

намическим данным для образца $\text{LaCaFe}_2\text{O}_{5.5}$ четко обозначенного фазового перехода и не наблюдается (рис. 5), но в области температур 390–430 К имеется излом зависимости $C_p(T)$.

Список литературы

1. Крылова И.В. Экзоэмиссия вблизи фазовых переходов эпитаксиальных плёнок манганитов с колоссальным магнетосопротивлением // Известия РАН. Сер. хим. — 2001. — № 3. — С. 343.
2. Третьяков Д.Д., Гудилин Е.А. // Успехи химии. — 2000. — Т. 69. — № 1. — С. 3.
3. Клындюк А.И., Чижова Е.А. Влияние дефицита катионов на структуру и свойства слоистого феррокупрата лантана бария // Журнал неорганической химии. — 2008. — Т. 53. — № 4. — С. 579.
4. Киттель Ч. Введение в физику твердого тела. — М.: Наука, 1978. — 791 с.
5. Термические константы веществ: Справочник / Под ред. В.П.Глушко. — Вып. 10. — Ч. 1. — М., Наука. — 300 с.
6. Касенов Б.К., Мустафин Е.С., Едидильбаева С.Т., Касенова Ш.Б. Термодинамические свойства ферритов $\text{LaCaFe}_2\text{O}_{5.5}$ // Термодинамика и кинетика равновесных и неравновесных химических процессов: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию со дня рожд. проф. Х.К. Оспанова / Вестник КазНУ. Сер. хим. — 2002. — № 3. — С. 21–22.

УДК 547.314:544.18

О.П.Лойко¹, А.И.Халитова¹, Б.И.Тулеев²

¹Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова;

²АО Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ КВЕРЦЕТИНА С ЖЕЛЕЗОМ (III)

Сулы-этанолды ортада кверцетиннің темірмен (III) әрекеттесу реакциясы зерттелді. Кешеннің ұтымды шарттары, оның құрамы мен тұрақтылық константасы анықталды. Компьютерлік биоскрининг бойынша табылған қосылыстың жаңа биологиялық белсенділіктері айқындалды.

Reaction of interaction quercetine with iron (III) in water–ethanol media is studied. Optimum conditions of a complex formation have been found, the structure and a constant of its stability is certain. As a result of computer bioscreening a number of produced compound new biological activities has been revealed.

Как известно, Республика Казахстан в настоящее время находится в достаточно сильной зависимости от импорта лекарственных средств. Такое положение дел требует интенсификации научных работ в области поиска и создания новых высокоэффективных биологически активных веществ широкого спектра действия. Исследования в данном направлении являются актуальными также по причине возникновения новых заболеваний и из-за привыкания или появления аллергии к постоянно применяемым препаратам.

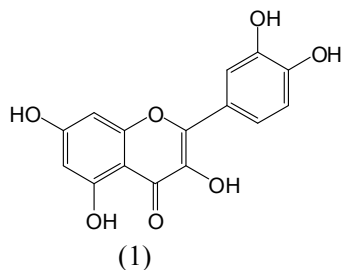
Среди природных соединений наибольшее практическое применение в медицине и пищевой промышленности находят флавоноиды, отличающиеся избирательностью фармакологического действия и высокой реакционной способностью [1]. Широкое изучение фенольных соединений [2–4] показало, что вещества данной группы обладают антимикробной и противовирусной активностью; эстрогенным, жаропонижающим и мочегонным действием; могут выступать в качестве радиопротекторов и радиопотенцирующих средств; оказывают положительное влияние на метаболизм печени, усиливая желчеотделение и повышая детоксикационную функцию организма.

Присутствие ионов металла является одним из факторов, определяющих эффективность действия флавоноидов в биологической среде [5–6]. Предполагается, что биологическая активность органического лиганда может быть увеличена, когда он скоординирован с приемлемым металл-ионом.

Химическая модификация флавоноидов может привести к появлению новых видов активности данных соединений. Одной из основных проблем при модификации природных биологически активных веществ является выбор наиболее эффективного пути с точки зрения выхода и технологичности исходного соединения.

