

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Лёзова Дениса Витальевича
«Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности

1.4.4. Физическая химия

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Д. В. Лёзова посвящена синтезу и исследованию ранее неизвестных структурных аналогов 1-герматранола, новому подходу к получению 1-аминоацилоксигерматранов и установлению структурных закономерностей синтезированных соединений. Полученные вещества представляют собой внутрикомплексные соединения гиперкоординированного германия. Они примечательны тем, что содержат внутримолекулярную трансаннулярную координационную связь $N \rightarrow Ge$, длина и прочность которой определяется природой электроотрицательных заместителей, окружающих центральный атом германия. Природа заместителя определяет также специфическую биологическую активность этих соединений.

Полученные герматраны являются потенциально перорально активными, водорастворимыми веществами с широким спектром фармакологической активности. Для структурных аналогов 1-герматранола продемонстрирована эффективность в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2).

Синтез структурных аналогов 1-герматранола был осуществлён путём взаимодействия оксида германия(IV) и гидроксиалкиламинов: *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-аминоэтансульфоная кислота (BES).

1-Аминоацилоксигерматраны получены как классическим методом — взаимодействием 1-герматранол-гидрата с простейшими алифатическими аминокислотами, так и с помощью нового подхода — взаимодействия диоксида германия с аминокислотами и последующей обработкой образованных комплексов соответствующим гидроксиалкиламином. Безусловным плюсом является то, что синтез всех полученных соединений проводится в водной среде, что является экологически безопасным и в дальнейшем сыграет положительную роль в применении полученных соединений в медицине и сельском хозяйстве.

Синтез, идентификация и изучение физико-химических свойств герматранов позволяют выявить их структурные особенности, определяющие механизм их действия, что, несомненно, является важной и актуальной задачей современной науки на стыке координационной и органической химии, биологии и медицины.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Д. В. Лёзова представляет собой завершённое научное исследование, состоящее из введения, трёх глав, изложения основных результатов работы, литературного обзора, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 200 наименований, и приложения. Работа изложена на 164 страницах и включает в себя 45 рисунков, 39 схем и 18 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, автор ставит цели и задачи работы, обсуждает научную новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов, а также приводит методологию и методы исследования, формулирует положения, выносимые на защиту, приводит свой личный вклад в работу и перечисляет конференции, на которых работа прошла апробацию.

В первой главе проведён обширный анализ литературных источников в области исследования германия в природе, германийорганических соединений, а также внутрикомплексных соединений с расширенной координационной сферой германия. Рассматриваются общие свойства и методы получения германийорганических соединений и герматранов. Для внутрикомплексных соединений с расширенной координационной сферой германия указаны их динамические параметры, в том числе как динамика влияет на характер биологической активности. Показаны результаты квантово-химических расчётов герматранов. Обосновывается возможность применения как германийорганических соединений, так и внутрикомплексных соединений гиперкоординированного германия в медицине, как перспективных биологически активных веществ. Также 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, приведено описание методов синтеза исследуемых соединений гиперкоординированного германия, описаны используемые в работе физико-химические методы идентификации полученных соединений и приведены методики изучения биологической активности.

Третья глава посвящена обсуждению полученных результатов диссертационной работы. Рассмотрены схемы синтеза структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов, проведён квантово-химический расчёт, термический анализ, оценена биологическая активность с помощью программы PASS и определена биодоступность методом ADME. Для структурных аналогов 1-герматранола получены результаты биологической активности в отношении штамма вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). На примере комплекса диоксида германия с *N,N,N',N'*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином изучена кристаллическая структура и поверхность Хиршфельда. С помощью гомо- и гетероядерных методов

спектроскопии ЯМР проведена идентификация сигналов в полученных спектрах комплекса L-валината германия с *N,N,N,N*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином и выполнено их полное отнесение.

В **заключении** сформулированы основные выводы диссертационной работы, которые в полной мере соответствуют полученным результатам.

Новизна научных положений и выводов, представленных в диссертации

Научная новизна полученных в диссертационном исследовании результатов не вызывает сомнения. Автором впервые синтезированы и охарактеризованы ранее неизвестные внутримолекулярные аналоги 1-герматранола. Установлены закономерности, влияющие на структуру комплекса диоксида германия с *N,N,N,N*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином, путём применения квантово-химических методов расчёта и сравнение их с кристаллической структурой, полученной методом РСА, а также из анализа поверхности Хиршфельда. Показано, что в комплексах диоксида германия с *N,N,N,N*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином и *N,N,N,N*-тетраakis(2-гидроксипропил)этилендиамином, атом германия гексакоординирован, что подтверждается РСА.

Разработан метод синтеза 1-аминоацилоксигерматранов, который заключается во взаимодействии диоксида германия с аминокислотой и последующей обработкой образованного комплекса соответствующим гидроксиалкиламином. Полученные соединения охарактеризованы современными физико-химическими методами. Рассчитаны равновесные геометрии молекул $\text{NH}_2\text{-CHR-C(O)O-Ge(OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$, где $\text{R}=\text{H}$, 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. Проведено сравнение равновесных структур 1-аминоацилоксигерматранов и выявлено, что замена триэтанолamina 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.

