

# SINTEZA ȘI STUDIUL CLASTERULUI HOMOTRINUCLEAR AL FIERULUI(III) CA PRECURSOR PENTRU OBTINEREA PRODUSELOR FARMACEUTICE ANTIANEMICE

Silvia Melnic

Catedra Chimie Generală USMF "Nicolae Testemițanu"

## Summary

### Synthesis and study of a new iron(III) homotrimeric cluster as precursor for obtaining pharmaceutical antianemic products

A new trinuclear iron(III) furoate with the general formula  $[\text{Fe}_3\text{O}(\alpha\text{-fur})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$  has been prepared and investigated by elemental analysis, Mössbauer, X-ray and IR spectroscopy.

## Rezumat

A fost sintetizată o combinație complexă de tip  $\mu_3$ -oxo-trinuclear a Fe(III) cu acidul  $\alpha$ -furancarboxilic cu compoziția chimică  $[\text{Fe}_3\text{O}(\alpha\text{-fur})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ . Compusul a fost studiat prin analiză elementară, spectroscopie IR, Mössbauer și difracție cu raze X pe monocristal.

## Introducere

În ultimele decenii compușii coordinativi ai metalelor își găsesc o utilizare tot mai largă în diverse domenii, printre care drept cele mai eficiente sunt: chimia clinică și medicina, biologia, în special, biotehnologiile de cultivare dirijată a microorganismelor [1, 8]. Compușii coordinativi manifestă proprietăți biologice, care sunt determinate de prezența în complecși a metalelor implicate în majoritatea proceselor biochimice universale. Fierul este caracterizat prin cea mai abundentă prezență în organisme fiind unul din principalii biocationi implicați în procesele biochimice parcurse la toate nivelele de complexitate celulară. Un rol important revine fierului datorită semnificației sale pentru producerea celulelor roșii ale sângelui și formarea hemoglobinei și a mioglobinei, precum și pentru multe enzime. Fierul joacă de asemenea rolul principal în multe procese biochimice și sisteme enzimatică care include: metabolismul energetic, producerea serotoninei și dopaminei, formarea colagenului și funcția sistemului imun.

Deficiența nutrițională și utilizarea unor produse sărace în fier, vitamine și alte principii bioactive afectează grav sănătatea populației și în primul rând a viitoarelor mame și a copiilor. Deficiența fierului în organismul uman are drept consecință anemia fieriprivă - una din cele mai stringente și nesoluționate probleme la momentul actual dar și apariția defectelor în răspunsul imun al organismului [4, 6, 7, 10, 11, 14]. În prezent în întreaga lume se efectuează cercetări legate de obținerea unor suplimente alimentare ce conțin fier. Este cunoscut, că cel mai accesibil pentru organismul uman este fierul hemic, care se conține în ficat și alte produse din carne. Însă pentru suplinirea deficitului de fier este necesară utilizarea lor în cantități sporite.

La momentul actual biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* este considerată sursa vegetală principală non-convențională de substanțe bioactive, dar și sursa organică a unor microelemente cu o semnificație fiziologică pronunțată, îndeosebi a manganului, cromului, seleniului, zincului și a fierului [3,15]. Datorită faptului că biomasa de *Spirulină* este o sursă bogată de proteine, acizi grași polinesaturați, vitamine, antioxidanți (superoxiddismutaza),  $\beta$ -caroten (ficocianina), polizaharide (calcium spirulan), aminoacizi imunoactivi, etc. îmbogățirea ei cu fier legat organic va permite obținerea unor suplimente alimentare și produse noi care vor putea fi utilizate pentru prevenirea anemiei.

Astfel, una din direcțiile actuale ale studiilor contemporane este studiul posibilității dirijării cantitative și calitative a proceselor biosintetice, utilizând compușii coordinativi ai metalelor. S-a demonstrat eficacitatea utilizării unor compuși coordinativi ai metalelor (Cr, Cu, Mn, Co, Ni, Zn și Sn) la cultivarea cianobacteriei *Spirulina platensis* prin stimularea proceselor biosintetice și acumularea diferitor substanțe bioactive [5, 12, 13, 18]. Cultivarea *Spirulinei* în prezența unor compuși coordinativi ai fierului ar permite acumularea fierului în biomasă, ceea ce ar contribui la

obținerea unei biomase calitative cu un conținut bogat de ficocianine și fier, care ar putea fi utilizată atât la obținerea unor produse nutriționale de fortificare a răspunsului imun, cât și a preparatelor medicamentoase (comprimate, soluții injectabile) pentru profilaxia și tratarea anemiei precum și a unor maladii legate de imunodeficiența organismului uman.

