

MATERIALE POLIFUNCȚIONALE NOI PE BAZA FUROAȚILOR HOMO- ȘI HETEROTRINUCLEARI AI FIERULUI(III)

Dr. Denis PRODIUS
Doctorand Silvia MELNIC

NEW POLYFUNCTIONAL MATERIALS BASED ON HOMO- AND HETEROTRINUCLEAR IRON(III) FUROATES

In this paper we present some results of synthesis and investigation of new homo- and hetero(μ_3 -oxo) trinuclear iron(III) furoates. It was demonstrated that these polyfunctional compounds can be used in synthesis of nanodimensioned materials and, in design of new antituberculosis agents.

Introducere

În chimia anorganică contemporană se dă o atenție tot mai mare dezvoltării direcției ce se află la intersecția biochimiei și chimiei coordinative – chimiei bioanorganice [1]. În organismele vii, un număr mare de reacții biochimice se realizează cu ajutorul metaloenzimelor, care conțin în componența lor microelemente precum: Fe, Co, Cu, Mo, Zn ș.a. Dintre substanțele, ce se găsesc în țesuturile animale și vegetale care au capacitatea de a forma combinații complexe cu ionii metalici, se pot aminti acizii carboxilici, aminoacizii, fosfații, peptidele, proteinele și altele [2]. Acizii carboxilici sunt compuși de importanță biologică deosebită datorită funcțiilor multiple ce le îndeplinesc în organism ca rol structural, plastic, metabolic, imunologic,

energetic. Totodată, aceștia au o mare capacitate de a forma complecși cu ionii metalelor tranzitionale. Compușii sintetici ai metalelor tranzitionale cu acizii carboxilici (grație compoziției și structurii lor relativ simple în comparație cu moleculele metalproteinelor naturale) pot servi ca modele de studiu pentru investigarea structurii în general și a rolului centrelor active ale metalproteinelor în procesele biologice: modele pentru metal-proteine [3], pentru transportori naturali de oxigen [4], pentru studiul proceselor de depozitare, control și transport al fierului [5].

Pentru stabilirea rolului ionului central în sistemele biologice este necesară acumularea cunoștințelor privind structura electronică (gradul de oxidare, starea de spin, repartizarea densității electronice pe orbitalii moleculari), configurația electronică a combinațiilor complexe și a factorilor de care aceasta ar putea fi influențată. Combinațiile complexe cu acizi carboxilici își găsesc utilizare în medicină și farmacologie, în scop terapeutic, în vederea introducerii unor ioni metalici deficitari organismului și manifestă o acțiune antimicrobiană, de tratare a anemiei și cancerului etc. [6]. În contextul celor expuse este evident că aprofundarea cercetărilor în acest domeniu este actuală și importantă pentru sinteza compușilor noi, studierea proprietăților lor fizico-chimice și elucidarea activității biologice.

Carboxilații trinucleari ai fierului de tipul μ_3 -oxo cu formula generală $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{R-COO})_6\text{L}_3]^{+0}\text{A}_n \cdot m\text{Solv}$. constituie o clasă importantă a chimiei compușilor metalelor de tranziție. Ei sunt cunoscuți ca o largă varietate de compuși ai anionilor carboxilați (R-COO), liganzilor monodentați terminali (L), anionului A și a moleculelor solventului (S) [7] (Fig. 1a). Un interes special prezintă speciile heteronucleare cu formula generală $[\text{Fe}_2\text{MO}(\text{R-COO})_6\text{L}_3] \cdot \text{S}_n$, unde M este metal bivalent tranzitiv de tip 3d- așa ca Ni, Co, Mn, Fe,

