

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Ордена Трудового Красного Знамени Институте химии силикатов им. И.В. Гребенщикова
Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Кочина Татьяна Александровна

Официальные оппоненты: **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей и биорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения

Химич Николай Николаевич, доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заведующий кафедрой химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Защита состоится 15 мая 2024 года в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.198.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Институте химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук по адресу: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 2.


С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН, <http://www.iscras.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 2, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.198.01 Я.П. Бирюкову, e-mail: dissovet@iscras.ru.

Автореферат разослан «___»_____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.198.01 ИХС РАН,

кандидат химических наук

 Я.П. Бирюков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (гипервалентном) 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-орбитали, что открывает огромные возможности для получения соединений с ценными свойствами. 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 – внутриклеточные трициклические кремниевые и германиевые эфиры триэтананоламина с общей формулой $XM(OCH_2CH_2)_3N$. Эти соединения примечательны тем, что содержат внутримолекулярную трансаннулярную координационную связь $N \rightarrow M$, где $M=Si, Ge$, длина и прочность которой определяется природой электроотрицательных заместителей X, окружающих центральный атом M. Природа заместителя определяет также специфическую биологическую активность этих соединений.

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. 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 соединений гипервалентного 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 гидроксикаламинов - трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиметил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтанолламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), N,N,N',N'-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетраakis(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N-(трис(гидроксиметил)метил)глицин (TRICINE), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES) и исследовать их структурные особенности и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа.

2). Синтезировать ранее неизвестные аминокислотгерматраны 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 аминоксигерматранов и исследовать их структуру и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа.

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

5). Изучить влияние полученных соединений *in vitro* на вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2);

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

Научная новизна работы состоит в следующем:

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

Разработан новый подход к синтезу 1-аминоксигерматранов и исследована их структура и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа;

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-аминоксигерматраны.

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-аминоксигерматранов, представляющий интерес для физической, координационной, элементоорганической и бионеорганической химии.

Результаты исследований биологической активности показали, что полученные соединения могут найти широкое применение в медицине, и 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).

Идентификацию веществ осуществляли 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. Игнатьева. 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 Хирифельда*. 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 ¹³C) 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-аминоацилоксигерматранов $(\text{R}'\text{GeR})$, где $\text{R} = (-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ и $(-\text{OCH}_2)_2(\text{OHCH}_2)\text{CNH}_2$; $\text{R}' = \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{O})\text{CCH}(\text{CH}_3)_2(\text{NH}_2)$.

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 триэаноламина 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 тезисов 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 монокристалла. 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**), изложения основных результатов работы (**глава 3**), списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 200 наименований и приложения. Общий объем работы составляет 164 страницы машинописного текста, в том числе 45 рисунков, 39 схем, 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** дано обоснование актуальности темы, исследования, сформулированы цели и задачи работы, определены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения об их апробации и публикации, изложены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 содержит краткий обзор литературы по теме диссертации. **Раздел 1.1** посвящен роли германия в природе и живом организме. **Раздел 1.2** посвящен исследованиям в области внутрикомплексных соединений с расширенной координационной сферой германия. Рассмотрены общие свойства и методы получения герматранов. **Раздел 1.3** посвящен динамическим параметрам германийорганических соединений, в том числе как динамика играет роль в характере биологической активности. В **разделе 1.4** показаны исследования в области квантовой химии герматранов. **Раздел 1.5** посвящен специфическому применению германийорганических соединений в различных областях науки. **Раздел 1.6** посвящен биологическим свойствам германийорганических соединений и возможности их применения в медицине.

В заключении (раздел 1.7) к главе 1 приведены основные выводы из литературного обзора, отражена актуальность проведения диссертационного исследования, и сформулирована цель работы.

Во второй главе представлено описание основных методов исследования и методик экспериментов (**раздел 2.1 и 2.2**), приведено описание методов синтеза исследуемых соединений гиперкоординированного германия, а также описаны физико-химические методы идентификации полученных соединений (**раздел 2.3**).

В третьей главе представлены полученные результаты диссертационной работы и приведено их обсуждение.

В разделе 3.1 описан синтез структурных аналогов 1-герматранола, и представлены результаты их исследования физико-химическими методами.

Впервые были получены ранее неизвестные потенциально биологически активные структурные аналоги 1-герматранола (схема 3.1). Реакцию проводили в одинаковых условиях (H_2O и 90°C), но с различными гидроксикалиминами - трис(гидроксиэтил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиэтил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтаноламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), N,N,N',N'-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетраakis(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N-(трис(гидроксиэтил)метил)глицин (TRICINE), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES):

