

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДОНЕЦЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВАСИЛЯ СТУСА

ВЕЛІЧКО МАРИНА ПЕТРІВНА

Допускається до захисту:
завідувач кафедри неорганічної,
органічної та аналітичної хімії,
д-р хім. наук, професор
Г.М. Розанцев «____»
_____ 2022 р.

ІЗОПОЛІВОЛЬФРАМАТИ КУПРУМУ(II) В РОЗЧИНІ З КИСЛОТНІСТЮ
 $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$

Спеціальність 102 Хімія

Магістерська робота

Науковий керівник:

Розанцев Г.М., професор кафедри
неорганічної, органічної та аналітичної хімії,
д-р хім. наук, професор

Оцінка: ____ / ____ / ____

(бали/за шкалою ЄKTS/за
національною шкалою)

Голова ЕК: _____
(підпис)

Вінниця 2022

АНОТАЦІЯ

Велічко М.П. Ізополівольфрамат купруму(II) в розчині з кислотністю $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$. Спеціальність 102 «Хімія». Донецький національний університет імені Василя Стуса, Вінниця, 2022. – 43 с.

В магістерській роботі встановлено умови синтезу сполук Вольфраму (IV) з катіонами Купруму (II) з підкислених водних розчинів натрію ортовольфрамату за різного значення кислотності ($Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$). В результаті за новою методикою синтезу було отримано раніше синтезований подвійний паравольфрамат Б натрію-купруму(II) $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ за кислотності $Z = 1,08$ та $1,17$, а за кислотності $Z = 1,25$ – $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$, кристалічна структура яких була раніше описана. За більш високого значення кислотності $Z = 1,33$ та $1,42$ вдалося виділити новий неописаний паравольфрамат Б натрію-купруму $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$. Склад сполук встановлено хімічним елементним аналізом. Належність солей до паравольфраматів Б доведена на основі результатів ІЧ спектроскопії в області коливань вольфрам-оксигенового каркасу. $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ показав високу антимікробну активність проти *Escherichia coli* ATCC 25922. В рамках антибактеріальних досліджень були визначені мінімальна інгібуюча МІК = $500 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ та мінімальна бактеріцидна МБК = $700 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ концентрації.

Ключові слова: паравольфрамат Б – аніон, Купрум (II), ІЧ-спектроскопія, ізополівольфрамат, антибактеріальна активність.

Табл. 7. Рис. 20. Бібліограф.: 40 найм.

ANNOTATION

Velichko Marina. Copper(II) isopolytungstates in solution with acidity $Z = 1.08; 1.17; 1.25; 1.33; 1.42$. Specialty 102 Chemistry. Vasyl' Stus Donetsk National University. Vinnytsia, 2022. – 43 p.

In this master's thesis, the synthesis conditions of Tungsten (IV) compounds with Copper (II) cations from acidified aqueous solutions of sodium orthotungstate at different acidity values ($Z = 1.08; 1.17; 1.25; 1.33; 1.42$) were studied. As a result of the synthesis it was obtained double sodium-copper(II) paratungstate B $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ at acidity values $Z = 1.08$ and 1.17 , and $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$ – at $Z = 1.25$, the crystal structure of these compounds was previously determined. At higher values of acidity $Z = 1.33$ and 1.42 it was possible to isolate a new undescribed sodium-copper(II) paratungstate B $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$. The composition of the compounds was determined by chemical elemental analysis. The affiliation of salts to paratungstates B was founded on the base of FTIR spectroscopy results. $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ showed a high antibacterial activity against *Escherichia coli* ATCC 25922. As part of the antibacterial studies, the minimum inhibitory $\text{MIC} = 500 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and the minimum bactericidal $\text{MBC} = 700 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ concentration were determined.

Keywords: paratungstate B – anion, Copper (II), FTIR–spectroscopy, isopolytungstate, antibacterial activity.

Tabl. 7 . Fig. 20. Bibliography: 40 items.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Поліоксовольфрамати купруму (II)	8
1.2 Антимікробна активність поліоксовольфраматів	18
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	20
2.1 Приготування вихідних розчинів	20
2.2 Методика синтезу ізополівольфраматів	21
2.3 Елементний хімічний аналіз солей	22
2.4 Методика визначення антимікробних властивостей солей	24
РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	27
3.1 Синтез сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_W = 0,01$ моль/л) за різного значення кислотності $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$	27
3.1.1 Результати синтезу сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_W = 0,01$ моль/л) за кислотності $Z = 1,08$ та $1,17$	27
3.1.2 Результати синтезу сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_W = 0,01$ моль/л) за кислотності $Z = 1,25$	29
3.1.3 Результати синтезу сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_W = 0,01$ моль/л) за кислотності $Z = 1,33$ та $1,42$	30
3.2 Результати визначення активності $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ проти <i>E. coli</i> ATCC 25922	34
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ПОСИЛАНЬ	39

ВСТУП

Для синтезу ізополівольфраматів з d-металами використовують або обмінну реакцію між потрібними ізополіаніонами та катіонами d-металів, або метод самозбирання, в основі якого є наступні операції: - підкислення до необхідного значення кислотності $Z = \frac{C(H^+)}{C(WO_4^{2-})}$ водних розчинів, що включають мономерний аніон; - витримування, якщо потрібно, до стану близького до рівноважного; - додавання розчину катіону d-металу; - витримування до утворення полікристалічного осаду або монокристалів. Потрібно відмітити, що другий підхід до синтезу є простішим, потребує менше часу, більш економічно вигідний і не вимагає попереднього добування солі ізополівольфрамату лужного металу або амонію з потрібним ізополіаніоном. Також має значення і те, що інтервали рівноважної присутності ізополіаніонів у розчині є достатньо широкими, отже синтези можна проводити в широкій зоні рН розчину, який задається величиною Z. Разом із тим слід враховувати, що різнопротоновані форми $[H_nW_{12}O_{40}(OH)_2]^{(10-n)-}$ паравольфрамат Б аніону здатні утворюватися в розчинах в інтервалі кислотності 1,00 – 1,40 якщо $n \leq 3$: $Z = 1,17$ $n = 0$; $Z = 1,25$ $n = 1$; $Z = 1,33$ $n = 2$; $Z = 1,42$ $n = 3$. Тож, з огляду на вищезазначене виявляється цікавим проведення синтезу солей за стехіометричним рівнянням $Cu^{2+} + 12WO_4^{2-} + (14+n)H^+$ при значеннях $Z = 1,08$; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42. Отримані дані можуть бути основою для розробки нової точної та ефективної методики синтезу паравольфраматів Б з катіонами купруму(II) в широкій зоні кислотності.

Відомо, що більша кількість неорганічних поліоксометалатів не проявляє значної антибактеріальної активності у фармакологічно прийнятних концентраціях, проте у деяких із них, в тому числі і купрум-вмісних, виявлено синергічну активність із звичайними антибіотиками.

Вищезгадане свідчить про актуальність проведеного дослідження і дозволяє виділити наступні результати роботи:

1) виявлення умов синтезу і синтез подвійного паравольфрамату Б натрію-купруму(II) $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ при значенні кислотності $Z = 1,08$ та $1,17$;

2) встановлення факту утворення подвійної солі $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$ при не характерній для паравольфрамат-аніону кислотності $Z = 1,25$;

3) розробка методики синтезу із розчину $\text{Cu}^{2+} + 12\text{WO}_4^{2-} + (14+n)\text{H}^+$ в інтервалі кислотності $Z = 1,33$ та $1,42$ нового подвійного паравольфрамату Б натрію-купруму(II) $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$;

4) підтвердження антибактеріальної активності $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ та розрахунок його мінімальної інгібуючої МІК = $500 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ та мінімальна бактеріцидної МБК = $700 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ концентрації проти *Escherichia coli* ATCC 25922.

Мета роботи полягає в оптимізації умов добування сполук Вольфраму (IV) з катіонами Купруму (II) у підкислених до різного значення кислотності водних розчинів натрію ортовольфрамату, встановлення складу виділених солей та визначенні антибактеріальної активності вперше синтезованого купрум (II)-вмісного поліоксовольфрамату Б.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

- 1) розробити нові методики синтезу ізополівольфрамату у підкисленому до $Z=1,08$; $1,17$; $1,25$; $1,33$; $1,42$ водному розчині $\text{C}(\text{Na}_2\text{WO}_4) = 0,100$ (моль/л), $\text{C}(\text{HNO}_3) = 0,108$; $0,117$; $0,125$; $0,133$; $0,142$ (моль/л) при додаванні розчину купруму(II) нітрату $\text{C}(\text{Cu}(\text{NO}_3)_2) = 8,33 \cdot 10^{-3}$ (моль/л);
- 2) дослідити антибактеріальну активність $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ проти *Escherichia coli* ATCC 25922

Об'єктом дослідження є подвійні паравольфрамати Б натрію-купруму(II): $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$; $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$; $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$.

Предмет дослідження – умови синтезу поліоксовольфраматів купруму(II) та їх антибактеріальна активність.

Методи дослідження. В магістерській роботі було використано методи хімічного елементного, ІЧ-спектроскопічного аналізів, метод скануючої (растрової) електронної мікроскопії, рентгенспектральний мікроаналіз та методи визначення антибактеріальної активності.

Апробація роботи. Наукові напрацювання за результатами поданої магістерської роботи складають тези доповіді наукової конференції:

Ізополівольфрамат купруму(II) в розчині при $Z = 1,17; 1,25; 1,33$: методи добування та антимікробні властивості / **Велічко М. П.**, Дуванова Е. С., Радіо С. В., Розанцев Г. М // Current chemical problems (CCP-2022): book of abstracts of the V International (XV Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, March 22–24, 2022, Vinnytsia / Vasyl' Stus Donetsk National University; editorial board: O. M. Shendrik (editor-in-chief) [et al.]. – Vinnytsia, 2022. – P. 41.

Об'єм і структура роботи. Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку посилань (40 літературних джерел). Роботу викладено на 43 сторінках, вона містить 20 рисунків і 7 таблиць

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Поліоксовольфрамати купруму (II)

Доволі обмежена кількість купрум (II) поліоксовольфраматів виділена на сьогодні та структурно охарактеризована. Ці сполуки можуть бути представлені виходячи або із аніонів різних структурних типів, або із різної координації іонів Cu (II) до аніону Вольфраму(VI).

