

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: «**Біс(цитрато)германати(IV) 3d-металів як  
протигіпоксичні засоби**»

«Bis(citrate)germanates(IV) of 3d-metals as antihypoxic agents»

Виконала: студентка заочної форми навчання  
напряму підготовки 6.040101 хімія

**Хворостяник Мар'яна Олександрівна**

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

Рецензент: к.х.н., доц. Савін С.М.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 10 від 1 червня 2020 р.

Завідувач кафедри

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

Захищено на засіданні ДЕК № \_\_

протокол № \_\_ від \_\_\_\_\_ 2020 р.

Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Голова ДЕК

\_\_\_\_\_ д.х.н., проф. Стрельцова О.О.  
(підпис)

**Одеса – 2020**

## 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 та дослідження різнометальних комплексів германію(IV) та мангану(II), купруму(II), цинку(II) з лимонною кислотою, визначення їх токсичності та антигіпоксичної активності.

Розроблено оптимальні методики синтезу та виділено різнометальні біс(цитарто)германати  $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (1),  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2),  $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (3), де  $\text{H}_4\text{Cit}$  – лимонна кислота. Визначено, що сполуки **1** і **3** є малонебезпечними речовинами (IV клас небезпеки), а **2** має помірну токсичність (III клас небезпеки за класифікацією К.К. Сидорова). Показано, що за величиною коефіцієнту протигіпоксичного захисту ( $K_3=1,33$ ) комплекс **1** володіє більш вираженою антигіпоксичною активністю, що перевершує препарат порівняння армадін ( $K_3 = 1,12$ ).

Можлива галузь застосування: фармакологічно активні речовини.

Ключові слова: германій, 3d-метали, лимонна кислота, координаційні сполуки, протигіпоксична активність.

Дипломна робота викладена на 45 сторінках, містить 9 таблиць, 13 рисунків. Використано 49 літературних джерел.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	4
 <b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	 6
<b>1.1.</b> Добування, застосування, біологічні та комплексоутворюючі властивості лимонної кислоти.....	6
<b>1.2.</b> Вплив сполук германію, мангану, купруму та цинку на організм.....	12
<b>1.3.</b> Гіпоксія замкнутого простору: види, причини, лікування	17
 <b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b>	
<b>2.1.</b> Вихідні речовини та їх характеристика.....	20
<b>2.2.</b> Методика проведення експерименту.....	20
<b>2.2.1.</b> <i>Методики синтезу координаційних сполук</i> .....	20
<b>2.2.2.</b> <i>Фізико-хімічні методи дослідження</i> .....	22
<b>2.3.</b> Результати та їх обговорення .....	24
<b>2.3.1.</b> <i>Склад, термогравіметричне та ІЧ-спектроскопічне дослідження біс(цитрато)германатів</i> .....	24
<b>2.3.2.</b> <i>Кристалічна структура купрум(II) біс(цитрато)германату(IV)</i> .....	28
<b>2.3.3.</b> <i>Визначення гострої токсичності біс(цитрато)германатів(IV)</i> .....	29
<b>2.3.4.</b> <i>Антигіпоксична дія манган(II) біс(цитрато)германату(IV)</i> .....	34
 <b>ВИСНОВКИ</b> .....	 40
 <b>ЛІТЕРАТУРА</b> .....	 41

## ВСТУП

Першочерговими задачами сьогодення в Україні є підвищення безпеки, покращення соціально-економічного стану країни, а також здоров'я людини. Однією з найважливіших є проблема виживаності потерпілих, які опинились у замкнутому просторі, в тому числі в наземних та підземних приміщеннях закритого типу при нестачі кисню (командні пункти військових частин, штаби, укриття цивільної оборони, сховища різного типу).

Сьогодні ця проблема вирішується в основному з використанням технічних засобів індивідуального захисту. Однак, їх застосування обмежено через громіздкість, велику вартість, складність експлуатації. Найбільш ефективною підтримкою життєздатності потерпілих у замкнутому просторі на необхідному рівні вважається застосування фармакологічних засобів. Саме тому є актуальним створення речовин та матеріалів нового покоління з антигіпоксичними властивостями та низькою токсичністю.