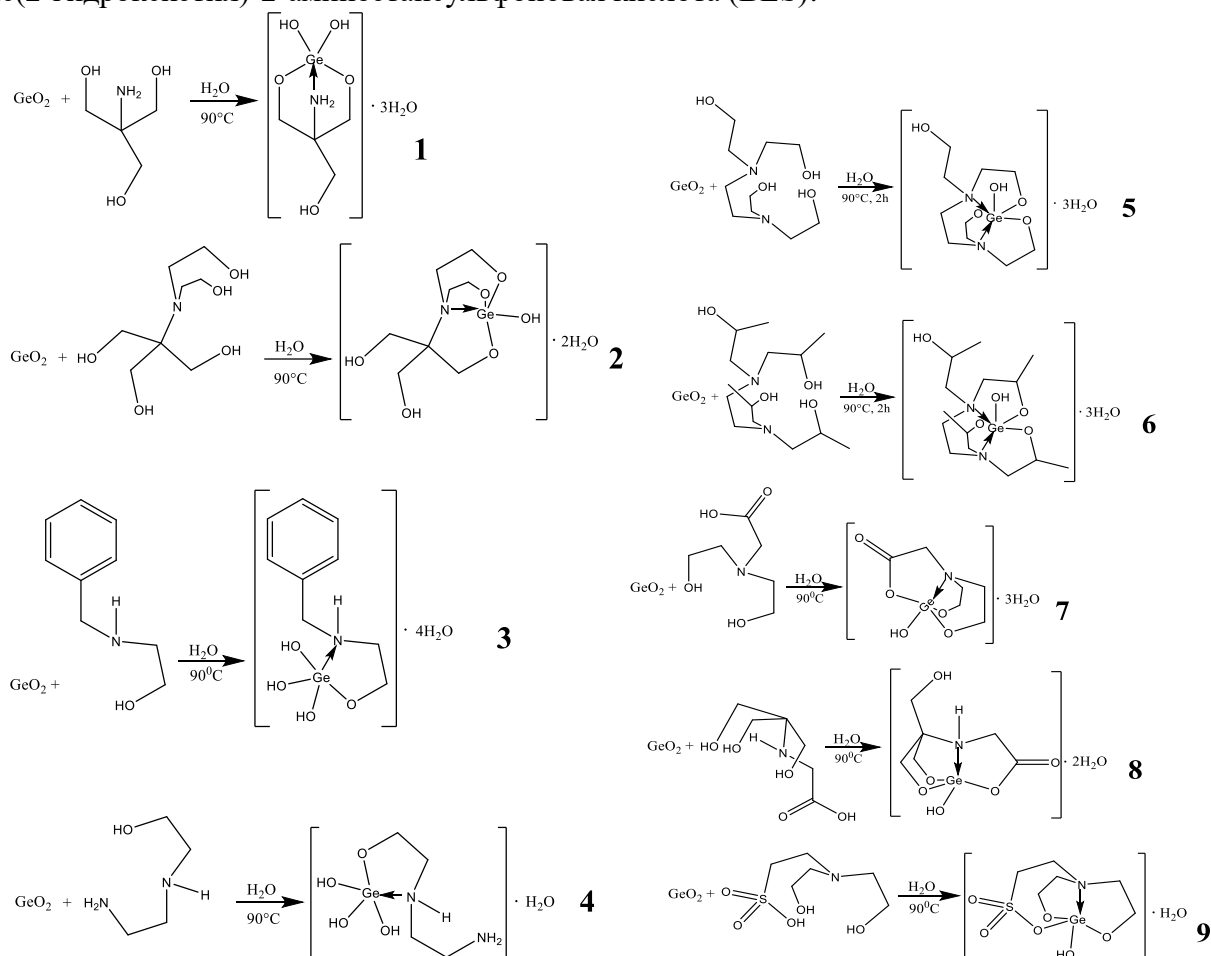


Схема 3.1 - Синтез структурных аналогов 1-герматранола

Изучены и охарактеризованы спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , синтезированных аналогов 1-герматранола (таблица 3.1):

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

Соединение	Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д., J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м. д.)
1-герматранол	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, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$, $^3J_{\text{H-H}}=7.1$), 3.58 м (4H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$).	16.80 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 58.33 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2$), 61.64 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)
2	2.90 д (2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$, $^2J_{\text{H-H}}=6.5$), 3.43 д (2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$, $^2J_{\text{H-H}}=5.8$), 3.73 м (10H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$).	48.28 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$), 57.89 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 58.96 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 66.25 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{N}}-$)
3	2.92 т (2H, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.68 т (2H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.99 с (2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 7.35 м (5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)	48.63 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 51.25 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 57.76 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 128.81-133.47 ($-\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$)
4	2.61-3.55 м (6H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}$, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}$); 3.56-3.88 м (2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}_2$).	38.23 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}_2$), 46.75 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}-$), 49.65 ($-\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 59.14 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)
5	2.73-3.45 м (12H, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.59-4.10 м (8H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$)	52.07, 53.90, 54.76 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 55.23, 56.85, 56.98($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 57.34 ($-\text{H}_2\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 58.31 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 58.58 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 60.63 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OH}$)
6	0.90-1.36 м (12H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 2.36-3.49 м (12H, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.59-4.44 м (4H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-$)	20.40, 20.58, 21.49, 22.04 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 50.67, 53.04, 54.74 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 60.19, 60.89 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 62.78 ($-\text{H}_2\underline{\text{C}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 63.08 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 64.00, 64.49, 65.02 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 67.09 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{OH}$)
7	3.36 т (4H, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.79 с (2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 3.83 т (4H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)	55.18 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 56.16 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 56.32 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 170.26 ($-\underline{\text{C}}=\text{O}$)
8	3.61 с (2H, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.68 с (6H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)	58.26 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 65.32 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 171.26 ($-\underline{\text{C}}=\text{O}$)
9	3.32 т (2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 3.41 т (4H, $-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 3.67 т (2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{S}-$), 3.89 т (4H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)	44.51 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2-$), 49.97 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{S}-$), 55.06 ($-\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 55.41 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$)

Спектры ЯМР ^1H 1-герматранола и всех его синтезированных структурных аналогов (**1-9**) характеризуются наличием двух триплетов, относящихся к сигналам протонов групп NCH_2 и OCH_2 атранового остова в области 3.0 и 3.8 м.д. соответственно. Однако при переходе от 1-герматранола к его структурным аналогам, происходит изменение характера линий в спектре ^1H ЯМР, что говорит о наличии дополнительных гидроксильных или функциональных (CO_2 , SO_3) групп.

ИК-спектры 1-герматранола и соединений **1-9**, были исследованы в интервале длин волн $4000-500\text{ см}^{-1}$ (рисунки 3.1-3.3). Ниже представлены основные спектральные области характеризующие соединения **1-9**:

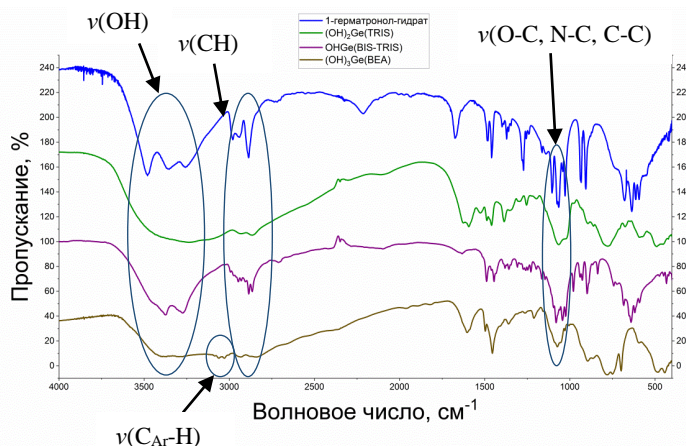


Рисунок 3.1 - 1-герматранол и соединения **1-3**

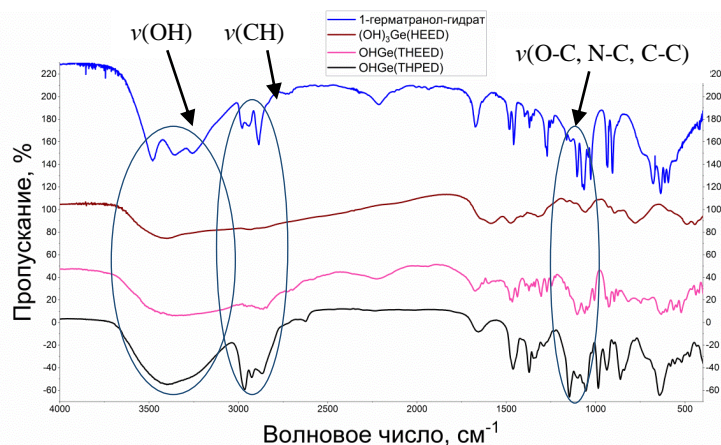


Рисунок 3.2 - 1-герматранол и соединения 4-6

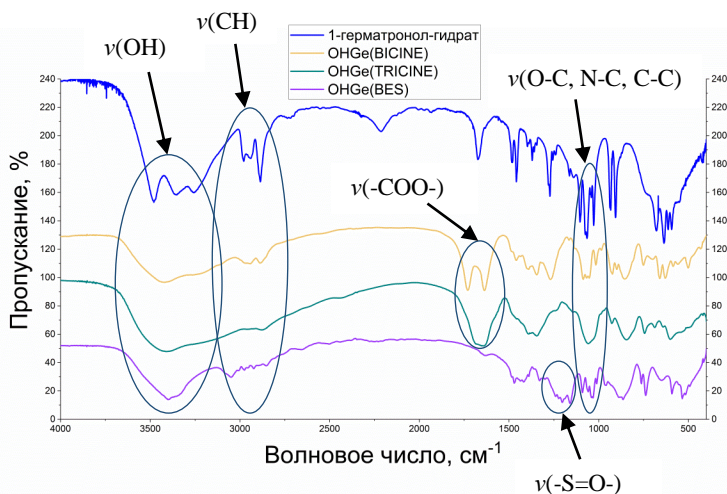


Рисунок 3.3 - 1-герматранол и соединения 7-9

В **разделе 3.1.1** представлены квантово-химические исследования комплексов $((\text{OH})_3\text{Ge}(\text{HEED})\cdot\text{H}_2\text{O})$, $(\text{OHGe}(\text{THEED})\cdot 3\text{H}_2\text{O})$ и $(\text{OHGe}(\text{THPEED})\cdot 3\text{H}_2\text{O})$.

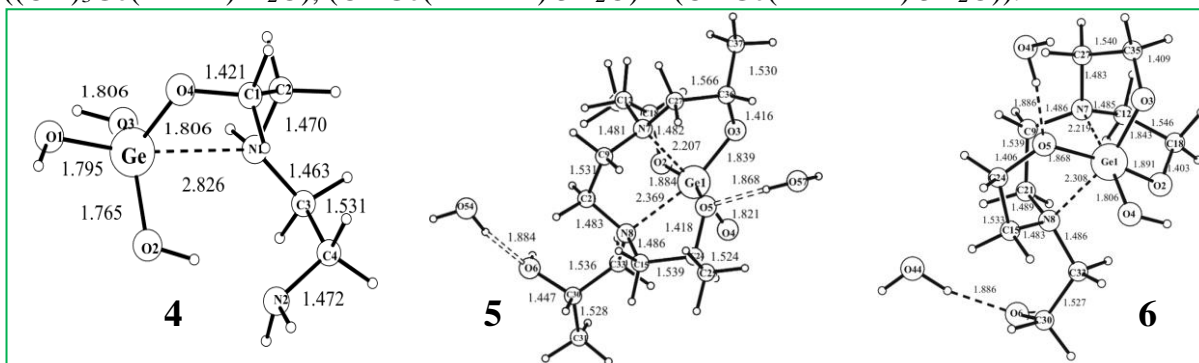


Рисунок 3.4 - Равновесные структуры соединений 4, 5 и 6 (длины связей указаны в Å).

Согласно расчетам DFT равновесной структуры комплекса германия (IV) **4**, германий образует слабую внутримолекулярную связь $\text{Ge}\cdots\text{N}$ (2,826 Å) только с одним атомом азота NH-группы. Другая ветвь $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2-$ удаляется далеко от атома германия. Структура **4** с одним пятичленным циклом напоминает герматранолы на основе R-замещенного моноэтаноламина. Однако, в отличие от 1,1,1-гипогерматранола, замена одного атома водорода группы NH_2 приводит к значительному ослаблению трансаннулярной связи $\text{Ge}\cdots\text{N}$ (рисунок 3.4).

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.

Расчет равновесных структур соединений **5** и **6** (рисунок 3.4) с помощью базисного набора B3LYP/aug-cc-pVDZ, показал два сильных координационных взаимодействия N→Ge, что координально отличает соединения **5** и **6** от соединения **4**.

В разделе 3.1.2 представлена кристаллическая структура (рисунок 3.5 и таблицы 3.2, 3.3), ранее неизвестного структурного аналога 1-герматранола – ((ОНGe(THEED))·3H₂O) (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). 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-O изменяются в диапазоне 1,806-1,871 Å:

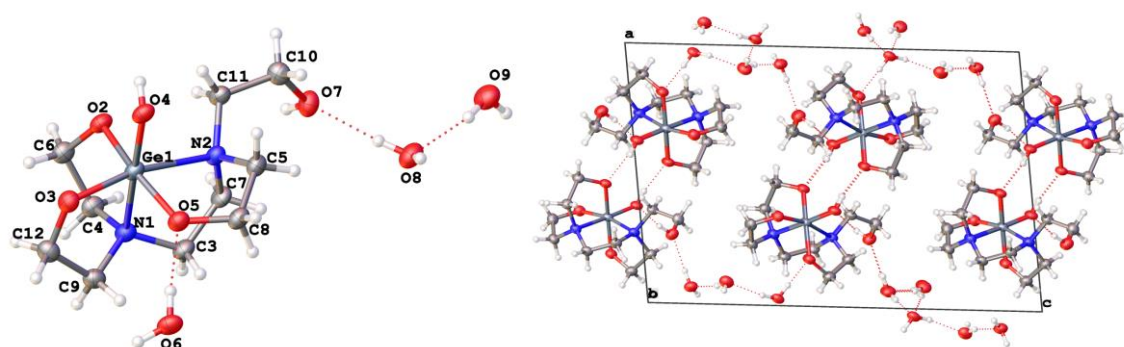


Рисунок 3.5 - Кристаллическая структура (ОНGe(THEED))·3H₂O и фрагмент упаковки молекулы вдоль оси b

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)

Квантово-химические расчеты структуры **5** хорошо коррелируют с полученными данными РСА.