Були отримані гетерополівольфрамати купруму(II) із складом $K_{17}Ln(CuW_{11}O_{39})_2 \cdot nH_2O$ ($Ln = Ce, La, Nd, Pr, Sm, Gd, Eu, Yb, Dy, Ho$), в яких гетероатоми купруму розташовані у внутрішній тетраедричній порожнині лакунарного аніону Кеггіна [1]. Для синтезу сполук по чергово підкислювали та додавали розчини вихідних речовин. Отримані солі були охарактеризовані в ході елементного аналізу, іонного обміну, кондуктометричного титрування, ІЧ- та УФ- спектроскопії, рентгенофазового та термічного аналізів.

В [2] описано Cu-заміщені поліоксовольфрамати $[Cu(en)_2(H_2O)]_2\{[Cu(en)_2(H_2O)]_2[Cu(en)_2]_4[Cu(en)_2][\alpha_2-P_2W_{17}CuO_{61}]_2\}(OH)_2 \cdot$

$12H_2O$ (рис.1.1) та $(H_2en)_2[\alpha-PW_{11}CuO_{39}][Cu(en)_2(H_2O)_2]_{0,5} \cdot 1,5H_2O$ (рис.1.2), у яких атоми купруму займають позиції атомів вольфраму в гетерополіаніонах зі структурою Уеллса–Доусона та Кеггіна.

Також структурно охарактеризовано гетерополісполуки сендвічового типу, в яких лакунарні ГПА зі структурою Уеллса–Доусона або Кеггіна розділені поліядерними фрагментами $\{Cu_4O_{16}\}$ [3] (рис.1.3), $\{Cu_{14}O_{16}\}$ [4] (рис.1.4), та $\{Cu_6O_{14}(en)_2\}$ [5] (рис.1.5).

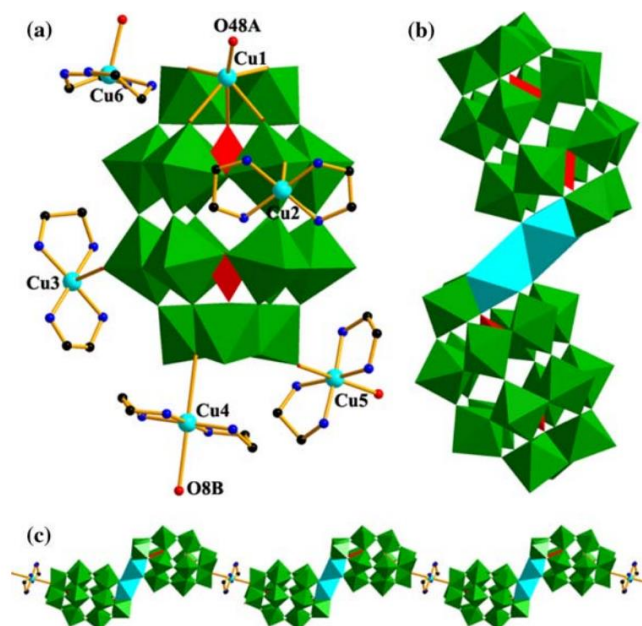


Рисунок 1.1 – (а) Комбіноване поліедр/кулько-стрижнєве зображення структурної одиниці $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})]_2\{[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{en})_2]_4[\text{Cu}(\text{en})_2][\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{CuO}_{61}]_2\} \cdot (\text{OH})_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ Атоми із суфіксом А та В породжуються операцією симетрії: $-x, -y, -1-z$; $-x, -1-y, -z$; (b) Вид на димер Поліоксоаніон Доусона $[\alpha_2\text{-P}_2\text{W}_{17}\text{CuO}_{61}]_2^{16-}$; (c) Вигляд зигзагоподібного полімерного ланцюга, де усі атоми Н та молекули води решітки для наочності опущено, поліедри $\{\text{WO}_6\}$ представлено зеленим кольором, $\{\text{PO}_4\}$ – червоним, $\{\text{CuO}_6\}$ – бірюзовим.

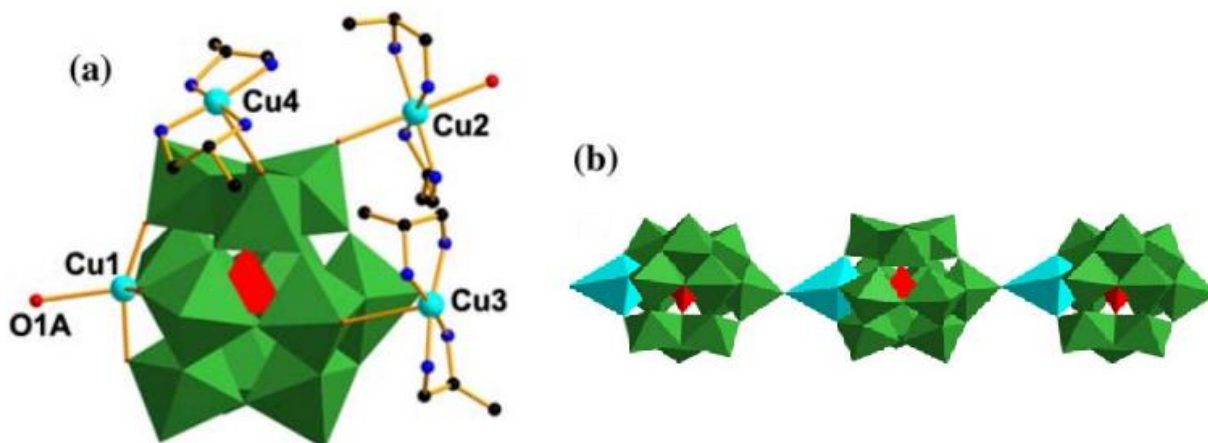


Рисунок 1.2 – (а) Комбіноване поліедр/кулько-стрижнєве зображення структурної одиниці $(\text{H}_2\text{en})_2[\alpha\text{-PW}_{11}\text{CuO}_{39}][\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2]_{0.5} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$; (b) Вигляд одновимірних ланцюгів.

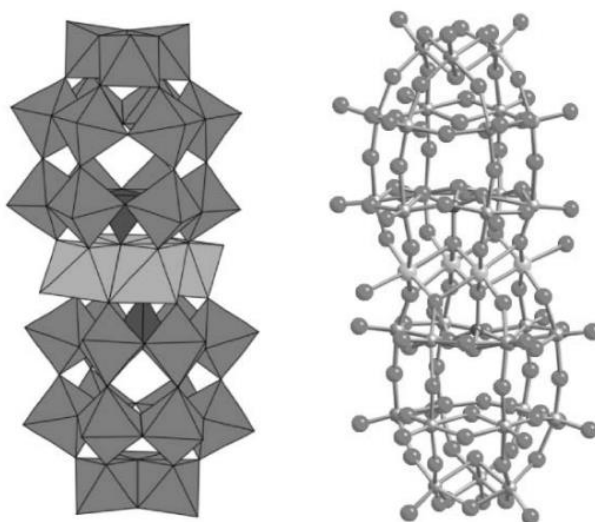


Рисунок 1.3 – Полієдричне (зліва) та кулько-стрижнєве (справа) зображення $[\alpha\beta\beta\alpha-(\text{Cu}^{\text{II}}\text{OH}_2)_2(\text{Cu}^{\text{II}})_2(\text{AsW}_{15}(\text{OH}_2)_3(\text{OH})\text{O}_{52})_2]^{12-}$.

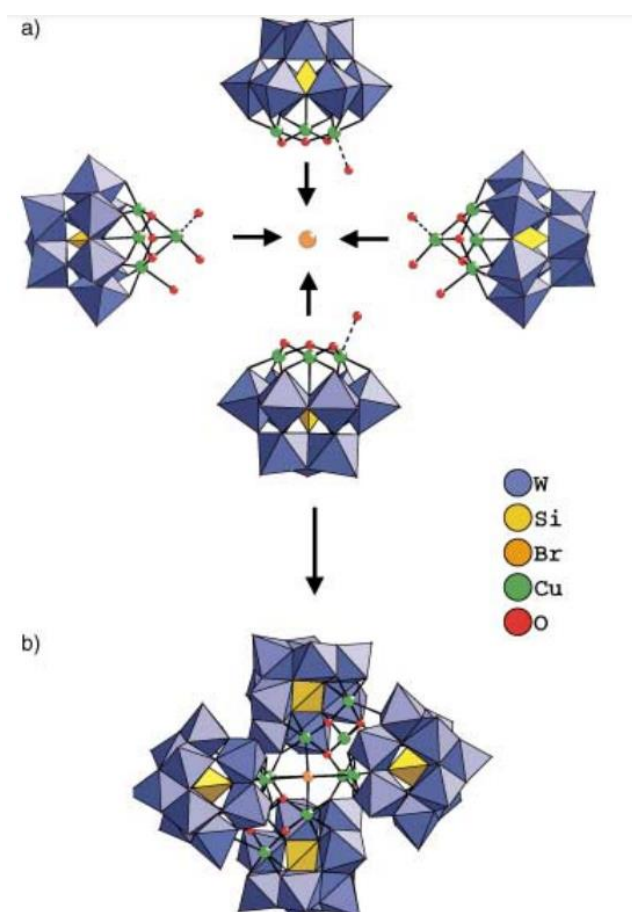


Рисунок 1.4 – Полієдричне зображення, що показує а) чотири будівельні блоки, що складають тетрадекануклеарний кластер Cu^{II} , б) комплекс $[\{(\text{SiW}_9\text{O}_{34})\{\text{SiW}_9\text{O}_{33}(\text{OH})\}(\text{Cu}(\text{OH}))_6\text{Cu}\}_2\text{X}_{23}]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ або Br).

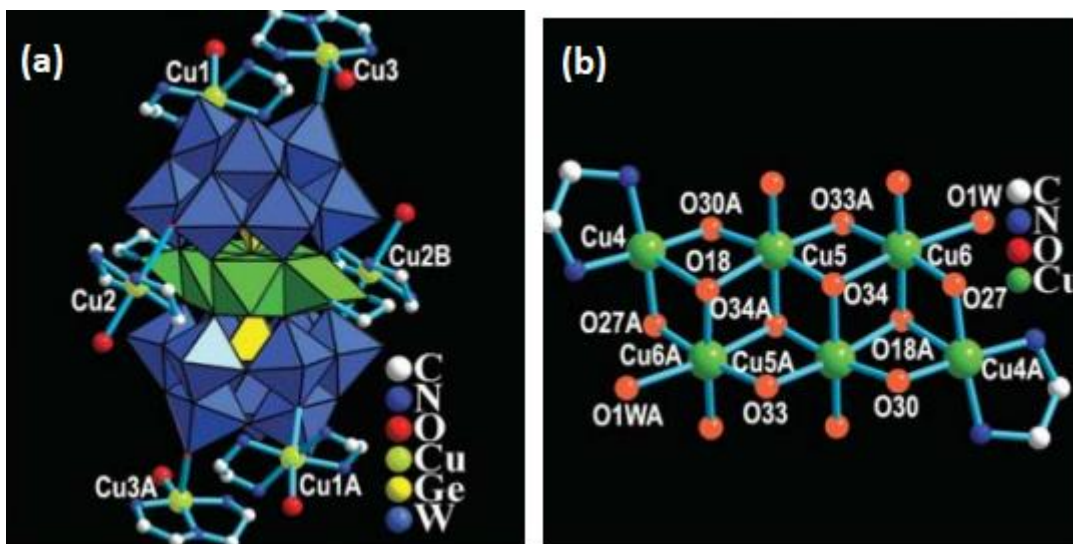


Рисунок 1.5 – (а) Полієдричне та кулько-стрижнєве зображення структурної одиниці $[\text{Cu}(\text{en})_2]_2[\text{Cu}(\text{deta})(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}_6(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{B-}\alpha\text{-GeW}_9\text{O}_{34})_2]$.