Scopul studiului dat a fost efectuarea sintezei, obținerea formelor policristaline și analiza componenței chimice a compusului coordinativ al Fe(III) cu scopul, în perspectivă, de investigare a acțiunii acestui compus coordinativ cu acidul piromucic asupra procesului de acumulare a principiilor bioactive și a fierului în biomasă.

#### **Materiale și metode de investigare**

Acidul  $\alpha$ -furancarboxilic (Aldrich, >98%) a fost purificat prin recristalizare din soluțiile H<sub>2</sub>O-metanol [2]. Compusul inițial Cu<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>OCOO)<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O a fost preparat prin reacția dintre (CuOH)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> cu acidul  $\alpha$ -furancarboxilic, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O a fost obținut din sursele comerciale și utilizat fără purificare preventivă.

*Microanaliza* C și H a fost efectuată în Laboratorul Microanalitic a Institutului de Chimie folosind Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, iar Fe în Laboratorul de Chimie Bioanorganică, folosind procedurile standarde de analiză.

*Spectrul IR* a compușilor a fost măsurat la spectrofotometrul Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR în regiunea 250-4000cm<sup>-1</sup>.

*Spectrul Mossbauer* a complecșilor la temperatura camerei (RT) și 80K au fost măsurate utilizând echipament electrodinamic. Ca sursă s-a utilizat <sup>57</sup>Co în Cr-matricea. Pentru calibrare s-a utilizat nitroprusiatul de sodiu Na<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>5</sub>(NO)]·2H<sub>2</sub>O.

#### **Rezultatele obținute și discuții**

Conform unui procedeu original a fost sintetizat compusul coordinativ de tip  $\mu_3$ -oxo-trinuclear ai Fe(III) cu acidul  $\alpha$ -furancarboxilic cu compoziția chimică: [Fe<sub>3</sub>O( $\alpha$ -fur)<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>3</sub>]Cl·2CH<sub>3</sub>OH, unde  $\alpha$ -fur  $\equiv$  acidul  $\alpha$ -furancarboxilic. În 25 ml alcool metilic au fost dizolvate 0,54g (2 mmol) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O și 0,63g (1 mmol) Cu<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>OCOO)<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O. Soluția de culoare brună a fost filtrată și lăsată la temperatura camerei. După o zi, precipitatul cristalin portocaliu sub formă de ace, a fost filtrat, spălat cu metanol și uscat la aer. Randament: 60%. Calc. Pentru C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>22</sub>ClFe<sub>3</sub>: C, 40.38; H, 3.08; Fe, 17.07%. Găsit: C, 39.18; H, 3.54; Fe, 17.33%. Compusul este solubili în DMFA, DMSO, metanol.

Compusul coordinativ a fost caracterizat prin analiză elementară la Fe, C, N, și H, spectroscopie Mossbauer, IR și difracție cu raze X.

Structura combinației a fost determinată prin metoda de difracție cu raze X pe monocristal. Din acest studiu s-a stabilit, că compusul coordinativ cristalizează în grupul de simetrie monoclinică P2<sub>1</sub>/n cu următorii parametri a celulei elementare:  $a = 9.663$ ,  $b = 15.624$ ,  $c = 19.082$  Å,  $\beta = 92.54^\circ$  și prezintă o structură tipică  $\mu_3$ -oxotrinucleară în care cei trei ioni de fier sunt situați în vârfurile unui triunghi isoscel cu un atom de oxigen tridentat în centru. Fiecare din atomii de metal coordonează cu câte doi atomi de oxigen ai grupelor carboxilice, oxigenul din centru și molecule de metanol ca liganzi axiali.

