

УДК 54-386.546.562.547.435.677+61

*В.М. Гуляєв^а, А.Л. Коваленко^а, О.Ю. Філімоненко^а, В.В. Мартемянов^б,
Т.О. Кізімішина^а*

СИНТЕЗ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК Cu(II) З 2-АМІНО-2-ГІДРОКСИМЕТИЛ-1,3-ПРОПАНДІОЛОМ, ЇХ МОДИФІКАЦІЯ ТА БАКТЕРИЦИДНА ДІЯ

^а Дніпровський державний технічний університет, м. Кам'янське, Україна

^б Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Розроблено методику синтезу координаційних сполук Cu(II) з 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіолом (ТРИС, NH₂C(CH₂OH)₂) різних типів: протоновані [Cu(ТРИС)₂]SO₄, частково протоновані [Cu(ТРИС₂-H)H₂O]Cl·H₂O і внутрішньокомплексні [Cu(ТРИС-H)₂]·5H₂O. Проведено елементний аналіз одержаних сполук, визначено їх розчинність, рН і електропровідність розчинів. Сполуки вивчені методами електронної та ІЧ-спектроскопії, магнітної сприйнятливості, електронного парамагнітного резонансу, диференційного термічного аналізу. Одержано модифіковані препарати на основі синтезованих комплексних сполук і окисненої целюлози (марлеві серветки блакитного кольору). Встановлено, що модифіковані сполуки мають загальнотоксичну дію, гемолітичний ефект при введенні на ізольовану кров дослідних тварин, не мають подразнюючих або алергічних властивостей. Методом бактеріолітичних активностей визначено ефективну дозу іммобілізованого препарату. Серветки з препаратом не викликають локальної гіперемії протягом 24 годин. Досліджена можливість застосування цих серветок як лікувальних перев'язувальних матеріалів у хірургічній практиці, урології, гінекології, протиопікових центрах.

Ключові слова: перехідні метали, мідь(II), 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол, комплексна сполука, целюлоза, іммобілізовані матеріали.

DOI: 10.32434/0321-4095-2022-143-4-31-39

Вступ

Перехідні метали мають важливе значення у процесах, що відбуваються в організмі: входять до складу активних центрів ферментів, сприяють осмотичній рівновазі в клітинах та побудові необхідних клітинних структур, беруть участь в окисно-відновних реакціях [1,2].

Координаційні сполуки перехідних металів відрізняються складом, будовою, фізичними та хімічними властивостями, специфічною фізіологічною активністю та іншими прикладними характеристиками. Останнім часом кількість природних і синтетичних органічних лікарських засобів інтенсивно поповнюється новими препаратами координаційних та елементоорганічних сполук, і насамперед, координаційними сполуками перехідних металів.

Розробка засобів попередження госпітальних інфекцій – одне з головних завдань медичної науки. У числі перспективних напрямів для їх реалізації може бути застосування текстильних композицій на основі комплексних сполук.

Для створення пролонгованих форм лікарських препаратів, що діють місцево або депонують лікарську речовину в організмі, використовують природні біодеструктуровані полімери целюлози [3–5]. Структура целюлози дозволяє створити носії зі спеціальними властивостями: хелатуючими вузлами, фізіологічно активними ферментами, біологічно активними групами [6–9].

Відомо, що застосування традиційного перев'язувального матеріалу супроводжується загоєнням ран протягом 11–20 діб, хронічні виразкові процеси, опікові ураження потребують

© В.М. Гуляєв, А.Л. Коваленко, О.Ю. Філімоненко, В.В. Мартемянов, Т.О. Кізімішина, 2022



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Synthesis of Cu(II) coordination compounds with 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol, their modification and bactericidal action

тривалішої терапії.

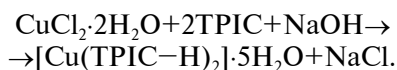
З медичної практики відомо, що існуючі іммобілізовані лікувальні препарати не достатньо ефективні при лікуванні низки хвороб в хірургічній, урологічній, гінекологічній і опіковій практиці. Усунути цей недолік можливо, використовуючи іммобілізовані текстильні препарати на основі діальдегідцелюлози і комплексних сполук біометалів з біолігандами [10].

Метою даної роботи є синтез координаційних сполук Cu(II) з $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (ТРИС) різного типу, визначення їх будови методами фізико-хімічного аналізу, одержання іммобілізованих лікувальних препаратів і встановлення ефективності їх застосування в медичній практиці.

Експериментальна частина

Синтез координаційних сполук

При взаємодії водного розчину $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ з ТРИС ($\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$) (I) в лужному середовищі при $\text{pH} \approx 10$ утворюється сполука $[\text{Cu}(\text{TRIC}-\text{H})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (II) за схемою:



Сполуку (II) одержували:

– взаємодією 1,70 г (0,01 моль) солі $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 2 мл води з 2,42 (0,02 моль) сполуки (I) і 1,60 г (0,04 моль) NaOH в 2 мл води. Суміш залишали на повітрі, через 60 хв утворюється речовина червоно-фіолетового кольору. Сполуку переносили на фільтр, промивали етанолом, ефіром, сушили на повітрі. Вихід 80%. $T_{\text{пл}} = 225-227^\circ\text{C}$.