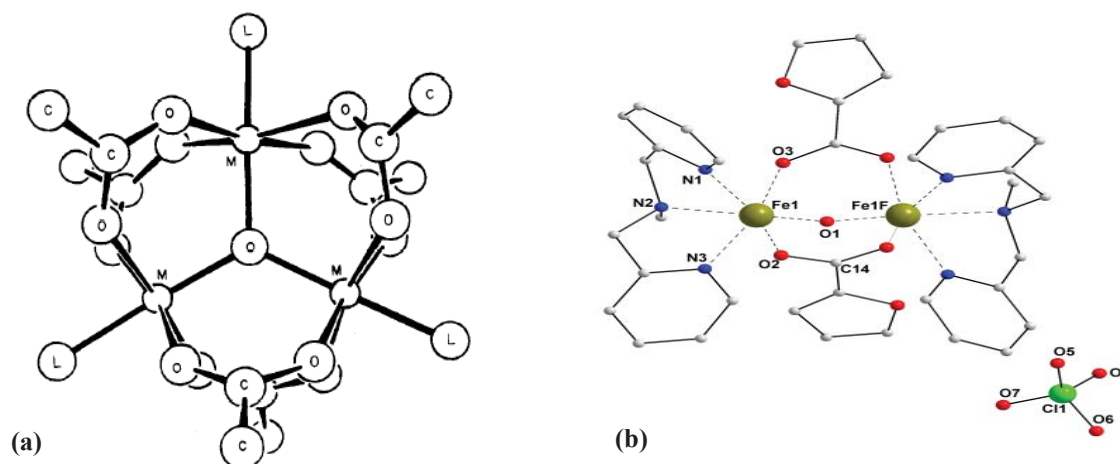


Fig. 1. Structura moleculară a carcasului de tip $[\text{M}_3\text{O}(\text{RCOO})_6(\text{L})_3]$ (a) și $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_3)_2(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3)_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (b) [12].

Zn [8]. Această clasă de compuși poate forma clusteri cu spin înalt, unii din care au devenit cunoscuți ca magneți moleculari [9]. Recent a fost stabilit că astfel de substanțe pot fi folosite cu succes în sinteza nanoparticulelor, care au drept scop descoperirea a noi proprietăți și domenii de utilizare a lor, atât în chimie, cât și în biotehnologie, medicină [10]. Se cere de menționat faptul că în literatura de specialitate lipsește informația privind sinteza și studiul carboxilaților homo- și heteronucleari ai fierului ce ar conține în calitate de ligand bioactiv acidul 2-furancarboxilic. Analiza surselor bibliografice a arătat că printre furoații studiați până în prezent compușii fierului se întâlnesc destul de rar. Prin analiza roentgenostructurală au fost studiate structurile moleculare ale compușilor $[\text{Fe}_4\text{Mo}_2\text{O}_{10}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_4(\text{DMF})_4]\cdot\text{DMF}$ [11] și $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3)_2(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3)_2](\text{ClO}_4)_2\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ [12] (Fig. 1b), însă nu au fost prezentate date privind studiul acestor compuși prin alte metode fizico-chimice.

În scopul elucidării particularităților carboxilaților fierului cu acidul 2-furancarboxilic au fost efectuate sinteze și investigații cu diferite metode a 15 compuși complecși din această serie. Metoda de sinteză a μ_3 -oxo-furoaților homonucleari ai fierului(III) constă în interacțiunea directă a nitrului de fier(III) cu piromucitatul de cupru, utilizând ca solvenți diferiți alcooli. În baza acestui procedeu au fost obținuți compuși similari de tipul $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{R-OH})_3]\text{NO}_3\cdot\text{solv}$, unde $\text{R}=\text{CH}_3$ (1), C_2H_5 (2), C_3H_7 (3), C_4H_9 (4). În urma recristalizării clusterului $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{NO}_3\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (1) în DMF a fost obținut complexul $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{DMF})(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{NO}_3$ (5). La interacțiunea directă a clorurii de fier(III) cu furoatul de cupru, utilizând ca solvent metanolul, se obține compusul coordinativ $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (6). Proprietățile substanțelor sintetizate au fost cercetate cu ajutorul metodelor fizico-chimice (studiul cu raze X, spectroscopia Moessbauer și IR, mass-spectrometria, magnetochimia). Pentru obținerea furoaților heteronucleari ai fierului cu metalele de tip *d* ca precursori în reacție de sinteză au fost utilizați acetatii metalelor (Fe, M). Compușii 7-9 cu formula generală $[\text{Fe}_2\text{MnO}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{THF})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, unde $\text{M} = \text{Mn}$ (7), Co (8), Ni (9), pot fi

obținuți din μ_3 -oxo-acetatii heteronucleari ai fierului prin reacția de substituție după *schema 1*.

