

УДК 541.49+548.736

О.Е.Марцинко

## СИНТЕЗ, СТРУКТУРА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГОМО- І ГЕТЕРОМЕТАЛІЧНИХ 1-ГІДРОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ

На основі масиву експериментальних даних розроблено оптимальні методики синтезу та способи виділення з водних розчинів гомо- і гетерометалічних 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів. Розглянуто особливості їх будови, визначено спектральні властивості та термічну стійкість. Проаналізовано перспективи застосування даних сполук в якості церебро- та гепатопротекторів, детоксикантів, ефекторів ферментів, кардіотропних, протиаритмічних та імуномодельючих засобів.

*ВСТУП.* 1-Гідроксіетилідендифосфонова (у медичній літературі — етідренова) кислота  $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{PO}_3\text{H}_2$  ( $\text{H}_4\text{Oedph}$ ) завдяки специфічній стереохімії і взаємному впливу фосфонових фрагментів здатна утворювати з іонами *s*-, *p*-, *d*- і *f*-елементів не тільки мономірні комплекси, а й координаційні ді-, оліго- і полімери [1—3]. У порівнянні з іншими фосфоновими комплексами, з  $\text{H}_4\text{Oedph}$  на теперішній час різними методами отримано і структурно досліджено досить велику кількість координаційних сполук різних металів [1—11].

Встановлено, що приблизно в половині вивчених комплексів замикається від двох до чотирьох п'яти- або шестичленних хелатних циклів, у інших — по одному шестичленному металоциклу, і тільки в одному випадку не замикається жодного хелатного циклу [3]. У переважній більшості сполук атоми металу координовані атомами *O*(*P*) фосфонатних груп, зафіксовано лише кілька випадків участі в координації з металом основного центру:  $\alpha$ -гідроксигрупа зв'язана з комплексоутворювачем в  $\text{K}_4\text{Na}_2[\text{Cu}(\text{Oedph})_2] \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  і  $[\text{Cu}_3(\text{HOedph})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в протонованій, а в оксокомплексах *Mo*(*VI*) і *W*(*VI*) — в депротонованій формі [6]. Через таку координаційно-хімічну поведінку 1-гідроксіетилідендифосфонова кислота віднесена до “окремої групи фосфоровмісних комплексонів” [2] і представляє інтерес для подальшого дослідження. Протягом останніх десятиліть у науковій літературі активно обговорюється ефективність використання  $\text{H}_4\text{Oedph}$  та її сполук у медицині [12, 13].

Дослідження комплексоутворення чотиривалентного германію з 1-гідроксіетилідендифосфоною кислотою в порівнянні з іншими мета-

лами було розпочато набагато пізніше, в кінці 1980-х років, на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського державного університету ім. І.І. Мечникова. Спектрофотометрично [14, 15] доведено, що в системі  $\text{GeO}_2-\text{H}_4\text{Oedph}-\text{H}_2\text{O}$  при рН 2 в розчині існує комплекс з мольним співвідношенням *Ge*:ліганд = 1:1, який має кислотний характер. Через високу розчинність зазначеної комплексної кислоти надалі актуальними стали питання, пов'язані з виділенням її з розчину. В цьому напрямку нами досягнуті значні успіхи [16—20].

Мета даної роботи — на основі масиву експериментальних даних розробити оптимальні методики синтезу та способи виділення з водних розчинів гомо- і гетерометалічних 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів, проаналізувати їх будову та властивості, визначити перспективні галузі застосування. Цілком очікувано, що об'єднання в одній молекулі комплексоутворювача — германія, відомого своєю унікальною біологічною активністю [21], і  $\text{H}_4\text{Oedph}$ , а також іншого біометалу чи органічної біомолекули дозволяє створити на їх основі субстанції для лікарських препаратів.

*ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.* У якості вихідних речовин для синтезу використані реактиви фірм Sigma-Aldrich і Merck (вміст основної речовини 99—99.5 %):  $\text{GeO}_2$ ,  $\text{GeCl}_4$ , 1-гідроксіетилідендифосфонова кислота ( $\text{H}_4\text{Oedph}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_8\text{O}_7\text{P}_2$ ), нікотинова кислота (*Nic*,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}$ ), амід нікотинової кислоти (*Nad*,  $\text{C}_6\text{H}_6\text{ON}_2$ ), гідразид ізонікотинової кислоти (*Ind*,  $\text{C}_6\text{H}_7\text{ON}_3$ ), імідазол (*Im*,  $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ ), цитозин (*Ctz*,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_3$ ), 2-оксо-1-піролідінілацетамід (пірацетам, *Pat*,  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ ), *N,N*-дифенілгуанідин (*Dphg*,  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$ ),

солі  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{SrCO}_3$ ,  $\text{BaCO}_3$ ,  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Для розробки методик отримання комплексних сполук, що забезпечують максимальний вихід і чистоту цільового продукту, варіювали концентрацію розчину  $\text{H}_4\text{Oedph}$  (0.04–0.05 моль/л), температуру синтезу (20–90 °С), рН середовища (2–5), вихідні речовини ( $\text{GeO}_2$  або  $\text{GeCl}_4$ ), мольне співвідношення вихідних компонентів та висоложуючий розчинник. В результаті запропоновано ряд оптимальних методик. Нижче наведено схему синтезу 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів в різних умовах.

