

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ ИОНОВ ЖЕЛЕЗА(III) В СИСТЕМЕ $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 9H_2O/PEG/H_2O$ ПО ДАННЫМ ДИНАМИЧЕСКОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА, ИНФРАКРАСНОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ МАГНИТНОЙ РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**Э.А.МАСИМОВ*, Э.Г.ИСМАИЛОВ**, С.В.ГУСЕЙНОВА*******Бакинский Государственный Университет******Институт Нефтехимических Процессов НАН Азербайджана
seadet-huseynova@mail.ru**

Приведены результаты исследования методами динамического рассеяния света (ДРС), инфракрасной (ИК) спектроскопии и электронного магнитного резонанса (ЭМР) жидких образцов водных полиэтиленгликолевых (ПЭГ) растворов сульфата железа(III). Показано, что эти растворы в интервале температур 293-313 К содержат микрокластерные образования больших размеров (2-5 мкм), находящиеся в динамическом равновесии и состоящие из молекул ПЭГ гекса-аквакомплекса железа(III) и связанной воды.

Ионы железа играют заметную роль в биологических процессах. Основные функции железа в биологических системах – транспорт кислорода и участие в цепи переноса электрона. В живых существах, в концентрации менее одной сотой процента, оно способствует транспорту кислорода в тканях и выведению из них углекислоты. При недостатке - в организме возникает железodefицитная анемия, которую определяют как болезнь, характеризующуюся уменьшением количества гемоглобина в крови [1-3].

Сульфаты железа(II,III) до сих пор являются наиболее распространенными антианемическими средствами в медицине и ветеринарии. Профилактическая и терапевтическая эффективность его признана эталоном среди ферропрепаратов. Но наблюдаемые уже более 150 лет побочные явления при применении сульфатов железа (II,III) не позволяют прекратить поиск новых, эффективных и в то же время безопасных лекарственных средств, содержащих железо. Ещё в 1893 году Ralf Stockman из медицинской школы Эдинбургского университета подкожно инъецировал трем хлоротическим молодым женщинам нитрат железа(II), в дозе 32 мг железа в день в течение 10 дней. В этот срок R.Stockman отметил увеличение концентрации гемоглобина с исходных 44 % до 52 %. По истечении 24 дней после начала опыта пациенты имели количество гемоглобина крови до 72% от физиологической нормы. В целом к началу XX века для лечения хлороза применяли блондиевы пилюли, настойку яблочнокислого железа, liquor ferri albuminati и пфейферовские пастилки из гемоглобина, приготовляе-

мые из бычьей крови. McGowan J.P. и Chrichton A. (1924) установили связь между недостатком железа и возникновением анемии у поросят, излечиваемой внутренним применением оксида железа. Это теоретически обосновало применение железа в качестве лекарственного средства при анемии у животных. Метод профилактики анемии у животных, предусматривающий скармливание сульфатом железа(II) или (III) поросят, был предложен Hart E.V. с соавторами в 1929 году. В медицине и ветеринарии в XX веке для внутреннего применения наиболее широко использовали препараты на основе сульфата железа(II), а для внутримышечных инъекций – декстрана железа(III) [4-7]. Поэтому на протяжении более чем 80 лет интенсивно велись поиски лекарственных композиций на основе сульфатов железа(II,III), исследовались и в настоящее время исследуются природа взаимодействия компонент этих композиций, зарядовое состояние, состав и строение, подвижность, динамика локального окружения этих ионов, внешние воздействия на их состояние, поведение этих ионов в биологических системах с использованием, в основном, методов оптической и радиоспектроскопии, в том числе ИК и ЭПР спектроскопии.

В настоящей работе приводятся результаты исследования методами ДРС, ИК- и ЭПР- спектроскопии взаимодействия сульфата железа(III) с полиэтиленгликолями (ПЭГ) в системе $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 9H_2O/PEG/H_2O$.

ПЭГ и вследствие удачной комбинации физико-химических свойств нашли широчайшее применение в биохимических исследованиях. В фармакопее и косметике низкомолекулярные ПЭГ и применяют как связующее для таблеток, кремов, свечей, стабилизаторов в аэрозолях, высокомолекулярный ПЭГ при инъекциях - в медицине. Водорастворимые пленки ПЭГ используют для упаковки пищевых продуктов, красок, чернил, агрохимикатов. ПЭГ - связующее и загуститель в латексах и красках, основа для ионопроводящих композиций, гидрогелей.

