

СИНТЕЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ОСНОВНОГО СУКЦИНАТА ВИСМУТА(III) ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ

© Е. В. Тимакова^{1,2}, Е. И. Бунькова^{1,2}, Л. И. Афонина^{1,2},
Ю. М. Юхин¹, В. А. Володин^{3,4}

¹ Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, д. 18

² Новосибирский государственный технический университет,
630073, г. Новосибирск, пр. К. Маркса, д. 20

³ Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова СО РАН,
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 13

⁴ Новосибирский государственный университет,
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

E-mail: timakova@solid.nsc.ru

Поступила в Редакцию 21 апреля 2021 г.

После доработки 24 июня 2021 г.

Принята к публикации 7 июля 2021 г.

Для получения фармацевтической субстанции основного сукцината висмута состава $C_2H_4(COOBiO)_2$, отвечающего требованиям высокой чистоты по содержанию примесных металлов, исследованы процессы взаимодействия твердого тригидрата пентанитрата тригидроксо-пентаксо-гексависмута(III) состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ и моноклинной модификации оксида висмута $\alpha-Bi_2O_3$ с раствором янтарной кислоты. Предложен способ получения основного сукцината висмута(III), включающий стадии гидролитической переработки технологического азотнокислого раствора висмута с получением высокочистого соединения состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$, его обработки раствором NaOH с получением мелкокристаллического $\alpha-Bi_2O_3$ и последующего взаимодействия оксида висмута с раствором янтарной кислоты. Состав субстанции подтвержден методами рентгенофазового и химического анализа, ИК- и КР-спектроскопии, термогравиметрии; определено содержание примесных металлов атомно-абсорбционным методом.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция; янтарная кислота; оксонитрат висмута(III); оксид висмута(III); основной сукцинат висмута(III); способ получения; примесные металлы

DOI: 10.31857/S0044461821070069

Соединения висмута с природными карбоновыми кислотами, обладающими физиологической активностью, имеют широкие перспективы применения в медицинских целях в качестве фармацевтических антимикробных субстанций [1, 2]. Препараты, содержащие соли висмута с лимонной и салициловой кислотами, применяются при лечении хеликобактерной инфекции в случае неэффективности эрадикационной терапии первой линии [3]. В рамках терапии второй линии среди рекомендованных висмутовых соединений возможно использование и сукцината висмута. Соли висмута с производными янтарной кислоты

эффективны также при лечении лейшманиоза [4]. Янтарная (сукциновая) кислота и ее соли (сукцинаты) представляют собой универсальный внутриклеточный метаболит, широко участвующий в обменных реакциях в организме. Физиологическая значимость янтарной кислоты в клеточном обмене обусловлена ее участием в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и процессах окислительного фосфорилирования [5].

Соли янтарной кислоты обычно получают в результате осаждения из растворов [6–8]. Так, сукцинаты редкоземельных металлов осаждаются при добав-

лении водного раствора сукцината натрия к растворам хлоридов или нитратов соответствующих металлов [6], сукцинат меди(II) можно получить при добавлении раствора натриевой соли в раствор сульфата меди [7]. Сукцинаты *d*-элементов высокой степени чистоты, применяемых в качестве биологически активных веществ комплексного действия, получают добавлением твердого водорастворимого сульфата соответствующего *d*-металла в раствор сукцината натрия [8].

Основная висмутовая соль янтарной кислоты является фармацевтической субстанцией препаратов, которые применяются в ряде стран для лечения ангины, ларингитов и фарингитов. Субстанция имеет состав $C_4H_4Bi_2O_6$ и представляет собой белый порошок, нерастворимый в воде и 96%-ном этиловом спирте, растворимый в разбавленной соляной кислоте; содержание висмута составляет 72.2–75.8 мас%.* В России данная субстанция не зарегистрирована, так же как и препараты на ее основе. Литературные данные относительно способов получения и физико-химических исследований основного сукцината висмута отсутствуют. Это делает актуальным разработку способов получения данного соединения с возможностью организации его производства в России.

К лекарственным препаратам предъявляются высокие требования по качеству, среди которых особое место занимает чистота продукта. Для висмутосодержащих субстанций чистота в первую очередь определяется содержанием нитрат-ионов и примесей сопутствующих висмуту металлов, таких как свинец, серебро, железо, медь и цинк, и зависит от способов получения.

Содержание нитрат-ионов в висмутовых субстанциях не должно превышать 0.4%, поскольку образующаяся в желудке из нитрат-ионов азотная кислота способна оказывать негативное воздействие, а получающиеся из нее в результате окислительно-восстановительных реакций нитрит-ионы и их производные обладают канцерогенным действием, которому также способствует присутствие тяжелых металлов [9].

Процесс получения соединений висмута для техники и медицины связан с гидролитической переработкой азотнокислых растворов висмута, поскольку HNO_3 является лучшим растворителем металлического висмута и его сплавов. Осаждение соединений проводят разбавлением висмутосодержащих растворов водой или добавлением к ним органических кислот и их солей. В наших ранних работах показано, что в результате получения фармацевтических субстанций висмута осаждением из технологических азотнокис-

лых растворов не удается достичь эффективной степени очистки целевого продукта от сопутствующих металлов. Это связано с образованием тяжелыми металлами нерастворимых соединений со многими органическими кислотами, входящими в состав висмутовых субстанций. Использование в качестве висмутосодержащих прекурсоров оксонитратов различного состава, получаемых путем гидролитической переработки висмутовых растворов, позволяет решить эту проблему.

Цель работы — получение фармацевтической субстанции основного сукцината висмута(III) высокой чистоты и физико-химические исследования полученной субстанции.