Водний розчин комплексної кислоти (робочий розчин), який використовували при подальших синтезах, одержували наступним чином: до гарячого (90 °С) водного розчину  $\text{H}_4\text{Oedph}$  (2.06 г, 0.01 моль) у 200 мл води додавали еквімолярну кількість  $\text{GeO}_2$  (1.046 г), отриманий прозорий розчин продовжували нагрівати та повільно випаровували розчинник на протязі 2 год до загального об'єму 20 мл.

При синтезі онієвих сполук до 20 мл робочого розчину, що містить 0.01 моль комплексної кислоти, додавали наважку 0.01 моль  $\text{Ni}$ ,  $\text{Na}$ ,  $\text{Ind}$ ,  $\text{Im}$ ,  $\text{Ctz}$ ,  $\text{Pam}$  і  $\text{Dphg}$ , розчини нагрівали на протязі 10 хв і охолоджували до кімнатної температури. Виділення комплексів I–VII здійснювали шляхом приливання до відповідних розчинів триразового надлишку 96 %-го етанолу. Осади відділяли на фільтрі Шотта, промивали водноспиртовою сумішшю, сушили до постійної маси при 20–25 °С в ексікаторі над  $\text{CaCl}_2$ . Вихід — 65–70 % від теоретичного.

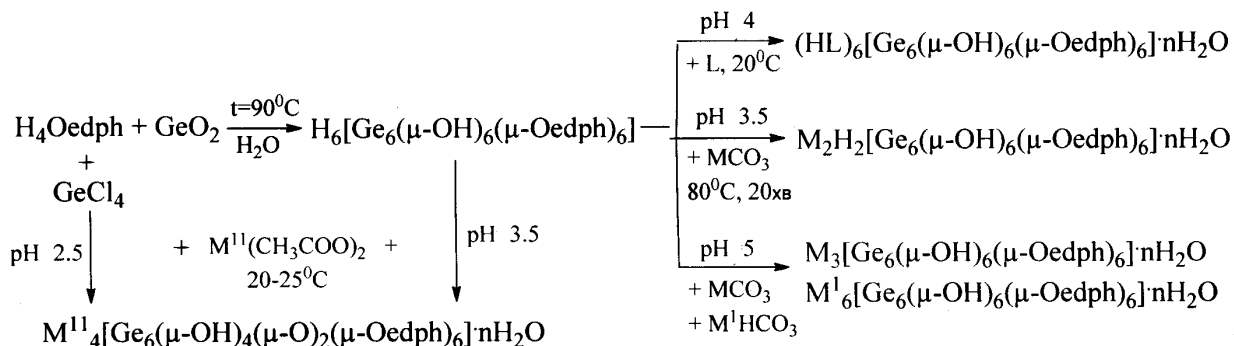
Для вирощування придатних для РСА кри-

сталів онієвих сполук, зокрема комплексу  $(\text{HNic})_6[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (I), найбільш ефективним виявився метод пошарового висоловання: до розчину комплексу через добу після приготування додавали 2–3 краплі 96 %-го етанолу, витримували кілька годин; процедуру повторювали до утворення кристалів.

Кислі 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманати магнію, кальцію, стронцію та барію одержували додаванням до робочого розчину (0.01 моль комплексної кислоти) 0.0033 моль сухих карбонатів відповідних металів (до рН 3.5) і нагрівали протягом 20 хв. Після охолодження реакційні суміші двічі фільтрували через паперові фільтри. В результаті приливання до отриманих розчинів дворазового надлишку 96 %-го етилового спирту випадали білі осади комплексів VIII–XI. Вихід продуктів — 60–75 %.

Кристали комплексу  $\text{Mg}_2\text{H}_2[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 40\text{H}_2\text{O}$  (VIII) вирощували методом повільної дифузії пари висоложуючого розчинника. Для цього водний розчин комплексу в бюксі об'ємом 10 мл поміщали в бюкс більшого розміру об'ємом 50 мл, на третину наповнений 96 %-м етанолом, і щільно закривали. Поступово відбувався перехід молекул обох розчинників у газову фазу, яка знаходилась у рівновазі з обома рідкими фазами, а з плином часу (через 3–4 доби) концентрація етанолу в розчині комплексу збільшувалась і починалась кристалізація.

Середні 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманати XII–XVII отримували нейтралізацією (до рН 5) робочого розчину поступовим додаванням наважок  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{SrCO}_3$ ,  $\text{BaCO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  при кімнатній температурі і подальшим нагріванням протягом 20 хв. Розчи-



$\text{L}=\text{Ni}$ ,  $\text{Na}$ ,  $\text{Ind}$ ,  $\text{Im}$ ,  $\text{Ctz}$ ,  $\text{Pam}$ ,  $\text{Dphg}$ ;  $\text{M}=\text{Mg}$ ,  $\text{Ca}$ ,  $\text{Sr}$ ,  $\text{Ba}$ ;  $\text{M}^1=\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ;  $\text{M}^{11}=\text{Co}$ ,  $\text{Ni}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Zn}$ .

