

УДК 542.65:66.093:661.887

DOI: 10.15372/KhUR20150407

## Изучение состава субстанции антибактериального препарата Бисмоверол, полученного осаждением тартратов висмута (III) из растворов кислот

Е. В. ТИМАКОВА, О. А. ЛОГУТЕНКО, В. И. ЕВСЕЕНКО, А. С. МИХАЙЛОВА, Ю. М. ЮХИН

Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН,  
ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128 (Россия)

E-mail: yukhin@solid.nsc.ru

(Поступила 03.03.15; после доработки 23.03.15)

### Аннотация

Методами химического, рентгенофазового, дифференциально-термического анализа, ИК- и КР-спектроскопии и электронной микроскопии исследовано осаждение тартратов висмута (III) из хлорно-, азотно- и уксуснокислых растворов в зависимости от концентрации тартрат-ионов и температуры процесса. Показано, что при добавлении винной кислоты в хлорнокислые и уксуснокислые растворы висмута образуются средний тартрат висмута состава  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  или тригидрат тартрата гидротартрат висмута состава  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . При осаждении висмута винной кислотой из азотнокислых растворов, в зависимости от концентрации тартрат-ионов, в системе образуются два соединения: нитратно-тартратный комплекс состава  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$  и тригидрат тартрата гидротартрат  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . В результате многократных промывок водой нитратно-тартратный комплекс превращается в рентгеноаморфный средний тартрат висмута состава  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Средний тартрат висмута также образуется при добавлении тартрата натрия в азотнокислые растворы висмута при молярном отношении тартрат-ионов к висмуту, равном 1–3, и температуре процесса 23–60 °С. При дальнейшем увеличении концентрации тартрата натрия в системе резко снижается степень осаждения висмута вследствие образования растворимых в воде комплексных ионов состава  $\text{Bi}(\text{HC}_4\text{H}_4\text{O}_6)_4^-$ . Показано, что средний тартрат висмута  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  идентичен соединению, известному ранее как моновисмутвинная кислота. Показано, что основная висмутная соль моновисмутвинной кислоты, которую получают осаждением из молочноуксуснокислых растворов и рекомендуют в качестве лекарственной субстанции противосифилитического препарата Бисмоверол, не является индивидуальным соединением, а представляет собой смесь среднего тартрата висмута состава  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и оксоацетата висмута состава  $\text{BiOC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ .

**Ключевые слова:** препараты висмута, осаждение из растворов, тартраты висмута, бактериальные инфекции, рентгенофазовый анализ, ИК-, КР-спектры

### ВВЕДЕНИЕ

Терапевтическая активность препаратов висмута определяется бактериальными свойствами висмута и его соединений, которые используются в медицинских целях уже более 200 лет. Однако только сейчас можно говорить о доказанной бактериальной активности висмута и его соединений против *Mycobacterium tuberculosis* – возбудителя туберкулеза [1], а также против *Helicobacter pylori*, с которой связаны такие заболевания

желудочно-кишечного тракта, как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак желудка [2].

Препараты висмута ранее также широко использовались для лечения инфекций, вызванных *Treponema pallidum* – возбудителем сифилиса. Введение висмута в сифилидологическую практику началось в 1921 г. с появлением публикации Левадити и Сазерака о высоком противосифилитическом действии висмутовых соединений. В 1920–1980 гг. в России при лечении сифилиса применялись

висмутсодержащие лекарственные препараты Биомутгови, Бийохинол, Бисмоверол, Сольбис, Биодамин, Битиурол, Пентабисмол. В настоящее время в номенклатуре лекарственных средств остались только Бийохинол (взвесь йодвисмутата хирина в нейтрализованном персиковом масле), синтезированный в 1923 г. А. И. Зильбербергом, и Бисмоверол (взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в персиковом или оливковом масле), синтезированный в 1937 г. В. А. Измаильским [3].

Согласно фармакопейной статье [4], Бисмоверол представляет собой 7 % взвесь основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтрализованном персиковом или оливковом масле. Основная висмутовая соль моновисмутвинной кислоты – это соединение висмута с виннокаменной кислотой состава  $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{Bi}(\text{OH})(\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6)$ , с содержанием висмута не менее 66.5 и не более 68.0 % [5]. Получают его при обработке моновисмутового соединения виннокаменной кислоты  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{BiOH}$  (в гидратизированной форме –  $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6\text{Bi}(\text{OH})_2$  [6]) гидратом оксида висмута [7, 8] или при добавлении раствора винной кислоты в раствор уксусномолочнокислого висмута при нагревании [9, 10]. Авторы этих работ приписывают полученному соединению состав  $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{Bi}(\text{OH})(\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6)$ , в котором на одну молекулу винной кислоты приходится два атома висмута.

Состав соединений висмута с различными анионами целесообразно исследовать при их осаждении из хлорнокислых растворов, поскольку при разбавлении растворов перхлората висмута водой, в отличие от других висмутсодержащих растворов, не образуются осадки основных солей висмута [11]. Это позволяет избежать загрязнения продуктов осаждения соединениями висмута с анионами минеральных кислот. В практическом плане интересно исследовать процесс осаждения тартратов висмута непосредственно из висмутсодержащих нитратных растворов, которые обычно используются при получении соединений висмута (III).

