

УДК 546.289+547.435.42

ГИПЕРКООРДИНИРОВАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГЕРМАНИЯ С ЛИГАНДАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ГИДРОКСИАЛКИЛЬНЫЕ ГРУППЫ

© 2024 г. Ю. А. Кондратенко^а, *, Д. В. Лёзов^а, А. А. Штро^б,
В. Л. Уголков^а, Т. А. Кочина^а

^а Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН, наб. Макарова, 2, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^б Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России,
ул. проф. Попова, 15/17, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: kondratenko.iulia@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.07.2023 г.

После доработки 08.09.2023 г.

Принята к публикации 27.09.2023 г.

В ряду герматранов 1-герматранол гидрат является наиболее хорошо изученным соединением, обладающим разнообразным спектром биологической активности. Его синтез основан на одностадийной реакции *трис*(2-гидроксиэтил)амин с диоксидом германия в водной среде без использования органических растворителей. В настоящей работе с учетом данного подхода были синтезированы новые потенциально биологически активные соединения германия с гидроксиалкиламины, сульфо- и аминокислотами, содержащими гидроксиалкильные группы, которые рассмотрены нами как новые аналоги биологически активного 1-герматранол гидрата. Их образование подтверждено результатами элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. *In silico* ADME- и Pass-анализ были использованы для оценки потенциальной биодоступности и профиля фармакологической активности новых соединений. Представлены *in vitro* результаты исследования противовирусной активности (вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2)) синтезированных соединений.

Ключевые слова: германий, атраны, герматраны, буферы Гуда, триэтаноламин, *трис*(гидроксиметил)аминометан, вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2)

DOI: 10.31857/S0044457X24010021 EDN: ZZXBRA

ВВЕДЕНИЕ

Германий является биологически активным микроэлементом и содержится практически во всех органах и тканях организма человека. Сверхмалые дозы германия жизненно важны для иммунной системы [1]. За последние десятилетия синтезировано огромное количество органических производных германия, в том числе соединений, обладающих широким спектром биологической активности [2–11]. В их ряду наибольшую известность получил *бис*-2-карбоксиэтил сесквиоксид германия (Ge-132), с которого началось активное изучение биологической активности органических соединений германия и их применение в комплексной терапии рака [11–14].

Соединения германия с гидроксиалкиламины, содержащими трансаннулярную донорно-акцепторную связь N → Ge, широко известны как герматраны [2]. 1-Герматранол гидрат [OHGe(OCH₂CH₂)₃N] · H₂O является наиболее изученным представителем герматранов. Его синтез основан на простом взаимодействии диоксида германия с триэтаноламином в воде [15]. Многолетние исследования показали, что 1-герматранол гидрат

стимулирует иммунную систему, может применяться для профилактики пародонтита, гингивита и кариеса, оказывает актопротекторное и антиоксидантное действие, активирует триптофанил-гРНК-синтетазу, интенсифицирует рост растений [16–20].

Цель настоящей работы заключалась в получении новых биологически активных аналогов герматранов с гидроксиалкиламины, сульфо- и аминокислотами, содержащими гидроксиалкильные группы. Для синтеза новых соединений были выбраны следующие прекурсоры: *трис*(гидроксиметил)аминометан (TRIS), *бис*(2-гидроксиэтил)амино-*трис*(гидроксиметил)метан (BIS-TRIS), N-бензилэтаноламин (BEA), N-(2-гидроксиэтил)этилендиамин (HEED), N,N,N'-тетра*кис*(2-гидроксиэтил)этилендиамин (THEED), N,N,N',N'-тетра*кис*(2-гидроксипропил)этилендиамин (THPED), *бис*(2-гидроксиэтил)глицин (BICINE), N-(*трис*(гидроксиметил)метил)глицин (TRICINE), N,N-*бис*(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота (BES).

Гидроксиалкиламины широко востребованы в синтезе биологически активных соединений [21], металлоорганических каркасных структур [22–26],

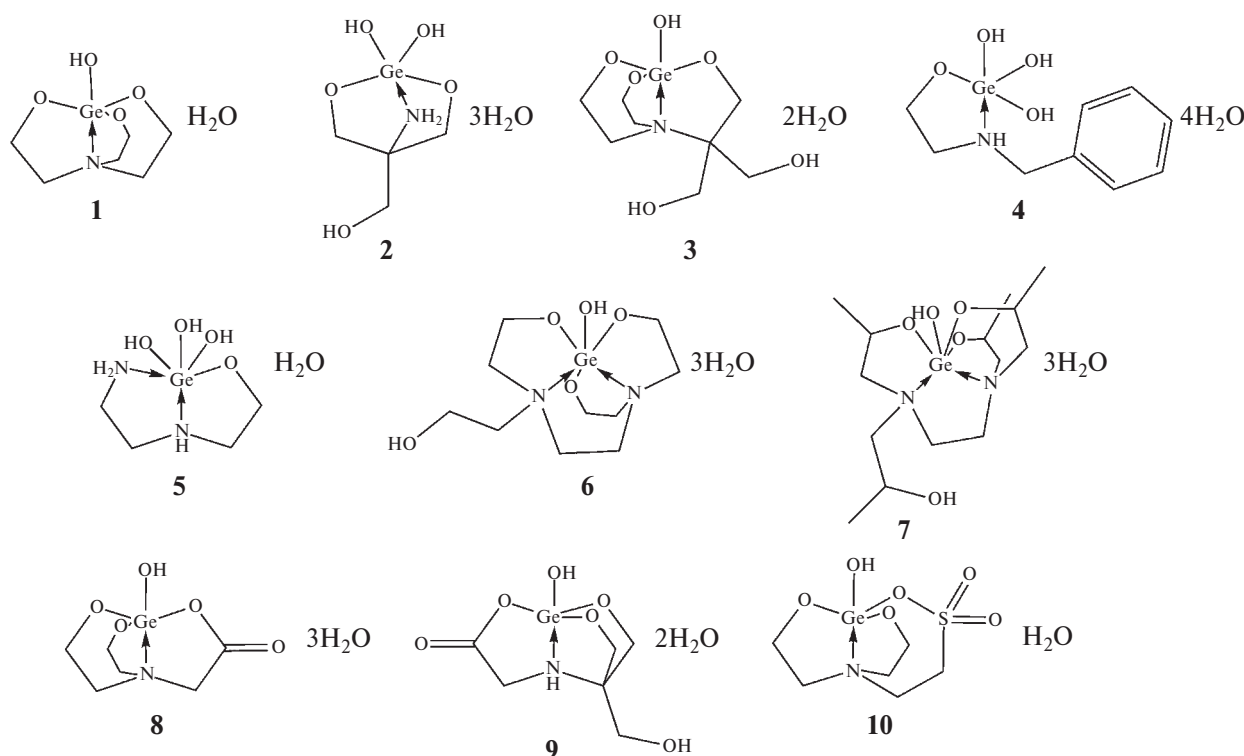


Рис. 1. Строение соединений 1–10.

