

FUROAȚII DE FIER (III) CA POTENȚIALI AGENȚI ÎMPOTRIVA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

IRON (III) FUROATES AS POTENTIAL AGENTS AGAINST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Silvia Melnic

Catedra Chimie generală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Obiectivul studiului. Una dintre direcțiile importante de cercetare a chimiei bioanorganice o constituie sinteza și studiul complexilor biologic activi cu metale de tranziție care fac parte din grupa biometalelor. Prin selectarea liganzilor organici cu proprietăți biologice active și a biometalelor, devine posibilă obținerea complexilor cu proprietăți specifice. Cercetările efectuate au demonstrat că o bună parte din substanțele organice medicamentoase conțin molecule heterociclice cu atomii N, S, O. Atât capacitățile donore ale atomilor N, S, O, cât și conformația acestor molecule în ansamblu, ne dau posibilitatea de a le considera ca agenți de complexare deosebit de eficienți. Compușii din această serie, îndeosebi cei care conțin inel furanic, sunt bine cunoscuți în practica farmaceutică, datorită acțiunii bacteriostatice pe care o posedă. Drept exemplu pot servi furacilina sau furazolidina, griseofulvina sau morfină, care sunt substanțe naturale, conțin ciclul furanic și au o mare importanță în medicină. Acizii 2- și 3-furancarboxilici prezintă un mare interes datorită originii lor naturale, precum și a activității antimicrobiene. Totodată, datele din literatură privind combinațiile complexe ale fierului cu acizi heterociclici sunt prezentate insuficient. Luând în considerație interesul teoretic și practic manifestat față de această clasă de compuși, s-a propus efectuarea studiilor sistematice, care să permită lărgirea cunoștințelor despre particularitățile proprietăților atât fizico-chimice cât și biologice ale carboxilaților Fe(III) cu acizi carboxilici heterociclici.

Material și metode. Toate substanțele chimice inițiale au fost obținute din sursele comerciale și utilizate în sinteze fără purificare preventivă. Microanaliza C și H a fost efectuată în Laboratorul Microanalitic al Institutului de Chimie folosind Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer. Spectrele IR ale compușilor au fost măsurate la spectrofotometrul Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR în regiunea $250-4000\text{cm}^{-1}$. Testarea IC_{90} a fost efectuată împotriva *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) în mediul BACTEC 12B, utilizându-se Microplate Alamar Blue Test (MABA). Citoxicitatea pe celule de mamifere VERO (EC_{50}) a fost

evaluată utilizându-se 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.

Rezultate. Combinațiile complexe

$[\text{Fe}_2\text{CoO}(\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3)_6(\text{THF})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1),
 $[\text{Fe}_2\text{CoO}(\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3)_6(\text{DMF})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{DMF}$ (2) și
 $[\text{Fe}_2\text{CoO}(\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3)_6(3\text{Cl-Py})_3]$ (3) au fost sintetizate din μ_3 -oxo-acetații heteronucleari ai fierului(III) prin reacția de substituție cu acidul 2-furancarboxilic. Compușii coordinativi au fost caracterizați prin analiza elementală, spectroscopie IR și difracție cu raze X. Pentru complexii heteronucleari au fost efectuate testările la activitatea antituberculoasă, care a avut loc în două etape. Prima etapă a avut ca scop stabilirea concentrației inhibitoare de 90% (IC_{90}) a complexilor studiați împotriva *Mycobacterium tuberculosis*. Complexii au fost testați în zece probe cu concentrațiile de la 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ până la 0.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Toți trei clusteri s-au evidențiat de a fi activi (> 90 % inhibare) la concentrații inhibitoare minime (CIM) și anume în limitele 0,82-3,35 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Este cunoscut faptul că orice valoare a IC_{90} mai mică de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ este considerată "activă" pentru activitatea antituberculoasă, iar valoarea de $IC_{90} < 1\mu\text{g}/\text{ml}$ prezintă un rezultat semnificativ. Ulterior acești complexi au fost testați la etapa secundară pentru a determina citotoxicitatea pe celule de mamifere VERO (EC_{50}) Totodată au fost determinate rapoartele dintre EC_{50} și IC_{90} pentru a calcula valorile indicilor de selectivitate ($SI = EC_{50}/IC_{90}$). Rezultatele obținute relatează că complexul 1 este cel mai activ și arată o activitate antituberculoasă mai pronunțată ($SI > 36.2$).

Concluzii. A fost sintetizată o serie de combinații complexe heterotrinerulare a Fe(III) cu acidul α -furancarboxilic. Compușii au fost studiați prin analiză elementală, spectroscopie IR și difracție cu raze X pe monocristal. Sumând rezultatele testărilor activității antituberculoase, se poate face concluzia, că complexul 1 poate fi recomandat în calitate de precursor pentru obținerea preparatelor împotriva *Mycobacterium tuberculosis*.