В настоящей работе представлены результаты исследования влияния концентрации тартрат-ионов и температуры процесса на степень осаждения висмута из хлорно-, азотно- и уксуснокислых растворов и приведены данные по составу образующихся продуктов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали минеральные кислоты, соли и щелочи квалификации “х. ч.” или “ос. ч.”. Исходные растворы перхлората (900 г/л), нитрата (420 г/л) и ацетата (60 г/л) висмута готовили растворением оксида висмута квалификации “ос. ч. 13-3” в хлорной и азотной кислотах с концентрацией 6 моль/л, а также в уксусной кислоте с концентрацией 17 моль/л соответственно.

Гидролитическое осаждение висмута из растворов проводили во фторопластовых или стеклянных сосудах, снабженных мешалками, термостатирование которых осуществляли на водяных банях WB-2. Осаждение тартратов висмута из хлорно-, азотно- и уксуснокислых растворов осуществляли добавлением соответствующего висмутсодержащего раствора к водному раствору винной кислоты или при обратном порядке сливания исходных веществ. Соотношение объемов исходного и конечного растворов составляло 1 : 10, его корректировали добавлением дистиллированной воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

Для определения фазового состава образцов использовали метод рентгеновской дифракции. Съемку проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (Bruker, Германия) в геометрии Брэгга – Brentano с характеристичным  $\text{CuK}_\alpha$ -излучением в диапазоне углов  $4^\circ < 2\theta < 70^\circ$  с шагом  $0.02^\circ$ . Фазовый анализ проводили с помощью базы данных PDF.

Инфракрасные спектры поглощения в средней ИК-области ( $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ ) записывали на ИК-Фурье спектрометре Scimitar FTS 2000 (Digilab, США), образцы готовили в виде таблеток с прокаленным KBr. КР-спектры снимали на FT-Raman спектрометре фирмы Bruker марки RFS 100/S с Nd:YAG-лазером (максимальная мощность 5 Вт, длина волны лазера 1.064 мкм).

Определение макроколичеств Bi(III) в растворах проводили титрованием раствором комплексона III с индикатором ксиленоловым оранжевым, микроколичества определяли фотоколориметрически с йодидом натрия [12]. Продукты осаждения растворяли при нагревании в разбавленной  $\text{HNO}_3$  (1 : 1). Содержа-

ние углерода, азота и водорода в синтезированных образцах определяли модифицированным методом Прегля с гравиметрическим окончанием анализа.

Термический анализ образцов проводили на синхронном термоаналитическом комплексе STA 449 F1 Jupiter (Netzsch, Германия) в динамическом режиме при нагревании в различных атмосферах (He 10 мл/мин/O<sub>2</sub> 20 мл/мин; Ar 40 мл/мин/Ar 10 мл/мин). Навески массой 180–200 мг помещали в тигли (сплав Pt–10 % Rh) и нагревали со скоростью 2–20 °С/мин до 350–500 °С.

Исследование образцов методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) проводили с применением сканирующего электронного микроскопа Hitachi TM 1000 (Hitachi Ltd., Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования по осаждению тартратов висмута из хлорнокислых растворов при 23 и 60 °С добавлением к ним раствора винной кислоты (рис. 1, кривые 1 и 2) показали, что степень осаждения висмута (III)  $R(\text{Bi})$  зависит от введенного количества тартрат-ионов и слабо зависит от температуры процесса. При молярном отношении тартрат-ионов к висмуту в растворе  $n = 1.0$  степень осаждения висмута составляет 98.3 и 98.4 % при 23 и 60 °С соответственно. При  $n = 2.0$  степень осаждения

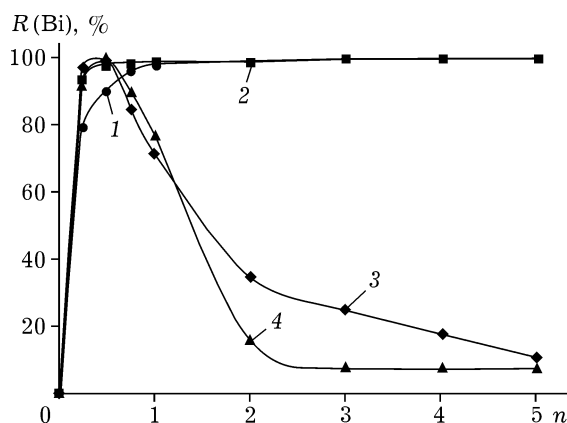


Рис. 1. Зависимость степени осаждения  $\text{Bi(III)}$   $R(\text{Bi})$  от молярного отношения тартрат-ионов к висмуту  $\text{Bi(III)}$   $n$  в хлорнокислых растворах при добавлении к висмутосодержащему раствору винной кислоты (1, 2) и тартрата натрия (3, 4). Температура, °С: 23 (1, 3), 60 (2, 4).