Во время сателлитного симпозиума компании Shering-Plow (США), проходившего в Мадриде, в рамках 37-го ежегодного собрания Европейской ассоциации по изучению печени были рассмотрены наиболее актуальные вопросы комбинированной терапии вирусного гепатита с пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином. В частности, внимание уделялось механизму пегилирования интерферона альфа-2b, важности индивидуального подбора дозы, новому алгоритму терапии («стоп-правило»), определению вероятности ответа на терапию. ПЭГ представляет собой наилучшее средство для модификации активности протеинов в связи с тем, что оно — инертное, растворимое в воде вещество и может быть представлено в огромном количестве форм и видов. Докладчик представил зависимость между размером ПЭГ, активностью и временем полувыведения простым уравнением: увеличение времени полувыведения и снижение активности прямо пропорционально размеру ПЭГ [8].

Экспериментальная часть

В работе использованы сульфат железа(III) марки «х.ч.», этиленгликоль (ЭГ), полиэтиленгликоли с молекулярными массами 300, 400, 600 и вода дистиллированная. Исследования ИК-спектров растворов сульфата железа(III) (0.1 моль/л) в ЭГ и ПЭГ-300 и -400 (и ПЭГ-300, 400, 600 проводили в капиллярных

слоях между пластинами из CaF_2 . Спектры записывали на спектрофотометре UR-20 при комнатной температуре. Используемые ПЭГ и марки "ЛОВА-СНЕМЕ", Австрия, дополнительной очистке не подвергали. Этиленгликоль, соответствующий ГОСТ 19710-83, очищали обезвоживанием сульфатом натрия и многократной перегонкой под вакуумом в соответствии с методикой [8]. Твердые комплексы сульфата железа(III) с гликолями получали из растворов в хлороформе. ИК -спектры твердых комплексов снимали в таблетках KBr.

Размеры формирующихся в растворах комплексов железа с ПЭГ, распределение их по размерам исследовались применением метода динамического рассеяния света с использованием прибора LB-550, Horiba. Анализатор позволяет исследовать процессы формирования комплексов в интервале температур 278-343 К. Интервал определяемых размеров частиц данного прибора 0,001-6 мкм. Предусмотрен автоматический расчет обратного рассеяния по теории Ми для сферических частиц и для частиц неправильной (игольчатой) формы. Правильность результатов измерений при анализе распределения частиц по размерам подтверждались измерениями стандарта для поверки системы.

Спектры ЭПР регистрировали на радиоспектрометре JES-PE-3X фирмы Jeol (Япония) с рабочей частотой 9300 MHz при комнатной температуре. Значения магнитно-резонансных параметров (МРП) определяли относительно стандарта - ДФПГ ($g=2.0036$) и уточняли подгоняя теоретически построенные спектры под экспериментальные путем минимизации целевой функции [9].

$$F = \sum_i \sum_k \sum_j [B_j^{y\hat{e}\hat{n}}(\theta_k \varphi_l) - B_j^{\hat{a}\hat{u}\hat{z}}(\theta_k \varphi_l)]^2,$$

где $B_j^{y\hat{e}\hat{n}}$ и $B_j^{\hat{a}\hat{u}\hat{z}}$ - соответственно, экспериментальные и вычисленные значения магнитного поля, соответствующих резонансным точкам, θ и φ полярные углы. Резонансные значения B определяли по формуле:

$$B_{res} = \frac{h\nu}{g_{y\hat{o}\hat{o}} \beta},$$

где h – постоянная Планка, ν – частота СВЧ источника, $g_{\text{эфф}}$ – эффективный g -фактор, β – магнетон Бора для электрона.

Результаты и обсуждения

В таблице приведены ИК -характеристики использованных жидких ЭГ и ПЭГ до и после растворения в них сульфата железа(III).