Також отримана гетерополісіль $\text{Na}_{10}[\text{Cu}^{\text{II}}\text{W}_6\text{O}_{24}] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ зі структурним типом Андерсона при достатньо кислому значенні $\text{pH} = 3,5$, яка досліджувалася тільки ІЧ-спектроскопією та термогравіметриєю [6]. Дуже низьке значення pH , обмежене число фізико-хімічних методів та відсутність структурних досліджень не дозволяють однозначно ідентифікувати цю сполуку, вона може виявитися гексавольфрамом Ліндквіста.

Серед сполук купруму(II) з ізополівольфрамат-аніонами є інформація тільки про солі з паравольфрамат Б-аніоном $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{10-}$, які зручно представляти виходячи або зі складу, або із методу добування.

Для добування солей купруму(II) з аніоном паравольфрамату Б згідно літературних даних можуть бути застосовані три типи вихідних речовин, що містять вольфрам. Перший тип – підкислений водний розчин ортовольфрамату натрію (Na_2WO_4) до відповідної кислотності $Z = \text{C}(\text{H}^+) / \text{C}(\text{WO}_4^{2-})$, де $\text{C}(\text{H}^+)$ та $\text{C}(\text{WO}_4^{2-})$ – вихідні концентрації кислоти та ортовольфрамат-аніону в розчині де відбувається утворення ізополівольфрамат-аніонів шляхом самозбирання). Дуже часто замість

кислотності використовують рН, проте ця величина менш зручна та не характеристична, [7-12].

Другий тип – паравольфрамат Б лужного металу або амонію, який використовуюється для добування солей в результаті обмінної взаємодії між катіонами купруму(II) та паравольфрамат Б аніону [13].

Третій тип – метавольфрамат амонію, добування паравольфраматів Б купруму(II) з якого відбувається в ході гідролітичного перетворення $[W_{12}O_{38}(OH)_2]^{6-}$ на $[W_{12}O_{40}(OH)_2]^{10-}$ при підвищеній температурі протягом декількох діб [14-16].

Аналіз результатів синтезу, наведених в літературі паравольфраматі Б, не призвів до встановлення закономірності між рН добування кристалічних солей та їх складом [7-16]. Наприклад, при достатньо кислому значенні рН 3,5–4,2 можливо виділити гідроксо-, середніх, а також безпосередньо кислих солей з різним ступенем протонування. За рН 4,8 була добута середня сіль, а за рН 6,1–6,5 були синтезовані і гідроксо-, і, як не дивно, кислі солі. Пояснення таким невідповідностям можна знайти у використанні буферних розчинів, в яких спостерігається поганий доступ до протонів у слабкої ацетатної кислоти в порівнянні із сильною нітратною кислотою, яку переважно використовують для створення кислотності. Взагалі буферні розчини нівелюють вплив кислотності розчину на природу ізополівольфрамат-аніоні, що утворюються в таких розчинах. В них не відбувається характерних для ізополівольфрамат-аніонів переходів $[WO_4]^{2-} \rightarrow [W_{12}O_{40}(OH)_2]^{10-} \rightarrow [HW_7O_{24}]^{5-} \rightarrow [W_{12}O_{38}(OH)_2]^{6-}$, а утворюються тільки протоновані паравольфраматів Б аніон і метавольфраматаніон $[WO_4]^{2-} \rightarrow [W_{12}O_{40}(OH)_2]^{10-} \rightarrow [H_aW_{12}O_{40}(OH)_2]^{(10-a)-} \rightarrow [W_{12}O_{38}(OH)_2]^{6-}$, як це було показано в роботі [17, 18].

Результати рентгеноструктурного аналізу монокристалів солей купруму(II) з аніоном паравольфрамату Б, добутих з використанням різних прекурсорів сгруповані у таблиці 1.1. Усі сполуки мали просторову групу Р-1.

Таблиця 1.1 – Структурні дані для купруму(II) паравольфраматів Б

Сполука	Параметри кристалічної комірки: a, b, c (Å); α, β, γ (град.); V (Å ³)
$\text{Na}_2\text{Cu}_3\text{H}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ [7]	10,706, 12,712, 13,166 113,76, 90,82, 111,83; 1493,8
$\text{Na}_2\text{Cu}_3(\text{CuOH})_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$ [8]	10,684, 12,907, 13,648; 73,56, 75,68, 67,67; 1648,7
$\text{Na}_8\text{Cu}[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$ [9]	13,081, 13,160, 20,127; 78,294, 78,524, 72,593; 3201,7
$\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$ [10]	10,652, 12,753, 13,073; 113,77, 90,44, 112,50; 1473,65
$\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 37\text{H}_2\text{O}$ [11]	10,154, 13,212, 13,705; 112,69, 94,77, 102,70; 1623,2
$\text{Na}_2\text{Cu}_3(\text{CuOH})_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 34\text{H}_2\text{O}$ [12]	10,714, 12,948, 13,670; 73,56, 75,73, 67,69; 1661,8
$\text{KNa}_3\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ [13]	10,799, 11,914, 13,377; 70,18, 68,07, 64,80; 1410,9
$\text{Na}_2\text{Cu}_3(\text{CuOH})_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 34\text{H}_2\text{O}$ [14]	10,697, 12,921, 13,653; 73,61, 75,67, 67,75; 1654,4
$\text{Cu}_3\text{H}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$ [15]	10,675, 12,781, 13,098; 113,74, 90,43, 112,56; 1482,7
$\text{Cu}_4\text{H}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 26\text{H}_2\text{O}$ [16]	10,655, 12,742, 13,283; 63,177, 72,521, 67,389; 1468,0

Сполука $\text{Na}_2\text{Cu}_3\text{H}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ демонструє тривимірну відкриту структуру на основі кластерів $\text{H}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{8-}$, з'єднаних катіонами Cu^{II} . В елементарній комірці знаходяться три типи іонів купруму(II)

(Cu1, Cu2 і Cu3). Cu(1) і Cu(2) координуються з двома кінцевими атомами кисню, що належать молекулам води ($\text{Cu}(1)\text{--O}(23) = 2,014(16) \text{ \AA}$, $\text{Cu}(2)\text{--O}(21) = 2,003(14) \text{ \AA}$) і двома містковими атомами кисню від двох груп октаедрів WO_6 ($\text{Cu}(1)\text{--O}(12) = 2,403(12) \text{ \AA}$, $\text{Cu}(1)\text{--O}(5) = 1,940(12) \text{ \AA}$ і $\text{Cu}(2)\text{--O}(19) = 1,932(13) \text{ \AA}$ відповідно. Cu(3) зв'язаний з двома містковими атомами кисню, що походять із двох груп октаедрів WO_6 ($\text{Cu}(3)\text{--O}(6) = 1,970(13) \text{ \AA}$) і з двома кінцевими атомами кисню, що походять із молекул води ($\text{Cu}(3)\text{--O}(24) = 2,11(3) \text{ \AA}$). В свою чергу аніони $\text{H}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{8-}$ з'єднані катіонами Cu(1) і Cu(3) у двовимірні шари, паралельні площині ab, ці шари упаковують уздовж вісі та додатково зв'язані катіонами Cu(2), щоб утворити тривимірну структуру (рис. 1.6) [7].

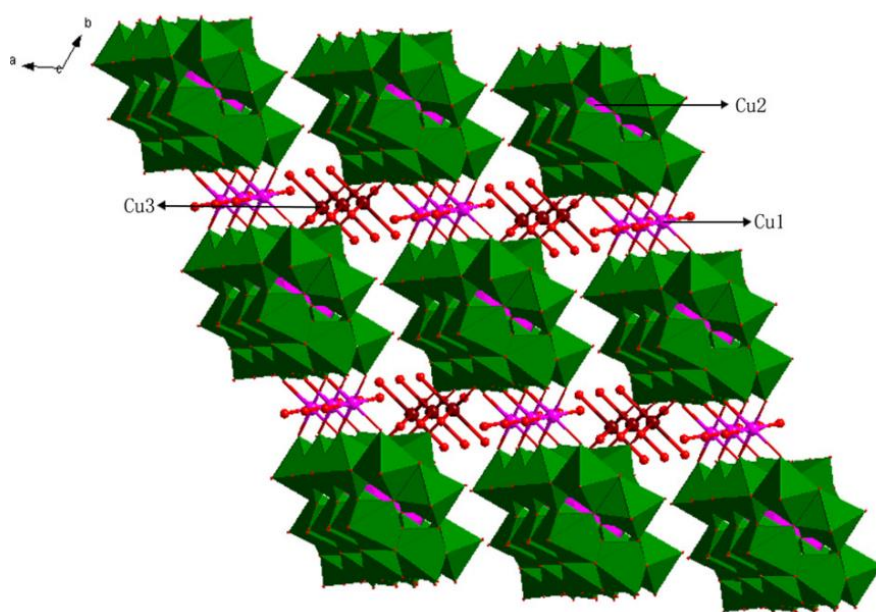


Рисунок 1.6 – Зображення 3D структури сполуки $\text{Na}_2\text{Cu}_3\text{H}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ (WO_6 октаедри показані зеленим; Cu(1) та Cu(2) – рожевим; Cu(3) – темно червоним). Молекули води не наводяться.

Поліедри катіонів купруму утворюють тривимірну структуру навколо паравольфрамат Б - аніону, де в порожнинах знаходяться молекули кристалізації, які не відповідають у координаційній сфері іонів металів (рис.1.7) [8].

