

ЖИДКОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ В ПРИСУТСТВИИ ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Н. Мусская, В.К. Крутько, И.Е. Глазов, А.И. Кулак

Государственное научное учреждение «Институт общей и неорганической химии

Национальной академии наук Беларуси»

220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Сурганова, 9/1

musskaja@igic.bas-net.by

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.1000

Аннотация: Жидкофазным синтезом из водных растворов хлорида кальция и гидрофосфата аммония при мольных соотношениях Ca/P 1,0-1,67 и величине pH 5-11 в присутствии полифенольного соединения (галловой кислоты) получены кислые, средние и основные фосфаты кальция. Методами рентгенофазового анализа и ИК-спектроскопии показано, что в слабокислой среде (pH 5-6) при мольном соотношении Ca/P 1,0 образуется брушит, размеры элементарной ячейки которого могут уменьшаться в присутствии галловой кислоты. В щелочной среде (pH 8-11) полифенольное соединение хелатирует ионы кальция, что приводит к образованию аморфизированного фосфата кальция, который после прогрева при 800°C превращается в β -трикальцийфосфат и гидроксиапатит. Выявлено, что наличие галловой кислоты способствует образованию основного фосфата кальция при более низком мольном соотношении (Ca/P 1,5), чем для стехиометрического гидроксиапатита (Ca/P 1,67). Методом термического анализа показано, что жидкофазный синтез фосфатов кальция в присутствии галловой кислоты способствует переходу брушита в пирофосфат кальция, а аморфизированных фосфатов кальция – в трикальцийфосфат и гидроксиапатит, при высокотемпературной обработке.

Ключевые слова: галловая кислота, жидкофазный синтез, брушит, аморфизированные фосфаты кальция, гидроксиапатит, трикальцийфосфат, пирофосфат кальция.

1. Введение

Галловая кислота – 3,4,5-тригидроксибензойная кислота $C_7H_6O_5$, присутствующая во многих растениях [1, 2]. Структура данного полифенольного соединения обуславливает возможность координировать ионы металлов, связывать активные формы кислорода, а также участвовать в образовании водородных связей [3-5]. В связи с этим представляет интерес изучение свойств материалов, содержащих галловую кислоту либо полученных в ее присутствии. Известно, что фосфаты кальция широко используются в медицине в составе остеопластических материалов, а также в качестве носителей для биоактивных соединений [6, 7]. В отдельных публикациях [8-10] отмечается влияние галловой кислоты на формирование структуры гидроксиапатита ($GA, Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) – основного фосфата кальция. Однако в литературе отсутствуют систематические данные о роли данной органической кислоты на образование других биологически значимых фосфатов кальция.

Целью данной работы являлось изучение влияния галловой кислоты на физико-химические свойства фосфатов кальция, полученных

жидкофазным синтезом при варьируемом мольном соотношении Ca/P .

2. Методика эксперимента

Фосфаты кальция получали жидкофазным синтезом по методике [11] путем взаимодействия хлорида кальция концентрацией 0,06-0,09 моль/л и гидрофосфата аммония концентрацией 0,09 моль/л при мольных соотношениях Ca/P 1,0; 1,33; 1,50 и 1,67, соответствующих стехиометрическим гидрофосфату кальция ($CaHPO_4$), октакальцийфосфату (ОКФ, $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$), трикальцийфосфату (ТКФ, $Ca_3(PO_4)_2$), и ГА, соответственно. Величину pH варьировали от 5-6 (для Ca/P 1,0) до 8-9 (в случае Ca/P 1,0 и 1,33) и 10–11 (для Ca/P 1,67). Щелочную среду создавали путем добавления концентрированного раствора аммиака в раствор хлорида кальция. Галловую кислоту растворяли в водном растворе хлорида кальция до концентрации 0,05 либо 0,1% в реакционной смеси. Полученную суспензию после быстрого прикапывания раствора гидрофосфата аммония со скоростью 10-35 мл/мин перемешивали в течение 10 мин, затем отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и высушивали на воздухе при комнатной температуре. Дополнительно полученные образцы прогревали при 800°C в течение 5 часов в лабораторной электропечи SNOOL 6,7/1300.

Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов, высушенных при комнатной температуре и после высокотемпературного прогрева, проводили в области 2θ от 3 до 70° на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) с излучением $Cu_{K\alpha} = 1,5405 \text{ \AA}$. ИК-спектры образцов регистрировали на спектрометре Tenzor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 400-4000 cm^{-1} ; образцы прессовали в таблетки с бромидом калия. Термогравиметрию (ТГ), дифференциальную термогравиметрию (ДТГ) и дифференциальный термический анализ (ДТА) образцов, высушенных при комнатной температуре, проводили в воздушном потоке на совмещенном термическом анализаторе NETZSCH STA 409 PC LUXX (Германия) при скорости нагрева 10,0°C/мин; масса образца 13-48 мг.

3. Обсуждение результатов

Фосфаты кальция, синтезированные жидкофазным методом из водных растворов хлорида кальция и гидрофосфата аммония, представляют собой продукты белого цвета. В присутствии галловой кислоты наблюдается окрашивание осадков в коричневый цвет при мольном соотношении Ca/P 1,33-1,67 и увеличении показателей щелочности среды (pH 8-11).

На рентгенограммах фосфатов кальция, полученных при мольном

соотношении Ca/P 1,0, после высушивания образцов видны рефлексы брусита $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ (см. рис. 1 а). В присутствии галловой кислоты рефлексы данного гидрофосфата кальция незначительно смещены в область больших углов 2θ , что согласно условию Вульфа-Брэгга свидетельствует об уменьшении размеров элементарной ячейки. После прогрева при $800^\circ C$ (см. рис. 1 б) брусит превращается в пирофосфат кальция (ПФК, $Ca_2P_2O_7$), рефлексы которого в присутствии галловой кислоты смещаются в область меньших углов 2θ .

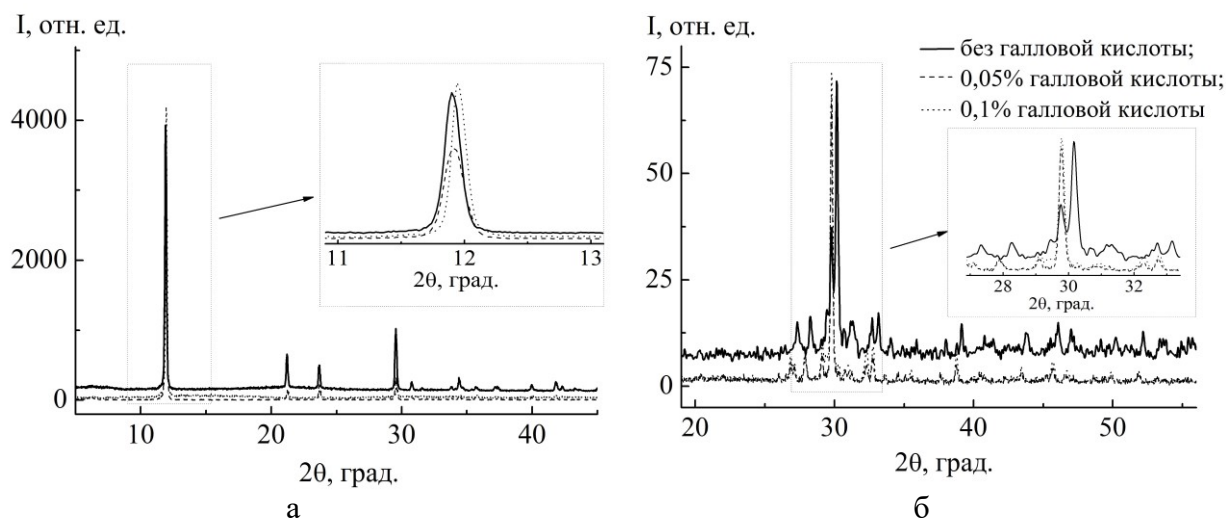


Рис. 1. Рентгенограммы фосфатов кальция, синтезированных при мольном соотношении Ca/P 1,0 и высушенных при $20^\circ C$ (а) либо после прогрева при $800^\circ C$ (б).