наноразмерных частиц металлов [27–30], в составе защитных композиционных материалов [31–33] и др. Выбор данных соединений обусловлен тем, что большинство из них относятся к малотоксичным буферам Гуда, широко используемым в биохимии и молекулярной биологии [34–36]. Их соли с протонными кислотами относятся к востребованному в научных и технических областях классу протонных ионных жидкостей. В частности, соли TRIS, BIS-TRIS, BEA и THEED с карбоновыми кислотами являются эффективными буферными агентами в реакциях ^{68}Ga -радиомечения биомолекул, используемых в синтезе радиофармпрепаратов [37–40].

Ранее нами было установлено, что взаимодействие оксида германия с THEED приводит к образованию шестикоординированного комплекса $[\text{OHGe}(\text{OC}_2\text{H}_4)_2\text{NC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [41]. В настоящей работе впервые представлены результаты *in vitro* исследования противовирусной активности 1-герматранол гидрата (1) и его новых структурных аналогов с гидроксиалкиламинами, сульфо- и аминокислотами 2–10 (рис. 1) в отношении штамма вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений 1–10. 1-Герматранол гидрат (1) был синтезирован по известной методике [15, 42] взаимодействием эквимольных количеств TEA

с GeO_2 в водном растворе. Продукт выделен в виде бесцветных кристаллов с выходом 95%.

Соединение 2 получено аналогично соединению 1 с использованием 1.07 г (8.9 ммоль) TRIS и 0.93 г (8.9 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 80% (1.98 г). Результаты элементного анализа представлены ниже.

	C	H	N
Найдено, %:	18.05;	6.39;	4.88.
Для $\text{C}_4\text{H}_{17}\text{GeNO}_8$ рассчитано, %:	17.17;	6.12;	5.01.

ИК-спектр¹, cm^{-1} : 3231 (уш, оч. с), 2937 (с), 2865 (с), 2391 (сл), 2352 (сл), 2301 (сл), 2107 (сл), 1628 (с), 1592 (с), 1525 (сл), 1489 (ср), 1458 (с), 1386 (с), 1347 (сл), 1295 (сл), 1252 (ср), 1196 (сл), 1066 (оч. с.), 1020 (с), 976 (сл), 896 (сл), 860 (сл), 778 (уш, с), 675 (сл), 589 (ср), 492 (ср), 450 (ср), 425 (сл).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 1.12 т (2H, $^2J_{\text{H-H}} = 7.1$, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.58 м (4H, $-\text{OCH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 16.80 ($-\text{CH}_2$), 58.33 ($-\text{CNH}_2$), 61.64 ($-\text{OCH}_2$).

Соединение 3 получали аналогично соединению 1, используя 1.41 г (6.7 ммоль) BIS-TRIS и

¹ Характеристики полос в ИК-спектрах: уш – уширенная; оч. с – очень сильная; с – сильная, ср – средняя, сл – слабая.

0.71 г (6.7 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 78% (1.76 г). Результаты элементного анализа представлены ниже.

	C	H	N
Найдено, %:	30.03;	6.76;	4.05.
Для $\text{C}_8\text{H}_{21}\text{GeNO}_8$ рассчитано, %:	28.95;	6.38;	4.22.

ИК-спектр, см^{-1} : 3375 (уш, оч. с), 3275 (уш, оч. с), 2991 (сл), 2973 (сл), 2947 (ср), 2885 (с), 2862 (с), 2708 (сл), 1633 (сл), 1486 (с), 1442 (с), 1384 (ср), 1358 (ср), 1306 (ср), 1262 (ср), 1226 (ср), 1196 (сл), 1167 (ср), 1144 (сл), 1079 (оч. с), 1040 (оч. с), 1022 (оч. с), 976 (с), 938 (ср), 927 (ср), 896 (с), 835 (ср), 745 (ср), 721 (сл), 685 (ср), 639 (оч. с), 618 (с), 589 (ср), 474 (сл), 449 (сл), 433 (ср), 417 (сл).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 2.90 д (2H, $^2J_{\text{H-H}} = 6.5$, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.43 д (2H, $^2J_{\text{H-H}} = 5.8$, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.73 м (10H, OCH_2 , NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 48.28 ($-\text{CH}_2\text{O}$), 57.89 ($-\text{NCH}_2$), 58.96 ($-\text{OCH}_2$), 66.25 ($-\text{CN}$).

Соединение **4** получали аналогично соединению **1**, используя 0.110 г (0.73 ммоль) ВЕА и 0.076 г (0.73 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 76% (0.19 г). Ниже даны результаты элементного анализа.

	C	H	N
Найдено, %:	31.58;	6.91;	4.28.
Для $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{GeNO}_8$ рассчитано, %:	31.25;	6.70;	4.05.

ИК-спектр, см^{-1} : 3372 (уш, с), 3282 (уш, с), 3061 (с), 3027 (с), 2932 (с), 2844 (с), 2661 (ср), 1605 (с), 1497 (ср), 1453 (оч. с), 1412 (сл), 1361 (ср), 1260 (сл), 1211 (ср), 1156 (сл), 1074 (оч. с), 1025 (сл), 1002 (сл), 896 (с), 860 (с), 780 (оч. с), 747 (оч. с), 696 (оч. с), 595 (ср), 482 (оч. с), 443 (оч. с), 412 (ср).

^1H ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 2.92 т (2H, $-\text{NCH}_2$), 3.68 т (2H, $-\text{OCH}_2$), 3.99 с (2H, $-\text{CH}_2$), 7.35 м (5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 48.63 ($-\text{CH}_2$), 51.25 ($-\text{NCH}_2$), 57.76 ($-\text{OCH}_2$), 128.81–133.47 ($-\text{C}_{\text{Ar}}$).

Соединение **5** получали аналогично соединению **1**, используя 0.100 г (0.96 ммоль) НЕЕД и 0.101 г (0.96 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка желтого цвета с выходом 84% (0.198 г). Результаты элементного анализа представлены ниже.