Экспериментальная часть

Для приготовления раствора висмута использовали Bi_2O_3 квалификации ч., а также металлический висмут марки Ви 1, ГОСТ 10928–90 (ТОО «Казцинк») с содержанием висмута 98.3%. В работе использовали янтарную кислоту (х.ч., ООО «Компонент-Реактив», а также HNO_3 (х.ч., ООО «Технологическая лаборатория Гиредмет») и $NaOH$ (ч.д.а., ООО «Компонент-Реактив»). Для приготовления раствора $(NH_4)_2CO_3$ использовали аммиак водный (х.ч., ООО «Компонент-Реактив») и NH_4HCO_3 (х.ч., КАО «Азот»).

Исходный раствор нитрата висмута ($420 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1} Bi^{3+}$, $100 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ свободной HNO_3) готовили растворением оксида висмута в азотной кислоте концентрацией $7 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. Гидролитическое осаждение висмута из растворов минеральных кислот, а также исследование процессов твердый прекурсор–раствор проводили во фторопластовых или стеклянных сосудах, снабженных мешалками, термостатирование которых осуществляли на водяных банях.

Гидрат гексанитрат тетрагидроксо-тетраоксо-гексависмута(III) состава $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot H_2O$ получали разбавлением 50 мл раствора нитрата висмута нагретой до $60^\circ C$ дистиллированной водой объемом 950 мл при перемешивании смеси в течение 30 мин при температуре $60\text{--}70^\circ C$. Маточный раствор сливали декантацией, осадок отфильтровывали. Тригидрат пентанитрат тригидроксо-пентаоксо-гексависмута(III) состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ получали двукратной промывкой $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot H_2O$ дистиллированной водой при температуре $60 \pm 2^\circ C$. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

Для получения оксида висмута использовали следующие способы:

1) 50 мл исходного раствора нитрата висмута при перемешивании добавляли постепенно к раствору

* Pharmacopee Francaise. Bismuth (sous-succinate de).

NaOH (2 моль·л⁻¹) объемом 220 мл, pH раствора поддерживали равным 12;

2) 14 г [Bi₆O₅(OH)₃](NO₃)₅·3H₂O при перемешивании добавляли к 30 мл 2 моль·л⁻¹ раствора NaOH при температуре 22 ± 2°C, pH 12.

Синтезы проводили в течение 1 ч. Полученный осадок желтого цвета отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции pH среды по универсальной индикаторной бумаге, отфильтровывали и сушили на воздухе. Для получения основного сукцината висмута навеску янтарной кислоты массой 1.5–2.5 г растворяли в 50 мл дистиллированной воды при перемешивании. К полученному раствору при температуре синтеза 70°C добавляли 5 г α-Bi₂O₃ и перемешивали смесь в течение 1 ч. Предварительно проведенные исследования с использованием рентгенофазового и химического анализов показали, что для образования основного сукцината висмута достаточно 1 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

Определение макроколичеств Bi(III) в растворах проводили титрованием раствором комплекса III с индикатором ксиленоловым оранжевым. Микроколичества висмута определяли фотокolorиметрически с иодидом натрия.* Содержание углерода и водорода в синтезированных образцах определяли модифицированным методом Прегля с гравиметрическим окончанием анализа. Определение содержания примесных металлов осуществляли атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре Varian AA 280FS.

Для определения фазового состава образцов использовали метод рентгеновской дифракции. Рентгенограммы образцов регистрировали на дифрактометре Bruker D8 Advance в геометрии Брэгга-Брентано с характеристичным излучением CuK_α в диапазоне углов 4° < 2θ < 70° с шагом 0.02°. Интерпретацию полученных данных РФА проводили с помощью базы данных ICDD PDF-4 (2011 г.). Инфракрасные спектры поглощения в средней ИК-области (4000–400 см⁻¹) записывали на ИК-Фурье-спектрометре Scimitar FTS 2000 (Digilab), образцы готовили в виде таблеток с прокаленным KBr. КР-спектры снимали на спектрометре T64000 (Horiba Jobin Yvon) с Ar⁺ лазером [длина волны 514.5 нм, геометрия Z(XY)-Z]. Термический анализ образцов проводили на синхронном термоаналитическом ком-

плексе STA 449 F1 Jupiter (Netzsch) в динамическом режиме при нагревании в атмосфере Ar/O₂ (80/20; O₂ — 10 мл·мин⁻¹; Ar — 40 мл·мин⁻¹). Навески массой 180–200 мг помещали в тигли из сплава Pt–10% Rh и нагревали со скоростью 10 град·мин⁻¹ до 350–500°C. Масс-спектры газообразных продуктов, образующихся в процессе термообработки, записывали в режиме мультиионного детектирования для *m/z*, равных 18 и 44, с помощью квадрупольного масс-спектрометра QMS 403D (Netzsch). Исследование образцов методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) проводили с использованием сканирующего электронного микроскопа Hitachi TM 1000.

Обсуждение результатов

Процесс получения лекарственной субстанции основного сукцината висмута осуществляли при использовании в качестве исходного сырья металлического висмута. Процесс получения целесообразно представить в виде следующих основных стадий:

1) окисление металлического висмута до оксида;
2) приготовление висмутсодержащего раствора путем растворения технического Bi₂O₃ в азотной кислоте;

3) очистка висмута от примесных металлов при гидролитическом осаждении в виде соединения состава [Bi₆O₅(OH)₃](NO₃)₅·3H₂O;

4) получение субстанции основного сукцината висмута взаимодействием твердого висмутсодержащего прекурсора с раствором янтарной кислоты.

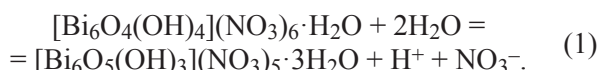
В производстве соединений висмута обычно используют азотнокислые растворы, которые получают растворением гранул металла в HNO₃ концентрацией 7–9 моль·л⁻¹. Использование для этих целей Bi₂O₃ является более экологически оправданным. В этом случае удается сократить расход азотной кислоты, необходимой для приготовления раствора, и устранить выделение в атмосферу токсичных оксидов азота [10].

