

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

## Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: **«Синтез, характеристика та гепатопротекторна дія  
гомо- та гегерометалічних комплексів германію(IV) з  
1-гідроксіетилідендифосфоною кислотою»**

«Synthesis, characteristic and hepatoprotective action of homo- and heterometallic complexes of germanium(IV) with 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid»

Виконала: студентка заочної форми навчання  
спеціальності 102 Хімія

**Шкварук Лілія**

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

Рецензент: к.х.н., доц. Менчук В.В.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ грудня 2018 р.

Завідувач кафедри

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

Захищено на засіданні ДЕК № \_\_\_\_\_

протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2018 р.

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

Голова ДЕК

\_\_\_\_\_ к.х.н., доц. Чеботарьов О.М.  
(підпис)

Одеса – 2018

## 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 – розробка методик синтезу, встановлення складу і будови гомо- та гетерометалічних 1-гідроксietилідендифосфонатогермананів з нікотиною кислотою, нікотинамідом, Co(II), Ni(II), Cu(II) та дослідження їх гепатопротекторної активності.

В роботі підібрано оптимальні умови одержання, встановлено склад та будову комплексів германію(IV) з 1-гідроксietилідендифосфоною кислотою (H<sub>4</sub>hedp) (HL)<sub>6</sub>[Ge(μ-OH)(μ-hedp)]<sub>6</sub>·12H<sub>2</sub>O, де L = Nic – нікотинова кислота (**1**), Nad – нікотинамід (**2**), M<sub>4</sub>[Ge<sub>6</sub>(μ-OH)<sub>4</sub>(μ-O)<sub>2</sub>(μ-hedp)<sub>6</sub>]·nH<sub>2</sub>O, де M =Co, n=52 (**3**); Ni, n=48 (**4**); Cu, n=40 (**5**);

Встановлено, що комплекс **1** на тлі галактозамінового гепатиту має значно виразніший гепатопротекторний ефект порівняно з референс-препаратом «гептрал», а профілактично-лікувальне введення сполуки **3** забезпечувало 100% виживаність щурів при гострому токсичному гепатиті та відновлення морфогістохімічних порушень у 1,5-2 рази швидше порівняно з препаратом «ессенціале».

Можлива галузь застосування: субстанції гепатопротекторних засобів.

Ключові слова: германій, 1-гідроксietилідендифосфонова кислота, координаційні сполуки, біологічна активність.

Дипломна робота викладена на 55 сторінках, містить 7 таблиць, 17 рисунків. Використано 52 літературних джерела.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	4
 <b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	 6
<b>1.1.</b> 1-Гідроксіетилідендифосфонова кислота, її будова комплексоутворююча здатність.....	6
<b>1.2.</b> Характеристика ніотинової кислоти та нікотинаміду як біолігандів.....	11
<b>1.3.</b> Комплекси германію(IV) з 1-гідроксіетилідендифосфоною кислотою.....	17
 <b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b>	 24
<b>2.1.</b> Вихідні речовини та їх характеристика.....	24
<b>2.2.</b> Методика проведення експерименту.....	25
<b>2.2.1.</b> <i>Методики синтезу координаційних сполук</i> .....	25
<b>2.2.2.</b> <i>Фізико-хімічні методи дослідження</i> .....	27
<b>2.3.</b> Результати та їх обговорення .....	28
<b>2.3.1.</b> <i>Склад та будова 1-гідроксіетилідендифосфонато-     германатів ніотинової кислоти та нікотинаміду</i> .....	28
<b>2.3.2.</b> <i>Гетерометалічні комплекси Ge(IV)-Co(II), Ni(II), Cu(II)     з 1-гідроксіетилідендифосфоною кислотою</i> .....	34
<b>2.3.3.</b> <i>Гепаторотекторна дія комплексів германію(IV) на     основі 1-гідроксіетилідендифосфоною кислоти</i> .....	41
 <b>ВИСНОВКИ</b> .....	 48
 <b>ЛІТЕРАТУРА</b> .....	 50

## ВСТУП

Результати координаційної хімії істотно впливають на рішення як фундаментальних, так і практичних проблем суспільства. Різні комплексні сполуки використовуються як препарати і матеріали в медицині, біотехнології, сільському господарстві, тощо.

