

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра загальної хімії та полімерів

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти бакалавра

на тему: **«Малатогерманатна кислота, її супрамолекулярні солі
з ніацином, ніацинамідом та їх антигіпоксична активність»**

«Malatogermanate acid, its supramoleculare salts with niacin, niacinamide and their antihypoxic activity»

Виконала: студентка заочної форми навчання
напряму підготовки 6.040101 Хімія

Вернигора Ірина Миколаївна

Керівник: д.х.н., проф. Сейфулліна І.Й. _____
(підпис)

Рецензент: проф. Марцинко О.Е.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ ____ від ____ червня 2019 р.

Завідувач кафедри

_____ д. х. н., проф. Сейфулліна І. Й.
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії №__

протокол № ____ від « ____ » _____ 2019 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Голова екзаменаційної комісії

_____ д. х. н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Одеса – 2019

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі загальної хімії та полімерів в рамках наукової тематики кафедри «Структурно-функціональні принципи генерації нових матеріалів для технічного і біомедичного призначення на основі металокомплексів органічних хелантів» (№ держреєстрації 0116U001493).

Мета роботи - синтез, дослідження складу і будови онієвих сполук малатогерманатної кислоти з ніацином, ніацинамідом та вивчення їх антигіпоксичної активності.

Синтезовано малатогерманатну кислоту (**I**) та розроблено нові методики синтезу на її основі супрамолекулярних солей з ніацином та ніацинамідом: $(\text{HNic})_2[\text{Ge}(\text{Mal})_2]$ (**II**), $(\text{HNad})_2[\text{Ge}(\text{Mal})_2]$ (**III**).

Встановлено, що сполука **II** проявляє більшу профілактичну ефективність за умов гострої гіпоксії з гіперкапнією в порівнянні з відомим антигіпоксантом Пентоксифіліном та сполуками **I**, **III**.

Можлива галузь застосування: в якості субстанцій лікарських засобів.

Ключові слова: германій, яблучна, малатогерманатна кислота, ніацин, ніацинамід, супрамолекулярні солі, антигіпоксична активність.

Дипломна робота викладена на 38 сторінках, містить 5 таблиць, 12 рисунків. Використано 38 літературних джерел.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
 РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	 7
1.1. Загальна характеристика яблучної кислоти та її біологічні властивості.....	7
1.2. Координаційно-хімічні властивості малатогерманатної кислоти.....	9
1.3. Біологічна активність ніацину та ніацинаміду	18
 РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
2.1. Вихідні речовини та їх характеристика.....	21
2.2. Методика проведення експерименту.....	22
2.2.1. <i>Методики синтезу координаційних сполук</i>	22
2.2.2. <i>Фізико-хімічні методи дослідження</i>	24
2.3. Результати та їх обговорення	24
2.3.1. <i>Результати елементного аналізу</i>	24
2.3.2. <i>Термогравіметричне дослідження</i>	25
2.3.3. <i>ІЧ-спектроскопічне дослідження</i>	26
2.3.4. <i>Антигіпоксична активність бісмалатогерманатних комплексів з ніацином і ніацинамідом</i>	28
ВИСНОВКИ	32
ЛІТЕРАТУРА	33

ВСТУП

Вітчизняними та іноземними спеціалістами в галузі супрамолекулярної, біокоординаційної хімії, медицини, фармакології та мікробіології проводяться комплексні дослідження, спрямовані на зменшення небезпечних процесів і тенденцій щодо стану здоров'я людини. Враховуючи підвищену терапевтичну активність екзогенних комплексів біометалів з хелатуючими лігандами, увагу вчених на сьогоднішній день привертають перспективи спрямованого пошуку лікарських засобів на їх основі.