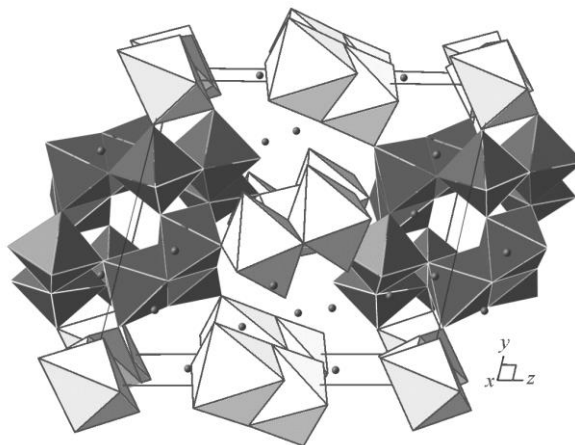


Рисунок 1.7 – Поліедрична упаковка в структурі $\text{Na}_2\text{Cu}_3(\text{CuOH})_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$, де октаедри WO_6 показані темно сірим; NaO_6 – білим; поліедри CuO_6 – світло сірим. Молекули кристалізаційної води, що не входять у координаційну сферу іонів металу, позначені чорними кульками.

Основна структурна одиниця $\text{KNa}_3\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ показана на рис. 1.8. Паравольфраматий кластер $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{10-}$ діє як полідентатний ліганд і координує вісім іонів Cu^{II} з дванадцятьма кінцевими атомами кисню на поверхні поліоксоаніону. В елементарній комірці є два незалежних центри Cu (Cu1 і Cu2). Cu1 координується з чотирма кінцевими атомами кисню, що походять із двох будівельних блоків паравольфрамату та доповнюються двома атомами кисню, що походять із двох молекул води.

Cu2 демонструє спотворену октаедричну координаційну геометрію, утворену трьома атомами термінального кисню, що походять із трьох різних паравольфраматних одиниць і доповнюються трьома скоординованими молекулами води [13].

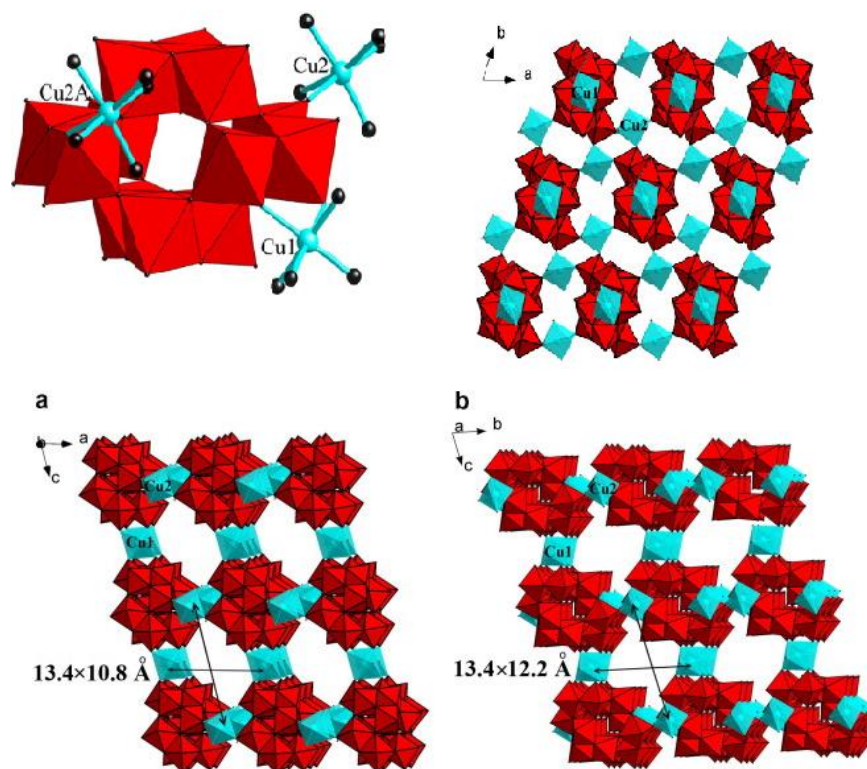


Рисунок 1.8 – Поліедричне та кулько-стрижневе зображення структурної одиниці $\text{KNa}_3\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, а також 2D і 3D зображення структури.

Поліоксоаніон $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{10-}$ можна представити як вузол, в якому термінальні оксигени з'єднується з вісьмома іонами Cu, аостанні утворюють гексагональну біпіраміду. Одиниці будови Cu2 можна розглядати як три-зв'язаний вузол, який з'єднується через термінальні оксигени з трьома кластерами $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{10-}$, а одиниця Cu1 має два зв'язки купруму з термінальними оксигенами під кутом 180° (рис. 1.9).

Таким чином, тривимірну відкриту структуру можна представити як унікальну 3-D (8,3)-зв'язану мережу. На час проведення досліджень, опублікованих у [13], ця будова не спостерігалася в твердих матеріалах на основі POM.

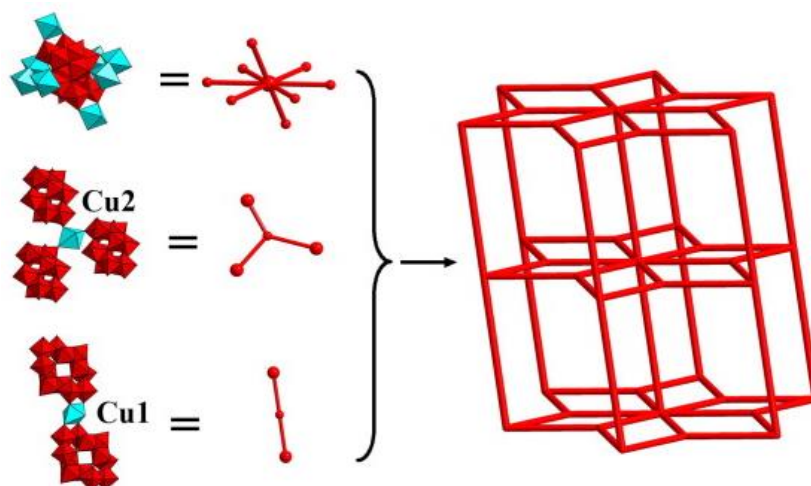
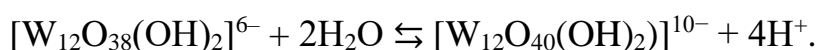


Рисунок 1.9 – Схематичний вигляд 3-D будови $\text{KNa}_3\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 24\text{H}_2\text{O}$.

У [15] зазначається, що жодна гетеросполука з аніоном Кеггіна або Андерсона не була синтезована шляхом додавання перехідного металу (наприклад купруму(II)) до метавольфрамат аніону $[\text{W}_{12}\text{O}_{38}(\text{OH})_2]^{6-}$, а спочатку відбувається перетворення останнього на паравольфрамат Б - аніон $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{10-}$ за реакцією гідролізу:



Це в свою чергу призводить до кристалізації сполуки $\text{Cu}_3\text{H}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$ (рис. 1.10).

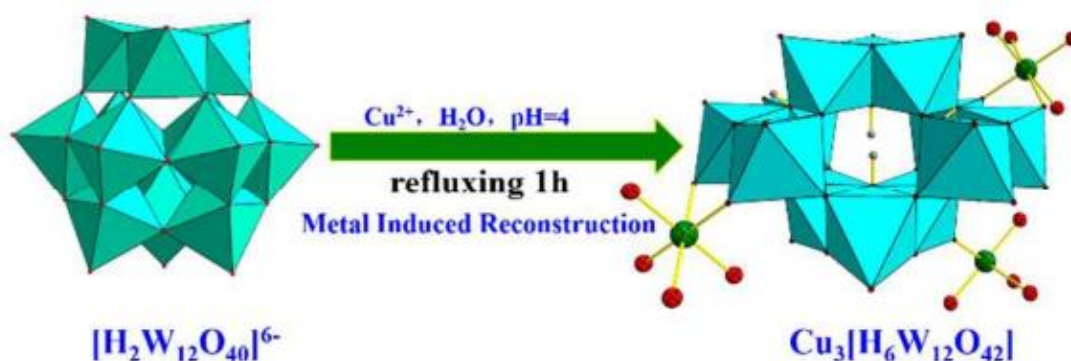


Рисунок 1.10 – Ілюстрація синтезу біметалічного $\text{Cu}_3\text{H}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 32\text{H}_2\text{O}$ через дію катіонів Cu^{2+} метавольфрамат аніони $[\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40}]^{6-}$.

1.2 Антимікробна активність поліоксовольфраматів

Антибактеріальну активність неорганічних сометалатів можна поділити на два основні типи: синергетичну та пряму. Пошук літератури про антибактеріальну активність поліоксометалатів показав, що більша кількість суто неорганічних поліоксометалатів не проявила значної антибактеріальної активності у фармакологічно прийнятних концентраціях, проте виявляли синергічну активність із звичайними антибіотиками. Наприклад, поліоксовольфрамат мали синергетичний ефект у поєднанні з β -лактамами антибіотиками на MR/VR *S. aureus*⁽⁺⁾ [19–23]; MR *S. epidermis*⁽⁺⁾, MR *S. auricularis*⁽⁺⁾, MS *S. haemolyticus*⁽⁺⁾ [24]; MZR *H. pylori*⁽⁻⁾, CLR *H. pylori*⁽⁻⁾ [23]. Лише декілька поліоксовольфраматів мали пряму антибактеріальну активність [25–31], які були протестовані проти різних штамів *Staphylococcus aureus*, самі по собі продемонстрували значну антибактеріальну активність, продемонструвавши мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) $< 100 \text{ } \mu\text{г мл}^{-1}$, у той час як ефективні антибіотики мають значення МІК от 0,001 до $10 \text{ } \mu\text{г мл}^{-1}$). В [31] був вказаний тільки один купрум(II)-вмісний поліоксовольфрамат $\text{K}_{12}[\text{Cu}_3(\text{PW}_9\text{O}_{34})_2]$, для якого МІК: $400 \text{ } \mu\text{г мл}^{-1}$ та $200 \text{ } \mu\text{г мл}^{-1}$ проти штамів MRSA SR3605 та ATCC43300 відповідно. Також отримані данні FIC для цієї сполуки поєднанні із оксациліном: 0,141 та 0,070 проти MRSA SR3605 та ATCC43300 відповідно.

На рис.1.11 наведено механізм антибактеріальної дії поліоксометалатів (ПОМ) на бактерію. Так, ПОМ поглинаються у внутрішню мембрану, але не в цитоплазму (1). ПОМ пригнічують вироблення як РВР2а (зелені квадратики), так і β -лактамаз (зелені кружечки) у (2). Такі ПОМи, як декаванадати націлені на АТФази Р-типу (3). Порушення бактеріального електронно-транспортного ланцюга (дихальної системи) (4). Опосередковане підвищення рівня ROS через окислення (5). ПОМ також можуть реагувати з важливими закріпленими на мембрані білками та ферментами (червоний трикутник і фіолетовий п'ятикутник) (6). Порушення динаміки бактеріального цитоскелета через взаємодію ПОМ з елементами цитоскелета (жовті трикутники) (7).