– з хелату (III), методика одержання якого наведена нижче. 0,93 г (0,025 моль) сполуки (III) в 2,5 мл води обробляли розчином 0,40 г (0,01 моль) NaOH в 2 мл води. Одержану сполуку переносили на фільтр, промивали етанолом, ефіром, сушили на повітрі. Вихід 80%. $T_{\text{пл}} = 225-227^\circ\text{C}$.

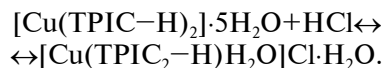
Результати елементного аналізу сполуки (II) наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати елементного аналізу комплексної сполуки $[\text{Cu}(\text{TRIC}-\text{H})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Хімічний елемент	Cu	C	H	N
Визначено, теор., %	16,14	24,40	5,12	7,11
Знайдено, практ., %	16,17	24,41	5,13	7,10

Взаємодією сполуки (II) з 1 моль/л етанольним розчином HCl в співвідношенні 1:2,5 ($\text{pH} \approx 7,8$) можна одержати сполуку $[\text{Cu}(\text{TRIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (III):



Цей процес оборотний, при взаємодії сполуки (III) з насиченим розчином NaOH утворюється сполука (II).

0,50 г (0,0125 моль) комплексу (II) обробляли 2 мл розчину 1 моль/л HCl в етанолі. Через 15 хв утворюється речовина блакитного кольору. Сполуку переносили на фільтр, промивали етанолом, ефіром, сушили на повітрі. Вихід 65%. $T_{\text{пл}} = 160-163^\circ\text{C}$.

Речовину (III) одержували наступним чином: 1,70 г (0,01 моль) солі $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 2 мл води обробляли 4,24 г (0,035 моль) сполуки (I) в 2,5 мл води. Сполуку переносили на фільтр, промивали етанолом, ефіром, сушили на повітрі. Вихід 90%. $T_{\text{пл}} = 160-163^\circ\text{C}$. Результати елементного аналізу сполуки (III) наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати елементного аналізу комплексної сполуки $[\text{Cu}(\text{TRIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Хімічний елемент	Cu	C	H	N	Cl
Визначено, теор., %	16,89	25,50	6,69	7,44	9,42
Знайдено, практ., %	16,83	25,53	6,64	7,45	9,41

При взаємодії сполуки (II) з 1 моль/л етанольним розчином H_2SO_4 утворюється сполука $[\text{Cu}(\text{TRIC})_2]\text{SO}_4$ (IV):

– 0,50 г (0,00125 моль) сполуки (II) обробляли 2 мл розчину 1 моль/л H_2SO_4 в етанолі. Через 20 хв утворюється сполука блакитного кольору. Сполуку переносили на фільтр, промивали етанолом, ефіром, сушили на повітрі. Вихід 75%. $T_{\text{пл}} = 202^\circ\text{C}$.

– 0,50 г (0,00125 моль) сполуки (III) обробляли 2 мл розчину 1 моль/л H_2SO_4 в етанолі. Утворюється сполука блакитного кольору. Її переносили на фільтр, промивали етанолом, ефіром, сушили на повітрі. Вихід 75%. $T_{\text{пл}} = 202^\circ\text{C}$. Результати елементного аналізу сполуки (IV) наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Результати елементного аналізу комплексної сполуки $[\text{Cu}(\text{TRIC})_2]\text{SO}_4$

Хімічний елемент	Cu	C	H	N
Визначено, теор., %	15,81	23,98	5,52	6,97
Знайдено, практ., %	15,81	23,98	5,54	6,95

Визначення міді(II) в комплексах виконувались йодометрично [11], карбону, гідрогену, нітрогену – на С-Н-Н-аналізаторі фірми Хьюлетт-Піккард, модель 65 В, хлору – потенціометрично з використанням срібного електрода

[12]. Визначення електропровідності одержаних сполук здійснювали через 5, 15, 30, 60 і 120 хв від початку приготування розчину за містковою схемою в скляному посуді з платиновими електродами.

pH розчинів визначали за допомогою pH-метра (pH-121) зі скляним електродом через 5, 15, 30, 60 і 120 хв від початку приготування розчину.

Електронні спектри сполук в розчинах в видимій ділянці записані на спектрофотометрі «Spercord» M-40 фірми Карл Цейс Іена, Німеччина. В індивідуальному стані в видимій ближній області спектри одержані на спектрофотометрі фірми «Shimadzu» MPS-50L, Японія.

ІЧ-спектри одержані на приладі Perkin-Elmer-325 ($200\text{--}4000\text{ см}^{-1}$) і UR-20 ($400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$). ТРІС наносили у вигляді рідкої плівки на пластинки CsI. Комплекси суспендували у фторованому і вазеліновому маслах.

Диференційний термічний аналіз (ДТА) виконували на дериватографі системи Паулік-Паулік-Ердей в атмосфері повітря в інтервалі температур $20\text{--}500^\circ\text{C}$. Наважки речовини 100 мг нагрівали зі швидкістю 3 град/хв в фарфоровому тиглі, інертна речовина Al_2O_3 .