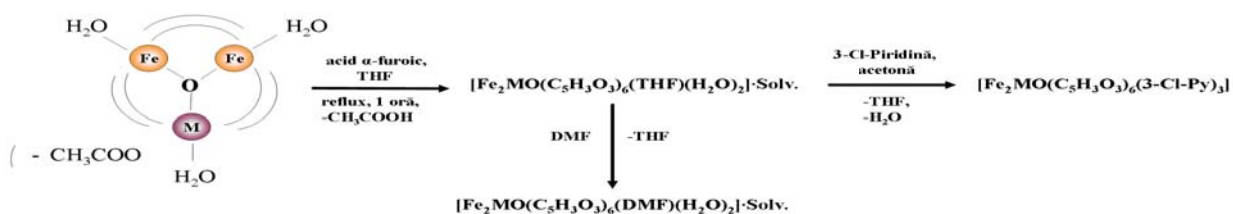
La recristalizarea ulterioară din DMF, sau 3-clorpiridină, au fost obținute șase combinații complexenoi cu formulele generale $[\text{Fe}_2\text{M}^{\text{II}}\text{O}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{DMF}$, unde $\text{M} = \text{Mn}$ (10), Co (11), Ni (12), și $[\text{Fe}_2\text{M}^{\text{II}}\text{O}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(3\text{-Cl-Py})_3]$, unde $\text{M} = \text{Mn}$ (13), Co (14), Ni (15). *Spectrele Mössbauer* (SM) ale compușilor 7-15 au fost măsurate la 300 K și 80 K [13]. SM al Fe^{57} în compușii studiați conțin două picuri de absorbție simetrice care se aproximează cu un dublet cu parametri caracteristici ionilor de Fe(III) în stare de spin înalt ($S = 5/2$). Analiza valorilor deplasării de izomer la temperaturile 300 și 80 K arată că natura ligandului monodentat și a ionilor M^{2+} nu influențează asupra densității sumare a electronilor de tip *s* pe nucleu. O creștere a valorilor parametrului „ δ ” (0.09-0.12 mm/s) cu micșorarea temperaturii probei de la 300 K la 80 K se datorează efectului Doppler de gradul doi [14]. Valorile despicării de cuadrupol (ΔE_Q) ale spectrelor Mössbauer pentru complecșii heterotrinucleari sunt în limitele 0.85-1.07 mm/s (80 K). Nu se observă o schimbare vădită a valorilor ΔE_Q în limitele substanțelor studiate.

După caracterizarea compușilor respectivi cu ajutorul metodelor fizico-chimice contemporane, aceste substanțe au fost utilizate la rezolvarea următoarelor probleme practice:

- obținerea nanoparticulelor pe baza carboxilaților cu fragmentele $\{\text{Fe}_3\text{O}\}$ și $\{\text{Fe}_2\text{MO}\}$;
- obținerea compușilor coordinativi cu proprietăți antituberculoase.

A. Obținerea nanoparticulelor pe baza carboxilaților cu fragmente $\{\text{Fe}_3\text{O}\}$ și $\{\text{Fe}_2\text{MO}\}$

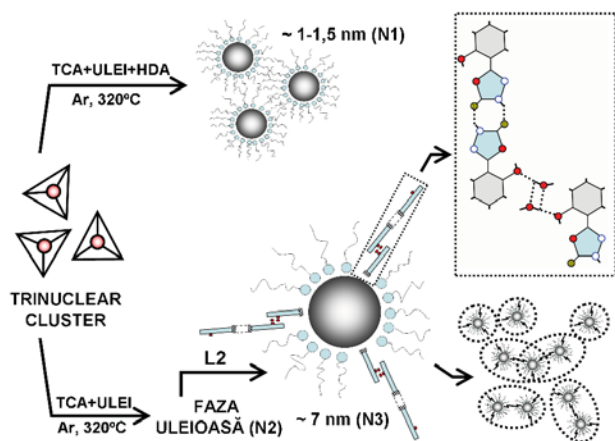
Materialul științific disponibil la acest moment relatează evident că acidul oleic și oleilamina joacă un rol semnificativ în sinteza particulelor cu dimensiuni mici, împiedicând formarea aglomeratelor. În lucrarea de față a fost urmărit scopul de a sintetiza nanoparticule de oxid de fier și de a găsi stabilizatori noi alternativi, biocompatibili, cu unele costuri reduse pentru producerea nanosistemelor de oxid de fier. A fost elaborată o strategie nouă pentru a sintetiza nanoparticule de Fe_2O_3 cu dimensiuni mici