Таблица

Значения частот $\nu(\text{OH})$ и $\nu(\text{COC})$ валентных колебаний OH- и СОС -групп жидких ЭГ и ПЭГ до и после растворения в них сульфата железа(III)

	Характеризуемые системы							
	ЭГ	Комп лекс	ПЭГ-300	Комп лекс	ПЭГ-400	Комп лекс	ПЭГ-600	Комп лекс
$\nu(\text{OH}), \text{cm}^{-1}$	3340	3325	3445	3440	3445	3440	3320	3323
$\nu(\text{COC}), \text{cm}^{-1}$	1130	1125	1120	1105	1115	1104	1112	1100

Анализ ИК -спектров индивидуальных гликолей, их растворов с сульфатом железа(III) указывает на заметные изменения частот валентных колебаний ОН- и СОС -групп при растворении исследуемой соли в гликолях. Кроме того, введение сульфата железа(III) вызывает уширение исследуемых полос поглощения в ИК – спектрах, что обусловлено, скорее всего, образованием комплексов растворитель-соль.

Отметим, что в ИК -спектрах жидких гликолей обычно обнаруживаются лишь широкие полосы $\nu(\text{OH})$ в области 3340-3450 см^{-1} . В [11-13] показано, что в чистых гликолях внутримолекулярная Н-связь отсутствует и молекулы ассоциируются посредством межмолекулярных водородных связей. При растворении солей в оксиэтилированных гликолях, с одной стороны происходит ослабление межмолекулярных водородных связей между молекулами ПЭГ за счет внедрения ионов металла, а с другой стороны имеет место связывание молекул гликолей этими ионами, т.е. образование сольватов. Эти два механизма в основном обуславливают результирующие изменения в спектрах.

Химическая связь в комплексах железа(III) с гликолями по природе является донорно-акцепторной [12,13]. Образование ее приводит в ИК -спектрах ПЭГ, прежде всего, исчезновению/смещению частот $\nu(\text{OH})$. В данном случае информативными наряду с валентными колебаниями концевых ОН -групп (3320-3450 см^{-1}) являются также валентные колебания связей в оксиэтильных группах СОС (1075-1135 см^{-1}) гликолей (рис.1).

$\Delta\nu(\text{СОС}), \text{см}^{-1}$

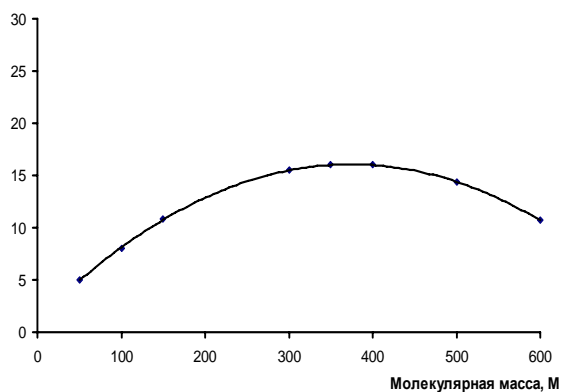


Рис.1. Зависимость значений частот валентных колебаний связей в оксиэтильных группах СОС от молекулярной массы ПЭГ

Спектры ИК твердых комплексов сульфата железа(III) с РЕГ существенно отличаются от спектров как ПЭГ, так и его растворов в ПЭГ. Образование твердых комплексов сульфата железа(III) с ПЭГ сопровождается исчезновением полос валентных колебаний ассоциированной гидроксильной группы ПЭГ, наблюдается заметный батохромный сдвиг валентных колебаний $\nu(\text{СОС})$ по сравнению с растворами.

На рис. 2. приведены спектры ЭПР при комнатной температуре водных растворов полиэтиленгликоля с различным содержанием полимера при одной и той же концентрации (0.01 моль/л) соли железа(III).

