

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Хімічний факультет
Кафедра загальної хімії та полімерів

Дипломна робота

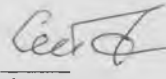
бакалавра

на тему: «Синтез, характеристика та протикарієсна дія
гідроксіетилідендифосфонатогерманатної(IV) кислоти та її солей»

«Synthesis, characteristic and anticaries action of hydroxyethylidenediphosphonatogermanates(IV)
acid and its salts»

Виконала: студентка заочної форми навчання
напряму підготовки 6.040101 Хімія

Філонова Інна Олегівна

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

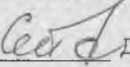
Рецензент: к.х.н., доц. Хитрич М.В.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 9 від 9 червня 2017 р.

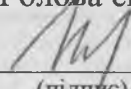
Завідувач кафедри

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

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № 1
протокол № 51 від «16» червня 2017 р.

Оцінка здоб / Р / 70
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Голова екзаменаційної комісії

 д. х. н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Одеса – 2017

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі загальної хімії та полімерів в рамках наукової тематики кафедри «Розвиток теорії і практики біокоординаційної супрамолекулярної хімії металокомплексів полідентатних лігандів як спосіб вирішення медико-біологічних проблем» (№ держреєстрації 0115U003206).

Мета роботи – синтез, встановлення складу і будови комплексної гідроксіетилідендифосфонатогерманатної кислоти та її солей з катіонами амонію, натрію та калію, дослідження їх протикарієсної активності.

В роботі визначено оптимальні умови синтезу, склад та будову нових комплексів германію(IV) з гідроксіетилідендифосфоною кислотою (H_4Oedph) $\text{H}_6[\text{Ge}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-Oedph})]_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (I), $\text{Kat}_6[\text{Ge}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-Oedph})]_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Kat} = \text{NH}_4$ (II), Na (III), K (IV). В результаті дослідження впливу сполук I, III і IV на інтенсивність каріозних уражень у щурів, визначено, що найбільший карієспрофілактичний ефект (68 %) спостерігався при застосування гідроксіетилідендифосфонатогерманату калію.

Можлива галузь застосування: в якості субстанцій лікарських засобів, біологічно активних речовин у складі зубних паст.

Ключові слова: германій, гідроксіетилідендифосфонова кислота, координаційні сполуки, біологічна активність.

Дипломна робота викладена на 40 сторінках, містить 4 таблиці, 11 рисунків. Використано 46 літературних джерел.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Будова та координаційно-хімічна поведінка фосфоровмісних комплексонів	6
1.2. Особливості комплексоутворення гідроксіетилідендифосфонової кислоти з металами різної електронної будови.....	13
1.3. Гомо- та гетерометалічні гідроксіетилідендифосфонати германію(IV).....	16
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	22
2.1. Вихідні речовини та їх характеристика.....	22
2.2. Методика проведення експерименту.....	22
2.2.1. <i>Методики синтезу координаційних сполук</i>	<i>22</i>
2.2.2. <i>Фізико-хімічні методи дослідження</i>	<i>24</i>
2.3. Результати та їх обговорення	25
2.3.1. <i>Склад та термічна стійкість синтезованих сполук</i>	<i>25</i>
2.3.2. <i>ІЧ-спектроскопічне дослідження та будова гідроксіетилідендифосфонатогерманатної кислоти на її солей</i>	<i>28</i>
2.3.3. <i>Протикарієсна дія комплексів германію(IV) на основі гідроксіетилідендифосфонової кислоти.....</i>	<i>31</i>
ВИСНОВКИ.....	35
ЛІТЕРАТУРА	36

ВСТУП

Одним із важливих напрямків сучасної координаційної хімії є вивчення координаційно-хімічних властивостей полідентатних органічних лігандів, серед яких найбільш перспективними є карбоксил- та фосфоровмісні комплекси – багатоосновні органічні кислоти, що мають численні цінні функціональні властивості, в тому числі біологічні. Дані щодо їх електронної будови та геометрії дозволяють цілеспрямовано одержувати координаційні сполуки металів з оптичними, магнітними, каталітичними, біологічними та іншими властивостями. Аналіз наукової інформації українських та закордонних фахових джерел свідчить про те, що значення таких сполук в різноманітних галузях життя та виробництва, перш за все у біології, фармакології, медицині, весь час зростає.