Schema 1. Metoda de sinteză a compușilor coordinativi 7-15

în uleiul de floarea soarelui. Uleiul, fiind bogat în diferite componente cu lanțuri lungi, poate fi folosit ca sursă mult mai ieftină și accesibilă de acid oleic pentru producerea nanoparticulelor pe scară largă.

Toate probele de nanoparticule au fost sintetizate într-un balon cu trei gâturi echipat cu un condensator, termometru și mantă de încălzire, conform schemei 2.



Schema 2. Metoda de sinteză a unor nanoparticule de Fe_2O_3

A fost elaborată o ipoteză, precum că în acest caz rolul decisiv îl are prezența legăturilor duble de hidrogen bifurcate, care au fost găsite în rețeaua cristalină a **L2**. Două molecule de **L2** cu centrele de inversie „ $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ”, care sunt interpusă în zona surfactantă, pot provoca, de asemenea, aglomerarea în continuare a nanoparticulelor din cauza prezenței posibile a legăturilor de hidrogen interparticulare de tip $\text{NH}\cdots\text{N}$ sau $\text{NH}\cdots\text{S}$. Dimensiunile, morfologia și proprietățile nanoparticulelor obținute (aproximativ 12 Å (~1.2 nm) în diametru) au fost studiate prin microscopie electronică de transmisie (TEM) și spectroscopia Moessbauer.

B. Obținerea compușilor coordinativi cu proprietăți antituberculoase

Mycobacterium tuberculosis, agentul cauzal al tuberculozei (TBC), continuă să fie cauza cea mai frecventă a acestei maladii infecțioase. În prezent, medicamentele care se utilizează pentru tratarea TBC au o vechime de peste 40 ani și sunt puțin eficiente [15]. Dezavantajul acestor medicamente constă în apariția diferitor tulpini noi de *M. Tuberculosis*, rezistente la mai multe preparate antituberculoase cunoscute. Problemele dramatice de sănătate existente au urgentat cercetările de obținere a noi medicamente anti-TBC. Este bine cunoscut rolul important al ionilor de metal în fenomenele biologice. În această bază, s-a propus de a sintetiza compuși complecși care posedă activitate antituberculoasă [16]. Recent,

Vigorita și alții au sintetizat isonicotinoilhidrazoni de cobalt(II), care sunt agenți mai promițători de combatere a tuberculozei H37Rv, decât analogii de cupru(II) și nichel(II) [17].

Pornind de la cele menționate, scopul cercetărilor a constat în elucidarea proprietăților antituberculoase a compușilor coordinativi obținuți în baza acidului piromucic. Testările privind efectele antituberculoase s-au produs în două etape și au fost efectuate pentru complexii fierului(III) și cobaltului(II) cu acidul 2-furancarboxilic [$\text{Fe}_2\text{CoO}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{THF})(\text{H}_2\text{O})_2$] (**8**), [$\text{Fe}_2\text{CoO}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(\text{DMFA})(\text{H}_2\text{O})_2$] (**11**) și [$\text{Fe}_2\text{CoO}(\text{C}_4\text{H}_3\text{OCOO})_6(3\text{Cl-Py})_3$] (**14**) (Tab. 1).

Tabelul 1

Activitatea de inhibare antituberculoasă și citotoxicitatea furoaților heteronucleari ai fierului(III) și cobaltului(II)

Compușul/ codul TAACF	Testările pentru CIM și citotoxicitate			
	Inhibare (%)	CIM (IC_{90}) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	EC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	SI
8/412305	Activ	0.827	>30.0	>36.2
11/412313	Activ	3.999	>30.0	>7.5
14/412327	Activ	3.344	>30.0	>8.9

unde CIM este concentrația minimă de inhibare (valoarea de CIM < 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ este un rezultat excelent); EC_{50} – toxicitatea pe seria de celule VERO; SI – indicii de selectivitate definiți ca raport dintre EC_{50} și CIM (pentru testările următoare SI trebuie să fie > 10).

