

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
24.1.198.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТА ХИМИИ  
СИЛИКАТОВ ИМ. И.В. ГРЕБЕНЩИКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ  
НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА (ДОКТОРА) НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
дата защиты 15.05.2024 протокол № 195/50

О присуждении **Лёзову Денису Витальевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе» в виде рукописи по специальности 1.4.4 – физическая химия, химические науки, принята к защите «12» марта 2024 года, протокол № 193, диссертационным советом 24.1.198.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук (199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 2, приказ о создании диссертационного совета от «19» июня 2014 года № 346/нк).

Соискатель Лёзов Денис Витальевич, 30 апреля 1992 года рождения, 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». Лёзов Д.В. являлся аспирантом очной формы обучения в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук с 2019 по 2022 г. по специальности 1.4.4 – физическая химия (приказ о зачислении в аспирантуру № 158-к от 11.10.2019 г.).

**Работает** в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук в лаборатории кремнийорганических соединений и материалов научным сотрудником.

**Диссертация выполнена** в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук, в лаборатории кремнийорганических соединений и материалов.

**Научный руководитель** – доктор химических наук, профессор Кочина Татьяна Александровна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук, лаборатория кремнийорганических соединений и материалов, главный научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

**Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Химич Николай Николаевич**, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

дали **положительные отзывы о диссертации.**

*Замечания Семёнова Константина Николаевича:* 1. Чем обусловлен выбор аминокислот для синтеза аминокислотосодержащих герматранов? 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 А/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 аминокислотосодержащие 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.

*Замечания Химича Николая Николаевича:* 1. Германий элемент четвёртого периода, его d-орбитали (в отличие от кремния) достаточно доступны, поэтому называть структуры на его основе у которых координационное число превышает 4 гипервалентными сомнительно. 2. Я понимаю, когда строение органических соединений изучают с помощью различных, весьма информативных, методов ЯМР, но зачем уделять столько внимания и в тексте диссертации, и в положении, расшифровке всех колебательных, вращательных и т.д. полос в спектре ИК? Обычно ИК спектроскопию привлекают только для описания ряда функциональных групп в областях их характеристических колебаний. 3. Совершенно непонятны такие высокие температуры выгорания (800°C) чисто алифатических органических фрагментов синтезированных производных герматранов. 4. При исследовании биологической активности синтезированных структур использованы сокращения и терминология непонятные ни обычному органику ни физхимику. Может быть было целесообразным дать хотя бы поверхностную их расшифровку. 5. Почему в ссылках не указаны DOI? Мне кажется в настоящее время это обязательное требование для всех публикаций? 6. Представляется, что рассмотренная работа более выигрышно выглядела бы при защите в неорганическом совете.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический

институт (технический университет)» дала **положительный отзыв** на диссертационную работу Лёзова Д.В., подготовленный и подписанный сотрудником кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» в лице профессора, заведующего кафедрой химии и технологии синтетических биологически активных веществ, д.х.н. Крутикова Виктора Иосифовича. Отзыв ведущей организации обсужден и одобрен на заседании кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», протокол № 8 от 09 апреля 2024 г. В отзыве отмечается следующее.