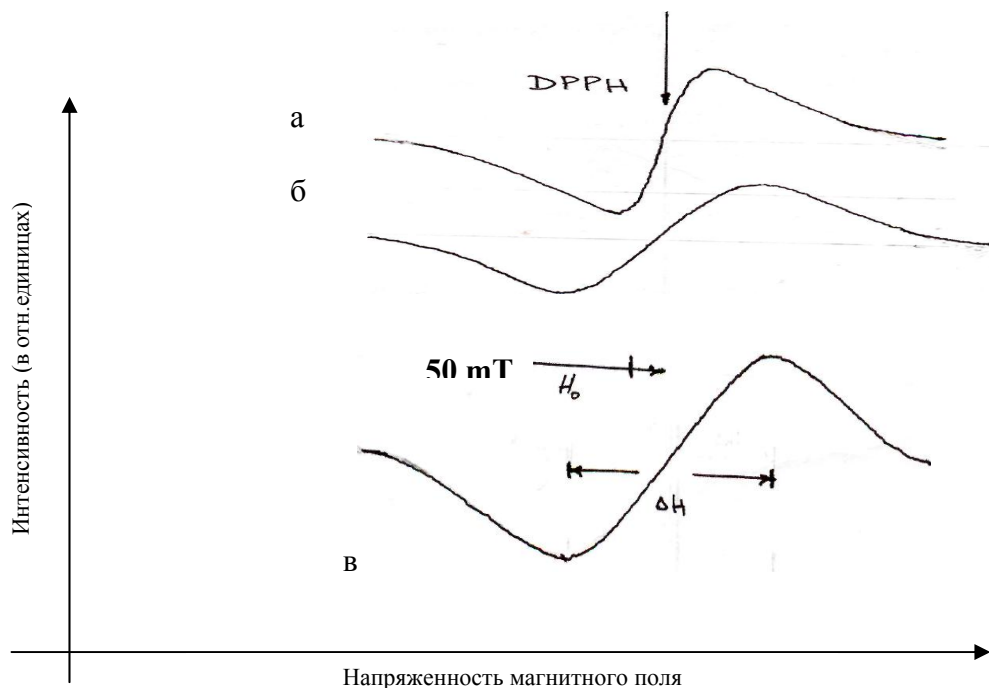


Рис.2. Спектры ЭПР при 300К водного (б) и вода-ПЭГ-300(а, в) растворов сульфата железа(III).

Для водных растворов, содержащих лишь сульфат железа(III) при комнатной температуре обнаруживается одиночный, почти симметричный сигнал ЭПР с $g_{\text{eff}}=2.0$ и шириной $\delta H = 760$ Гс, который обусловлен высокоспиновым комплексным ионом $Fe(H_2O)_6^{3+}$ [14]. Величины δH определялись из спектров ЭПР разбавленных растворов (~ 0.01 М) с аналогичным составом растворителя и практически теми же значениями вязкости. Обнаруживаемые спектры ЭПР в этих системах даже при самых малых содержаниях воды принадлежат гексааквакомплексам железа(III) [15]. Оценки показали, что форма линии является лоренцевой для водных и вода-пэг растворов, концентрация сульфата железа(III), в которых не превышает 2.5 м. Отметим, что при введении ПЭГ в водные растворы сульфата железа(III) заметно изменяется сигнал, принадлежащий гексааквакомплексам железа(III).

На рис.3, приведено строение комплексов железа(III), образующихся растворением при комнатной температуре сульфата железа(III) в водных растворах PEG.

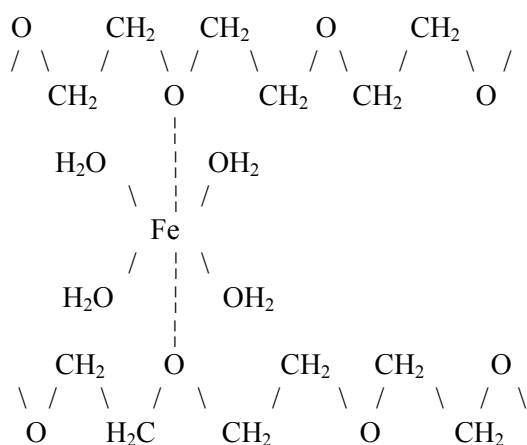


Рис.3. Структура локального окружения ионов железа(III) в растворах вода-ПЭГ-сульфат железа(III).

Исследования методом динамического рассеяния света водных растворов сульфата железа(III) с вышеуказанными гликолями с использованием анализатора размера частиц LB550, Horiba в диапазоне 0.001-6.0 мкм показали, что в интервале температур 293-313 К в этих растворах сосуществуют кластерные образования, размеры которых составляют 2-5 мкм.