	C	H	N
Найдено, %:	20.05;	7.07;	11.62.
Для $\text{C}_4\text{H}_{16}\text{GeN}_2\text{O}_5$ рассчитано, %:	19.62;	6.59;	11.44.

ИК-спектр, см^{-1} : 3402 (уш, оч. с), 2935 (сл), 2887 (сл), 1629 (ср), 1587 (с), 1474 (с), 1410 (ср), 1324 (с), 1162 (сл.), 1121 (сл), 1060 (с), 928 (сл), 892 (ср), 777 (с), 743 (ср), 594 (сл), 490 (с), 447 (с).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 2.61–3.55 м (6H, CH_2O , CH_2NH , CH_2NH), 3.56–3.88 м (2H, CH_2NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 38.23 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 46.75 ($-\text{CH}_2\text{NH}-$), 49.65 ($-\text{NHCH}_2\text{OCH}_2-$), 59.14 ($-\text{OCH}_2$).

Соединение **6** получали аналогично соединению **1**, используя 0.226 г (0.96 ммоль) ТНЕЕД и 0.100 г (0.96 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде бесцветных кристаллов с выходом 94% (0.340 г). Ниже приведены результаты элементного анализа.

	C	H	N
Найдено, %:	31.52;	7.73;	7.29.
Для $\text{C}_{10}\text{H}_{28}\text{GeN}_2\text{O}_8$ рассчитано, %:	31.86;	7.49;	7.43.

ИК-спектр, см^{-1} : 3370 (уш, оч. с), 2950 (ср), 2863 (с), 2727 (сл), 2699 (сл), 2580 (сл), 2227 (ср), 1675 (с), 1629 (сл), 1598 (сл), 1467 (с), 1437 (с), 1374 (ср), 1307 (с), 1272 (ср), 1245 (ср), 1164 (сл), 1103 (оч. с), 1062 (оч. с), 1042 (с), 1008 (с), 941 (ср), 927 (с), 897 (ср), 874 (ср), 813 (ср), 747 (ср), 706 (сл), 634 (оч. с), 599 (с), 562 (с), 546 (ср), 519 (с), 437 (ср), 422 (ср).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 2.73–3.45 м (12H, NCH_2), 3.59–4.10 м (8H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 52.07, 53.90, 54.76 ($-\text{OCH}_2$), 55.23, 56.85, 56.98 (NCH_2), 57.34 ($-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-$), 58.31 ($-\text{NCH}_2-$), 58.58 ($-\text{NCH}_2-$), 60.63 ($-\text{CH}_2\text{OH}$).

Соединение **7** получали аналогично соединению **1**, используя 0.100 г (0.34 ммоль) ТНРЕД и 0.036 г (0.34 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 93% (0.138 г). Данные элементного анализа представлены ниже.

	C	H	N
Найдено, %:	39.12;	8.55;	6.75.
Для $\text{C}_{14}\text{H}_{36}\text{GeN}_2\text{O}_8$ рассчитано, %:	38.83;	8.38;	6.47.

ИК-спектр, см^{-1} : 3402 (уш, оч. с), 2967 (оч. с), 2924 (с), 2868 (с), 2628 (ср), 1660 (ср), 1463 (с), 1374 (с), 1340 (ср), 1288 (сл), 1148 (оч. с), 1105 (ср), 1056 (оч. с), 983 (с), 938 (с), 861 (с), 641 (оч. с), 583 (сл), 557 (сл), 519 (сл), 474 (сл).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 0.90–1.36 м (12H, CH_3), 2.36–3.49 м (12H, NCH_2), 3.59–4.44 м (4H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 20.40, 20.58, 21.49, 22.04 ($-\text{CH}_3$), 50.67, 53.04, 54.74 ($-\text{OCH}_2$), 60.19, 60.89 ($-\text{NCH}_2$), 62.78 ($-\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2-$), 63.08

($-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 64.00, 64.49, 65.02 ($-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 67.09 ($-\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OH}$).

Соединение **8** получали аналогично соединению **1**, используя 0.120 г (0.74 ммоль) BICINE и 0.077 г (0.74 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка светло-розового цвета с выходом 91% (0.20 г). Ниже показаны результаты элементного анализа.

	C	H	N
Найдено, %:	24.17;	6.02;	4.85.
Для $\text{C}_6\text{H}_{17}\text{GeNO}_8$ рассчитано, %:	23.72;	5.64;	4.61.

ИК-спектр, cm^{-1} : 3424 (уш, оч. с), 3264 (уш, с), 3112 (ср), 2942 (ср), 2888 (ср), 1731 (оч. с), 1636 (оч. с), 1458 (ср), 1393 (ср), 1344 (с), 1268 (оч. с), 1164 (сл), 1087 (оч. с), 1056 (оч. с), 1015 (ср), 982 (сл), 925 (с), 899 (ср), 855 (оч. с), 752 (ср), 698 (сл), 659 (оч. с), 629 (оч. с), 585 (сл), 557 (сл), 499 (ср), 430 (сл).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 3.36 т (4Н, $-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.79 с (2Н, $-\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 3.83 т (4Н, $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 55.18 ($-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 56.16 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 56.32 ($-\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 170.26 ($-\text{C}=\text{O}$).

Соединение **9** получали аналогично соединению **1**, используя 0.130 г (0.73 ммоль) TRICINE и 0.076 г (0.73 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка светло-розового цвета с выходом 77% (0.17 г). Результаты элементного анализа представлены ниже.

	C	H	N
Найдено, %:	24.36;	5.61;	4.83.
Для $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{GeNO}_8$ рассчитано, %:	23.88;	5.01;	4.64.

ИК-спектр, cm^{-1} : 3411 (уш, оч. с), 2960 (ср), 2877 (ср), 2440 (сл), 1644 (оч. с), 1391 (с), 1347 (с), 1244 (сл), 1144 (сл), 1056 (оч. с.), 927 (ср), 845 (с), 745 (ср), 688 (сл), 644 (сл), 600 (с), 541 (ср), 492 (сл), 420 (сл).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 3.61 с (2Н, $-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.68 с (6Н, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). ^{13}C ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 58.26 ($-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 65.32 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 171.26 ($-\text{C}=\text{O}$).