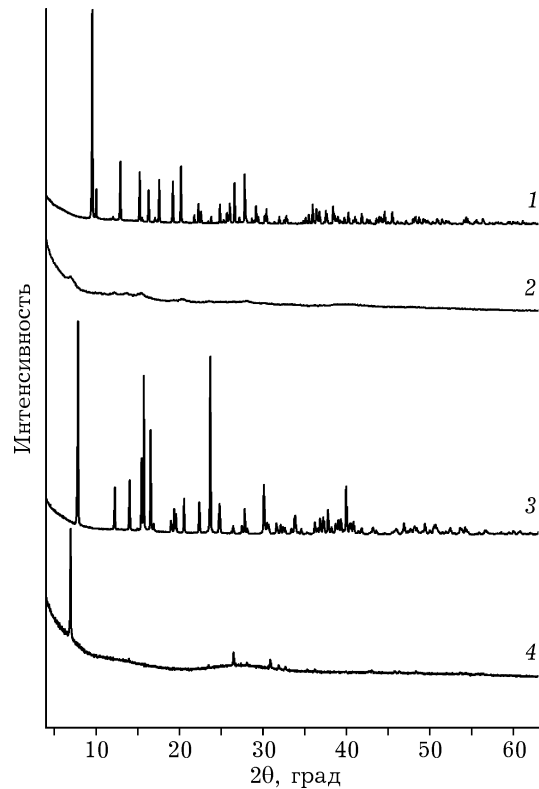


Рис. 2. Дифрактограммы продуктов осаждения  $\text{Bi(III)}$  из хлорно- (1, 2), азотно- (3) и молочнокислых [9, 10] (4) растворов при добавлении к ним винной кислоты. Молярное отношение тартрат-ионов к висмуту  $n$ : 2 (1), 1 (2, 3) и 0.4 (4); температура, °С: 23 (1–3), 80 (4).

висмута возрастает до 98.6 и 99.0 % соответственно, а при  $n = 3.0$  достигает 99.8 и 99.9 % соответственно. Последующее добавление в систему винной кислоты практически не влияет на степень извлечения висмута в осадок.

Результаты химического анализа продуктов осаждения висмута из хлорнокислых растворов винной кислотой при  $n = 1.0$  и температуре процесса 23 и 60 °С указывают на образование среднего тартрата висмута  $\text{BiC}_4\text{H}_5\text{O}_7$  следующего состава, %:  $\text{Bi}$  55.9 (вычислено – 55.8),  $\text{C}$  12.7 (12.8),  $\text{H}$  1.34 (1.31). Это соединение рентгеноаморфное (рис. 2, кривая 2), однако при  $n = 2.0$  на дифрактограммах продуктов осаждения (кривая 1) отчетливо проявляются дифракционные максимумы со значениями  $d/n$ , равными 1.84, 2.15, 2.46, 3.31, 4.36, 6.74 и 9.08 Å, что характерно для тригидрата тартратагидротартрата висмута состава  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  [13]. Данные химического анализа, согласно которым молярное

отношение висмута (III) к тартрат-ионам в осадке равно 1 : 2, также указывают на образование тригидрата тартратагидротартрата висмута. Полученный продукт содержит 37.2 % Вi, 17.5 % С и 2.63 % Н.

Винная кислота может образовывать комплексные соединения с металлами за счет карбоксильных и спиртовых (окси-) групп. Поэтому целесообразно установить, в какой форме остатки кислот присутствуют в синтезированных тартратах висмута с молярным отношением тартрат-ионов к висмуту, равном 1 : 1 и 2 : 1, составов  $\text{ViC}_4\text{H}_5\text{O}_7$  и  $[\text{Vi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  соответственно и каким образом осуществляется их связь с атомами металла. Для этой цели проводили сравнительный анализ ИК- и КР-спектров тартратов висмута, винной кислоты [14] и солей других металлов [15–17]. В ИК-спектре винной кислоты (рис. 3, кривая 1) карбоксильная группа проявляется в виде слабых полос поглощения при 3206 и 3112  $\text{cm}^{-1}$ , отвечающих валентным колебаниям О–Н, связанных в димеры карбоксильных групп. Валентным колебаниям связи С=О карбоксильной группы соответствует сложная полоса с максимумами при 1740 и 1720  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах солей карбоновых кислот этих полос нет, но имеются полосы в области 1550–1610 и 1300–1400  $\text{cm}^{-1}$ , относящиеся к асимметричным и симметричным валентным колебаниям ионизиро-

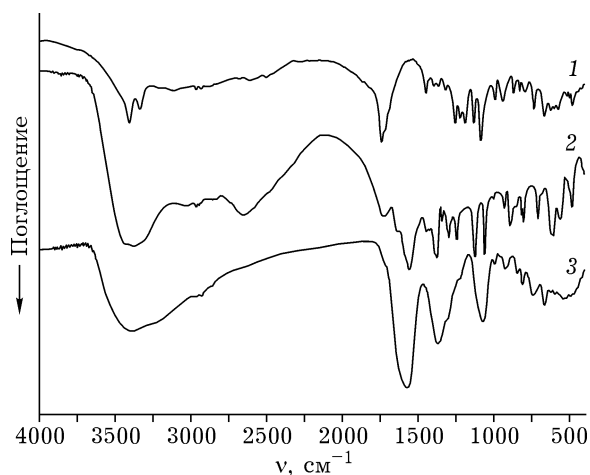


Рис. 3. ИК-спектры поглощения в средней ИК-области винной кислоты  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$  (1), тригидрата тартратагидротартрата висмута  $[\text{Vi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (2) и среднего тартрата  $\text{ViC}_4\text{H}_5\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3).