Особливе місце серед біомікроелементів-комплексоутворювачів займає германій, який в якості потужного імуномодулятора та антиоксиданта вперше був застосований в Японії, де після ядерного бомбардування використовувались сильні протиракові препарати, які викликали тяжкі побічні ефекти. Дефіцит германію в організмі призводить до стану гіпоксії (кисневої недостатності), внаслідок чого порушується робота всіх органів і систем. Дослідження германійорганічних сполук проводяться в Інституті вивчення германію та Клініці германію (Японія) та Інституті органічного синтезу (Латвія). Виявлено, що вони проявляють протипухлинні, противірусні, знеболюючі, нейротропні та інші властивості, але викликають цілу низку негативних побічних ефектів: нефро-, нейро- і легеневу токсичність.

Сьогодні доведено, що найбільш перспективним рішенням проблеми створення низькотоксичних ефективних лікарських засобів з широким спектром фармакологічної дії є їх розробка на основі біокоординаційних сполук. В їх складі біологічна активність солей металів підсилюється, а токсичність зменшується [1-3].

На кафедрі загальної хімії та полімерів на протязі останнього десятиріччя виконуються фундаментальні дослідження, що присвячені конструюванню нових лікарських засобів, здатних забезпечити адекватну екзогенну корекцію дефіциту корисних речовин організму людини (макро- і

мікроелементів, вітамінів та ін.) з метою підвищення імунітету, лікування та профілактики цілого ряду патологічних станів населення України, викликаних стресами, епідеміями, екологічними та гуманітарними катастрофами. Поряд з цим, синтезовано великий ряд координаційних сполук германію з біолігандами, які на відміну від германійорганічних сполук, виявились практично нетоксичними. Всі отримані комплекси всебічно досліджені, визначена їх молекулярна та кристалічна структура. Проведено їх скринінг на виявлення різних видів біологічної активності. Наприклад, встановлена здатність гідроксіетилідендифосфонатів германію виступати у ролі ефекторів ферментів (α -галактозидази, α -N-ацетілгалактозамінідази, колагенази), а комплексів германію з гідразонами та комплексонами – зменшувати токсичність ліпополісахаридів. Встановлена транквілізуюча та ноотропна дія координаційних сполук германію з нікотиною, бурштиною кислотами і нікотинамідом. Натрій діетилентриамінпентаацетатогерманат(IV) запатентовано як засіб фармакологічної корекції закритої черепно-мозкової травми, гідроксіетилідендифосфонатогерманат пірацетаму – як ефективний церебропротектор, а молекулярний комплекс тетраклориду германію з нікотинамідом - в якості профілактичного засобу в умовах гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією на тлі гіпертермії [4, 5]. Особливу увагу в цьому плані привертають комплексні сполуки германію(IV) з гідроксикарбоновими кислотами (яблучна (H_3Mal), винна, ксиларова тощо) – хелатуючими полідентатними лігандами, що знаходять широке використання у медицині, фармакології і фармації.

Дана робота є складовою цих досліджень та їх продовженням. Раніше було доведено, що у системі $GeO_2-H_3Mal-H_2O$ існує комплексна двохосновна малатогерманатна кислота [8].

Мета цієї роботи: синтез, дослідження складу і будови онієвих сполук малатогерманатної кислоти з ніацином, ніацинамідом та вивчення їх антигіпоксичної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *завдання*:

- синтезувати малатогерманатну кислоту та розробити методики одержання на її основі супрамолекулярних солей з ніацином та ніацинамідом;
- встановити склад та будову отриманих сполук за допомогою сукупності методів дослідження: елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та термогравіметрії;
- дослідити антигіпоксичну активність малатогерманатної кислоти та її сполук з ніацином, ніацинамідом.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано малатогерманатну кислоту (**I**) та розроблено нові методики одержання онієвих сполук з ніацином та ніацинамідом:
 $\text{H}_2[\text{Ge}(\text{Mal})_2]$ (**I**), $(\text{HNic})_2[\text{Ge}(\text{Mal})_2]$ (**II**), $(\text{HNad})_2[\text{Ge}(\text{Mal})_2]$ (**III**).
2. Сполуки охарактеризовані сукупністю фізичних та хімічних методів дослідження: елементний аналіз, термогравіметрія та ІЧ-спектроскопія.
3. Встановлено на підставі даних елементного аналізу склад та мольне співвідношення в комплексах **II**, **III**: $\text{Ge} : \text{H}_3\text{Mal} : \text{Nic}(\text{Nad})=1:2:2$.
4. Досліджено термічний розклад **II** і **III**, який відбувається поступово, ступінчасто і супроводжується одним ендо- та двома екзоефектами, що відповідають видаленню зовнішньосферних лігандів, декарбоксилюванню та окисній термодеструкції.
5. Порівняльним аналізом ІЧ-спектрів яблучної кислоти, ніацину, ніацинаміду, комплексів **II**, **III**, проведено віднесення характеристичних частот коливань основних функціональних груп, потенційно здатних до утворення зв'язків: $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{алк.}}$, $\nu(\text{Ge}-\text{O})$. Відзначена поява в спектрах двох нерівноцінних $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ смуг та $\nu(\text{HN}^+)_{(\text{py})}$, що свідчать про утворення як ковалентного зв'язку з германієм так і йонного, з протонованою формою HNic^+ , HNad^+ .
6. Вивчено антигіпоксичну активність бісмалатогерманатної кислоти та її сполук з ніацином, ніацинамідом. За відносним показником збільшення тривалості життя щурів та перебігом клінічної картини встановлено, що сполука **II** демонструє більшу профілактичну ефективність за умов гострої гіпоксії з гіперкапнією ніж відомий антигіпоксикс Пентоксифілін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. – 2011. – №1(123). – С. 31-35.
2. Координаційні сполуки германію – потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі // Кресюн В. Й., Лучишин Т. Р., Сейфулліна І. Й. [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 120-125.
3. Онієві координаційні сполуки германію (IV) на основі цитратної та яблучної кислот / О.Г.Песарогло, О.Е.Марцинко, І.Й.Сейфулліна [та ін.] // Вісник Одеського нац. ун-ту Хімія. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 5-13.
4. Патент 45070 Україна, МПК: C01G17/00. 2-Оксо-1-пірролідінілацетамідій гідроксиетилідендифосфонатогерманат(IV), який проявляє церебропротектерну активність / Лук'янчук В. Д., Крилова О. Е., Сейфулліна І. Й. [та ін.]. опубл. 26.10.2009, Бюл. №20.
5. Патент 83323України, МПК: 2013.01, A61P 43/00. Спосіб фармакологічної корекції закритої черепно-мозкової травми комплексною сполукою на основі германію і діетилентриамінопентаоцтової кислоти з натрієм / Лук'янчук В. Д., Ніженковський О.І., Федерова В.С. [та ін.]. опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17.
6. Сухно И. В. Комплексообразование редкоземельных элементов цериевой подгруппы с L-яблочной кислотой при избытке ионов металла / И. В. Сухно, В. Ю. Бузько, М. Б. Гаврилюк, В. Т. Панюшкин // Координационная химия. – 2004. – Т. 30, № 7. – С. 555-560.
7. Сухно И. В. Различие в комплексообразовании ионов Nd^{3+} и Sm^{3+} с L-яблочной кислотой / И. В. Сухно, В. Ю. Бузько, В. Т. Панюшкин, М. Б. Гаврилюк // Координационная химия. – 2004. – Т. 30, № 8. – С. 628-635.
8. Gerke J. The excretion of citric and malic acids by proteoid roots of *Lupinus albus* L.: effects on soil solutions concentrations of phosphate, iron, and