Диссертационная работа Лёзова Д.В. посвящена поиску новых потенциальных биологически активных веществ в ряду атранов в ряду производных гипервалентного германия. Актуальность указанной тематики исследования не вызывает сомнений: атраны (чаще всего силатраны), нашли применение в медицинской практике, сельском хозяйстве. Разработка методов получения производных 1-герматранол-гидрата, обладающего адаптогенной и иммуномодулирующей активностью, без сомнения расширит области поиска потенциальных лекарственных препаратов. Диссертации Лёзова Д.В. оформлена в соответствии с традиционными канонами. Она изложена на 153 страницах (без Приложения) и состоит из Введения, Литературного обзора, двух глав с описанием основных методик и результатов исследований, Заключение и Списка цитируемой литературы, включающего 200 наименований. Автором диссертационного исследования: впервые синтезированы и охарактеризованы ранее неизвестные внутрикомплексные аналоги 1-герматранола – активатора триптофанил-тРНК-синтетазы; методами DFT B3LYP (M06-L)/aug-cc-pVDZ, рассчитана равновесная геометрия соединений ((OHGe(THBED))·3H<sub>2</sub>O) и ((OHGe(THPED))·3H<sub>2</sub>O). Показано, что установленная кристаллическая структура ((OHGe(THBED))·3H<sub>2</sub>O) близка к теоретически рассчитанной; разработан метод синтеза 1-аминоацилосигерматранов, заключающийся во взаимодействии диоксида германия с аминокислотой и последующей обработкой образованного комплекса соответствующим гидроксиалкиламином; синтезированы и охарактеризованы новые германийсодержащие производные BIS-TRIS и аминокислот. Методом DFT, M06-L/aug-cc-pVDZ, оценены их равновесные структуры. Текст диссертации написан грамотным научным языком. Выводы, которые автор делает из полученных экспериментальных данных, не вызывают каких-либо возражений. Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов не вызывает сомнений: автор использовал современные методы физико-химического анализа (двумерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа и т.д.). Следует подчеркнуть достаточно высокий уровень апробации результатов диссертационного исследования: было опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, материалы научных исследований Лёзова Д.В. весьма широко представлены на международных конференциях. Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что получены и исследованы ранее неизвестные 1-аминоацилосигерматраны, предложен новый удобный подход для их синтеза. Результаты диссертационной работы представляют несомненный интерес для специалистов физической, координационной и элементарорганической химии. Результаты, полученные в ходе диссертационных исследований Д.В. Лёзова, представляют интерес как для химиков-синтетиков, работающих в области элементарорганических соединений, так и для ученых, специализирующихся в целенаправленном синтезе потенциальных биологически активных веществ. В частности, разработан метод синтеза 1-аминоацилосигерматранов, который заключается во взаимодействии диоксида германия с аминокислотой и последующей обработкой образованного комплекса соответствующим гидроксиалкиламином.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 1.4.4 – Физическая химия, а именно: п.1 –

Экспериментально-теоретическое определение энергетических и структурно-динамических параметров строения молекул и молекулярных соединений, а также их спектральных характеристик; 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; п. 12 – Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.). **Соискатель Лёзов Денис Витальевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.**

*Замечания:* 1. В главе 3.1.5. «Оценка биологических свойств с помощью ADME и PASS анализов и противовирусной активности против вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2)» сделано слишком смелое утверждение об «эффективности синтезированных веществ в лечении аутоиммунных заболеваний и тревожно-фобических расстройств и проявлению ими антигипоксической активности». Такие заявления следует делать только на основе экспериментальных, а не расчетных методов. Справедливость замечания подтверждается весьма слабой противовирусной активностью соединений 1-9 *in vitro*. 2. Аналогичное замечание следует сделать и относительно соединений 10-13. Вряд ли их можно рассматривать «как перспективные биологически активные вещества, с широким спектром фармакологического действия» и «для производства лекарственных препаратов нового поколения» только на основании расчетов на платформе PASS. 3. В тексте диссертации встречаются неудачные выражения: «...перорально активными...» (с. 127); «молекулы с полярной площадью поверхности...» (с. 87).

На автореферат диссертации поступило **13** отзывов, **все положительные**.

**1. де Векки Дмитрий Андреевич**, кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химической технологии полимеров, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». *Замечаний нет.*

**2. Сивак Константин Владимирович**, доктор биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований, Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Замечаний нет.*

**3. Лазарева Наталья Федоровна**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганических соединений, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. *Замечания:* 1). На странице 9 автореферата автор пишет: «Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1-герматранола и всех его синтезированных структурных аналогов (1-9) характеризуются наличием двух триплетов, относящихся к сигналам протонов групп  $\text{NCH}_2$  и  $\text{OCH}_2$  атранового остова в области 3.0 и 3.8 м.д. соответственно». Однако таблица химических сдвигов, приведенная выше, свидетельствует о более широком интервале этих значений; 2). Было бы очень полезно провести сопоставление результатов, полученных автором, с литературными данными о синтезе и строении гипервалентных соединений германия, содержащих аминокислотный остаток (см. например публикации: S. Schwarzer, U. Böhme, S. Fels, B. Günther, E. Brendler, *Inorganica Chimica Acta* 483 (2018) 136, <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.08.011>; S. Giuffrida, A. Fontana, F. Maggio, D. Duca, *New J. Chem.*, 2011, 35, 807, DOI: 10.1039/c0nj00851f); 3). На стр. 16 не очень удачное выражение «Выполнена характеристика полученных комплексов с помощью ИК, ЯМР- спектроскопии»

