

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА
Факультет хімії та фармації
Кафедра неорганічної хімії та хімічної освіти

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти Магістр

«Синтез та дослідження біологічної активності тарtratoгерманатів»

«Synthesis and study of the biological activity of tartrategermanates»

Виконав: здобувач вищої освіти
денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія
освітньо-наукова програма «Фармацевтична хімія»
Стойко Олексій Васильович

Керівник: д.х.н., проф. Марцинко О.Е. _____
(підпис)

Рецензент: к.б.н., доц. Радаєва І.М. _____
(підпис)

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ _____ від _____ червня 2024 р.

Захищено на засіданні ЕК № _____
протокол № _____ від _____ 2024 р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Завідувач кафедри
_____ д.х.н., проф. Марцинко О.Е.
(підпис)

Голова ЕК
_____ д.х.н., проф. Шевченко О.В.
(підпис)

Одеса – 2024

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана в рамках досліджень наукової теми кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти «Хімічне конструювання орґано-неорганічних ансамблів координаційної, супрамолекулярної, полімерної природи для використання в якості новітніх матеріалів та фармпрепаратів» (№ 329)

Мета роботи: розробка методик, синтез, встановлення будови та дослідження церебропротекторної активності тартратогерманатів(IV) з біоактивними екзо-лігандами.

В роботі розроблено методики одержання, виділено в твердому стані п'ять нових координаційних сполук германію(IV) з винною кислотою (H_4Tart) та орґанічними біомолекулами нікотинамідом ($Niam$), піразинамідом ($Piam$), імідазолом (Imd), 2-нітроімідазолом ($Nimd$), метронідазолом ($Mnid$). Визначено склад та будову синтезованих сполук $(HNiam)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$ (**1**), $(NPiam)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$ (**2**), $(HImd)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 3H_2O$ (**3**), $(HNimd)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 3H_2O$ (**4**), $(HMnid)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 3H_2O$ (**5**). Досліджено церебропротекторну дію сполук на моделі закритої черепно-мозкової травми, доведена ефективність сполуки $(HNiam)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$.

Можлива галузь застосування: субстанції лікарських засобів.

Ключові слова: германій, винна кислота, координаційні сполуки.

Кваліфікаційна робота викладена на 50 сторінках, містить 3 таблиці, 26 рисунків. Використано 49 літературних джерел.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Загальна характеристика та будова винної кислоти	6
1.2. Фармакологічна активність винної кислоти та тартратів	8
1.3. Структура та біоактивність тартратогерманатів(IV)	15
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	23
2.1. Вихідні речовини та їх характеристика	23
2.2. Методика проведення експерименту	25
2.2.1. Методика синтезу комплексних сполук	25
2.2.2. Методи дослідження синтезованих сполук.....	27
2.3. Результати та їх обговорення.....	31
2.3.1. Елементний та рентгенофазовий аналіз координаційних сполук	31
2.3.2. Характеристика терморозкладу синтезованих комплексів.....	32
2.3.3. Аналіз ІЧ-спектрів нових сполук	35
2.3.4. Скринінг сполук на прояв церебропротекторної активності	40
ВИСНОВКИ	43
ЛІТЕРАТУРА.....	44

ВСТУП

Сфери застосування координаційних сполук металів неперервно розширюються і включають медицину, біотехнологію, оптоелектроніку, сільське господарство та інші галузі. Успіхи, досягнуті в галузі координаційної хімії металів, великою мірою сприяють вирішенню не лише фундаментальних, але й практичних проблем суспільства. Зокрема, це стосується розробки основ спрямованого синтезу нових координаційних сполук з заздалегідь заданими властивостями.

Останні десятиліття показали широкий спектр позитивного впливу багатьох германієвих сполук на різноманітні живі організми за малої їх токсичності [1-3]. Визнано, що в більшості випадків висока фармакологічна активність проявляється саме у координаційних сполуках, оскільки живий організм є узгодженою діючою поліметалічною та полілігандною системою, де метали переважно перебувають у вигляді координаційних сполук.

Це робить особливо перспективним напрямок створення нових комплексів на основі біологічно активних германієвих сполук та лігандів, зокрема винної кислоти, яка застосовується у фармакології, харчовій промисловості та побуті.

Мета роботи полягає в розробці методик, синтезі, встановленні будови та дослідженні церебропротекторної активності тартратогерманатів(IV) з біоактивними екзо-лігандами.

Для досягнення даної мети було необхідно вирішити наступні завдання:

- підібрати умови синтезу нових координаційних сполук методом конструкційних блоків в системах GeO_2 – винна кислота – органічна нітрогенвмісна біомолекула: нікотинамід (Niam), піразинамід (Piam), імідазол (Imd), 2-нітроімідазол (Nimd), метронідазол (Mnid);
- виділити комплекси у твердому стані, отримати їх всебічну характеристику до допомогою елементного та рентгенофазового аналізів, термогравіметрії, ІЧ-спектроскопії;

– дослідити церебропротекторну активність сполук на моделі закритої черепно-мозкової травми.

Вивчення таких координаційних сполук та встановлення зв'язку між їх будовою та фізико-хімічними характеристиками відкриває перспективи отримання нових біологічно активних речовин для створення малотоксичних лікарських засобів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика та будова винної кислоти

Винна кислота є гідроксикарбоною кислотою (рис. 1.1), широко поширеною в природі речовиною, що міститься в бананах, винограді, яблуках, папайї, вишні, ананасі, грушах, манго. В основному зустрічається у формі калієвої солі в різноманітних рослинах, накопичення самої кислоти відбуватися на ранніх стадіях розвитку листя та ягід [1].

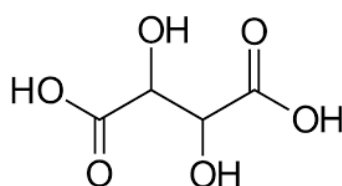


Рис. 1.1. Структура формула винної кислоти

В харчовій промисловості вона використовується як консервант та підкислювач, позначений як E334. Винна кислота також виявляє позитивний вплив на продукти, уповільнюючи природні процеси, що призводять до їх псування. У невеликих кількостях вона є безпечною для споживача та має антиоксидантні властивості, благотворно впливаючи на організм.

Застосування винної кислоти розповсюджується на харчову, косметичну, фармацевтичну та інші галузі (рис. 1.2). У будівництві вона використовується для уповільнення сушіння матеріалів, таких як цемент і гіпс. Також вона знаходить застосування в текстильній промисловості для забарвлення тканин.

Таким чином, винна кислота виявляється багатогранною і корисною сполукою, яка знаходить застосування в різних галузях людської діяльності. Вона комерційно виробляється з побічних продуктів виноробної промисловості, а також присутня у стічних водах промисловості [2].

Винна кислота вважається основним компонентом плодів винограду (становить 42,8–77% органічної складової), вона є відносно стабільною і не метаболізується під час процесу виноробства [1].



Рис. 1.2. Приклади застосування винної кислоти

Винна кислота (H_4Tart) є дикарбоною кислотою з молекулярною формулою $C_4H_6O_6$, також відома як 2,3-дигідроксиянтарна кислота або виноградна кислота. Очищена винна кислота – білий кристалічний порошок [3, 4]. Кислотність приблизно в 1,2-1,3 рази вище, ніж у лимонної кислоти (H_4Cit) у тій же концентрації [5]. Винна кислота розчинна як у воді, так і в етанолі.

Ця двохосновна чотирьохатомна кислота є визнаним полідентатним лігандом в координаційній хімії. Молекула винної кислоти має дві карбоксильні та дві гідроксильні групи, що схильні до утворення зв'язків з металами із замкненням металоциклів. Накопичена у винограді H_4Tart складається переважно з L-(R,R)-(+)-винної кислоти, яка також відома як

dextro-винна кислота. Енантіомерною формою дзеркального відображення є D-(S,S)-(-)-винна кислота, або laevo-винна кислота. Кислота також може існувати в оптично неактивній формі, яка називається мезо-(R, S)-винною (рис. 1.3) [3].

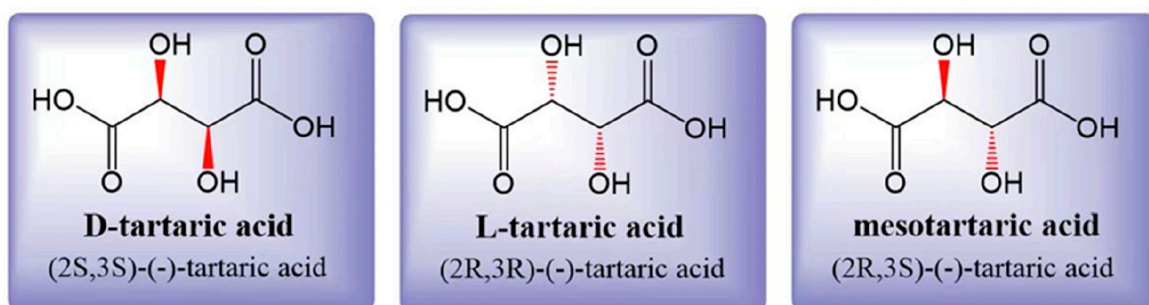


Рис. 1.3. Три структурні формули винної кислоти: laevo-винна кислота (D-винна кислота), dextro-винна кислота (L-винна) і мезовинна кислота. Префікси dextro- і laevo- ідентифікують форми (+) і (-), відповідно [1]

Іншою оптично неактивною формою є DL(S,S/R,R)-(-)-винна кислота, яка є сумішшю 1:1 форм laevo і dextro, відомої як рацемінова кислота або паратартрат [1, 3].

1.2. Фармакологічна активність винної кислоти та тартратів

Винна кислота та її сполуки володіють різноманітною фармакологічною активністю. Доведено, що H_4Tart здатна вирівнювати артеріальний тиск. Вона є основною складовою природних антигіпертензивних засобів (виноград і вино). Було досліджено антигіпертензивний ефект низьких доз винної кислоти *in vivo* та основні механізми цього впливу *in vitro* [6]. Показано, що внутрішньовенне введення винної кислоти в дозі 50 мкг/кг викликало падіння середнього артеріального тиску (САТ) у нормотензивних і гіпертензивних щурів. У щурів з гіпертензією пероральне введення винної кислоти (0,1, 0,5, 1, 5 і 10 мг/кг) протягом 2 тижнів призвело до суттєвого зниження тиску, цей

антигіпертензивний ефект можна порівняти з ефектом перорального прийому верапамілу (10 мг/кг) протягом 2 тижнів. Такі висновки забезпечують наукову основу прийому низьких доз винної кислоти як антигіпертензивного та судинорозширювального засобу.

Китайськими вченими було запатентовано поживний мед із винною кислотою, здатний вирівнювати артеріальний тиск, який на сьогодні належить до китайських лікарських засобів для регулювання артеріального тиску та лікування гіпертонії та гіпотонії [7, 8]. Зазначений винайдений продукт є дешевим (виробничий процес простий, сировину легко отримати, він має низьку вартість) і не має токсичних побічних ефектів.

Виявлено також, що винна кислота, виділена з плодів японського абрикоса, ефективна проти бактерій штамів *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* і *Streptococcus suis* [9]. Винна кислота, виділена з цитрусових, ефективна проти цинги [10].

Дослідження *in vitro* показало фунгістатичну та фунгіцидну дію винної кислоти проти патогенних грибів, таких як *Trichophyton mentagrophytes var. menta-grophytes*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* і *Malassezia furfur* [11].

Встановлено важливий факт антиоксидантної та протизапальної дії винної кислоти на тлі ревматоїдного артрити – хронічного запального захворювання суглобів, що спричиняє прогресуюче руйнування синовіальної рідини та призводить до помірного або сильного болю. Вільні радикали, які містяться в нашому організмі як продукт метаболізму або потрапляють з навколишнього середовища, відіграють важливу роль у формуванні окислювального стресу, що, в свою чергу, призводить до запалення. Щоб зменшити цей окислювальний стрес потрібні ефективні антиоксиданти, які можуть сприяти лікуванню запалення.

Дослідниками [12] встановлено антиоксидантну та протизапальну властивість винної кислоти та β -каротину порівняно з вітаміном С та диклофенаком натрію як стандартним препаратом. З цією метою проводили аналіз поглинання вільних радикалів і аналіз денатурації білка. Згідно з

результатами дослідження, винна кислота є більш ефективним антиоксидантом і протизапальним засобом, ніж β -каротин, її можна використовувати як засіб проти ревматоїдного артриту.

Зафіксовано гіпоглікемічний ефект L-винної кислоти [13]. Було досліджено вплив кислоти на декількох моделях: на першій моделі досліджували вплив L-винної кислоти (10 і 40 мг/кг) на стани діабету, індуковані стрептозотоцином (STZ) у щурів; на другій моделі оцінювали вплив L-винної кислоти (40 і 80 мг/кг) на дисліпідемію, спричинену тилоксаполом (Triton WR-1339) у щурів. Показано, що у дозі 40 мг/кг кислота здатна значно знизити глікемію, покращити толерантність до оральної глюкози, збільшити вміст глікогену в печінці та м'язі-розгиначі пальців, а також покращити ліпідний профіль та показники атерогенності у STZ-діабетичних щурів. Отже, L-винна кислота виявила антигіперглікемічний і антидисліпідемічний ефект у щурів із діабетом, індукованим STZ. Крім того, антидисліпідемічний ефект L-винної кислоти був підтверджений у щурів з гіперліпідемією, викликаною тилоксаполом.

Досліджено вплив винної кислоти на підтримку перенасичення дипіридамолу з використанням Eudragit E100 як носія [14]. Розчинність дипіридамолу визначали в буферному розчині (pH = 6,8), що містив Eudragit E100 і різні концентрації винної кислоти. Тести на розчинення проводили з використанням методу зсуву pH, при переході від кислого розчину (pH = 1,2) до буферного розчину (pH = 6,8). Для оцінки перенасичення лікарського засобу вимірювали концентрацію лікарського засобу в буферному розчині. Вплив винної кислоти на взаємодію між Eudragit E100 і дипіридамолом оцінювали за допомогою методів FT-IR і ядерного магнітного резонансу (ЯМР).

Встановлено, що додавання винної кислоти до Eudragit E100 демонструє сильний синергічний ефект у стабілізації перенасичення дипіридамолу. Результати показали, що винна кислота, знижуючи pH, збільшує спорідненість Eudragit E100 до дипіридамолу, тим самим підвищуючи його здатність

підтримувати перенасичення препарату. Наявність підкислювачів, таких як винна кислота, значно покращила підтримку перенасичення препарату Eudragit E100 завдяки синергічному ефекту між Eudragit E100 і підкислювачем [14].

Кристалічна структура нового кристалу подвійного комплексу DL-винної кислоти та карбамазепіну [15] (систематична назва: 5Н-добензо[b,f]азепін-5-карбоксамід) – лікарського препарату, призначеного для лікування різних захворювань, зокрема епілепсії, різних видів судомних нападів (включаючи складні чи прості парціальні, генералізовані тоніко-клонічні, а також змішані форми), біполярних афективних розладів, а також використовується для лікування ідіопатичної невралгії трійчастого нерва, включаючи випадки при розсіяному склерозі, а також для зменшення симптомів синдрому алкогольної абстиненції. Встановлено, що симетрія молекули є моноклінною (просторова група $P2_1/c$) і містить вісім молекул на елементарну комірку, а саме чотири молекули DL-винної кислоти та чотири молекули карбамазепіну.