- aluminium in the proteoid rhizosphere in samples of an Oxisol and a Luvisol / J. Gerke, W. Romer, A. Jungk // *Z. Pflanzenerahr. Bodenk.* – 1994. – № 157. – P. 289-294.
9. Sigel H. Metal ions in biological systems: Vanadium and its role in life. – M. Dekker: New York. – 1995. – С. 5, P. 147-209.
 10. Pedrosa J. D. S. NMR evidence on the structure of the uranyl-malate complex / J. D. Pedrosa, V. M. Gil // *J. Inorg. Nucl. Chem.* – 1974. – Vol. 36. – № 8. – P. 1803-1807.
 11. Васильев В. П. Комплексные соединения редкоземельных элементов / В. П. Васильев, Г. А. Зайцева, Н. В. Тукумова // *Журнал неорганической химии.* – 1997. – Т. 44, № 10. – С. 1640-1643.
 12. Tungsten–malate interaction. Synthesis, spectroscopic and structural studies of homochiral *S*-malato tungstate(VI), Λ - $\text{Na}_3[\text{WO}_2\text{H}(\text{S-mal})_2]$ / [Z.-H. Zhou](#), [G.-F. Wang](#), [S.-Y. Hou](#) [et. al.] // *Inorg. Chim. Acta.* – 2001. - Vol. 314. – P. 184-188.
 13. Molecular structure, characterization and reactivity of dioxo complexes formed by vanadium(V) with α -hydroxycarboxylate ligands / [M. Biagioli](#), [L. Strinna-Erre](#), [G. Micera](#) [et. al.] // *Inorg. Chim. Acta.* – 2000. - Vol. 310. – P. 1-9.
 14. Solvothermal syntheses and structural characterisation of three isostructural 3D metal-malate coordination polymers: $\{[\text{M}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5)(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$ ($\text{M} = \text{Co}^{\text{II}}$, Ni^{II} , $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{II}}$) / Feng-Tong Xie, Li-Mei Duan, Ji-Qing Xu [et. al.] // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2004. – P. 4375-4379.
 15. Monomeric and polymeric nickel complexes of malate: X-ray crystal structure of polymeric homochiral *S*-malato nickel(II), $[\Delta\text{-Ni}(\text{S-Hmal})(\text{H}_2\text{O})_2]_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$ / [Z.-H. Zhou](#), [J.-J. Ye](#), [Y.-F. Deng](#) [et. al.] // *Polyhedron.* – 2002. - Vol. 21. – P. 787-790.
 16. Lah N. Solvothermal synthesis of a novel mixed valence Cu(I)/Cu(II) complex containing sulphate, malate and 4,4--bipyridine, $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{mal})(\text{SO}_4)(\text{bpy})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_n$. Unique binding mode of the malate anion / N. Lah, I. Kralj Cigi, I. Leban // *Inorg. Chem. Commun.* – 2003. – Vol. 6. – P. 1441-1444.