На первой стадии процесса проводят окисление металлического висмута марки Ви 1 кислородом воздуха при введении в расплав при 320°C оксида висмута (20 мас%) с последующим повышением температуры до 600°C [11]. Далее полученный Bi₂O₃ технической чистоты растворяют в азотной кислоте концентрацией 7 моль·л⁻¹ для приготовления технологического висмутсодержащего азотнокислого раствора. Основная задача следующего этапа — проведение глубокой очистки висмута от примесных металлов, содержащихся в технологическом растворе, в результате гидролитического его осаждения.

* Коростелев П. П. Фотометрический и комплексометрический анализ в металлургии. М.: Металлургия, 1984. С. 41–45, С. 221–224.

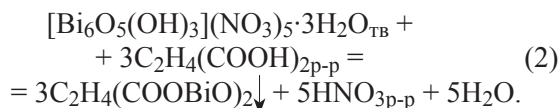
Ранее показано [10], что высокие значения коэффициентов очистки висмута от примесных металлов достигаются при гидролизе азотнокислых растворов. Это делает возможным широко использовать данный процесс для синтеза соединений висмута высокой чистоты, в том числе и используемых в медицине. Гидролиз при повышенной температуре не менее 60°C позволяет получать легко фильтруемый осадок состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и эффективно его отделять от раствора, содержащего ионы примесных металлов.

Осаждаемый при этом моногидрат гексанитрат тетрагидрокси-тетраоксо-гексависмута(III) состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ представляет собой хорошо окристаллизованные сростки короткопризматических кристаллов с наибольшим размером единичного кристалла в базисной плоскости 10–30 мкм, а по толщине 10–20 мкм (рис. 1, а). В результате промывки данного соединения водой происходит гидролитическое разложение с образованием тригидрата пентанитрата тригидрокси-пентаоксо-гексависмута(III) (далее оксонитрата) состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, представляющего собой удлиненно-призматические кристаллы длиной в базисной плоскости 10–40 мкм, шириной 5–20 мкм и толщиной 1–5 мкм (рис. 1, б), по реакции

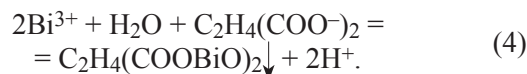
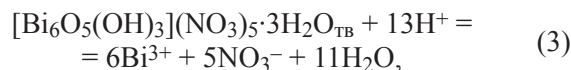


В результате перекристаллизации удается осуществить эффективную очистку конечного продукта от примесных металлов, захваченных в объеме микрокристаллов в ходе осаждения первичного продукта гидролиза. Оксонитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ является высокочистым продуктом гидролитической переработки и может быть использован в качестве прекурсора в синтезе соединений висмута высокой чистоты, в том числе для фармацевтической промышленности.

Показано, что при обработке полученного на предыдущей стадии твердого $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ раствором янтарной кислоты при молярном отношении сукцинат-ионов к висмуту, равном 0.6–1.0, и температуре процесса 60–80°C удается получить субстанцию основного сукцината висмута состава $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$. Процесс взаимодействия можно представить в виде реакции



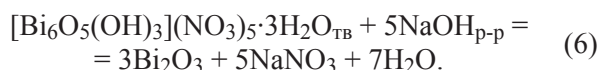
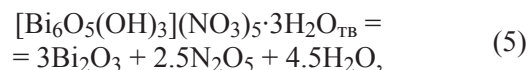
Учитывая, что в результате взаимодействия происходит существенное подкисление среды за счет образования HNO_3 , реакцию (2) можно представить в виде последовательности следующих стадий:



Возможность образования основного сукцината висмута в системе определяется существенно более низкой растворимостью этой соли по сравнению с $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Так, при обработке $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ водой при температуре 25°C концентрация висмута в растворе составляет 1.09 г·л⁻¹, а при обработке $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$ — 1.68·10⁻⁶ г·л⁻¹.

Однако проведенные исследования показали, что в рассматриваемой системе эффективного обмена нитрат-ионов на анионы янтарной кислоты не происходит. Согласно данным рентгенофазового анализа (рис. 2, 1 и 4), образцы, полученные после обработки в течение 1–3 ч твердого $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ раствором янтарной кислоты, представляют собой смесь основного сукцината висмута и исходного прекурсора. Кроме того, в указанных условиях до 5% висмута в виде катионов переходит в маточный раствор вследствие повышения кислотности последнего в результате образования азотной кислоты [уравнение (2)]. Таким образом, не удастся количественно провести реакцию обмена и получить продукт, не содержащий нитрат-ионы.

Для получения фармацевтической субстанции основного сукцината висмута, не содержащего примесь нитрат-ионов, целесообразно рассмотреть систему твердый $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ –раствор янтарной кислоты. Оксид висмута моноклинной модификации $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$, используемый для обработки раствором янтарной кислоты, можно получить путем термического разложения $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ при 600°C, а также при его обработке раствором NaOH согласно реакциям [10]



Термическое разложение $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ сопровождается выделением в атмосферу токсичных оксидов азота, требует дополнительных энер-