Достатньо широко вивчені карбоксилвмісні комплекси. В останні роки все більшу увагу науковців привертають їх фосфоровмісні аналоги, зокрема, похідні дифосфонових кислот. Дослідження таких сполук проводиться по двом основним напрямкам: вивчення з однієї сторони – їх здатності зв'язувати іони життєво необхідних металів, з іншої – біологічної активності та можливості лікувального застосування комплексонів та комплексонатів [1].

Саме з точки зору застосування в медицині, сільському господарстві, мікробіології особливий інтерес викликають координаційні сполуки на основі гідроксіетилідендифосфонової кислоти H_4Oedph [2-6]. Будова гомометалічних гідроксіетилідендифосфонатів вивчена достатньо повно: визначена структура (мономерна, дімерна і полімерно-ланцюгова) близько двох десятків сполук даного класу. Потенційно комплексон є п'ятидентатним, але через специфічну просторову будову проявляє себе по відношенню до одного катіону як тридентатний ліганд. Наявність вакантних донорних центрів визначає його здатність утворювати поліядерні комплекси.

В той же час Германій – унікальний за своїми фізичними і хімічними властивостями елемент: відразу після відкриття напівпровідникових властивостей, він звернув на себе увагу біохіміків та був віднесений до необхідних біомікроелементів [7-10]. Оскільки індивідуальність елементу найбільш яскраво виявляється при комплексоутворенні, не дивно, що особливий інтерес як в прикладному, так і в теоретичному аспектах викликають координаційні сполуки германію(IV).

На кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ імені І.І. Мечникова активно вивчаються комплексонати германію, визначено будову онієвих гідроксіетилідендифосфонатогерманатів та гетероядерних комплексів з лужноземельними, d, f-металами [11].

Мета роботи – синтез, встановлення складу і будови комплексної гідроксіетилідендифосфонатогерманатної кислоти та її солей з катіонами амонію, натрію та калію, дослідження їх протикарієсної активності.

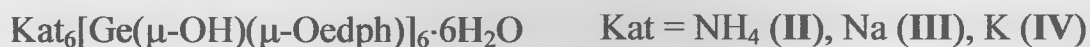
Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- виявити оптимальні умови синтезу нових комплексів германію(IV) з гідроксіетилідендифосфоновою кислотою;
- встановити склад та будову синтезованих сполук сукупністю фізичних та хімічних методів дослідження (елементний аналіз, термогравіметрія, ІЧ-спектроскопія);
- визначити ряд сполук, перспективних для застосування в якості протикарієсних засобів.

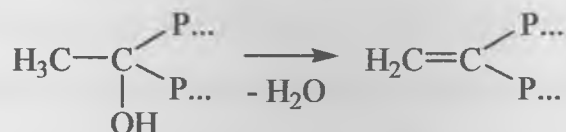
Результати такої роботи доповнять базу даних про комплексонати германію(IV), що буде сприяти розвитку хімії координаційних сполук металів, а також подальшому створенню на їх основі нових функціональних матеріалів та біологічно активних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено оптимальні умови синтезу нових комплексів германію(IV) з гідроксіетилідендифосфоновою кислотою (H_4Oedph), визначено їх склад та будову, встановлено молекулярні формули:



2. При вивченні терморозкладу синтезованих комплексів визначено, що всі вони кристалогідрати, їх характерною особливістю є екзотермічний ефект при 250-300 °C, при якому відбувається видалення однієї молекули води та замикання подвійного зв'язку $C=C$:



3. Порівняльним аналізом ІЧ-спектрів комплексів та вихідної кислоти встановлено, що у складі I присутні фосфонові групи в монопротонованій і депротонованій формах, а в II-IV – тільки в депротонованій, зафіксовано також смуги коливань зв'язків $Ge-O_{\text{фосф}}$ та $Ge-O-H$, тобто германій входить до складу цих комплексів в гідролізованій формі.
4. В результаті дослідження впливу сполук I, III і IV на інтенсивність каріозних уражень у щурів, визначено, що найбільший карієспрофілактичний ефект (68%) спостерігався при застосування гідроксіетилідендифосфонатогерманату калію.

Рез

ЛІТЕРАТУРА

1. Дятлова Н. М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н. М. Дятлова, В. Я. Темкина, К. И. Попов. – Москва : Химия, 1988. – 544 с.
2. Derivatives of diphosphonic acids: synthesis and biological activity / М. М. Zolotukhina, V.I. Krutikov, A.N. Lavrent'ev // Russian Chemical Reviews. – 1993. Vol.62, №7. – P.647-659.
3. Chemical control of biological activity and biodistribution of metal compounds: drug design of metal complexes with biological activity and target-specific biodistribution / H. Saji, K. Ogawa, Y. Kitamura [et al.] // Biomed Res Trace Elements. – 2007. Vol. 18, №3. – P. 255-263.
4. ^{153}Sm -EDTMP and ^{186}Re -HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals / A.L. Ketrin // Nuclear medicine and biology. – 1987. Vol.14, №3. – P. 223-232.
5. Rhenium-186 Hydroxyethylidene Diphosphonate for the Treatment of Painful Osseous Metastases / H. R. Maxon, S. R. Thomas, L. E. Schroder [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. – 1992. Vol. 22, №1. – P. 33-40.
6. Comparative analysis of pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceuticals based on the monopotassium salt of 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid labeled by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{188}Re / V. K. Shiryayeva, V. M. Petriev, A. A. Bryukhanova [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2011. Vol. 45, № 6. – P. 333-340.
7. Биологическая активность соединений германия / Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф. – Рига.: Зинатие, 1990. – 191 с.
8. Иммунофармакология микроэлементов / Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. – М.: КМК, 2000. – 537с.
9. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М.: Мир, 2004. – 216 с.
10. Ленский А. С. Биофизическая и бионеорганическая химия / [А. С. Ленский, И. Ю. Белавин, С. Ю. Быликин] – М.: МИА, 2008. – 408 с.

11. Сейфуллина И. И. Гомо- и гетерометаллические комплексонаты германия (IV) / И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко // Одеса: Фенікс, 2011. – 168 с.
12. Ammonium dihydrogen (1-ammoniopentane-1,1-diyl)diphosphonate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2009. – Vol. E65. – P. o1961.
13. Oxonium ammonio(cyclopropyl)methylenebis(hydrogenphosphonate) monohydrate / A. Dudko, V. Bon [et al.] // *Acta Cryst.* – 2008. – V. E64. – P. o2344.
14. 1-Ammonio-1-phosphonopentane-1-phosphonic acid / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova, V. Pekhnyo // *Acta Cryst.* – 2008. – V. E64. – P. o2436.
15. Ammonium 1-ammonioethane-1,1-diylbis(hydrogenphosphonate) dihydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2008. – V. E64. – P. o2340.
16. Tetraaquabis[(1-ammonio-1-phosphonoethyl)phosphonato]zinc(II) tetrahydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2009. – V. E65. – P. m459.
17. Bis[(1-ammonioethane-1,1-diyl)diphosphonato- κ^2 O,O']diaquanickel(II) nonahydrate / A. Dudko, V. Bon [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – V. E66. – P. m591.
18. Bis(1-ammonioethane-1,1-diyl)diphosphonato- κ^2 O,O')diaquacobalt(II) nonahydrate / A. Dudko, V. Bon [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – V. E66. – P. m537-m538.
19. {[1-(2-Aminoethylamino)-1-methylethyl]phosphonato- κ^3 N,N',O}chlorido-palladium(II) monohydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – V. E66. – P. m182
20. Oxonium (dihydrogen 1-aminoethane-1,1-diyl)diphosphonato- κ^2 N,O)[hydrogen (1-amino-1-phosphonoethyl)phosphonato- κ^2 N,O]palladium(II) trihydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – Vol. E66. – P. m170-m171.
21. Interactions of zinc(II), magnesium(II) and calcium(II) with aminomethane-1,1-diphosphonic acids in aqueous solutions / E. Matczak-Jona, B. Kurzakb, A. Kameckab [et al.] // *Polyhedron.* – 2002. – Vol. 21, No 3. – P. 321-332.