Раздел 3.1.3 посвящен анализу поведения структурных аналогов 1-герматранола под действием температуры. Термическое поведение было исследовано в интервале температур 40-950°C в атмосфере воздуха. 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) (рисунок 3.6).

Раздел 3.1.4 посвящен анализу термического поведения ((OH)₃Ge(HEED)·H₂O), (OHGe(THBED)·3H₂O) и (OHGe(THPEED)·3H₂O)). Термический анализ (рисунки 3.7 и 3.8) в интервале температур 40-900°C показал, что исследованные комплексы **4-6** начинают терять массу до 100°C, что, вероятно, связано с

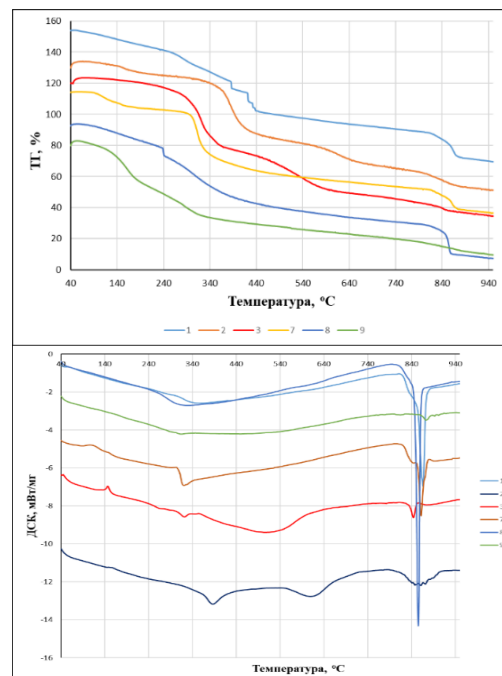


Рисунок 3.6 – ТГ и ДСК соединений **1-3, 7-9**

высокой гигроскопичностью этих соединений. Эндотермические пики на кривых ДСК при 91, 79 и 122°C связаны с плавлением исследуемых образцов.

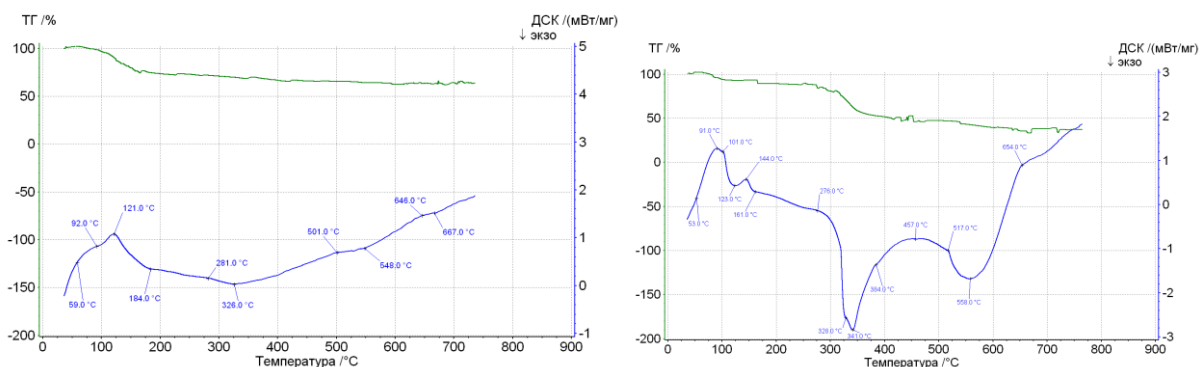


Рисунок 3.7 – ТГ и ДСК соединений 4 и 5

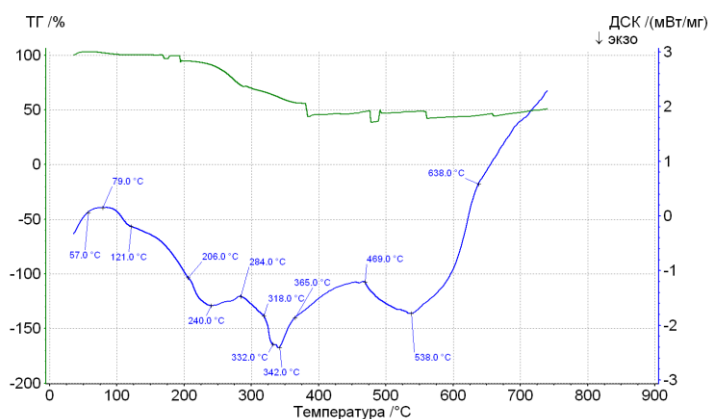


Рисунок 3.8 – ТГ и ДСК соединения 6

В разделе 3.1.5 была проведена оценка биологических свойств структурных аналогов 1-герматранола. Соединения **1, 3 и 8** проявили активность в отношении штамма вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) *in vitro* и в перспективе могут быть использованы для борьбы с вирусами гриппа:

Таблица 3.4 - 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
1-герматранол (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

В разделе 3.2 говорится о синтезе и физико-химических свойствах комплексов 1-герматранол-гидрата с аминокислотами (глицин, L- α и β -аланины, L-валин). Впервые были синтезированы 1-аминоацилоксигерматраны, путем взаимодействия 1-герматранол-гидрата с аминокислотами (глицин, L- α и β -аланины, L-валин) (схема 3.2).

Были изучены ИК и спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C герматранилглицината, -L- α и β -аланинатов, -L-валината (таблица 3.5).