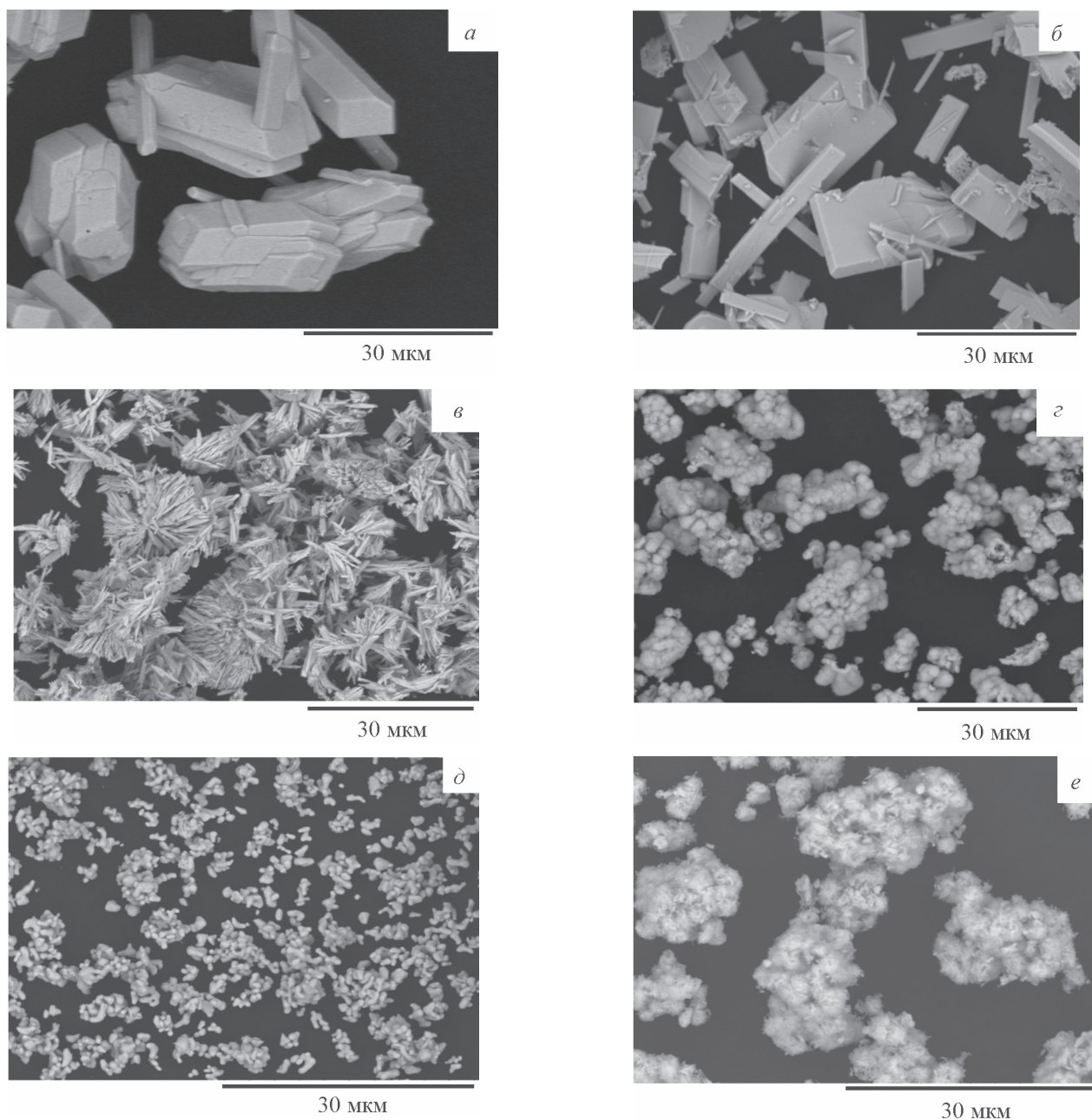


Рис. 1. Микрофотографии $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (а), $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (б), образцов $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ после щелочной обработки $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (в) и Varistor grade (HEK) (д); основных сукцинатов висмута (з, е), синтезированных из образцов в и д соответственно.

гетических затрат вследствие высокой температуры прокаливания, а Bi_2O_3 формируется в виде крупных оплавленных зерен, сохраняющих форму и размеры частиц исходного оксонитрата, что существенно уменьшает его реакционную способность. Наиболее технологичным способом для получения $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ является щелочное разложение оксонитрата висмута, которое осуществляется при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. В этом случае оксид висмута после отделения от маточного раствора и промывки дистиллированной

водой без дополнительного высушивания может быть сразу использован на следующей стадии процесса. Согласно данным рентгенофазового анализа (рис. 2, 1 и 2), образец, полученный в результате щелочной обработки соединения $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (ICDD 000-48-0575), представляет собой монофазный $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ (ICDD 040-03-2034).

При обработке $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ раствором янтарной кислоты при молярном отношении сукцинат-ионов к висмуту, равном 0.6–1.0, и температуре процесса

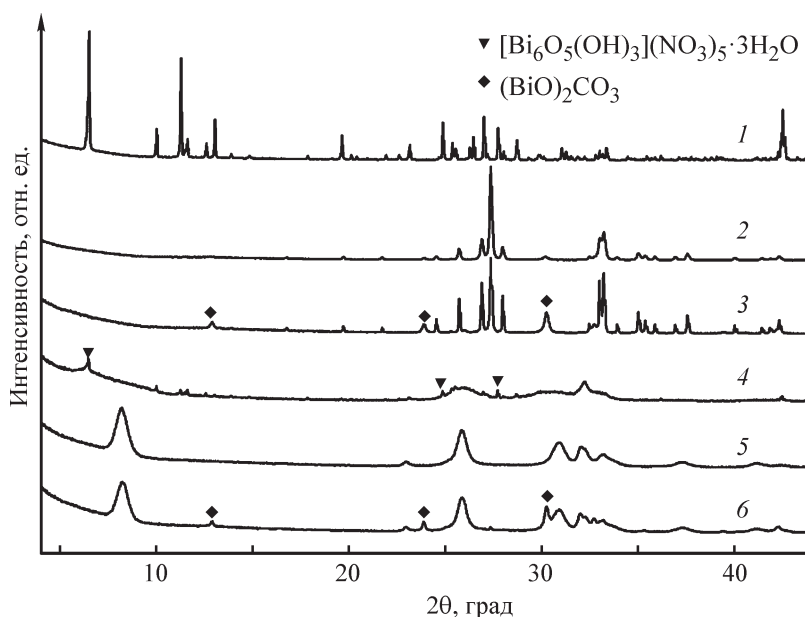
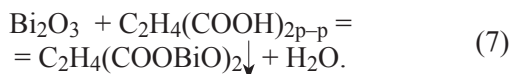


Рис. 2. Рентгенограммы $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1), образцов $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ после щелочной обработки $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2), Varistor grade (НЕК) (3) и основных сукцинатов висмута (4–6), синтезированных из образцов 1–3 соответственно.