22. Rheological phase synthesis, characterization and magnetic property of a cobalt(II)diphosphonate / J. Xiang, M. Li, S. Wu [et al.] // J. of Coord. Chem. – 2007. – Vol. 60, No 17. – P. 1867-1875.
23. Hydrothermal syntheses, crystal structures and thermal stability of two divalent metal phosphonates with a layered and a 3D structure / H. Chen, Z. Sun, D. Dong [et al.] // J. of Coord. Chem. – 2008. – Vol. 61, No 8. – P. 1316-1324.
24. Hydrothermal synthesis and crystal structures of Mn(II) and Cd(II) aminophosphonates with a layered structure / L. Meng, J. Li, Z. Sun [et al.] // J. of Coord. Chem. – 2008. – Vol. 61, No 15. – P. 2478-2487.
25. Козачкова А. Н. Взаимодействие тетрахлоропалладата калия с нитрилотриметиленфосфоновой кислотой / А. Н. Козачкова, Н. В. Царик, В. И. Пехньо // Укр. хим. жури. – 2007. – Т. 73, № 12. – С. 69-72.
26. Structures and Magnetic Properties of Iron Diphosphonates: $[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3][\text{Fe}^{\text{II}}\{\text{HO}_3\text{PC}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H})\}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3][\text{Fe}^{\text{III}}\{\text{O}_3\text{PC}(\text{CH}_3)(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H})\}_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$ / H.-H. Song, L.-M. Zheng, G. Zhu [et al.] // J. of Solid State Chem. – 2002. – Vol. 164. – P. 367-373.
27. Васильев В. П., Катровцева А. В., Бычкова С. А. Взаимодействие гадолиния (III) с нитрилотриметиленфосфоновой кислотой / В. П. Васильев, А. В. Катровцева, С. А. Бычкова // Коорд. химия. – 2003. – Т. 29, № 1. – С. 39-40.
28. Bisphosphonate chelating agents: complexation of Fe(III) and Al(III) by 1-phenyl-1-hydroxymethylene bisphosphonate and its analogues / E. Gumienna-Kontecka, R. Silvagni, R. Lipinski [et al.] // Inorgan. Chimica Acta. – 2002. – Vol. 339, No 1. – P. 111-118.
29. Сергиенко В. С. Особенности строения соединений 3d-металлов на основе 1-оксиэтилидендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) с соотношением $\text{M}:\text{ОЭДФ} = 1:2$ / В. С. Сергиенко // Журн. неорган. химии. – 2000. – Т. 45, № 11. – С. 1816-1822.

