

ESTUDO ESTRUTURAL E VIBRACIONAL DO COMPLEXO DE FERRO(III) COM 1,10-FENANTROLINA PARA APLICAÇÃO ONCOLÓGICA

Jad Lorena Feitosa Simplicio¹, Ian Felipe Sousa Reis², João Gomes de Oliveira Neto² e Adenilson Oliveira dos Santos³

1. Estudante de IC - Graduanda em Engenharia de Alimentos - UFMA

2. Estudantes, Pesquisadores de Mestrado e Doutorado - UFMA

3. Orientador/Professor - UFMA

Resumo

A busca por novos metalofármacos à base de metais de transição estão em constante desenvolvimento. O objetivo deste trabalho é sintetizar cristais complexado com nitrato de Fe(III), estudar suas propriedades estruturais, vibracionais e térmicas tendo em vista sua aplicação na terapia oncológica. O cristal foi sintetizado pela técnica de evaporação lenta do solvente em temperatura ambiente, caracterizado por DRX em função da temperatura espectroscopia raman e TG/DTA. O DRX com o refinamento Rietveld mostrou que o material cristaliza-se com quatro moléculas por célula unitária no grupo espacial $C2/c$. Através da espectroscopia Raman foi indentificado que os modos referentes à ligação do Fe(III) à 1,10-fenantrolina confirmando a complexação do material. O TG/DTA e a DRX em função da temperatura mostraram que o cristal tem estabilidade até 47°C e pode ser usado para aplicação abaixo dessa temperatura.

Palavras-chave: Cristais; 1,10-fenantrolina; Difração de raios X;

Apoio financeiro: Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Introdução

A importância de compostos metálicos na medicina é indiscutível, como pode ser julgado pelo uso de, compostos de platina no tratamento do câncer [1]. A platina ficou amplamente conhecida na clínica médica, a partir da década de 1960, pela descoberta da alta citotoxicidade da cisplatina, perante à células antitumorais. Entretanto, apesar da sua potencialidade no tratamento de vários tipos de carcinomas sólidos, a cisplatina e seus derivados apresentam limitações vinculadas à resistência intrínseca e adquirida pelos tumores, além de causar efeitos colaterais. Dessa forma, novos metalofármacos à base de metais não-platina estão sendo sintetizados, a fim de contornar essa problemática, como é o caso de novos complexos de Fe(III) [2].

Os complexos de ferro são estudados pelo fato de desenvolverem mecanismos de combate ao câncer relacionados às suas características intrínsecas como: atividade redox, além de outros mecanismos. É importante ressaltar que, as células cancerígenas têm maior necessidade de Fe do que células normais, dessa forma, a alteração do metabolismo desse metal nas células doentes é outra forma de diminuir o crescimento de tumores. Isso se dá ao fato de que as células tumorais têm maior número de receptores transferrina em sua superfície celular. Além disso, a enzima ribonucleotídeo redutase é regulada pelas células cancerígenas, facilitando a produção de desoxirribonucleotídeos para replicação do DNA e subsequente divisão celular. Portanto, a depleção do Fe nas células cancerígenas pode ser efetivada por meio da implementação de quelantes de Fe que impede essas células precursoras de DNA necessários para replicação se tornando um mecanismo de combate ao câncer [3].

A 1,10-fenantrolina, composto orgânico heterocíclico, tem sido bastante utilizada no desenvolvimento de metalofármacos, principalmente por sua capacidade de empilhar-se às nucleobases do DNA, que é o alvo principal na quimioterapia de tumores além da sua baixa atividade antibacteriana contra o sistema intestinal, [4-5]. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar cristais de 1,10-fenantrolina complexado com nitrato de Fe(III) e estudar suas propriedades estruturais, vibracionais e térmicas tendo em vista sua aplicação na terapia oncológica.