Температурну залежність магнітної сприйнятливості визначали методом Фарадея, еталонна речовина – комплекс $\text{HgCo}(\text{NCS})_4$. Вимірювання виконували в інтервалі температур $80\text{--}300\text{ К}$, напруженість магнітного поля $H=4\text{ кЕ}$, наважка речовини $\approx 30\text{ мг}$. Перед вимірюванням система вакуумувалася до 10^{-2} тор і заповнювалася гелієм.

Ефективний магнітний момент визначали за формулою $\mu_{\text{еф}}=2,84(\chi_{\text{м}}\cdot T)^{1/2}$.

Спектри ЕПР комплексів знімали на радіоспектрометрі ЕПР X-діапазону PE-1307 ($\nu=9\text{ ГГц}$) в інтервалі температур $300\text{--}108\text{--}98\text{ К}$. Потужність радіочастотного випромінювання і амплітуда високочастотної модуляції магнітного поля була в межах 1 Е. Калібрування магнітного поля виконувалася у режимі спостереження ЯМР-магнітометром. Частота радіочастотного випромінювання вимірялася частотомером ЧЗ-38 з блоком ЯЗЧ-43. Точність орієнтації кристалів $0,1^\circ\text{C}$.

Результати та обговорення

Сполука (II) в індивідуальному стані являє собою речовину червоно-фіолетового кольору, добре розчиняється в лугах, погано розчиняється у воді і органічних розчинниках (діметилсульфоксид, діметилформамід), в сильно кислих розчинах комплекс руйнується. Молярна елект-

ропровідність свіжоприготованого мілімолярного водного розчину комплексу при 20°C складає $\approx 14\text{ Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$, це свідчить про часткове протонування сполуки у водному середовищі. pH розчину сполуки (II) складає 9,45, з часом практично не змінюється.

Електронні спектри поглинання в індивідуальному стані і в 1 моль/л водному розчині лугу характеризуються широкою асиметричною половою поглинання з максимумом $\approx 17100\text{ см}^{-1}$.

ІЧ-спектри свідчать (табл. 4), що молекула ліганду містить NH_2 -групу і три OH -групи, які поглинають в інтервалі $3100\text{--}3600\text{ см}^{-1}$. Смуги коливання з максимумом при $3400\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ відносять до коливань OH -груп, а при $3250\text{--}3155\text{ см}^{-1}$ – до поглинання NH_2 -груп, що свідчить про існування внутрішньомолекулярних водневих зв'язків. В інтервалі $1600\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ в спектрі ТРІС спостерігаються дві смуги коливання з максимумом при $1630\text{--}1605\text{ см}^{-1}$, які відносять до деформаційного асиметричного коливання $\delta_{\text{ас}}(\text{NH}_2)$ -аміногруп і $\delta_{\text{ас}}(\text{OH})$ -оксигруп, відповідно. Смуги симетричних коливань $\delta_{\text{с}}(\text{NH}_2)$ і $\delta_{\text{с}}(\text{OH})$ спостерігаються при $1380\text{--}1345\text{ см}^{-1}$, відповідно. Коливання $\delta(\text{CH}_2)$, $\delta(\text{CCH})$ і $\delta_{\text{ас}}(\text{NCH})$ проявляються при $1510\text{--}1455\text{ см}^{-1}$, $1318\text{--}1293\text{ см}^{-1}$, валентні коливання $\text{C}\text{--}\text{N}$ спостерігаються при $1160, 1100, 977, 947\text{ см}^{-1}$, а для $\text{C}\text{--}\text{C}$ – при $1065, 1045, 903\text{ см}^{-1}$, валентні коливання $\text{C}\text{--}\text{O}$ проявляються смугами з максимумами при $1032, 1015, 860, 835\text{ см}^{-1}$.

В інтервалі нижче 700 см^{-1} спостерігаються смуги коливання $\nu(\text{CC})$, $\gamma(\text{CCN})$, $\gamma(\text{CNC})$ при $680, 600, 450, 427\text{ см}^{-1}$. Смугу з максимумом при 3400 см^{-1} відносять до вільної OH -групи. Смуги поглинання $\delta(\text{NH}_2)$, $\delta(\text{OH})$ дещо знижуються (на $\approx 30\text{ см}^{-1}$), що свідчить про координацію OH - і NH_2 -груп. Координація через атом N підтверджується зміщенням смуг поглинання $\delta(\text{NOH})$, $\delta_{\text{ас}}(\text{NH}_2)$, $\nu(\text{CN})$. Дані ІЧ-спектрів показують, що аміногрупа і частина OH -груп утворює координаційні зв'язки з металом. Комплекс має спотворену або квадратноплощинну конфігурацію, ліганд приєднується до центрального атома по N, O - або $\text{N}, \text{O}, \text{O}'$ типу, молекули води пов'язані водневими зв'язками з вільною OH -групою і з атомом кисню оксигруп ліганду. Комплекс має транс-будову, про що свідчать смуги коливання при $1560, 1380, 1365, 1275$ і 1018 см^{-1} .