ни фільтрували. Білі осади 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів магнію (XII), кальцію (XIII), стронцію (XIV), барію (XV), натрію (XVI) та калію (XVII) випадали з фільтратів після приливання 40 мл ацетонітрилу, їх відділяли на фільтрі Шотта, промивали сумішшю води з ацетонітрилом (1:1) і висушували до постійної маси при 20–25 °С.

Кристали комплексу  $\text{Ba}_3[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 25\text{H}_2\text{O}$  (XV) одержували методом пошарового висолювання ацетонітрилом.

Синтез 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів 3d-металів XVIII–XXI проводили двома способами.

Спосіб 1. До робочого розчину, що містить 0.01 моль комплексної кислоти, додавали при кімнатній температурі розчини  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.0067 моль солі, 5 мл води) і перемішували без нагрівання.

Спосіб 2. До 60 мл 0.5М водного розчину  $\text{H}_4\text{Oedph}$  при температурі 90 °С додавали 0.03 моль (3.6 мл)  $\text{GeCl}_4$ , нагрівали 10 хв, охолоджували і доливали розчини (0.02 моль солі, 10 мл води) ацетатів відповідних металів (див. спосіб 1).

При виділенні комплексів з 3d-металами в якості висолуючого розчинника використовували крижану оцтову кислоту. Осади 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів кобальту (XVIII, рожевий), нікелю (XIX, зелений), купруму (XX, блакитний) та цинку (XXI, білий) випадали через 2–3 год після додавання оцтової кислоти, їх відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали 50 %-ю оцтовою кислотою (при синтезі за способом 2 — до негативної реакції на хлорид-іони).

Кристали комплексу  $\text{Zn}_4[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_4(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 38\text{H}_2\text{O}$  (XXI) вирощували методом повільної дифузії пари оцтової кислоти у водний розчин комплексу.

Для визначення складу і структури синтезованих сполук, способу координації лігандів і типів координаційних поліедрів металів у них використані елементний, рентгенофазовий та рентгеноструктурний аналізи; ІЧ-спектроскопія, спектроскопія дифузного відбиття; для дослідження терморозкладу комплексів — метод термогравиметрії.

Відповідно до літературних даних смуги поглинання фосфонової групи знаходяться в об-

ласті: 1030–1050 і 900–950  $\text{cm}^{-1}$  —  $\nu_{as}(\text{P}(\text{OH})_2)$  і  $\nu_s(\text{P}(\text{OH})_2)$ ; 1170–1200 і 1050–1090  $\text{cm}^{-1}$  —  $\nu_{as}(\text{PO}_2)$  і  $\nu_s(\text{PO}_2)$ ; 1080–1130 і 950–1000  $\text{cm}^{-1}$  —  $\nu_{as}(\text{PO}_3)$  і  $\nu_s(\text{PO}_3)$  [1, 22]. При описі ІЧ-спектрів I–XXI даним смугам було приділено основну увагу, тому що саме фосфонової групи відповідальні за координацію ліганду.

Так, в ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук виявлено смуги  $\nu(\text{OH}) \sim 3420$ ,  $\nu(\text{Ge-O}_{\text{фосф}}) \sim 590$ ,  $\delta(\text{GeOH}) \sim 820 \text{ cm}^{-1}$  і деформаційних коливань місткової OH-групи  $\sim 1010 \text{ cm}^{-1}$  [23], а також смуги в області 1090 і 980  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}(\text{PO}_3)$  і  $\nu_s(\text{PO}_3)$ ), що підтверджує наявність у молекулах повністю депротонованих груп  $\text{PO}_3^{2-}$ . Поряд з цим у спектрах кислот 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів s-металів (VIII–XI) спостерігали смуги коливань груп  $\text{PO}_3\text{H}^-$ :  $\nu_{as}(\text{PO}_2) \sim 1200$  і  $\nu_s(\text{PO}_2) = 1056 \text{ cm}^{-1}$ .

Суттєвою відмінністю ІЧ-спектрів різнометалічних комплексів VIII–XXI є присутність смуги деформаційних коливань координованих молекул води при 1640  $\text{cm}^{-1}$ , характерної для аквакомплексів металів [24].

Органічні молекули Nic, Nad, Ind, Im входять до складу відповідних онієвих сполук I–IV у N-протонованій по нітрогену гетероциклу формі, що підтверджується підвищенням в ІЧ-спектрах комплексів частот коливань  $\nu(\text{CN})$  гетероциклического кільця на 20–25  $\text{cm}^{-1}$  (1580, 1570, 1551, 1571  $\text{cm}^{-1}$  для Nic, Nad, Ind, Im та 1600, 1591, 1576, 1591  $\text{cm}^{-1}$  для I–IV). Смуги, відповідальні за деформаційні коливання аміногрупи  $\delta(\text{NH}_2) \sim 1645 \text{ cm}^{-1}$  у спектрах координаційних сполук II, III зберігаються, що виключає їх протонування.

У порівнянні з ІЧ-спектром цитозину, в спектрі комплексу V була виявлена нова смуга при 1618  $\text{cm}^{-1}$ , поява якої пов'язана з присутністю в його молекулі групи  $\text{NH}^+$ . Дані про те, що цитозин при рН  $\sim 3.5$ –4 існує в протонованій по нітрогену гетероциклу формі [25], дозволяє припустити її реалізацію і в онієвій сполуці V.