60–80°C в течение 1 ч образуется основной сукцинат висмута:



Данные рентгенофазового анализа подтверждают образование целевого продукта (рис. 2, 5): на рентгенограмме отсутствуют дифракционные максимумы $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ (ICDD 040-03-2034) и янтарной кислоты (ICDD 000-31-1899). Данные химического анализа также свидетельствуют об образовании $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$, содержание (%): Bi — 72.9 (расч. 73.85), С — 8.30 (8.48), Н — 0.65 (0.71). Следует отметить, что увеличение в реакционной смеси молярного отношения сукцинат-ионов к висмуту до 5 не меняет состава продукта, и единственным продуктом реакции остается основной сукцинат висмута.

Согласно данным электронной микроскопии, при обработке $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ раствором NaOH образуется мелкокристаллический порошок Bi_2O_3 в виде рыхлых конгломератов, составленных из удлиненных плоскопризматических игольчатых кристаллов с преобладающим размером в базисной плоскости до 10 мкм и толщиной 0.5–1 мкм (рис. 1, в). Его обработка раствором янтарной кислоты приводит к образованию основного сукцината висмута. Это агрегаты сферических частиц размером 5–20 мкм, состоящих из тонких игольчатых кристаллов размером не более 2–3 мкм (рис. 1, з).

Для сокращения числа стадий в процессе получения основного сукцината висмута проверена возможность непосредственной обработки растворами янтарной кислоты высокочистых промышленных образцов $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$. Использование в качестве прекурсора промышленного образца оксида висмута (Varistor grade) показало, что после его обработки раствором янтарной кислоты при молярном отношении сукцинат-ионов к висмуту, равном 0.6–1.0, и температуре 70°C в течение 1–5 ч полученные образцы, по данным рентгенофазового анализа, представляют собой смесь основного сукцината и оксокарбоната висмута (ICDD 000-41-1488) (рис. 2, б). Многие промышленные образцы оксида висмута в результате хемосорбции CO_2 содержат в качестве примеси $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$, который не взаимодействует с янтарной кислотой. Образец, используемый нами, также содержит в качестве примеси $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ (рис. 2, 3). Таким образом, при непосредственном использовании промышленных образцов Bi_2O_3 в схеме производства висмутовых солей необходимо предусматривать стадию их предварительной термической обработки на воздухе при температуре 400–500°C с целью разложения примеси оксокарбоната висмута до оксида. Отметим, что в сравнении с металлическим висмутом технической чистоты, который обычно используется в качестве исходного сырья в процессе получения соединений висмута, использование высокочистых образцов Bi_2O_3 существенно увеличивает конечную стоимость целевого продукта. Используемый нами

промышленный образец α - Bi_2O_3 состоит из сферолитоподобных частиц размером 1–3 мкм (рис. 1, *д*). После обработки оксида раствором янтарной кислоты основной сукцинат висмута также образуется в виде агрегатов сферических частиц (рис. 1, *е*).

Анализ ИК- и КР-спектров основного сукцината висмута позволяет сделать выводы о координации аниона янтарной кислоты катионами висмута и других особенностях строения соединения. Отнесение характеристических полос в спектрах проводили путем сравнения со спектрами янтарной кислоты [12, 13] и сукцинатов других металлов [14–16]. В ИК- и КР-спектрах янтарной кислоты наблюдается ряд характеристических полос, которые не регистрируются в спектрах основного сукцината висмута. Так, в спектрах соли не наблюдаются валентные колебания $\nu(\text{C}=\text{O})$ карбонильной группы, что свидетельствует о координации янтарной кислоты с катионами висмута через карбоксильные группы. Таким образом, в рассматриваемом соединении остатки янтарной кислоты дважды депротонированы, о чем также свидетельствуют характеристические интенсивные полосы колебаний карбоксилат-ионов: асимметричные валентные колебания $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ проявляются в ИК-спектре в виде интенсивной полосы с двумя максимумами при 1550 и 1540 см^{-1} , плечом при 1500 см^{-1} ; симметричные $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ валентные колебания — также в виде сильной полосы несколько меньшей интенсивности при 1400 см^{-1} (рис. 3, 1), интенсивность полос в КР-спектре соли, как и следует ожидать, перераспределяется (рис. 3, 2). Асимметричные валентные колебания $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ проявляются в виде полос средней интенсивности при 1575 и 1555 см^{-1} , с плечом при 1540 см^{-1} ; симметричные $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ валентные коле-

бания в виде полосы большей интенсивности — при 1445 см^{-1} . Разницы $\Delta\nu(\text{COO}^-) = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ из ИК-спектра составляют 100, 140 и 150 см^{-1} , что в сравнении с данной величиной для натриевой соли [16] указывает преимущественно на бидентатную и бидентатно-мостиковую координацию сукцинат-иона [17].

В спектрах основного сукцината висмута также отсутствуют колебания $\delta(\text{OH})\text{COOH}$, при этом полоса средней интенсивности в ИК-спектре соли при 660 см^{-1} относится к деформационным колебаниям карбоксилат-иона $\delta(\text{COO}^-)$. В области 1470–1400 см^{-1} плоским деформационным колебаниям (ножничным) $\delta(\text{CH}_2)$ соответствуют полосы при 1423 (ИК) и 1430 см^{-1} (КР), полоса средней интенсивности при 1372 см^{-1} относится к веерным колебаниям $\omega(\text{CH}_2)$, указанные колебания также проявляются в спектрах кислоты. Колебание $\nu(\text{C}-\text{C})$ активно как в спектрах кислоты, так и в ИК- и КР-спектрах соли при 926 и 951 см^{-1} соответственно.