Соединение **10** получали аналогично соединению **1**, используя 0.100 г (0.47 ммоль) BES и 0.049 г (0.47 ммоль) GeO_2 . Продукт был выделен в виде порошка белого цвета с выходом 93% (0.14 г). Ниже приведены результаты элементного анализа.

	C	H	N
Найдено, %:	23.10;	5.12;	4.78.
Для $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{GeNO}_7\text{S}$ рассчитано, %:	22.67;	4.76;	4.41.

ИК-спектр, cm^{-1} : 3401 (уш, оч. с), 3048 (с), 3012 (сл), 2975 (ср), 2922 (ср), 2854 (ср), 2654 (сл), 1630 (сл), 1471 (с), 1437 (ср), 1417 (ср), 1388 (ср), 1332 (ср), 1298 (сл), 1244 (с), 1223 (с), 1205 (оч. с), 1159 (оч. с), 1090 (с), 1059 (с), 1033 (оч. с), 1012 (ср), 961 (ср), 889 (с), 866 (оч. с), 765 (ср), 737 (с), 647 (ср), 589 (с), 533 (с), 517 (с), 494 (ср), 415 (сл).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J, Гц): 3.32 т (2Н, CH_2), 3.41 т (4Н, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.67 т (2Н, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{S}$), 3.89 т (4Н, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$). ^{13}C ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 44.51 ($-\text{C}\underline{\text{H}}_2$), 49.97 ($-\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{S}$), 55.06 ($-\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.41 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

Материалы и методы. Реагенты для синтеза соединений **1–10** были приобретены у следующих компаний: Sigma-Aldrich (BIS-TRIS, BEA, HEED, THPED, BES, BICINE, TRICINE и BIS-TRIS), ThermoScientific (THEED) и АО “Вектон” (GeO_2 , TEA и TRIS). Реагенты имели аналитическую чистоту и использовались без дополнительной очистки.

Элементный анализ на азот, углерод и водород выполняли на элементном анализаторе EuroEA3028-NT (EuroVector, Италия) методом сжигания образца в токе кислорода. Процентное содержание воды в образцах измеряли на кулонометрическом титраторе Фишера ПЭ-9210 (ячейка с диафрагмой) производства “Экротех” (Россия). ИК-спектры регистрировали в таблетках КВг на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 2201 (Инфраспек, РФ) в спектральной области 4000–500 cm^{-1} . Спектры ^1H , ^{13}C ЯМР снимали в растворах D_2O на спектрометре BrukerAvance III (400.13 (^1H), 100.613 МГц (^{13}C)). Химические сдвиги были измерены относительно остаточных сигналов воды (4.79 м.д. для ^1H) [43].

Кривые термogravиметрического анализа (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) были получены на установке синхронного термоанализатора Netzsch 449 С (Германия) в интервале температур 40–950 °С со скоростью нагрева 10 град/мин в динамической атмосфере воздуха (поток воздуха 50 мл/мин).

Эксперимент *in vitro*. Для определения вирусной нагрузки использовали клеточную культуру почки спаниеля MDCK (Madin-Darby canine kidney) как наиболее чувствительную и перmissive в отношении различных вирусов гриппа человека. Клеточная линия MDCK London Line (пассаж 8/8) получена

из Influenza Reagent Resource (CDC&P, Atlanta, Georgia, США, кат. № FR-58). После получения проведен один пассаж клеточной культуры с целью ее восстановления и создания коллекционного банка, проведен также второй пассаж культуры для создания рабочего банка. Клетки были разморожены из криопробирки и использованы на пассажном уровне 3.

На 100 мл среды DMEM (питательная среда DMEM с глутамином, Биолот, СПб, РФ) вносили 1 мл раствора антибиотиков (ципрофлоксацин производства “Синтез”, Курган) и 0.1 мл раствора ТРСК-трипсина (конечная концентрация в среде 4 мкг/мл).

Вирус гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) получен из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ “НИИ гриппа” Минздрава России, накоплен в куриных эмбрионах.

Вирус гриппа после адаптации был размножен в аллантоисной полости 10-дневных развивающихся куриных эмбрионов, после чего жидкость была собрана, осветлена при помощи центрифугирования и расфасована по аликвотам объемом 1 мл. Все аликвоты сделаны из единого стока аллантоисной жидкости и одновременно заморожены при -80°C .

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

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

Дизайн эксперимента по определению цитотоксичности соединений 1–10. Соединения взвешивали в количестве 2 мг и растворяли в 100 мкл ДМСО. Далее полученный раствор доводили средой до концентрации 1000 мкг/мл и готовили из него серию двукратных разведений.

Односуточную культуру клеток MDCK, выращенную в 96-луночных планшетах (концентрация

клеток $6 \cdot 10^5$ /лунку планшета), проверяли визуально на инвертированном микроскопе на целостность монослоя. В работу отбирали планшеты, где сомкнутость клеток составляла $\geq 95\%$. Планшеты двукратно промывали теплой средой DMEM, не содержащей сыворотки, после чего на клетки монослоя в планшете вносили разведения препаратов соответствующей концентрации объемом 100 мкл в каждую лунку. Процедуру выполняли 2 раза для каждой тестируемой концентрации. Планшеты инкубировали в течение 3 сут при температуре 37°C в присутствии $5\% \text{CO}_2$.

Жизнеспособность клеток оценивали при помощи микротетразолиевого теста (МТТ), который основан на восстановлении МТТ (желтый водорастворимый тетразолиевый краситель) под действием дегидрогеназ живых клеток с образованием голубых кристаллов формазана, количество которого измеряется спектрофотометрически. Раствор МТТ готовили в физиологическом растворе в концентрации 0.5 мг/мл. Перед внесением раствора МТТ клетки промывали 0.1 мл физиологического раствора. Далее вносили 0.1 мл раствора МТТ в каждую лунку. После 1.5 ч контакта МТТ при 37°C и концентрации CO_2 5% с клетками лунки промывали и заливали 0.1 мл 96%-ного этилового спирта, после чего измеряли оптическую плотность в лунках на планшетном ридере при длине волны 535 нм.

На основании полученных данных рассчитывали ЦТД_{50} , т. е. дозу препарата в лунке, при которой погибает 50% клеток.