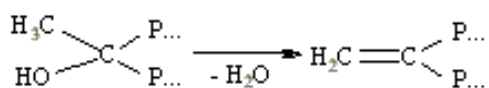
Зіставлення ІЧ-спектрів пірацетаму та відповідного комплексу VI показало, що смуги валентних коливань  $\text{NH}_2$  накладаються на характерні для OH-груп. У цій області спостерігається інтенсивна широка розщеплена смуга з максимумами 3422, 3277, 3214, 3056  $\text{cm}^{-1}$ , що свідчить про наявність у комплексі системи водневих зв'язків за участю цих груп. Основна відмінність проявляється у відсутності в спектрі комплексу смуг валентних коливань карбонільної групи пір-

ролідінового кільця при  $1695\text{ см}^{-1}$ , що з великою часткою ймовірності можна розцінювати як результат протонування кисню цієї групи [26].

В ІЧ-спектрі комплексу з дифенілгуанідом VII відмічена смуга деформаційних коливань  $\delta(\text{NH}_2^+) = 1576\text{ см}^{-1}$ , яка свідчить про протонування NH-групи Dphg. Протонування Dphg по центральному фрагменту NH було виявлено також в онієвих сполуках на основі етилендіамінтетраацетатогерманатної [22] та біс(цитрато)германатної кислот [27].

Термогравіметричне дослідження 1-гідроксіетилідендифосфатогерманатів показало, що вони є кристалогідратами і містять достатньо велику кількість молекул води (від 12 до 40). При цьому температурний інтервал ендотермічного ефекту, що супроводжується видаленням води, для гетерометалічних комплексів VIII–XXI ширший ( $80\text{--}240\text{ }^\circ\text{C}$ ), ніж для онієвих сполук I–VII ( $70\text{--}160\text{ }^\circ\text{C}$ ). Широкий інтервал і висока температура вилучення води в VIII–XXI вказують на її різну природу — кристалізаційну і координувальну, що узгоджується з даними ІЧ-спектроскопії. Одночасне видалення по-різному зв'язаної води пояснюється наявністю у сполуках розгалуженої системи водневих зв'язків.

Характерною особливістю термічного розкладу всіх синтезованих 1-гідроксіетилідендифосфатогерманатів є екзотермічний процес в діапазоні температур  $\sim 200\text{--}320\text{ }^\circ\text{C}$ , при якому відбувається видалення по одній молекулі води від кожної молекули ліганду:



Процес окисної деструкції всіх комплексів супроводжується низкою екзоетектів, утворенням та поліморфними перетвореннями фосфатів. Так, за даними рентгенофазового аналізу залишків зразків при  $800\text{ }^\circ\text{C}$  та розрахунками за термогравіметричними кривими встановлено, що продуктами терморозкладу онієвих сполук I–VII є  $\text{GeP}_2\text{O}_7$ , а різнометалічних комплексів — суміші пірофосфату германію з оксидами металів.

Аналіз спектрів дифузного відбиття полікристалічних зразків гетерометалічних комплексів з кобальтом (XVIII) і нікелем (XIX) дозволяє вважати досить імовірною реалізацію для них октаедричної структури. В СДВ сполуки XVIII

виявлено дві смуги з максимумами  $19530$  і  $8000\text{ см}^{-1}$ , віднесені відповідно до переходів  ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$  і  ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}$  гексакоординованого катіону кобальту, а спектр XIX має вигляд, характерний для сполук з октаедричною координацією катіону нікелю: дві інтенсивні смуги переходів  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}(F)$  ( $8500\text{ см}^{-1}$ ) та  ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$  ( $15380\text{ см}^{-1}$ ) [28].

За результатами рентгенофазового аналізу комплексів XVIII–XXI можна констатувати, що будова 1-гідроксіетилідендифосфатогерманатів 3d-металів подібна: більшість із зафіксованих на штрихрентгенограмах піків характеризуються практично однаковими міжплощинними відстанями і відрізняються тільки за інтенсивністю.

У результаті РСА онієвої сполуки з нікотиновою кислотою визначено, що основу структури кристалів комплексу I складають гексаядерні циклічні комплексні аніони  $[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6]^{6-}$  (рис. 1). Атоми германію в структурі попарно поєднані гідроксильними та гідроксіетилідендифосфатними містками. Кожний Ge координований по вершинам октаедру двома гідроксоатомами в цис-позиціях один до одного та чотирма атомами кисню чотирьох фосфонових груп. Відбувається замкнення двох шестичленних циклів  $\text{GeO}_2\text{P}_2\text{C}$  і восьмичленного біметалічного  $\text{Ge}_2\text{O}_4\text{P}_2$ . Таким чином, кожний ліганд виконує тетрадентатну трис(хелатно)-μ-місткову функцію. Окрім гексаядерних комплексних аніонів, структурними одиницями кристалів сполуки I є катіони нікотинової кислоти  $\text{NiC}^+$  (протонується атом нітрогену гетероциклу), а також 12 кристалізаційних молекул води [16].

Структура гексаядерного аніону зберігається і в кислих та середніх 1-гідроксіетилідендифосфатогерманатах s-металів VIII–XVII, що було доведено методом РСА на прикладі комплексів  $\text{Mg}_2\text{H}_2[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 40\text{H}_2\text{O}$  (VIII) [16] і  $\text{Ba}_3[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 25\text{H}_2\text{O}$  (XV) [20]. Виходячи з аналізу міжатомних відстаней, ми встановили, що в сполуці VIII 12 молекул води з 40 є координованими до магнію і входять до складу октаедричних катіонів  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ .

Атоми барію в структурі сполуки XV координовані виключно атомами кисню молекул води. Однак істотна неупорядкованість всіх катіонів  $\text{Ba}^{2+}$  і частини молекул води знижує точність визначення кристалічної структури і, на жаль, робить неможливим коректний опис як спо-

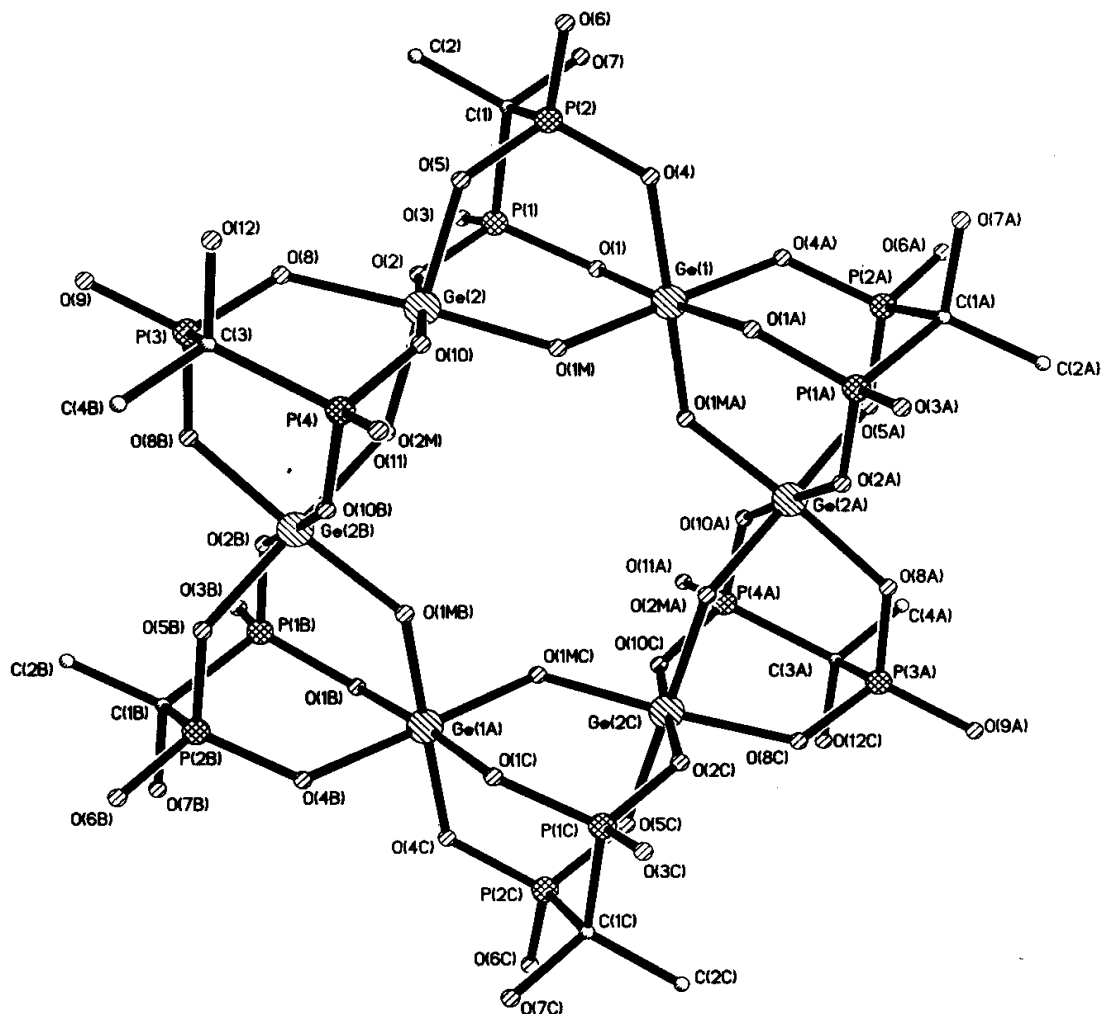


Рис. 1. Кристалічна структура гексамерного аніону  $[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6]^{6-}$ .

субу координації (координаційне число та координаційний поліедр) атомів барію, так і способу упаковки структурних одиниць у кристалі сполуки XV [20].

Онїєві сполуки  $(\text{HL})_6[\text{Ge}_6(\text{OH})_6(\text{Oedph})_6] \cdot 2(\text{L}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{L} = \text{Hqn}$  — 8-оксихінолін або  $\text{Phen}$  — 1,10-фенантролін) з аналогічним гексаядерним аніоном було одержано групою португальських і французьких учених [29].

Згідно з даними РСА основу структури  $\text{Zn}_4[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_4(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 38\text{H}_2\text{O}$  (XXI) складають гексаядерні циклічні аніони  $[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_4(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-Oedph})_6]^{8-}$  (рис. 2) [17], які відрізняються від подібних у сполуках I, VIII, XV симетрією через перетворення 2 гідроксо- на оксомістки. При цьому і оксо- і гідроксомістки в аніо-

ні асиметричні: різниця двох зв'язків у кожному фрагменті  $\text{Ge}(\mu\text{-O})\text{-Ge}$  складає 0.027 Å для оксо- та 0.030 Å для гідроксомісток (рис. 2).