Сполуки германію мають широкий спектр біологічної активності по відношенню до різноманітних живим організмів (від вищих до нижчих) при малій їх токсичності. Підвищений вміст германію в багатьох корисних рослинах, в тому числі і тих, які вживаються в їжу або використовуються як лікарську сировину: соєві боби, томати, часник, чай, алое, женьшень, дозволяють вважати його самостійним біомікроелементом [1-3].

Найбільш перспективними є координаційні сполуки германію з 1-гідроксіетилідендифосфоновою кислотою  $H_4hedp$  [4-9]. 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. Вивчення таких сполук доцільно проводити в двох основних напрямках: з одного боку – дослідження їх здатності зв'язувати іони життєво важливих металів, з іншого – визначення їх біологічної активності і з'ясування можливості лікувального застосування.

*Мета роботи* – розробка методик синтезу, встановлення складу і будови гомо- та гетерометалічних 1-гідроксіетилідендифосфонатогермананів з ніотиною кислотою, нікотинамідом,  $Co(II)$ ,  $Ni(II)$ ,  $Cu(II)$ , та дослідження їх гепатопротекторної активності.

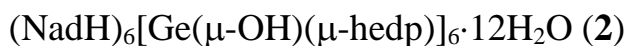
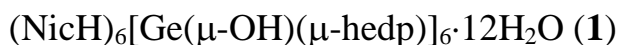
Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- встановити оптимальні умови утворення комплексів германію(IV) з 1-гідроксіетилідендифосфоновою кислотою та вторинними лігандами - ніотиною кислотою та нікотинамідом;

- розробити методики синтезу гетероядерних 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманів Co(II), Ni(II), Cu(II);
- визначити склад та будову синтезованих сполук сукупністю фізичних та хімічних методів дослідження (елементний аналіз, термогравіметрія, ІЧ- та ДВ-спектроскопії, рентгенофазовий та рентгеноструктурний аналізи);
- дослідити гепатозахисну дію ряду синтезованих сполук.

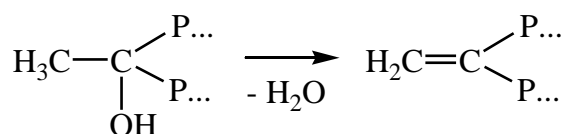
## ВИСНОВКИ

1. Виявлено оптимальні умови синтезу 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів, визначено їх склад та будову, встановлено молекулярні формули:



$\text{M}_4[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_4(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-hedp})_6] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , где  $\text{M} = \text{Co}$ ,  $n=52$  (3);  $\text{Ni}$ ,  $n=48$  (4);  $\text{Cu}$ ,  $n=40$  (5).

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



3. Порівняльним аналізом ІЧ-спектрів комплексів та вихідної кислоти встановлено, що у складі комплексів є наявними тільки повністю депротоновані фосфонові групи, а також зв'язки  $\text{Ge-O}_{\text{фосф}}$  та  $\text{Ge-O-H}$ , тобто германій входить до складу цих комплексів в гідролізованій формі.
4. Доведено, що в усіх 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатах присутній циклічний гексаядерний германієвий аніон, в якому в якості містків виступають аніони ліганду  $\text{hedp}^{4-}$ , гідроксо- і оксогрупи. Комплекси побудовані за типом супрамолекулярних ансамблів.
5. В результаті дослідження гепатозахисної дії сполук, встановлено, що координаційна сполука германію(IV) з 1-гідроксіетилідендифосфоновою та ніотиною кислотами **1** на тлі галактозамінового гепатиту виявила значно виразніший гепатопротекторний ефект порівняно з референс-препаратом «гептрал» та запропонована як ефективний низькотоксичний засіб для комплексної терапії захворювань печінки.