Таким образом, приведенные в настоящей работе результаты в совокупности позволяют предположить, что водные растворы ПЭГ, содержащие сульфат железа(III) в интервале температур 293-313К содержат находящиеся в динамическом равновесии микрокластерные образования больших размеров, состоящие из молекул ПЭГ гекса-аквакомплекса железа(III) и связанной воды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001, 168 с.
2. Amy Sullivan. Prevalence and etiology of acquired anemia in Medieval York, England *Am J Phys Anthropol.* 2005, v. 128, I. 2, p. 252-272.
3. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6 th ed., 2002, Wildermuth E. Iron Compounds for the Treatment of Anemia.
4. Noori S. Al-Waili. Effects of Daily Consumption of Honey Solution on Hematological Indices and Blood Levels of Minerals and Enzymes in Normal Individuals. *Journal of Medicinal Food.* Jul 2003, v. 6, №2, p. 135-140.
5. Fairbanks V.F., Fahey, J.L., Beutler, E. *Clinical Disorders of Iron Metabolism.* Grune and Stratton, New York, London, 1971, p. 1-41.
6. Авиценна А. ибн С., Канон врачебной науки. пер. с лат.; Мн.: ООО «Попурри», 2000, с. 178 – 179.
7. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. М.: IDDK 2002, 872 с.
8. <http://www.health-ua.com>

9. Вайсберггер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. Органические растворители. М.: Ин. лит. 1958, 543 с.
10. E.J.Soulie, T.Berclaz Electron Paramagnetic Resonance: Nonlinear Least Squares Fitting of the Hamiltonian Parameters from Powder Spectra with the Levenberg-Marquardt Algorithm. Appl.Magn.Reson. 29, 2005, p.1-16.
11. Horikoshi K., Hata K., Kawabata N., Ikawa S., Konaka S. Vibrational spectra and conformation of polyethylene glycol complexed with calcium and magnesium chlorides. J. Mol. Struct. 1990, v.239, p.33-42.
12. Красноперова А.П., Суров Ю.Н., Пивненко Н.С. ЯМР ^1H и ИК спектры растворов полиэтиленгликолей. Журнал общей химии. 1995, т. 65. в. 12, с. 2053-2058.
13. Стрелкова Л.Ф., Гинзбург И.М. ИК спектры и конформации молекул этиленгликоля в растворах. Журнал общей химии. 1986. т. 56, в. 8, с. 1884-1887
14. Каримова А.Ф. Теоретическая и экспериментальная химия. 1981, т. 17, №2, с.268-273.
15. Вишневецкая Г.П., Гумеров Ф.М., Фролова Е.Н., Фахруддинов Ф.Р. Структура и динамика молекулярных систем. Ин-т физической химии РАН, М., 2000, т.8, с.329.

**$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}/\text{PEG}/\text{H}_2\text{O}$ SİSTEMİNDƏ $\text{Fe}(\text{III})$ İONUNUN LOKAL
ƏTRAFININ QURULUŞUNUN İDS, İQ VƏ EPR SPEKTROSKOPİK
METODLARI İLƏ TƏDQİQİ**

E.Ə.MƏSİMOV, E.H.İSMAYILOV, S.V.HÜSEYNOVA

XÜLASƏ

Məqalədə işığın dinamik səpilməsi (İDS), infraqırmızı (İQ) spektroskopiya və elektron maqnit rezonansı (EMR) metodlarının istifadəsi ilə $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3/\text{PEG}/\text{H}_2\text{O}$ sisteminin tədqiqinin nəticələri verilir. Göstərilmişdir ki, 293-313 K temperatur intervalında bu sistemdə böyük ölçülü (2-5 mkm), $\text{Fe}(\text{III})$ -ionunun heksa-akva kompleksi, PEQ və su molekullarından ibarət dinamik tarazlıqda olan mikroklasterlər mövcuddur.

**STRUCTURAL ORGANISATION OF LOCAL ENVIRONMENT OF $\text{Fe}(\text{III})$ IONS IN
THE SYSTEM OF $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}/\text{PEG}/\text{H}_2\text{O}$ ON THE BASE OF IR AND
EPR-SPECTROSCOPIES**

E.A.MASIMOV, E.H.ISMAYILOV, S.V.HUSEYNOVA

SUMMARY

The article presents the results of studies of liquid $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3/\text{H}_2\text{O}/\text{PEG}$ system using dynamic light scattering (DLS), infra-red (IR) spectroscopy and electron magnetic resonance (EMR). It is shown that the formation of micro-clusters consists of hexa-aqua iron(III) ions, PEG, and bonded water molecules of 2-5 mkm sizes within the temperature interval of +293-313 K and their coexistence in dynamically equilibrium state is grounded.