При повышении мольного соотношения Ca/P до 1,67 образуется аморфизированный фосфат кальция, который при высокотемпературной обработке кристаллизуется в β -ТКФ (при Ca/P 1,33-1,50) либо ГА (при Ca/P 1,50-1,67), см. рис. 2. Характерно, что в присутствии галловой кислоты образование ГА может наблюдаться при мольном соотношении Ca/P 1,50, соответствующем ТКФ. Вероятно, часть ионов кальция связывается в комплексы с галловой кислотой [4], которые являются неустойчивыми при высокотемпературной обработке, что приводит к появлению дополнительных источников кальция, необходимых для образования ГА. Данное предположение подтверждается также изменением окраски порошков фосфатов кальция: образцы становятся белыми после прогрева при $800^\circ C$. Известно, что жидкофазным синтезом получают средние и основные фосфаты кальция с нанометровым размером кристаллитов [12], о чем свидетельствует уширение основных рефлексов фосфатов кальция. В присутствии галловой кислоты отмечается такая же тенденция: рефлексы, соответствующие аморфизированному фосфату кальция, уширены, однако в меньшей степени, чем в случае исходных образцов (без полифенольного соединения).

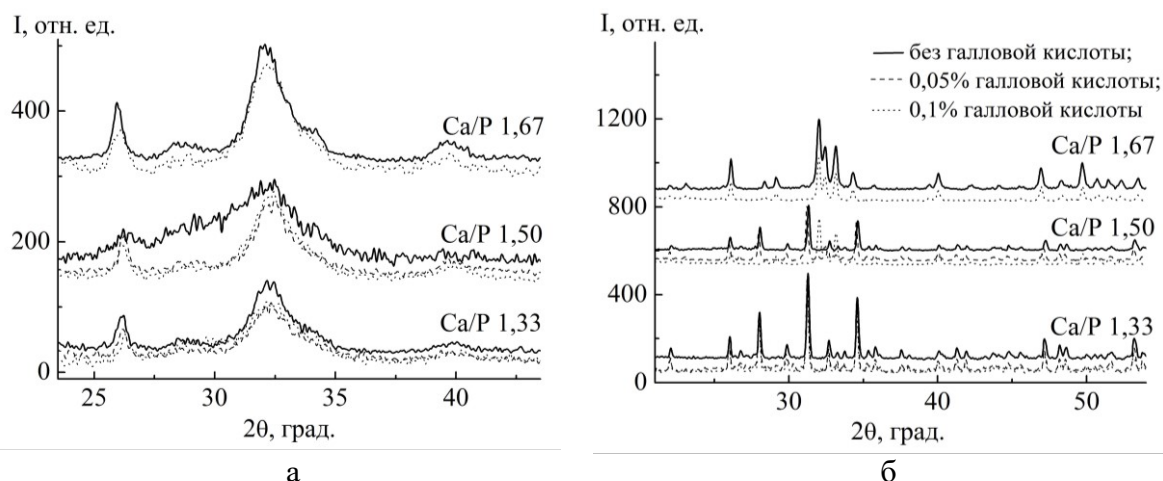


Рис. 2. Рентгенограммы фосфатов кальция, синтезированных при мольных соотношениях Ca/P 1,33-1,67 и высушенных при 20°C (а) либо после прогрева при 800°C (б).

Результаты ИК-спектроскопии (см. рис. 3 и 4) согласуются с данными РФА о получении гидратированных фосфатов кальция после высушивания при комнатной температуре и превращения их в безводные соли при высокотемпературном прогреве. На ИК-спектрах это проявляется в исчезновении широкой полосы валентных колебаний гидроксильных групп, связанных водородными связями в области 2700-3650 cm^{-1} , после прогрева образцов при 800°C.