Studiul IR în stare solidă a complexului analizat confirmă formarea unui compus nou și arată prezența grupelor carboxilice, alcoolului metilic și fragmentului {Fe<sub>3</sub>O}. Principalele benzi de absorbție în spectrul IR al compusului sunt (cm<sup>-1</sup>): 3593, 3131, 1596, 1579, 1563, 1470, 1416, 1372, 1230, 1204, 1139, 1077, 1015, 934, 884, 855, 800, 766, 600. Frecvențe caracteristice pentru grupele alcoolului metilic apar la 3593 cm<sup>-1</sup> și 1372 cm<sup>-1</sup>. Frecvențe caracteristice pentru liganzii carboxilici sunt  $\nu_s(\text{COO})$  și  $\nu_{as}(\text{COO})$  ale oscilațiilor de valență ale grupelor COO<sup>-</sup>. Ele se caracterizează prin prezența a două benzi de absorbție intensive la 1596 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{as}(\text{COO})$ ) și 1416 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_s(\text{COO})$ ). Diferența în numărul de undă al benzilor de absorbție  $\nu_s$  și  $\nu_{as}$  indică modul de coordonare – punte bidentată. Benzile analitice pentru inelul furanic sunt 1015 cm<sup>-1</sup>, 884 cm<sup>-1</sup>, 766 cm<sup>-1</sup>. Prezența frecvenței caracteristice la 1470 cm<sup>-1</sup> semnalează că oxigenul din inelul furanic nu participă la coordonare. Pentru identificarea oscilațiilor de valență a fragmentului {Fe<sub>3</sub>O} a fost efectuat studiul în intervalul de 800-600 cm<sup>-1</sup>. Banda medie intensă la 600 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{as}(\text{Fe}_3\text{O})$ ) este caracteristică pentru clusterul  $\mu$ -oxo trinuclear [17].

Spectrele Mössbauer pentru compusul dat prezintă un dublet atât la temperatura camerei cât și la 80K. Valorile deplasării de isomer ( $\delta_{Na+}$ ) = 0.68mm/sec (300K), 0.77 mm/sec (80K) și despicării de cuadropol ( $\Delta E_Q$ ) = 0.51mm/sec (300K), 0.54mm/sec (80K) calculate din spectrele Mössbauer, indică prezența fierului în stare de oxidare (+3) spin înalt (5/2) cu o înconjurare destul de simetrică și sunt în bună corcondanță cu datele din literatură [19].

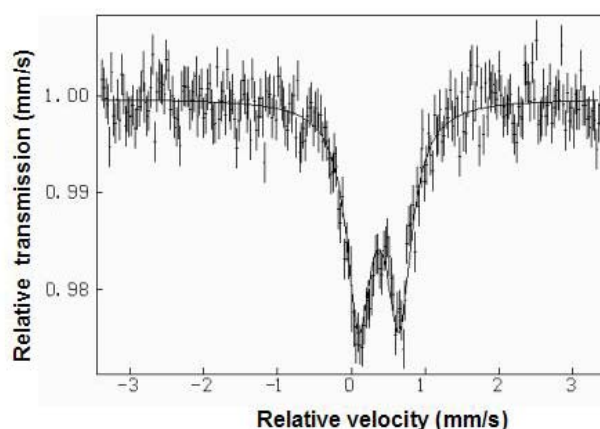


Fig 1. Forma spectrului Mossbauer a compusului  $[\text{Fe}_3\text{O}(\alpha\text{-fur})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$  la temperatura 80K.

Din datele literaturii de specialitate [9, 13, 16] referitoare la rolul excepțional al compușilor coordinativi ai fierului în procesele metabolice biosintetice ale *Spirulinei*, urmează că reprezentanții clasei de  $\mu_3$ -oxotrinucleari conținând acizii carboxilici în calitate de punte carboxilat manifestă un efect pozitiv asupra compoziției biochimice și acumulării fierului în biomasa speciei respective. Reieșind din această concluzie în perspectivă prezintă un interes deosebit inițierea unui studiu detaliat al influenței compusului coordinativ cercetat asupra componenței biochimice a *Spirulinei*.

### Concluzii

A fost sintetizată o combinație complexă a Fe(III) cu acidul  $\alpha$ -furancarboxilic cu compoziția chimică  $[\text{Fe}_3\text{O}(\alpha\text{-fur})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}\cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ . Compusul a fost studiat prin analiză elementară, spectroscopie IR, Mössbauer și difracție cu raze X pe monocristal. Compusul coordinativ cristalizează în grupul de singonie monoclinică  $P2_1/n$  și prezintă o structură tipică  $\mu_3$ -oxo-trinucleară în care cei trei ioni de fier sunt situați în vârfurile unui triunghi isoscel cu un atom de oxigen tridentat în centru. Valorile deplasării de izomer și despicării de cuadropol calculate din spectrele Mössbauer, indică prezența fierului în stare de oxidare (+3) spin înalt (5/2) cu o înconjurare destul de simetrică.

### Mulțumiri

Autorul aduce sincere mulțumiri D-lui Constantin Turtă, doctor habilitat în chimie, membru-corespondent al AȘRM, profesor universitar, pentru discuții și ajutor, și Dr. Helene Stoeckli-Evans pentru studiul cu raze X pe monocristal. Lucrarea a fost efectuată cu susținerea financiară a Fundației WSF.

