

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

Ордена Трудового Красного Знамени

Института химии силикатов

им. И.В. Гребенщикова

Российской академии наук

И.Ю. Кручинина

«29» января 2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов
им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук (ИХС РАН)

Диссертация «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе» выполнена в лаборатории кремнийорганических соединений и материалов ИХС РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Лёзов Денис Витальевич работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук (ИХС РАН) в должности младшего научного сотрудника (с 2018-2023 гг.), научного сотрудника (с 2023 г. – по настоящее время).

В 2016 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» с присуждением квалификации «Инженер» по специальности «Химическая технология органических соединений азота».

Д.В. Лёзов обучался в аспирантуре ИХС РАН по направлению подготовки: 04.06.01 Химические науки, научной специальности 1.4.4 –

Физическая химия (до 2021 г. 02.00.04) с 11.10.2019 г. (приказ о зачислении № 158-к от 11.10.2019 г.).

В 2022 г. Д.В. Лёзов прошел государственную итоговую аттестацию, получив квалификацию «Исследователь. Преподаватель-исследователь» (диплом об окончании аспирантуры №08/ИХС от 25.10.2022 г.).

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук планируется к защите в совете по специальности «Физическая химия» (шифр специальности 1.4.4).

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор Кочина Татьяна Александровна, работает в должности главного научного сотрудника лаборатории кремнийорганических соединений и материалов ИХС РАН.

Диссертационная работа Лёзова Дениса Витальевича на тему «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилосигерматранов на их основе» выполнена в соответствии с основными фундаментальными направлениями Института в рамках тем государственных заданий (ИХС РАН): 1) Физико-химические основы формирования органосиликатных и стеклокерамических защитных покрытий и композиционных материалов (№ гос. рег. АААА-А19-119022290090-1) (2019-2021 гг.); 2) Фундаментальные физико-химические основы формирования органосиликатных и высокотемпературных стеклокерамических защитных покрытий и композиционных материалов широкого функционального назначения (№ гос. рег. 122022600115-6) (2022-2023 гг.); 3) Фундаментальные физико-химические основы формирования органосиликатных и высокотемпературных стеклокерамических защитных покрытий и композиционных материалов широкого функционального назначения (№ гос. рег. 1023032900385-8-1.4.3) (2024 г.).

Актуальность темы работы

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.

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.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором проведен обзор литературы по теме исследования, совместно с научным руководителем были сформулированы цели и задачи, а также проведено планирование эксперимента. Автор принимал участие в постановке эксперимента, разработке методов синтеза, получении и

характеризации новых внутрикмоплексных 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.

Степень достоверности и апробация материалов

Достоверность результатов подтверждена их воспроизводимостью, применением современных методов физико-химического анализа, использованием стандартизированных методик, соответствием результатов международному уровню знаний в исследуемой области науки. Основное содержание работы представлено в 17 публикациях, включая 5 статей в рецензируемых научных журналах и 12 тезисов докладов.

Научная новизна результатов исследований

Впервые для формирования атранового остова с целью получения ранее не известных структурных аналогов 1-герматранол-гидрата были использованы следующие гидроксиалканоламины - 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'-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);

Разработан новый подход к синтезу 1-аминоацилоксигерматранов, 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(THEED) 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.

Научная и практическая значимость

Получены и изучены новые структурные аналоги 1-герматранола и ранее не известные 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 OH 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 быть использованы в качестве биологически активных веществ для производства лекарственных препаратов нового поколения.

Ценность научных работ соискателя состоит в:

1. Синтезе и характеристике ранее неизвестных внутрикомплексных аналогов 1-герматранола.
2. Расчете равновесных геометрий соединений ((OHGe(THEED))·3H₂O) и ((OHGe(THPED))·3H₂O) методом DFT с базисными наборами B3LYP/aug-cc-pVDZ и M06-L. Показано, что установленная кристаллическая структура ((OHGe(THEED))·3H₂O) близка к теоретическим расчетам.
3. Установлении гексакоординации атома германия в соединениях ((OHGe(THEED))·3H₂O) и ((OHGe(THPED))·3H₂O), что подтверждается

рентгеноструктурным анализом кристаллической структуры ((OHGe(THFED))·3H₂O).

4. Разработке метода синтеза 1-аминоацилосигерматранов, который заключается во взаимодействии диоксида германия с аминокислотой и последующей обработкой образованного комплекса соответствующим гидроксиалкиламином.