**4. Малинина Елена Анатольевна**, доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник, Институт общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова (ИОНХ РАН). *Замечания:* 1). В автореферате на рисунке 3.1. приводятся ИК спектры ряда соединений,

при этом подпись к рисунку выглядят не корректно, также ни в тексте, ни в подписи к рисунку не указан способ записи ИК спектра. Кроме того, при наличии большого количества гидроксигрупп различной природы в составе соединения (в составе молекул воды и в составе органической части молекулы) хотелось бы более детального анализа валентных колебаний  $\nu(\text{OH})$ , поскольку в ИК спектре соединений наблюдается три сигнала; 2). В разделе 3.1.3. приведены термограммы соединений, которые плохо читаемы. В ходе описания термограмм диссертант констатирует полное удаление сольватированных молекул воды до температуры 100°C. Было бы логично привести ИК спектр безводного соединения, что в свою очередь помогло бы при интерпретации ИК спектра, приведенного на рисунке 3.1. при отнесении  $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$ . Кроме того, заключения автора, что конечным продуктом деструкции после нагревания образцов до 950°C является порошок белого цвета, соответствующий оксиду германия (IV) или при 900°C диоксиду германия (раздел 3.3.2.) хорошо было бы подкрепить данными РФА; 3). В разделе 3.3.2. при описании термолиза соединения **14** присутствует фраза «наблюдается эндотермический эффект при 87°C, связанный с началом процесса разложения и потерей воды». Что имел ввиду автор под фразой разложение, поскольку как правило процессы разложения органических соединений сопровождаются экзоэффектами, может неудачно выбран термин?

**5. Грифонов Ростислав Евгеньевич**, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». *Замечания:* 1). В тексте есть неудачные выражения: «...улучшается воспроизведение экспериментальных межатомных расстояний...» (с. 11). «...Термическое поведение...» (с. 12). «...Выполнена характеристика полученных комплексов с помощью ИК, ЯМР-спектроскопии...» и другие; 2). Из текста раздела 3.2.1 автореферата непонятно: какой все-таки «конформер» из двух является энергетически предпочтительным, правильно ли вообще называть их конформерами (в одном случае есть связь Ge-N, в другом её нет), проводился ли конформационный анализ при оптимизации структуры, каким методом выполнялся расчет?; 3). При обсуждении данных 2D ЯМР спектроскопии (раздел 3.4.2) было бы целесообразно привести не сами малоинформативные 2D-спектры, а указать графически на структурной формуле наблюдаемые кросс-взаимодействия, подтверждающие структуру полученных соединений.

**6. Бокач Надежда Арсеньевна**, доктор химических наук, профессор РАН, профессор кафедры физической органической химии Института химии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». *Замечаний нет.*

**7. Белоголова Елена Фёдоровна**, доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории структурных исследований, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. *Замечания:* 1). В разделе «Методологии и методы исследования» автором перечислены различные методы, используемые им при проведении квантово-химических расчётов. Однако ни в тексте автореферата, ни в подписях к рисункам не указывается, в рамках какой именно расчётной схемы были получены приведённые в автореферате структурные и энергетические характеристики; 2). Автор некорректно использовал название «базисный набор» для метода V3LYP/aug-cc-pVDZ (стр. 11 автореферата); 3). Соединения, рассматриваемые в диссертации, были получены при высокой температуре (80-90°C), а оценка относительной устойчивости различных конформеров комплексов германия методами квантовой химии проводилась для температур, близких к нулю Кельвина. Интересно было бы провести подобную оценку для высоких температур с использованием свободных энергий Гиббса.