Що стосується солей винної кислоти, отримано ряд тартратів оксидованадію на основі хірального імідазолу в лужних розчинах [16]. Цікаво, що тартрати хелатують з ванадієм бідентатно через α -алкокси/ α -гідрокси та α -карбоксо групи, а імідазол координується монодентатно через атом нітрогену. Варто зазначити, що комплекси містять як протоновані α -гідрокси, так і депротоновані α -алкоксигрупи одночасно, які мають короткі V-O α -алкоксильні і довгі V-O α -гідроксильні відстані. Існує цікавий міцний внутрішньомолекулярний водневий зв'язок [O(11)⋯O(1) 2,731(5) Å] між двома частинами молекул. Відстані протонованого V-O ближчі до середньої відстані зв'язку, що зареєстровано в FeV-кофакторах (FeV-cos, V-O α -алкокси) та у білках VFe, що відповідає можливому протонуванню скоординованої α -гідрокси в R-гомоцитраті у V-нітрогеназі, показуючи гомотитрат у механічній моделі відновлення азоту як вторинний донор протонів.

До онієвих сполук відносяться тілвалозин тартрат та адреналін тартрат. Тілвалозин тартрат є макролідним антибіотиком і призначений виключно для ветеринарного використання. Його механізм дії полягає у перешкоджанні білковому синтезу бактерій, що призводить до контролю їхнього розмноження. Спектр антибактеріальної активності схожий на тілозин, і він виявляє високу ефективність проти *St. aureus* (включаючи штами, стійкі до пеніциліну), *Str. pneumoniae* і стрептококів. Щодо грамнегативних бактерій, його дія обмежена, але продукт проявляє сильну антибактеріальну активність проти септицемії мікоплазми та сикоплазми. Слід зазначити, що бактеріям важко виробляти стійкість до цього антибіотика.

Відомо, що тілвалозин тартрат використовується для інгібування вірусу репродуктивного та респіраторного синдрому свиней (PRRSV), який є важливим патогеном, характеризується генетичною та антигенною варіативністю. Проти PRRSV наразі застосовується вакцина, однак ризик зворотної вірулентності підвищує потребу в пошуку нових стратегій проти PRRSV для контролю захворювання.

Авторами [17] вивчено противірусні ефекти тілвалозин тартратів трьох виробників на моделі клітинної інокуляції. Проаналізовано їх безпечну концентрацію та ефективність, а також стадію впливу на PRRSV-інфекцію. За допомогою аналізу транскриптомії додатково досліджено гени та шляхи, які потенційно пов'язані з противірусним ефектом тілвалозин тартратів. Для підтвердження було обрано рівень транскрипції шести пов'язаних з антивірусом DEG qPCR, а рівень експресії HMOX1, відомого гена проти PRRSV, підтверджено вестерн-блоттінгом.

Безпечні концентрації тілвалозин тартратів від трьох різних виробників становили 40 мкг/мл (Tyl A, Tyl B і Tyl C) у клітинах MARC-145 і 20 мкг/мл (Tyl A) або 40 мкг/мл (Tyl B і Tyl C) у первинних легеневиx альвеолярних макрофагах (PAM) відповідно. Показано, що тілвалозин тартрат може пригнічувати проліферацію PRRSV залежно від дози, викликаючи більш ніж на 90% зниження проліферації при 40 мкг/мл. Але він не виявляє віруліцидної

дії, а забезпечує лише противірусний ефект через тривалу дію на клітини під час проліферації PRRSV (рис. 1.4). Крім того, щодо термінів GO та шляхів KEGG аналіз проводився на основі секвенування РНК і транскриптомних даних.

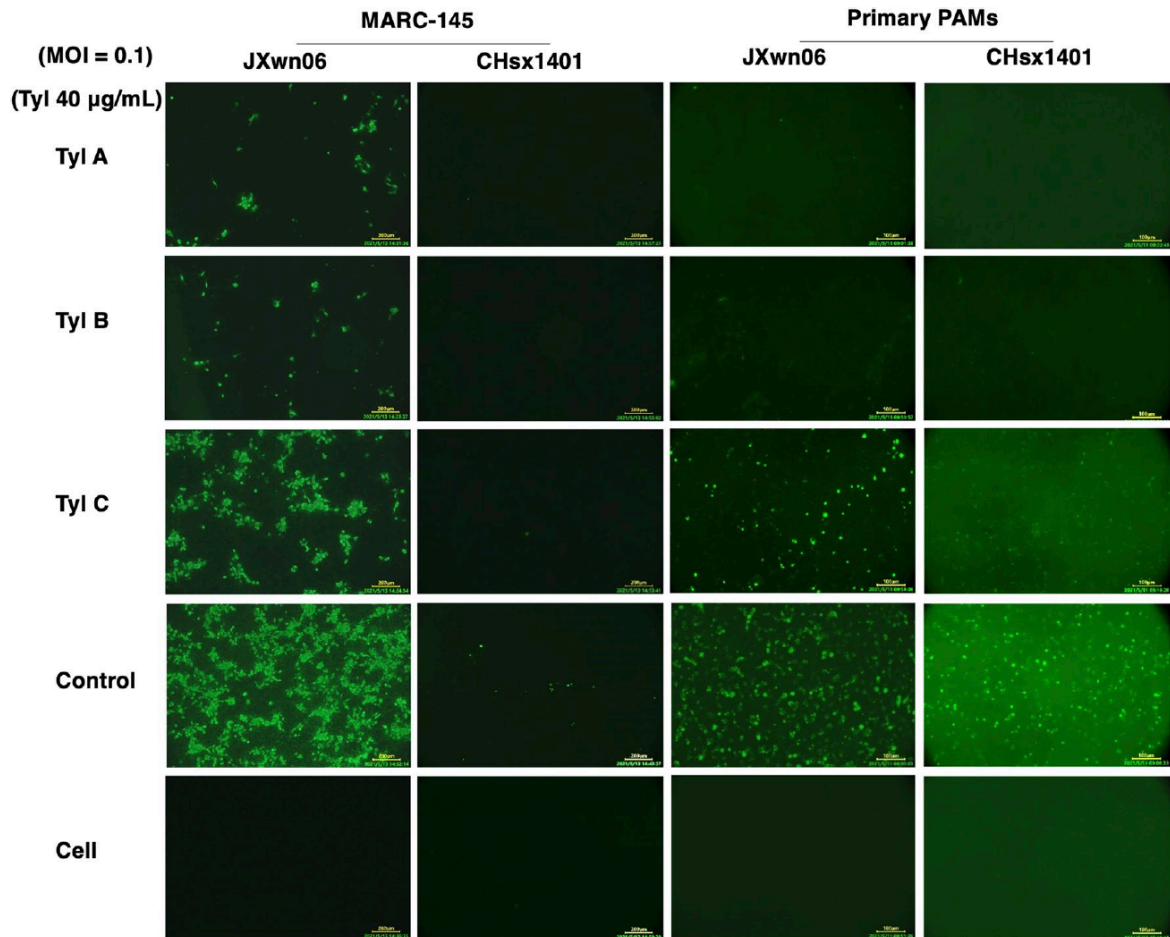


Рис. 1.4. Виявлення інгібуючої дії тилвалозин тартратів на PRRSV за допомогою IFA. Клітини MARC-145 і первинні PAM були відповідно інфіковані JXwn06 або CHsx1401 та інкубували з тилвалозин тартратами в концентрації 40 мкг/мл відповідно. Через 36 годин після інокуляції IFA була проводиться для моніторингу поширення PRRSV

Було виявлено, що тилвалозин тартрати можуть регулювати передачу сигналу, протеоліз і окисно-відновний процес, а також деякі шляхи, такі як перетравлення та всмоктування білка, передача сигналів та шляхи фероптозу,

які можуть пов'язані з проліферацією PRRSV або вродженою імунною відповіддю господаря, але подальші дослідження ще потребують підтвердження.

Також відомою сполукою є адреналін тартрат (рис. 1.5), який має наступний фармакологічний профіль: він підвищує провідність серця та збільшує потребу міокарда в кисні.

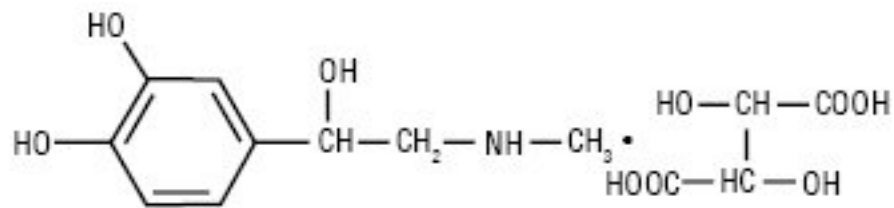


Рис. 1.5. Структурна формула адреналін тартрату

Ця сполука також відзначається збільшенням ударного та хвилинного об'єму серця, систолічного та середнього артеріального тиску, але зменшенням діастолічного тиску. Звужує судини шкіри, слизових оболонок, органів черевної порожнини та нирок, в той час як розширює судини серця, головного мозку та легень, спричиняючи централізацію кровообігу у форсованому режимі. Також має бронхолітичний ефект, зменшуючи тонус та секрецію бронхів.

Адреналін тартрат зменшує тонус органів шлунково-кишкового тракту, гальмує вивільнення гістаміну та проявляє протишокову активність. Стимулює ліполіз та підвищує рівень глюкози в крові. Викликає мідріаз через скорочення радіального м'яза райдужної оболонки ока, а також знижує внутрішньоочний тиск за рахунок зменшення продукції внутрішньоочної рідини. Крім того, підсилює та продовжує дію місцевих анестетиків за рахунок гальмування їхнього всмоктування. Застосовується у випадках зупинки серця (внутрішньошлунково), анафілактичного шоку, гіпоглікемічної коми та інших ситуацій.

1.3. Структура та біоактивність тартратогерманатів(IV)

Гідроксикарбонові кислоти відрізняються від інших органічних молекул своїми унікальними властивостями в ролі лігандів через присутність карбоксильної та гідроксильної груп. Ці молекули мають ефективну здатність зв'язувати іони металів.

Молекула винної кислоти (H_4Tart) складається з чотирьох функціональних груп: двох карбоксильних та двох гідроксильних, які можуть утворювати металоцикли. Проте особливість її структури полягає в здатності утворювати ахіральні оптичні ізомери. Ці ізомери не мають оптичної активності через внутрішню компенсацію двома однаковими асиметричними центрами, які знаходяться в протилежних конфігураціях. Такі стереоізомери, які не виявляють оптичної активності, відомі як мезоформи. Дуже детально вивчено комплексоутворення винної кислоти з різними металами [18-29].

Що стосується сполук германію(V), то він привернув інтерес вчених через наявність у травах женьшеню, часнику, алое, які широко використовуються в медицині Тибету [30]. Успішна розробка та характеристика координаційних сполук германію(IV) з біологічно активними O, P, N-вмісними багатоосновними органічними кислотами, ароматичними амінами та іншими незамінними металами є частиною систематичних досліджень на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти ОНУ. Розроблено нові стратегії синтезу та умови реакції (розчинник, рН, температура, молярне співвідношення реагентів, концентрація) для отримання високочистих германатів з урахуванням економічної вигоди та екологічної безпеки [30-35].

Вченими відділу отримано понад 400 координаційних сполук широкого спектру біологічної активності: імуномодулюючої, протипухлинної, антигіпоксичної, протизапальної, сприятливої дії при серцево-судинних і хронічних захворюваннях дихальних шляхів, старечій пневмонії, нервово-психічних і обмінних розладах, деяких формах алергії, розлади нирок, печінки, травлення, гіпертонія [30-35].

Подальший прогрес біокоординаційної хімії передбачає її інтеграцію з супрамолекулярною хімією і, отже, створення комбінованих структур, здатних до самоорганізації та вибіркового розпізнавання комплексних аніонів і катіонів. Серед причин цього – загальна присутність складних аніонів у біологічних системах як носіїв генетичної інформації (ДНК – поліаніон), частин ферментів і коферментів, агентів у медицині, каталізі та екології.

Молекулярний дизайн комплексних метало-хелатних аніонів і їх селективних рецепторів є складним завданням, яке враховує їх геометрію, розчинність, природу міжмолекулярних взаємодій і комплементарність між катіоном і субстратним аніоном. Розробка синтетичних методів для створення нових гететометалевих змішанолігандних супрамолекулярних солей, які поєднують незамінний германій, 3d-елементи – «життєві метали» та біоактивні хелатні N,N- та O,O-вмісні ліганди, потребує особливих умов, які виявляють конкуренцію процесів між металами та підвищення синергетичної дії компонентів.

Синтезовано і охарактеризовано 10 катіонно-аніонних координаційних сполук германію з основними Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) і два типи біолігандів: дитопна полідентатна винна кислота у складі аніонів і циклічний бідентат 1,10-фенантролін (2,2`-біпіридин) у складі катіонів. Таке поєднання біологічно активних металохелатних структурних одиниць у супрамолекулярній солі зумовлює підвищення їх антимікробної та каталітичної активності. Крім того, здатність нових подвійних біокоординаційних сполук нормалізувати процеси життєдіяльності, стимулювати або пригнічувати синтез життєво важливих речовин, активувати або інактивувати ферменти дозволяє розглядати їх як «біотики», перспективні для подальшого вивчення як лікарські речовини.

Авторами [36] розроблено новий метод синтезу, який поєднує різні біоліганди: дитопну полідентатну винну кислоту – загальну частину біологічно активних комплексів, широко використовуваних у медицині, фармакології та харчовій промисловості, та бідентатний хелатний

гетероциклічний 1,10.-фенантролін або 2,2`-біпіридин – відомі антимікробні та комплексоутворювачі.

Синтез виключає конкуренцію між Ge(IV) і більш активними Fe(II)/Co(II)/Ni(II)/Cu(II)/Zn(II) і включає роздільне утворення тартратогерманатного аніону та 1,10-фенантроліну(phen)/2,2`-біпіридин(bipy) катіон з 3d-металом у різних робочих розчинах. Повільне випаровування GeO₂ винною кислотою в молярних співвідношеннях 2:2 і 2:3 призводить до утворення тартратогерманових кислот, стійких у водному розчині. Їх селективно виділяють отриманими раніше комплексами 1,10-фенантролін/2,2`біпіридин з 3-d-металом в етанолі. Попередня реакція між Fe(II)/Co(II)/Ni(II)/Cu(II)/Zn(II) і гетероциклічним аміном знижує хімічну спорідненість металу до винних лігандів і дозволяє отримати надмолекулярні солі з окремими катіонами та аніонами з'єднані між собою електростатичними та водневими зв'язками. Схема синтезу представлена на рис. 1.6.

