.	3139(35)	νCH_2
	3138(36)	
	3133(9)	
	3107(43)	
	3104(47)	
	3100(53)	
	3082(27)	νCH_2
	3080(90)	νCH_2
	3078(55)	νCH_2
2951 ср.	3076(15)	νCH_2
	3046(71)	
	3038(76)	
	3033(85)	
2951 ср.	3013(45)	
2886 ср.	2986(140)	νCH_2
-	-	
2640 сл.	-	-
2210 сл.	-	-
1665 ср.	-	$\delta\text{H}_2\text{O}$
1632 сл.	-	
1577 с.	1694 (760)	$\nu\text{C=O}$
1506 ср.	1677 (80)	δNH_2
1485 ср.	1551 (2)	δCH_2
	1546(3)	
-	1544 (4)	-
- 1459 ср. с.	1527 (7)	$\delta\text{CH}_2(\text{N})$
	1523 (11)	-
	-	
	1522(9)	
	1519 (11)	
1501 (46)	$\delta\text{CH}_2(\text{C=O})$	
1413 сл.	1432 (64)	$\rho\text{CH}_2(\text{N})$
	1431 (3)	

1402 ср.	1427 (4)	ρCH_2
	1415 (19)	
-	1409(4)	
-	1399(0)	-
-	1396(3)	-
1388 с.	1393 (154)	$\rho\text{CH}_2 - \text{CH}_2$
-	1337(52)	$\rho\text{CH}_2 - \text{CH}_2$
-	1307(12)	ρCH_2
1373 сл. пл.	1303 (23)	
	1301 (35)	
	1297 (368)	$\rho\text{CH}_2 - \text{CH}_2$
1332 ср.	1274 (1)	ρCH_2
	1272(1)	
	1313 (19)	
	1266 (173)	$\rho\text{CH}_2 - \text{CH}_2$
1292 ср.	1261(69)	ρCH_2
	1190 (1)	ρCH_2
1280 ср. пл.	1155 (56)	$\rho\text{CH}_2 - \text{CH}_2$
1272 ср.	1121 (185)	νCO
-	1096(247)	-
1258 ср	1093(150)	νCN
	-	-
	1089(145)	νCO
	1082(159)	
-	-	-
1242 сл. пл.	1062(17)	$\rho\text{NH}_2 - \text{CH}_2$
	1062(19)	ρCH_2
	1060(13)	νCN
1156 ср.	1032 (166)	
1139 сл. пл.	989 (52)	$\nu\text{CO (Ge)}$
1103 ср. с.	951(93)	$\rho\text{NH}_2 - \text{CH}_2$
1074 ср. пл.	940(27)	ρCH_2
-	937(6)	
1065 с.	910 (147)	νCN
1041 сл.	888(77)	νCC
1027 ср.	886(5)	νCC
	885(14)	
991 ср.	871(148)	νCC
735 сл. пл.	764(0)	νCC
	752(15)	νCC
677 с.	684(170)	νGeO
	674(185)	
635 с.	633(81)	

613 ср.	624(33)	$\delta\text{OC}=\text{O}$
-	608(3)	δCCO
-	607(5)	
593 ср.	551(57)	δNC_3
-	475(13)	δOCC
419 сл.	452(12)	$\delta\text{NC}_3 (\text{Ge}\dots\text{N})$
399 ср.	433(25)	δCCN
	428(27)	δCCC
	425(5)	δNC_3

* ν – валентное колебание, δ – деформационное колебание, ρ – плоскостное деформационное (маятниковое) колебание, ω - внеплоскостное деформационное (вверное) колебание, с. – полоса сильной интенсивности, ср. – полоса средней интенсивности, сл.-полоса низкой интенсивности, пл. – плечо полосы

Таблица П4 - Экспериментальные и теоретические (квантово-химический метод/базисный набор - B3LYP/ 6-31+G(d)) результаты ИК-спектроскопии соединения **13**

Экспериментальные данные, см ⁻¹	Расчетные данные, см ⁻¹ (интенсивность км-моль ⁻¹)		Форма колебания*
	Изомер 13a	Изомер 13b	
3477 с.	3551(4)	3577(32)	νNH_2
3356 ср.	3475(0)	3497(10)	
-	3140(32)	3144(35)	νCH_2
-	3137(35)	3139(26)	
-	3133(9)	3128(47)	
3260 ср.	3109(63)	3112(38)	νCH_3
-	3108(52)	3110(99)	
-	3101(42)	3105(16)	νCH_2
-	3102(120)	3099(57)	
-	3100(56)	3090(84)	
-	3098(56)	3080(50)	
2979 ср.	3080(86)	3076(97)	
-	3096(5)	3070(28)	νCH_3
2958 с.	3076(16)	3069(19)	νCH_2
-	3075(13)	3068(84)	
-	3051(38)	3055(17)	νCH
-	3038(29)	3047(41)	νCH_3
-	3035(84)	3038(46)	νCH_2
-	3034(49)	3018(101)	νCH_3
2894 сл. пл.	3032(88)	3008(108)	νCH_2
2887 с.	2997(72)	2988(122)	νCH
2626 ср.	-	-	-
2216 сл.	-	-	-