Дизайн эксперимента по оценке противовирусной активности соединений 1–10 *in vitro* на культуре клеток. Готовили серию трехкратных разведений соединений 1–10 на поддерживающей среде и наносили на культуру клеток в объеме 100 мкл, после чего инкубировали в течение 1 ч в темноте в CO_2 -инкубаторе при 37°C и $5\% \text{CO}_2$, затем добавляли серию 10-кратных разведений вируса и инкубировали в течение 3 сут в CO_2 -инкубаторе при 37°C и $5\% \text{CO}_2$. После инкубации культуральную среду отбирали и определяли в ней количество вируса с помощью реакции гемагглютинации, для этого культуральную среду переносили в соответствующие лунки иммунологических планшетов с U-образным дном и добавляли равный объем 1%-ной суспензии куриных эритроцитов в физиологическом растворе. По истечении 40 мин визуально оценивали наличие или отсутствие гемагглютинации в лунках. Титр вируса рассчитывали по методу Риды и Менча и выражали в 50%-ных тканевых инфекционных дозах (ТИД_{50}) на 100 мкл объема [44]. Противовирусную актив-

ность оценивали по снижению титра вируса в опыте, по сравнению с контролем.

In silico ADME- и PASS-анализ. Веб-программу SwissADME, предоставленную Швейцарским институтом биоинформатики (Лозанна, Швейцария) [45], использовали для прогнозирования физико-химических и фармакокинетических свойств соединений.

Профили фармакологической активности были предсказаны с использованием программного обеспечения PASS [46, 47]. PASS — это веб-программа, используемая для прогнозирования спектра биологической активности на основе структурной формулы вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате одностадийной реакции GeO_2 с гидроксикаламином, сульфо- и аминокислотами было синтезировано девять новых аналогов (**2–10**) 1-герматранол гидрата (**1**), строение которых представлено на рис. 1. Элементный анализ и анализ содержания H_2O по К. Фишеру свидетельствует о том, что синтезированные соединения выделены в виде кристаллогидратов, как и соединение **1**. ИК-спектры соединений **2–10** были исследованы в интервале длин волн $4000\text{--}500\text{ см}^{-1}$. Уширенные и интенсивные полосы в области $3500\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям $\nu(\text{OH})$ -групп, связанных с атомом германия, OH -групп гидрокси-

алкиламинов (некоординированных) и молекул воды. В этой области также проявляются валентные колебания N--H -связей, которые содержат соединения **2**, **4** и **5**. Группа полос в интервале $3000\text{--}2700\text{ см}^{-1}$ соответствует валентным колебаниям связей C--H . В случае соединения **4** валентные колебания $\text{C}_{\text{Ar}}\text{--H}$ ароматического кольца проявляются в более высокочастотной области $3100\text{--}3000\text{ см}^{-1}$. Полосы в области $1675\text{--}1590\text{ см}^{-1}$, присутствующие во всех ИК-спектрах, относятся к деформационным колебаниям $\delta(\text{OH})$ -групп. В случае соединений **2**, **4** и **5** в этой области также проявляются полосы, связанные с деформационными колебаниями $\delta(\text{NH}_2)$ - и $\delta(\text{NH})$ -групп. В случае соединений **8** и **9** валентные колебания $\nu(\text{COO})$ -групп проявляются в виде очень интенсивных полос в области $1730\text{--}1630\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания $\nu(\text{S}=\text{O})$ соединения **10** фиксируются в виде группы полос высокой интенсивности в интервалах $1210\text{--}1160$ и $890\text{--}860\text{ см}^{-1}$. В целом, полосы в ИК-спектрах соединений **2–10** хорошо согласуются со спектральными данными герматранов [48–50]. Во всех исследуемых ИК-спектрах наблюдаются полосы в области $1525\text{--}1200\text{ см}^{-1}$, связанные с колебаниями групп $\delta(\text{C--H})$, $\rho(\text{C--H})$ и $\omega(\text{C--H})$. Интенсивные полосы в области $1100\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ относятся к валентным колебаниям связей O--C , N--C и C--C . Валентные колебания связей Ge--O присутствуют в спектральных диапазонах $700\text{--}630\text{ см}^{-1}$ (ν_{as}) и $595\text{--}520\text{ см}^{-1}$ (ν_{s}) в виде полос сильной и средней интенсивности.

Таблица 1. Данные термического анализа образцов **2–4**, **8–10**

Соединение	Интервал температур, °C (потеря массы, %)	Экзо-(↓) и эндотермические (↑) эффекты*, °C
2	68–243 (–12.1) 243–414 (–31.8) 414–810 (–37.0) 810–885 (–16.3)	357 ↓ уш; 866 ↓ оч. с
3	100–298 (–10.8) 298–541 (–42.0) 541–786 (–18.1) 786–915 (–11.0)	385 ↓ уш; 610 ↓ уш, 845–872 ↓ уш
4	76–568 (–56.7), 568–940 (–14.8)	312 ↓ уш, 873 ↓ ср
8	90–178 (–10.0) 178–802 (–52.6) 802–882 (–13.3)	106 ↑ сл, 320 ↓ уш, 862 ↓ с
9	80–218 (–13.5) 218–793 (–51.0) 793–871 (–19.5)	321 ↓ уш, 855 ↓ с
10	72–174 (–2.4) 174–422 (–46.1) 422–614 (–24.5) 614–875 (–12.5)	146 ↑ ср, 321 ↓ ср, 507 ↓ уш, 844 ↓ с

* Уш — уширенный; оч. с — очень сильный; с — сильный; ср — средний; сл — слабый.

Как известно из работы [2], в спектре ЯМР ^1H сигналы герматранового остова $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{GeX}$ проявляются в виде двух уширенных триплетов. Так, в ^1H ЯМР-спектре 1-герматранол гидрата наблюдаются два триплета при 3.0 и 3.8 м.д. При переходе к соединениям **2–10** вид спектров существенно изменяется из-за наличия дополнительных гидроксильных или функциональных (CO_2 , SO_3) групп. Так, в спектре соединения **4** появляются дополнительные сигналы при 4.0 и 7.3 м.д., соответствующие группе $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. В случае соединений **2, 3, 5–7** сигналы герматранового остова проявляются в виде сложных мультиплетов. В спектрах соединений **8** и **10** фрагмент $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Ge}$ также проявляется в виде двух триплетов, но с дополнительными сигналами в виде синглета от CH_2CO_2 -группы (соединение **8**) и двух триплетов фрагмента $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3$ (соединение **10**). В случае соединения **9** наблюдаются два уширенных синглета при 3.6 м.д. (CH_2CO_2) и

3.7 м.д. (CCH_2O). Если сравнить ^1H ЯМР-спектры соединений **1–10** со спектрами исходных гидроксильных алкиламинов, то можно отметить небольшой слабый сдвиг сигналов протонов и повышение их мультиплетности, обусловленное дополнительным спин-спиновым взаимодействием ^1H – ^{73}Ge .