6. Виявлено гепатозахисний ефект сполуки германію(IV) купрумом з 1-гідроксіетилідендифосфоною та **5** на фоні гострого токсичного гепатиту, його профілактично-лікувальне введення забезпечувало 100% виживаність щурів та відновлення морфогістохімічних порушень у 1,5-2 рази швидше порівняно з препаратом «ессенціале».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Биологическая активность соединений германия / Э.Я. Лукевиц, Т.К. Гар, Л.М. Игнатович, В.Ф. Миронов. – Рига.: Зинатие, 1990. – 191 с.
2. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков, М.Г. Скальная, О.А. Громова. – М.: КМК, 2000. – 537 с.
3. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Мир, 2004. – 216 с.
4. Дятлова Н. М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н. М. Дятлова, В. Я. Темкина, К. И. Попов. – Москва : Химия, 1988. – 544 с.
5. 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.
6. Chemical control of biological activity and biodistribution of metal compounds: drug design of metal complexes with biological activity and target-specific biodistribution / Н. Saji, К, Ogawa, Y. Kitamura [et al.] // Biomed Res Trace Elements. – 2007. Vol. 18, №3. – P. 255-263.
7.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP and  $^{186}\text{Re}$ -HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals / A.L. Ketring // Nuclear medicine and biology. – 1987. Vol.14, №3. – P. 223-232.
8. Rhenium-186 Hydroxyethylidene Diphosphonate for the Treatment of Painful Osseous Metastases / Н. R. Maxon, S. R. Thomas, L. E. Schroder [et al.] // Seminars in Nuclear Medicine. –1992. Vol. 22, №1. – P. 33-40.
9. Comparative analysis of pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceuticals based on the monopotassium salt of 1-hydroxyethylidenediphosphonic acid labeled by  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and  $^{188}\text{Re}$  / V. K. Shiryayeva, V. M. Petriev, A. A. Bryukhanova [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2011. Vol. 45, № 6. – P. 333-340.
10. Ammonium dihydrogen (1-ammoniopentane-1,1-diyl)diphosphonate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // Acta Cryst. – 2009. – Vol. E65. – P. o1961.



11. Oxonium ammonio(cyclopropyl)methylenebis(hydrogenphosphonate) monohydrate / A. Dudko, V. Bon [et al.] / *Acta Cryst.* – 2008. – V. E64. – P. o2344.
12. 1-Ammonio-1-phosphonopentane-1-phosphonic acid / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova, V. Pekhnyo // *Acta Cryst.* – 2008. – V. E64. – P. o2436.
13. Ammonium 1-ammonioethane-1,1-diylbis(hydrogenphosphonate) dihydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] / *Acta Cryst.* – 2008. – V. E64. – P. o2340.
14. Tetraaquabis[(1-ammonio-1-phosphonoethyl)phosphonato]zinc(II) tetrahydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2009. – V. E65. – P. m459.
15. Bis[(1-ammonioethane-1,1-diyl)diphosphonato- $\kappa^2$ O,O']diaquanickel(II) nonahydrate / A. Dudko, V. Bon [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – V. E66. – P. m591.
16. Bis(1-ammonioethane-1,1-diyl)diphosphonato- $\kappa^2$ O,O')diaquacobalt(II) nonahydrate / A. Dudko, V. Bon [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – V. E66. – P. m537-m538.
17. {[1-(2-Aminoethylamino)-1-methylethyl]phosphonato- $\kappa^3$ N,N',O}chloridopalladium(II) monohydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – V. E66. – P. m182
18. Oxonium (dihydrogen 1-aminoethane-1,1-diyl)diphosphonato- $\kappa^2$ N,O)[hydrogen (1-amino-1-phosphonoethyl)phosphonato- $\kappa^2$ N,O]palladium(II) trihydrate / A. Dudko, V. Bon, A. Kozachkova [et al.] // *Acta Cryst.* – 2010. – Vol. E66. – P. m170-m171.
19. Взаимодействие анионов  $\text{WO}_4^{2-}$  и  $\text{MoO}_4^{2-}$  с 1-оксиэтилидендифосфоновой кислотой по данным спектроскопии ЯМР  $^{31}\text{P}$  и рентгеноструктурного анализа. Кристаллическая структура  $\text{Na}_8[\text{W}_6\text{O}_{17}(\text{L})_2]\cdot 26\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Na}_6\text{W}_7\text{O}_{24}\cdot 14\text{H}_2\text{O}$  / Е. О. Толкачева, В. С. Сергиенко, А. Б. Илюхин [и др.] // *Журн. неорган. химии.* – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 752-764.
20. Попова Т.В. Оксиэтилидендифосфонаты и нитрилтриметиленфосфонаты хрома (III) / Т. В. Попова // *Коорд. химия.* – 1999. – Т. 25, № 3. – С. 198-202.