Наличие широкой полосы средней интенсивности в ИК-спектре основного сукцината висмута при 524 см^{-1} в области валентных колебаний связи $\text{Bi}-\text{O}$ также подтверждает замещение протонов янтарной кислоты на висмутсодержащие катионы и свидетельствует о равноценности образуемых связей, в КР-спектрах соли данные связи проявляются в виде слабого плеча.

Отсутствие полос валентных $\text{O}-\text{H}$ -колебаний воды (3700–3000 см^{-1}), а также деформационных колебаний воды ($\sim 1640 \text{ см}^{-1}$) в ИК-спектре основного сукцината висмута свидетельствует о ее отсутствии в составе соединения, что также подтверждают данные термического анализа (рис. 4).

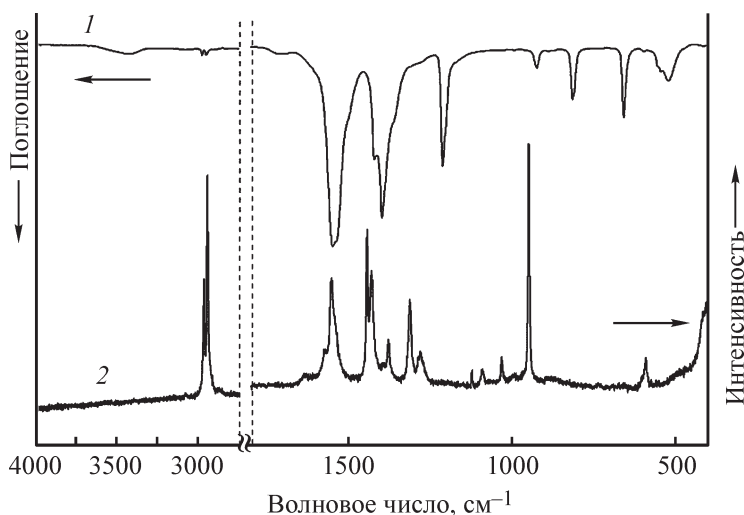


Рис. 3. ИК- (1) и КР- (2) спектры поглощения основного сукцината висмута.

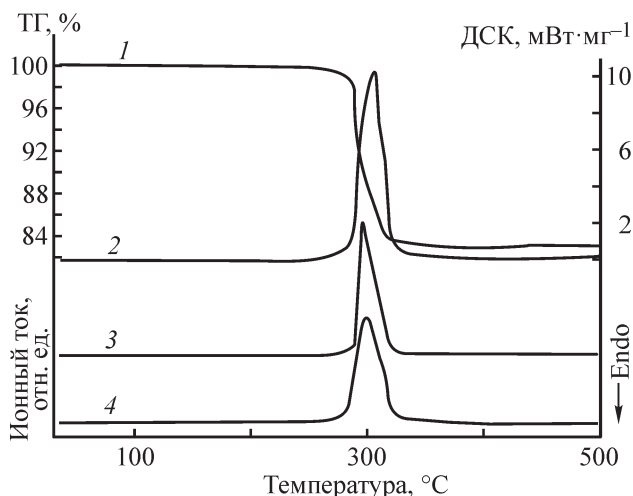
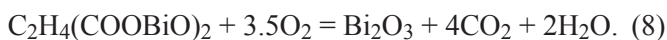


Рис. 4. Кривые термогравиметрии (1), дифференциально-сканирующей калориметрии (2) основного сукцината висмута состава $C_2H_4(COObiO)_2$ и масс-спектры выделяющихся газов: H_2O (3) и CO_2 (4).

Процесс окислительного термолитического разложения основного сукцината висмута не имеет каких-либо особенностей в сравнении с термолитическим разложением безводных сукцинатов других металлов [16], происходит за одну стадию, которая связана с разложением исходного соединения до соответствующего оксида. Термическая устойчивость $C_2H_4(COObiO)_2$ находится в линейной зависимости от энтальпии образования оксида ($\Delta_f H^\circ(Bi_2O_3) = -577.8 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [18]) в ряду металлов главных подгрупп [19]. По данным термического анализа (рис. 4), процесс окислительного термолитического разложения $C_2H_4(COObiO)_2$ протекает в интервале температур 275–310 °C и сопровождается экзоэффектом с максимумом при 305 °C, соответствующим разложению органической составляющей. По данным масс-спектрометрии, в газовой фазе регистрируется наличие углекислого газа ($m/z = 44$) и воды ($m/z = 18$). Потеря массы, рассчитанная по ТГ-кривым, в соответствии с уравнением (8) разложения основного сукцината висмута до оксида, составляет 17.3% (теор. 17.7%):



Показано, что выдерживание образцов основного сукцината висмута при температуре 200 °C в течение 4 ч на воздухе, согласно данным РФА, не приводит к их заметному разложению, а при температуре 280 °C за это же время образцы подвергаются полному окислительному термолитическому разложению с образованием α - и β - Bi_2O_3 . Таким образом, сушку готового продукта $C_2H_4(COObiO)_2$ можно проводить при температуре 100–150 °C в течение 2–4 ч.