### Referințe Bibliografice

- [1] Amato P., Morales J.A., Yen S.C. S. Effects of chromium picolinate supplementation on insulin sensitivity, serum lipids, and body composition in healthy, nonobese, older and women. *The Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences*, (2000), V. 55, p. 260-263.
- [2] F. Armarego and D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 4th ed., (1996).
- [3] Chamorro G., Salazar M., Araujo KG, dos santos CP., Ceballos G., Castillo LF. Update on the pharmacology of *Spirulina* (*Arthrospira*), an unconventional food. *Arch. Latinoam. Nutr.*, (2002), Sep.V. 52, No3, p. 232-240.

- [4] Dillon JC. Prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in tropical areas. *Med. Trop.*, (2000), V.60, No1, p. 83-91.
- [5] Dudnicenco T. Directed synthesis of carotenoids by green microalga *Haematococcus pluvialis*. Abstracts of 4th European Workshop Biotechnology of Microalgae, may 29 and 30, (2000).
- [6] Hay G., Sandstad B., Whitelaw A., Borch-Johnsen B. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months. *Acta Paediatr.*, (2004), V.93, No.5, p. 592-598.
- [7] Ekmekci OB, Donma O., Sardogan E., Yildirim N., Uysal O., Demirel H., Demir T. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. *Biochemistry*, (2004), V. 69, No. 4, p.462-467.
- [8] Gudumac V., Baciuc E., Răvneac V. Beneficial effect of zinc administration on collagen degradation during recovery from experimental hepatic fibrosis. Abstracts and programme of the 4th International Symposium „Metal Elements in Environment, Medicine and Biology”. Nov. 6-8, Timisoara, România, (2000), p.2.
- [9] S. Melnic, Ch. Simmons, L. Zosim, T. Chiriac, V. Bulimaga, V. Rudic, D. Prodius, H. Stoeckli-Evans, S. Shova, C. Turta, Biotechnological application of new homo and heteronuclear iron(III) furoates for cultivation of iron-enriched spirulina., (in press).
- [10] Queiroz Sde S., Torres MA. Iron deficiency anemia in children. *J. Pediatr. (Rio J)*, (2000), V. 76 suppl. 3.- S 298-304.
- [11] Rasul I., Kandel GP An approach to iron deficiency anemia. *Can. J. Gastroenterol*, (2001), V. 15, No. 11, p. 739-747.
- [12] Rudic V. Spirulina biotechnology: new investigation in production facilities and products. Abstracts of the 4<sup>th</sup> International Biotechnology of Microalgae. May 29 and 30, Bergholz-Rehbrücke, Germany, (2000).
- [13] Rudic V., Turtă C, Gudumac V., Bulimaga V., Chiriac T., Ghelbet V., Mereacre V., Lazarescu A., Zosim L. Nanotehnologii de sinteză a compușilor coordinativi noi ai Fe(III) și biotehnologii de obținere a produselor farmaceutice antianemice. Expoziție internațională specializată INFOINVENT-2004, noiembrie 10-13, Chișinău (2004), (C25), p.57. (diplomă medalie de argint).
- [14] Schaison G., Cramer P., Tobelem G. Iron deficiency anemia. *Hematologist's viewpoint // Sem. Hop.*, (1982), V. 58, No. 43, p.2547-2550.
- [15] Samuelson R., Mani UV., Iyer UM., Nayak US. Hypocholesterolemic effect of spirulina in patients with hyperlipidemic nephrotic syndrome. *J. Med Food.*, (2002), V.5, No.2, p. 91-96.
- [16] Turtă C., Rudic V., Lazarescu A., Bulimaga V., Zosim L., Chiriac T., The 7th International Symposium on “Metal Elements In Environment, Medicine and Biology”, Timisoara - Romania, 7, (2006), p. 333-338.
- [17] Якубов Я. М., Семенова Г. Л., Жемчужникова Т.А. ИК Спектроскопическое изучение трехядерных координационных соединений хрома (III) и железа (III). *Ж. Неорг. Химии*, (1985), Т.30, № 2, С. 1460.
- [18] Рудик В.Ф., Чепой Л.Е Биохимический состав *Porphyridium cruentum CNM-AR-01* в условиях культуры. *Альгология*. (2001), Т.11, №1, С.52-56.
- [19] Turta C.I., Spataru F.A., Lazarescu A.G., Simonov Yu., Dvorkin A.A., Lipkowski Ia.: The spectroscopic analysis of the trinuclear iron(III) compound with glycine amino acid, *J.Inorg.Biochem.*, (1995), 59 (2-3), p.341.