Metodologia

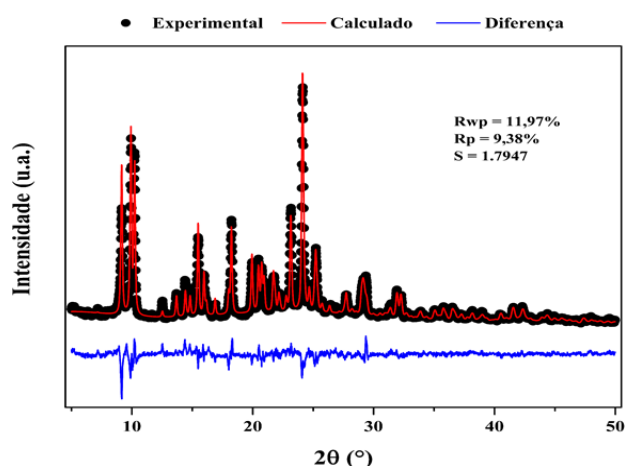
O cristal de tris(1,10-fenantrolina)ferro(III) trinitrato monohidratado (tris-FenFe(III)) foi sintetizado pelo método de evaporação lenta do solvente. Inicialmente, pesou-se as massas de 1,10-fenantrolina (0,5 mmol), nitrato de ferro (III) monohidratado (0,5 mmol), ácido malônico (0,5 mmol) e hidróxido de sódio (0,5 mmol) para produção de uma solução saturada. A 1,10-fenantrolina foi solubilizada juntamente com o hidróxido de sódio em 20 mL de etanol sob agitação constante, após 30 minutos, foi adicionada lentamente em uma solução aquosa (5 mL) de ácido malônico e nitrato de ferro (III), na qual permaneceu sob agitação constante por 3 horas. Em seguida, a solução foi filtrada através de um papel filtro com poros de 25 µm em um béquer de 50 mL e, por fim, coberto com filme de PVC, onde foram feitos alguns orifícios e armazenado em uma sala de crescimento de cristais com temperatura de 25°C, a fim de auxiliar a evaporação lenta do solvente, até a formação dos cristais.

Os cristais obtidos foram pulverizados e peneirados, em seguida, submetidos à análises de difração

de raio X (DRX) em um difratômetro *Empyrean* da *PANalytical*, usando radiação $\text{Cu K}\alpha$ com comprimento de onda $\lambda=1,5406 \text{ \AA}$, com as seguintes condições experimentais: varredura angular (2θ de 5° a 45° , passo angular de 3° e tempo por passo de 50 segundos. As medidas de DRX em função da temperatura foram realizadas em uma câmara de temperatura *Anton-Paar* modelo *TTK 450* acoplada ao difratômetro, para um intervalo de temperatura entre 26 e 200°C . Após as análises de DRX, o refinamento de estruturas cristalinas, utilizando o método de Rietveld, foi empregado nos padrões de DRX obtidos. O cristal também foi caracterizado por espectroscopia Raman entre a região espectral de 80 a 1600 cm^{-1} , em um espectrômetro *triplo Jobin-Yvon T64000* com detector *CCD* resfriado a ar, utilizando laser de estado sólido com $\lambda = 532 \text{ nm}$ e potência de 50 mW . A técnica de Raman foi aplicada com o propósito de obter informações sobre a composição do cristal a partir dos modos vibracionais existentes.

Resultados e Discussão

O Cristal foi obtido em aproximadamente 28 dias com coloração marrom em formato de prisma. Por meio das análises dos dados de difração de raio X em conjunto com o refinamento de Rietveld, mostrado na Figura 1, verificou-se que a amostra cristalizou-se na estrutura monoclinico, com grupo espacial $C2/c$, contendo quatro moléculas por célula unitária ($Z=4$). A Figura 1b) mostra os parâmetros de rede obtidos a partir do refinamento de estruturas e comparado aos dados da literatura, os quais apresentam pouca diferença. Os valores obtidos, se mostram confiáveis uma vez que os parâmetros de confiança apresentaram valores iguais a $R_{wp}=11,97\%$, $R_p=9,38\%$ e $S=1,7947$ satisfatórios, segundo a literatura.



Tris(1,10-fenantrolina)ferro(III) trinitrato monohidratado		
	Valores experimentais	Valores da Literatura [6]
Sistema cristalino	Monoclinico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)	Monoclinico ($\alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$)
Parâmetros de rede	a = 10,758 (8) Å b = 24,550 (13) Å c = 13,259 (5) Å	a = 10,769 (8) Å b = 24,58 (2) Å c = 13,274 (12) Å
Ângulo	$\beta = 10,022^\circ$	$\beta = 103,00 (3)^\circ$
Volume	$V = 3412,086 \text{ \AA}^3$	$V = 3423 (5) \text{ \AA}^3$

Figura 1: a) Padrão de difração de raios X, refinado pelo método Rietveld. b) Dados Cristalográficos.