5. Анализе *In silico* изученных соединений германия, которые, как показал анализ, 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 гидроксиалкиламинами TRIS, BEA и TRICINE.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Лёзова Дениса Витальевича соответствует паспорту специальности 1.4.4 – Физическая химия, поскольку полученные результаты и положения, выносимые на защиту, отражают связь между химическим составом, структурой и свойствами полученных внутрикисплексных соединений с гиперкоординацией атома германия.

Результаты проведенного исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности:

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;

отрасль наук – химические науки.

Диссертация и автореферат оформлены по требованиям ГОСТа Р7.0.11-2011 и соответствуют требованиям Критериев Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание диссертационной работы представлено в 17 публикациях, включая 5 статей в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК и 12 тезисов докладов.

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Kondratenko, Yu.A. Synthesis and characterization of hypercoordinated germanium complexes with hydroxyalkylethylenediamines / 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. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122188>.
2. Ignatyev, I.S. Interaction of simple amino acids (glycine, α -alanine, β -alanine and L-valine) with germatranol hydrate / D.V. Lezov, Yu.A. Kondratenko, T.A. Kochina // Journal of Molecular Structure. – 2022. – V. 1253 – P. 132245. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132245>.
3. Lezov, D.V. Homo- and heteronuclear NMR methods for signal assignments in ^1H and ^{13}C spectra of 1-aminoacyloxygermatran / T.A. Kochina, R.I. Baichurin, S.I. Selivanov // Applied Magnetic Resonance. – 2023. – V. 54. – P. 987-998. <https://doi.org/10.1007/s00723-023-01593-0>.
4. Kondratenko, Yu.A. DFT study of hexacoordinate germanium compounds with BIS-TRIS and amino acid ligands / I.S. Ignatyev, D.V. Lezov, V.L. Ugolkov,

- T.A. Kochina // *Mendeleev Communications*. – 2023. – V. 33. – Iss. 5. – P. 601-604. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2023.09.003>.
5. Kondratenko, Yu. A. Hypercoordinate Germanium Complexes with Ligands Containing Hydroxyalkyl Groups / *D.V. Lezov*, A.A. Stro, V.L. Ugolkov, T.A. Kochina // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. – 2024. – V. 69 – № 1. – P. 16-25. <https://10.1134/S0036023623602672>.

Тезисы докладов на научных конференциях:

1. *Лёзов Д.В.* 1-герматранол и его аналоги в образовании комплексов с солями биометаллов / 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 / 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 / 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. Аппена. – 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 / Ю.А. Кондратенко, И.С. Игнатьев // 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 // 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 гидроксикаламинами / Т.А. Кочина // Сборник тезисов докладов IX Молодёжной 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 / 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., *Лёзов Д.В.* Получение аминокислотгерматранов, путем взаимодействия аминокислот германия с триэтаноломином // 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 аминокислотгерматранов // 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.* Аминокислотгерматраны на основе бис-(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиэтил)-метана / 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.* Внутрикмплексные соединения диоксида германия и гидроксиканоламинов / 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 / Т.А. 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.

Диссертация Лёзова Дениса Витальевича «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе» представляет собой самостоятельно выполненную автором научно-квалификационную работу, результаты которой направлены на решение фундаментальных проблем создания новых комплексов на основе диоксида германия с заданными свойствами, а также прикладных задач, связанных с получением малоизученных биологически активных внутрикмплексных соединений гиперкоординированного германия и созданием на их основе нового класса лекарственных веществ. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», учрежденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

По результатам рассмотрения диссертации «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе» принято следующее заключение:

Диссертация «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе» Лёзова Дениса Витальевича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Заключение принято на заседании Научно-методического совета «Разработка новых принципов и методов синтеза материалов и химических продуктов (в том числе наноматериалов). Химическая энергетика и экология» и «Исследования в области наночастиц, наноструктур и нанокompозитов. Гибридные органо-неорганические системы» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук.

На заседании научно-методического совета №1 от «29» января 2024 г. присутствовало 33 человека, в том числе 5 докторов наук и 16 кандидатов наук. Результаты открытого голосования: «за» - 33 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 1 от «29» января 2024 г.

Председатель научно-
методического совета
ИХС РАН



подпись

Шилова О.А., профессор,
д.х.н., г.н.с.

Секретарь заседания



подпись

Хамова Т.В., к.х.н., с.н.с.