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. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Hydrothermal synthesis, structures, and luminescent properties of four new zinc(II) diphosphonate hybrids with mixed ligands / Wei-Nan Wang, Zhen-Gang Sun, Yan-Yu Zhu // 2011

29. Трофимов В.А. Гетероциклические соединения / В. А. Трофимов. – Нижний Тагил: Нижнетагильская государственная социально-педагогическая академия, 2006. – 80 с.
30. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
31. Молекулярные комплексы тетрахлорида германия с никотиновой кислотой, никотиномидом, изониазидом и их фармакологическое действие / И.И. Сейфуллина, Е.Э. Марцинко, Н.М. Христова, Е.А. Чебаненко // Вісник ОНУ. Хімія. - 2016. - Т.21, №2(58). - С. 18-28.
32. Баталова Т. П. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность комплексонатов германия (IV): дис. ... кандидата хим. наук : 02.00.01 / Баталова Татьяна Павловна. – Одесса, 1991. – 162 с.
33. 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.
34. 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.
35. Bis(1,10-phenanthroline) lithium perchlorate / S. Nishigaki, H. Yoshioka, K. Nakatsu // Acta Crystallogr., Sect.- 1978, 34.- P. 875–879.
36. Stepwise Deconstruction of a Water Framework Templated by a Nanoporous Organic–Inorganic Hybrid Host // Chem. Eur. J.- 2010, №16.- P. 7741 – 7749.
37. 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.

38. Пат. 45070 Україна, МПК: C01G17/00. 2-Оксо-1-пірролідинілацетамідій 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.
39. Пат. № 19965 України, (19)UA, (51) МПК (2006), А61К 31/19 (2006.01). Магнійоксіетилідендифосфонатогерманат, який характеризується вазодилататорною дією / Годован В.В., Кресюн В.Й., Сейфулліна І.Й. - Опубл. бюл. №1. 15.01.2007.
40. 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. - Опубл. бюл. №2. 15.02.2007.
41. Годован В.В. Порівняльна фармакологічна активність нових біологічно активних речовин – похідних дифосфонових кислот / В.В. Годован, В.Й. Кресюн, І.Й. Сейфулліна // Інтегративна антропологія. – 2007. - №2(10). – С. 13-17.
42. Кресюн В.Й. Вплив похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів на фосфоліпідний склад мембран при токсичному ураженні печінки / В.Й. Кресюн, В.В. Годован, І.Й. Сейфуліна // Журнал АМН України. – 2008. – Т.14, №1. – С.63-71.
43. Sheldrick G. M. SADABS, Program for Scaling and Correction of Area Detector Data / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
44. Sheldrick G. M. SHELXS-97. Program for the Solution of Crystal Structure / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
45. Sheldrick G. M. SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
46. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / [пер. с англ. В. М. Акимова и др.]. – М.: ИЛ, 1963. – 590 с.

47. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / [пер. с англ. Л. В. Христенко]. – М.: Мир, 1991. – 536 с.
48. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / [пер. с англ. Н. Б. Куплетской]. – М.: Мир, 1965. – 51 с.
49. Ливер Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений / [пер. с англ.]. – Москва: Мир, 1987. – Т. 2. – 443 с.
50. Толкачев С. С. Таблицы межплоскостных расстояний / С. С. Толкачев. – Ленинград: Химия, 1968. – 132 с.
51. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита / Я.И. Гонский, М.М. Корда, И.Н. Клищ, Л.С. Фира // Клиническая фармация и акспериментальная терапия. – 1996. – № 2. – С. 43- 45.
52. Ушкалова Е.А. Проблемы применения гепатопротекторов / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2004. – № 4. – С. 45-55.