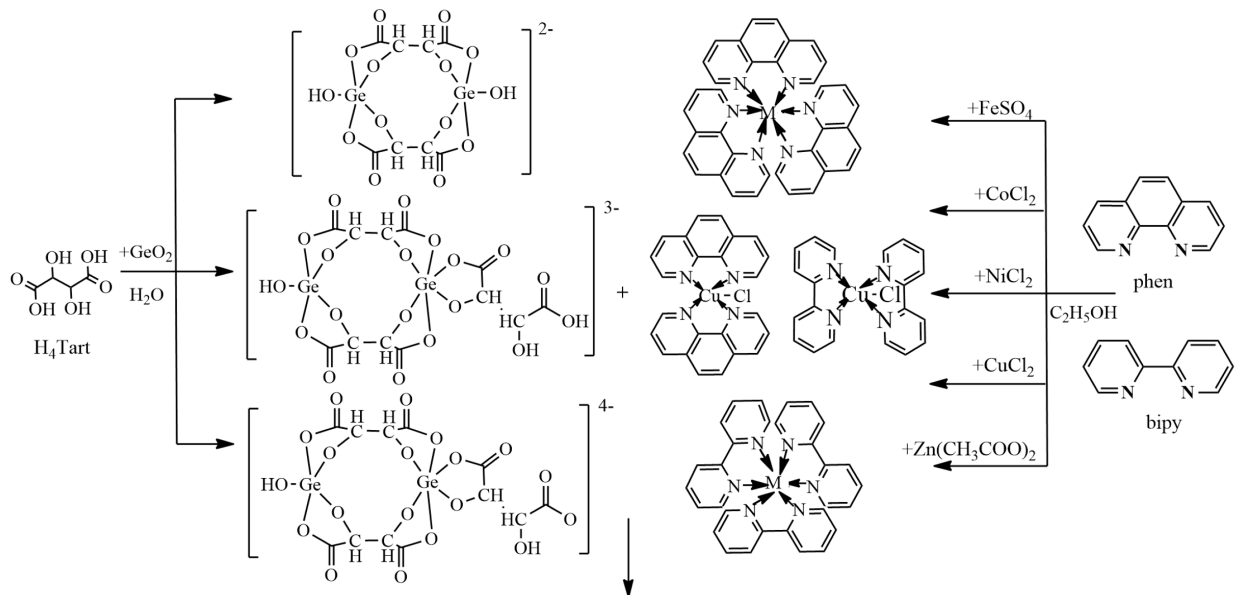


Рис. 1.6. Схема синтезу координаційних тартратогерманатів [36]

Відповідно до рентгеноструктурного аналізу координаційні сполуки $\{[Fe(phen)_3][Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2]\}_2 \cdot 13H_2O$, $[Co(phen)_3]_2\{[Ge_2(OH)(H_2Tart)(\mu-$

$\text{Tart})_2\} \text{Cl}] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\} \text{Cl}] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$,
 $[\text{Ni}(\text{phen})_3][\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{phen})_3]_2[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2] \cdot 23\text{H}_2\text{O}$ містять однакові катіони 3d-металів з 1,10-фенантроліно $[\text{M}(\text{phen})_3]^{2+}$ ($\text{M}^{2+} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Zn}$), який здатний вибірково розпізнавати певний тип тартратогерманатного аніону, який існує в розчині [37-44].

Координаційними багатогранниками катіонів є викривлені октаедри з довжиною зв'язку M-N в діапазоні $2,134(10) \div 2,191(12) \text{ \AA}$, а кути N-Zn-N - $75,7(4) \div 100,6(4)^\circ$ (рис. 1.7).

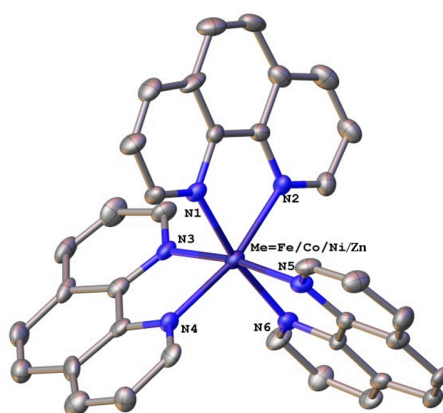


Рис. 1.7. Молекулярна структура катіону $[\text{M}(\text{phen})_3]^{2+}$ [36]

У сполучі $\{[\text{Fe}(\text{phen})_3][\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\}_2 \cdot 13\text{H}_2\text{O}$ заряди двох катіонів компенсовані двома димерними аніонами $[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]^{2-}$. Кожен з атомів Ge координує дві молекули тартратового ліганду Tart^{4-} , багатогранник є тригональною біпірамідою. Два атоми оксигену з депротонованих гідроксильних груп винної кислоти та гідроксильний ліганд розташовані в екваторіальних положеннях кожного багатогранника. Два атоми оксигену з карбоксильної групи Tart^{4-} розташовані в аксіальних позиціях (рис. 1.8 а).

Ще один тип аніона - $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2]^{3-}$, а також додатковий Cl^- зустрічаються в комплексній сполучі $[\text{Co}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\} \text{Cl}] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$. Тут представлені дві форми Ge. Атом Ge1 координує дві пари депротонованих карбоксильних і гідроксильних груп місткової винної

кислоти і кінцевого ОН-ліганду. Координаційним багатогранником Ge1 є тригональна біпіраміда. Атом Ge2 є шестикоординованим, а його багатогранник є викривленим октаедром. Разом із перерахованими донорними центрами тартарового ліганду, додаткові одна карбоксильна та одна гідроксильна групи терміналу $\text{H}_2\text{Tart}^{2-}$ координуються з германієм (рис. 1.8 б). Решта карбоксильних і гідроксильних груп цього ліганду вакантні і беруть участь в утворенні водневих зв'язків.

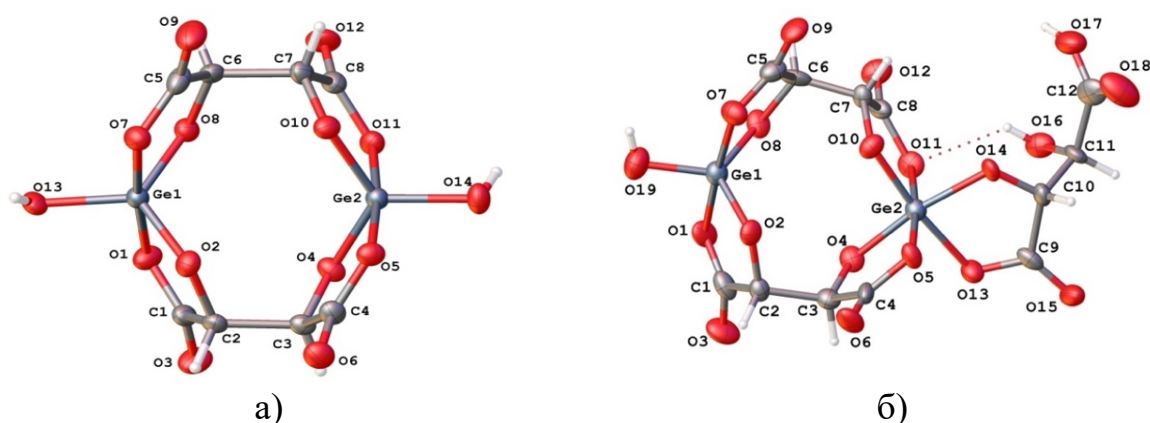


Рис. 1.8. Будова комплексних аніонів $[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]^{2-}$ (а) $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2]^{3-}$ (б) [35]

На відміну від $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ і $[\text{Co}(\text{phen})_3]^{2+}$, катіон $[\text{Ni}(\text{phen})_3]^{2+}$ здатний утворювати супрамолекулярні солі з обома типами тартратогерманатних аніонів. Таким чином, аніон у $[\text{Ni}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\}\text{Cl}]$ є ізоструктурним до раніше розглянутого аніона: атом Ge утворює тригональну біпіраміду, а сполука $[\text{Ni}(\text{phen})_3][\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]$ подібна до $[\text{Co}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\}\text{Cl}] \cdot 11\text{H}_2\text{O}$: багатогранник германію є тригональною біпірамідою та викривленим октаедром.

У сполуці $\text{Zn}(\text{phen})_3]_2[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2] \cdot 23\text{H}_2\text{O}$ два октаедри $[\text{Zn}(\text{phen})_3]^{2+}$ вибірково взаємодіють з аніоном $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2]^{4-}$ подібним до $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2]^{3-}$ але містить депротоновану вакантну карбоксильну групу (рис. 1.9).

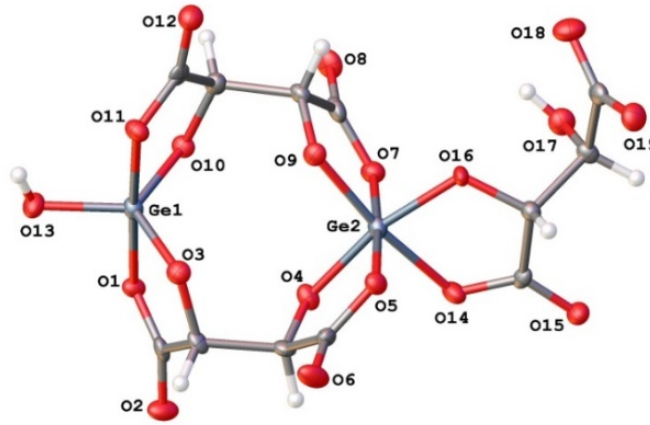


Рис. 1.9. Структура комплексного аніону $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2]^{4-}$ [36]

Довжина зв'язків Ge-O в екваторіальному напрямку ($1,735(16) \div 1,815(11)$ Å) менша, ніж в аксіальному ($1,908(3) \div 1,928(10)$ Å) у всіх тригональних біпірамідах п'ятикоординованих Атоми Ge в структурах. Валентні кути O-Ge-O змінюються в межах $86,7(3) \div 94,0(3)^\circ$ та $114,8(6) \div 126,7(4)^\circ$ в екваторіальному та осьовому положеннях координаційних багатогранників Ge відповідно. Індекс геометрії τ_5 для всіх тригонально-пірамідальних багатогранників дорівнює 0,9. Довжина зв'язку Ge2-O коливається в межах $1,825(12) \div 1,981(13)$ Å, тоді як зв'язок O-Ge2-O становить $83,2(4) \div 93,4(3)^\circ$ для шестикоординованих атомів Ge [36-44].

Сполуки утворюють два типи кристалічної структури. Вони існують у твердій фазі у вигляді полігідратів з різною кількістю молекул води. Аніони утворюють гідрофільні шари, які з'єднані містковими молекулами води. Крім того, π - π взаємодії спостерігаються між 1,10-фенантролінами в гідрофобних шарах катіонів. Гідрофільний і гідрофобний шари паралельні кристалографічній (101) площині в усіх досліджуваних сполуках (рис. 1.10).

Активність описаних сполук як ефекторів ферментів було перевірено на трьох α -L-рамнозидазах: *Penicillium tardum* IMB F-100074, *Eupenicillium erubescens* 248 та *Cryptococcus albidus* 1001. Показано, що супрамолекулярні солі з тартратогерманатними аніонами виявляють неоднакову активність при різному часі експозиції та різних концентраціях.

Максимальна активація α -L-рамнозидази *Eupenicillium erubescens* спостерігається під впливом сполуки $[\text{Ni}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\}\text{Cl}]\cdot 11\text{H}_2\text{O}$, яка демонструє високі активуючі властивості (30%) при робочій концентрації 0,1% через 24 години. Слід зазначити, що вплив сполук на активність α -L-рамнозидази *Eupenicillium erubescens* є менш значущим і близьким до контрольних значень. Усі супрамолекулярні солі інгібували активність α -L-рамнозидази *Penicillium tardum*. Встановлено, що при експозиції – 30 хвилин і різних концентраціях речовин спостерігається незначне підвищення ферментативної активності *Cryptococcus albidus* (від 5 до 25%). Через 24 години активність повертається до контрольного рівня.

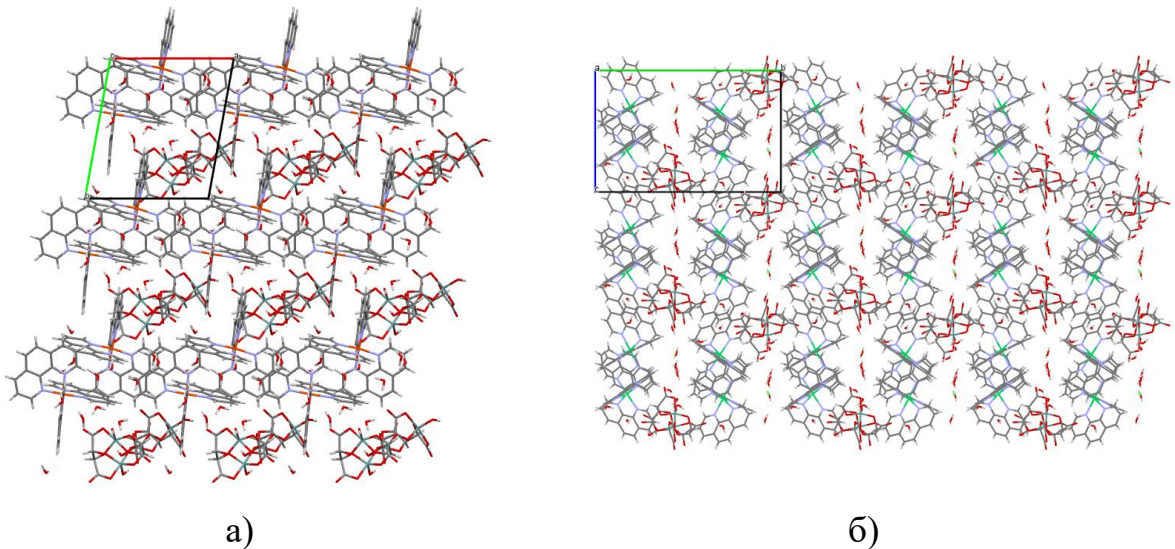


Рис. 1.10. Кристалічна структура сполук $\{[\text{Fe}(\text{phen})_3][\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\}_2\cdot 13\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\}\text{Cl}]\cdot 11\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{phen})_3]_2[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 23\text{H}_2\text{O}$ (а); $[\text{Co}(\text{phen})_3]_2[\{\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2\}\text{Cl}]\cdot 11\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ni}(\text{phen})_3][\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (б)

Встановлено антимікробну активність розглянутих сполук на тест-культурах н умовно-патогенних штамів мікроорганізмів: *Planococcus citreus* 628; *Micrococcus luteus* УКМ Ас-645; *Bacillus cereus* ATCC 10702 ВКПМ В-

6644; *Staphylococcus aureus* spp; *Streptococcus lactis* spp; *Escherichia coli* ATCC 25922 ВКПМ В-6645.