С помощью *in silico* анализа показано, 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) трёх соединений — комплексов германия с *трис*(гидроксиметил)аминометаном, *N*-бензилэтанололамином и *N*-(*трис*(гидроксиметил)метил)глицином.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Д. В. Лёзова, вытекают из проведённого исследования. В работе имеется большой объём экспериментальных данных, полученных с использованием современных взаимодополняющих физико-химических методов исследования. Строение структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилосигерматранов были охарактеризованы ИК-спектроскопией, спектроскопией ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , элементным анализом, РСА (для комплекса диоксида германия с *N,N,N,N'*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином), УФ-спектроскопией (для комплексов диоксида германия с *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамином, *N,N,N,N'*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином и *N,N,N,N'*-тетраakis(2-гидроксипропил)этилендиамином). Для комплекса L-валината германия с *N,N,N,N'*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином проведено полное отнесение сигналов с помощью двумерной спектроскопией ЯМР. Квантово-химический анализ был проведён для комплексов диоксида германия с *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамином, *N,N,N,N'*-тетраakis-(2-гидроксиэтил)этилендиамином и *N,N,N,N'*-тетраakis(2-гидроксипропил)этилендиамином (структурные аналоги 1-герматранола) и 1-аминоацилосигерматранов. Поведение синтезированных соединений под действием температуры, продемонстрировано с помощью термического метода анализа. *In silico* ADME и PASS оценена потенциальная

биодоступность и профиль фармакологической активности. Исследована *in vitro* биологическая активность по отношению к вирусу гриппа А (штамм А/Aichi/2/68, H3N2), новых структурных аналогов 1-герматранола.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях и прошли экспертизу перед публикацией в рецензируемых журналах.

Материал диссертационного исследования изложен чётко и последовательно, все главы содержат подробное описание проведённых исследований и используемых методов исследования.

Поставленные в работе цели и задачи решены в полном объёме. Уровень решаемых задач соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.4. Физическая химия.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основное содержание диссертации.

Основные результаты диссертации опубликованы в семнадцати научных работах, из которых пять статей в рецензируемых научных журналах, включённые в международные базы данных Web of Science и Scopus, и двенадцать тезисов докладов на научных конференциях.

Проведённые автором исследования и полученные результаты позволяют заключить, что представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия в 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, твёрдых и жидкокристаллических матрицах, в полостях, конденсированных среди и белковом окружении»; п. 12. «Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов», так как автором синтезированы и охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа ранее неизвестные структурные аналоги 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматраны. Изучены их равновесные структуры с помощью современных квантово-химических методов, установлена связь между реакционной способностью синтезированных соединений и их строением, установлены закономерности, которые найдены при моделировании герматрановых структур, например в структурах 1-аминоацилоксигерматранов на поверхности потенциальной энергии существуют два конформера в зависимости от того, какой аминокислотный заместитель находится при атоме германия в молекуле атрана, а также разработаны физико-химические основы синтеза ранее неизвестных биологически активных соединений для медицины и сельского хозяйства.

По существу диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор аминокислот для синтеза аминоксигерматранов? В работе указано, что синтезированные соединения предполагается использовать в медицине, однако L-валин обладает низкой растворимостью в воде и водных растворах, что может осложнить его применение.
2. Как известно, фармакологической активностью считается способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма. Насколько корректно использование данного термина в разделе «Защищаемые положения» с учётом того, что изучалась только противовирусная активность, а вирусы не являются живыми организмами?
3. Почему описание соединений 11–13 на стр. 57 не содержит данных по идентификации, кроме температуры плавления?

4. Почему метод масс-спектрометрии не использовался для идентификации синтезированных соединений? Что можно сказать об их чистоте?
5. В работе не указаны детали квантово-химических расчётов, а именно в какой программе проводились расчёты и в какой среде.
6. В разделе 3.1.5. с использованием программ ADME и PASS была предсказана биологическая активность синтезированных соединений. Однако ни один параметр был подтверждён экспериментально. Более того, указано, что соединения проявляют противовирусную активность в отношении вируса гепатита В, однако тестирование противовирусной активности проведено в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2).
7. В тексте диссертации в большом количестве содержатся фразы, которые требуют пояснения: «поиск неизвестных фармакологических свойств в ряду известных атранов», «герматраны могут быть использованы для моделирования металлоферментов», «исследовать структуру и свойства комплексом физико-химических и квантово-химических методов анализа», «полученные соединения могут найти широкое применение в медицине, и могут быть использованы в качестве биологически активных веществ для производства лекарственных препаратов нового поколения», «достоверность результатов исследования обеспечивается использованием современных и известных физико-химических методов исследования», «английские учёные подсчитали, что при определённой диете человек ежедневно с пищей получает около 1500 мкг германия», «комплексное исследование прогноза биологической активности».
8. Диссертация содержит большое количество орфографических и пунктуационных ошибок, например «Несмотря на наличие, довольно большого количества публикаций...», «Синтезировать ряд новых ранее неизвестных структурных аналогов герматранола, путём...», «Получить аминокислоты герматраны, путём взаимодействия...», «Уникальность таких соединений, объясняется», «Для прогнозирования *In silico*...», «Диссертация состоит из введения, литературного обзора (глава 1), описание методов

синтеза и исследований работы (глава 2), изложение основных результатов работы», «Концентрация германия в космических образованиях, составляет 10 миллионов» и др.

Указанные вопросы и замечания существенно не влияют на основные положения и выводы диссертации Д. В. Лёзова.

Заключение

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационное исследование Лёзова Дениса Витальевича «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе» является завершённой научно-квалификационной работой, направленной на решение фундаментальных и практически значимых задач получения и исследования физико-химических и функциональных свойств новых малоизученных биологически активных внутрикомплексных соединений с гиперкоординацией атома германия, которая вносит весомый вклад в развитие физической химии. По критериям актуальности, научной новизне, обоснованности и достоверности выводов диссертация соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», учреждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 (в действующей редакции, с последними изменениями), а её автор, Лёзов Денис Витальевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент

Семёнов Константин Николаевич

Доктор химических наук (02.00.01 Неорганическая химия, 02.00.04 Физическая химия), доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,

г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8Б, корп. 2

+7(812)338-70-76,

+7(812)338-70-47,

knsemenov@gmail.com

«16» апреля 2024 г. Семёнов Семёнов Константин Николаевич