В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются характерные сигналы атранового цикла от 2.97 до 3.79 м.д. и сигналы остатка соответствующей аминокислоты, проявляемые в виде синглет (глицин), триплеты (L- α и β -аланины), так и дублет, квартет и мультиплет (L-валин):

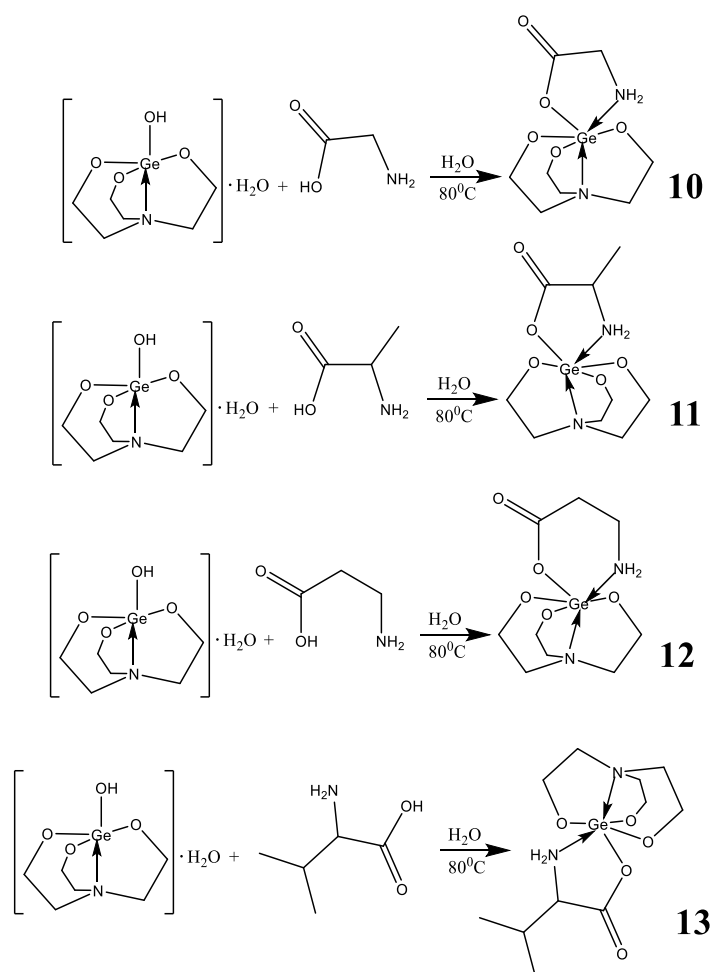


Схема 3.2 - Синтез 1-аминоацилоксигерматранов

Таблица 3.5 – 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 ($-\text{C}=\text{O}$)

В разделе **3.2.1** говорится о квантово-химических расчетах, синтезированных 1-аминоацилосигерматранов. 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 3.9) 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):

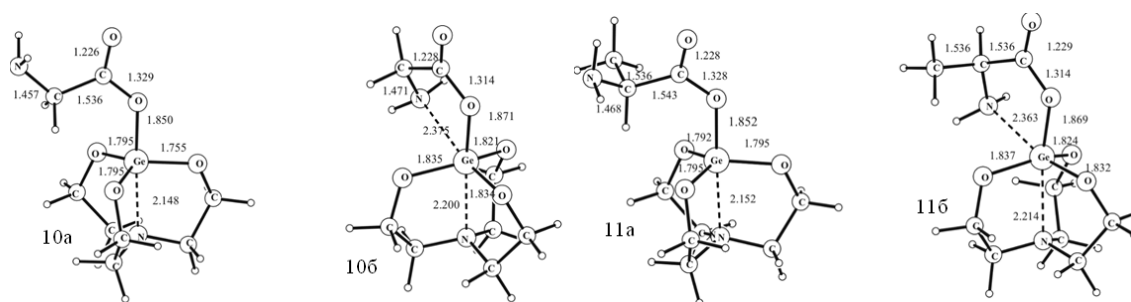


Рисунок 3.9 – Равновесные структуры конформеров **10a**, **10b**, **11a** и **11b** (длины связей указаны в Å)

В соединении **11**, наблюдается аналогичная ситуация. Так же образуется два стабильных конформера и образуется дополнительная донорно-акцепторная связь $\text{N}\rightarrow\text{Ge}$ (2.362 Å), которая конкурирует с внутримолекулярной связью $\text{N}\rightarrow\text{Ge}$ (2.214 Å) (рисунок 3.9).

В отличие от предыдущих структур, соединение **12**, имеет только один стабильный конформер (рисунок 3.10).

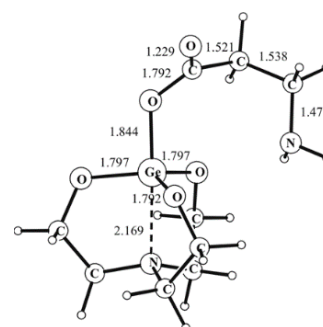


Рисунок 3.10 - Равновесная структура конформера **12** (длины связей указаны в Å)

Подобно молекулам герматранилглицината (**10**) и -L- α -аланината (**11**), два конформера **13a** и **13b** были найдены в герматранил L-валинате (**13**) (рисунок 3.11):

В разделе 3.2.2

обсуждается термическое поведение соединений **10-13**.

Синтезированные 1-аминоацилосигерматраны, показали достаточно высокую термическую стабильность, (за исключением соединения **11**).

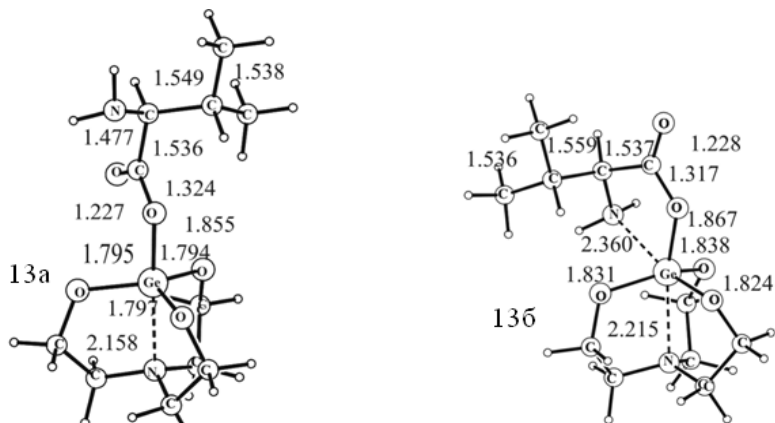
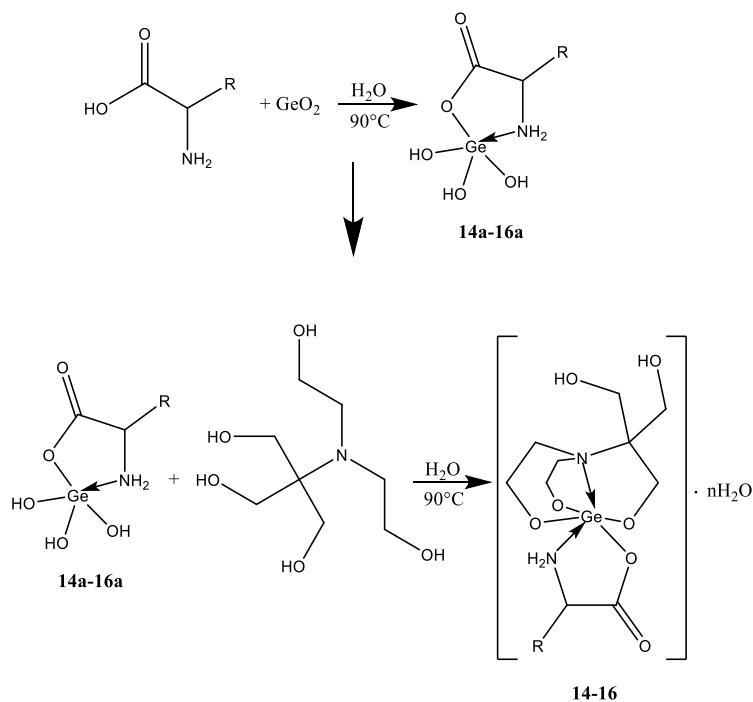