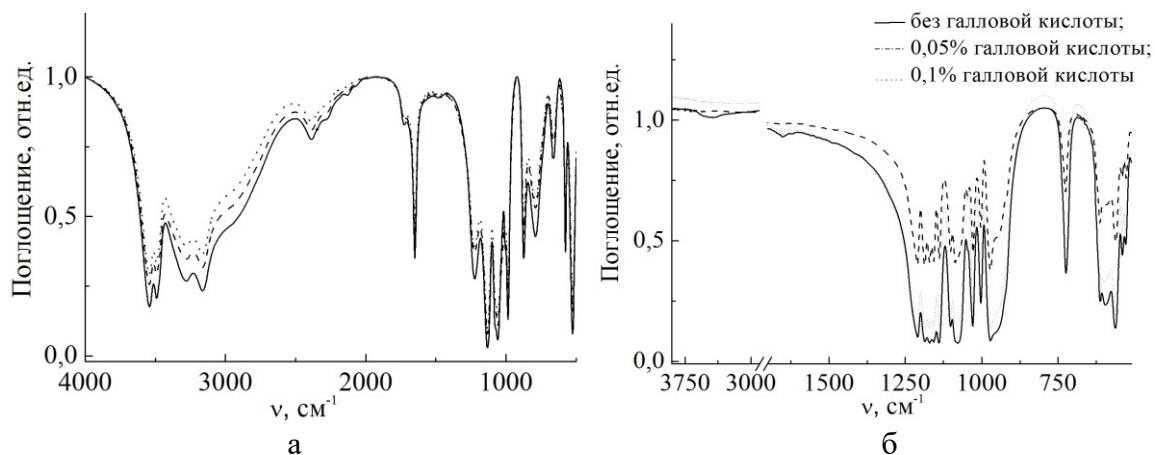


Рис. 3. ИК-спектры фосфатов кальция, синтезированных при мольном соотношении Ca/P 1,0 и высушенных при 20°C (а) либо после прогрева при 800°C (б).

Наличие галловой кислоты не приводит к появлению новых полос поглощения, однако интенсивность колебательных мод фосфатных групп снижается в случае кислых фосфатов кальция, что особенно заметно для ПФК в области 600-1250 cm^{-1} (см. рис. 3 б).

На ИК-спектрах фосфатов кальция, синтезированных при мольных соотношениях Ca/P 1,33-1,67, после высушивания при комнатной температуре наблюдаются широкая полоса поглощения в области

водородных связей, а также характеристические полосы фосфатных групп в области $450-1315\text{ см}^{-1}$ (см. рис. 4 а). Кроме того, появляются полосы деформационных колебаний $O-H$ ($1375-1560\text{ см}^{-1}$) и валентных колебаний $C=O$ ($1560-1720\text{ см}^{-1}$), которые обусловлены наличием кристаллогидратной воды и поглощением углекислого газа на поверхности фосфатов кальция. В случае мольного соотношения Ca/P 1,67 видна также узкая полоса свободной $O-H$ группы при 3580 см^{-1} . В присутствии галловой кислоты характеристические полосы фосфатных групп хуже разрешены. Прогрев при 800°C способствует удалению углекислого газа с фосфатной поверхности и кристаллизации образцов. В частности, полоса свободной $O-H$ группы при 3580 см^{-1} появляется при мольном соотношении Ca/P 1,50 в присутствии галловой кислоты и становится более четкой для мольного соотношения Ca/P 1,67, что согласуется с данными РФА об образовании ГА (см. рис. 4 б).