2119 сл.	-	-	-
1611 ср.	-	-	$\delta\text{H}_2\text{O}$
1584 с.	1708 (514)	1716(790)	$\nu\text{C}=\text{O}$
1510 с.	1694 (143)	-	δNH_2
1487 оч. сл. пл.	-	1672(39)	
1472 оч. сл.	1548(0)	1544 (1)	δCH_2
	1544(4)	1535 (12)	
	1529 (22)	1528 (1)	
1458 ср.	1522 (13)	1522 (20)	δCH_3
	1516 (11)	1518 (12)	δCH_2
	1516 (10)	1515 (18)	δCH_3
	1513 (3)	1507 (6)	
	1503 (2)	1499 (1)	δCH_2
	1438 (11)	1446 (9)	δCH_3
1418 сл.	1426 (3)	1427 (5)	δCH_2
	1416 (4)	1425 (5)	
-	1420 (7)	1420 (5)	δCH_3
	1414 (15)	1414 (22)	
1396 ср. с.	1408 (1)	1406 (2)	ρCH_2
	1398 (1)	1386 (2)	
	1396 (1)	1402 (19)	ρHCC
1371 сл.	1351 (8)	1398 (4)	ρCH_2
1353 сл.	1311 (75)	1392 (2)	
	1307 (17)	1388 (66)	
1330 ср. с.	1341 (398)	1333 (168)	$\nu\text{CO}(\text{Ge})$
-	1303 (23)	1320 (193)	$w\text{CH}_2$
1363 сл.	1301 (24)	1316 (97)	ρCH_2
1295 оч. сл.	1274 (1)	1301 (13)	ρCH_2
1272 ср.	1271 (1)	1296 (19)	
1256 оч. сл.	1263 (1)	1300 (75)	
1239 оч. сл.	1240(43)	1259(20)	ρNH_2
1191 оч. сл.	1192(9)	1197(12)	$\nu\text{C}-\text{C}_2$
1179 оч. сл.	1190(2)	1189(1)	ρCH_2
1164 оч. сл.	1189(2)	1184 (5)	
1138 ср.	1132 (113)	1108 (203)	ρHCC
	1121(208)	1102(76)	ρCH_2
1138 сл.	1192(9)	1197(12)	$\nu\text{C}-\text{C}_2$
	1190(2)	1189(1)	ρCH_2
	1189 (1)	1185 (4)	
	1140(6)	1146(2)	$\nu\text{C}-\text{C}_2$
	1132(10)	1127(3)	ρHCCH

1104 с.	1121(208)	1108(203)	
-	1096(200)	1102(76)	νCO
1065 с.	1090(142)	1097(146)	
	1087(141)	1092(157)	
	1073(35)	1045(215)	νNC
1041 сл.	1060(18)	1087(70)	νNC
1028 с.	1058(20)	1065(26)	
		1031(160)	1060(78)
-	976(2)	1024(150)	$\nu\text{C-C}_2$
935 ср.	958(188)	983(7)	
905 ср.	947(30)	959(6)	
	938(15)	949(13)	
	937(30)	940(27)	$\nu\text{C-C}$
	936(33)	929(32)	
-	911(125)	903(141)	$w\text{CH}_2$
889 оч. сл.	895(13)	915(19)	
849 оч. сл.	894(13)	888(3)	
824 оч. сл.	845(1)	852(4)	$\nu\text{C-C}_2$
775 сл.	764(66)	782(72)	$\nu\text{Ge-O}$
734 оч. сл. пл.	763(7)	762(9)	$w\text{CH}_2$
716 ср.	740(118)	707(22)	$\delta\text{OC=O}$
678 ср. с.	681 (184)	637(120)	νGeO_3
	674(162)	624(151)	
636 с.	632(78)	609(112)	$w\text{CH}_2$
613 ср.	607(4)	595(48)	
593 ср.	562(50)	580(22)	
543 ср.	551(49)	576(21)	δCCO
-	527(31)	567(75)	-
427 сл.	451(4)	539(22)	$\nu\text{Ge}\dots\text{NH}_2$ (δNC_3)

* ν – валентное колебание, δ – деформационное колебание, ρ – плоскостное деформационное (маятниковое) колебание, ω - внеплоскостное деформационное (вверное) колебание, с. – полоса сильной интенсивности, ср. – полоса средней интенсивности, сл.-полоса низкой интенсивности, пл. – плечо полосы

Таблица П5. - Экспериментальные и теоретические (квантово-химический метод/базисный набор - M06L/Aug-CC-pVDZ) результаты ИК-спектроскопии соединения **15** и **16**

Экспериментальные данные, см^{-1} (соединение 15)	Экспериментальные данные, см^{-1} (соединение 16)	Форма колебания*
2114	2109	$\nu(\text{NH}_2)$
1623	1614	$\nu(\text{C=O})$
1593	1588	$\delta(\text{NH}_2)$

1494	1512	-
1456	1424	$\delta(\text{C-H})$
1412	1395	-
1362	1352	$\rho(\text{C-H})$
-	1327	$\rho(\text{C-H})$
1302	-	$\nu(\text{OC(O)})$
-	1271	$w(\text{C-H})$
1236	1226	$w(\text{C-H})$
1199	-	$w(\text{C-H})$
1155	1166	$\nu(\text{CO(Ge)})$
-	1140	$\nu(\text{CO(Ge)})$
1110	-	-
1069	1081	$\nu(\text{CO(H)})$
-	1044	$\nu(\text{CC})$
1020	1024	$\nu(\text{CH}_2(\text{OH}))$
-	979	$w(\text{NH}_2)$
938	942	$\nu(\text{CC})$
924	928	$\delta(\text{OCO})$
893	897	$w(\text{C-H})$
847	-	$w(\text{C-H})$
-	835	$\nu(\text{CC(OH)})$
772	775	$w(\text{C-H})$
-	744	$\delta(\text{GeOC})$
644	642	$\delta(\text{GeOC})$
-	-	-
-	614	$\nu(\text{CC})$
594	-	$\delta(\text{GeOC})$
541	543	$w(\text{NH}_2)$

* ν – валентное колебание, δ – деформационное колебание, ρ – плоскостное деформационное (маятниковое) колебание, w – внеплоскостное деформационное (верное) колебание