У структурі комплексу XXI є декілька атомів цинку в загальних позиціях: два комплексні катіони  $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  подібні до гексааквакатіонів магнію сполуки VIII та два неупорядковані атоми цинку з октаедричним оточенням  $\text{ZnO}_6$ , в яких дві з шести сусідніх (цис) вершин зайняті кінцевими атомами кисню груп  $\text{P}=\text{O}$  лігандів двох гексаядерних аніонів, а в чотирьох інших розташовані атоми кисню молекул води. Саме тому молекулярну формулу 1-гідроксїетилідендифосфатогерманату цинку можна записати як  $[\text{Zn}_4(\text{H}_2\text{O})_{18}][\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_4(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-Oedph})_6] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ .

Комплексні катіони та гексаядерні аніони у

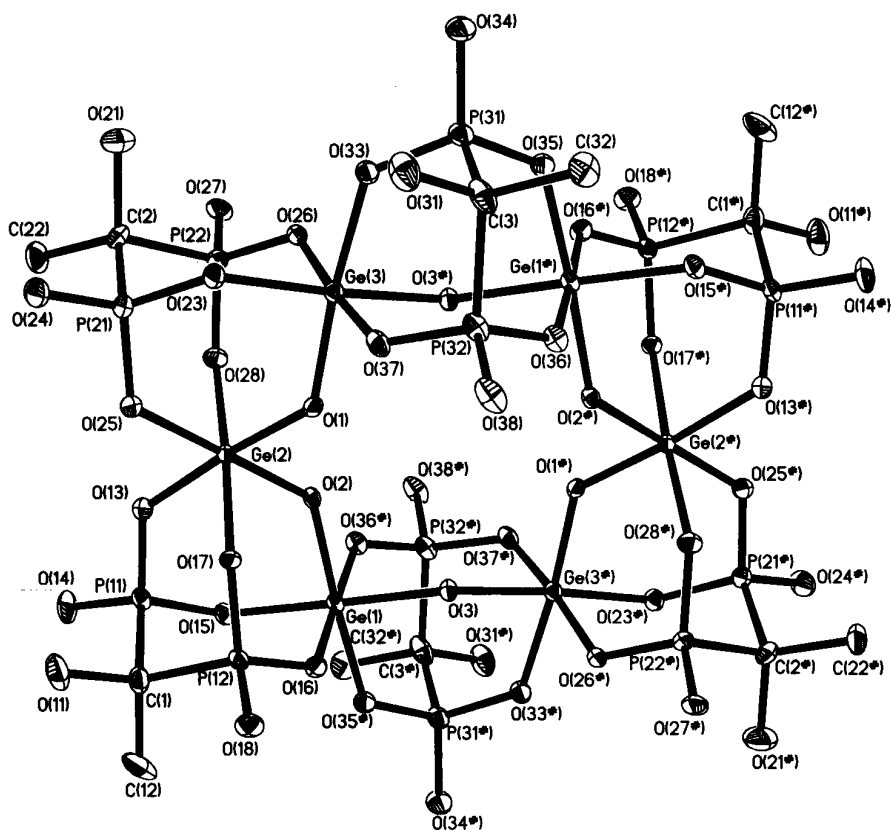


Рис. 2. Будова гексаядерного аніону  $[Ge_6(\mu-OH)_4(\mu-O)_2(\mu-Oedph)_6]^{8-}$ .

сполуці XXI з'єднані розгалуженою сіткою водневих зв'язків через координовані та кристалізаційні молекули води. Реалізується також єдиний незалежний водневий зв'язок, який безпосередньо поєднує кожний гексаядерний аніон з чотирма сусідніми, при цьому формується полімерний аніонний шар [17].

Таким чином, при загальній подібності розглянутих вище структур (однотипні структурні елементи — гексаядерні  $Ge_6$ -аніони, акватовані катіони та кристалізаційні молекули води) мають місце істотні відмінності, що зумовлені, швидше за все, природою катіону (органічна молекула, *s*- або *d*-метал). По-перше, в гексаядерному аніоні XXI є два типи місткових лігандів — чотири гідроксо- ( $OH^-$ ) і два оксо- ( $O^{2-}$ ), а в аніонах I, VIII, XV — тільки гідроксомістки. Друга відмінність у тому, що в сполуці XXI, крім гексааквакатионів  $[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ , містяться неупорядковані октаедричні фрагменти  $[\{Zn(H_2O)_4\}(O_{\text{ліг}})_2]^{2+}$ , які формують “доменні” шари. Тому 1-гідроксі-

етилідендифосфonatoгерманати нікотинової кислоти, магнію та барію I, VIII, XV є катіон-аніонними, а цинку XXI — катіон-аніонними і одночасно гетероядерними, тому що іон цинку безпосередньо пов'язаний з функціональними групами  $P=O$  лігандів.