A partir das análises de espectroscopia Raman como mostra na Figura 2, definiu-se a região com número de onda até 250 cm^{-1} referente aos modos de rede do cristal, em que o átomo de Fe^{3+} contribui para a deformação do anel piridínico, onde o modo centralizado em 152 cm^{-1} atribui-se à deformação simétrica das ligações de Fe^{3+} e 1,10-fenantrolina [8]. Na região de 100 a 450 cm^{-1} é verificada formação do complexo pelo aparecimento das bandas em 296 , 315 e 435 cm^{-1} referentes aos modos vibracionais de estiramento assimétrico $\nu_a(\text{Fe-N})$ e simétrico $\nu_s(\text{Fe-N})$ da ligação metal-ligante [8, 9]. As bandas localizadas em 496 e 562 cm^{-1} fazem menção aos modos de deformação angular fora do plano e no plano $\delta_{\text{out}}(\text{C-C-N})$ [11]. As intensidades das bandas próximo a 725 e 878 cm^{-1} atribuem-se às vibrações de deformação no plano do anel heterocíclico pertencente a molécula de 1,10 fenantrolina. A banda em 739 e 1146 cm^{-1} fazem referencia aos modos vibracionais de torção e deformação da ligação C-H, respectivamente. O modo vibracional em 1052 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da molécula de nitrato não coordenado [10]. O modo vibracional próximo de 1208 cm^{-1} foi atribuído à combinação de movimentos do tipo $\nu(\text{C-C})$ e $\delta(\text{C-H})$. A banda em torno de 1297 cm^{-1} foi associada as vibrações do estiramento das ligações C-N, $\nu(\text{C-N})$ [11]. As bandas em 1453 e 1631 cm^{-1} estão relacionadas ao stretching da ligação C-N e as bandas centradas a 1512 a 1577 cm^{-1} referem-se ao stretching da ligação C-C e bending da ligação C-N [11].

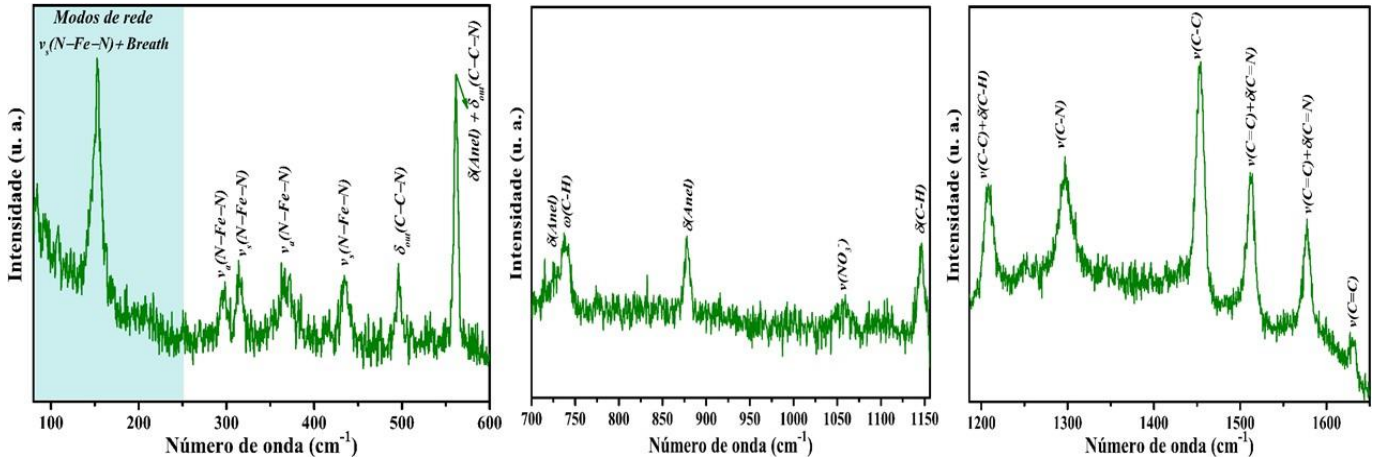


Figura 2: Espectro Ramam do Cristal Tris-FenFe(III).

Na Figura 3a, na primeira região, de acordo com o comportamento na curva TGA, observar-se dois eventos entre 24°C e 150°C. O primeiro evento envolvido entre 40 °C e 77,2°C, mostra uma perda de massa de aproximadamente de 1,22%, com 0,052 mg atribuída a uma desidratação e associada ao pico endotérmico da curva DTA em 46°C, confirmando a saída de água do cristal. O segundo evento compreendido entre 85°C e 131°C, corresponde à perda de 5,532% de massa inicial, cerca de 0,236 mg. Atribuindo esse decréscimo à saída do íon nitrato (NO_3^-). Na curva DTA, há uma formação do pico endotérmico, em 105°C, confirmando a possível saída do íon NO_3^- do complexo cristalino.