Термическое поведение новых соединений было исследовано в интервале температур 40–950°C в атмосфере воздуха. Из литературы известно [15, 42], что 1-герматранол гидрат имеет температуру плавления в области 156–159°C, а его термическая деградация наступает в интервале 240–265°C [51]. Действительно, на ДСК-кривой соединения **1** наблюдается уширенный эндотермический эффект в области температур 160–200°C с максимумом при 179°C, вероятно, связанный с процессом плавления. Однако на кривой ТГ образец начинает терять массу уже после 85 °C, и в интервале температур 85–219°C потеря массы составляет 12.1%. В этой области тем-

Таблица 2. ADME физико-химические свойства безводных соединений **1–10** (M — молекулярная масса; $\lg P$ — коэффициент распределения октанол—вода; TPSA — топологическая полярная площадь поверхности; HBA — число акцепторных водородных связей; HBD — число донорных водородных связей; RB — количество вращающихся связей; Vio — количество исключений правила Липинского)

Соединение	M , г/моль	$\lg P$	TPSA, Å ²	HBA	HBD	RB	Правило Липинского (Vio)
1	235.81	–1.07	51.16	5	1	0	Да (0)
2	225.7	–2.23	105.17	6	4	1	Да (0)
3	295.86	–1.99	91.62	7	3	2	Да (0)
4	273.6	0.53	81.95	5	4	6	Да (0)
5	226.8	–2.27	107.97	6	5	6	Да (0)
6	322.93	–1.64	74.63	7	2	2	Да (0)
7	379.04	–0.69	74.63	7	2	2	Да (0)
8	249.80	–1.25	68.23	6	1	0	Да (0)
9	265.79	–1.91	97.25	7	3	1	Да (0)
10	299.88	–1.33	93.68	7	1	0	Да (0)

Таблица 3. ADME фармакокинетические свойства безводных соединений **1–10** ($\lg S$ — растворимость в воде; $\lg K_p$ — проникновение через кожу; GIA — всасывание через желудочно-кишечный тракт; BBB — проникновение через гематоэнцефалический барьер; BAS — показатель биодоступности; SA — синтетическая доступность)

Соединение	$\lg S$ (ESOL)	$\lg K_p$	GIA	BBB	BAS	SA
1	–0.86	–8.24	Высокая	Нет	0.55	4.73
2	0.58	–9.66	Высокая	Нет	0.55	3.71
3	–0.16	–9.66	Низкая	Нет	0.55	5.20
4	–1.25	–8.18	Высокая	Нет	0.55	2.15
5	0.8	–9.62	Высокая	Нет	0.55	2.97
6	–0.86	–9.23	Низкая	Нет	0.55	5.51
7	–2.30	–8.34	Высокая	Нет	0.55	6.21
8	–0.99	–8.27	Высокая	Нет	0.55	4.69
9	–0.22	–9.27	Низкая	Нет	0.55	4.92
10	–0.99	–8.93	Высокая	Нет	0.55	5.56

ператур на ДСК-кривой также наблюдается эндотермический эффект при 128°C. Вероятно, данная стадия термической деструкции связана с потерей как физически связанной, так и кристаллизационной H_2O . Основная стадия деструкции соединения **1**, связанная с разрушением герматранового остова, наступает после 250°C и сопровождается потерей 35% массы в интервале температур 250–454°C. Термическое поведение соединений **5–7** было исследовано нами ранее [41]. Для них также наблюдалась небольшая потеря массы (~5–10%) до 100°C, связанная с удалением адсорбционной H_2O . Схожий характер термической деструкции наблюдался и для соединений **2–4**, **8–10** (табл. 1). Первая стадия потери массы, которая начинается до 100°C, соответствует удалению воды. Далее в интервале температур 170–300°C наступает основная стадия термической деструкции, которая сопровождается уширенным экзотермическим эффектом с максимумом в области 312–385°C, связанным с горением органических фрагментов. На последней стадии термической деструкции после 780°C на ДСК-кривых присутствует 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).

С использованием ADME-анализа *in silico* были исследованы физико-химические и фармакокинетические свойства соединений **1–10** (без учета молекул H_2O , табл. 2 и 3). Как видно из табл. 2, все исследуемые соединения полностью соответствуют критериям “правила пяти” Липинского: молекулярная масса <500 а.е.м., число донорных и акцепторных водородных связей не более 5 и 10 соответ-

ственно, коэффициент распределения октанол–вода ($\lg P$) < 5. Топологическая полярная площадь поверхности синтезированных соединений ниже 140 Å² и варьируется в интервале 51–108 Å², в зависимости от состава. Как правило, молекулы с полярной площадью поверхности >140 Å² плохо проникают через клеточные мембраны [52]. Однако ни одно из рассмотренных соединений не способно преодолеть гематоэнцефалический барьер. Благодаря содержанию полярных групп соединения **1–10** классифицированы как хорошо растворимые в воде, что подтверждают экспериментальные данные. Предсказано, что соединения **1**, **2**, **4**, **5**, **7**, **8** и **10** будут обладать высокой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. В то же время все соединения показали низкие значения коэффициента кожной проницаемости ($\lg K_p$) в диапазоне от –9.66 до –8.18, что указывает на низкую вероятность проникновения вещества через эпидермис. Показатель биодоступности для всех соединений, как и для большинства соединений, соответствующих правилу Липинского, составил 0.55, т.е. >50% введенного препарата попадет в системный кровоток. Индекс синтетической доступности для большинства соединений оказался <6, что согласуется с простым подходом к их получению.