В этой связи кверцетин (1) зарекомендовал себя в качестве ценного биологически активного вещества широкого спектра действия и эффективного малотоксичного антиоксиданта жиросодержащих пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств [7]. Его основным источником является доступное растительное сырье — *Salsola collina* Pall. (солянка холмовая).

Гидрокси- и оксигруппы, содержащиеся в структуре кверцетина, имеют способность к формированию комплексов с различными металлами [8].



Информация о механизме взаимодействия ионов металла и кверцетина позволит объяснять и предсказывать биохимическое действие компонентов лекарственных форм при их совместном присутствии. Поэтому целью нашей работы было изучение реакции комплексообразования кверцетина с железом (III) в водно-этанольном растворе.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе «Vector 22», электронные спектры поглощения — на «Specord UV-VIZ». Оптическую плотность исследуемых растворов измеряли на приборе КФК-3.

Получение кверцетина. 400 мг рутина растворяли в 50 %-ном растворе этилового спирта и добавляли 30 мл 0,1 н. HCl. Реакцию проводили в течение 3 часов. Полученный раствор отфильтровали и осадок промыли 3 раза водой [9]. Были получены кристаллы желтого цвета с выходом 92 %, т. пл. 309–311 °С.

Спектральные характеристики кверцетина:

УФ: λ_{\max} (MeOH): 255, 372 нм;

ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3406 (OH), 3315, 1662 (C=O), 1612 (C=C), 1562, 1522, 1455.

Раствор железа (III). Раствор концентрацией $5 \cdot 10^{-2}$ М готовили путем растворения точной навески $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в воде с добавлением концентрированной соляной кислоты [10]. Точную концентрацию полученного раствора устанавливали перманганатометрическим методом [11].

Комплекс кверцетина с железом (III): 1 мл $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора хлорида железа (III) смешивали с 1 мл $5 \cdot 10^{-3}$ М раствора кверцетина и добавили 2 мл 55 %-ного этанола. Полученный раствор был окрашен в зеленый цвет. После перемешивания снимали электронные спектры относительно воды в интервале длин волн 300–600 нм. Для выделения вещества в твердом виде раствор выпаривали при комнатной температуре. Полученный продукт зеленого цвета имел т. пл. 329 °С; выход составил 91 %.

Спектральные характеристики комплекса:

УФ-спектр (λ , нм, (ϵ , H_2O): 370 нм ($\epsilon = 1042,36 \pm 0,03$), 395 нм ($\epsilon = 1420,71 \pm 0,08$) и 435 нм ($\epsilon = 1210 \pm 0,07$).

ИК-спектр (ν , KBr, cm^{-1}): наблюдаются пики, характерные для C–Fe-связи 618,93; 497,15.

Результаты и обсуждения

В результате предварительных экспериментов было выявлено, что железо (III) образует с кверцетином в среде вода–этанол комплексное соединение, окрашенное в зеленый цвет.

На рисунке 1 представлены электронные спектры поглощения исходного этанольного раствора кверцетина (а) и продукта его взаимодействия с ионами железа (III) (б), снятые относительно растворителя в интервале длин волн 300–550 нм.