Prima etapă a avut ca scop stabilirea concentrației inhibitorii de 90% (IC_{90}) a complexelor studiate. Această testare a fost efectuată împotriva *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) în mediu BACTEC 12B, utilizând Microplate Alamar Blue Test (MABA) [18]. Compușii au fost testați în zece probe cu concentrațiile de la 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ până la 0.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Valoarea IC_{90} a fost determinată de pe curba doză-răspuns, utilizând un program pentru fitarea curbilor. Toți trei compuși s-au evidențiat activi (> 90% inhibare). Acțiunea antituberculoasă a compușilor fierului și cobaltului cu acidul 2-furancarboxilic se manifestă la concentrații inhibitorii minime (CIM) și anume în limitele 0,82-3,35 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Este cunoscut că orice valoare a IC_{90} mai mică de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ este considerată „activă” pentru activitatea antituberculoasă.

Ulterior, acești complecși au fost testați la etapa secundară pentru a determina citotoxicitatea pe celule de mamifere VERO (EC_{50}). După 72 ore de expunere, viabilitatea a fost evaluată utilizând testarea Promega's Cell Titer Glo Luminescent Cell Viability Assay, o metodă omogenă de determinare a numărului

de celule viabile în cultură, bazată pe prezența cantității de ATP. Citotoxicitatea a fost determinată de pe curba doză-răspuns ca EC_{50} , folosind un program de fitare a curbilor. Au fost determinate rapoartele dintre EC_{50} și IC_{90} pentru a calcula valorile indicilor de selectivitate ($IS = EC_{50}/IC_{90}$). După cum relevă datele *tabelului 1*, compusul **8** este cel mai activ și arată o activitate antituberculoasă mai pronunțată. În cazul în care valoarea IS este mai mare sau egală cu 10, compusul studiat se testează la următoarele etape: trei și patru.

Din datele statistice [19] este cunoscut că rezultatul obținut pentru compusul **8** este caracteristic numai pentru 32 testări succesive din 10 000 posibile și este primul reprezentant al carboxilaților de metal cu proprietăți antituberculoase pronunțate.

Concluzii

După cum reiese din datele obținute, compușii μ_3 -oxo homo- și heterotrinucleari ai fierului cu acidul 2-furancarboxilic, ce conțin în calitate de heterometal ionii de Mn^{2+} , Ni^{2+} și Co^{2+} , pot fi utilizați atât ca precursori pentru sinteza materialelor nanodimensionale, cât și posedă proprietăți antituberculoase, ceea ce este o noutate pentru această clasă de substanțe.

Mulțumiri

Autorii aduc sincere mulțumiri conducătorului lor științific, membrului corespondent Constantin Turță, pentru susținere și aport personal; fundațiilor INTAS (grant No.05-1000008-7834) și SNF (SCOPES #7320-110823) pentru sprijinul acordat în elaborarea prezentei cercetări; organizației TAACF (*Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility*) care a oferit testările biologice.

Bibliografie

1. Palamaru M, Iordan A, Cecal A. Chimie bioanorganică generală. Iași: Editura Universității "Alexandru Ioan Cuza", 1998, 325 p.
2. Cowan J. A. Inorganic Biochemistry. New York: John Wiley & Sons, 1997, 349 p.
3. Sigel A, Sigel H. Metal ions in biological systems. Iron transport and storage in microorganisms, plants and animals. New York: Marcel Dekker, Inc., V. 35, 1998, 775 p.
4. (a) Doing Ya, Menage S, Brennan B. A. et al. Dioxygen binding to diferrous centers. models for diiron - oxo proteins. În: J. Am. Chem. Soc., 1993, vol. 115, p.1851-1859; (b) Schindelin H., Kisker C., Hilton J. et al. Crystal structure of DMSO reductase: redox-linked changes in molybdopterin coordination. În: Science. 1996, vol. 272(5268), p.1615-1621.
5. Sundberg R. J., Martin R. B. Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. În: Chem. Rev. 1974, vol. 4, p. 471-517.
6. Holm R. H., Kennepohl P., Solomon E. I.