ванных групп  $\text{COO}^-$  соответственно. Если в рассматриваемых соединениях с катионом висмута имеется хотя бы одна недиссоциированная группа  $-\text{COOH}$ , то в ИК-спектрах поглощения солей должны присутствовать полосы в области  $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$  [17]. Так, в спектре  $[\text{Vi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (см. рис. 3, кривая 2) присутствует слабая полоса с максимумом при 1725  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям С=О карбоксильной группы, что согласуется с предложенным составом  $[\text{Vi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . В данном соединении содержатся два различных тартратных лиганда  $[\text{L}(+)\text{-тартрат}]^-$  и  $[\text{L}(-+)\text{-тартрат}]^{2-}$ , а структура соединения включает трехмерную сетку с мостиковыми и хелатными связями полидентатных гидроксикарбоксилатных лигандов [13]. Аналогичные полосы наблюдаются в ИК-спектре  $\text{Gd}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  [18]. В спектрах тригидрата тартратагидротартрата висмута появляются полосы асимметричных  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  валентных колебаний карбоксилатных группировок с максимумом при 1560  $\text{cm}^{-1}$  и симметричных  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  валентных колебаний карбоксилатных группировок при 1386 и 1375  $\text{cm}^{-1}$ , которые свидетельствуют о замещении протонов в карбоксильной группе карбоновой кислоты на Вi-содержащий катион. На это указывает и тот факт, что полосы асимметричных  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  валентных колебаний карбоксилатных группировок имеют большую интенсивность в ИК-спектрах по сравнению со спектрами КР, тогда как для симметричных  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  валентных колебаний карбоксилатных группировок наблюдается обратный эффект. В случае дитартрата висмута  $\Delta(\text{COO}^-) = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  составляют, согласно ИК-спектрам, 175, 185, 200 и 210  $\text{cm}^{-1}$ , что указывает преимущественно на бидентатную хелатную и бидентатно-мостиковую координацию тартратного лиганда [19]. Сильная полоса с максимумом при 485  $\text{cm}^{-1}$  в ИК-спектре дитартрата висмута, отнесенная нами к валентным колебаниям связи Вi–О, проявляется в виде двух полос средней интенсивности с максимумами при 495 и 480  $\text{cm}^{-1}$  в КР-спектре соединения.

ИК- и КР-спектры среднего тартрата висмута (см. рис. 3, кривая 3) имеют характерные отличия от спектров винной кислоты и

тригидрата тартратагидротартрата висмута. В спектрах среднего тартрата висмута отсутствуют полосы валентных колебаний  $\nu(\text{C}=\text{O})$  и  $\nu(\text{C}-\text{O})$  карбоксильных групп винной кислоты, что указывает на присутствие в соединении только депротонированных карбоксильных групп аниона винной кислоты. Также появляются полосы асимметричных  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  валентных колебаний карбоксилатных группировок с максимумом при  $1570 \text{ см}^{-1}$  и симметричных  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  валентных колебаний карбоксилатных группировок при  $1385$  и  $1360 \text{ см}^{-1}$ , что указывает на замещение протонов в карбоксильных группах карбоновой кислоты на  $\text{Bi}$ -содержащий катион. В ИК-спектре тригидрата тартратагидротартрата висмута присутствуют полосы валентных колебаний  $\nu(\text{C}-\text{OH})$ , характерные для вторичных спиртов, однако они сдвинуты в низкочастотную область, что указывает на участие атомов кислорода окси-групп в комплексообразовании с атомом висмута [17]. В ИК-спектрах среднего тартрата висмута вместо сильных полос валентных колебаний  $\nu(\text{C}-\text{OH})$  вторичных спиртов в области  $1070-1150 \text{ см}^{-1}$

наблюдается одна широкая полоса поглощения с максимумом при  $1083 \text{ см}^{-1}$ , что указывает на наличие одной диссоциированной оксигруппы в составе изучаемого соединения [17]. Отсутствие полосы деформационных колебаний  $\delta(\text{CO})$  спиртовых групп говорит о связывании с комплексообразователем всех спиртовых групп винной кислоты.

Таким образом, состав среднего тартрата висмута можно представить как  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , что также подтверждают данные термического анализа. Характер кривой ТГ среднего тартрата висмута (рис. 4) может быть обусловлен удалением одной молекулы кристаллизационной воды (эндоэффект при  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ ) и последующим разложением соединения с двумя экзоэффектами на кривой ДТА при  $250$  и  $270 \text{ }^\circ\text{C}$  (см. рис. 4, кривая 2). Последние, по данным масс-спектрометрии, могут быть связаны с выделением воды и  $\text{CO}_2$  в результате разложения тартрат-ионов (кривые 3 и 4). Потеря массы на первой стадии разложения вследствие удаления воды (эндоэффект при  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ ) составляет  $4.8 \%$  (см. рис. 4, кривая 1), что соответствует предлагаемому составу  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Согласно данным РФА, продукты осаждения висмута из хлорнокислых растворов при добавлении к ним винной кислоты при  $n < 1.0$  являются рентгеноаморфными. По данным ИК-спектроскопии, в осадке наряду со средним тартратом висмута содержится также его перхлорат (сильные характеристические полосы поглощения в области  $1140-1060 \text{ см}^{-1}$  [20]). Проведенные исследования также свидетельствуют о том, что при увеличении молярного отношения тартрат-ионов к висмуту в системе от 5 до 20 продукты осаждения представляют собой смесь тригидрата тартратагидротартрата висмута и винной кислоты. Это подтверждено данными РФА, ИК- и КР-спектроскопии, химического анализа.