Метод диференційно термічного аналізу сполуки (II) (рис. 1) свідчить, що в інтервалі температур до 80°C відщеплюється H_2O і ще три молекули води (зменшення маси 15%). При 130--

Таблиця 4

Коливальні частоти (см⁻¹) в ІЧ-спектрах ТРІС і його комплексів з Cu(II)

Коливання	ТРІС	[Cu(ТРІС-Н) ₂].5H ₂ O	[Cu(ТРІС ₂ -Н)H ₂ O]Cl·H ₂ O	[Cu(ТРІС) ₂]SO ₄
ν(OH)	3400	3400	3520	3550
	3300	3320	3300	3300
ν(NH)	3250	3260	3200	3200
	3155	3150	2130	3100
δ(NH ₂)	1630	1560	1625	–
	1605	–	1610	1595
δ(CCH)	1510	1460	1495	1480
δ(NCH)	1455	–	1460	1470
δ(CH ₂)				
ν(CN)	1450	1430	1450	1445
δ(CH ₂)	–	–	1415	1415
δ(NH ₂)	1380	1380	1390	1385
δ(COH)	1345	1365	1365	1350
δ(CCH)	1318	1310	1335	1310
δ(NOH)	1293	1290	1300	–
δ(CCH)	1245	1275	1245	1275
δ(OH)	1230	1218	1200	1220
ν(CN)	1160	1160	1160	1165
	1110	1087	1100	1150
ν(CC)	1075	1077	1065	1080
	1067	1055	1045	1030
ν(CO)	1032	1025	1080	1030
	1018	–	1008	–
ν(CN)	977	950	975	перекр.
ρ(CH)	947	–	945	–
ν(CC)	903	925	895	–
ρ(CH)	–	910	–	910
ν(CO)	860	870	890	–
ρ(CH)	835	830	–	878
β(CH)	800	780	795	790
γ(OH)	725	750	725	730
ν(Cu-O)	680	670	675	670
ν(CC)	600	640	610	605
ν(Cu-N)	–	570	580	565
	–	510	530	540
ν(Cu-N)	450	460	455	450
γ(CNC)	427	400	430	400
ν(CuO)	–	380	400	375
δ(OCuO)	–	345	325	350
ν(CuN)	–	300	290	–
δ(NCuN)	–	265	250	225

150°C відщеплюється вода (зменшення маси 2%) і розкладається сполука (I). Таким чином, розклад сполуки (II) можна описати наступним чином:

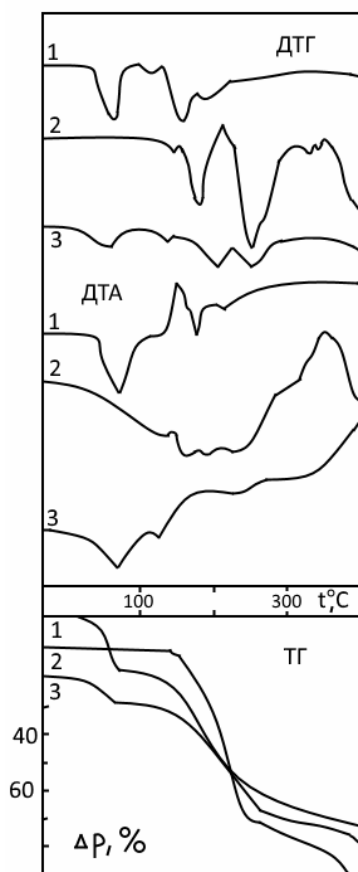
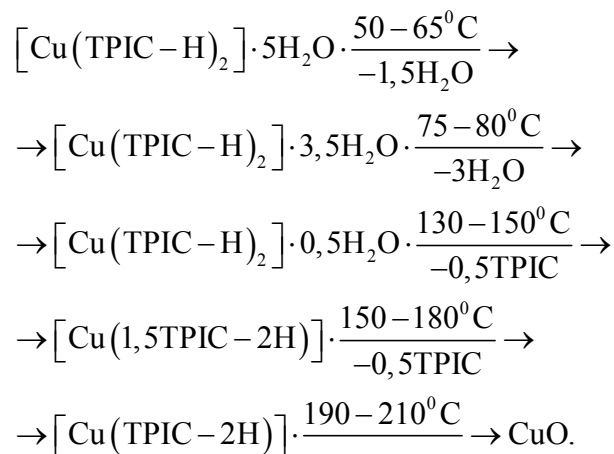


Рис. 1. Дериватограми комплексів Cu(II) з TPIC:

- 1 – $[\text{Cu}(\text{TPIC}-\text{H})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; 2 – $[\text{Cu}(\text{TPIC})_2]\text{SO}_4$;
3 – $[\text{Cu}(\text{TPIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Значення температурної залежності магні-

тних моментів свідчать про мономерну будову сполуки ($S=1/2$) (табл. 5).

Таблиця 5

Температурна залежність магнітного моменту сполук Cu(II) з TPIC

$[\text{Cu}(\text{TPIC}-\text{H})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$						
T, K	299	213	176,6	153	127	81,5
$\mu_{\text{эф}}$, МБ	1,91	1,90	1,88	1,91	1,90	1,90
$[\text{Cu}(\text{TPIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$						
T, K	299	234	203	176,6	108	81,5
$\mu_{\text{эф}}$, МБ	1,76	1,74	1,73	1,72	1,69	1,65
$[\text{Cu}(\text{TPIC})_2]\text{SO}_4$						
T, K	299	247,5	229,5	165	132	81,5
$\mu_{\text{эф}}$, МБ	1,89	1,85	1,85	1,82	1,82	1,83

Спектр ЕПР комплексу (II) являє собою асиметричний синглет характерний для магнітоконцентрованих сполук мономерного Cu(II) з аксіальною анізотропією g-фактору (рис. 2).