Наноккомпозити на основі ПОМ (наприклад, СТ-ПОМ або AgNP-ПОМ) здатні порушувати клітинну стінку бактерій, що призводить до витоку внутрішньоклітинних речовин (сині та червоні кола) (8a). Після руйнування клітинної стінки ПОМ можуть взаємодіяти з цитоплазматичними елементами або білками, які є чутливими до аніонів, як білки, що зв'язують нуклеїнову кислоту (8b) [31].

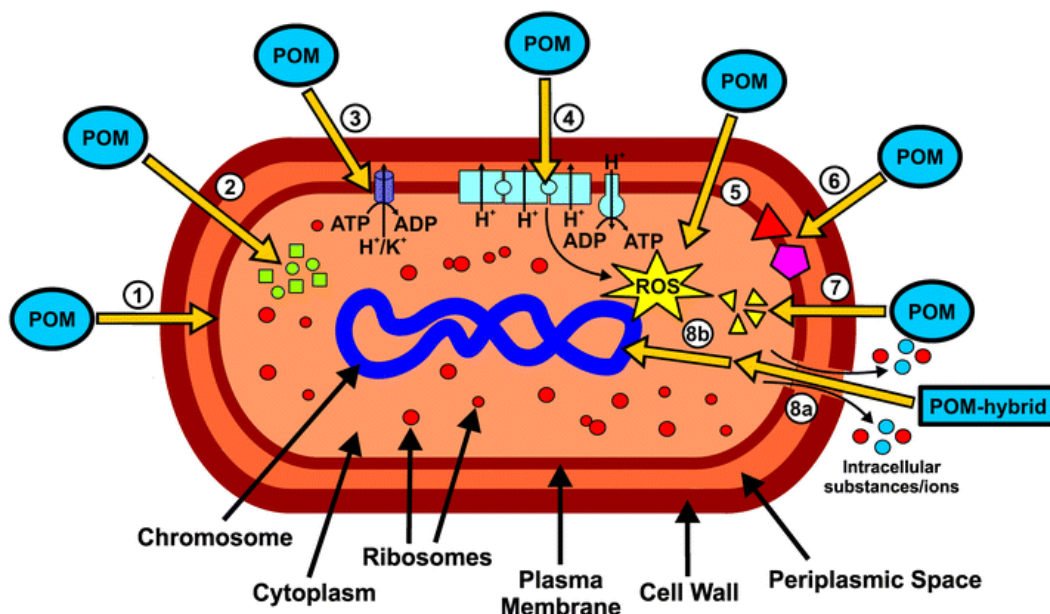


Рисунок 1.11 – Механізм дії ПОМ на бактерію [31].

Потрібно відмітити, що поліоксометалати вигідно відрізняються від інших антибактеріальних агентів термостабільністю та малою розчинністю у воді та нерозчинністю в органічних розчинниках, а також легкістю одержання з водних розчинів. Все це вигідно відрізняє їх від інших антибактеріальних агентів і може стати основою подальшого використання поліоксовольфраматів із катіонами купруму(II).

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Приготування вихідних розчинів

В роботі використовувалися наступні речовини: $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а), HNO_3 (х.ч), $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (ч.д.а). Розчини на водній основі готувалися шляхом розчинення речовин у бідистильованій воді, яку попередньо очистили від CO_2 . Для виконання досліджень використовували стандартизовані розчини, в яких було визначено точні концентрації відповідно до методик, наведених в аналітичній літературі [32-34].

Для приготування розчину ортовольфрамату натрію (Na_2WO_4), наважка кристологідрату солі $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ масою ≈ 90 г розчинялася в 1 л бідистильованої води та фільтрувалася після відстоювання протягом доби. Далі використовувався метод гравіметричного аналізу (гравіметрична форма WO_3) із похибкою 0,5 % [32] для визначення точної концентрації розчину, яка дорівнювала $C_m = 0,2591$ моль/л).

Розчин нітратної кислоти (HNO_3) для створення кислотності готувався з 20 мл концентрованого (60 %) розчину, шляхом поступово розведення бідистильованою водою в термостійкій колбі на 1 л. Далі після відстоювання було визначено точну концентрацію розчину кислоти за методикою [33]. Для цього наважку перекристалізованого кристологідрату $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, в якому кількість молекул H_2O підтверджено втратою маси після прожарювання за 773 К, розчиняли в бідистильованій воді під час легкого нагрівання. Далі використовувалося кислотно-основне титрування з індикатором «Метилловим червоним» та розраховувалася точна концентрація розчину із похибкою 1,0 %, яка дорівнювала $C_m = 0,3919$ моль/л.

Розчин купрум(II) нітрату ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$) отримувався шляхом розчинення наважки кристологідрату $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а.) в бідистильованій воді. Після цього використовувалося додаткове розведення розчину для визначення точної концентрації згідно [34], шляхом комплексонометричного титрування розчином Трилону Б ($C = 0,0710$ моль/л) з індикатором «Мурексид». Під час

титрування необхідно було підтримувати достатньо низьке значення $\text{pH}=6-7$ додаванням розчинів $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ і NH_4Cl (0,05 моль/л). Встановлена концентрація розчину $C_M = 0,0597$ моль/л із похибкою 1,1 %.

2.2 Методика синтезу ізополівольфраматів

Для добування солей із ізополівольфрамат-аніонами було використано розчини системи $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 - \text{Na}_2\text{WO}_4 - \text{HNO}_3 - \text{H}_2\text{O}$, підкислені до різного значення кислотності $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$. Для цього до водного розчину Na_2WO_4 ($C = 0,2591$ моль/л) додавали бідистильовану воду та за інтенсивного перемішування прикапували розрахований об'єм розчину HNO_3 ($C = 0,3919$ моль/л). Чергову порцію кислоти додавали тільки після розчинення осаду білої вольфрамової кислоти, яка утворювалася в результаті високої кислотності вмісті потрапляння краплі кислоти. Після цього, продовжуючи інтенсивно перемішувати розчин, приливали розчин $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ($C = 0,0710$ моль/л, $V = 11,73$ мл) до мольного співвідношення $v_w : v_{\text{Cu}} = 12 : 1$. Дані об'ємів речовин для синтезу солей при $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$ наведені в табл. 2.1. Кінцевий об'єм розчину складав 100 мл. Після цього розчин щільно закривали та витримували протягом від 3 тижнів до 3 місяців за кімнатної температури для досягнення рівноваги між окремим ізополівольфрамат-аніонами та утворенням кристалів.

Таблиця 2.1 – Об'єми речовин для синтезу при $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$

Розроблена і апробована нова методика синтезу паравольфраматів купруму суттєво відрізняється від використаних при синтезі солей, будову яких наведено в таблиці 1.1. Навідміну від вже застосованих методик дана використовує кислотність розчину, яка на відміну від pH не залежить від концентрації розчину і більш надійна в застосуванні.

2.3 Елементний хімічний аналіз солей

Після кристалізації солей у маточному розчині необхідно було провести розшифровку їх складу та ідентифікацію ізополівольфрамат-аніону. З цією метою спершу проводився елементний хімічний аналіз, в ході якого знаходилося співвідношення між оксидами хімічних елементів з яких і складається сіль, тоб-то визначався валовий склад солі. В операціях підготовки до аналізу отримані сполуки відфільтровуються та висушуються до постійної маси на повітрі, після чого перетираються в агатовій ступці для ретельної гомогенізації. Потім із отриманого порошку солі відбираються три паралельно проби, при чому бажано мати при зважуванні з точністю до четвертого знаку максимально близькі маси наважок(m_1). Далі проводиться безпосередньо хімічний елементний аналіз солей.

Наважки переміщуються у термостійкі хімічні стакани, підлягають розкладанню сумішшю з 3 мл HCl ($W = 30\%$) та 9 мл HNO₃ ($W = 63\%$), випаровуються при нагріванні на «водяній бані» до мокрого залишку. Для досягнення кращого результату проводиться ще одне розкладання, але без HCl, тільки з 5 мл HNO₃ і випаровування повторюється. Наступним кроком є витримання мокрого залишку у розведеному розчині нітратної кислоти (50 мл, $W = 3\%$) при нагрівання на водяній бані упродовж приблизно 1 години для укрупнення осаду WO₃·nH₂O. Потрібно відмітити, що катіони купруму(II) на цьому етапі вже відокремлені та знаходяться у розчині над WO₃·nH₂O. Тому далі жовтий осад WO₃·nH₂O відфільтровувався на подвійному фільтрі «синя стрічка» за допомогою скляної воронки та промивався розчином 3% HNO₃.

Фільтри із осадом прожарювалися при 1073 К для повного спалювання паперового фільтру, зважувався отриманий WO_3 , а вже після цього визначався вміст вольфраму із похибкою ($\delta = 0.5 \%$) за формулою [32]:

$$w(\text{WO}_3) = \frac{m(\text{WO}_3) \cdot 100\%}{m_1}$$

Розчин із катіонами купруму(II) у вигляді фільтрату, який залишився після відокремлення WO_3 , випаровувався для максимального видалення залишку кислот. Далі проводилося комплексонометричне титрування розчином Трилону Б у присутності мурексиду в якості індикатора із похибкою ($\delta = 0.8 \%$) за $\text{pH}=6-7$. Отриманий об'єм Трилону Б використовувався у формулі для розрахунку вмісту купруму(II) [34]:

$$w(\text{CuO}) = \frac{C_{\text{Трилону}} \cdot V_{\text{Трилону}} \cdot M(\text{CuO})}{10 \cdot m_1}$$

Окремо визначався вміст води із похибкою ($\delta = 0.5 \%$), якої достатньо велика кількість у складі солей. З цієї метою повітряно сухий порошок перетертої солі зважувався, а три паралельні проби(m_0) прожарювалися за 773 К на протязі двох годин. Отримана після прожарювання маса безводної солі(m_{500}) використовувалася для розрахунку вмісту води за формулою:

$$w(\text{H}_2\text{O}) = \frac{(m_0 - m_{500}) \cdot 100\%}{m_0}$$

В отриманих солях можливий вміст натрію із вихідного ортовольфрату натрію, який обчислювали у вигляді $W(\text{Na}_2\text{O})$ за різницею після врахування процентного вмісту WO_3 , CuO та H_2O :

$$W(\text{Na}_2\text{O}) = 100 - W(\text{WO}_3) - W(\text{CuO}) - W(\text{H}_2\text{O}).$$

2.4 Фізичні методи аналізу.