У структурі кислій солі магнію VIII, на відміну від I, XV і XXI, присутні два типи лігандів-аніонів: чотири повністю депротонованих  $Oedph^{4-}$  і два монопротонованих  $HOedph^{3-}$ . Крім того, в кожній структурі I, VIII і XXI має місце взаємна неупорядкованість гідроксильної і метильної груп одного з лігандів  $Oedph^{4-}$ . Детальний кристалографічний аналіз розглянутих структур наведено в монографії [22].

Слід зазначити, що формування вказаних гексаядерних германатних аніонів з

даним лігандом можна пояснити не тільки здатністю 1-гідроксіетилідендифосфонові кислоти виконувати місткову функцію в комплексах з різними металами [1, 6], а й схильністю германію до утворення структур шаруватої будови, в яких кожен шар складається з *n*-мірних молекул. Так, структурна одиниця нескінченного шару молекул 2-карбоксіетилгермесквіоксану ( $O_{1,5}GeCH_2CH_2COOH$ )<sub>n</sub> являє собою 12-членне кільце, в якому чергуються атоми германію та оксигену, а шари пов'язані між собою водневими зв'язками між карбоксильними групами [30].

У результаті проведених випробувань фармакологічної активності деяких з розглянутих 1-гідроксіетилідендифосфonatoгерманатів показано їх більш високу ефективність в порівнянні з аналогами, які використовуються на сьогоднішній день у медичній практиці [31—37].

Встановлено, що онієві сполуки з нікотиновою кислотою (I) та амідом нікотинової кислоти (II) і кислий 1-гідроксіетилідендифосфона-

тогерманат магнію (VIII) мають кардіотропну, протиаритмічну і вазоділяторну активність, тобто позитивно впливають на серцево-судинну систему і динаміку артеріальної гіпертензії. На комплекс VIII з медичною назвою "гермакорд" отримано два патенти України [31, 32].

Комплексне скринінгове дослідження серед координаційних сполук германію з біолігандами на моделі перитоніту різного генезу показало, що самий високий рівень виживаності експериментальних тварин та найбільш виразний лікувально-профілактичний ефект порівняно з еталонним препаратом тіотриазоліном спостерігається при використанні онієвої сполуки з амідом нікотинової кислоти (II) [33]. На основі 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманату магнію (XII) розроблено спосіб фармакологічної корекції ендогенної інтоксикації при синдромі тривалого розчавлювання, сполуку запатентовано як засіб профілактики і лікування даного екстремального стану [34].

Визначено, що церебропротекторна активність комплексу германію з 1-гідроксіетилідендифосфоновою кислотою і пірацетамом (VI) в умовах тотальної ішемії головного мозку вища, ніж у референтного препарату пірацетаму, що дозволяє рекомендувати цю сполуку в якості субстанції відповідного фармакологічного засобу [35].

Аналіз результатів випробування гепатопротекторної активності низки з розглянутих 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів показав, що онієва сполука з нікотиною кислотою (I) з медичною назвою нікогерм перевищує за своєю гепатозахисною дією препарат есенціале, який застосовується в даний час у медичній практиці [36], а гетерометалічний комплекс з купрумом (XX) медгерм запобігає змінам активності маркерних ферментів та вмісту інтегральних біохімічних показників, а також зменшує патоморфологічні зміни у тканині печінки на тлі гострого галактозамінового гепатиту [37].

Виявлено здатність 1-гідроксіетилідендифосфонатогерманатів I і II інгібувати активність ферментів патогенних мікроорганізмів (штами *Streptomyces sp.1349* — продуцент колагенази та *Streptomyces sp.1382* — продуцент кератинази) [38].

Синтезовані комплекси I, II і VI у дослідах *in vitro* на клітинах перевиваємих тестикул поросят викликають продукцію інтерферону в се-

редовище культивування. При цьому сполука  $(\text{HNi})_6[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6]\cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (I) проявляє кращі імуномодельючі властивості, ніж більшість аналогів, які застосовуються у сучасній практиці: МК-аміксин (тилорон), МК-лораміксин і препарат Poly(I)-poly(C) [39].

З огляду на велику кількість найрізноманітніших видів фармакологічної активності, які проявляють комплекси германію з 1-гідроксіетилідендифосфоновою кислотою, можна припустити, що сполуки даного ряду здатні індукувати інтерферон і можуть бути перспективними засобами регуляції дисбалансу імунної системи.

Автор висловлює вдячність доктору хімічних наук, професору І.Й.Сейфулліній за плідну дискусію, а також колегам, які виконували рентгеноструктурний аналіз та фармакологічні дослідження.

**РЕЗЮМЕ.** На основани массива експериментальных данных разработаны оптимальные методики синтеза и способы выделения из водных растворов гомо- и гетерометаллических 1-гидроксиэтилидендифосфонатогерманатов. Рассмотрены особенности их строения, определены спектральные свойства и термическая устойчивость. Проанализированы перспективы применения данных соединений в качестве церебро- и гепатопротекторов, детоксикантов, эффекторов ферментов, кардиотропных, антиаритмических и иммуномодулирующих средств.