По результатам проведенных исследований разработан способ получения основного сукцината висмута [20] и проведены укрупненные лабораторные испытания на примере переработки 1.0 кг металлического висмута марки Ви 1, содержащего (%): висмута — 98.3, свинца — 1.43, серебра — $5.6 \cdot 10^{-2}$, меди — $9.5 \cdot 10^{-3}$, железа — $6.2 \cdot 10^{-3}$, цинка — $6.4 \cdot 10^{-4}$, олова — $1.0 \cdot 10^{-3}$, сурьмы — $1.6 \cdot 10^{-3}$. Гранулы металлического висмута растворяли при перемешивании в 2.5 л HNO_3 концентрацией $7.0 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ в течение 3 ч и получили 2.35 л раствора с концентрацией $Bi^{3+} 418 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$. После фильтрации раствор разбавляли (1:1) дистиллированной водой, нагревали до температуры 70 °C, а затем добавлением к нему раствора $(NH_4)_2CO_3$ концентрацией $2.5 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ доводили pH смеси до 1. Пульпу перемешивали 30 мин при температуре не ниже 60 °C и давали отстояться в течение 1 ч. Результаты химического анализа отфильтрованного и высушенного образца осадка состава $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot H_2O$ свидетельствуют о том, что он содержит (%): висмута — 70.3, нитрат-ионов — 20.4, свинца — $5.4 \cdot 10^{-3}$, серебра — $3.2 \cdot 10^{-4}$, меди — $3.0 \cdot 10^{-3}$, железа — $3.2 \cdot 10^{-3}$, цинка — $4.0 \cdot 10^{-4}$, олова — $5.0 \cdot 10^{-4}$, сурьмы — $6.0 \cdot 10^{-4}$. Осадок $[Bi_6O_4(OH)_4](NO_3)_6 \cdot H_2O$ отделяли от маточника декантацией и двукратно промывали 6.0 л дистиллированной воды при температуре 60 ± 2 °C. Образец осадка промытого водой имеет состав $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \times 3H_2O$ и по результатам анализа содержит (%): висмута — 71.3, нитрат-ионов — 17.4, свинца — $4.2 \cdot 10^{-4}$, серебра — $1.5 \cdot 10^{-4}$, меди — $5.0 \cdot 10^{-4}$, железа — $1.0 \cdot 10^{-3}$, цинка — $1.0 \cdot 10^{-4}$, олова — $2.0 \cdot 10^{-4}$, сурьмы — $3.0 \cdot 10^{-4}$. Промытый осадок висмута нитрата основного состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ в количестве 1.38 кг обрабатывали при температуре 22 ± 2 °C 3.25 л раствора NaOH концентрацией $2 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ в течение 4 ч (молярное отношение гидроксида натрия к висмуту равно 1.4). После двукратной промывки в течение 30 мин 6.0 л дистиллированной воды, нагретой до 60 °C, осадок висмута оксида состава Bi_2O_3 (содержание нитрат-ионов — 0.14%) отфильтровывали и переводили в висмута сукцинат основной обработкой 10 л раствора янтарной кислоты концентрацией $0.35 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ при перемешивании в течение 4 ч при температуре 70 ± 2 °C (молярное отношение янтарной кислоты к висмуту равно 0.75). Осадок висмута сукцината основного состава $C_2H_4(COObiO)_2$ промывали двукратно 6.0 л дистиллированной воды при температуре 60 ± 2 °C в течение 30 мин, после чего сушили при температуре 100 ± 5 °C в течение 4 ч. В результате испытаний получено 1.30 кг висмута сукцината основного, содержащего

(%): висмута — 73.8, свинца — $1.0 \cdot 10^{-4}$, серебра — $5.0 \cdot 10^{-5}$, меди — $2.0 \cdot 10^{-4}$, железа — $5.0 \cdot 10^{-4}$, цинка — $8.0 \cdot 10^{-5}$, олова — $1.0 \cdot 10^{-4}$, сурьмы — $1.0 \cdot 10^{-4}$, нитрат-ионов — <0.02 . Прямое извлечение висмута в продукт из металлического висмута составило 97.6%.

Висмут(III) из маточных и промывных растворов концентрацией $1.1 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ доосаждали при pH 3 до концентрации $0.005 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$. Полученный при этом осадок можно направить на стадию приготовления исходного раствора нитрата висмута.

Выводы

Проведенные исследования показали, что фармацевтическую субстанцию основного сукцината висмута состава $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$ целесообразно получать путем обработки моноклинной модификации $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$ раствором янтарной кислоты при молярном отношении сукцинат-ионов к висмуту, равном 0.6–1.0, и температуре процесса 60–80°C. Экологически безопасным способом получения фармацевтической субстанции $\text{C}_2\text{H}_4(\text{COOBiO})_2$ высокой степени очистки от примесных металлов и нитрат-ионов является обработка раствором янтарной кислоты $\alpha\text{-Bi}_2\text{O}_3$, полученного при взаимодействии $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ с раствором NaOH.

Финансирование работы

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом Института химии твердого тела и механохимии СО РАН 121032500064-8 и Новосибирского государственного технического университета ТП-ХХТ-1_21.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ЦКП «ВТАН» НГУ за предоставленное оборудование для регистрации спектров комбинационного рассеяния света.

Информация о вкладе авторов

Е. В. Тимакова разработала концепцию работы, методику эксперимента, осуществила сбор, анализ и интерпретацию результатов работы, участвовала в написании текста статьи; Е. И. Бунькова выполнила

все синтезы веществ, провела сбор данных литературы и оформила литературный обзор, участвовала в написании текста статьи; Л. И. Афонина провела исследования химического состава полученных образцов, участвовала в обработке и интерпретации результатов работы, написании текста статьи; Ю. М. Юхин консультировал по планированию и руководил проведением укрупненных лабораторных испытаний, участвовал в интерпретации полученных результатов, внес основной вклад в написание раздела о способе получения основного сукцината висмута; В. А. Володин провел исследования образцов методами спектроскопии комбинационного рассеяния и ИК, осуществил интерпретацию полученных спектроскопических данных.