A Figura 3b mostra os padrões de difração de raios X entre o intervalo de temperatura de 26°C a 200°C. Pela análise dos difratogramas, percebeu-se mudanças nos difratogramas, que remetem alterações estruturais do cristal quando submetido ao aumento de temperatura. Analisando os padrões de difração de raio X percebeu-se que o pico em $2\theta = 18,24^\circ$ sofre deslocamento para maiores ângulos até 50 °C e retorna para menores ângulos acima dessa temperatura. O pico em $2\theta = 24^\circ$ sofre apenas deslocamento para maior angulação, exibindo apenas contração em seus eixos. Os picos em $2\theta = 29,1^\circ$ e $29,3^\circ$ modificam seus perfis e sofrem contração de 26°C até 125°C, visualizados pelo deslocamento para maiores ângulos, além disso, sofrem dilatação acima de 125°C quando se deslocam para menores ângulos. Acima da temperatura 145°C é possível observar um alargamento dos picos, atribuído à armofização da amostra.

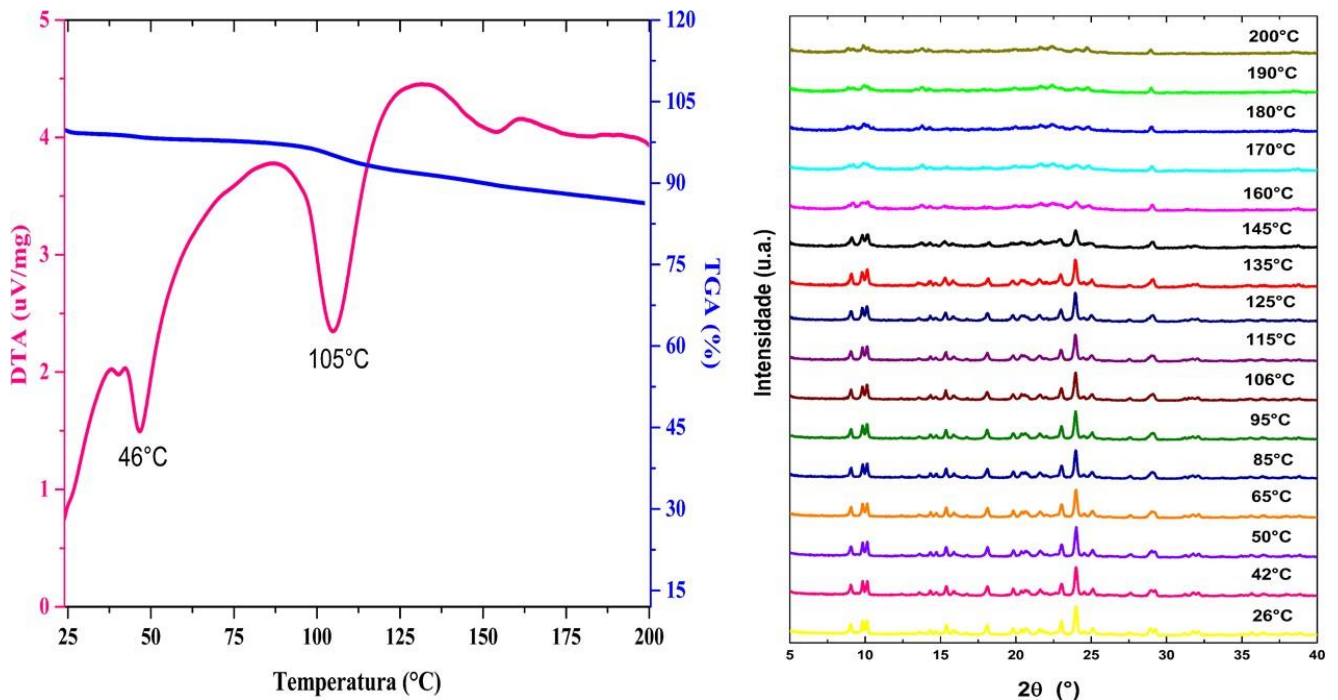


Figura 3: TG/DTA (a) e Padrões de DRX em função da temperatura (b) do cristal Tris-FenFe(III).

As análises feitas dos difratogramas comparados com os da literatura, observa-se que, o cristal tem uma boa estabilidade em um intervalo de temperatura promissor, e estes valores são bastante bem sucedidos à análises medicamentosa a base desse sistema cristalino, onde o complexo (Fe^{3+}) tem características exigidas em fármacos e terapia ocologica.