30. Баталова Т. П. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность комплексонов германия (IV): дис. ... кандидата хим. наук : 02.00.01 / Баталова Татьяна Павловна. – Одесса, 1991. – 162 с.
31. Марцинко О.Е. Синтез, структура та перспективи застосування гомо- і гетерометалічних 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів // Укр. хім. журн. – 2014. – №8. – С.88-95.
32. Сергиенко В.С., Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Илюхин А.Б. Синтез, свойства и кристаллическая структура полигидрата 1-оксиэтилидендифосфонатогидроксогерманата (IV) бария $Ba_3[Ge(\mu-OH)(\mu-Oedph)]_6 \cdot 25H_2O$ // Кристаллография. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 218-221.
33. Синтез, свойства и кристаллическая структура гетерометаллического комплекса германия (IV) и цинка (II) с 1-оксиэтилидендифосфоновой кислотой / Е. Э. Марцинко, И .И. Сейфуллина, В. С. Сергиенко [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2005. – Т. 50, № 6. – С. 572-575.
34. Seifullina I.I. Design and synthesis of new homo- and heterometal coordination compounds of germanium(IV) for preparation of low toxic drugs with a wide therapeutic action / I.I. Seifullina, E.E. Martsinko, E.V. Afanasenko // Odessa National University Herald. Chemistry. - 2015. - V.20, №4. – С. 57-62.
35. Пат. 45070 Україна, МПК: C01G17/00. 2-Оксо-1-пірролідиніацетамідій гідроксиетилідендифосфонатогерманат(IV), який проявляє церебропротекторну активність / Лук'янчук В.Д., Крилова О.Е., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е.; опубл. 26.10.2009, Бюл. №20.
36. Патент 101614 України, G01N 33/68. Спосіб оцінки ефективності корекції ліпідних порушень при експериментальній рубцінової кардіопатології / Ніженковська І.В., Нароха В.П., Брюзгіна Т.С., Сейфулліна І.Й., Марцинко О.Е., Песарогло О.Г.; заявл. 17.03.2015; опубл. 25.09.2015, Бюл. № 18. – 4 с.
37. Пат. № 19965 України, (19)UA, (51) МПК (2006), A61K 31/19 (2006.01). Магнійоксіетилідендифосфонатогерманат, який характеризується

- вазодилататорною дією / Годован В.В., Кресюн В.Й., Сейфулліна І.Й. - Оpubл. бюл. №1. 15.01.2007.
38. Пат. № 20658 України, (51) МПК (2007), А61К 31/19 (2007.01), А61К 33/00. Біологічно активна протиаритмічна речовина „гермакорд” / Годован В.В., Кресюн В.Й., Сейфулліна І.Й. - Оpubл. бюл. №2. 15.02.2007.
 39. Пат. № 22954 України, (19)UA, (51) МПК (2006), G01N 33/576, А61К 39/29. Спосіб фармакокорекції токсичного медикаментозного гепатиту / Лук'янчук В.Д., Внукова М.О., Сейфулліна І.И., Шпуліна О.О., Ткаченко В.М. - Оpubл. бюл. №5. 25.04.2007.
 40. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / [пер. с англ. В. М. Акимова и др.]. – М.: ИЛ, 1963. – 590 с.
 41. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / [пер. с англ. Л. В. Христенко]. – М.: Мир, 1991. – 536 с.
 42. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / [пер. с англ. Н. Б. Куплетской]. – М.: Мир, 1965. – 51 с.
 43. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – М.: Медицина, 1963. – 106 с.
 44. Nishimura M. Cell-associated collagenolytic activity by *Candida albicans* / M. Nishimura, H. Nikawa, H. Yamashiro // *Mycopathologia*. – 2002. Vol.153, №3. – P.125-128.
 45. Evidence for the presence of collagenous domains in *Candida albicans* cell surface proteins / P. Sepulveda, A. Murgui, J.L. Lopez-Ribot [et al.] // *Infect. Immun.* – 1995. Vol.63, №6. – P.2173-2179.
 46. Влияние координационных соединений германия на синтез и активность ферментов / И.И. Сейфуллина, Е.Э. Марцинко, О.А. Батракова [и др.] // *Мікробіологічн. журнал*. – 2002. – Т. 64, №4. – С.3-11.