Для ідентифікації аніонів в складі отриманих солей було використано ІЧ-спектроскопічне дослідження. З цією метою зважується приблизно 0,003 г солі, перетирається в агатовій ступці із 0,600г кристалічного KBr до ретельної гомогенізації, а отримана суміш спресовується у тонкий диск. Для запису ІЧ-спектру використовувався «Spectrum BXII» (Perkin-Elmer) із перетворювачем Фур'є. Запис проводився в інтервалі хвильових чисел $400 - 4000 \text{ см}^{-1}$. Отримані максимуми поглинання при відповідних значеннях хвильових чисел порівнювали із літературними джерелами, де наводяться ІЧ-спектри солей із різними ізополівольфрамат аніонами та для яких розшифрована кристалічна структура.

Вивчення морфології поверхні отриманих солей методом скануючої (растрової) електронної мікроскопії, а також їх рентгенспектральний мікроаналіз проводили за допомогою аналітичного комплексу скануючого електронного мікроскопа JSM 6490 LV. Зйомка проводилася для зразків нанесених на струмопровідний вуглецевий скотч в режимі реєстрації розсіяних електронів (BEI) при елементному аналізі фаз, що входять до складу зразків, і в режимі детектування вторинних електронів (SEI) при вивченні поверхні отриманих солей. Матеріал катода – гексаборід лантану (LaB6). Прискорювальна напруга – 10-20 кВ.

Вимірювання значень рН (похибка 0.05 од. рН) проводили на іономері лабораторному “И-160” за $298.15 \pm 0.5 \text{ К}$. Індикаторним електродом був скляний електрод марки “ЭСЛ 63-07Ср” з координатами ізопотенціальної точки $\text{pH}_i = 7.0 \pm 0.3 \text{ рН}$, допоміжним – хлоридсрібний електрод Ag/AgCl, нас.р-н KCl марки “ЭВЛ-1М3”, потенціал якого - $202 \pm 2 \text{ мВ}$ відносно нормального водневого електроду, а. відхилення температури компенсували термокомпенсатором ТКА-7.1. Калібрування електродної системи проводили за допомогою стандартних буферних розчинів калію гідрофталату $\text{KSC}_8\text{H}_5\text{O}_4$ (рН 4.01), натрій тетраборату $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (рН 9.18).

2.5.Методи визначення антимікробних властивостей солей

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) – найнижча концентрація, при якій бактерії повністю пригнічуються, про що свідчить відсутність їх видимого росту [35-37].

В цій роботі використовувався спосіб визначення МІК шляхом розведення бульйону (середовища). Розведення бульйону можна виконати 2 способами:

- 1) макророзведення – використовується бульйон об'ємом 1 мл у стандартних пробірках;
- 2) мікророзведення – використовується приблизно від 0,05 до 0,1 мл загального об'єму бульйону і може бути виконано в планшеті або лотці для мікротитрування.

Процедура для макро- та мікророзведення однакова, за винятком об'єму бульйону.

МІК антимікробного агента методом розведення бульйону визначають за допомогою наступної процедури:

1. Приготування навжки зразка антимікробного агента.
2. Приготування діапазону розведення антибіотиків.
3. Приготування посівного матеріалу.
4. Інокуляція посівного матеріалу (поміщення у середовище).
5. Інкубація.
6. Визначення оптичної густини розчину, розрахунок та інтерпретація результатів

Для визначення МІК використовували наважки паравольфрамату Б купруму(II): 900, 800, 700, 600, 500, 400 $\mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ у вигляді водної суспензії. Для досліджень використовували живильне середовище Nutrient broth (NB) (5 г л^{-1} пептону, 3 г л^{-1} м'ясного екстракту) в який поміщували культуру бактерій *E. coli* ATCC 25922, інкубували за 310 К та стандартизували (концентрація приблизно 10^5 КУО г мл^{-1}). Далі проводили розведення шляхом додавання

посівного матеріалу у кожен пробірку з 9 мл NB послідовно по 1 мл, як показано на (рис. 2.1) [36].

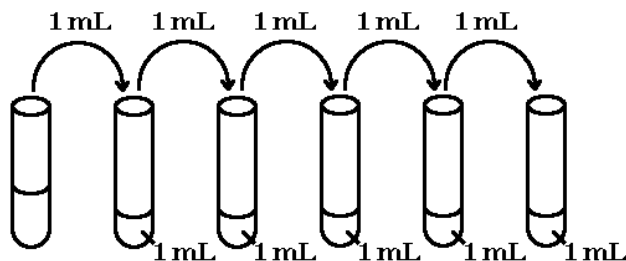


Рисунок 2.1 – Розведення посівного матеріалу.

Далі в ці пробірки поміщувалася наважка паравольфрамату Б купруму(II) та пробірки поміщувалися в інкубатор-шейкер при 310 K на 24 години. Зовнішній вигляд пробірок (мутність) фіксується до та після інкубування. У пробірках із прозорим розчином ріст бактерій пригнічений. Вимірюється оптична густина розчинів і будується графік залежності оптичної густини від концентрації паравольфрамату Б купруму(II). За цим графіком далі визначається МІК.

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) визначається як найнижча концентрація антибіотика, яка вбиває 99,9% посівного матеріалу. Також називають мінімальною смертельною концентрацією (МСК). МБК антибактеріального агента зазвичай визначають шляхом посіву останньої прозорої пробірки МІС на живильне середовище для росту та дослідження на бактеріальний ріст. Використовували «Nutrient agar» (NA) (10 г л⁻¹ пептону, 10 г л⁻¹ м'ясного екстракту, 5 г л⁻¹ NaCl, 18 г л⁻¹ агару) який виливали в стерильні чашки Петрі та чекали до застигання. Після цього поверхню NA висівався розчин, в якому потрібно було перевірити ріст бактерій та інкубували при 310 K 24 години [37].

РОЗДІЛ 3

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1 Синтез сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_w = 0,01$ моль/л) за різного значення кислотності $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$.

При розробці методик синтезу солей були враховані дослідження [17, 18], які раніше проведені на кафедрі неорганічної, органічної та аналітичної хімії ДонНУ імені Василя Стуса. Згідно цих досліджень у присутності в підкислених водних розчинах ортовольфрамат-аніону катіонів двузарядних металів в результаті процесів поліконденсації за кислотностей $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$ утворюються тільки протоновані паравольфрамат-аніони, які разом з двузарядними катіонами входять до складу йонних пар M^{2+} , $[\text{H}_x\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{(10-x)-}$. Тому при синтезах очікувалося утворення гідропаравольфраматів Б купруму.

3.1.1 Результати синтезу сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_w = 0,01$ моль/л) за кислотності $Z = 1,08$ та $1,17$

З метою добування паравольфраматів Б купруму з аніоном $[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{10-}$, спочатку були приготовані розчини за $Z=1,08$ та $1,17$: WO_4^{2-} (0,1000 моль/л) – H^+ (0,1080 моль / л) Cu^{2+} (0,0083 моль/л) – H_2O та WO_4^{2-} (0,1000 моль/л) – H^+ (0,1170 моль/л)– Cu^{2+} (0,0083 моль/л)– H_2O , які витримувалися за $T = 20-25^\circ\text{C}$ приблизно три тижні до утворення перших кристалів. Ще через два тижні з обох розчинів були відділені яскраво блакитні кристали, з подальшим промиванням їх холодною бідистильованою водою та висушуванням на повітрі до постійної маси. Для визначення їх валового складу був проведений хімічний елементний аналіз на вміст основних компонентів (вміст Na_2O визначено за різницею). Хімічний елементний аналіз дозволив встановити масові частки оксидів, які в обох сполуках виявилися

аналогічними(дуже близькими). Результати наведеного в табл.3.1 аналізу відповідають брутто формулі: $0.25 \text{ Na}_2\text{O} \cdot \text{CuO} \cdot 3.00 \text{ WO}_3 \cdot 5.75 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Таблиця 3.1 – Вміст солей за результати хімічного елементного аналізу

Якщо вважати, що в складі солей є паравольфраматів Б аніон, то встановлений на основі результатів хімічного елементного аналізу склад отриманих солей відповідає формулі $\text{Na}_2\text{Cu}_4\text{W}_{12}\text{O}_{64}\text{H}_{46}$. Остання надійно узгоджується із розрахованими теоретичними масовими частками оксидів, які дорівнюють: 1,73 (Na_2O); 8,90 (CuO); 77,78 (WO_3); 11,59 (H_2O).

Для ідентифікації аніону солі було використано метод ІЧ-спектроскопії. На рис. 3.1 зображений ІЧ-спектр отриманої сполуки, аналіз якого вказує на приналежність цієї сполуки до солей із паравольфрамат Б – аніоном та підтверджує правильність формули $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$.

Рисунок 3.1 – ІЧ-спектр $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$.

Необхідно відмітити, що положення максимумів поглинання коливань у каркасі W-O-W ІЧ-спектру достатньо надійно співпадають із положеннями у спектрах раніше описаних солей з паравольфрамат Б – аніоном, для яких розшифрована кристалічна структура [38, 39]. Отже, результати елементного

аналізу та ІЧ – спектроскопії, дозволили надійно ідентифікувати середній паравольфрамат Б – натрію купруму(II), отриманий за двома значеннями кислотності розчину $Z = 1,08$ та $1,17$. Крім того, потрібно відмітити, що сіль із аналогічним складом вже була добута та кристалічна структура цієї солі вже розшифрована нашою науковою групою, а результати опубліковано в [40].

Слід зазначити, що катіон гідроксокупрум CuOH^+ , який є в іонній парі з паравольфрамат-аніоном за $Z = 1,08$ [17], до складу кристалічної солі не перейшов. У складі синтезованої за цією кислотністю солі є катіон Cu^{2+} .

3.1.2 Результати синтезу сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_w = 0,01$ моль/л) за кислотності $Z = 1,25$

Із розчину WO_4^{2-} (0,1000 моль/л) – H^+ (0,1250 моль/л)– Cu^{2+} (0,0083 моль/л)– H_2O за більш високого значення кислотності $Z=1,25$ та $t= 20-25^\circ\text{C}$ очікувалося утворення солі з гідропаравольфрамат Б аніоном $[\text{HW}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{9-}$. Приблизно через три з половиною тижні після зливання розчинів зафіксовано утворення перших кристалів. Ще через два тижні була виділена кристалічна сіль блакитного кольору, яку . промили холодною бідистильованою водою, висушили на повітрі до постійної маси та проаналізували на вміст основних компонентів (табл. 3.2). Результати наведеного в табл.3.2 аналізу відповідають брутто формулі: $0.67 \text{ Na}_2\text{O} \cdot \text{CuO} \cdot 4.00 \text{ WO}_3 \cdot 9.66 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Після встановлення складу сполуки їй можна запропонувати формулу $\text{Na}_4\text{Cu}_3\text{W}_{12}\text{O}_{70}\text{H}_{58}$.