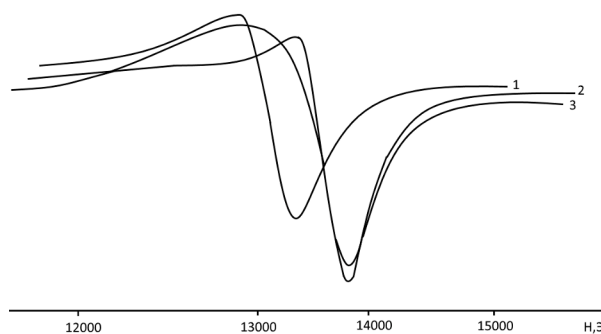


Рис. 2. Спектри ЕПР комплексних сполук Cu(II) з TPIC:
1 – $[\text{Cu}(\text{TPIC}-\text{H})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; 2 – $[\text{Cu}(\text{TPIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$;
3 – $[\text{Cu}(\text{TPIC})_2]\text{SO}_4$

Виходячи з експериментальних даних, сполука $[\text{Cu}(\text{TPIC}-\text{H})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ має мономерну будову з транс-конфігурацією.

Сполука (III) в індивідуальному стані є твердою речовиною блакитного кольору, добре розчиняється у воді, органічних розчинниках – метанолі, діметилсульфоксиді, не розчиняється в етанолі, ацетоні, ефірі.

Молярна електропровідність мілімолярних свіжоприготованих водних розчинів сполуки при 20°C складає $100 \text{ Ом}^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$, з часом не змінюється. Це свідчить про бінарний характер електроліту. рН розчину складає 7,60 і з часом не змінюється.

Електронні спектри сполуки (III) в індивідуальному стані і в 1 моль/л NaOH характеризуються широкою асиметричною смугою погли-

нання з максимумом $\approx 15900 \text{ cm}^{-1}$.

Спектри поглинання розчину комплексу (III) в 1 моль/л NaOH характеризуються широкою асиметричною смугою поглинання з максимумом $\approx 16000 \text{ cm}^{-1}$. В інтервалі 18200 cm^{-1} спостерігається перегин.

В табл. 4 наведено коливальні частоти сполуки (III) і їх можливе віднесення.

Вільна OH-група ліганду не депротонувана і не приймає участі в утворенні водневого зв'язку OH...O або OH...N.

Частоти $\nu(\text{OH})$; $\nu(\text{NH})$ координуваних OH- і NH_2 -груп знижені.

На рис. 1 надані дані диференціальних термічних досліджень сполуки (III). В інтервалі температур $40\text{--}110^\circ\text{C}$ спостерігається ендоефект відщеплення кристалічної води, який відповідає зниженню маси, еквівалентної двом молекулам води. Можливо, вода утворює не міцний водневий зв'язок з NH_2 -групою сполуки (I).

В табл. 5 надані результати вимірювань магнітної сприйнятливості сполуки в інтервалі температур $80\text{--}300 \text{ K}$, а також значення магнітних моментів, які свідчать, що між атомами Cu(II) відбувається обмінна взаємодія антиферомагнітного типу.

Дані ЕПР (рис. 2), а саме, зниження μ_{ef} при $t=81,5 \text{ K}$, свідчать про антиферомагнітну взаємодію між ц.і., обмінний інтеграл менше, ніж уширення ліній, яке обумовлене диполь-дипольною взаємодією кристалів, а також параметра Δg , яке характеризує орієнтаційне поширення ліній в полікристалів. При $t=300 \text{ K}$ $g_{\text{I}}=2,062$, $g_{\text{II}}=2,063$, $g_{\text{III}}=2,240$. Дані фізико-хімічного аналізу свідчать про полімерну природу комплексної сполуки (III), аніон Cl^- знаходиться в зовнішній сфері.

Сполука (IV) в індивідуальному стані – це тверда речовина блакитного кольору, стійка на повітрі, не гігроскопічна, погано розчиняється у воді і майже не розчиняється в спиртах, ефірі. Молярна електропровідність свіжоприготованого розчину комплексу, концентрація якого 10^{-3} моль/л, при 20°C дорівнює $179 \text{ Ом}^{-1}\text{cm}^2\text{моль}^{-1}$, що відповідає бінарному електроліту. рН при 20°C складає 7,40 і з часом не змінюється. Електронний спектр сполуки (IV) в індивідуальному стані характеризується широкою полозою поглинання з перегинами на ділянці 16600 і 15500 cm^{-1} . Спектр сполуки в водному розчині NaOH має широку асиметричну смугу з перегином 17000 та 19000 cm^{-1} . В табл. 4 наведені дані ІЧ-спектроскопії сполуки (IV). В інтервалі $3400\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ спостерігається поглинання, яке відпо-

відає одній вільній OH-групі координованого I. Нижче 3400 cm^{-1} спостерігається смуга поглинання $\nu(\text{OH})$ і $\nu(\text{NH})$, смуги поглинання сполуки (I) – $\delta(\text{OH})$ і $\delta(\text{NH})$ мають низькочастотне зміщення на 30 і 15 cm^{-1} , відповідно. Вважаємо, що NH_2 -група і дві OH групи утворюють центральні зв'язки з ц.і., ліганд тридентатний. Координація через атом азоту підтверджується зміщенням смуг поглинання $\nu(\text{NCH})$, $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_2)$, $\nu(\text{C-N})$.

