Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0504U000605

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-11-2004

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кузьмін Віктор Євгенович
2. Kuz'min Victor Evgenevich

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 02.00.03

Назва наукової спеціальності: Органічна хімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 22-10-2004

Спеціальність за освітою: 0.070.301

Місце роботи здобувача: Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Код за ЄДРПОУ: 03534535

Місцезнаходження: 65080, Україна, Одеса-80, Люстдорфська дорога, 86

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 41.219.02

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Код за ЄДРПОУ: 03534535

Місцезнаходження: 65080, Україна, Одеса-80, Люстдорфська дорога, 86

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.21.15

Тема дисертації:

1. Топологічні та конформаційні аспекти функціонування макрогетероциклів

2. Topological and conformation aspects of macroheterocycles functioning

Реферат/анотація:

1. Об'єкт дослідження: топологічні та конформаційні фактори функціонування макрогетероциклів в процесах комплексоутворення, розділення ізотопів і енантіомерів, стримування росту пухлин і мікроорганізмів. Мета дослідження: Виявити загальні закономірності впливу топології та геометрії макрогетероциклів на особливості їх функціонування як селективних комплексонів, енантіо-диференціюючих агентів, а також протипухлинних, антивірусних та антимікробних засобів. Розробити підходи та методи прогнозування і конструювання макрогетеро-циклічних сполук з комплексом заданих властивостей. Методи дослідження і апаратура: топологічний аналіз молекулярних графів макрогетероциклів (МГЦ); гармонічний аналіз конформацій МГЦ, молекулярна механика; метод барицентричних координат; метод штрафних функцій; метод локалізації сідлових точок і пошуку шляхів найменшої енергії на потенціальній поверхні МГЦ; кількісна оцінка ступеня хіральності, стереоаналіз і стереодизайн хіральных МГЦ; молекулярний дизайн супрамолекулярних сполук МГЦ;симплексне подання молекулярної структури; методи регресійного аналізу, часткових найменших квадратів (PLS) та дерев класифікації. Теоретичні результати та їх новизна:

Запропонована концепція "топологічного ефекту комплексоутворення" (ТЕК), яка узагальнює та об'єднує такі відомі ефекти, як макроциклічний, поліхелатний, криптандний та ін. Розроблено спеціалізований топологічний індекс, що дозволяє оцінювати величину ТЕК. Проведено дизайн перспективних полідентатних лігандів, в яких топологія зчленування донорних центрів забезпечує ефективне комплексоутворення з катіонами металів. Показано, що Фур'є перетворення геометричних параметрів МГЦ дозволяє систематизувати можливі конформаційні переходи, оцінювати можливості реалізації хіральних конформерів, відносну конформаційну лабільність макроциклів і ступінь структурної подібності різних конформерів. В рамках даного підходу проведено порівняння ступенів спотворення краун-етерних циклів під дією різних катіонів. Запропоновано геометричні характеристики, що дозволяють описувати такі особливості форми цикла, як "сферичність", "випуклість" і кутова "складчастість". Розроблено метод генерації початкових наближень для пошуку локальних мінімумів на потенціальних поверхнях макроциклічних молекул. Систематично досліджена залежність селективності комплексоутворення МГЦ с різними катіонами від розміру макроцикла, кількості та взаємного положення донорних центрів, структурно "ригідних" фрагментів (бензо- та циклогексанокраун-етери) і замісників в макрогетерокільці, а також наявності чи відсутності донорних центрів в останніх. Методом пошуку сідлових точок та шляхів найменшої енергії на потенціальній поверхні молекули досліджені траєкторії взаємодії іон - ліганд в ситуації, коли лімітуючою стадією комплексоутворення є конформаційна перебудова ліганда під дією катіона (механізм Ейгена-Вінклера). Показана принципова можливість розділення ізотопів катіонів лужних металів за допомогою краун-етерів за умов кінетичного контролю комплексоутворення. Сформульована концепція "кінетичного макроциклічного ефекту" і досліджені можливості його виявлення. Розроблені методи функцій дисиметрії та асиметрії для кількісної оцінки не тільки хіральності молекул, але й "квазисиметрії" відносно будь-яких елементів точкових груп симетрії. На основі симплексного подання молекулярної структури запропоновано нове, більш універсальне формулювання поняття стереохімічної конфігурації. Розроблена процедура стереоаналізу, за допомогою якої можна визначити стереохімічну конфігурацію будь-якої хіральної структури, якщо представити її у вигляді стереохімічного коду. Уведені поняття "стереохімічний заряд" атома та "стереохімічний момент" молекули. Показана можливість визначення "топності" атомів в молекулі на основі аналізу їх стереохімічних зарядів. Проведено теоретичний аналіз стереодиференціючої здатності хіральних краун-похідних D-винної кислоти. Виявлені структурні фактори, що визначають здатність цих лігандів до розділення енантіомерних "гостей". Визначені шляхи структурної модифікації внутрішньо хіральних пара-заміщених калікс[4]аренів, які забезпечують максимальну хіральність порожнини ліганда. Сформульована концепція "трансляції хіральності в просторах різної розмірності", на основі якої запропонована загальна схема абсолютного асиметричного синтезу хіральних молекул, наприклад, каліксаренів. Проведено молекулярний дизайн спірально упорядкованої колончатої мезофази із симетричних (C4) хіральних каліксаренів і продемонстровано, як на основі цих синтонів сконструювати ліганди для розділення енантіомерних фулеренів з хіральним остовом. Розроблена технологія молекулярного дизайну супрамолекулярних сполук, що базується на "складанні" синтетичного рецептора з молекулярних блоків на матриці "гостя". Даний підхід дозволив сконструювати новий тип макроциклічних лігандів - "браслетанди" і запропонувати шляхи структурного регулювання селективності комплексоутворення таких лігандів з катіонами різних металів. В рамках різних моделей 2D - 4D QSAR досліджено вплив структури на протипухлинну та антивірусну активність макроциклічних піридинофанів і їх аналогів (понад 60 сполук), а також на антимікробну активність різноманітних краун-етерів (понад 200 сполук). В усіх випадках виявлені структурні фактори, що сприяють чи перешкоджають виявленню відповідної біологічної активності. Сконструйовані нові сполуки, для яких прогнозовано високу протипухлинну та антивірусну активність, що в ряді випадків підтверджено експериментально. Практичні результати і новизна: Одержані в роботі результати визначають шляхи цілеспрямованого створення нових макроциклічних лігандів для ефективного розділення катіонів металів (в тому числі ізотопів) і енантіомерних "гостей". Показано, яким чином слід модифікувати структуру МГЦ для створення на їх основі протипухлинних, антивірусних і антимікробних засобів. Розроблені методи і підходи носять універсальний