Таблиця 3.2– Вміст солі за результати хімічного елементного аналізу

Результати ІЧ-спектроскопічного аналізу отриманої сполуки (рис. 3.2) показали належність її до паравольфраматів Б. Звідси можна представити формулу солі: $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$.

Рисунок 3.2 – ІЧ-спектр $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$.

Як це зазначено для попередньої синтезованої солі положення максимумів поглинання коливань у каркасі W-O-W ІЧ-спектру достатньо надійно співпадають із положеннями у спектрах раніше описаних солей з паравольфрамат Б – аніоном, для яких розшифрована кристалічна структура [38, 39].

Аналіз літератури показав, що ця сполука вже є описаною, а її кристалічну структуру розшифровано групою вчених і опубліковано в [10].

Як і у випадку розчинів з кислотністю $Z = 1,08$ та $1,17$ утворилася сіль з негідратованим паравольфраматів Б аніоном незважаючи на те, що в розчині за цієї кислотності існує йонна пара з аніоном $[\text{HW}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{9-}$ [17, 18.].

3.1.3 Результати синтезу сполук із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_w = 0,01$ моль/л) за кислотності $Z = 1,33$ та $1,42$

Наступним кроком досліджень було проведення синтезу за більш високого значення кислотності $Z=1,33$ та $1,42$. Для цього були приготовані два розчини WO_4^{2-} (0,1000 моль/л) – H^+ (0,1330 моль/л)– Cu^{2+} (0,0083 моль/л)– H_2O та WO_4^{2-} (0,1000 моль/л) – H^+ (0,1420 моль/л)– Cu^{2+} (0,0083 моль/л)– H_2O за

$t = 20-25^{\circ}\text{C}$ як і в попередніх двох випадках. Гомогенні розчини блакитного кольору залишали щільно закритими за кімнатної температури протягом 2 місяців. Через 3 тижні було помічено утворення невеликих блочних кристалів темно-блакитного кольору в обох системах, які залишали для подальшого росту. Через 2 місяці кристали відфільтрували, промили холодною бідистильованою водою та висушили на повітрі до постійного значення маси. Далі встановлювали їх склад методом хімічного елементного аналізу, за результатами якого була визначена брутто формула сполуки $-1.50 \text{ Na}_2\text{O} \cdot \text{CuO} \cdot 6.00 \text{ WO}_3 \cdot 16.0 \text{ H}_2\text{O}$. Такий брутто формула може відповідати молекулярна $\text{Na}_6\text{Cu}_2\text{W}_{12}\text{O}_{73}\text{H}_{64}$, яка виявилася аналогічною для обох солей. Результати хімічного елементного аналізу наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3– Вміст солі за результати хімічного елементного аналізу

ІЧ-спектр сполуки, наведений на рис. 3.3., дозволяє віднести її до паравольфраматів Б та підтверджує вірність запропонованої формули $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$. Положення максимумів поглинання коливань у каркасі W-O-W ІЧ-спектру достатньо надійно співпадають із положеннями у спектрах раніше описаних солей з паравольфрамат Б – аніоном, для яких розшифрована кристалічна структура [38, 39]. Як і у випадку розчинів з кислотністю $Z = 1,08; 1,17$ та $1,25$ утворилася сіль з негідратованим паравольфраматів Б аніоном незважаючи на те, що в розчині за цих кислотностей існують іонні пари з аніонми $[\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{8-}$ та $\text{H}_3\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]^{7-}$ [17, 18].

Рисунок 3.3 – ІЧ-спектр $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$.

Сполука виявилася неописаною, що створює перспективи подальшої розшифровки її кристалічної структури.

Отримана сіль була досліджена SEM-спектроскопією. Отримані результати дозволили встановити розмір зерен солі (180-240 нм), ілюстрація чого наведена на рис. 3.4.

Рисунок 3.4– SEM-зображення для $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ у 30000
наближенні із позначенням розміру зерен

Крім того проведений елементний аналіз у різних зонах на поверхні перетертого зразку, результати якого наведені на рис. 3.5 та у табл. 3.4. Мольне співвідношення для атомів Na : Cu : W, наведене у табл. 3.4 було розраховано на 12 атомів W і співпадає з визначеним елементним аналізом.

Рисунок 3.5 – SEM-зображення для $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$, де позначені зони проведення елементного аналізу, наведений в табл. 3.4

Таблиця 3.4 – Мольне співвідношення між елементами Na : Cu : W

Однофазність солі підтверджена шляхом проведення сканування в характеристичному рентгенівському випромінюванні, на мікрофотографіях на рис. 3.6 не помічені зони різної морфології поверхні та атоми Na, Cu, W, O розподілені рівномірно.

Рисунок 3.6 – Контраст поверхні порошку $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ під дією характеристичного рентгенівського випромінювання (O_Ka1, Na_Ka1_2, Cu_Ka1, W_Ma1)

Таким чином дослідження проведені SEM-спектроскопією свідчать про однофазність синтезованої солі та про її склад, який дозволяє віднести її до паравольфраматів з подвійним натрію-купруму(II) катіоном..

3.2 Результати визначення активності $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ проти *E. coli* ATCC 25922

Для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) подвійного паравольфрамату Б натрію-купруму(II) використовувалися наважки: 900, 800, 700, 600, 500, 400 $\mu\text{g} \cdot \text{мл}^{-1}$, які поміщувалися у пробірки із бактеріями *E. coli* у живильному середовищі NB. Потрібно відмітити, що вміст усіх пробірок перед інкубуванням був мутний. Далі пробірки інкубували при 310 К 24 години в інкубаторі-шейкері. Після цього часу проведений візуальний аналіз пробірок (рис. 3.7) та виміряна оптична густина розчинів.

Рисунок 3.7 – дія різної концентрації $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ на *E. coli* після 24 години інкубування.

Значення вимірної оптичної густини (табл. 3.5) опорядковано підтверджують припущення про значення $\text{МК} = 500 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ із рис. 3.7, яке мало змінюється після концентрації більшої за 600 - 800 $\mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$. Про аналогічний висновок свідчить також і побудований графік залежності оптичної густини розчинів від концентрації $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$, наведений на рис. 3.8. На S-подібній кривій залежності фіксується зона насичення саме після концентрації більшої за 600 $\mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$.

Слід зазначити відсутність ефективного впливу при низьких концентраціях менших за 500 $\mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$.

Таблиця 3.5 – Значення оптичної густини розчинів при різній концентрації $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$

Рисунок 3.8 – Залежність оптичної густини розчину бактерій *E. coli* від різної концентрації $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$

Можна вважати мінімальним значенням МІК величину більшу за $500 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{мл}^{-1}$. Після отримання даних МІК солі, з'являється можливість для визначення мінімальної бактеріцидної концентрації (МБК) солі. Для цього 1 мл вмісту пробірок з попереднього тесту сіється на поверхню агару (NA) та інкубується у статичному інкубаторі при 310 K 24 години. Після цього часу спостерігається ріст колоній на рис. 3.9.

Рисунок 3.9 – Визначення мінімальної бактеріцидної концентрації $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ проти *E. coli*.

Із рис. 3.9 видно, що колонії *E. coli* ще присутні при $600 \text{ } \mu\text{г}\cdot\text{мл}^{-1}$, а наступне значення пустої чашки Петрі МБК = $700 \text{ } \mu\text{г}\cdot\text{мл}^{-1}$. Потрібно відмітити, що $\text{МБК} / \text{МІК} = 1,4 < 4,0$ і це в свою чергу свідчить про високу антимікробну активність $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]\cdot 31\text{H}_2\text{O}$ та є запорукою подальшого застосування цієї сполуки.

ВИСНОВКИ

Проведений в ході магістерської роботи синтез ізополісолей з розчинів $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_w = 0,01$ моль/л) при $Z = 1,08; 1,17; 1,25; 1,33; 1,42$, визначений методами елементного хімічного аналізу, скануючої електронної мікроскопії (SEM) та ІЧ-спектроскопії склад отриманих сполук дозволяють зробити наступні висновки. Підтверджено належність всіх солей до подвійних паравольфраматів Б натрію-купруму(II):

1. Використання кислотності розчину та співвідношення купрум вольфрам 1 до 12 оптимізувало умови синтезу і дозволило запропонувати нову методику синтезу паравольфраматів купруму.
2. За новою методикою із розчину $\text{Cu}^{2+} - \text{WO}_4^{2-} - \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$, ($C_w = 0,01$ моль/л) при $Z = 1,08$ та $1,17$ була виділена сполука $\text{Na}_2\text{Cu}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 22\text{H}_2\text{O}$, а при підвищенні Z до $1,25$ сіль $\text{Na}_4\text{Cu}_3[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$.
3. При $Z = 1,33$ та $1,42$ синтезовано новий, не описаний в літературі, подвійний паравольфрамат Б $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$.
4. Досліджена антимікробна активність нового подвійного натрію-купруму(II) паравольфрамату Б $\text{Na}_6\text{Cu}_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 31\text{H}_2\text{O}$ проти *E. coli* ATCC 25922 та встановлені $\text{МІК} = 500 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$ та $\text{МБК} = 700 \text{ } \mu\text{г} \cdot \text{мл}^{-1}$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Wu Q., Wang E., Liu J. Synthesis and characterization of bis(undecatungstocuprate) lanthanates of potassium. *Polyhedron*. 1993. Vol. 12, No 21. P. 2563-2568
2. Li B. Zhao D., G.-Y. Yang G.-Y. Hydrothermal Synthesis and Structural Characterization of Three One-Dimensional Heteropolytungstates Formed by Mono-Copper^{II}-Substituted Dawson or Keggin Cluster Units. *J. Clust. Sci.* 2009. Vol. 20, No 3. P. 629-639.
3. Mbomekalle I. M., Keita B., Nadjio L. Semi-vacant Wells–Dawson anions. Synthesis of tri-tungsten-vacant derivatives and crystallographic studies of $[\alpha\beta\beta\alpha-(\text{Cu}^{\text{II}}\text{OH}_2)_2(\text{Cu}^{\text{II}})_2(\text{AsW}_{15}(\text{OH}_2)_3(\text{OH})\text{O}_{52})_2]^{12-}$. *Dalton Trans.* 2004. P. 4094-2095.
4. Mialane P., Dolbecq A., Marrot J. A Supramolecular Tetradecanuclear Copper(II) Polyoxotungstate. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2003. Vol. 42, No 30. P. 3523-3526.
5. Zhao J. -W., Zheng S. -T., Li Z. -H. Combination of lacunary polyoxometalates and high-nuclear transition-metal clusters under hydrothermal conditions: first $6^5\cdot 8\text{CdSO}_4$ -type 3-D framework built by hexa-Cu^{II} sandwiched polyoxotungstates. *Dalton Trans.* 2009. P. 1300-1306.
6. Dey K.C. Synthesis and characterization of Cu(II) substituted hexa tungstate and molybdate of the Anderson type anion $[\text{X}^{\text{n+}}\text{M}_6\text{O}_{24}]^{-(12-\text{n})}$ / K.C. Dey, V. Sharma // *E-J. of Chem.* 2008. Vol. 5, No S1. P. 1021-1024.
7. Gao S., Zhao J., Zhou B., Yu K., Su Z., Wang L., Yin Y., Zhao Z., Yu Y., Chen Y. Four novel polytungstate compounds built up of paradodecatungstate clusters and transition-metal complexes/transition metal: Synthesis, structure, and electrochemical properties. *Inorg. Chim. Acta*. 2011. Vol. 379, No 1. P. 151.
8. Radio S.V., Melnik N.A., Ivantsova E.S., Baumer V.N. Crystal structure of double sodium-copper(II) paratungstate B: $\text{Na}_2\text{Cu}_3(\text{CuOH})_2[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2]\cdot 32\text{H}_2\text{O}$. *J. Struct. Chem.* 2014. Vol. 55, No 5. P. 879.