Structural and functional aspects of metal sites in biology. În: Chem. Rev. 1996, vol. 96, p. 2239-2314.

7. (a) Cannon R. D., White R.P. Chemical and physical properties of triangular bridged metal complexes. În: Prog. Inorg. Chem. 1988, vol. 36, p. 195-298; (b) Turta K. I., Shova S. G., Zhovmir F. K. și alții. Synthesis and structure of heterotrinuclear carboxylates: $[Fe_2NiO(CH_3COO)_6(NC_5H_4COOC_6H_5)_3]_3 \cdot (CH_3CN)$ and $[Fe_2NiO(CCl_3COO)_6(\beta-Pic)_3]_2 \cdot 2(CH_3C_6H_5)$. În: Russ. J. Inorg. Chem. 2003, 48, p. 72-83.

8. Blake A. B., Yavari A., Hatfield W. E. et al. Magnetic and spectroscopic properties of some heterotrinuclear basic acetates of chromium(III), iron(III), and divalent metal ions. În: J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1985, p. 2509-2520.

9. Christou G., Gatteschi D., Hendrickson D.N. et al. Single-molecule magnets. În: MRS Bull. 2000, 25, p. 66-71.

10. Elaissari A. Colloidal Nanoparticles in Biotechnology, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2008. 366 p.

11. Lu J., Lu C., Yu J. et al. Synthesis, structure and third-order nonlinear optical properties of heterometal and homometal clusters containing iron. În: Polyhedron. 2004, vol. 23, p. 755-761.

12. Nielsen A., Bond A.D., Mckenzie C. J. μ -Oxo-bis(μ -2-furancarboxylato)bis{[N-methyl-N,N-bis(2-pyridylmethyl)amine]iron(III)}bis(perchlorate)methanol solvate. În: Acta Cryst. 2004, E60, m1959-m1960.

13. Melnic S., Prodius D., Stoeckli-Evans H., Shova S., Turta C. Synthesis and anti-tuberculosis activity of new hetero(Co, Mn, Ni)trinuclear iron(III) furoates" În: Eur. J. Med. Chem. 2010, doi:10.1016/j.ejmech.2009.12.053 (5 p.).

14. (a) Pound R. V., Reber G. A. Gravitational redshift in nuclear resonance. În: Phys Rev Letters. 1959, vol. 3, p.439-441; (b) Josephson B. D. Temperature-Dependent Shift of γ Rays Emitted by a Solid. În: Phys Rev Letters. 1960, vol. 4, p.341-342.

15. Khasnobis, S.; Escuyer, V. E.; Chatterjee, D. Emerging therapeutic targets in tuberculosis: post genomic era. În: Expert Opin. Ther. Targets. 2002, 6, p. 21-40.

16. (a) Saha D. K., Sandbhor U., Shirisha K. et al. A novel mixed-ligand antimycobacterial dimeric copper complex of ciprofloxacin and phenanthroline. În: J. Med. Chem. Lett. 2004, 14, p. 3027-3032; (b) Vinsova J., Imramovsky A., Jampilek J. et al. Recent advances on isoniazide derivatives. În: Anti-Infective Agents in Med. Chem. 2008, 7, p. 12-31.

17. (a) Bottari B., Maccari R., Monforte F. et al. Isoniazid-related copper(II) and nickel(II) complexes with antimycobacterial in vitro activity. În: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10(7), p. 657-660; (b) Maccari R., Ottanà R., Bottari B. et al. In vitro advanced antimycobacterial screening of cobalt(II) and copper(II) complexes of fluorinated isonicotinoylhydrazones. În: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14(23), p. 5731-5733.

18. Collins L. A., Franzblau S. G., Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium. În: Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41(5), p. 1004-1009.

19. www.taacf.org/project-progress.htm (2008) Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility. A Program for the Identification of Novel Anti-Tuberculosis Drugs.