17. Daniele P. On the Possibility of Determining the Thermodynamic Parameters for the Formation of Weak Complexes using a Simple Model for the Dependence on ionic Strength of Activity Coefficients: Na^+ , K^+ and Ca^{+2} Complexes of Low Molecular Weight Ligands in Aqueous Solution / P. Daniele, A. De Robertis, C. De Stefano, S. Sammartano, C. Rigano // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1985. – P. 2353-2361.
18. Daniele P. G. Interaction of L-malic acids with alkaline metals and open chain polyammonium cations in aqueous solution / P. G. Daniele, C. De Stefano, O. Gluffre, E. Prenesti S. Sammartano // *Talanta.* – 2001. – Vol. 54. – № 1. – P. 25-36.
19. Keizer T. S. Beryllium binding at neutral pH: The importance of the Be-O-Be motif // *J. Inorg. Biochem.* – 2005. – № 99. – P. 1174-1181.
20. Chiral and Achiral Malate Frameworks with Different Dimensionalities // A. Ghosh, C. N. R. Rao // *Z. Anorg. Allg. Chem.* – 2008. – Vol. 634. – P. 1115-1122.
21. Venturini-Soriano M. Aluminum Speciation Studies in Biological Fluids. Part 7. A Quantitative Investigation of Aluminum (III) – Malate Complex Equilibria and their Potential Implications for Aluminum Metabolism and Toxicity / M. Venturini-Soriano, G. Berthon // *J. Inorg. Biochem.* – 2001. – № 85. – P. 143-154.
22. Foti C. Interaction of alkyltin (IV) compounds with ligands of interest in the speciation of natural fluids: carboxylate and hydrocarboxylate complexes of monomethyltin (IV) trichloride // C. Foti, A. Gianguzza, S. Sammartano // *Soc. Chim. Italiana.* – 2002. – Vol. 92, № 7-8. – P. 705-715.
23. Пожарицкий А. Ф. Исследование комплексных соединений германия с некоторыми оксикислотами: дис. канд. хим. наук : 02.00.01 / Пожарицкий Александр Филиппович. – Одесса, 1974. – 129 с.
24. Liua X. L. A new polynuclear structure of malato manganese (II) complex / X. L. Liua, X. H. Liua, J. J. Yuea, Y. X. Yina, Y. A. Suna // *J. Molec. Structure (Theochem).* – 2004. – Vol. 671. – P. 87-92.

25. Syntheses, spectroscopies and structures of zinc complexes with malate / R. H. Zhang, Q.-M. Hong, J.-M. Yang [et. al.] // *Inorg. Chim. Acta.* – 2009. - Vol. 362. – P. 2643-2649.
26. Назаренко В. А. Аналитическая химия германия / В. А. Назаренко. – Москва : Наука, 1973. – 262 с.
27. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами; [пер. с англ. В.М. Акимова и др.]. – Москва : ИЛ, 1963. – 590 с.
28. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / К. Накамото; [пер. с англ. Л.В. Христенко]. – Москва : Мир, 1991. – 505 с.
29. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси; [пер. с англ. Н.Б. Куплетской]. – Москва : Мир, 1965. – 51 с.
30. Синтез, свойства и кристаллическая структура гидрата бис(цитрато)германата дифенилгуанидиния $(\text{HDphg})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 1.08\text{H}_2\text{O}$ / И. И. Сейфуллина, А. Г. Песарогло, Л. Х. Миначева [и др.] // *Журн. неорган. химии.* – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 550-555.
31. Метаболические корректоры гипоксии / П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган. – Санкт-Петербург : ИнформНавигатор, 2010. – 912 с.
32. Pittman R. N. Regulation of Tissue Oxygenation / R. N. Pittman // *Colloquium: Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function.* – 2011. – V. 3, № 3. – P. 1–100.
33. Katschinski D. M. Editorial: an introduction and welcome to Hypoxia / D. M. Katschinski // *Hypoxia.* – 2013. – № 1. – P. 29–30.
34. Wenger R. H. Frequently asked questions in hypoxia research / R. H. Wenger, V. Kurtcuoglu, C. C. Scholz // *Hypoxia.* – 2015. – № 3. – P. 35–43.
35. Можаяев Г. А. Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах / Г. А. Можаяев, В. Н. Заболотный, В. П. Дьяконов. – Киев : Здоров'я, 1995. – 286 с.

36. Лукьянова Л. Д. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И Кирова, Г. В. Сукоян // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 4–14.
37. Скрининговое исследование поликонденсированных тиазолидинов как потенциальных антигипоксантов с термопротекторными свойствами / В. Д. Лукьянчук, С. Я. Рензяк, В. Д. Атаманюк [и др.] // Ліки. – 2014. - № 3-4. – С. 57-59.
38. Белоусова И. П. Патогенетическое обоснование фармакоррекции гипоксического состояния производных ксантинов / Белоусова И.П.: автореф. дис. к.м.н.:14.03.05-Одесский ГМУ.- Одесса, 2000.- 21 с.