9. Li B., Bi L., Li W. Synthesis, crystal structure, and property of one- and two-dimensional complexes based on paradodecatungstate B cluster. *J. Solid State Chem.* 2008. Vol. 181, No 12. P. 3337-3343.
10. Gumerova N.I., Dobrov A., Roller A., Rompel A. Iron(II) and copper(II) paratungstates B: a single-crystal X-ray diffraction study. *Acta Cryst.* 2018. C74. P. 1252.
11. Qu X., Yang Y., Zhang F., Yu X. Synthesis and characterization of a three-dimensional framework built up of paradodecatungstate-B clusters and transition metals as linkers. *J. Struct. Chem.* 2012. Vol. 23, No. 6. P. 1867-1871.
12. Qu X., Yang Y., Yu X., et al. A novel paradodecatungstate B compound decorated by transition metal copper, $\text{Na}_2\text{Cu}_5(\text{H}_2\text{O})_{24}(\text{OH})_2[\text{H}_2\text{W}_{12}\text{O}_{42}] \cdot 10\text{H}_2\text{O}$: Synthesis, structure and antitumor activities. *Inorg. Chem. Comm.* 2015. Vol. 60. P.126-130.
13. Li Y. W., Wang Y. -H., Li Y. -G. A new (8,3)-connected anionic 3-D open-framework based on paradodecatungstate and Cu^{II} linkers. *Inorg. Chem. Acta.* 2009. Vol. 362, No 4. P. 1078-1082.
14. Kong Q. -J., Zhang C. -J., Chen Y. G-. Synthesis, Structure and Characterization of Three Highly-Connected 3D Inorganic Compounds Based on Paradodecatungstate-B. *J. Mol. Struct.* 2010. Vol. 964, No 13. P. 82-87.
15. Chen Y., Zhang C., Zhang J., Ye Z., Zheng K., Fang Q. Cu-Induced $[\text{H}_6\text{W}_{12}\text{O}_{42}]^{6-}$ polyoxometalate-based bimetallic cluster formation for renewable biomass inulin hydrolysis toward fructose production. *Inorg. Chem. Front.* 2017. Vol. 4. P. 1917.
16. Zhang C.-J., Chen Y.-G., Shi D.-M., Pang H.-J. Synthesis and Characterization of a Three-dimensional Porous Compound: $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6][\{\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2\}_2\{\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4\text{H}_4\text{W}_{12}\text{O}_{42}\}] \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. *Z. Naturforsch.* 2008. 63b. P. 187.

17. Duvanova E.S., Popova A.V., Rysich A.V., Radio S.V., Rozantsev G.M., Rozantsev G.M. Synthesis of Mn(II)-containing paratungstate B from aqueous solutions acidified by acetic acid. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2021, Vol. 20, No 2. P. 39-48.
18. Ella Duvanova, Serhii Radio, Georgiy Rozantsev, Natalia Didenko. Synthesis and Surface Micromorphology of Double Potassium-Cadmium Paratungstate $\text{KCd}_4[\text{W}_{12}\text{O}_{40}(\text{OH})_2] \cdot 28\text{H}_2\text{O}$. Proceedings of the 2020 IEEE 10th International Conference on "Nanomaterials: Applications and Properties", NAP 2020, 166392.
19. T. Yamase, N. Fukuda, Y. Tajima, Synergistic effect of polyoxotungstates in combination with beta-lactam antibiotics on antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Biol. Pharm. Bull.* 1996, Vol. 19, No 3. P. 459-465.
20. N. Fukuda, T. Yamase, Y. Tajima, Inhibitory Effect of Polyoxotungstates on the Production of Penicillin-binding Proteins and β -Lactamase against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Biol. Pharm. Bull.* 1999, Vol. 22, No 5. P. 463-470.
21. Y. Tajima, Lacunary-Substituted Undecatungstosilicates Sensitize Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to β -Lactams, *Biol. Pharm. Bull.* 2001, Vol. 24, No 9. P. 1079-1084.
22. Y. Tajima, Polyoxometalates: Introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications, *Biomed. Res.* 2002, Vol. 10, No 1. P. 115-125.
23. M. Inoue, K. Segawa, S. Matsunaga, N. Matsumoto, M. Oda, T. Yamase, Antibacterial activity of highly negative charged polyoxotungstates, $\text{K}_{27}[\text{KAs}_4\text{W}_{40}\text{O}_{140}]$ and $\text{K}_{18}[\text{KSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}]$, and Keggin-structural polyoxotungstates against *Helicobacter pylori*, *J. Inorg. Biochem.* 2005, Vol. 99, No 5. P. 1023-1031.
24. Y. Tajima, Z. Nagasawa, I. Tanabe, K. Kusaba, J. Tadano, Possible Mechanism of Action of β -Lactam-Enhancing Factor on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Microbiol. Immunol.* 1994, Vol. 38, No 8. P. 639-648.

25. T. Yamase, N. Fukuda and Y. Tajima, Synergistic effect of polyoxotungstates in combination with beta-lactam antibiotics on antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Biol. Pharm. Bull.* 1996, Vol. 19, No 3. P. 459-465.
26. N. Fukuda, T. Yamase, Y. Tajima, Inhibitory Effect of Polyoxotungstates on the Production of Penicillin-binding Proteins and β -Lactamase against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Biol. Pharm. Bull.* 1999, Vol. 22, No 5. P. 463-470.
27. Y. Tajima, The Sensitizing Effects of Undecatungstocobalto(II)silicate on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to β -Lactams, *Biomed. Res.* 2002, Vol. 23, No 3. P. 115-125.
28. S. Chen, G. Wu, D. Long, Y. Liu, Preparation, characterization and antibacterial activity of chitosan- $\text{Ca}_3\text{V}_{10}\text{O}_{28}$ complex membrane, *Carbohydr. Polym.* 2006, Vol. 64, No 1. P. 92-97.
29. N. Fukuda, T. Yamase, In Vitro Antibacterial Activity of Vanadate and Vanadyl Compounds against *Streptococcus pneumoniae*, *Biol. Pharm. Bull.* 1997, Vol. 20, No 8. P. 927-930.
30. M. Inoue, T. Suzuki, Y. Fujita, M. Oda, N. Matsumoto, T. Yamase, Enhancement of antibacterial activity of β -lactam antibiotics by $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$, $[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$, and $[\text{PTi}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]^{7-}$ against methicillin-resistant and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J. Inorg. Biochem.* 2006, Vol. 100, No 7. P. 1225-1233.
31. A. Bijelic, M. Aureliano, A. Rompel, The antibacterial activity of polyoxometalates: structures, antibiotic effects and future perspectives, *Chem. Commun.* 2018, Vol. 54, P. 1153-1169.
32. Sharlo G. Metodi analiticheskoy himii. Kolichestveniy analiz neorganicheskikh soedineniy (Methods of analytical chemistry. Quantitative analysis of inorganic compounds). – L.: Himia, 1965. – 975 p.

33. Коростелев П.П. Prigotovlenie rastvorov dlia himicheskoy-analiticheskoy raboti (Preparation of solutions for chemical-analytical work). – M.: Nauka, 1964. – 400 p.
34. Shvartsenbah G., Flashka G. Kompleksonometricheskoe titrovanie (Complexometric titration). – M.: Himia, 1970. – 360 p.
35. Medical Microbiology [Text] / Edited by D. Greenwood, R. Slack, J.F. Peutherer; the 16th Edition. – Churchill Livingstone, 2002. – 710 p.
36. Ren, G.; Hu, D.; Cheng, E.W.C.; Vargas-Reus, M.A.; Reip, P.; Allaker, R.P. Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009, Vol. 33, P. 587-590.
37. Microbiology and infectious diseases (The National (USA) medical series for independent study) [Text] / Edited by Gabriel T. Virella; the 3rd Edition. – Williams and Wilkins, 1999. – 576 p.
38. Gumerova N. I., Kasyanova K. V., Rozantsev G. M., Baumer V. N., Radio S.V. Synthesis and crystal structure of potassium-nickel heteropoly hexatungstonickelate (II) $K_3Ni_{0.5}[Ni(OH)_6W_6O_{18}] \cdot 12H_2O$ with Anderson-type anion and potassium-nickel paratungstate B $K_6Ni_2[W_{12}O_{40}(OH)_2] \cdot 22H_2O$. *J. of Cluster Science*. 2015. Vol. 26, No. 4. P. 1171-1186.
39. Rozantsev, G. M.; Radio, S. V.; Gumerova, N. I.; et al. Synthesis and Crystal Structure of Hydrogen Strontium Paratungstate $Sr_{4.5}H[W_{12}O_{40}(OH)_2] \cdot 30H_2O$. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2010. Vol. 55, No. 5. P. 683–691.
40. Duvanova, E. S.; Mariichak, A. Yu.; Baumer, V. N.; Rozantsev, G. M.; Radio, S. V. *J. Struct. Chem.*, 2021, Vol. 62, No. 3. P. 404–414.