Conclusões

O cristal de 1,10-fenantrolina complexado com ferro(III) de trinitrato monohidratado foi obtido com sucesso pela técnica de evaporação lenta do solvente. Pelas análises de DRX à temperatura ambiente em conjunto com o refinado de Rietveld comprovou a cristalização do material no sistema monoclinico com grupo espacial $C2/c$ com quatro moléculas por célula unitária. Através da espectroscopia Raman foi indentificado os modos referentes à ligação do Fe(III) à 1,10-fenantrolina confirmando a complexação do metal. As medidas de TG/DTA e DRX em função da temperatura mostrou que o material tem estabilidade até 47°C. Consequentemente, com a aplicação das técnicas para analisar a qualidade do cristal, constata-se que os dados foram satisfatórios com características impostas na aplicação oncológica.

Referências bibliográficas

- [1]. TIEKINK, E.R.T; **Antimony and bismuth compounds in oncology**; Revista Oncology Hematology; Department of Chemistry, National University of Singapore; Dezembro 2001.
- [2]. FONTES, S.A.P; ALMEIDA, S.G; **Compostos de Platina em Quimioterapia do Câncer**; Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas – NUPEQ – Instituto de Ciências Exatas – Universidade Federal de Juiz de Fora – MG; Quimica Nova; Novembro 1997.
- [3]. KALINOWSKI, D.S and RICHARDSON, D.R; **Evolution of Iron Chelators for the Treatment of Iron Overload Disease and Cancer**; Pharmacological Reviews; Vol. 57; 2005.
- [4]. SCHILT, Alfred A. **Analytical applications of 1, 10-phenanthroline and related compounds: international series of monographs in analytical chemistry**. Elsevier, 2013.
- [5]. SOUZA, Jorge Willian Moreira de. **Avaliação da intercalação em DNA e do potencial radiosensibilizador dos fármacos azul de metileno e 1, 10-fenantrolina em linhagem tumoral de mama (MCF-7)**. 2015.
- [6]. ODOKO, M. and OKABE, N. **Tris (1,10 – phenanthroline – k^2N,N') iron (III) trinitrate monohydrate**; International Union of Crystallography Printed in Great Britain – all rights reserved; 2004.
- [7]. BARRA, A.C.C; AMARAL, T.C e IZUMI, C.M.S; **EFEITOS DA TEMPERATURA NOS ESPECTROS RAMAN DOS POLÍMEROS CONDUTORES PEDOT E MEH-PPV**; Quim. Nova, vol.42, No.9, 1, p.1098 – 1103, 2019.
- [8]. RONAYNE, Kate L., Hauke PAULSEN, Andreas HÖFER, Andrew C. DENNIS, Juliusz A. WOLNY, Aleksandr I. CHUMAKOV, Volker SCHÜNEMANN, Heiner WINKLER, Hartmut SPIERING, Azzedine BOUSSEKSOU, Philipp GÜTLICH, Alfred X. TRAUTWEIN a John J. MCGARVEY. **Vibrational spectrum of the spin crossover complex [Fe(phen) 2(NCS)2] studied by IR and Raman spectroscopy, nuclear inelastic scattering and DFT calculations**. *Physical Chemistry Chemical Physics* [online]. 2006, **8**(40), 4685–4693. ISSN 14639076. Dostupné z: doi:10.1039/b610634j.
- [9]. SUFFREN, Yan, Frédéric Guillaume ROLLET, Olivier LEVASSEUR-GRENON a Christian REBER. **Ligand-centered vibrational modes as a probe of molecular and electronic structure: Raman spectroscopy of cis-Fe(1,10-phenanthroline)2(NCS) 2 and trans-Fe(pyridine)4(NCS)2 at variable temperature and pressure**. *Polyhedron* [online]. 2013, **52**, 1081–1089. ISSN 02775387. Dostupné z: doi:10.1016/j.poly.2012.06.070.
- [10]. PLOWMAN, Jeffrey E., Thomas M. LOEHR, Cynthia K. SCHAUER a Oren P. ANDERSON. **Crystal and Molecular Structure of the (μ -oxo)bis[aquobis(phenanthroline)iron(III)] Complex, a Raman Spectroscopic Model for the Binuclear Iron Site in Hemerythrin and Ribonucleotide Reductase**. *Inorganic Chemistry* [online]. 1984, **23**(22), 3553–3559. ISSN 1520510x. Dostupné z: doi:10.1021/ic00190a024.
- [11]. BREHM, G, M REIHER a S SCHNEIDER. **Estimation of the Vibrational Contribution to the Entropy Change Associated with the Low- to High-Spin Transition in Fe(phen)2(NCS)2 Complexes: Results Obtained by IR and Raman Spectroscopy and DFT Calculations**. *J. Phys. Chem. A* [online]. 2002, **50**(106), 12024–12034. Dostupné z: doi:10.1021/jp026586o.