PASS-анализ был использован для оценки спектра фармакологической активности соединений **1–10**. Как и ожидалось, для 1-герматранола гидрата предсказан широкий спектр биологической активности (с вероятностью >0.7): лечение аутоиммунных заболеваний, функциональных заболеваний органов пищеварения, тревожно-фобических расстройств, обезболивающее действие, противовирусная активность (гепатит В). Экспериментальные данные подтверждают, что 1-герматранол гидрат является пер-

Таблица 4. Противовирусная активность соединений **1–10** в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) *in vitro*

Соединение	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЕС ₅₀ , мкг/мл	ХТИ	Снижение титра вируса в максимальной дозе, lg ТИД ₅₀
1	597.1	>500	1.19	0
2	867.9	132	6.58	1
3	371.5	354	1.05	0
4	547.3	87.6	6.25	1
5	579.7	523	1.11	0.5
6	571.6	>500	1.14	0
7	556.2	265	2.10	0.5
8	566.6	>500	1.13	0
9	551.9	124	4.45	0.5
10	531.8	>500	1.06	0

спективным в качестве лекарственного средства, обладающего адаптогенной и иммуномодулирующей активностью [16]. Анализ соединений **2–10** показал, что большинство из них будут эффективны в лечении аутоиммунных заболеваний и тревожно-фобических расстройств и с вероятностью >0.7 будут обладать антигипоксической активностью. Для соединений **4** и **5** предсказана противовирусная активность (гепатит В), как и для соединения **1**.

На следующем этапе был проведен *in vitro* первичный скрининг (табл. 4) противовирусной активности соединений **1–10** в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2). Данный штамм широко используется при оценке защитной эффективности лекарственных средств и иммунобиологических препаратов [53, 54].

Как следует из полученных данных, большинство исследуемых соединений, включая 1-герматранол гидрат, проявляют слабую противовирусную активность. В частности, значения ХТИ для соединений **1, 3, 5–8** и **10** варьируются в диапазоне 1.05–2.10. Следует отметить, что если препарат имеет ХТИ < 1 , то это практически неактивное вещество в отношении вируса. Однако в ряду синтезированных комплексов противовирусная активность соединений **2, 4** и **9** оказалась существенно выше (табл. 4). Следует также отметить, что соединения **2** и **9** являются производными *трис*(гидроксиметил)аминометана, координационные и органические соединения которого обладают широким спектром биологической активности [55–58]. При этом ХТИ соединений **2** и **4** оказался наиболее близким к пороговому значению 8, соответствующему высокой противовирусной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синтезирована серия координационных соединений германия с гидроксикалкими, амино- и сульфокислотами, содержащими гидроксикалькильные группы. Соединения выделены в виде кристаллогидратов, они содержат донорно-акцепторную связь $N \rightarrow Ge$ и атрановый остов, что структурно приближает их к 1-герматранол гидрату и его квазианалогам. *In silico* анализ показал, что все соединения потенциально являются перорально активными водорастворимыми веществами с широким спектром фармакологической активности. *In vitro* эксперимент продемонстрировал эффективность двух соединений – гидроксикомплексов германия с TRIS (**2**) и BEA (**4**) в отношении вируса гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Института химии силикатов РАН при поддержке Минобрнауки России (тема № 0081-2022-0005).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М., 2003. С. 648.
2. Карлов С.С., Зайцева Г.С. // Химия гетероцикл. соединений. 2001. № 11. С. 1451.
3. Lukevics E., Ignatovich L. // PATAI'S Chem. Func. Groups / Ed. Rappoport Z. 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470682531.pat0275>
4. Lukevics E., Ignatovich L., Shul'ga T. et al. // J. Organomet. Chem. 2002. V. 659. P. 165. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01723-0](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01723-0)
5. Mertens R.T., Parkin S., Awuah S.G. // Inorg. Chim. Acta. 2020. V. 503. P. 119375. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119375>
6. Nikolaevskaya E.N., Shangin P.G., Starikova A.A. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2019. V. 495. P. 119007. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119007>
7. Pi J., Zeng J., Luo J.-J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. V. 23. P. 2902. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.061>
8. Vishtorskaya A.A., Saverina E.A., Pechennikov V.M. et al. // J. Organomet. Chem. 2018. V. 858. P. 8. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.01.004>
9. Nabyeva T., Roufosse B., Odachowski M. et al. // ACS Omega. 2021. V. 6. P. 19252. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02665>
10. Кадомцева А.В., Мочалов Г.М., Кузина О.В. // Журн. орг. химии. 2021. Т. 57. № 6. С. 788. <https://doi.org/10.31857/S0514749221060021>
11. Менчиков Л.Г., Шестов А.А., Попов А.В. // Успехи биол. химии. 2023. Т. 63. С. 3.
12. Awais M., Aizaz A., Nazneen A. et al. // Prosthesis. 2022. V. 4. P. 263. <https://doi.org/10.3390/prosthesis4020026>
13. Cho J.M., Chae J., Jeong S.R. et al. // PLOS ONE. 2020. V. 15. P. e0240358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240358>
14. Менчиков Л.Г., Игнатенко М.А. // Хим.-фарм. журн. 2012. Т. 46. № 11. С. 3.
15. Воронков М.Г., Овчинникова З.А., Барышок В.П. // Изв. АН СССР. Сер. Химия. 1987. Т. 4. С. 880.
16. Барышок В.П., Абзаева К.А., Расулов М.М. и др. // Изв. вузов. Прикл. химия и биотехнология. 2018. Т. 8. № 1. С. 153. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2018-8-1-153-158>