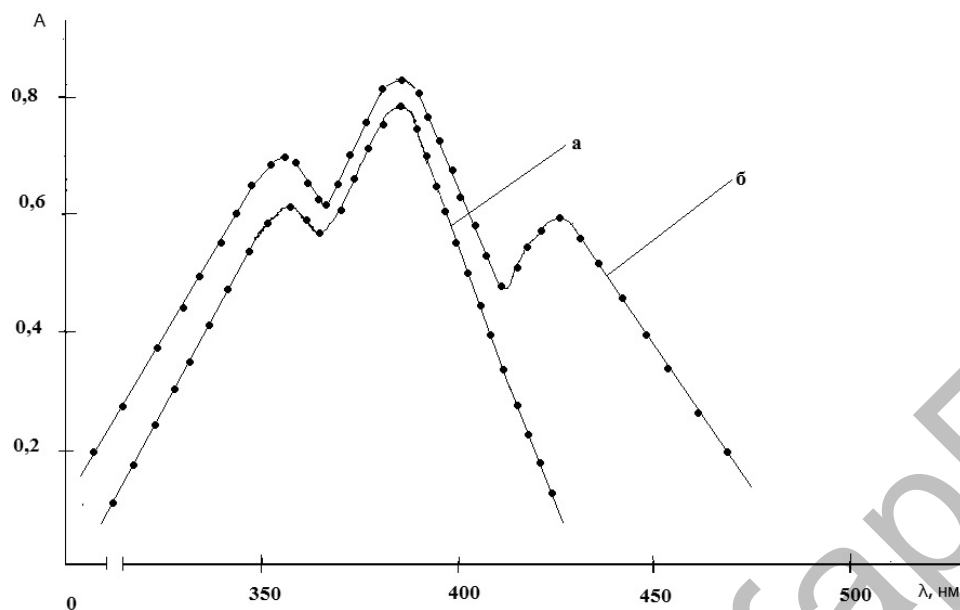


Рис. 1. Электронные спектры поглощения кверцетина (а) и его комплекса с железом (III) (б)

Как видно, комплекс кверцетина с железом (III) характеризуется тремя максимумами поглощения: в УФ- и видимой областях спектра при 370 нм ($\epsilon = 1042$), 395 нм ($\epsilon = 1421$) и 435 нм ($\epsilon = 1210$) соответственно. Что касается органического реагента, то в его спектре наблюдается два максимума поглощения, находящиеся при 370 нм ($\epsilon = 1780$) и 395 нм ($\epsilon = 3000$) соответственно. Таким образом, спектры поглощения исходных веществ и продукта реакции имеют различный характер, что свидетельствует об образовании в исследуемой системе нового соединения.

Нами было изучено влияние некоторых факторов на образование и поведение нового комплекса в системе железо (III) – кверцетин – этиловый спирт – вода.

В результате проведенных экспериментов было показано, что оптическая плотность раствора комплекса меняется со временем. На рисунке 2 представлена зависимость поглощения комплекса кверцетина с железом (III) от времени.

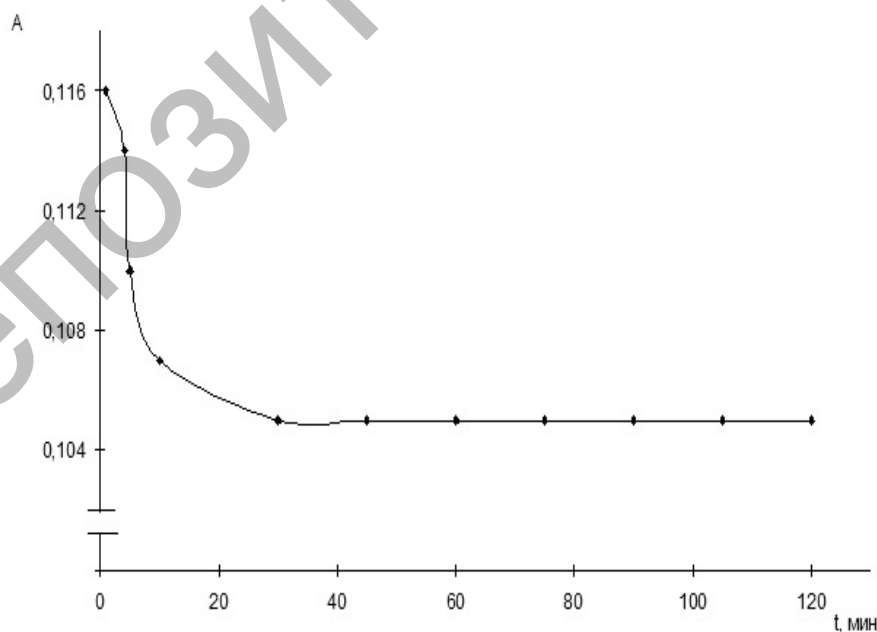


Рис. 2. Зависимость оптической плотности комплекса железа (III) с кверцетином от времени, снятая относительно растворителя

Как видно, оптическая плотность резко падает в течение первых 20 минут, а затем остается практически постоянной. Дальнейшие исследования проводили через 20 минут после приготовления растворов.