Визначено, що сполуки виявляють високу антимікробну активність у низьких концентраціях, оскільки всі вони належать до типу подвійних катіон-аніонних комплексів і містять подібні структурні одиниці. Такі результати дозволили виявити особливі закономірності та зв'язки між складом, структурами та їх властивостями. Сполуки з 1,10-фенантроліном незалежно від d-металу в їх катіоні виявляють вищу антимікробну активність, крім того, супрамолекулярні солі з комплексними аніонами $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{Tart})(\mu\text{-Tart})_2]^{3-}$ та $[\text{Ge}_2(\text{OH})(\text{HTart})(\mu\text{-Tart})_2]^{4-}$ демонструють нижчі значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБК), що робить їх більш перспективними протимікробними засобами.

Один з очікуваних механізмів дії пов'язаний зі здатністю вільних карбоксильних і гідроксильних груп кінцевих лігандів – винної кислоти у цих аніонах реагувати з металами у ферментах мікроорганізмів. Усі сполуки більш ефективні проти грампозитивних, ніж грамнегативних мікроорганізмів через високий вміст полярних ліпідів у їхніх клітинних стінках, що спричиняє труднощі у проникності життєво важливих мембран.

Таким чином, синтез, вивчення структури та фармакологічних властивостей нових тартратогерманатів є перспективним з точки зору створення ефективних та нетоксичних субстанцій лікарських засобів.

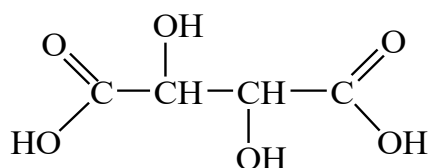
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Вихідні речовини та їх характеристика

В якості вихідних речовин в роботі використовували:

Германій(IV) оксид (GeO_2), $M = 114.6$ г/моль, біла кристалічна водорозчинна речовина.

Винна кислота (H_4Tart , $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$):



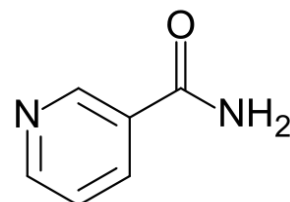
$M = 150$ г/моль, кристалічна речовина білого кольору, добре розчинна у воді, менше - в лугах і органічних розчинниках (етанол, діетиловий етер, ацетон).

Вторинні ліганди (біологічно активні, розчинні у воді нітрогенвмісні органічні сполуки):

Нікотинамід $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ (Niam),

$M = 122$ г/моль.

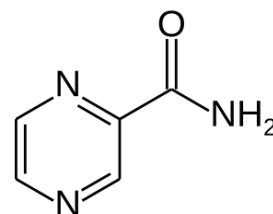
Вітамін РР, має протипеларгічну дію, позитивно впливає на перебіг хвороб шкіри.



Піразинамід $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ (Piam),

$M = 123$ г/моль.

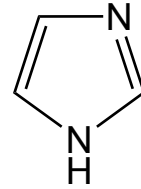
Протитуберкульозний препарат з бактеріцидними та бактеріостатичними властивостями.



Імідазол $C_3H_4N_2$ (Imd),

$M = 68$ г/моль.

Гетероциклічна ароматична сполука з антибактеріальними властивостями.

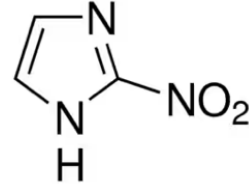


2-Нітроімідазол (азоміцин) $C_3H_3N_3O_2$

(Nimd),

$M = 113$ г/моль.

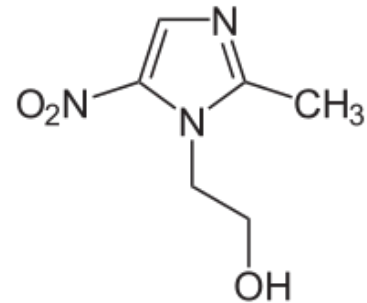
Природний антибіотик, який є активним проти одноклітинних простіших організмів.



Метронідазол $C_6H_9N_3O_3$ (Mnid),

$M = 171$ г/моль.

Антибіотик, що використовується для лікування інфекцій, викликаних сприятливими патогенами анаеробних бактерій і протозоїдів.



Перспективним класом медичних препаратів, здатних застосовуватися у різних галузях медицини, є похідні імідазолу [45]. Широкий спектр їх використання включає імунодепресивні, цитостатичні, протигрибкові, антигіпертензивні, противиразкові, антибактеріальні, адреноміметичні, антитиреоїдні та інші властивості. Особливе значення серед цих похідних імідазолу мають 5-нітроімідазоли, які виявляють високу ефективність проти різних мікроорганізмів (трихомонад, дизентерійна амеба, лямблій), анаеробних бактерій. Вони також інгібують синтез і спричинюють деградацію ДНК у мікробних клітинах через продукти відновлення, утворені під впливом нітроредуктаз. Зараз в медичній практиці використовуються понад двадцять 5-нітроімідазолів, з найважливішим серед них - метронідазол. Серед інших

представників азольних сполук варто відзначити кетоконазол, фторконазол і саперконазол, які, містять атоми С у молекулі, представляють собою ефективні антимікотики, здатні порушити нормальний синтез ергостеролу в грибовій клітині та виявляють активність щодо грампозитивних бактерій.

В роботі використано розчинник – дистильована вода.

2.2. Методика проведення експерименту

2.2.1. Методика синтезу комплексних сполук

У методиках синтезу з використанням GeO_2 на першому етапі готували водний розчин комплексної тартратогерманатної кислоти наступним чином: наважку 5.23 г (0.05 моль) GeO_2 і 7.5 г (0.05 моль) D-винної кислоти вносили в 1 л дистильованої води до повного розчинення реагентів ($\text{pH}=2$). Після цього розчин упарювали на водяній бані до досягнення об'єму 250 мл (~ 4 години, 80-90 °C) і охолоджували (рис. 2.1).

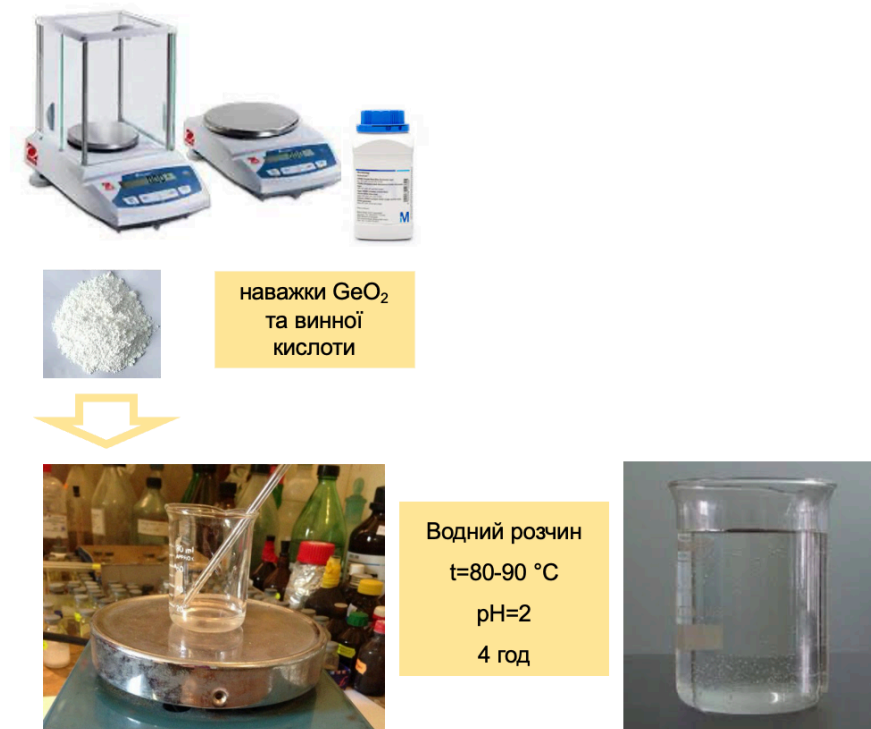


Рис. 2.1. Одержання тартратогерманатної кислоти

Синтез комплексних тартратогерманати з зовнішньосферними лігандами виконували, додаючи до 50 мл (0.01 моль) нагрітого до 80°C розчину тартратогерманатної кислоти еквімолярну кількість нікотинаміду (1,22 г, комплекс 1), піразинаміду (1,23 г, комплекс 2), імідазолу (0,68 г, комплекс 3), 2-нітроімідазолу (1,13 г, комплекс 4), метронідазолу (1,71 г, комплекс 5).

Суміші перемішувалися при нагріванні до розчинення реагентів протягом 5 хвилин (рН = 3). Комплекси 1-5 виділяли шляхом додавання до попередньо випарених до 10 мл розчинів рівного об'єму етилового спирту. Вихід продукту від теоретичного в умовах синтезу складав 70-80%.

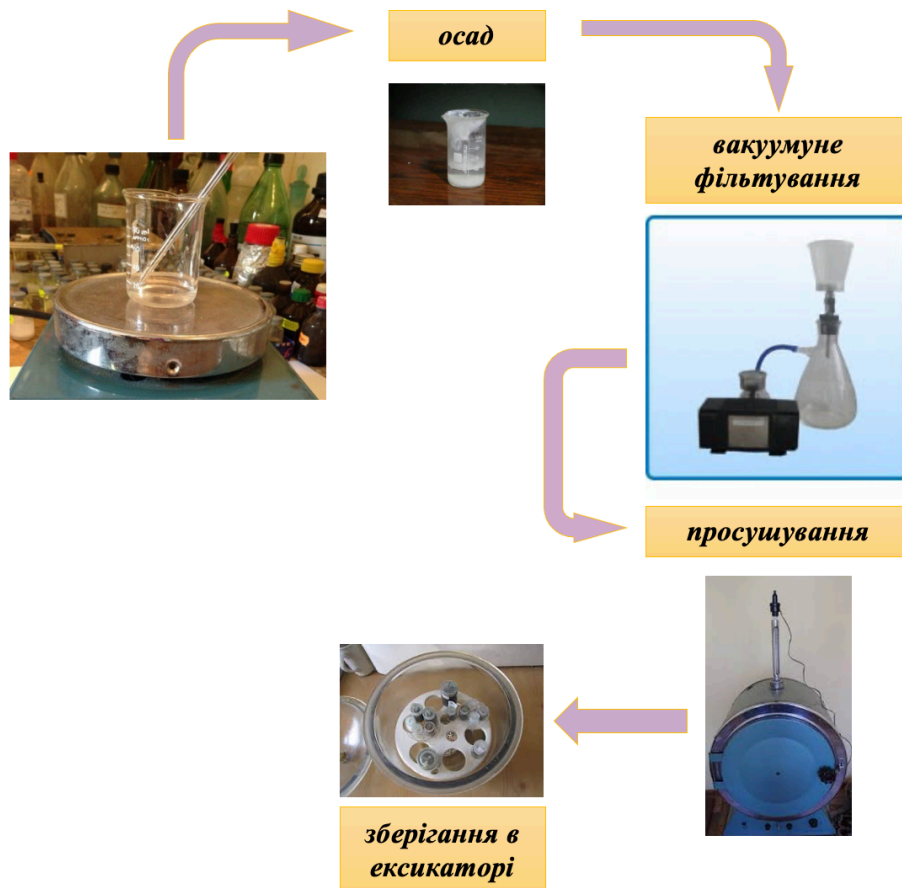


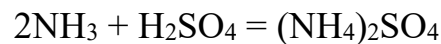
Рис. 2.2. Етапи виділення комплексів із зовнішньосферними лігандами 1-5

2.2.2. Методи дослідження синтезованих сполук

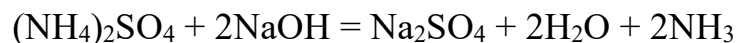
Елементний аналіз. Визначення вмісту германію проводилося шляхом елементного аналізу за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з використанням спектрометру оптичного емісійного з індуктивно зв'язаною плазмою Optima 8000 ICP-OES.

Вміст Нітрогену визначали методом К'ельдаля [46]. Метод К'ельдаля використовується для визначення вмісту загального Нітрогену у сполуках, також широко застосовується для визначення Нітрогену в рослинному матеріалі, визначення вмісту білкового Нітрогену в рослинах при оцінці якості продукції рослинництва, визначення масової частки сирого протеїну в кормах, а також для визначення вмісту Нітрогену в мінеральних та органічних добривах.

Даний метод ґрунтується на мінералізації органічних сполук Нітрогену за допомогою гарячої концентрованої сульфатної кислоти під час кипіння з подальшим виділенням аміаку. Виділений аміак реагує з концентрованою сульфатною кислотою.



Внаслідок розкладання продуктів озолення лугом утворюється аміак, який дистилується у титрований розчин кислоти за допомогою апарата для відгонки аміаку.



Отриманий аміак взаємодіє з титрованим розчином кислоти, а надлишок кислоти, який не взаємодіє з аміаком, відтитровують стандартизованим розчином луку в присутності метилового оранжевого або метилового червоного. За результатами аналізу визначають вміст Нітрогену в пробі. Масову частку Нітрогену в досліджуваній сполуці обчислюють за формулою:

$$\omega(\text{N}) = \frac{c(\text{NaOH})\bar{V}(\text{NaOH})V_0M(\text{N}) \cdot 10^{-3}}{V_x m} \cdot 100\%,$$

$c(\text{H}_2\text{SO}_4)$ – молярна концентрація еквіваленту сульфатної кислоти;

$V_x(\text{H}_2\text{SO}_4)$ – об'єм 0,1 М розчину сульфатної кислоти, який обрано для поглинання аміаку;

$c(\text{NaOH})$ – молярна концентрація еквіваленту лугу;

$\bar{V}(\text{NaOH})$ – середній об'єм розчину лугу, витрачений на титрування надлишку кислоти;

m – маса наважки комплексу, що аналізується;

0,0014 – маса Нітрогену (в г), що відповідає 1 мл 0,1 М розчину сульфатної кислоти.

Термогравіметричний аналіз був виконаний за допомогою дериватографа Q-1500Д в повітряній атмосфері. Використовувався інтервал температур від 20 до 1000°C, при швидкості нагрівання 10 градусів на хвилину (рис. 2.4).



Рис. 2.3. Прилад для термогравіметричного аналізу (Q-1500Д)

Рентгенофазовий аналіз (РФА) проведено у Львівському національному університеті ім. Івана Франка на автоматичному дифрактометрі STOE STADI

Р з лінійним позиційно-прецизійним детектором PSD за схемою модифікованої геометрії Гінґе фірми "STOE & CieGmbH", Німеччина (рис. 2.5).

Рентгенофазовий аналіз (рис. 2.4) порошку було проведено в ЛНУ ім. Івана Франка за використання автоматичного дифрактометра STOE STADI P з лінійним позиційно-прецизійним детектором PSD, використовуючи модифіковану геометрію Гінґе від фірми STOE & CieGmbH.

Інфрачервоні спектри поглинання (в діапазоні $400-4000\text{ cm}^{-1}$) комплексів, винної кислоти та обраних зовнішньосферних лігандів у вигляді таблеток з KBr були записані на спектрофотометрі Frontier від фірми Perkin Elmer. Аналіз ІЧ спектрів проводився з використанням літературних даних, що стосуються характеристичних смуг поглинання координаційних сполук та відповідних органічних молекул [47, 48].