Исследования по осаждению тартратов висмута из хлорнокислых растворов при  $23$  и  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  при добавлении к ним тартрата натрия (см. рис. 1, кривые 3 и 4) показали, что степень осаждения висмута сначала возрастает, далее проходит через максимум ( $99 \%$ ) при  $n = 0.5$ , а затем резко уменьшается. Высокая степень осаждения висмута при малых значениях  $n (\leq 0.5)$  в данном случае также обус-

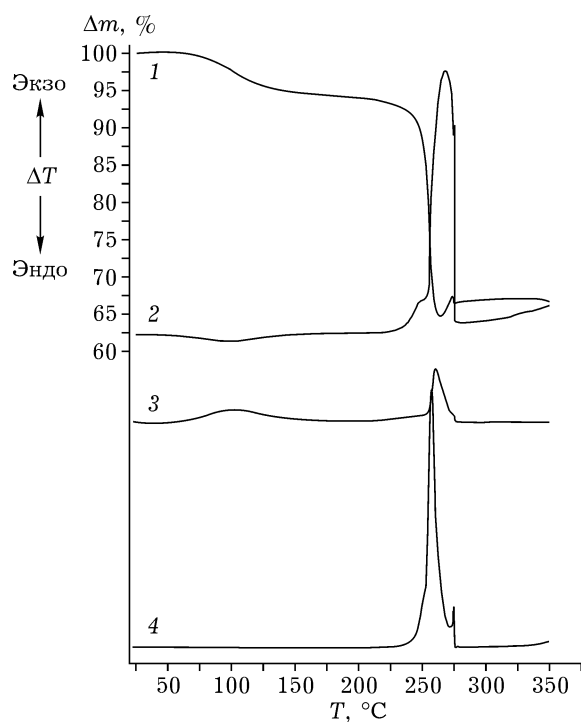


Рис. 4. Кривые термического анализа образца среднего тартрата висмута на воздухе: ТГ (1), ДСК (2). Регистрируемые массы: 18,  $\text{H}_2\text{O}$  (3); 44,  $\text{CO}_2$  (4).

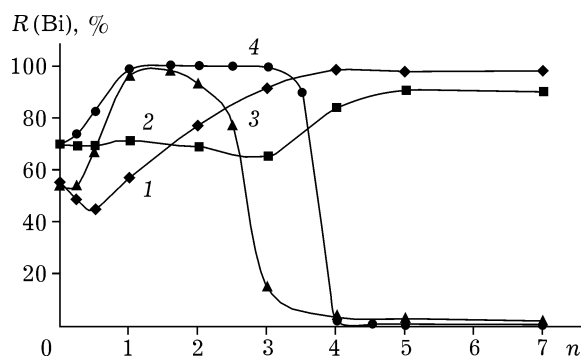


Рис. 5. Зависимость степени осаждения  $\text{Bi(III)}$   $R(\text{Bi})$  от молярного отношения тартрат-ионов к висмуту  $\text{Bi(III)}$   $n$  в азотнокислом растворе при добавлении к висмутосодержащему раствору винной кислоты (1, 2) и тартрата натрия (3, 4). Температура,  $^{\circ}\text{C}$ : 23 (1, 3), 60 (2, 4).

ловлена совместным осаждением двух соединений – среднего тартрата висмута  $\text{Bi}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и оксогидроксоперхлората висмута  $\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_3(\text{ClO}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Затем при увеличении концентрации тартрата натрия в системе резко снижается степень осаждения висмута, что связано с образованием растворимых в воде комплексных ионов состава  $\text{Bi}(\text{HC}_4\text{H}_4\text{O}_6)_4^-$  [21].

Исследования по влиянию молярного отношения тартрат-ионов к висмуту ( $n$ ) в растворе на степень осаждения висмута ( $R(\text{Bi})$ ) из нитратных растворов при добавлении винной кислоты показывают (рис. 5), что при увеличении концентрации тартрат-ионов в растворе степень осаждения висмута при  $23^{\circ}\text{C}$  (кривая 1) сначала немного уменьшается, проходит через минимум при  $n = 0.5$ , а затем увеличивается и при  $n = 5$  достигает 98.8 %. Повышение температуры процесса приводит к уменьшению степени осаждения висмута. При температуре  $60^{\circ}\text{C}$  (см. рис. 5, кривая 2) степень осаждения висмута остается практически постоянной и не зависит от концентрации винной кислоты до  $n = 3$ . При  $n > 3$  она возрастает и достигает 91.1 % при  $n = 5$ .