Серед сучасних методів створення нових лікарських препаратів чільне місце належить прицільному синтезу нових сполук із попередньо прогнозованою біологічною активністю. Одним із можливих шляхів такого синтезу є створення нової сполуки на основі координації біологічно активних лігандів до метал-іону.

Сукупність біоефектів вихідних компонентів у складі координаційних сполук сприяє зменшенню токсичності та збільшенню біологічної активності іона металу порівняно з його неорганічною сіллю [1, 2]. Найбільш перспективними з переліку комплексів є координаційні сполуки германію(IV), що володіють широким спектром біологічної активності [3-9].

*Мета роботи:* синтез та дослідження різнометальних комплексів германію(IV) та мангану(II), купруму(II), цинку(II) з лимонною кислотою, визначення їх токсичності та антигіпоксичної активності.

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

- розробити оптимальні методики синтезу і виділити в твердому стані біс(цитарто)германати;
- визначити склад синтезованих комплексів, їхню термічну стійкість;
- встановити спосіб координації ліганду та будову координаційних сполук сукупністю методів ІЧ-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу;
- визначити токсичність вказаних сполук;
- встановити здатність найбільш перспективного комплексу до корекції порушень, що розвиваються в головному мозку при нестачі кисню.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальні методики синтезу трьох різнометальних біс(цитарто)германатів, виділено сполуки у твердому стані, встановлено формули:  
 $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (**1**) - манган(II) біс(цитрато)германат(IV);  
 $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**2**) - купрум(II) біс(цитрато)германат(IV);  
 $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (**3**) - цинк біс(цитрато)германат(IV).  
 де  $\text{H}_4\text{Cit}$  – лимонна кислота.
2. Порівняльним аналізом ІЧ-спектрів нових комплексів і вихідної кислоти отримана інформація про будову координаційної сфери германію та 3d-металів, а також спосіб координації лігандів. Визначено термічну стійкість і гідратний склад синтезованих речовин.
3. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено, що структурними одиницями кристалу **2** є комплексні аніони  $[\text{Ge}(\text{HCit})_2]^{2-}$ , катіони  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  та кристалізаційні молекули води; в комплексному аніоні атом Ge координований по вершинах викривленого октаедру трьома парами атомів кисню трьох сортів від двох тридентатно біс(хелатних) лігандів  $\text{HCit}^{3-}$ .
4. В результаті дослідження гострої токсичності встановлено, що сполуку **1** можна розглядати як малонебезпечну речовину (IV клас небезпеки), а сполуки **2** і **3** є помірно токсичними (III клас небезпеки за класифікацією К.К. Сидорова). Найменш токсичним є манган(II) біс(цитрато)германат(IV), для якого середньосмертельна доза  $\text{LD}_{50}$  складає  $582,53 \pm 42,42$  мг/кг (щури) та  $566,00 \pm 45,00$  мг/кг (миші).
5. Показано, що за величиною коефіцієнту протигіпоксичного захисту ( $K_3=1,33$ ) манган(II) біс(цитрато)германат(IV) володіє більш вираженою антигіпоксичною активністю, що перевершує препарат порівняння армадін ( $K_3 = 1,12$ ).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Акбаров А. Б. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биоконплексов / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов, М. Н. Исламов // Журнал неорганической химии. – 1993. – Т.38, №2. – С. 312-327.
2. Улахович Н. А. Комплексы металлов в живых организмах / Н. А. Улахович // Химия, биохимия. – 1997. – №8. – С.26-31.
3. Менчиков Л.Г. Биологическая активность органических соединений германия (обзор) / Л.Г. Менчиков, М.А. Игнатенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. №11. – С. 3-6.
4. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов. – Рига: Зинатне, 1990. – 191 с.
5. Goodman S. Organic Germanium – Powerful Healer / S. Goodman // J. Comp. Med. – 1987. – №4. – P. 34-52.
6. Токсикометричні дослідження нового антигіпоксанту ОК-5 на основі координаційної сполуки германію з біолігандами / А.О. Шутка, Д.С. Кравец, І.Й. Сейфулліна, О.Е. Марцинко, О.Г. Песарогло // Токсикологія лікарських препаратів – 2010. – № 2-3. – С. 50-53.
7. 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. 6-17.
8. Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення / В.Д. Лук'янчук, І.Й. Сейфулліна, Д.Ф. Літвиненко, О.Е. Марцинко / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 1(47). – С. 3-13.
9. Марцинко О.Е. Дизайн і синтез молекулярних комплексів та комплексонатів германію(IV) з широким спектром фармакологічної дії / О.Е. Марцинко, І.Й. Сейфулліна. Одеса : «ОНУ імені І.І. Мечникова», 2018. – 144 с.