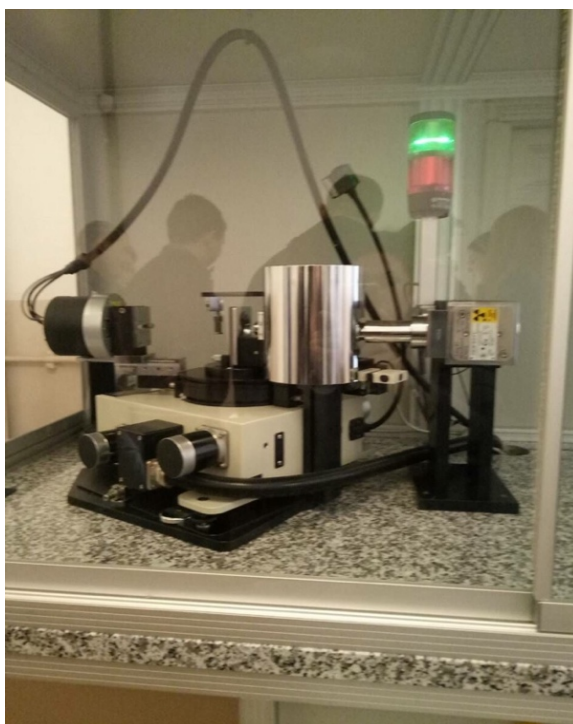




Рис. 2.4. Прилад для виконання рентгенофазового аналізу STOE STADI P

2.3. Результати та їх обговорення

2.3.1. Елементний та рентгенофазовий аналіз координаційних сполук

Елементний аналіз одержаних речовин 1-5 показав, що співвідношення елементів в них є різним: Ge : N = 1 : 2 (сполуки **1**, **3**), Ge : N = 1 : 3 (сполуки **2**, **4**, **5**).

Валові формули, вміст елементів (розраховано/знайдено, %) та колір одержаних сполук наведено нижче:

- 1** – $C_{10}H_{14}GeN_2O_8$ (M = 394.6 г/моль) – Ge 18.40 / 18.29; N 7.10 / 7.00; (білий);
2 – $C_9H_{13}GeN_3O_{10}$ (M = 395.6 г/моль) – Ge 18.35 / 18.28; N 10.62 / 10.70; (білий);
3 – $C_7H_{14}GeN_2O_{10}$ (M = 358.6 г/моль) – Ge 20.25 / 20.20; N 7.82 / 7.76; (білий);
4 – $C_7H_{13}GeN_3O_{12}$ (M = 403.6 г/моль) – Ge 17.99 / 18.11; N 10.41 / 10.26; (жовтий);
5 – $C_{10}H_{19}GeN_3O_{13}$ (M = 461.6 г/моль) – Ge 15.73 / 15.87; N 9.10 / 9.05; (жовтий).

Проведений на автоматичному дифрактометрі рентгенофазовий аналіз показав, що комплекси **1-5** є рентгеноаморфними (рентгенограма комплексів **1** і **2** наведено на рис. 2.5 та 2.6).

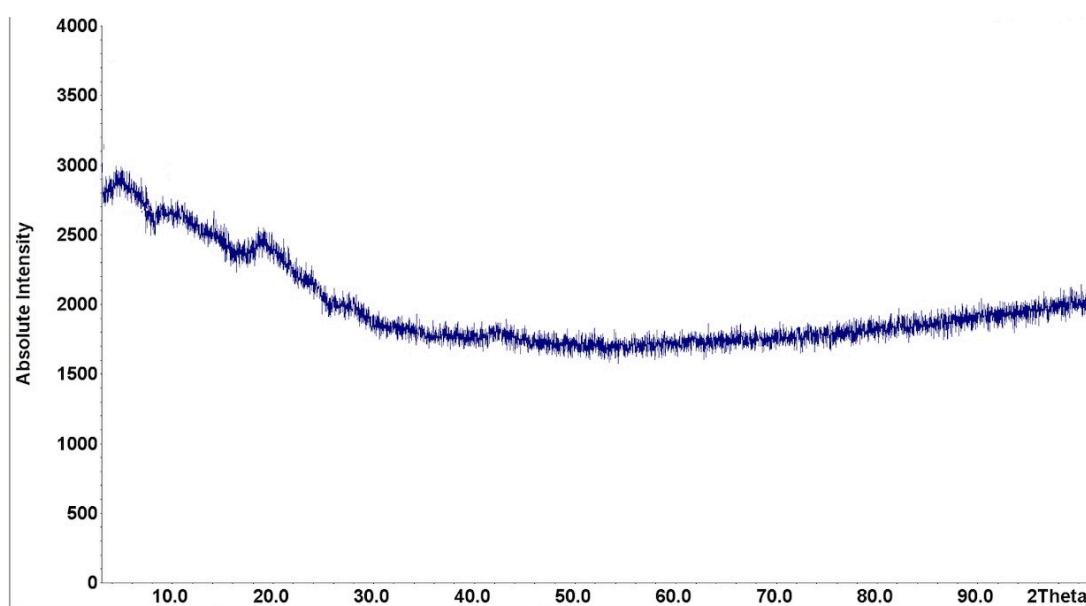


Рис. 2.5. Дифрактограма координаційної сполуки **2**

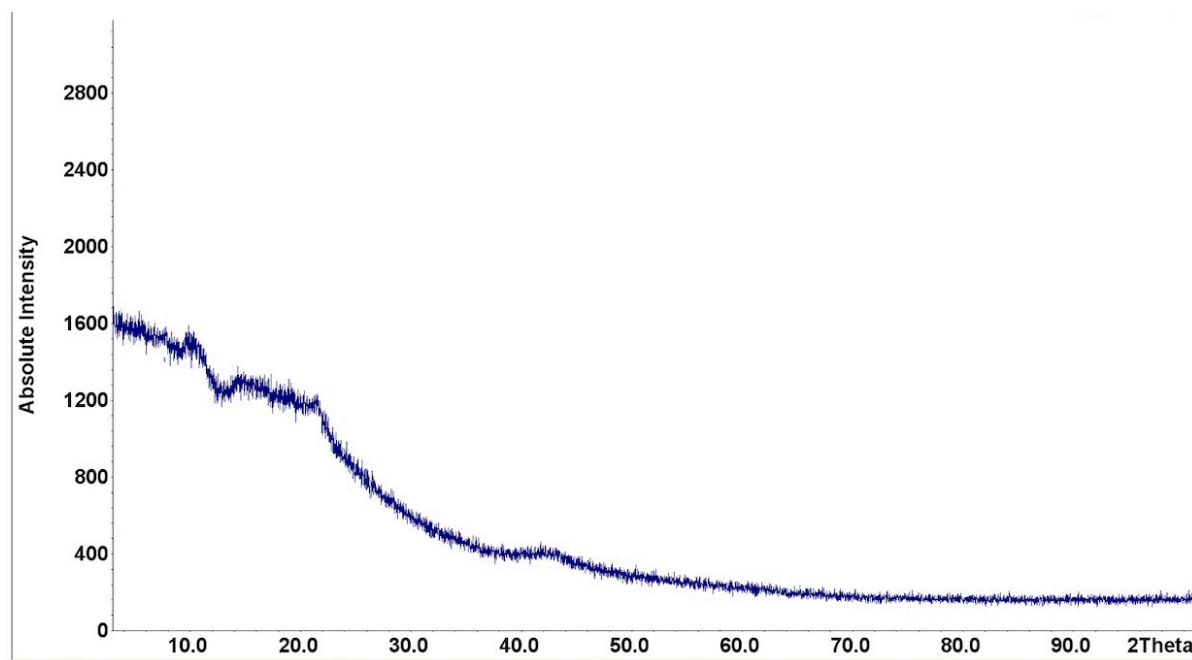


Рис. 2.6. Дифрактограма комплексу 3

2.3.2. Характеристика терморозкладу синтезованих комплексів

Термоліз комплексів **1-5** протікає у одноманітно і включає серію ендотермічних ефектів, що відбуваються послідовно. Для всіх комплексів від 60°C до 250°C зафіксовано ендотермічні ефекти, під час яких, відповідно до результатів розрахунків за термогравіметричною кривою (ТГ), відбувається втрата маси, яка визначається вивільненням у газову фазу конкретної кількості молекул кристалізаційної та координованої води (табл. 2.1 та рис. 2.6-2.8).

Присутність в зазначених сполуках молекул кристалізаційної води підтверджується наявністю смуг валентних коливань $\nu(\text{H}_2\text{O})$ в їхніх ІЧ спектрах в діапазоні 3448-3386 cm^{-1} .

Важливо зазначити, що у діапазоні температур від 250 до 1000°C розклад комплексів проходить аналогічно: спостерігається стабільність в області від 250 до 300-400°C з відсутністю або незначним убутком маси. На наступному етапі починається окисний терморозклад комплексів, який супроводжується послідовними екзоефектами. У всіх випадках кінцевим продуктом при 1000°C є германій(IV) оксид (табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Видалення кристалізаційної води при першому ендоефекті в 1-5

№	Валова формула, (M, г/моль)	n H ₂ O	Δm (розрах), %	Δm (ТГ), %	Температурний інтервал
1	C ₁₀ H ₁₀ GeN ₂ O ₈ ·2H ₂ O (394.6)	2	9.12	10.00	60-200 °C
2	C ₉ H ₉ GeN ₃ O ₈ ·2H ₂ O (395.6)	2	9.10	10.00	80-180 °C
3	C ₇ H ₈ GeN ₂ O ₇ ·3H ₂ O (358.6)	3	15.01	15.00	70-190 °C
4	C ₇ H ₇ GeN ₃ O ₉ ·3H ₂ O (403.6)	3	13.38	12.90	80-250 °C
5	C ₁₀ H ₁₃ GeN ₃ O ₁₀ ·3H ₂ O (461.6)	3	11.70	12.00	80-200 °C