**SUMMARY.** Optimal techniques of synthesis and ways of isolation from water solutions homo- and heterometal 1-hydroxyethylidenediphosphonategermanates were developed on the basis of experimental data. Examined features of their structure, defined spectral properties and thermal stability. Prospects of application the compounds as cerebrovascular and hepatoprotectors, detoxicants, effector enzymes cardiotropic, antiarrhythmic and immunomodulating agents were analyzed.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. -М.: Химия, 1988.
2. Сергиенко В.С. // Журн. неорган. химии. -2000. -45, № 11. -С. 1816—1822.
3. Сержежкин В.Н., Сержежкина Л.Б., Сергиенко В.С. // Там же. -2000. -45, № 4. -С. 592—598.
4. Zapf P., Rose D., Haushalter R. et al. // J. Solid State Chem. -1996. -125, № 2. -P. 182—185.
5. Костроміна Н.А., Крятова О.П., Малетин Ю.А. // Укр. хим. журн. -2000. -66, № 12. -С. 67—75.

6. Сергиенко В.С. // Координац. химия. -2001. -**27**, № 10. -С. 723—753.
7. Jiang-Feng Xiang, Ming Li, Si-Min Wu et al. // J. Coord. Chem. -2007. -**60**, № 17. -Р. 1867—1875.
8. Hui Chen, Zhengang Sun, Dapeng Dong et al. // Ibid. -2008. -**61**, № 8. -Р. 1316—1324.
9. Hui Chen, Jing Li, Zhengang Sun et al. // Ibid. -2009. -**62**, № 2. -Р. 294—301.
10. Kui-Rong Ma, Feng Ma, Yu-Lan Zhu et al. // Dalton Trans. -2011. -**40**. -Р. 9774—9781.
11. Bin Liu, Tuo Ding, Wei-Jie Hua et al. // Ibid. -2013. -**42**. -Р. 3429—3433.
12. Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. -М.: Химия, 2001.
13. Alanne A.-L., Lahtinen M., Lofman M. // J. Mater. Chem. B. -2013. -**1**. -Р. 6201—6212.
14. Баталова Т.П. Дис. ... канд. хим. наук. -Одесса, 1991.
15. Сейфуллина И.И., Баталова Т.П., Киреева А.Ю. // Координац. химия. -1983. -**9**, № 1. -С. 67—70.
16. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Александров Г.Г. и др. // Журн. неорган. химии. -2004. -**49**, № 6. -С. 928—937.
17. Марцинко Е.Э., Сейфуллина И.И., Сергиенко В.С. и др. // Там же. -2005. -**50**, № 6. -С. 572—575.
18. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Ткаченко В.Н. и др. // Вісн. Одеськ. націон. ун-ту. Сер. Хімія. -2005. -**10**, № 8. -С. 5—13.
19. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Крыжановская О.С. и др. // Там же. -2011. -**16**, № 5. -С. 67—78.
20. Сергиенко В.С., Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э. и др. // Кристаллография. -2013. -**58**, № 2. -С. 218—221.
21. Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М. Биологическая активность соединений германия. -Рига: Зинатие, 1990.
22. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э. Гомо- и гетерометаллические комплексонаты германия(IV). -Одесса: Феникс, 2011.
23. Гар Т.К., Минаев Н.А., Миронов В.Ф. и др. Инфракрасные спектры поглощения соединений германия. -М.: Наука, 1977.
24. Григорьев А.И. Введение в колебательную спектроскопию неорганических соединений. -М.: Наука, 1977.
25. Perrotta A.T., Wadkins T.S., Beer M.D. // RNA Society. -2006. -**12**. -Р. 1282—1291.
26. Юнусходжаев А.Н., Харитонов Ю.Я., Дусматов А.Ф. // Журн. неорган. химии. -1989. -**34**, № 4. -С. 867—872.
27. Сейфуллина И.И., Песарогло А.Г., Миначева Л.Х. и др. // Там же. -2007. -**52**, № 4. -С. 550—555.
28. Ливер Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений. -М.: Мир, 1987.
29. Mafra L., Almeida Paz F.-A., Shi F.-N. et al. // Eur. J. Inorg. Chem. -2006. -**23**. -Р. 4741—4751.
30. Tsutsuni M., Kakimoto N., Axtell D. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -1976. -**98**, № 25. -Р. 8287—8289.
31. Пат. 19965 України А61К 31/19 (2006.01), А61К 33/12 (2006.01). -Опубл. 15.01.2007; Бюл. № 1.
32. Пат. 20658 України А61К 31/19 (2007.01), А61К 33/00. -Опубл. 15.02.2007; Бюл. № 2.
33. Пат. 64782 України А61К 31/00. -Опубл. 22.11.2011; Бюл. № 22.
34. Пат. 36684 України А61К31/045, А61К33/00. -Опубл. 10.11.2008; Бюл. № 21.
35. Пат. 45070 України С01G17/00. -Опубл. 26.10.2009; Бюл. № 20.
36. Пат. 51482 України А61К31/185, А61К33/06. -Опубл. 26.07.2010; Бюл. № 14.
37. Пат. 66392 України А61Р 1/16, А61К 31/30. -Опубл. 26.12.2011; Бюл. № 24.
38. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Батракова О.А. и др. // Мікробіологічн. журн. -2002. -**64**, № 4. -С. 3—11.
39. Сейфуллина И.И., Марцинко Е.Э., Спивак Н.Я., Жолбак Н.М. // Тези доп. XX Укр. конф. з органічної хімії. -Одеса, 2004. -С. 443.

Одеський національний університет  
ім. І.І.Мечникова

Надійшла 24.04.2014