**8. Сыроешкин Михаил Александрович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии карбенов и других нестабильных молекул, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (ИОХ РАН). *Замечания:* 1). Можно встретить некоторые неточности оформления рисунков. Например, на рис. 3.1-3.3 приведены серии спектров для

наглядности очевидно сдвинутых по оси ординат. При этом шкала пропускания сохранена. В результате отдельные участки верхних спектров имеют величину пропускания 200 и более %. Тоже самое относительно, например, рис. 3.6, на котором приведены данные гравиметрии. Одно соединение на нем при 40°C имеет 80% исходной массы, другое – 160%; 2). Рис. 3.7-3.8. С утверждением автора «исследованные комплексы 4-6 начинают терять массу до 100°C» при рассмотрении указанных рисунков сложно согласиться, особенно по части соединения 6, не теряющего массы до 200°C; 3). При описании данных ДСК автор эндотермические процессы называет экзотермическими и наоборот; 4). Описание термического поведения соединения 14: автор утверждает «После 600°C наблюдается значительное увеличение массы образца, что, вероятно, связано с гигроскопичностью продуктов деструкции». В действительности рассмотрение рис. 3.13 показывает, что подобного не происходит, и масса продолжает падать. Кроме того, возникает вопрос, как можно объяснить падение массы в конечном итоге до приблизительно нескольких процентов от исходной, в то время как при заявленной структуре вещества масса остатка должна составлять как минимум 20% (металлический германий), а если это, например, диоксид германия – еще больше.

**9. Верещагина Яна Александровна**, доктор химических наук, профессор кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». *Замечания:* 1). Раздел «Научная новизна и Теоретическая и практическая значимость» требует большой конкретизации – так, не совсем понятно, в чем заключается новый подход к синтезу 1-аминоацилоксигерматранов и каковы особенности изученных структур; 2). На схемах синтеза отсутствуют выходы полученных соединений; 3). Проводилось ли сопоставление структурных данных, полученных в кристалле, газе (квантово-химические растворы) и растворе?; 4). Не существует «квантово-химического метода анализа», следует использовать выражение «квантово-химические расчеты»; 5). В автореферате встречаются опечатки и неудачные выражения, например, на стр. 10 «...удаляется далеко...», на стр. 11 «...координально отличает...» и др.

**10. Кузнецова Ольга Владимировна**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических исследований, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН» и **Егорочкин Алексей Николаевич**, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических исследований, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН». *Замечание:* На стр. 18 описывается термическое поведение соединений **14-16** в интервале температур 40-900°C и делается заключение, что характер термического разложения соединений **15** и **16** существенно отличаются от 14. Однако, в автореферате отсутствуют комментарии о причинах таких различий. Кроме того, для соединения **14** в отличие от других изученных соединений не указаны возможные продукты на заключительной стадии термодеструкции, а упомянуто только, что они, вероятно, гигроскопичны.

**11. Рамш Станислав Михайлович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химической технологии органических красителей и фототропных соединений, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)». *Замечания:* 1). При ограниченном объеме автореферата диссертант использует его нерационально. Приведены несущественные для иллюстрации и понимания содержания автореферата таблицы с описанием спектров ЯМР (таблицы 3.1, 3.5), рисунки ИК спектров (рисунки 3.1-3.3), таблицы с описанием параметров кристаллической структуры (таблицы 3.2, 3.3), рисунки с результатами ТГ- и ДСК- анализа (рисунки 3.6-3.8, 3.13). В то же время, по-видимому, из-за недостатка места некоторые существенные вопросы обсуждены очень скупо, недостаточно полно и не вполне понятно, например, результаты квантово-химических расчетов на стр. 17, а некоторые положения «Основных результатов» не нашли освещения в предложении в п. 7 «Основных результатов»). Очевидно, по этой же

причине структурные формулы пришлось сделать очень мелкими, и в них трудно разобраться (например, структуры 5 и 6 на схеме 3.1, структура 17 на схеме 3.4); 2). Использование для обозначения одного и того же соединения то порядкового номера, то линейной формулы с аббревиатурой (см., например, подписи к рисункам 3.4 и 3.5, 3.14 и 3.15) затрудняет понимание написанного. Неужели трудно было расставить порядковые номера соединений после всех линейных формул?; 3). Применение к синтезированным в работе соединениям термина «комплекс» представляет неудачным. Все они получаются путем образования ковалентных связей между реагентами, сопровождаемого образованием одной или двух внутримолекулярных координационных связей, поэтому более подходящим для них является термин «внутрикомплексное соединение»; 4). Хотелось бы услышать от диссертанта пояснения, как можно связать увеличение массы образца при температурах выше 600°C с гигроскопичностью продуктов деструкции (стр. 18); 5). В автореферате много «лишних», вставленных вопреки правилам пунктуации запятых. Встречаются опечатки: «координально» (стр.11), «интерпритации» (стр.22).