Как известно, кверцетин ограниченно растворяется в воде, поэтому его растворяли в этиловом спирте. Что касается комплексного соединения кверцетина с железом (III), то его растворимость в воде также невелика, поэтому в дальнейшем изучали его водно-этанольные растворы. Было установлено, что при содержании спирта менее 5 % об. данное соединение выпадает в осадок. На рисунке 3 представлена зависимость оптической плотности комплекса железа (III) с кверцетином от содержания растворителя. Как показывают полученные результаты, с увеличением концентрации этилового спирта поглощение раствора комплекса возрастает. Дальнейшие исследования проводили при оптимальном содержании этанола 55 % об. Растворимость комплекса при этом составила $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, или 0,071 г/л.

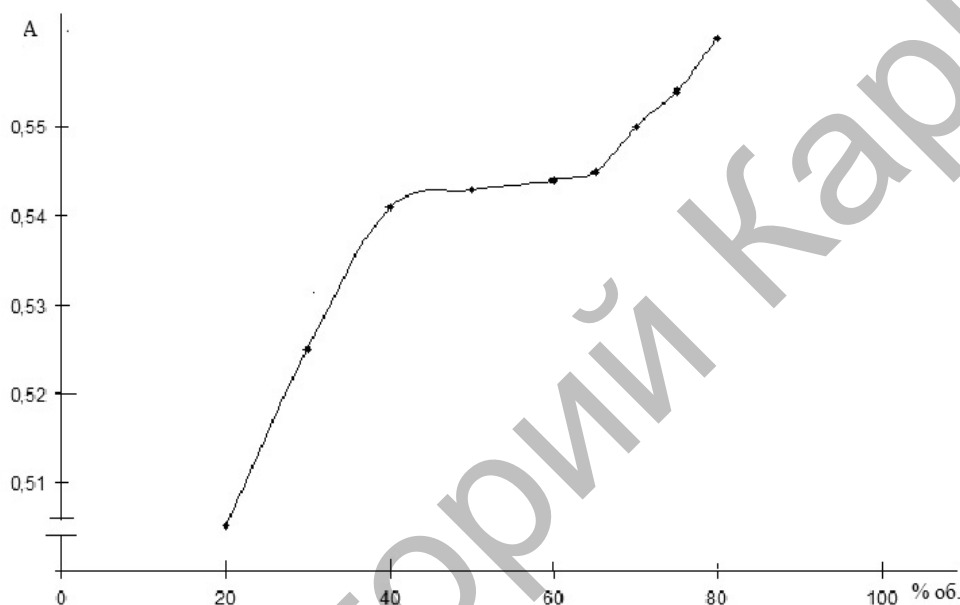
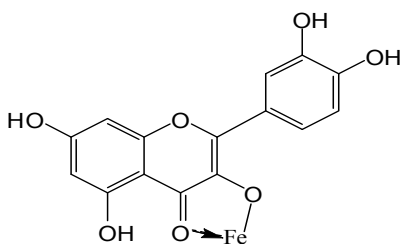


Рис. 3. Зависимость оптической плотности раствора комплекса железа (III) с кверцетином от содержания растворителя

В найденных оптимальных условиях методом изомольной серии и методом насыщения [12] было установлено соотношение металл : кверцетин = 1:1, что предположительно соответствует следующей структуре комплекса:



Также была найдена константа устойчивости комплексного соединения, равная $(7,62 \pm 0,03) \cdot 10^7$, что свидетельствует о средней устойчивости комплекса.

В настоящее время преобладает направленный подход к поиску и созданию новых лекарств: химические соединения тестируются лишь на небольшое число требуемых видов биологической активности, и свойства выявленных базовых структур оптимизируются путем синтеза и исследования их аналогов [13]. При этом многие виды биологической активности, присущие изучаемому веществу, но являющиеся побочными по отношению к избранному направлению исследований, остаются неизученными. Но каждое вещество способно проявлять несколько видов биологической активности. Не-

которые из них обнаруживаются впоследствии как побочные токсические эффекты, другие становятся основанием для регистрации лечебного препарата по новому назначению.