По данным рентгенофазового анализа, в отсутствие тартрат-ионов в системе при  $23$  и  $60^{\circ}\text{C}$  образуются основные нитраты состава  $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  и  $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  соответственно [11]. При  $n = 1$  на рентгенограммах полученных осадков (см. рис. 2, кривая 3) отчетливо видны дифракционные максимумы со значения-

ми  $d/n$ , равными 2.24, 3.72, 5.57 и  $10.92 \text{ \AA}$ . При этом данные химического анализа образцов (49 %  $\text{Bi}$ , 9.74 %  $\text{C}$ , 1.42 %  $\text{H}$  и 2.46 %  $\text{N}$ ) указывают, что молярное отношение висмута (III) к тартрат- и нитрат-ионам в них составляет 1 : 1 и 1 : 1.2 соответственно. Таким образом, можно предположить, что в этих условиях осаждается преимущественно соединение состава  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ , о возможности образования которого сообщается в работе [22]. В результате многократных промывок водой (при соотношении твердый продукт/вода, равном 1 : 10) это соединение превращается в рентгеноаморфный средний тартрат висмута  $\text{Bi}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; аморфизация продукта наблюдается уже после однократной промывки водой, а для полной очистки продукта от нитрат-ионов необходимо 5–7 таких промывок, при этом содержание нитрат-ионов в продукте не превышает 0.02 %. Осадки, полученные при исходном молярном соотношении тартрат-ионов и висмута в растворе  $n < 1$ , рентгеноаморфные, и висмут осаждается, по-видимому, в виде смеси оксогидроксонитрата и нитратотартрата.

На дифрактограммах продуктов, полученных осаждением из нитратных растворов винной кислотой при температурах процесса  $23$  и  $60^{\circ}\text{C}$ , начиная с  $n = 2$  появляются дифракционные максимумы, соответствующие тригидрату тартратагидротартрата висмута  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Следует отметить, что при  $n = 3$  ( $23^{\circ}\text{C}$ ) и 5 ( $60^{\circ}\text{C}$ ) состав полученных осадков после промывки водой не изменяется и, согласно данным рентгенофазового и химического анализа, отвечает тригидрату тартратагидротартрата висмута  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

Характер кривых осаждения висмута из нитратных растворов тартратом натрия (см. рис. 5, кривые 3, 4) аналогичен характеру кривых его осаждения из хлорнокислых растворов (см. рис. 1, кривые 3, 4). Сначала степень осаждения висмута  $R$  возрастает, проходит через максимум при молярном соотношении тартрат-ионов и висмута, равном 1.6 ( $R = 98\%$ ), а затем резко уменьшается из-за образования растворимых в воде комплексных ионов состава  $\text{Bi}(\text{HC}_4\text{H}_4\text{O}_6)_4^-$ . Максимум на кривых осаждения соответствует образованию сред-