**12. Негребецкий Вадим Витальевич**, доктор химических наук, доцент, профессор РАН, директор Института фармазии и медицинской химии, заведующий кафедрой химии ИФМХ, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). *Замечания:* 1). Без ущерба для понимания можно было бы убрать из текста авторефераты таблицы с отнесением сигналов в спектрах ЯМР. Вместо этого можно было бы дать более подробное описание характера изменения сигналов в спектрах. Например, упоминание на стр. 9 того, что «при переходе от 1-герматранола к его структурным аналогам, происходит изменение характера линий в спектре <sup>1</sup>H ЯМР, что говорит о наличии дополнительных гидроксильных или функциональных (CO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>) групп» представляется не информативным, если не сказать о том, какие же это изменения, что в них указывает на наличие того или иного заместителя или функциональной группы; 2). Серия Рис. 3 на стр. 10 была бы более информативна, если бы диссертант указал, в каких условиях (растворитель, приставка НПВО и пр.) проводилась съемка ИК спектров; 3). Упоминание на той же странице расчетов DFT предполагает указание расчетного базиса. По мнению рецензента это было бы необходимо сделать. Также и на стр. 15 отсутствует упоминание и о методе, и о базисе; 4). Сравнение результатов исследования структуры соединения **5** расчетным квантово-химическим методом и методом PCA (см. стр. 11 и 11) в представленном виде не в полной мере убедительно и требует пояснений; 5). Упомянувшиеся вскользь на стр. 16 (раздел 3.2.3) данные по оценке биологической активности синтезированных соединений с использованием программного комплекса PASS on Line крайне скупы. Пожертвовав без ущерба для понимания рядом излишних таблиц (см. выше) можно было бы детально обсудить полученные QSAR данные.

**13. Богданов Андрей Владимирович**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений, «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». *Замечания:* 1). Так, некоторые рисунки пропечатаны нечетко. Например, термограммы и равновесные структуры. Раздел 3.2.3, в котором проводится оценка биологической активности, описан, на мой взгляд, слишком кратко. Хотелось бы в этой части более детального анализа полученных данных; 2). Присутствуют орфографические ошибки.

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

*Основные работы:*

*Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:*

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.

2. Ignatyev, I.S. Interaction of simple amino acids (glycine,  $\alpha$ -alanine,  $\beta$ -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.

3. Lezov, D.V. Homo- and heteronuclear NMR methods for signal assignments in  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra of 1-aminoacyloxygermatran / 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 / 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 / D.V. Lezov, A.A. Stro, V.L. Ugolkov, T.A. Kochina // Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2024. – V. 69 – № 1. – P. 16-25.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации** обосновывается профилем их специализации, близкой к теме диссертации, наличием публикаций в рецензируемых научных изданиях по теме диссертации, а также возможностью дать объективную оценку всем аспектам диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**Осуществлен** синтез ранее неизвестных внутрикомплексных аналогов 1-герматранола, путем взаимодействия оксида германия (IV) и гидроксикалиминов:  $(\text{OH})_n\text{GeR}_{4-n}$ , где

$\text{R} = (-\text{OCH}_2)_2(\text{OHCH}_2)\text{CNH}_2$ ,  $(-\text{OCH}_2)_2(\text{OHCH}_2)\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{OHCH}_2\text{CH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$ ,  $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2]_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)[\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_3]$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})$ ,  $(-\text{OCH}_2)_3\text{CNH}(\text{CH}_2\text{COOH})$ ,  $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}-$ ;  $n=1, 2$ ). Полученные соединения идентифицированы современными физико-химическими методами.

**Установлено**, что в соединениях  $((\text{OHGe}(\text{THEED}))\cdot 3\text{H}_2\text{O})$  и  $((\text{OHGe}(\text{THPED}))\cdot 3\text{H}_2\text{O})$ , атом германия гексакоординирован. Для соединения  $((\text{OHGe}(\text{THEED}))\cdot 3\text{H}_2\text{O})$  это подтверждается изученной кристаллической структурой с помощью PCA.

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

**Выявлены** сильные  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{O}-\text{H}$  и  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{C}-\text{H}$  водородные связи в ходе анализа поверхности по Хиршфельду. Это приводит к образованию двумерной сетки. Наличие трех молекул воды в кристаллической структуре  $((\text{OHGe}(\text{THEED}))\cdot 3\text{H}_2\text{O})$ , приводит к развитой системе межмолекулярных взаимодействий.