10. Смирнов В.А. Пищевые кислоты (лимонная, молочная, винная) / В.А. Смирнов. М. : Легкая и пищевая пром-сть, 1983, 264 с.
11. Кулев Д.Х. Биосинтез и выделение лимонной кислоты и амилолитических ферментов / Д.Х. Кулев. Издавництво: ДеЛи, 2008. 128 с.
12. Краткая химическая энциклопедия: в 5 т. – Москва: Советская энциклопедия, 1961. – 155 с.
13. Біохімія / Кучеренко М.Є., Бабенюк Ю.Д., Васильєв О.М. та ін. – Київ: ВГЦ „Київський університет”, 2002. – 480 с.
14. Гамерман А.Ф. Лекарственные растения / А.Ф. Гамерман, Г.Н. Кадаев, А.А. Яценко. – Москва : Высшая школа, 1990. – 428 с.
15. Георгиевский В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комисаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск : Наука, 1990. – 333 с.
16. Синтез, структура и перспективы применения новых координационных соединений германия (IV) с гидроксокарбоновыми кислотами / И.И. Сейфуллина, Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева [и др.] // Укр. хим. журнал. – 2009. – Т. 75, № 1. – С. 3-9.
17. Бисцитратогерманатные комплексы с органическими катионами. Кристаллическая структура  $(\text{HNic})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  / И. И. Сейфуллина, А. Г. Песарогло, Е. Э. Марцинко [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2006. – Т. 51, №12. – С. 2010-2017.
18. 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, Е. Э. Марцинко [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 550-555.
19. The Coordination Polymer Triaquabarium- $\mu$ -bis(citrato)germanate Trihydrate: Synthesis, Properties, Molecular and Crystal Structure of  $\{[\text{Ge}(\mu\text{-HCit})_2\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$  / A.G. Pesaroglo, E.E. Martsinko, I.I. Seifullina [et al.] // Russian J. of Inorg. Chem. – 2010. – Vol. 55, No.9. – P. 1366-1372.



20. Бис(цитрато)германаты двухвалентных 3d-металлов (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Кристаллическая и молекулярная структура  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  / Е. Э. Марцинко, А. Г. Песарогло, Сейфуллина И. И. и др. // Журн. неорганической химии. – 2011. – Т. 56, № 8. – С. 1247-1253.
21. Effects of 2-carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as an immunological modifier of post-surgical immunosuppression in dogs / Y. Nakada, T. Kosaka, M. Kuwabara [et al.] // J. Vet. Med. Sci 1993. – Vol.55, №5. – P.795-799.
22. Effect of germanium-132 on galactose cataracts and glycation in rats / N. Unakar, M. Johnson, J. Tsui [et al.] // Exp. Eye Res. – 1995. – Vol.6, № 2. P.155-164.
23. DNA binding specificity and cytotoxicity of novel antitumor agent Ge132 derivatives/ G. Shangguan, F. Xing, X. Qu, J. Mao, D. Zhao, X. Zhao, J. Ren// Bioorg Med Chem Lett. –2005. –Vol.15, №12. –P.2962-2965.
24. J.K. Aronson. In: Side Effects of Drugs Annual /J.K. Aronson (ed.) // Elsevier. –2008. – Vol. 30. – P. 209-222.
25. Hirayama B.C. Propagermanium: a nonspecific immune modulator for chronic hepatitis / B.C. Hirayama, H. Suzuki, M. Ito, [et al.]// J. Gastroenterol. – 2000. –Vol. 30, № 6, – P. 525-532.
26. Wakabayashi Y. Effect of germanium-132 on low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi hypercholesterolemic rabbits / Y. Wakabayashi // Biosci Biotechnol Biochem. –2001. – Vol. 65, № 8. – P.1893-1896.
27. Prevention of trabecular bone loss in the mandible of ovariectomized rats / G. Jiang, H. Matsumoto, J. Yamane, N. Kuboyama, Y. Akimoto, A. Fujii // J. Oral Sci. –2004. –Vol.46, № 2. – P.75-85.
28. Synthesis and evaluation of novel organogermanium sesquioxides as antitumor agents / C.L. Zhang, T.H. Li, S.H. Niu, R.F. Wang, Z.L. Fu, F.Q. Guo, M. Yang // Bioinorganic Chem. Applicat. –2009. Article ID 908625.
29. Zhou Z., Deng Y., Wan H. Structural diversities of cobalt(II) coordination