В інтервалах $500\text{--}600 \text{ cm}^{-1}$, $400\text{--}460 \text{ cm}^{-1}$, $250\text{--}300 \text{ cm}^{-1}$ спостерігаються смуги поглинання, частина з яких може бути віднесення до коливань $\nu(\text{CuN})$.

Смуги $\nu_3(\text{SO}_4)$ при $1100\text{--}1170 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_4(\text{SO}_4)$ при $600\text{--}630 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_2(\text{SO}_4)$ при $500\text{--}540 \text{ cm}^{-1}$ і $\nu_1(\text{SO}_4)$ при $900\text{--}970 \text{ cm}^{-1}$ свідчать, що SO_4^{2-} -група знаходиться в іонному стані в зовнішній сфері комплексної сполуки.

Термічний аналіз сполуки свідчить, що вона не містить кристалічної води. Це підтверджується відсутністю на термограмі ендоефекту до $t=200^\circ\text{C}$ і відповідає зниженню маси. В інтервалі температур $150\text{--}270^\circ\text{C}$ сполука відщеплює одну молекулу сполуки (I), а при $300\text{--}500^\circ\text{C}$ відщеплюється друга молекула сполуки (I) (рис. 1).

Результати вимірювання магнітної сприйнятливості свідчать, що при $800\text{--}300 \text{ K}$ значення μ_{ef} практично не змінюється і відповідає номеру з $S=1/2$ (табл. 5).

Спектри ЕПР сполуки IV при 300 K та 100 K мають форму симетричного синглету, що характерно для магнітоконцентрованих сполук мономерної міді з аксиальною анізотропією g-фактора (рис. 2).

Таким чином сполуку (IV) можна вважати мономером, (I) – тридентатний-ліганд.

Розроблена методика одержання іммобілізованих текстильних матеріалів на основі комплексів (II), (III), (IV) і окисненої діальдегідцелюлози.

Вважається, що лікувальний матеріал поряд із високою бактерицидною активністю суттєво скоротить терміни загоєння ран у практичній хірургії, урології, гінекології, опікових відділеннях.

Антимікробні властивості даного матеріалу обумовлені використанням хімічної субстанції, куди входить Cu(II), зняття місцевоподразнюючого ефекту обумовлено вмістом у складі комплексної сполуки ліганду (I), який є медичним препаратом. На вигляд іммобілізований матеріал являє собою тришарові марлеві серветки блакитного кольору, без запаху.

Потенційно серветки можуть проявляти токсичні властивості тільки за рахунок метало-вмісного комплексу, яким просочується текстильна підкладка. Тому, виключивши токсичні властивості субстанції, можна бути впевненим у безпеці комплексу текстиль-субстанція. Токсичність субстанції може визначатись гепатотоксичними властивостями міді. Тому експериментальні дослідження безпеки нового лікувального матеріалу передусім пов'язані з вивченням кумулятивних властивостей міді, тобто, її здатності накопичуватися у печінці.

Контроль вмісту металокомплексу та Cu(II) у лікувальному матеріалі виконано шляхом визначення концентрації Cu(II) у зразках методом іодометричного титрування тіосульфатом натрію після вимивання Cu(II) з тканини H₂SO₄ [11]. Результати досліджень наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Антимікробні властивості комплексних сполук

Комплекс	Відсоток придушення зростання штамів мікроорганізмів при концентраціях комплексів, мкг/мл			
	1000	2000	4000	8000
[Cu(TPIC ₂ -H)H ₂ O]Cl·H ₂ O	20	28	40	100
[Cu(TPIC ₂) ₂]SO ₄	16	24	28	51
[Cu(TPIC-H) ₂]·5H ₂ O	8	20	24	24

Встановлено, що максимальну антимікробну активність має координаційна сполука (III).

Шляхом експерименту визначено дію сполуки (III) на процес загоєння ран. Дослідження виконано на трьох видах тварин – білі миші, шури, морські свинки, всього використовувалися 160 тварин (табл. 7).

Дослідження на трьох видах тварин демонструють антимікробну активність та високу регенераторну здатність серветок.

Експерименти на тваринах показали, що більш ніж 20-кратне підвищення умовної норми (50 мг субстанції з вмістом 6,5 мг чистої міді) дозволило досягти перевищення контрольних показників, відділення металокомплексу від текстильної основи можливе лише при обробленні серветок сульфатною кислотою.

Гепатотоксичність може теоретично проявитися лише при використанні 2000 серветок (50 мг металокомплексу підшкірно) та за умови 100% проникнення Cu(II) з кожної серветки в організм хворого. Вміст Cu(II) в крові та печінці експериментальних тварин при підшкірному введенні металокомплексу наведено в табл. 8.

Таким чином, питання про можливість проникнення металокомплексу в систему крові цілісного організму носить лише гіпотетичний характер. Відповідно знімається проблема випробування фармакокінетики металокомплексу, визначення його канцерогенності, мутагенності, тератогенності, алергенності, ембріотоксичності та інших токсичних ефектів.