В решении данной проблемы определенную помощь оказывает прогнозирование биологической активности современным методом математического моделирования — программой «PASS» [14]. Полученные данные дают возможность сравнить химическую структуру нового соединения с веществом, хранящимся в базе данных, что позволяет с определенной долей вероятности прогнозировать наличие и степень выраженности той или иной биологической активности.

По результатам биопротонозирования установлено, что комплексное соединение кверцетина с железом (III) с высокой степенью вероятности проявляет конкретные виды биологической активности (табл.).

Т а б л и ц а
Результаты прогнозирования биологической активности полученного комплекса*

Название образца	Предполагаемая активность		
	Комплекс кверцетина с железом (III)	0,882**	0,003***
0,788		0,001	Монокислородный ингибитор монофенолов
0,786		0,001	Ингибитор креатина киназы
0,776		0,002	Фибронолитик
0,767		0,004	Лечение гепатического нарушения

Примечание: * — указаны только те виды предполагаемой активности, вероятность проявления которых составляет более 75 %; ** — вероятность проявления данного вида активности; *** — вероятность отсутствия данного вида активности.

Таким образом, в результате изучения реакции комплексообразования кверцетина с железом (III) было получено новое соединение, определены оптимальные условия формирования данного комплекса, найдены его состав и константа устойчивости; а также был проведен компьютерный био-скрининг полученного соединения с целью выявления его новых биологических активностей.

Список литературы

1. Leighton T., Ginther C., Fluss L. Flavonoids from red onion // American Chemical Society Symposium, 1992. — Series 507. — P. 220–226.
2. Барабой В.А. Действие некоторых растительных фенольных соединений на регуляторные системы организма млекопитающих // Тез. докл. 2-го Всесоюз. симпозиума по фенольным соединениям. — Алма-Ата, 1970. — С. 120–121.
3. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. — Киев: Наук. думка, 1976. — 260 с.
4. Батюк В.С., Васильченко Е.А., Васильева Л.Н. и др. Флавоноиды десмодиума и их обезболивающее действие // Химико-фармацевтический журнал. — 1987. — № 1. — С. 63–67.
5. Moridani M.Y., Pourahmad J., Bui H. Carcinogenic metal induced sites of reactive oxygen species formation in hepatocytes // Free Radic. Biol. Med. — 2003. — Vol. 34. — P. 243–247.
6. Zhang Qi, Wang Liufang, Liu Xiang. Synthesis, characterization and antitumor properties of metal (II) solid complexes with Morin // Transition Metal. Chem, 1996. — Vol. 21. — P. 80–87.
7. Birjees Bukhari S., Memon S., Mahroof-Tahir M., Bhanger M.I. Synthesis, characterization and antioxidant activity copper-quercetin complex // Spectrochimica Acta Part A. — 2009. — Vol. 71. — P. 1906–1911.
8. Birjees Bukhari S., Memon S., Mahroof-Tahir M., Bhanger M.I. Synthesis, characterization and investigation of antioxidant activity of cobalt-quercetin complex // Journal of Molecular Structure, 2008. — Vol. 892. — P. 46–51.
9. Кульмагамбетова Э.А., Прибыткова Л.Н., Токпаев А.Х., Адекенов С.М. Фитохимическое и биологическое исследование солянки холмовой (*Salsola collina* Pall.) // Поиск и создание методов получения фитопрепаратов: Сб. науч. тр. — Алматы: Ылым, 1997. — С. 116–123.
10. Коростелев П.П. Приготовление растворов для химико-аналитических работ. — М., 1962. — 206 с.
11. Алексеев В.Н. Количественный анализ. — М.: Химия, 1972. — 504 с.
12. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. — Л.: Наука, 1976. — 334 с.
13. Адекенов С.М. Направленный поиск биологически активных веществ // Фармация Казахстана. Спец. выпуск. — 2005. — С. 4–9.
14. Poroikov V., Filimonov D. The usage of PASS database to predict biological activity // Predictive Toxicology, 2005. — P. 459–478.