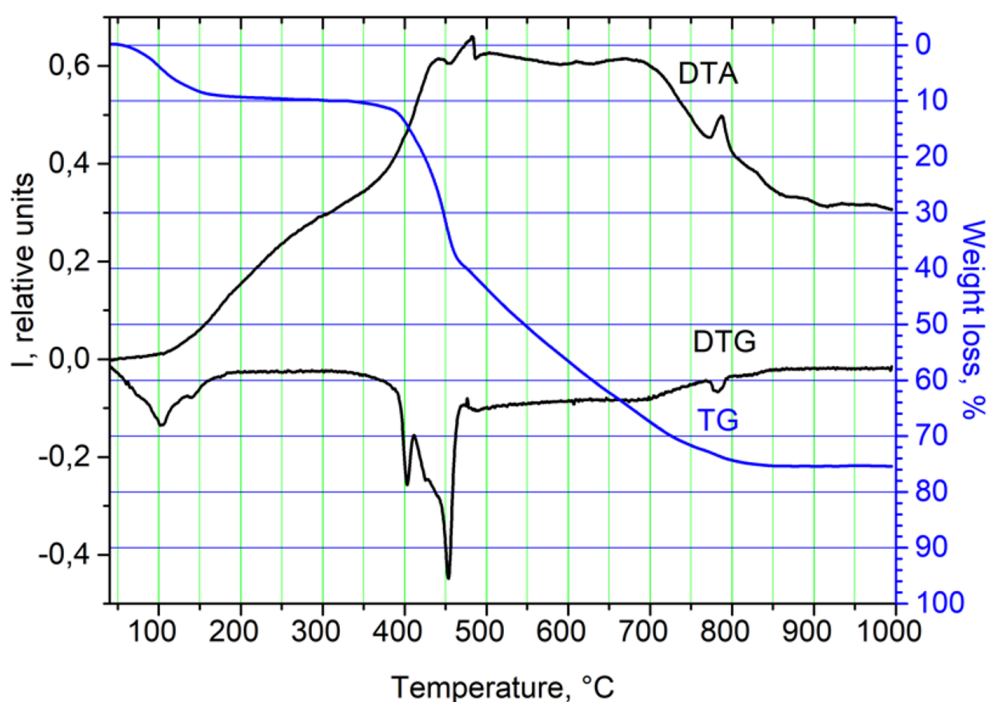


Рис. 2.7. Термогравіграма комплексу 1

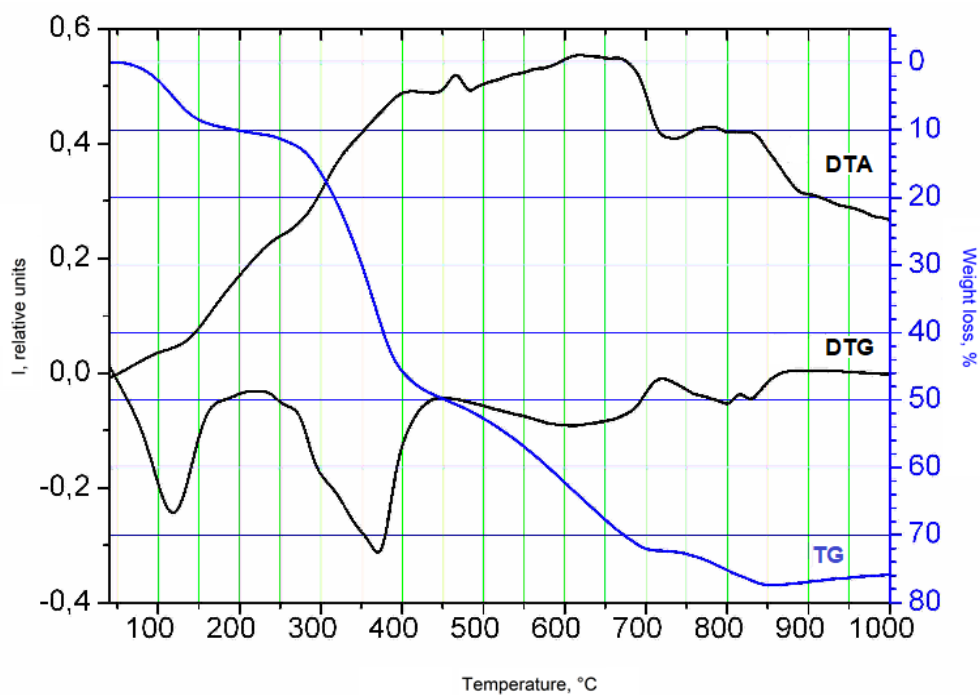


Рис. 2.8. Термогравіграма комплексу 4

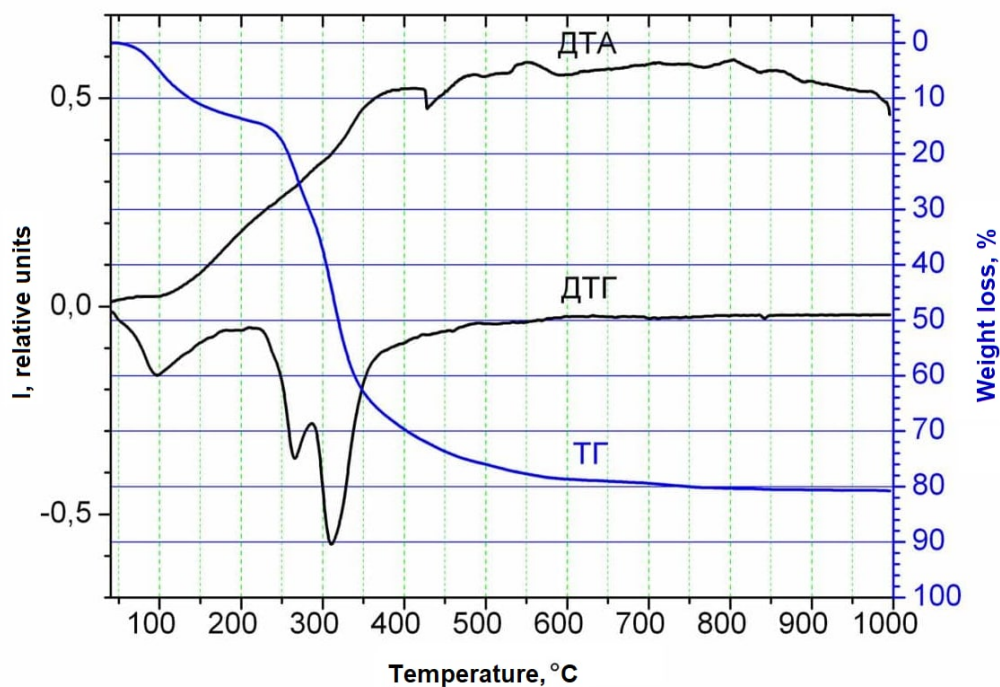


Рис. 2.9. Термогравіграма комплексу 5

Таблиця 2.2

Кінцевий продукт терморозкладу 1-5

№	Формула сполуки	Відсоток залишку в результаті терморозкладу, %	
		Розраховано для залишку GeO ₂	Знайдено за кривою ТГ
1	C ₁₀ H ₁₄ GeN ₂ O ₈	26.50	25.00
2	C ₉ H ₁₃ GeN ₃ O ₁₀	26.44	26.00
3	C ₇ H ₁₄ GeN ₂ O ₁₀	29.17	30.00
4	C ₇ H ₁₃ GeN ₃ O ₁₂	25.92	24.00
5	C ₁₀ H ₁₉ GeN ₃ O ₁₃	22.66	20.00

2.3.3. Аналіз ІЧ-спектрів нових сполук

При аналізі ІЧ-спектрів основна увага була приділена насамперед валентним коливанням карбоксильних груп. Так, в ІЧ-спектрі винної кислоти (рис. 2.10) була виявлена інтенсивна смуга $\nu(\text{C}=\text{O})$ в області 1738 cm^{-1} , характерна для карбоксильних груп. Її зникнення в ІЧ-спектрах 1-5 також, як і смуг поглинання деформаційних коливань ОН і СООН груп 747, 988, 1130, 1217, 1266 (рис. 2.10), однозначно свідчило про те, що обидві відповідні групи пов'язані з комплексоутворювачем рівноцінно. На це вказувало і поява нових смуг, асиметричних і симетричних валентних коливань карбоксилатних іонів (табл. 2.3, рис. 2.11, 2.12).

У всіх ІЧ-спектрах синтезованих кристалогідратів замість смуги валентних коливань ОН-групи присутня широка смуга ($\sim 3448\text{-}3177 \text{ cm}^{-1}$), що охоплює ще й область, характерну для $\nu(\text{H}_2\text{O})$. Більше того, наявність в 1-5 гідролізованої форми германію підтвердилося появою в їх ІЧ-спектрах нової лінії деформаційних коливань угруповання GeOH^{3+} (табл. 2.9, рис. 2.10-2.12).

Таблиця 2.3

Найбільш характеристичні смуги коливань сполук 1-5

№	Формула сполуки	см ⁻¹				
		$\nu(\text{H}_2\text{O})$ $\nu(\text{OH})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\delta(\text{GeOH})$	$\nu(\text{Ge-O})$
1	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{GeN}_2\text{O}_8$	3386- 3181	1694	1348	908	695
2	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{GeN}_3\text{O}_{10}$	3448- 3058	1677	1343	911	699
3	$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{GeN}_2\text{O}_{10}$	3423- 3188	1675	1339	912	694
4	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{GeN}_3\text{O}_{12}$	3390- 3178	1673	1341	909	694
5	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{GeN}_3\text{O}_{13}$	3441- 3180	1684	1399	908	689

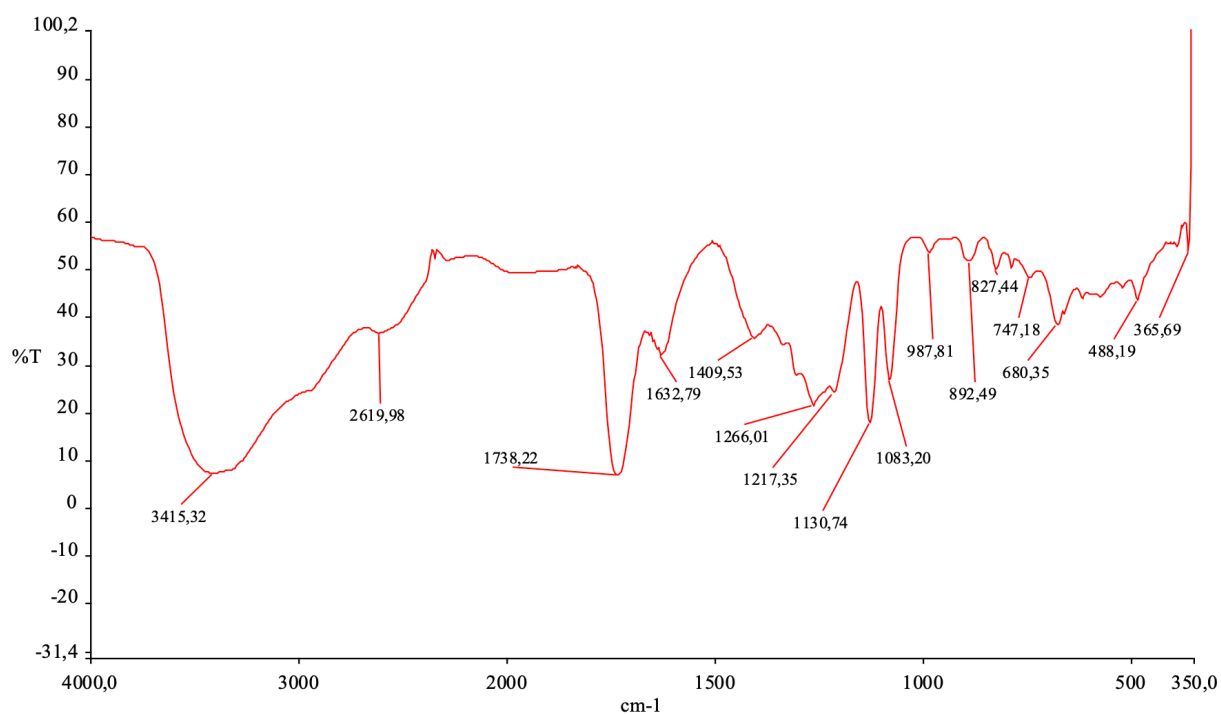
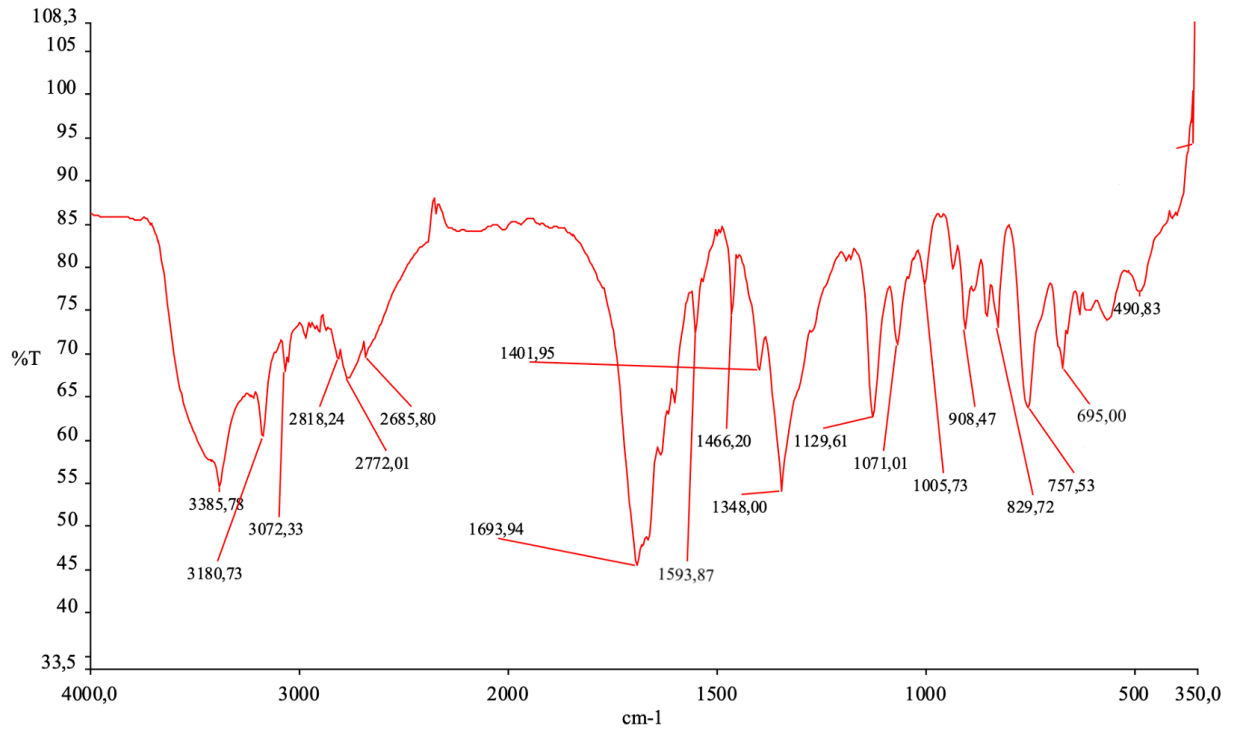
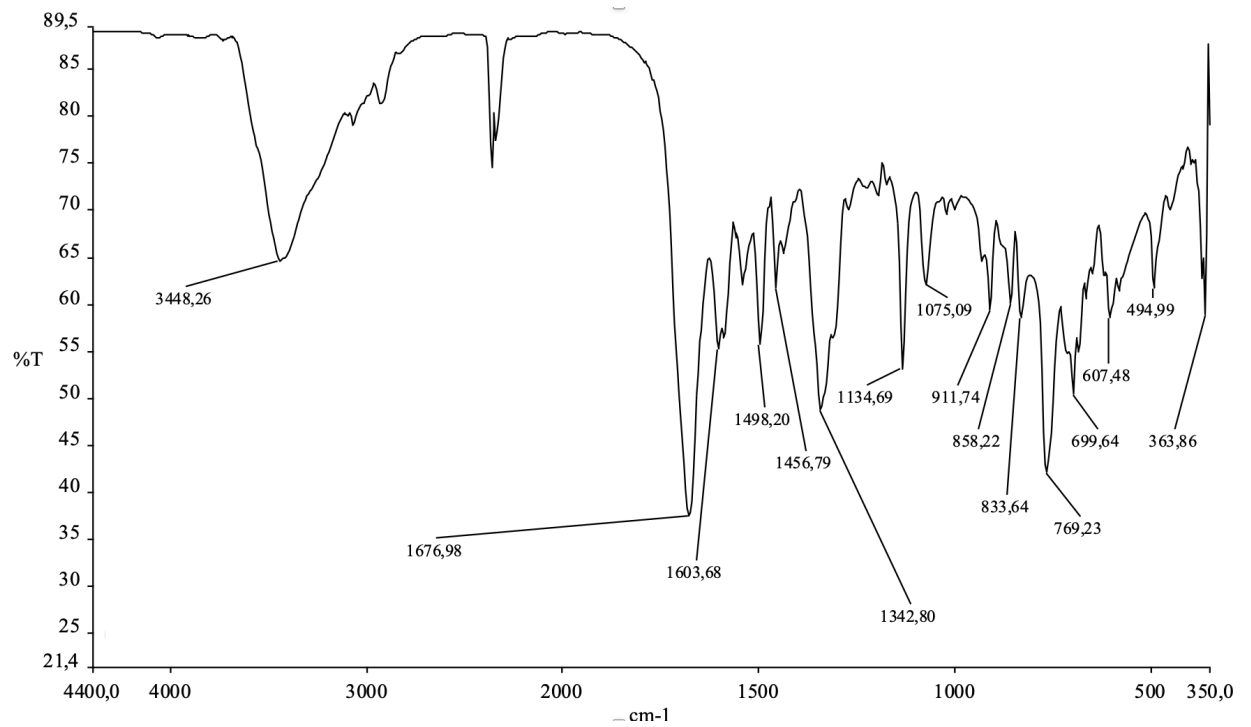


Рис. 2.10. ІЧ спектри винної кислоти



а)



б)

Рис. 2.11. ІЧ спектри комплексів **1** з нікотинамідом (а) та з **2** піразинамідом (б)

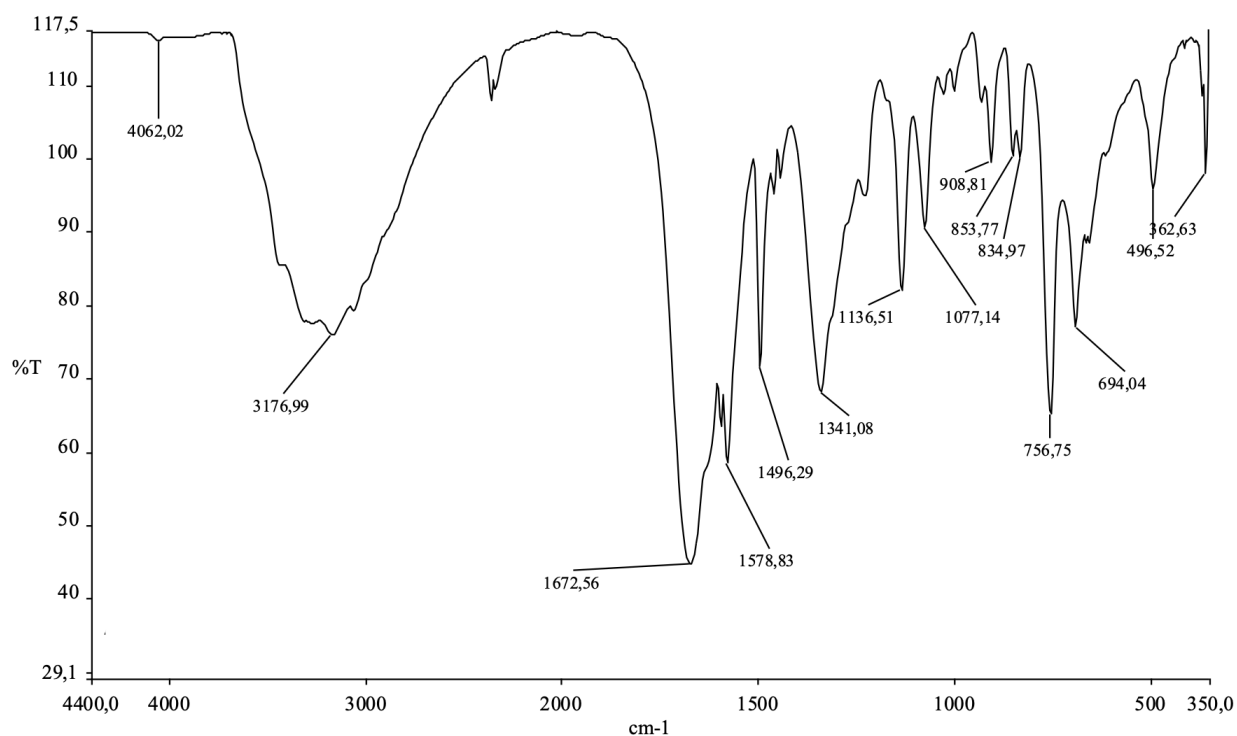


Рис. 2.12. ІЧ спектр комплексу **4** з 2-нітроімідазолом

Враховуючи порівняння результатів різних методів дослідження комплексів **1-5** та ІЧ-спектроскопічного аналізу, що підтвердив відсутність протонованих COOH-груп у молекулах комплексів, а також раніше зафіксоване утворення димерного аніону (рис. 1.8) [35], можна запропонувати структурну формулу аніону в синтезованих сполуках (рис. 2.13).