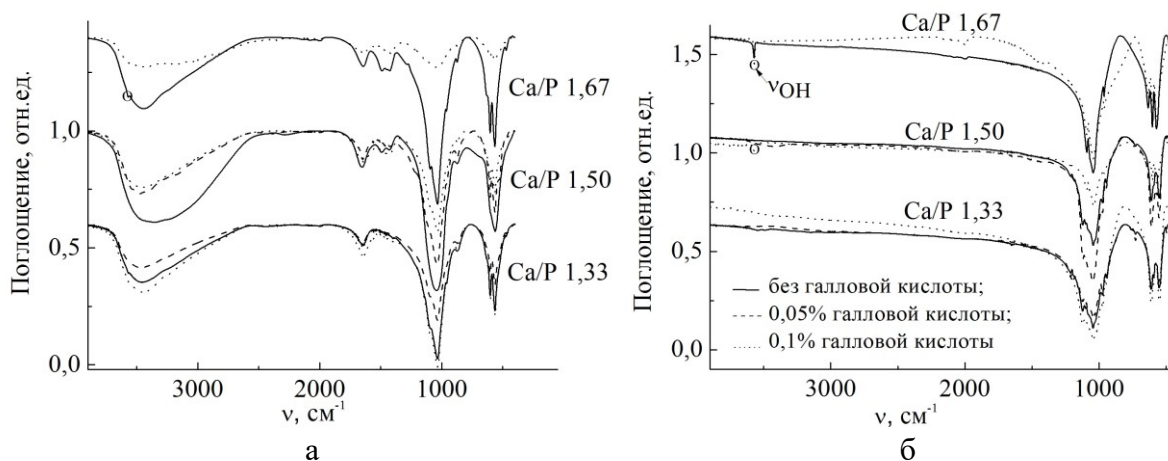


Рис. 4. ИК-спектры фосфатов кальция, синтезированных при мольных соотношениях Ca/P 1,33-1,67 и высушенных при 20°C (а) либо после прогрева при 800°C (б).

По данным термического анализа (см. рис. 5) процессы дегидратации фосфатов кальция наблюдаются в температурном интервале $50-250^\circ\text{C}$. В случае кислых (Ca/P 1,0) фосфатов кальция по сравнению со средними и основными (Ca/P 1,33-1,67) кристаллогидратная вода связана более прочно, поэтому ее удаление происходит при повышенных температурах.

В присутствии галловой кислоты, вероятно, дегидратация несколько затруднена за счет хелатирования ионов кальция галловой кислотой, что проявляется в закономерном смещении эндоэффектов в область более высоких температур на $3-4^\circ\text{C}$.

Кроме того, наличие полифенольного соединения приводит к более заметному проявлению экзоэффектов, соответствующих переходу брушита в ПФК, а аморфизированных фосфатов кальция – в ТКФ и ГА, в высокотемпературной области, как было выявлено методами РФА и ИК-спектроскопии.