17. Расулов М.М., Стороженко П.А., Снисаренко Т.А. и др. / Пат. № 2553986 С1. Оpubл. 20.06.2015. Бюл. № 17.
18. Шигарова А.М., Грабельных О.И., Барышок В.П. и др. // Прикл. биохимия и микробиология. 2016. Т. 52. № 4. С. 410.
19. Рачин А.П., Расулов Р.М., Барышок В.П. и др. / Пат. № 2741229. С. 1. Оpubл. 22.01.2021. Бюл. № 3.
20. Исаев А.Д., Башкирова С.А., Павлов К.В. / Пат. № 2272624 С1. Оpubл. 27.03.2006. Бюл. № 9.
21. Кондратенко Ю.А., Кочина Т.А. // Журн. общей химии. 2021. Т. 91. № 12. С. 1807.
22. Akhtar M.N., Chen Y.C., Aldamen M.A. // Dalton Trans. 2017. V. 46. P. 116.
<https://doi.org/10.1039/C6DT03843C>
23. Kondratenko Y.A., Zavyalova D.A., Arsentev M.Y. et al. // Cryst. Growth Des. 2022. V. 22. P. 6886. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00331>
24. Завьялова Д.А., Кондратенко Ю.А., Золотарев А.А. и др. // Коорд. химия. 2023. Т. 49. № 8. С. 474.
25. Karabach Y.Y., Kirillov A.M., Naukka M. et al. // J. Inorg. Biochem. 2008. V. 102. P. 1190.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.11.007>
26. Qin X., Dong Y., Wang M. et al. // ACS Sens. 2019. V. 4. P. 2351. <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b00914>
27. Qin X., Gu C., Minghan Wang M. et al. // Anal. Chem. 2018. V. 90. P. 2826.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04952>
28. Jia Z., Sun H., Gu Q. // Colloids Surf. A. 2013. V. 419. P. 174. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2012.12.003>
29. Симоненко Т.Л., Симоненко Н.П., Горобцов Ф.Ю. и др. // Журн. неорган. химии. 2022. Т. 67. № 5. С. 575.
30. Al-Hadeethi Y., Mkawi E.M., Al-Hartomy O. et al. // Int. J. Energy Res. 2022. V. 46. P. 7239.
<https://doi.org/10.1002/er.7632>
31. Шилова О.А., Халаман В.В., Комендантов А.Ю. и др. // Физика и химия стекла. 2021. Т. 47. № 2. С. 209.
32. Кондратенко Ю.А., Голубева Н.К., Кочина Т.А. и др. // Физика и химия стекла. 2023. Т. 49. № 1. С. 80.
33. Hang M., Zhou X., Wang J. et al. // Case Stud. Constr. Mater. 2023. V. 18. P. e01907.
<https://doi.org/10.1016/j.cscm.2023.e01907>
34. Good N.E., Winget G.D., Winter W. et al. // Biochemistry. 1966. V. 5. P. 467. <https://doi.org/10.1021/bi00866a011>
35. Pannuru P., Rani A., Venkatesu P., Lee M.-J. et al. // Int. J. Biol. Macromol. 2018. V. 112. P. 720.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.203>
36. Taha M., e Silva F.A., Quental M.V. et al. // Green Chem. 2014. V. 16. P. 3149.
<https://doi.org/10.1039/C4GC00328D>
37. Antuganov D., Nadporojskii M., Sysoev D. et al. // ChemistrySelect. 2020. V. 5. P. 10953.
<https://doi.org/10.1002/slct.202002891>
38. Kondratenko Y.A., Antuganov D.O., Zolotarev A.A. et al. // ChemistrySelect. 2022. V. 7. P. e202200660.
<https://doi.org/10.1002/slct.202200660>
39. Kondratenko Y.A., Shilova J.S., Gavrilov V.A. et al. // Pharmaceuticals. 2023. V. 15. P. 694.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020694>
40. Kondratenko Y.A., Makovskaya O.N., Antuganov D.O. et al. // J. Mol. Liq. 2022. V. 363. P. 119891.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119891>
41. Kondratenko Y.A., Ignatyev I.S., Lezov D.V. et al. // J. Organomet. Chem. 2022. V. 958. P. 122188.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122188>
42. Миронов В.Ф., Гар Т.К., Хромова Н.Ю. и др. // Журн. общей химии. 1986. Т. 56. № 3. С. 638.
43. Gottlieb H.E., Kotlyar V., Nudelman A. // J. Org. Chem. 1997. V. 62. P. 7512. <https://doi.org/10.1021/jo971176v>
44. Reed L.J., Muench H. // Am. J. Epidemiol. 1938. V. 27. P. 493.
45. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
46. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D. et al. // Bioinformatics. 2000. V. 16. P. 747.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
47. Порошков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. и др. // Изв. АН. Сер. Хим. 2019. № 12. С. 2143.
48. Ignatyev I.S., Sundius T. // Spectrochim. Acta A. 2012. V. 95. P. 37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2012.04.037>
49. Игнатъев И.С., Воронков М.Г., Кочина Т.А. и др. // Журн. структур. химии. 2014. Т. 55. № 3. С. 462.
50. Glowacki B., Lutter M., Hiller W. et al. // Iprg. Chem. 2019. V. 58. P. 4244.
<https://doi.org/10.1021/acs.iprgchem.8b03312>
51. Барышок В.П., Ле Н.Т.З. // Журн. общей химии. 2021. Т. 91. № 12. С. 1917.
<https://doi.org/10.31857/S0044460X21120118>
52. Pajouhesh H., Lenz G.R. // Neurotherapeutics. 2005. V. 2. P. 541. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.4.541>
53. Bazhan S., Antonets D., Starostina E. et al. // Vaccines. 2020. V. 8. P. 448.
<https://doi.org/10.3390/vaccines8030448>
54. Wu W., Li R., Li X. et al. // Viruses. 2016. V. 8. P. 6.
<https://doi.org/10.3390/v8010006>
55. Lee S.M., Sim K.S., Lo K.M. // Inorg. Chim. Acta. 2015. V. 429. P. 195. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.01.017>
56. Varga G., Lajkó N., Ugocsai M. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2016. V. 781. P. 181.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.019>
57. Bhattacharya A., Chattopadhyay B., Chakraborty S. et al. // J. Pharm. Biomed. Anal. 2012. V. 70. P. 280.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2012.07.011>
58. Kondratenko Y.A., Nikonorova A.A., Zolotarev A.A. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2022. V. 530. P. 120705.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120705>

HYPERCOORDINATED GERMANIUM COMPLEXES WITH LIGANDS CONTAINING HYDROXYALKYL GROUPS

Yu. A. Kondratenko^{a,*}, D. V. Lezov^a, A. A. Stro^b,
V. L. Ugolkov^a, T. A. Kochina^a

^a*I.V. Grebenshchikov Institute of Solid State Chemistry UB RAS, Ekaterinburg, Russia*

^b*Smorodintsev Scientific Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russia,
Saint Petersburg, 197376 Russia*

**e-mail: kondratenko.iulia@yandex.ru*

Among germatranes, 1-germatranol hydrate is the most well-studied compound with a diverse spectrum of biological activity. Its synthesis is based on a one-stage reaction of tris(2-hydroxyethyl)amine with germanium dioxide in an aqueous medium without the use of organic solvents. In this work, taking into account this approach, new potentially biologically active compounds of germanium with hydroxyalkylamines, sulfo- and amino acids containing hydroxyalkyl groups were synthesized, which we considered as new analogues of biologically active 1-germatranol hydrate. Their formation is confirmed by the results of elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. In silico ADME and Pass analysis were used to assess the potential bioavailability and pharmacological activity profile of new compounds. The results of an in vitro study of the antiviral activity (influenza A/Aichi/2/68 (H3N2) virus) of synthesized compounds are presented.

Keywords: germanium, atranes, germatranes, Good's buffers, triethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, influenza A/Aichi/2/68 (H3N2) virus