Рисунок 3.11 - Равновесные структуры конформеров **13a**, **13b** (длины связей указаны в Å)

В разделе 3.2.3 проведена оценка биологической активности с помощью программы PASS, которая 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.

В разделе 3.3 описан новый подход к синтезу 1-аминоацилосигерматранов и представлены результаты их исследования физико-химическими методами. На первом этапе были получены комплексы диоксида германия с аминокислотами.

Далее путем взаимодействия промежуточных продуктов с бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метаном, были получены ранее неизвестные 1-аминоацилосигерматраны:



R=H (**14a**, **14**, n=1), CH₃ (**15a**, **15**, n=2), CH(CH₃)₂ (**16a**, **16**, n=2)

Схема 3.3 – Синтез 1-аминоацилосигерматранов

Выполнена характеристика полученных комплексов с помощью ИК, ЯМР-спектроскопии (таблица 3.6):

Таблица 3.6 – Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C соединений **14a-16a** и **14-16**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м. д., J , Гц)	Спектр 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 спектре ЯМР ^1H сигналы протонов CH_2O для двух гидроксипропиловых групп BIS-TRIS появляются в виде отдельных мультиплетов в области 2.9–3.0 и 3.4–3.6 м.д. Протоны групп CH_2N проявляются как мультиплеты в области 3.6–3.9 м.д.

В разделе 3.3.1 обсуждаются квантово-химические расчеты (рисунок 3.12) соединений **14-16**. При переходе от комплекса TEA к производному BIS-TRIS «близкий» конформер **14** становится примерно на 2 ккал/моль стабильнее «удаленного». 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 NH_2 -группой аминокислоты становятся значительно короче в **14** (на 0,100 Å). Влияние групп CH_2OH 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.

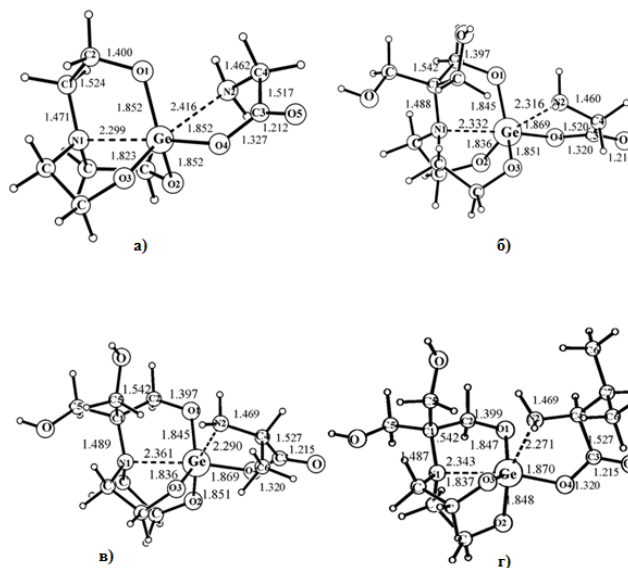


Рисунок 3.12 - Равновесные структуры {GlyGe(TEA)} (а), **14** (б), **15** (в) и **16** (г)

(длины связей указаны в Å)

Раздел 3.3.2 посвящен анализу термических кривых соединений **14-16**. 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 3.13) 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** 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.

В разделе 3.3.3 проведена оценка биологических свойств *in silico* с помощью ADME и PASS анализов. Все исследованные соединения можно рассматривать как перспективные фармакологические соединения, 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.

Раздел 3.4 посвящен изучению структуры ValGe(ТНЕЕD) с помощью гомо- и гетероядерных методов спектроскопии ЯМР.

В разделе 3.4.1, были исследованы и идентифицированы сигналы в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C 1-аминоацилоксигерматрана (17), который получен в две последовательные стадии (схема 3.4) через промежуточный продукт (17а):