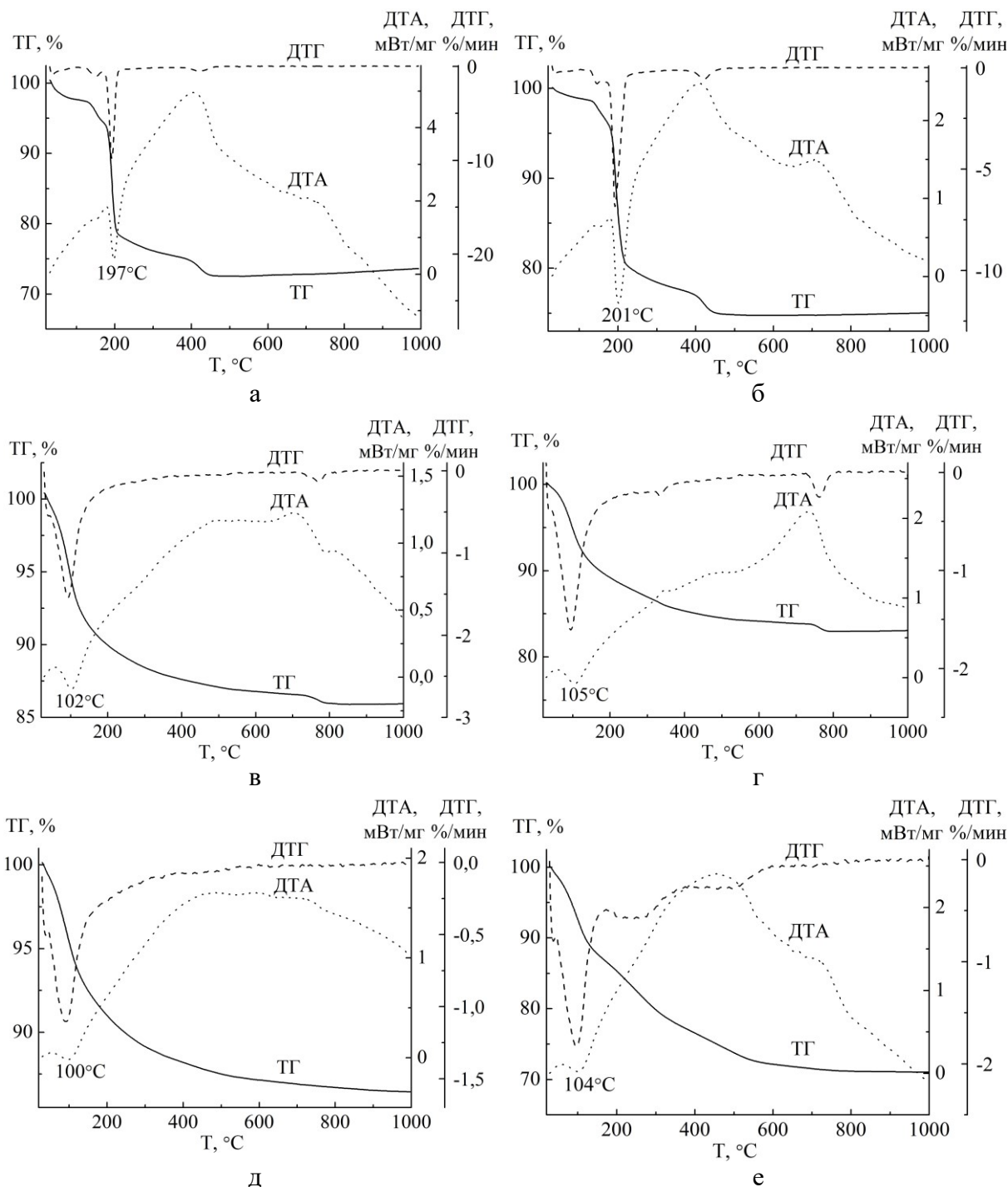


Рис. 5. Кривые термического анализа фосфатов кальция, синтезированных при различном мольном соотношении Ca/P в отсутствии либо присутствии галловой кислоты: а – Ca/P 1,0, без галловой кислоты; б – Ca/P 1,0, с 0,1% галловой кислоты; в – Ca/P 1,33, без галловой кислоты; г – Ca/P 1,33, с 0,1% галловой кислоты; д – Ca/P 1,67, без галловой кислоты; е – Ca/P 1,67, с 0,1% галловой кислоты.

4. Заключение

Таким образом, наличие галловой кислоты в реакционной системе при жидкофазном синтезе фосфатов кальция сопровождается

хелатированием ионов металла, что способствует получению солей с более высоким мольным соотношением Ca/P при высокотемпературной обработке гидратированных фосфатов кальция.

Работа выполнена при финансовой поддержке договора БРФФИ № X22КИТГ-010.

Библиографический список:

1. **Zahrani AL, N.A.** Recent developments of gallic acid derivatives and their hybrids in medicinal chemistry: A review / N.A. Al Zahrani, R.M. El-Shishtawy, A.M. Asiri // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – V. 204. – Art. № 112609. – 37 p. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112609.
2. **Badhani, B.** Gallic acid: A versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications / B. Badhani, N. Sharma, R. Kakkar // *RSC Advances*. – 2015. – V. 5. – I. 35. – P. 27540-27557. DOI: 10.1039/C5RA01911G.
3. **Sandmann, B.J.** Stability constants of calcium, magnesium and zinc gallate using a divalent ion-selective electrode / B.J. Sandmann, M.H. Chien, R.A. Sandmann // *Analytical Letters*. – 1985. – V. 18. – I. 2. – P. 149-159. DOI: 10.1080/00032718508068758.
4. **El-Megharbel, S.M.** Synthesis, spectroscopic characterizations, conductometric titration and investigation of potent antioxidant activities of gallic acid complexes with Ca (II), Cu (II), Zn(III), Cr(III) and Se (IV) metal ions / S.M. El-Megharbel, R.Z. Hamza // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – V. 358. – Art. № 119196. – 13 p. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119196.
5. **Azhar, B.** Aqueous synthesis of highly adsorptive copper–gallic acid metal–organic framework / B. Azhar, A.E. Angkawijaya, S.P. Santoso et al. // *Scientific Reports*. – 2020. – V. 10. – Art. № 19212. – 12 p. DOI: 10.1038/s41598-020-75927-4.
6. **Glazov, I.E.** Formation of hydroxyapatite-based hybrid materials in the presence of platelet-poor plasma additive / I.E. Glazov, V.K. Krut'ko, T.V. Safronova et al. // *Biomimetics*. – 2023. – V. 8. – I. 3. – Art. № 297. – 12 p. DOI: 10.3390/biomimetics8030297.
7. **Богданова, Е.А.** Разработка композиционных смесей на основе гидроксипатита и биогенных элементов для формирования биоактивных покрытий / Е.А. Богданова, В.М. Скачков, К.В. Нефедова // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2022. – Вып. 14. – С. 771-780. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.771.
8. **Tang, B.** Effects of gallic acid on the morphology and growth of hydroxyapatite crystals / B. Tang, H. Yuan, L. Cheng et al. // *Archives of Oral Biology*. – 2015. – V. 60. – I. 1. – P. 167-173. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.011.
9. **Tang, B.** Control of hydroxyapatite crystal growth by gallic acid / B. Tang, H. Yuan, L. Cheng et al. // *Dental Materials Journal*. – 2015. – V. 34. – I. 1. – P. 108-113. DOI: 10.4012/dmj.2014-175.
10. **Jerdioui, S.** Effects of gallic acid on the nanocrystalline hydroxyapatite formation using the neutralization process / S. Jerdioui, L.L. Elansari, N. Jaradat et al. // *Journal of Trace Elements and Minerals*. – 2022. – V. 2. – Art. № 100009. – 8 p. DOI: 10.1016/j.jtemin.2022.100009.
11. **Глазов, И.Е.** Апатитные фосфаты кальция: жидкофазное формирование, термические превращения, терминология и идентификация / И.Е. Глазов, В.К. Крутько, О.Н. Мусская, А.И. Кулак // *Журнал неорганической химии*. – 2022. – Т. 67. – № 2. – С. 193-202. DOI: 10.31857/S0044457X22020040.
12. **Мусская, О.Н.** Адсорбционно-структурные свойства ксерогелей фосфатов кальция, полученных жидкофазным синтезом / О.Н. Мусская, А.И. Кулак, В.К. Крутько и др. // *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. – 2018. – Вып. 10. – С. 468-476. DOI: 10.26456/pcascnn/2018.10.468.

References:

1. Al Zahrani N.A., El-Shishtawy R.M., Asiri A.M. Recent developments of gallic acid derivatives and their hybrids in medicinal chemistry: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 204, art. no. 112609, 37 p. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112609.
2. Badhani B., Sharma N., Kakkar R. Gallic acid: A versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications, *RSC Advances*, 2015, vol. 5, issue 35, pp. 27540-27557. DOI: 10.1039/C5RA01911G.
3. Sandmann B.J., Chien M.H., Sandmann R.A. Stability constants of calcium, magnesium and zinc gallate using a divalent ion-selective electrode, *Analytical Letters*, 1985, vol. 18, issue 2, pp. 149-159. DOI:

10.1080/00032718508068758.

4. El-Megharbel S.M., Hamza R.Z. Synthesis, spectroscopic characterizations, conductometric titration and investigation of potent antioxidant activities of gallic acid complexes with Ca (II), Cu (II), Zn(III), Cr(III) and Se (IV) metal ions, *Journal of Molecular Liquids*, 2022, vol. 358, art. no. 119196, 13 p. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.119196.

5. Azhar B., Angkawijaya A.E., Santoso S.P. et al. Aqueous synthesis of highly adsorptive copper–gallic acid metal–organic framework, *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, art. no. 19212, 12 p. DOI: 10.1038/s41598-020-75927-4.

6. Glazov I.E., Krut'ko V.K., Safronova T.V. et al. Formation of hydroxyapatite-based hybrid materials in the presence of platelet-poor plasma additive, *Biomimetics*, 2023, vol. 8, issue 3, art. no. 297, 12 p. DOI: 10.3390/biomimetics8030297.

7. Bogdanova E.A., Skachkov V.M., Nefedova K.V. Razrabotka kompozitsionnykh smesey na osnove gidroksiapatita i biogennykh elementov dlya formirovaniya bioaktivnykh pokrytiy [Development of composite mixtures based on hydroxyapatite and biogenic elements for the formation of bioactive coatings], *Fiziko-himicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials]*, 2022, issue 14, pp. 771-780. DOI: 10.26456/pcascnn/2022.14.771. (In Russian).