**Предложен** метод синтеза продуктов взаимодействия 1-герматранол-гидрата с простейшими алифатическими аминокислотами, т.е. герматранилглицинат, L- $\alpha$ -аланинат, L-валинат общей формулы  $\text{NH}_2-\text{CHR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Ge}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ , где  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  и герматранил- $\beta$ -аланинат  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Ge}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ , которые были впервые синтезированы и охарактеризованы методами ИК, ЯМР-спектроскопии, термического и элементного анализа. Синтез проходит при участии 1-герматранол-гидрата и аминокислот (глицина, L- $\alpha$ -аланина,  $\beta$ -аланина и L-валина) в водной среде при температуре  $80^\circ\text{C}$ . Методами DFT,  $\omega\text{B97X-D}/\text{aug-cc-pVDZ}$  и B3LYP/6-31+G(d), рассчитаны равновесные геометрии молекул  $\text{NH}_2-\text{CHR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Ge}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ , где  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

**Обнаружено**, что наиболее стабильной формой этих соединений является конформер со связями C-N и C=O в цис-положении. Во втором стабильном конформере эти связи находятся в транс-положении, что позволяет группе  $\text{NH}_2$  образовывать дополнительную (к

сформированной трансаннулярной связи) связь N→Ge. В герматранил β-аланинате (NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)O-Ge(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N) на ППЭ имеется только одна структура.

**Разработан** метод синтеза 1-аминоацилоксигерматранов, который заключается в: 1) получении комплексов диоксида германия с аминокислотами (глицин, L-α-аланин и L-валин); 2) формировании герматрановой структуры, путем взаимодействия полученных комплексов с соответствующим гидроксилкиламином.

**Осуществлен** синтез новых германийсодержащих производных BIS-TRIS и аминокислот (глицин, L-α-аланин и L-валин). Синтез проходит в водной среде при температуре 90°C. Методом DFT, M06-L/aug-cc-pVDZ, оценены их равновесные структуры. Полученные соединения идентифицированы современными физико-химическими методами (ЯМР, ИК-спектроскопией, элементным анализом). Так же осуществлен термический анализ синтезированных соединений. Оценены их биодоступность и профиль фармакологической активности с помощью ADME анализа и программы PASS.

**Показано**, что замена триэтаноламина на BIS-TRIS в скелете герматрана приводит к ослаблению внутримолекулярной связи атрана Ge···N. В то же время связывание Ge···NH<sub>2</sub>, наоборот, возрастает. При переходе от глицината к L-валинату наблюдалось существенное усиление связи между германием и атомом азота аминогруппы.

**Обнаружено**, 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 гидроксилкиламинами TRIS (1), BEA (3) и TRICINE (8).

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**установлены** физико-химические основы процессов химической технологии новых структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов на их основе. Наличие в структуре синтезированных соединений атранового цикла одной или двух донорно-акцепторных связей N→Ge, а также одной или нескольких функциональных групп, связанных с атомом германия, позволяет рассматривать их в качестве моно- или бидентатных лигандов в реакциях комплексообразования. Удобный подход для синтеза 1-аминоацилоксигерматранов, представляет интерес для физической, координационной, элементоорганической и бионеорганической химии. Результаты исследований биологической активности показали, что полученные соединения могут найти широкое применение в медицине, и могут быть использованы в качестве биологически активных веществ при производстве лекарственных препаратов нового поколения.

**Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных физико-химических методов исследования:** метод сжигания образца в токе кислорода с одновременной регистрацией азота, углерода и водорода помог рассчитать элементный состав полученных соединений; процентное содержание воды определяли на кулонометрическом титраторе Фишера; методы ИК, ЯМР-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, РСА использовались для идентификации полученных веществ; термоанализ проводили для определения температур разложения полученных соединений; DFT-методы использовали для определения и расчета геометрий молекул и колебательных спектров; метод анализа поверхности Хиршфельда использовался для получения представлений о межмолекулярных взаимодействиях в кристалле соединения 5; для прогнозирования *In silico* профиля фармакологической активности и биодоступности были использованы программы PASS и ADME; для оценки противовирусной активности *in vitro* структурных аналогов 1-герматранола, были проведены исследования на штамме вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2); двумерная спектроскопия ЯМР была использована для полного отнесения сигналов соединения 17.