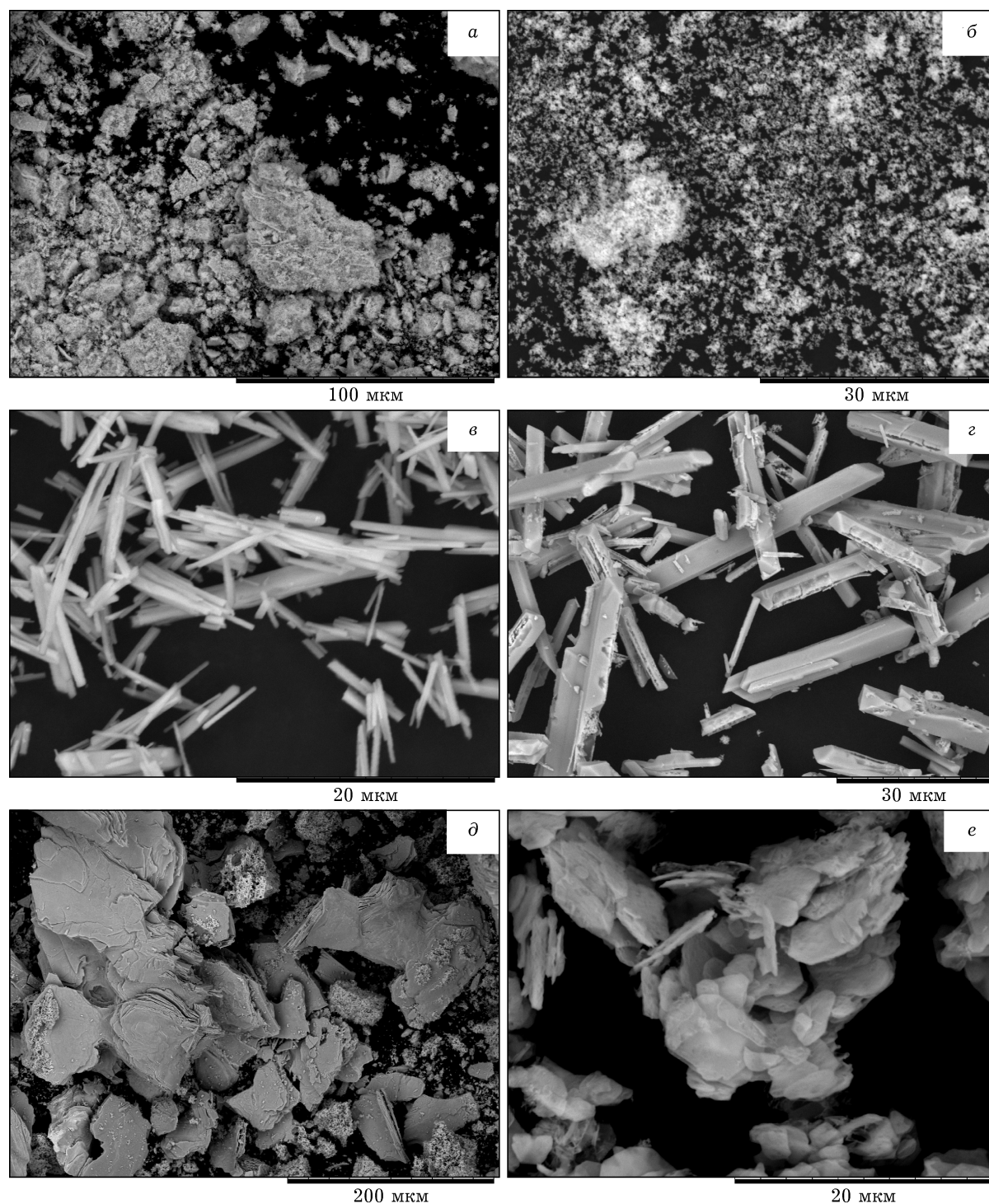


Рис. 6. Микрофотографии среднего тартрата висмута (а, б), тригидрата тартратагидротартрата висмута (в, з) и нитратотартрата висмута (д, е), полученных осаждением из хлорнокислых (а, в) и азотнокислых (б, з, д) растворов при добавлении винной кислоты и температуре процесса 23 (а-в, д) и 60 °С (з), а также по способу, описанному в [6] (е).

него тартрата висмута  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Исследования показали, что средний тартрат висмута  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , полученный осаждением из азотнокислых растворов, а также в результате многократных промывок водой  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O}_3)]\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ ,

идентичен моновисмутвинной кислоте, полученной в работе [6]. По данным РФА, нитратно-тартратный комплекс [6], используемый для ее получения, также представляет собой соединение состава  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O}_3)]\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ .

На электронно-микроскопических снимках видно (см. рис. 6, а), что образцы среднего тартрата висмута, полученные при осаждении висмута (III) из хлорнокислых растворов при 23 °С добавлением винной кислоты, представляют собой агрегаты, состоящие из аморфных частиц. Образцы тригидрата тартратагидротартрата висмута, полученные осаждением из растворов минеральных кислот при температуре процесса 23 °С, представляют собой ориентированные сростки удлиненных призматических (почти игольчатых) кристаллов размером 5–20 мкм (см. рис. 6, в), а размер кристаллов продуктов, полученных при повышенной (60 °С) температуре процесса, составляет 20–60 мкм (см. рис. 6, г).

Нитратотартраты висмута, полученные осаждением из нитратных растворов добавлением винной кислоты при температуре процесса 23 °С, представляют собой крупные агрегаты пластинчатых кристаллов с размерами 10–200 мкм с признаками блочного строения (см. рис. 6, д). В результате промывки водой нитратотартрат висмута превращается в средний тартрат висмута, который сложен агрегатами аморфных частиц размером 5–30 мкм (см. рис. 6, б). Следует отметить, что образцы нитратотартрата висмута, полученные по способу [6] при взаимодействии среднего нитрата висмута с винной кислотой, представляют собой плоские кристаллы размером 5–10 мкм (см. рис. 6, е).

Таким образом, проведенные исследования по осаждению тартратов висмута из растворов минеральных кислот показали, что при добавлении винной кислоты в хлорнокислые растворы висмута, в зависимости от концентрации тартрат-ионов, образуются средний тартрат висмута состава  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  или тригидрат тартратагидротартрат –  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . В случае азотнокислых растворов в зависимости от концентрации тартрат-ионов в системе образуются нитратотартрат висмута состава  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$  или тригидрат тартратагидротартрат  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Молярное отношение тартрат-ионов к висмуту в полученных соединениях равно 1 : 1 и 2 : 1 соответственно. Соединений с молярным отношением тартрат-ионов к висмуту, равным 1 : 2, как указано в лекарственной субстанции препарата Бисмоверол, нам получить не удалось.

Как уже отмечалось, для получения лекарственной субстанции препарата Бисмоверол В. Г. Кирхгоф использовал осаждение висмута из молочноуксуснокислых растворов [9, 10]. В предлагаемом им способе к молочноуксуснокислому раствору висмута добавляют 0.8 моль винной кислоты из расчета на 1 моль оксида висмута и перемешивают в течение 3 ч при температуре 80 °С. Полученный нами в этих условиях продукт, согласно данным рентгенофазового анализа (см. рис. 2, кривая 4), является смесью среднего тартрата висмута  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и оксоацетата висмута состава  $\text{BiOC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ . Аналогичные продукты получают при осаждении висмута из уксуснокислых растворов при температуре 80 °С и  $n < 1$ . Так, при  $n = 0.5$  степень извлечения висмута в осадок равна 66.3 %, а продукт представляет собой смесь среднего тартрата висмута и оксоацетата висмута, что подтверждают данные РФА, ИК- и КР-спектроскопии и химического анализа. При молярном отношении тартрат-ионов к висмуту, равном 1.0, осаждается средний тартрат висмута, а степень его извлечения в осадок составляет 96.6 %. На дифрактограммах продуктов осаждения, полученных при  $n \geq 2.0$ , появляются дифракционные максимумы, соответствующие тригидрату тартратагидротартрата висмута  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . При  $n = 3.0$  степень осаждения висмута составляет 99.5 %, а продукт, согласно данным РФА и химического анализа, представляет собой смесь среднего тартрата и тригидрата тартратагидротартрата висмута.