характер і придатні для вирішення найрізноманітніших завдань "структура - властивості". Зокрема, з результатів, що не ввійшли до даної дисертації, можна відмітити кількісний зв'язок між структурою і мезоморфними властивостями молекул, одорантною активністю ряду гетероциклів, люмінесцентними властивостями дикетонатів рідкісноземельних елементів, реакційною здатністю заміщених диетилмалонатів, каталітичною активністю поліядерних карбоксилатів 3d металів в реакціях рідиннофазного окиснення. Для розв'язання всіх згаданих завдань був створений комплекс комп'ютерних програм, які дозволяють проводити топологічний і конформаційний аналіз молекул, ідентифікацію їх стереохімічної конфігурації та оцінку міри хіральності, побудову залежностей "структура - властивості". Ряд розроблених в роботі концепцій ввійшли в спецкурси "Моделювання і аналіз молекулярної структури", "Конструювання ліків", "Молекулярна морфометрика", які автор читає студентам хімічного факультету Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова. Предмет та ступінь впровадження: публікації, доповіді на наукових конференціях, використання результатів роботи в науково-педагогічній практиці ВУЗів і НДІ України. Ефективність впровадження забезпечується розробкою підходів до аналізу впливу структури на властивості макрогетероциклів та методів конструювання нових сполук с комплексом корисних властивостей. Сфера використання: хімія, медицина.

2. Subject of investigation: topological and conformational factors of functioning of macroheterocycles in the processes of complexation, isotope and enantiomers separation, suppression of tumours and microorganisms growth. Target of investigation: To discover common regularities of the macroheterocycles topology and geometry influencing on the features of their functioning as selective complexones, enantiodifferentiating agents, and also antineoplastic, antiviral and antimicrobial remedies. To develop approaches and methods for prediction and design of macroheterocyclic compounds with the complex of the preset properties. Methods of investigation and instruments: topological analysis of the molecular graphs of macroheterocycles (MHC); harmonic analysis of the conformations of MHC; molecular mechanics; barycentric coordinate method; penalty function method; saddle nodes localization и and search of the ways of the least energy on the potential surface of MHC method; quantitative estimation of chirality power, stereoanalysis and stereodesign of chiral MHC; molecular design of supramolecular macroheterocyclic compounds; simplex representation of molecular structure; regression analysis, partial least squares (PLS), and answer trees methods. Theoretical results and novelty: Conception of "topological effect of complexation" has been suggested. Such effects as macrocyclic, polychelate, criptand, etc. have been generalized and united by it. Specialized topological index has been developed. It allows estimating "topological effect of complexation" quantitatively. The design of perspective polidentate ligands in which the topology of donor centers jointing provides effective complexation with cations of metals. It was shown, that Fourier transformation of the geometrical parameters of MHC allows systematizing of possible conformation transformations, estimating realization of chiral conformer's possibilities, relative conformation lability of macrocycles and degree of structural similarity for different conformers.In the framework of the given approach the degrees of deformation of crown ether cycles under the influence of different cations were compared. Geometrical descriptions allowing to describe such features of shape of cycle, as "sphericity", "convexification" and angular "folding" has been suggested. Generation of the initial approaching method for the for the searching of local minimums on the potential surfaces of macrocyclic molecules has been developed. Dependence of the MHC complexation with different cations selectivity from the size of macrocycle, donor centers, structural "rigid" fragments (benzo and cyclohexane crown ethers) and substitutients in macroheterocycle amount and relative position, and also presence or absence of donor centers in the last ones has been explored systematically. The trajectories of interaction ion - ligand in situation when the conformation transformation of ligand under the influence of cation be the the limiting stage of complexation (Eigen-Winkler mechanism) have been investigated using the search method of saddle points and ways of the least energy on the potential surface of molecule. Principle possibility of isotopes separation for alkaline metals cations by crown-ethers in the conditions of kinetic control of complexation was shown. The conception of "kinetic macrocyclic effect" was formulated and the possibilities of its realization were explored. Methods of dissymmetry and asymmetry functions for quantitative estimation of not only chirality of molecules but also "quasisymmetry" in relation to any elements of point