- polymers with citric acid // American Chem. Soc. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 1109-1117.
30. In: Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine / E. Lukevics, L. Ignatovich, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.) // J. Wiley, Chichester, England. –2005. –Vol. 15. – P. 279-295.
31. Synthesis, molecular structure and biological activity of Bromobenzylgermatranes /E. Lukevics, L. Ignatovich, T. Shul'ga, [et al.] // Journal of Organometallic Chemistry. – 2002. –Vol. 659. – P. 165-171.
32. Ye L. Synthesis and biological activity of 3-(2, 8, 9-trioxa-aza-1-germatricyclo[3.3.3.0]undecane-1-yl)-hydroxycinnamic acids / L. Ye, W. Zhang // Medicinal Chemistry. –2007. –Vol. 3, №5. –P. 466-468.
33. Synthesis and biological activity of 3-(2, 8, 9-trioxa-aza-1-germatricyclo [3. 3. 3. 0] undecane-1-yl)-caffeic acid / L. Ye, Y. Luo, X. Peng, Y. Zhou, X. Ou // Med Chem. –2009 –Vol. 5, №4. – P. 382-384.
34. A novel organogermanium protected atopic dermatitis induced by oxazolone /, M. Li, J.A. Seo, K.M. Lim, S.W. Ham //Bioorg Med Chem Lett. –2010. –Vol. 20, №14. – P. 4032-4034.
35. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : Мир, 2004. – 216 с.
36. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков, М. Г. Скальная, О. А. Громова. – М. : КМК, 2000. – 537 с.
37. Біоактивність неорганічних сполук / Є. Я. Левітін, І. О. Ведерникова, А. О. Коваль, О. С. Криськів. — Х. : НФаУ, 2017. – 83 с.
38. 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.
39. 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.

40. Шабанов П.Д. Метаболические корректоры гипоксии / П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина, В.Е. Новиков, В.Н. Цыган - СПб.: Информ-Новигатор, 2010. - 912 с.
41. Стешенко М. М. Вплив армадіну на прооксидантно – антиоксидантний гомеостаз та процеси перекисного фосфорилювання в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / Стешенко М. М., Гончар О.О., Носарь В.І. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010.– № 4.– С. 64 – 69.
42. Sheldrick G. M. SADABS, Program for Scaling and Correction of Area Detector Data / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
43. Sheldrick G. M. SHELXS-97. Program for the Solution of Crystal Structure / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
44. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / [пер. с англ. В. М. Акимова и др.]. – Москва: ИЛ, 1963. – 590 с.
45. Григорьев А.И. Введение в колебательную спектроскопию неорганических соединений / А.И. Григорьев. – Москва: Наука, 1977. – 85с.
46. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / [пер. с англ. Л. В. Христенко]. – Москва: Мир, 1991. – С.439-505.
47. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В.Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. – 1998. – №1. – С. 28-32.
48. Гостра токсичність нової координаційної сполуки – германієвої солі дифосфонової кислоти з цинком / Г.П. Пантіонова, П.Б. Антоненко, В.В. Годован, І.Й. Сейфулліна // Одеський медичний журнал. – 2016. – №6(158). – С. 42-47.
49. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых пром. хим. веществ. – М., 1973.– Вып. 13.– С. 47–60.