Металокомплекс не проникає в систему крові експериментальних тварин і тому безпечний при його застосуванні на практиці при

Таблиця 7

Зміни мікробної контамінації та процес загоєння ран

Група тварин (штук)	Динаміка загоєння ран (на добу)		
	звільнення від збудника	очищення від некрозу	загоєння
дослідна мишей (30)	5-7	6-7	11-14
контрольна мишей (10)	8-11	8-12	16-20
дослідна шурів (50)	4-6	5-6	10-13
контрольна шурів (30)	7-10	7-11	15-20
дослідна морських свинок (30)	6-8	7-8	12-15
Контрольна морських свинок(10)	10-12	10-14	17-22

Таблиця 8

Вміст Cu(II) в крові та печінці експериментальних тварин при підшкірному введенні металокомплексу

Наважка метало комплексу, мг та контроль	Вміст Cu(II) у наважці, мг	Число тварин	Вміст Cu(II), мкг/г	
			в крові	в печінці
2,3	0,3	5	3,84±1,05	10,18±0,85
27,6	3,9	5	4,05±2,01	10,09±1,17
50,0	6,5	5	6,47±3,28	20,5±8,41
Фізіологічний розчин	–	5	4,47±2,09	12,43±5,42

зовнішній аплікації лікувальним матеріалом.

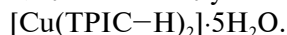
Ефективна доза серветки визначалася методом бактеріолітичної активності металокомплексу щодо активності зразка лізоциму.

Паралельно здійснювали визначення бактеріолітичної активності зразка лізоциму.

Встановлено, що ефективною дозою матеріалу є серветки масою 0,1 г, що містять 1,0 мг комплексної сполуки.

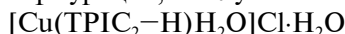
Висновки

Синтезовані комплексні сполуки Cu(II) з 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіолом протонного типу $[\text{Cu}(\text{TPIC})_2]\text{SO}_4$, частково протонного типу $[\text{Cu}(\text{TPIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ і внутрішньоконфлексна сполука



Визначено рН розчинів одержаних сполук, їх електропровідність, розчинність.

Згідно з даними електронної та ІЧ-спектроскопії температурної залежності, магнітної сприйнятливості, електронного парамагнітного резонансу, диференційного термічного аналізу встановлено, що комплексні сполуки $[\text{Cu}(\text{TPIC}-\text{H})_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ та $[\text{Cu}(\text{TPIC})_2]\text{SO}_4$ є мономерами, комплекси мають спотворену октаедричну конфігурацію; сполука



має полімерну будову, аніон знаходиться в зовнішній сфері.

Одержано модифіковані препарати на основі комплексних сполук Cu(II) з TPIC і деальдегідцелюлозою. Модифікований препарат являє собою серветки блакитного кольору, без запаху, не володіє токсичною дією, не мають подразнюючих та алергічних реакцій при зовнішньому застосуванні.

Проведені експериментальні дослідження показали, що більшим лікувальним ефектом володіють серветки з нанесеною комплексною сполукою $[\text{Cu}(\text{TPIC}_2-\text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Результати експериментальних досліджень продемонстрували високу бактерицидну активність пропонованого модифікованого лікувального матеріалу, його високу здатність до санації ран, а також зменшення часу загоєння ранових поверхонь у 1,5–3 рази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Flow chemistry of main group and transition metal complexes* / Scattolin T., Simoens A., Stevens C., Nolan S. // *Trends Chem.* – 2022. – Vol.4. – P.584-607.
2. *Иммобилизованные ферменты. Современное состояние и перспективы.* Под ред. И.В. Березина. – М.: МГУ, 1976. – Т.1. – 295 с.
3. *Periodate oxidation of cellulose at elevated temperatures using metal salts as cellulose activators* / Sirvio J., Hyvacko U., Liimatainen H., Niinimäki J., Hormi O. // *Carbohydr. Polym.* – 2011. – Vol.83. – P.1293-1297.
4. *Олтаржевская Н.Д., Рыльцев В.В.* Новые способы получения лечебных текстильных материалов. – М.: ЦНИИ ТЭИЛЕГПРОМ, 1991. – 93 с.
5. *Платэ Н.А., Васильев А.Е.* Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 206 с.
6. *Григор'єва М.А.* Іммобілізація ферментів як спосіб отримання ефективних біопрепаратів для практичного застосування // *Наук. вісті НТУУ «КПІ».* – 2008. – № 1(57). – С.97-107.
7. *Qin Y.* Medical textile materials. Woodhead Publishing Series in Textiles. – Woodhead Publishing, 2016. – 264 p.
8. *Bryjak J., Liesiene J., Kolarz B.* Application and properties of butyl acrylate/pentaerythrite triacrylate copolymers and cellulose-based Granocel as carriers for trypsin immobilization // *Colloids Surf B.* – 2008. – Vol.61. – P.66-74.
9. *Immobilized trypsin on hydrophobic cellulose decorated nanoparticles shows good stability and reusability for protein digestion* / Sun X., Cai X., Wanga R., Xiao J. // *Anal. Biochem.* – 2015. – Vol.477. – P.21-27.
10. *Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Савилова Л.Б.* Текстиль и медицина. Перевязочные материалы с пролонгированным лечебным действием // *Рос. хим. журн.* – 2002. – Т.46. – № 1. – С.133-141.
11. *Brescia F.* Fundamentals of chemistry: laboratory studies (third edition). – Academic Press, 1975. – 320 p.
12. *Mazor L.* Analytical chemistry of organic halogen compounds. – Oxford: Pergamon Press, 1975. – 255 p.