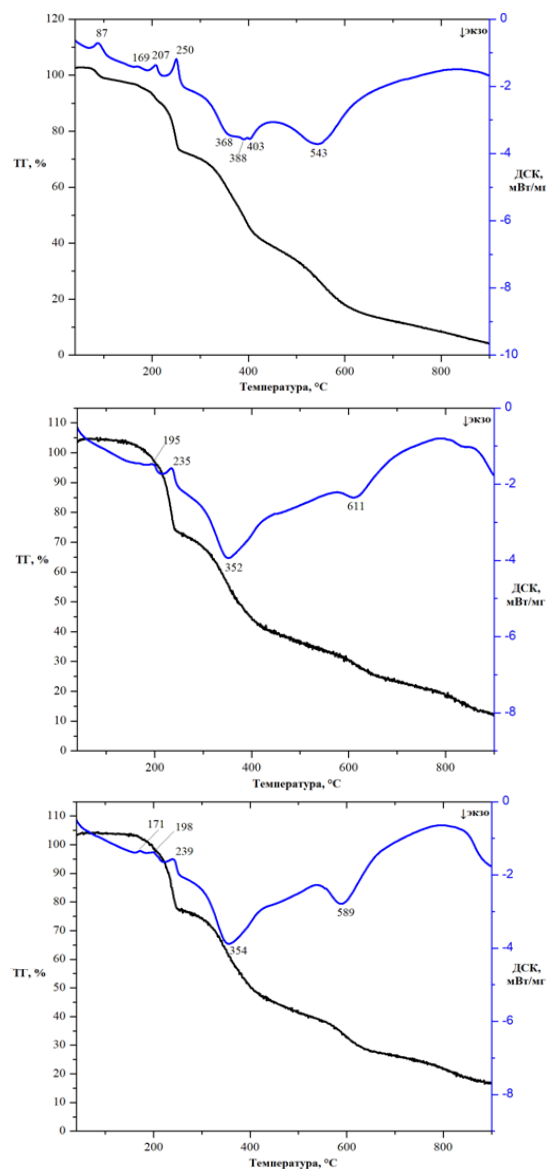


Рисунок 3.13 – ТГ и ДСК соединений **14, 15** и **16**

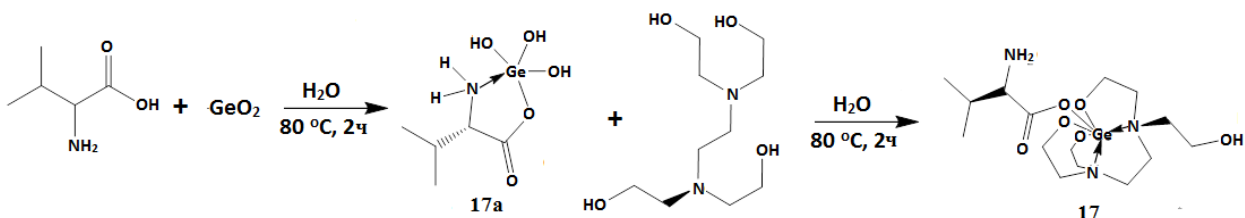


Схема 3.4 – Синтез ValGe(THEED) (17)

Отнесения отдельных сигналов в каждом из спектров было сделано на основании их химических сдвигов и мультиплетной структуры.

В разделе 3.4.2, использованы методы двумерной спектроскопии ЯМР для полного отнесения сигналов. При интегрировании сигналов протонов $-O-CH_2-$ и $-CH_2-N-$ 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, благодаря которому удалось разложить спектр ЯМР на отдельные мультиплеты (рисунок 3.14), которые пронумерованы с помощью букв алфавита.

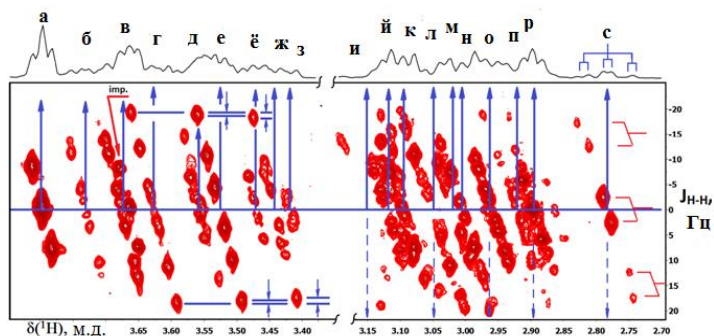


Рисунок 3.14 – Фрагменты J -COSY спектра соединения 17 в D_2O

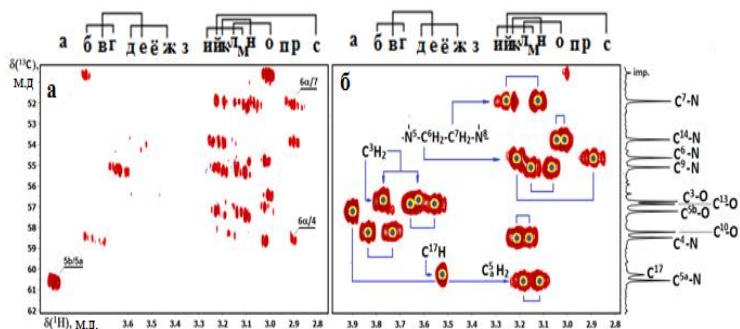


Рисунок 3.15 – Фрагменты HMBC (а) и HMQC (б) спектров ValGe(THEED) в D_2O

Другим способом получения независимой информации о положении протонных сигналов, является использование

гетероядерных корреляционных спектров HMBC и HMQC (рисунок 3.15), которые также позволяют сделать обоснованные отнесения сигналов в спектре ЯМР ^{13}C соединения 17.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Впервые синтезированы и охарактеризованы ранее неизвестные внутрикомплексные аналоги 1-герматранола, путем взаимодействия оксида германия (IV) и гидроксикаламинов: трис(гидроксиэтил)аминометан (TRIS), бис(2-гидроксиэтил)амино-трис(гидроксиэтил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтаноламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), N,N,N',N'-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетраakis-(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), бис(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N-(трис(гидроксиэтил)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 $((OHGe(THEED)) \cdot 3H_2O)$ и $((OHGe(THPED)) \cdot 3H_2O)$. Показано, что установленная кристаллическая структура $((OHGe(THEED)) \cdot 3H_2O)$ близка к теоретически

рассчитанной. Три дополнительные метильные группы в комплексе ((ОНGe(THPED))·3H₂O) не приводят к существенному изменению равновесной геометрии.

3. Показано, что в соединениях ((ОНGe(THPED))·3H₂O) и ((ОНGe(THPED))·3H₂O), атом германия гексакоординирован, что подтверждается рентгеноструктурным анализом кристаллической структуры ((ОНGe(THPED))·3H₂O). Анализ поверхности по Хиршфельду выявил сильные О-Н•••О/О•••О-Н и С-Н•••О/О•••С-Н водородные связи, которые приводят к образованию двумерной сетки. Наличие трех молекул воды в кристаллической структуре ((ОНGe(THPED))·3H₂O), 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 NH₂-CHR-C(O)O-Ge(OCH₂CH₂)₃N, где R=H, CH₃, CH(CH₃)₂ и герматранил-β-аланинат NH₂CH₂CH₂C(O)O-Ge(OCH₂CH₂)₃N, были впервые синтезированы и охарактеризованы методами ИК, ЯМР-спектроскопии, термического и элементного анализа.