8. Tang B., Yuan H., Cheng L. et al. Effects of gallic acid on the morphology and growth of hydroxyapatite crystals, *Archives of Oral Biology*, 2015, vol. 60, issue 1, pp. 167-173. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.011.

9. Tang B., Yuan H., Cheng L. et al. Control of hydroxyapatite crystal growth by gallic acid, *Dental Materials Journal*, 2015, vol. 34, issue 1, pp. 108-113. DOI: 10.4012/dmj.2014-175.

10. Jerdioui S., Elansari L.L., Jaradat N. et al. Effects of gallic acid on the nanocrystalline hydroxyapatite formation using the neutralization process, *Journal of Trace Elements and Minerals*, 2022, vol. 2, art. no. 100009, 8 p. DOI: 10.1016/j.jtemin.2022.100009.

11. Glazov I.E., Krut'ko V.K., Musskaya O.N., Kulak A.I. Calcium phosphate apatites: wet formation, thermal transformations, terminology, and identification, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2022, vol. 67, issue 2, pp. 173-182. DOI: 10.1134/S0036023622020048.

12. Musskaya O.N., Kulak A.I., Krut'ko V.K. i dr. Adsorbtsionno-strukturnyye svoystva kserogeley fosfatov kal'tsiya, poluchennykh zhidkofaznym sintezom [Adsorption-structural properties of calcium phosphates xerogels obtained by liquid-phase synthesis], *Fiziko-himicheskie aspekty izucheniya klasterov, nanostruktur i nanomaterialov [Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials]*, 2018, issue 10, pp. 468-476. DOI: 10.26456/pcascnn/2018.10.468. (In Russian).

Original paper

LIQUID-PHASE SYNTHESIS OF CALCIUM PHOSPHATES IN THE PRESENCE OF GALLIC ACID

O.N. Musskaya, V.K. Krut'ko, I.E. Glazov, A.I. Kulak

*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

DOI: 10.26456/pcascnn/2023.15.1000

Abstract: Acid, medium, and basic calcium phosphates were obtained by liquid-phase synthesis from aqueous solutions of calcium chloride and ammonium hydrogen phosphate at Ca/P molar ratios of 1,0-1,67 and pH 5-11 in the presence of a polyphenol compound (gallic acid). Using X-ray phase analysis and IR spectroscopy, it has been shown that brushite is formed in a slightly acidic medium (pH 5-6) at a Ca/P molar ratio of 1,0, the unit cell size of which can decrease in the presence of gallic acid. In an alkaline environment (pH 8-11), the polyphenolic compound chelates calcium ions, which leads to the formation of amorphized calcium phosphate, which after heating at 800°C turns into β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite. It was found that the presence of gallic acid promotes the formation of basic calcium phosphate at a lower molar ratio (Ca/P 1,5) than for stoichiometric hydroxyapatite (Ca/P 1,67). It has been shown by thermal analysis that the liquid-phase synthesis of calcium phosphates in the presence of gallic acid promotes the transformation of brushite into calcium pyrophosphate, and amorphized calcium phosphates into tricalcium phosphate and hydroxyapatite, upon high-temperature treatment.

Keywords: *gallic acid, liquid-phase synthesis, brushite, amorphized calcium phosphates, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, calcium pyrophosphate.*

Мусская Ольга Николаевна – к.х.н., доцент, в.н.с. лаборатории фотохимии и электрохимии государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Крутько Валентина Константиновна – к.х.н., доцент, заведующий лаборатории фотохимии и электрохимии государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Глазов Илья Евгеньевич – к.х.н., н.с. лаборатории фотохимии и электрохимии государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Кулак Анатолий Иосифович – д.х.н., профессор, академик, директор государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Olga N. Musskaya – Ph. D., Docent, Leading Researcher, Laboratory of Photochemistry and Electrochemistry of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Valentina K. Krut'ko – Ph. D., Docent, Head of the Laboratory of Photochemistry and Electrochemistry of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Ilya E. Glazov – Ph. D., Researcher, Laboratory of Photochemistry and Electrochemistry of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Anatoly I. Kulak – Academician, National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc., Professor, Director of the Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus

Поступила в редакцию/received: 04.09.2023; после рецензирования/revise: 01.10.2023; принята/accepted: 07.10.2023.