Надійшла до редакції 11.04.2022

SYNTHESIS OF Cu(II) COORDINATION COMPOUNDS WITH 2-AMINO-2-HYDROXYMETHYL-1,3-PROPANEDIOL, THEIR MODIFICATION AND BACTERICIDAL ACTION

V.M. Gulyaev ^{a,*}, A.L. Kovalenko ^a, O.Yu. Filimonenko ^a,
V.V. Martemyanov ^b, T.O. Kizimishina ^a

^a Dniprovsk State Technical University, Kamianske, Ukraine

^b Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

* e-mail: ddtu.kafpbt@ukr.net

The procedure for the synthesis of Cu(II) coordination compounds with 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol (TPIS, NH₂C(CH₂OH)₃) of various types: protonated [Cu(TRIS)₂]SO₄, partially deprotonated [Cu(TRIS₂-H)H₂O]Cl·H₂O and intracomplex [Cu(TRIS-H)₂]·5H₂O has been developed. Elemental analysis of the compounds obtained was carried out and their solubility, pH and conductivity of their solutions were determined. The synthesized compounds were studied by means of electron and IR-spectroscopies, magnetic susceptibility, electron paramagnetic resonance and differential thermal analysis. The modified preparations based on the synthesized compounds and oxidized cellulose were prepared (gauze napkins of blue color). It has been established that the modification has a general toxic and hemolytic effect when injecting into isolated blood of experimental animals and they do not have irritating effect or allergic properties. An effective dose of the immobilized preparation was determined by the method of bacteriolytic activities. The prepared napkins do not cause local hyperemia for 24 hours. The possibility of their use as medical bandaging materials in surgical practice, urology, gynecology and anti-burn centers has been established.

Keywords: transition metal; copper(II); 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol; complex compound; cellulose; immobilized material.

REFERENCES

1. Scattolin T, Simoens A, Stevens CV, Nolan SP. Flow chemistry of main group and transition metal complexes. *Trends Chem.* 2022; 4: 584-607. doi: 10.1016/j.trechm.2022.04.001.
2. Berezyn YV. *Ymmobylyzovannye fermenty. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy* [Immobilized enzymes: current state and prospects]. Moscow: MHU; 1976. 295 p. (in Russian).
3. Sirvio J, Hyvakko U, Liimatainen H, Niinimäki J, Hormi O. Periodate oxidation of cellulose at elevated temperatures using metal salts as cellulose activators. *Carbohydr Polym.* 2011; 83: 1293-1297. doi: 10.1016/j.carbpol.2010.09.036.
4. Oltarzhevskaya ND, Ryiltsev VV. *Novye sposoby polucheniya lechebnykh tekstilnykh materialov* [New ways to obtain therapeutic textile materials]. Moscow: TsNII TEILEGPROM; 1991. 93 p. (in Russian).
5. Plate NA, Vasilev AE. *Fiziologicheski aktivnye polimery* [Physiologically active polymers]. Moscow: Khimiya; 1986. 206 p. (in Russian).
6. Hryhorieva MA. Immobilizatsiya fermentiv yak sposib otrymannia efektyvnykh biopreparativ dlya praktychnogo zastosuvanniya [Immobilization of enzymes as a way to obtain effective biological products for practical use]. *Naukovi Visti NTUU «KPI»*. 2008; 1(57): 97-107. (in Ukrainian).
7. Qin Y. A brief description of the manufacturing processes for medical textile materials. In: Qin Y, editor. *Medical textile materials. Woodhead Publishing Series in Textiles*. Woodhead Publishing; 2016. p. 43-54. doi: 10.1016/B978-0-08-100618-4.00004-2.
8. Bryjak J, Liesiene J, Kolarz BN. Application and properties of butyl acrylate/pentaerythrite triacrylate copolymers and cellulose-based Granocel as carriers for trypsin immobilization. *Colloids Surf B.* 2008; 61: 66-74. doi: 10.1016/j.colsurfb.2007.07.006.
9. Sun X, Cai X, Wang RQ, Xiao J. Immobilized trypsin on hydrophobic cellulose decorated nanoparticles shows good stability and reusability for protein digestion. *Anal Biochem.* 2015; 477: 21-27. doi: 10.1016/j.ab.2015.02.009.
10. Oltarzhevskaya ND, Korovina MA, Savilova LB. Tekstil i meditsina. Perevyazochnyie materialy s prolongirovannym lechbnym deystviem [Textiles and medicine. Prolonged therapeutic dressings]. *Ros. Kim. Zh.* 2002; 46: 133-141. (in Russian).
11. Brescia F. *Fundamentals of chemistry: laboratory studies* (third edition). Academic Press; 1975. 320 p.
12. Mazor L. Chapter III – methods for the determination of chlorine, bromine and iodine in organic compounds. In: Mazor L, editor. *Analytical chemistry of organic halogen compounds*. Oxford, New York: Pergamon Press; 1975. p. 86-138. doi: 10.1016/B978-0-08-017903-2.50008-3.