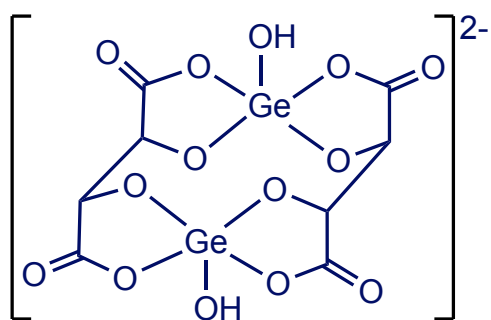


Рис. 2.13. Будова комплексного тартратогерманатного аніону в **1-5**

Заряд комплексного аніону в **1-5** компенсується за рахунок органічного катіону, що утворюється в результаті протонування зовнішньосферного ліганду іоном Гідрогену, який виділяється в процесі комплексоутворення:



Відомо, що при домінуючій формі германію у водних розчинах в інтервалі рН 2–8 – $\text{Ge}(\text{OH})_4$ у комплексах реалізуються катіони: $\text{Ge}(\text{OH})_2^{2+}$, GeOH^{3+} , Ge^{4+} . Це залежить від конкурентної здатності ліганду до гідроксогруп, що ґрунтується на хелатному ефекті, визначається величиною дентатності ліганду та природою функціональних груп.

Екзо-ліганди приєднуються до комплексного аніону шляхом протонування атомів Нітрогену, утворюючи катіон. В комплексах протонується гетероциклічний азот, незалежно від наявності в їх молекулах функціональних груп: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, на що вказує підвищення частоти валентних коливань $\nu(\text{C}-\text{N})$ гетероциклічного кільця в ІЧ-спектрах та збереження смуг $\delta(\text{NH}_2^+) \sim 1640 \text{ см}^{-1}$ (комплекси з нікотинамідом та піразинамідом) порівняно з вихідними екзо-лігандами. Структурні формули катіонів можна представити наступним чином (рис. 2.14):

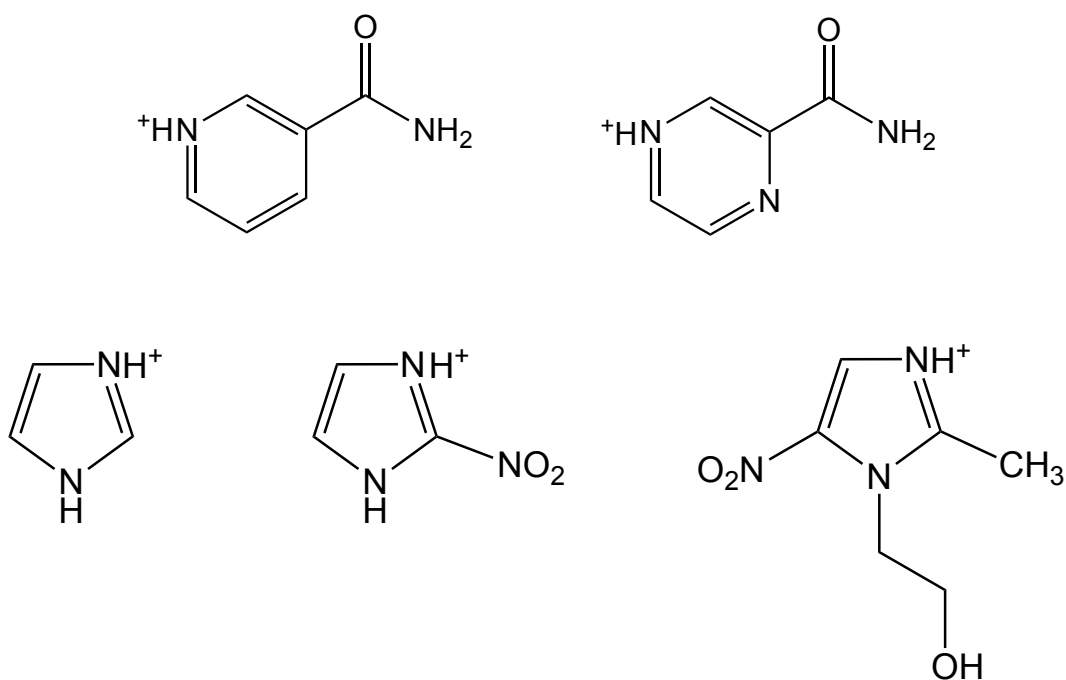


Рис. 2.14. Будова катіонів в комплексах **1-5**

Таким чином, можна запропонувати молекулярні формули синтезованих сполук: $(\text{HNiam})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1), $(\text{HPiam})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2), $(\text{HImd})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3), $(\text{HNimd})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4), $(\text{HMnid})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5).

2.3.4. Скринінг сполук на прояв церебропротекторної активності

Сучасна медицина стикається з проблемою ефективної корекції «окисного стресу», що є ключовим у лікуванні закритої черепно-мозкової травми. Травматичні пошкодження черепа та головного мозку є причиною 30-40% усіх травм і мають найвищі показники летальності та інвалідності серед осіб працездатного віку, що пов'язано як із військовими діями, так і з роботою потенційно небезпечних промислових комплексів в Україні [49].

Значна частина постраждалих від закритої черепно-мозкової травми потерпають внаслідок інтенсифікації деструктивних процесів у нервовій тканині, що призводить до ендогенної інтоксикації внаслідок розчинення продуктів розкладання уражених ділянок головного мозку. Мембранодеструкція призводить до накопичення проміжних та кінцевих продуктів переокислення ліпідів (ТБК-реактантів) і молекул пептидів середньої молекулярної маси (МСМ), які є маркерами ендотоксикозу в умовах травматичної хвороби головного мозку.

Навіть за наявності різних препаратів на ринку для терапії закритої черепно-мозкової травми, летальність при цьому екстремальному стані залишається високою - 39-45%. З метою знаходження нових ефективних методів фармакологічної корекції закритої черепно-мозкової травми досліджено церебропротекторну активність нових синтезованих комплексів германію.

Комплекси **1-3** були введені білим безпородним щурам внутрішньочеревно у дозі 100 мг/кг у вигляді 4% водних розчинів через 30 хвилин після моделювання закритої черепно-мозкової травми.

Моделювання закритої черепно-мозкової травми виконувалося за допомогою спеціального пристрою оригінальної конструкції, який дозволяв наносити удар вантажем масою 45 г, що орієнтований за силовим впливом. Цей вантаж вільно падав з висоти 80 см на тім'яну частину черепа щура, який був зафіксований в камері Когана.

Оцінка церебропротекторної ефективності проводилася за допомогою кількісних критеріїв, таких як концентрація ТБК-реактивів, що була визначена за допомогою фотоелектрокалориметричного методу, а також рівень маркерів ендотоксикозу (МСМ), який був встановлений спектрофотометрично у сироватці крові (рис. 2.15, 2.16).

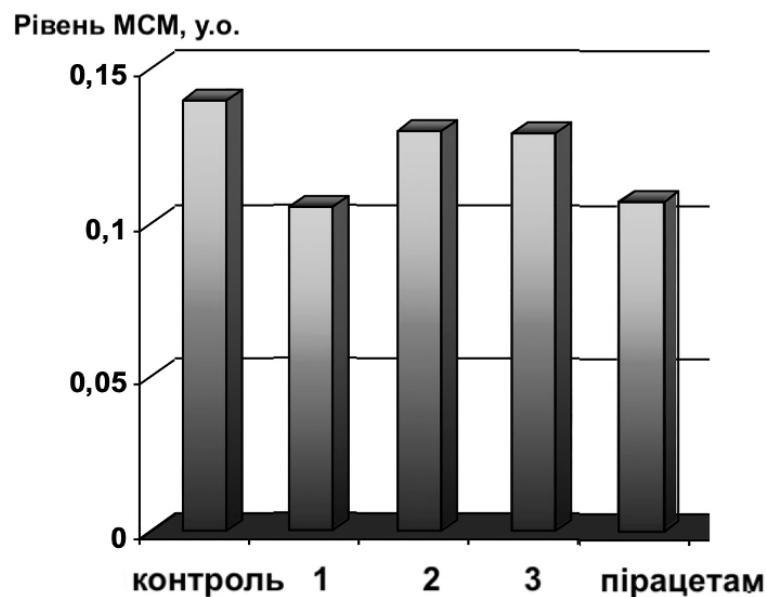


Рис. 2.15. Вплив сполук на рівень молекул пептидів середньої молекулярної маси (МСМ)

Результати вказують на те, що комплекс германію з винною кислотою та нікотинамідом (**1**) виявив максимальний церебропротекторний ефект в умовах закритої черепно-мозкової травми. Дія комплексу

$(\text{HNiam})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ на щурів в умовах моделювання черепно-мозкової травми призвела до зниження рівня МСМ на 28,6% (рис. 2.15) та зменшення концентрації ТБК-реактивів на 82,8% (рис. 2.16) порівняно з контрольною групою щурів. Церебропротекторна активність комплексу виявилась на рівні порівняльного препарату - пірацетаму.

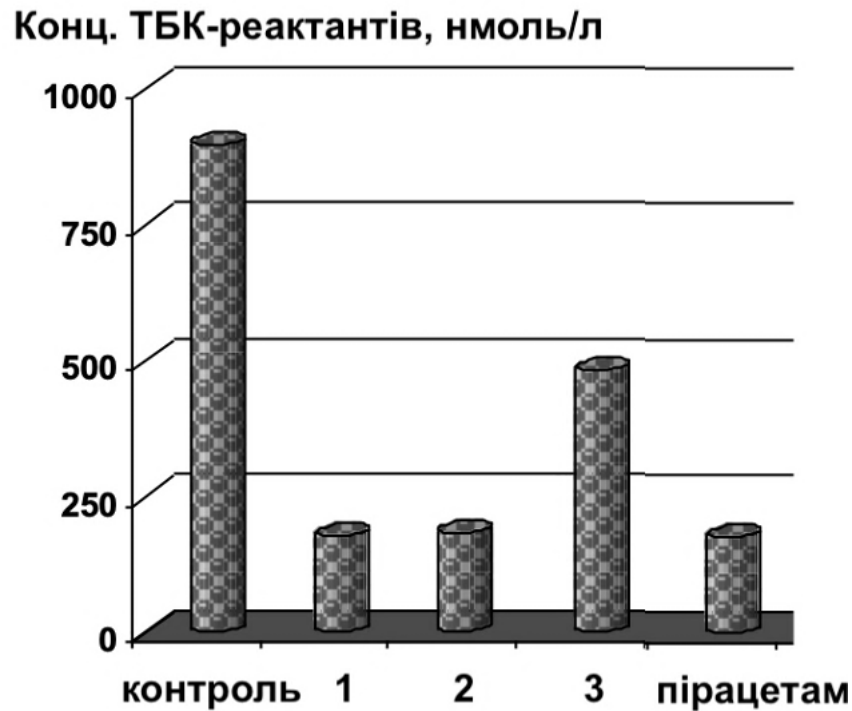


Рис. 2.16. Вплив сполук на рівень продуктів переокислення ліпідів (ТБК-реактивів)

Отже, характер фармакологічної дії комплексів германію(IV) з винною кислотою та екзо-лігандами та ефективність тартратогерманату $(\text{HNiam})_2[\text{Ge}_2(\text{OH})_2(\mu\text{-Tart})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ як субстанції церебропротекторних лікарських засобів підтверджують доцільність подальших досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику та вперше отримано п'ять нових різнолігандних комплексів германію(IV) винною кислотою з (H_4Tart) та екзо-лігандами: нікотинамідом (Niam), піразинамідом (Piam), імідазолом (Imd), 2-нітроімідазолом (Nimd), метронідазолом (Mnid).
2. Термогравіметрично встановлено гідратний склад синтезованих сполук, а також доведено, що сполуки термічно стійкі до 240-300 °С.
3. Із застосуванням ІЧ-спектроскопії та структурних даних для раніше досліджених тартратогерманатів показано, всі вивчені різнолігандні комплекси належать до катіон-аніонного типу і складаються з протонованої форми екзо-ліганду і комплексного германійвмісного аніону, будова якого зберігається при заміні органічного катіону.
4. Доведено, що тартратогерманатні аніони є димерами, в яких дві молекули депротонованої винної кислоти $Tart^{4-}$ є містковими, усі функціональні групи зв'язуються з частково гідролізованою формою германію $GeOH^{3+}$ із замиканням чотирьох п'ятичленних металоциклів.
5. Запропоновано молекулярні формули синтезованих сполук: $(HNiam)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$ (1), $(HPiam)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$ (2), $(HImd)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 3H_2O$ (3), $(HNimd)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 3H_2O$ (4), $(HMnid)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 3H_2O$ (5).
6. Дослідження церебропротекторної активності сполук **1-3** на моделі закритої черепно-мозкової травми показало, що максимальний ефект виявив комплекс $(HNiam)_2[Ge_2(OH)_2(\mu-Tart)_2] \cdot 2H_2O$, який знижував рівень МСМ на 28,6% та концентрацію ТБК-реактантів на 82,8% порівняно з контролем.