Информация об авторах

Тимакова Евгения Владимировна, к.х.н., доц.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7015-9231>

Бунькова Екатерина Игоревна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4081-7619>

Афонина Любовь Игоревна, к.х.н.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5606-3022>

Юхин Юрий Михайлович, д.х.н., проф.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-0364>

Володин Владимир Алексеевич, д.ф.-м.н., доц.,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1431-8242>

Список литературы

- [1] Yang Y., Ouyang R., Xu L., Guo N., Li W., Feng K., Ouyang L., Yang Z., Zhou S., Miao Y. Bismuth complexes: Synthesis and applications in biomedicine // *J. Coord. Chem.* 2015. V. 68. N 3. P. 379–397. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.999672>
- [2] Wang R., Li H., Ka-Yan Ip T., Sun H. Bismuth drugs as antimicrobial agents // *Adv. Inorg. Chem.* 2020. V. 75. P. 183–205. <https://doi.org/10.1016/bs.adioch.2019.10.011>
- [3] Dore M. P., Lu H., Graham D. Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy // *Gut.* 2016. V. 65. N 5. P. 870–878. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>
- [4] Loh A., Ching Ong Y., Blair V. L., Kedzierski L., Andrews P. C. Bismuth (III) α -hydroxy carboxylates: Highly selective toxicity of glycolates towards *Leishmania major* // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2015. V. 20. P. 1193–1203. <https://doi.org/10.1007/s00775-015-1299-6>
- [5] Murphy M. P., O'Neill L. A. J. Krebs cycle reimagined: The emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers // *Cell.* 2018. V. 174. N 4. P. 780–784. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.030>

- [6] Manna S. C., Zangrando E., Bencini A., Benelli C., Chaudhuri N. R. Syntheses, crystal structures, and magnetic properties of $[\text{Ln}^{\text{III}}_2(\text{Succinate})_3(\text{H}_2\text{O})_2] \times 0.5\text{H}_2\text{O}$ [Ln = Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, and Dy]. Polymeric networks: Unusual ferromagnetic coupling in Gd derivative // *Inorg. Chem.* 2006. V. 45. N 22. P. 9114–9122. <https://doi.org/10.1021/ic060807d>
- [7] Karthik A. D., Geetha K. Synthesis of copper precursor, copper and its oxide nanoparticles by green chemical reduction method and its antimicrobial activity // *J. Appl. Pharm. Sci.* 2013. V. 3. N 5. P. 16–21. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.3504>
- [8] Пат. РФ 2174508 (опубл. 2001). Способ получения сукцинатов d-металлов [Pat. RU 2174508 (publ. 2001). Method of preparing d-element succinate].
- [9] Галачиев С. М., Макоева Л. М., Джиоев Ф. К., Хаева Л. Х. Возможности эндогенного образования нитрозаминов в желудочном соке in vitro // *Изв. Самарского НЦ РАН.* 2011. Т. 13. № 1 (7). С. 1678–1680.
- [10] Юхин Ю. М., Михайлов Ю. И. Химия висмутовых соединений и материалов. М.: Изд-во СО РАН, 2001. С. 122–137.
- [11] Yukhin Y. M., Mishchenko K. V., Daminov A. S. Bismuth preoxidation for preparing solutions of salts. // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017. V. 51. P. 495–502. <https://doi.org/10.1134/S0040579517040303>
- [12] De Gelder J., De Gussem K., Vandenabeele P., Moens L. Reference database of Raman spectra of biological molecules // *J. Raman Spectrosc.* 2007. V. 38. P. 1133–1147. <https://doi.org/10.1002/jrs.1734>
- [13] Krishnan S., Raj C. J., Priya S. N., Robert R., Dinakaran S., Das S. J. Optical and dielectric studies on succinic acid single crystals // *Cryst. Res. Technol.* 2008. V. 43. N 8. P. 845–850. <https://doi.org/10.1002/crat.200711102>
- [14] Dhanya V. S., Sudarsanakumar M. R., Suma S., Prasanna S., Babu K. R., Kumar B. S., Roy S. M. Growth and characterization of a new polymorph of lead succinate: A promising NLO material // *J. Cryst. Growth.* 2011. V. 319. P. 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.01.073>
- [15] Arankumar A., Ramasamy P., Vishnu K., Jayaraj M. K. Growth, structural, thermal, optical, and electrical properties of potassium succinate–succinic acid crystal // *J. Mater. Sci.* 2014. V. 49. P. 3598–3607. <https://doi.org/10.1007/s10853-013-7858-8>
- [16] Caires F. J., Lima L. S., Carvalho C. T., Ionashiro M. Thermal behaviour of succinic acid, sodium succinate and its compounds with some bivalent transition metal ions // *Thermochim. Acta.* 2010. V. 500. P. 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2009.11.015>
- [17] Deacon G. B., Phillips R. J. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylate complexes and the type of carboxylate coordination // *Coord. Chem. Rev.* 1980. V. 33. P. 227–250. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80455-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80455-5)
- [18] Мацкевич Н. И., Семерикова А. Н., Гельфонд Н. В., Мацкевич М. Ю., Ткачев Е. Н., Ануфриева О. И., Мартынец В. Г. Энтальпия образования ниобата висмута, замещенного эрбием // *ЖНХ.* 2020. Т. 65. № 5. С. 669–672. <https://doi.org/10.31857/S0044457X20050165>
[Matskevich N. I., Semerikova A. N., Gelfond N. V., Matskevich M. Yu., Tkachev E. N., Anufrieva O. I., Martynetz V. G. Enthalpy of Formation of Erbium-Doped Bismuth Niobate // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. P. 743–746. <https://doi.org/10.1134/S0036023620050162>].
- [19] Yokobayashi H., Nagase K., Muraishi K. The thermal decomposition reactions of bivalent metal succinates in the solid state // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1975. V. 48. P. 2789–2792. <https://doi.org/10.1246/bcsj.48.2789>
- [20] Пат. РФ 27402592 (опубл. 2021). Способ получения висмута сукцината основного [Pat. RU 2740292 (publ. 2021). Method for producing base bismuth succinate].