symmetry groups has been developed. The new, more universal formulation of concept of stereochemical configuration has been offered on the base of the simplex representation of molecular structure. Procedure of stereoanalysis, which allows defining the stereochemical configuration of any chiral structure, expressing the last one as a stereochemical code, has been developed. Concept of atom "stereochemical charge" and "stereochemical moment" of molecule has beenentered. Possibility of determination for "topicity" atoms in a molecule on the basis of analysis of their stereochemical charges was shown. The theoretical analysis of stereodifferentiating ability for chiral crown derivatives of D - tartaric acid has been elaborated. Structural factors determining the ability of these ligands for the separation of enantiomer "guests" has been discovered. The ways of structural modification of intrinsic chiral para-substituted calyx[4]arenes, providing maximal chirality of ligand cavity has been determined. Conception of "chirality translation in spaces of a different dimension" has been formulated. On this base the general principles of absolute asymmetric synthesis of chiral molecules, for example, calyxarenes has been offered. The molecular design of spiral-organized columnar anisotropic mesophase from symmetric (C4) chiral calyxarenes has been elaborated and it has been demonstrated how to construct ligands for the separation of enantiomeric fullerenes with the chiral frame on the basis of these synthones. The molecular design technology of supramoleculyar compounds, based on "assembling" of synthetic receptor from molecular blocks on the matrix of "guest", has been developed. Mentioned approach allows constructing a new type of macrocyclic ligands - "braceletands" and offering the ways of the structural adjusting of complexation selectivity such ligands with cations of different metals. Within the framework of different 2D - 4D QSAR models the influence of macrocyclic piridinophanes and their analogues (more than 60 connections) structure on their antitumor and antiviral activity, and influence of various crown ethers (more than 200 connections) structure on their antimicrobial activity has been investigated. The structural fragments of molecules, most affecting the studied properties, have been exposed for all tasks. New compounds with the high level of predicted antitumor and antiviral activity has been designed. In a number of cases this activity values has been confirmed experimentally. Practical results and novelty: The obtained in the given work results are determine the ways of purposeful creation of new macroheterocyclic ligands for the effective separation of cations of metals (including isotopes) and enantiomeric "guests". It was shown, how it is necessary to modify the MHC structure for creation on their basis new antitumor, anti-viral and antimicrobial remedies. The developed methods and approaches having a universal character and are suitable for the decision of the most various tasks "structure - properties". In particular, from results not entering in the given dissertation, it is possible to mark quantitative relationship between a structure and mesomorphic properties of molecules, odorant activity for heterocycles set, luminescent properties of diketonates rare earth elements, reaction ability of substituted diethylmalonates, catalytic activity of 3d metals polinuclear carboxylates in the reactions of liquid-phase oxidation. For the decision of all mentioned tasks the complex of the computer programs, allowing carry out the topological and conformational analysis of molecules, authentication of their stereochemical configuration and estimation of measure of chirality, construction of dependences "structure - properties" has been created. The set of developed in the given work conceptions has been entered in the special courses "Design and analysis of molecular structure", "Drug Design", "Molecular morphometrics". All of them an author reads to the students of chemical department of the I.I. Mechnikov Odessa National University. Subject and degree of introduction: publications, lectures at scientific conferences, usage of given results in scientific-pedagogical practice of Institutes of Ukraine. Efficiency of introduction is provided by development of approaches for the analysis of structure influence on properties of macroheterocycles and methods of the new compounds with the complex of useful properties constructing. Field of application: chemistry and medicine.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Камалов Г.Л.
2. Kamalov G.L.

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Корнілов М.Ю.
2. Корнілов М.Ю.

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ісаєв С.Д.

2. Ісаєв С.Д.

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ганін Е.В.

2. Ганін Е.В.

Кваліфікація: д.х.н., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Андронаті С.А.

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Андронаті С.А.

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності



Юрченко Т.А.