6. Методами DFT, ωB97X-D/aug-cc-pVDZ и B3LYP/6-31+G(d), рассчитаны равновесные геометрии молекул NH₂-CHR-C(O)O-Ge(OCH₂CH₂)₃N, где R=H, CH₃, CH(CH₃)₂. Показано, что наиболее стабильной формой этих соединений является конформер со связями С-Н и С=О в цис-положении. Во втором стабильном конформере эти связи находятся в транс-положении, что позволяет группе NH₂ образовывать дополнительную (к сформированной трансаннулярной связи) связь N→Ge. В герматранил β-аланинате (NH₂CH₂CH₂C(O)O-Ge(OCH₂CH₂)₃N) на ППЭ 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 Ge•••N. В то же время связывание Ge•••NH₂, 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Kondratenko, Yu.A. Synthesis and characterization of hypercoordinated germanium complexes with hydroxyalkylethylenediamines / Yu.A. Kondratenko, I.S. Ignatyev, **D.V. Lezov**, M.Y. Arsent'ev, A.A. Zolotarev, V.L. Ugolkov, D. Antuganov, T.A. Kochina // Journal of Organometallic Chemistry – 2022. – V. 958 – P. 122188.
2. 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**, Yu.A. Kondratenko, T.A. Kochina // Journal of Molecular Structure. – 2022. – V. 1253 – P. 132245.

3. **Lezov, D.V.** Homo- and heteronuclear NMR methods for signal assignments in ^1H and ^{13}C spectra of 1-aminoacyloxygermatran / D.V. Lezov, T.A. Kochina, R.I. Baichurin, S.I. Selivanov // Applied Magnetic Resonance. – 2023. – V. 54. – P. 987-998.
4. Kondratenko, Yu.A. DFT study of hexacoordinate germanium compounds with BIS-TRIS and amino acid ligands / Yu.A. Kondratenko, I.S. Ignatyev, **D.V. Lezov**, V.L. Ugolkov, T.A. Kochina // Mendeleev Communications. – 2023. – V. 33. – Iss. 5. – P. 601-604.
5. Kondratenko, Yu.A. Hypercoordinate Germanium Complexes with Ligands Containing Hydroxyalkyl Groups / Yu.A. Kondratenko, **D.V. Lezov**, A.A. Stro, V.L. Ugolkov, T.A. Kochina // Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2024. – V. 69 – № 1. – P. 16-25.
- 6.

Тезисы докладов

1. **Лёзов, Д.В.** 1-герматранол и его аналоги в образовании комплексов с солями биометаллов / Д.В. Лёзов, Ю.А. Кондратенко, Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов XVII Молодежной научной школы конференции молодых ученых, посвященная 100-летию со дня рождения академика РАН М.М. Шульца. – Санкт-Петербург, 5 – 6 декабря 2019 г. – С. 79-81.
2. **Лёзов, Д.В.** Герматранолы и их комплексы с солями биометаллов и аминокислотами как перспективные биологически активные вещества для медицины и сельского хозяйства / Д.В. Лёзов, Ю.А. Кондратенко // Сборник тезисов докладов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием актуальные проблемы биомедицины. – Санкт-Петербург, 26–27 марта 2020 г. – С. 454-456.
3. **Лёзов, Д.В.** Синтез и свойства новых аналогов 1-герматранол-гидрата / Д.В. Лёзов, Ю.А. Кондратенко, Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов XIX Всероссийской молодежной научной конференции с элементами научной школы – «Функциональные материалы: синтез, свойства, применение», посвященной 110-летию со дня рождения д.х.н., профессора А.А. Апшена. – Санкт-Петербург, 1 – 3 декабря 2020 г. – С. 201-203.
4. **Лёзов, Д.В.** Производные 1-герматранол-гидрата с аминокислотами (глицин, L-валин, β -аланин) как перспективные биологически активные вещества для медицины и сельского хозяйства / Д.В. Лёзов, Ю.А. Кондратенко, И.С. Игнатъев // Сборник тезисов докладов XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины». – Санкт-Петербург, 26 марта 2021 г. – С. 308-309.
5. **Лёзов, Д.В.** Синтез и биологическая активность новых аналогов 1-герматранол-гидрата / Д.В. Лёзов // Сборник тезисов докладов XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – Санкт-Петербург, 15 марта-23 апреля 2021 г. – С. 8-11.
6. **Лёзов, Д.В.** Комплексные соединения германия с глицином и гидроксиалкиламинами / Д.В. Лёзов, Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского. – Москва, 11-12 ноября 2021 г. – С. 190.
7. **Лёзов, Д.В.** Синтез и свойства новых аналогов 1-герматранол-гидрата / Д.В. Лёзов, Ю.А. Кондратенко, Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов Второго международного симпозиума «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства». – Санкт-Петербург, 6-8 декабря 2021 г. – С. 20-22.
8. Кунина В.С. Получение аминокислотгерматранолов, путем взаимодействия аминокислот германия с триэтаноломином / В.С. Кунина, Д.В. Лёзов // Сборник тезисов докладов XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – Санкт-Петербург, 14 марта-18 апреля 2022 г. – С. 32-35.
9. **Лёзов, Д.В.** Синтез и прогноз биологической активности аминокислотгерматранолов / Д.В. Лёзов // Сборник тезисов докладов XII Всероссийской

научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». – Санкт-Петербург, 14 марта-18 апреля 2022 г. – С. 40-43.

10. **Лёзов, Д.В.** Аминоацилоксигерматраны на основе бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)-метана / Д.В. Лёзов, Ю.А. Кондратенко, Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов XX Молодежной научной конференции ИХС РАН «Функциональные Материалы: Синтез, Свойства, Применение», посвященная 135-летию со дня рождения академика И.В. Гребенщикова (1887-1953). – Санкт-Петербург, 5-6 декабря 2022 г. – С. 78-79.

11. **Лёзов, Д.В.** Внутрикомплексные соединения диоксида германия и гидроксиалканоламинов / Д.В. Лёзов, Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты». – Москва, 15-16 декабря 2022 г. – С.103.

12. **Lezov, D.V.** Homo- and heteronuclear NMR methods for signal assignments in ^1H and ^{13}C spectra of 1-aminoacyloxygermatran / D.V. Lezov, T.A. Kochina, R.I. Baichurin, S.I. Selivanov // Book of Proceedings 20th International School-Conference Spinus 2023 «Magnetic resonance and its applications». – Saint-Petersburg, 27-31 March 2023 year. – P. 194-198.

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 интерпретации спектров ЯМР.