**Изучено** взаимодействие диоксида германия с гидроксилкиламинами - 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).

**Охарактеризованы** ранее неизвестные структурные аналоги 1-герматранола комплексом физико-химических методов анализа и квантово-химических расчетов.

**Исследовано** взаимодействие 1-герматранола с аминокислотами (глицин, L- $\alpha$  и  $\beta$ -аланины и L-валин) и комплексов диоксида германия с аминокислотами (глицин, L- $\alpha$ -аланин и L-валин) и BIS-TRIS.

**Исследована** термическая устойчивость структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов.

**Идентифицированы** ранее неизвестные 1-аминоацилоксигерматраны комплексом физико-химических методов анализа и квантово-химических расчетов.

**Изучены** биологические свойства полученных соединений с помощью программы PASS и ADME анализа.

**Изучена** биологическая активность на вирусе Гриппа А, штамм A/Aichi/2/68 (H3N2), ранее неизвестных структурных аналогов 1-герматранола.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Получены** фармакологические и фармакокинетические параметры ранее неизвестных структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилоксигерматранов, которые могут быть использованы для дальнейшего изучения полученных молекул *in vitro* и *in vivo*, что будет способствовать производству нового типа лекарственных препаратов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**Результаты** получены на современном сертифицированном оборудовании в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Ордена Трудового Красного Знамени Институте химии силикатов им. И. В. Гребенщикова Российской академии наук (ИХС РАН), (г. Санкт-Петербург, Россия), а также в ресурсных центрах Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (г. Санкт-Петербург, Россия) и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург, Россия) и в лаборатории химиотерапии вирусных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (г. Санкт-Петербург, Россия).

**Установлена** хорошая согласованность экспериментальных данных, продемонстрированных в диссертационной работе, с современными представлениями физической химии о связи состава и структурных особенностей материала с его физико-химическими свойствами;

**Достоверность** полученных результатов основана на применении известных современных взаимодополняющих физико-химических методов исследования, а также на обсуждении установленных закономерностей в ходе тематических российских и международных научных мероприятий и в публикациях в рецензируемых научных журналах;

**Выводы** обоснованы и экспериментально подтверждены в диссертационной работе; они согласуются с современными принципами и представлениями физической химии.

**Личный вклад соискателя** заключался в проведении обзора литературы по теме исследования. Совместно с научным руководителем были сформулированы цели и задачи, а также проведено планирование эксперимента. Автор принимал непосредственное участие в разработке методов синтеза, получении и характеристике новых внутрикомплексных соединений германия, получении монокристаллов. Автор принимал непосредственное участие в синтезе, анализе данных РСА, ЯМР, ИК-спектров, ТГ, ДСК и др., а также съемке ИК-спектров всех полученных соединений и подготовке всех публикаций.

**Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается** логичностью её построения, последовательностью изложения и комплексным характером, включающим: 1) осуществление синтеза новых внутрикомплексных соединений германия; 2) идентификация их структуры с помощью современных физико-химических методов анализа и квантово-химических расчетов; 3) изучение биологических свойств *in silico* и биологической активности *in vitro*.

Содержание и название диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.4 – физическая химия в пунктах 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».

Диссертация Лёзова Дениса Витальевича «Синтез, строение и свойства структурных аналогов 1-герматранола и 1-аминоацилосигерматранов на их основе» в виде рукописи по специальности представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, выполненную автором самостоятельно на высоком экспериментальном и теоретическом уровне.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что по актуальности, новизне и практической значимости диссертация Д.В. Лёзова соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней (п.п. 9-14), утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции с последними изменениями).

На заседании 15 мая 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Лёзову Денису Витальевичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия, химические науки.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, из них 12 докторов наук (отдельно по каждой специальности рассматриваемой диссертации), участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета (из них 0 человек дополнительно введены на разовую защиту), проголосовали: за – 13, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета 24.1.198.01,  
доктор химических наук

Голубева Ольга Юрьевна

Учёный секретарь  
диссертационного совета 24.1.198.01,  
кандидат химических наук

Бирюков Ярослав Павлович

15 МАЯ 2024 г.