Таким образом, проведенные исследования по осаждению тартратов висмута из хлорно-, азотно- и уксуснокислых растворов свидетельствуют о том, что в исследованных нами условиях соединений с молярным отношением висмута к тартрат-ионам, равным 2 : 1, не обнаружено. В зависимости от концентрации тартрат-ионов в системе образуется только средний тартрат висмута состава  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  или тригидрат тартратагидротартрата –  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Средний тартрат висмута  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  целесообразно получать осаждением из азотнокислых растворов путем добавления тартрата натрия при  $n = 1.1–1.2$  и температуре процесса 23–60 °С. Осаждение тригидрата тарт-



ратагидротартрата висмута  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  целесообразно проводить из азотнокислых растворов добавлением винной кислоты при температуре процесса 23 °С и молярном отношении тартрат-ионов к висмуту в системе  $n \geq 3$ .

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что при добавлении винной кислоты в хлорнокислые и ацетатные растворы при температуре 23–80 °С и молярном отношении тартрат-ионов к висмуту, равном 1,0, осаждается средний тартрат висмута состава  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . В азотнокислых растворах в этих условиях образуется нитратно-тартратный комплекс состава  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3]\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ , многократные промывки которого водой также приводят к образованию  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . При увеличении молярного отношения тартрат-ионов к висмуту  $n \geq 2,0$  в исследуемых системах образуется тригидрат тартратагидротартрат висмута  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . При добавлении тартрата натрия в азотнокислые растворы висмута при  $n = 1,0$ –1,6 и температуре 23 °С, а также при  $n = 1,0$ –3,0 и 60 °С образуется средний тартрат висмута. Дальнейшее повышение содержания тартрата натрия в системе приводит к образованию растворимых в воде комплексных ионов состава  $\text{Bi}(\text{HC}_4\text{H}_4\text{O}_6)_4^-$ .

Таким образом, в случае повторного введения в терапевтическую практику ранее широко используемых препаратов висмута [23] следует проводить тщательное исследование их составов современными физико-химическими методами. Практический интерес представляет также исследование бактериальной активности среднего тартрата  $\text{BiC}_4\text{H}_3\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и тригидрата тартратагидротартрата висмута  $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  с

целью возможного использования в виде индивидуальных соединений для лечения бактериальных инфекций.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 David S., Barros V., Cruz C., Delgado R. // FEMS Microbiol. Let. 2005. Vol. 251, No. 1. P. 119–124.
- 2 Щербинина М. Б. // Здоровье Украины. 2013. Т. 4. С. 61–62.
- 3 Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: РИА “Новая волна”, 2008. 1206 с.
- 4 Фармакопейная статья ФС 42-829–73. Бисмоверол.
- 5 Фармакопейная статья ФС 42-2104–89. Основная висмутовая соль моновисмутвинной кислоты.
- 6 А. с. 36410 СССР, 1934.
- 7 А. с. 24881 СССР, 1932.
- 8 Измайльский В. А. // Хим-фарм. пром-сть. 1933. № 6. С. 347–349.
- 9 А. с. 31013 СССР, 1933.
- 10 Кирхгоф Г. А., Спектор М. О., Аконьянц Э. А. // Хим-фарм. пром-сть. 1933. № 3. С. 122–123.
- 11 Юхин Ю. М., Михайлов Ю. И. Химия висмутовых соединений и материалов. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2001. 360 с.
- 12 Коростелев П. П. Фотометрический и комплексометрический анализ в металлургии: Справочник / под ред. А. И. Бусева. М: Металлургия, 1984. 272 с.
- 13 Hermann W. A., Kiprof P., Scherer W., Pajdla L. // Chem. Ber. 1992. Bd. 125, N. 12. S. 2657–2660.
- 14 Bhattacharjee R., Jain Y. S., Bist H. D. // J. Raman Spectroscopy. 1989. Vol. 20, No. 2. P. 91–97.
- 15 Bhattacharjee R., Jain Y. S., Bist H. D. // J. Raman Spectroscopy. 1989. Vol. 20, No. 9. P. 561–567.
- 16 Bhattacharjee R., Jain Y. S., Raghubanshi G., Bist H. D. // J. Raman Spectroscopy. 1988. Vol. 19, No. 1. P. 51–58.
- 17 Харитонов Ю. Я., Алиханова З. М. // Радиохимия. 1964. № 6. С. 702–713.
- 18 Want B., Ahmad F., Kotru P. N. // Mater. Sci. Eng.: A. 2006. Vol. 431, No. 1. P. 237–247.
- 19 Zelenak V., Vargova Z., Györyova K. // Spectrochim. Acta. 2007. Vol. 66A, No. 2. P. 262–272.
- 20 Socrates G. Infrared Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts. 2nd ed. NY: John Wiley & Sons Ltd., 1994. 264 pp.
- 21 Тихонов А. С. // Журн. общ. химии. 1954. Т. 24, № 1. С. 37–41.
- 22 Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie. 8 Auflage Wismut. Weinheim/Bergstr: Verlag Chemie, GmbH, 1964. 866 s.
- 23 Степаненко В. И., Чекман И. С., Коляденко В. Г., Степаненко В. И., Коновалова Т. С., Туркевич А. Ю. // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 1. С. 10–16.