JIITEPATYPA

1. Li M., Su J., Yang H., Feng L., Wang M., Xu G., Shao J., Ma C. *Grape Tartaric Acid: Chemistry, Function, Metabolism, and Regulation*. Horticulturae. 2023. Vol. 9. P. 1173. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9111173>
2. Bhanot L., Kumar A., Shende D., Wasewar K. *Extraction of the Food Additive Tartaric Acid Using Octanol, Methyl Isobutyl Ketone, Kerosene, Mustard Oil, And Groundnut Oil*. Hungarian Journal of Industry and Chemistry. 2023. Vol. 51. P. 15-20. <https://doi.org/10.33927/hjic-2023-13>
3. Derewenda Z.S. *On wine, chirality and crystallography*. Acta Crystallogr. A 2008. Vol. 64. P. 246–258. <https://doi.org/10.1107/S0108767307054293>
4. Luner P. E. *(±)-Tartaric acid*. Acta Crystallogr. 2002. Vol. C58. P. o333-o335. <https://doi.org/10.1107/S0108270102006650>
5. Zhu L., Chen Y., Hu X., Li X., Zhan C., Lyu S. *Research Progress of Organic Acids in Grape*. Sino-Overseas Grapevine Wine. 2022. Vol. 246. P. 88–95. <https://doi.org/10.13414/j.cnki.zwpp.2022.06.015>
6. Kousar M., Salma U., Khan T., Shah A. *Antihypertensive Potential of Tartaric Acid and Exploration of Underlying Mechanistic Pathways*. Dose-Response. 2022. Vol. 20. P. 155932582211357. <https://doi.org/10.1177/15593258221135728>
7. Li G., Li G. *Tartaric acid nutritious honey capable of balancing blood pressure*. CN1212132A. December 12, 2001 <https://patents.google.com/patent/CN1212132A/en>
8. Ayoub A., Ismail B., Mohamed E. *L-Tartaric Acid Inhibits Diminazene-induced Vasorelaxation in Isolated Rat Aorta*. Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets. 2024. Vol. 24. Is. 1. P.83-89. <https://doi.org/10.2174/1871525721666230406075646>
9. Gao Z., Shao J., Sun H., Zhong W., Zhuang W., Zhang Z. *Evaluation of different kinds of organic acids and their antibacterial activity in Japanese*

- Apricot fruits*. Afr J Agric Res. 2012. Vol. 7(35). P. 4911-4918. <https://doi.org/10.5897/AJAR12.1347>
10. Baron J.H. *Sailors' scurvy before and after James Lind – A reassessment*. Nutrition reviews. 2009. Vol. 67. P. 315-332. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00205.x>
 11. Shokri H. *Evaluation of inhibitory effects of citric and tartaric acids and their combination on the growth of Trichophyton mentagrophytes, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, and Malassezia furfur*. Comparative Clinical Pathology. 2011. Vol. 20. P. 543-545. <https://doi.org/10.1007/s00580-011-1195-6>
 12. Sourav D., Bala A., Abdul M.M., Sabahuddin S., Rahman S.A., Samah A., Lateef D., Dan S., Bose A. *Comparative study of different phytomolecules acting on hRBC to treat rheumatoid arthritis*. Biomedical Research. 2018. Vol. 29. Is. 4. P. 3010-3014. <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-846>
 13. Amssayef A., Eddouks M. *In vivo Antihyperglycemic and Antidyslipidemic Effects of L-Tartaric Acid*. Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets. 2022. Vol. 22. Is. 3. P. 185-198. <https://doi.org/10.2174/1871529X23666221202091848>
 14. Maghsoodi M., Baghcheh V., Feyzizadeh M., Barfar A., Nokhodchi A. *Elucidation of Tartaric Acid-Assisted Supersaturation Maintenance of Dipyridamole by Eudragit® E100*. Journal of Pharmaceutical Innovation. 2023. Vol. 18. P. 2373-2384. <https://doi.org/10.1007/s12247-023-09798-3>
 15. Guerain M., Derollez P., Roca-Paixão L., Dejoie C., Correia N.T., Affouard F. *Structure determination of a new cocrystal of carbamazepine and DL-tartaric acid by synchrotron powder X-ray diffraction*. Acta Cryst. 2020. Vol. C76. P. 225-230. <https://doi.org/10.1107/S2053229620000868>
 16. Zhu Sh.-Sh., Xie Z.-L., Deng L., Wang S.-Y., Ni L., Zhou Z.-H. *Protonated and deprotonated vanadyl imidazole tartrates for the mimics of the vanadium coordination in FeV-cofactor of V-nitrogenase*. Dalton Trans. 2023. Vol. 52. P. 16849-16857. <https://doi.org/10.1039/D3DT02903D>

17. Tang X., Wang C., Sun W., Wu W., Sun S., Wan J., Zhu G., Ma N., Ma X., Xu R., Yang Q., Dai Y., Zhou L. *Evaluating anti-viral effect of Tylvalosin tartrate on porcine reproductive and respiratory syndrome virus and analyzing the related gene regulation by transcriptomics*. Virology Journal. 2023. Vol. 20. N 79. P.7-14. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02043-w>
18. Lei W., Changbo Z., Feng W., Nansheng D. *Photoproduction and determination of hydroxyl radicals in aqueous solutions of Fe (III) – tartrate complexes: a quantitative assessment*. J. Coord. Chem. 2006. Vol. 59. N 7. P. 803-813. <https://doi.org/10.1080/00958970500404641>
19. Piispanen J., Lauri H. *Complex formation equilibria of some aliphatic α -hydroxycarboxylic acids. The study of copper (II) complexes*. Acta Chem. Scandinavica. 1995. Vol. 49. № 4. P. 241-247.
20. Fangfang J., Pusu Z., Qingxiang W., Fangfang J. *Synthesis and crystal structure of a novel tartrate copper (II) two-dimensional coordination polymer $\{[Cu_2(C_4H_4O_6)_2(H_2O)_2] \cdot 4H_2O\}_\infty$* . J. Coord. Chem. 2005. Vol. 58. N 13. P. 1133-1138. <https://doi.org/10.1080/00958970500148446>
21. Xianghua M., Ji-Cheng S., Qingsong T., Pei L., Li J. *Synthesis, characterization and crystal structure of a chiral polymeric Cu (II) complex bridged by tartrate*. J. Coord. Chem. 2008. Vol. 61. N 22. P. 3549-3555. <https://doi.org/10.1080/00958970802074571>
22. Kaizaki S., Kato-Igawa Y., Tsukuda T., Nakano M. *Synthesis and characterization of a series of bis(L-tartrate)-bridged dinuclear transition metal complexes with 2,2'-bipyridine*. J. Coord. Chem. 2010. Vol. 63. N 6. P. 967-976. <https://doi.org/10.1080/00958971003681990>
23. Wang J.-J., Li D.-S., Tang L., Fu F., Guo L., Zhang Z.-L. *Crystal structure of bis(1,10-phenanthroline)-tartrato-nickel(II)pentahydrate, $Ni(C_4H_4O_6)(C_{12}H_8N_2)_2 \cdot 5H_2O$* . Z. Kristallogr. NCS. 2007. Vol. 222. P.61-63.
24. Manna S.C., Zangrando E., Ribas J., Chaudhuri N.R. *Self-Assembled 1D Water Cluster in a Supramolecular Architecture of Co^{II} (Tartrate)(Phenanthroline/Bipyridine): An Assessment of Magnetic Property*.

- Eur. J. Inorg. Chem. 2007. Vol. 2007. Is. 29. P. 4592–4595.
<https://doi.org/10.1002/ejic.200700574>
25. Fend L.-X., Tang D.-X. *Synthesis, crystal structure and antibacterial activity of binuclear copper (II) complex $[Cu_2(C_4H_2O_6)(Phen)(H_2O)] \cdot 8H_2O$* . Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 111. N 15. P. 5750-5755.
26. Fend L.-X., Tang D.-X. *Synthesis, Crystal Structure and Antibacterial Activity of Binuclear Co(II) Complex $[Cu_2(C_4H_2O_6)(Phen)_2(H_2O)] \cdot 8H_2O$* . Chin. J. Inorg. Chem. 2007. Vol. 23. N 4. P.635-639.
27. Ohno K., Sugaya T., Kato M., Matsumoto N., Fukano R., Ogino Y., Kaizaki S., Fujihara T., Nagasawa A. *Lattice Water-Induced Helical Stacking of Tartrate-Bridged Dinuclear Palladium(II) Complexes: The Role of Hydrogen Bonding*. Cryst. Growth. Des. 2014. Vol. 14. P. 3675-3679.
<https://doi.org/10.1021/cg500143w>
28. Gorle A.K., Feterl M., Warner J.M., Wallace L., Keene F.R., Collins J.G. *Tri- and tetra-nuclear polypyridyl ruthenium(II) complexes as antimicrobial agents*. Dalton Trans. 2014. Vol. 43. P.16713–16725.
<https://doi.org/10.1039/C4DT02139H>
29. Dong G.-Y., He C.-H., Liu T.-F., Cui G.-H., Deng X.-C. *Poly[[$(1,10$ -phenanthroline) $(\mu$ - L -tartrato)-zinc] hexahydrate]*. Acta Cryst. 2011. Vol. E67. P. m1005–m1006. <https://doi.org/10.1107/S1600536811024780>
30. Лук'янчук В.Д., Сейфулліна І.Й., Літвіненко Д.Ф., Марцінко О.Е. *Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення*. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. № 1(47). С. 3-13.
31. Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С., Сейфулліна І.Й., Міщенко К.М., Марцінко О.Е. *Порівняльна характеристика переходу потенційного церебропротектора з центральної камери кінетичної моделі розподілу до периферичних у нормі та на моделі закритої черепно-мозкової травми*. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. № 2(48). С. 54-59.

32. Ніженковська І.В., Сейфулліна І.Й., Нароха В.П., Марцинко О.Е., Чебаненко О.А. *Вивчення антиоксидантних властивостей комплексу германію з нікотиною кислотою (МГУ-1) за умов експериментальної хронічної серцевої недостатності. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. № 2(48). С. 74-79.*
33. Літвиненко Д.Ф., Козир А.А., Марцинко О.Е. *Пошук потенційних антигіпоксантів серед оригінальних гетерометалічних комплексів германію та 3d-металів на основі лимонної та винної кислот. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. № 6(51). С. 60-65.*
34. Лук'янчук В.Д., Мелешенко Н.В., Сейфулліна І.Й., Шевчук О.О. *Кінетика абсорбції МГУ-6 – потенційного засобу фармакотерапії ендотоксемії. Вісник наукових досліджень. 2017. № 1(86). С. 117-120.*
35. Паніотова Г.П., Антоненко П.Б., Годован В.В., Сейфулліна І.Й., Чебаненко О.А. *Визначення гострої токсичності нових гетерометалічних сполук – тартратогерманатів купруму і цинку. Запорозький медичинський журнал. 2017. Т. 19, № 6(105). С. 813-818.*
36. Seifullina I., Martsinko E., Afanasenko E. *Biocoordination compounds of Germanium (IV): formation of supramolecular salts with tartratogermanate anions. Chapter in book: «Selected Topics in Germanium». New York: Nova Science Publishers Inc. 2022. P. 93-126.*
37. Afanasenko E., Seifullina I., Martsinko E., Chebanenko E., Dyakonenko V., Shishkina S. *Supramolecular Salts of Germanium (IV) with Tartaric Acid, Zinc and 1,10-Phenanthroline/2,2'-Bipyridine: Synthesis, Structural Features and Selective Recognition. ChemistrySelect. 2020. P. 2164–2167. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201904839>*
38. Seifullina I., Martsinko E., Chebanenko E., Afanasenko E., Shishkina S., Dyakonenko V. *Supramolecular organization and structure of Cu(II) and Ni(II), 2,2'-bipyridine cations with tartratogermanate anions. Polyhedron. 2019. P. 261-265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2019.04.061>*

39. Chebanenko E.A., Buchko O.V., Afanasenko E.V., Seifullina I.I., Martsinko E.E. *Hydrogen bonds in the formation of copper(II) 1,10-phenanthroline hydroxycarboxylatogermanate crystals using Hirshfeld surface analysis*. Odessa National University Herald. 2021. 85-97. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2021.1\(77\).226142](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2021.1(77).226142)
40. Afanasenko E., Seifullina I., Martsinko E., Konup L., Kyryk N. *Double coordination compounds of Fe(II)/Co(II)/Ni(II)/Cu(II) 1,10-phenanthroline/2,2'-bipyridine cations with tartratogermanate(IV) anions as novel nonresistant antimicrobial agents*. Microbiological Journal. 2022. 84(2). P. 3-11. doi: <https://doi.org/10.15407/microbiolj84.02.003>
41. Gudzenko O.V., Borzova N.V., Varbanets L.D., Seifullina I.I., Afanasenko E.V., Martsinko E.V. *Supramolecular 3-d metal 1,10-phenanthroline tartratostannates(IV) as modifiers of α -L-rhamnosidase activity of *Cryptococcus albidus*, *Penicillium erubescens*, and α -galactosidase activity of *Penicillium restrictum**. Microbiological Journal. 2022. 84(5). P. 3-9. <https://doi.org/10.15407/microbiolj84.05.003>
42. Afanasenko E., Seifullina I., Martsinko E., Konup L., Fizer M., Gudzenko O., Borzova N. *Supramolecular Salts of Fe(II)/Co(II)/Ni(II)/Cu(II)/Zn(II) 1,10-Phenanthroline Cations and Similar Complex Tartratostannate(IV) Anions: From Structural Features to Antimicrobial Activity and Enzyme Activation*. ChemistrySelect. 2022. Vol. 7. No 12. P. e202200280. <https://doi.org/10.1002/slct.202200280>
43. Afanasenko E., Seifullina I., Martsinko E. *Supramolecular organization and enzyme-effector properties of double coordination salts with malatostannate/germanate(IV) anions and Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) 1,10-phenanthroline cations*. Journal of Molecular Structure. 2023. Vol. 1271. P. 133996. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133996>
44. Afanasenko E., Seifullina I., Martsinko E., Dyakonenko V., Shishkina S. *Selectivity, synthesis, crystal structure and biological activity of the anion-*

- coordination phenanthroline tartratogermanate*. Chemistry Journal of Moldova. 2023. Vol. 18, N2. P. 61-68. <http://doi.org/10.19261/cjm.2023.1121>
45. Свіжак В.К., Дейнека С.Є., Чорноус В.О. *Похідні імідазолу як перспективні антимікробні засоби*. Медичний форум. 2014. №2(02). С. 146-151.
46. Гирля Л.М., Кельїна С.Ю. *Аналітична хімія : навчальний посібник*. Миколаїв : МДАУ, 2012. 247 с.
47. Nakamoto K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*. 6th edition. John Wiley, New York, 2009. 403 p.
48. Bellamy L.J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*. Chapman and Hall, London, 1980. 299 p.
49. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. *Поранення черепа і головного мозку: діагностика, екстрена медична допомога на етапах евакуації*. Укр. мед. часопис. 2022. Т. 5 (151). №9-10. С. 1-7. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.151.234471>

Опубліковані праці

1. Марцинко О.Е., Сейфулліна І.Й., Шемонаєва К.Ф., Матюшкіна М.В., Антоненко П.Б., Лук'янчук В.Д., Тиндюк Ю.М., **Стойко О.В.** *Хімічне конструювання та фармакологічна характеристика біс(цитрато)- і тартратогерманатів(IV)*. «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку». Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 9-12 квітня 2024 р. С. 28-31.

