NOI AGENȚI ANTICANCER ŞI ANTIMICROBIENI ÎN BAZĂ DE N-(DIMETILFENIL)TIOSEMICARBAZONE ŞI COMPUŞI COORDINATIVI

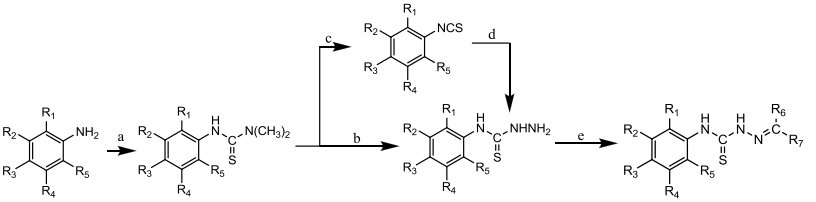
Artur SARGUN, Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

The directed synthesis of 32 organic ligands (thiosemicarbazones) and their 77 coordination compounds have been carried out in order to obtain novel antitumor and antibacterial drugs with improved clinical effectiveness, broadened spectrum of activity, and with reduced general toxicity.

Derivații tiosemicarbazidei găsesc o răspândire largă în medicină la tratarea diferitelor maladii, printre care cancerul, convulsiile, virusurile herpetice, malaria, toxoplasmoza şi alte stări patologice provocate de agenții patogeni din regnurile Monera, Protista şi Fungi [1]. De asemenea, în literatura de specialitate, sunt prezentate rezultatele unor cercetări asupra activității biologice a unor tiosemicarbazone împotriva tuberculozei asociate virusului HIV.

În scopul completării datelor referitoare la agenții cu o potențială activitate biologică performantă, clarificării rolului metalului şi liganzilor la formarea poliedrelor de coordinare, au fost sintetizate 32 tiosemicarbazone ale *N*(4)-(dimetilfenil)tiosemicarbazidei cu 2-formilpiridina, 3-formilpiridina, 4-formilpiridina, 2-acetilpiridina, 2-benzoilpiridina, 2-formiltiofenul, 3-formiltiofenul, 2-formilchinolina, 2-hidroxibenzaldehida, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehida, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida, 2,4-dihidroxibenzaldehida şi 2-benziloxibenzaldehida, precum şi 77 combinații coordinative ale Cu(II), Ni(II), Co(III), Zn(II) şi Vo(II) cu unele din tiosemicarbazonele sintetizate.

Sinteza liganzilor organici a fost efectuată aplicând principiile şi metodele sintezei organice fine, şi a fost realizată în conformitate cu următoarea schemă generalizată:



Schema. Sinteza tiosemicarbazonelor

(a) disulfură de tetrametiltiuram (DTMT), benzen, 83°C, randament 93-98%; (b) hidrat de hidrazină, benzen, 85°C, randament 90-95%; (c) HCl-H_2O (1:1), toluen, 112°C, randament 82%; (d) hidrat de hidrazină, eter dietilic, etanol, 30°C, randament 84%; (e) compus carbonilic, etanol, acid acetic, 75°C, randament 85-98%.

În scopul determinării compoziției şi structurii atât a liganzilor, cât şi a combinațiilor coordinative sintetizate, au fost utilizate analiza elementală, cercetările magnetochimice, măsurarea conductibilității electrice molare, spectroscopia ^1H, ^{13}C RMN şi IR, precum şi difracția de raze X în monocristale.

Prin difracție de raze X au fost determinate structurile moleculare ale unei tiourei, două tiosemicarbazide şi opt tiosemicarbazone. În toate cazurile, compuşii analizați se află în formă tiocetonă, valorile lungimilor de legătură carbon-sulf şi carbon-azot (2) fiind apropiate de valorile teoretice pentru legătura dublă şi simplă, corespunzător (Fig.1):

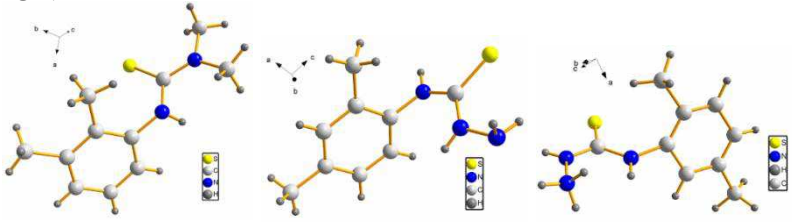


Fig. 1. Structura moleculară a *N*-(2,3-dimetilfenil)tioureei (stânga), *N*-(2,4-dimetilfenil) tiosemicarbazidei (mijloc) şi *N*-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazidei (dreapta)

În cazul complexului nichelului(II) cu *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (Fig.2), geometria de coordinare a ionului de Ni^{2+} este plan-tetragonală, tiosemicarbazona fiind ligand tridentat deprotonat, care prin coordinare formează două metalocicluri pentaatomice. Setul de atomi donori este constituit din azotul piridinic,

azotul azometinic şi sulful tioenolic deprotonat, iar a patra poziție de coordinare este ocupată de un ion clorură:

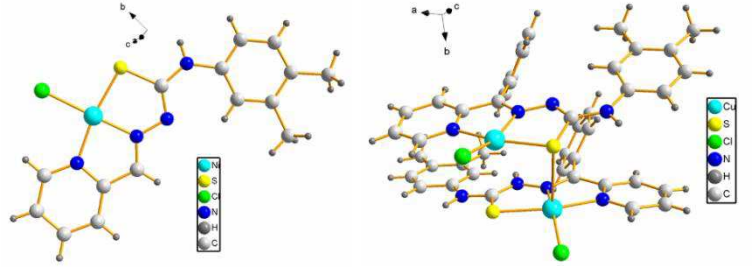


Fig. 2. Structura moleculară a complecşilor NiL^aCl (stânga) şi $\{CuL^bCl\}_2$ (dreapta), unde HL^a = *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-formilpiridinei şi HL^b = *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei

Poliedrul de coordinare al cuprului(II) coordinat cu *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei prezintă o piramidă tetragonală. La baza piramidei sunt trei atomi donați de tiosemicarbazonă: azotul piridinic, azotul azometinic şi sulful tioenolic deprotonat, şi un ion clorură. Poziția apicală a piramidei tetragonale este ocupată de atomul de sulf deprotonat al ionului complex adiacent, astfel realizându-se punți între fragmentele simetrice adiacente.

A fost studiată activitatea antimicrobiană *in vitro* a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) în baza tiosemicarbazonelor 2-formilpiridinei (Tab.):

Tabel

Concentrațiile minime de inhibare şi bactericide a unor compuşi sintetizați, μg/ml

Nr. d/o	Microorganisme gram-pozitive				Microorganisme gram-negative					
	Staphylococcus aureus, ATCC 25923		*Bacillus cereus*, ГИСК 8035		*Escherichia coli*, ATCC 25922		*Shigella sonnei*		*Salmonella abony*, ГИСК 03/03	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Substanțe inițiale[a]	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
CuL^1NO_3	0.009	0.009	0.018	0.018	9.37	37.5	0.009	0.009	9.35	9.37
CuL^2Cl	0.018	0.018	0.009	0.03	9.37	18.75	0.018	0.018	9.37	9.37
CuL^2NO_3	0.018	0.018	0.03	0.03	37.5	75	0.07	0.029	37.5	75
CuL^3Cl	0.009	0.018	0.009	0.018	9.37	37.5	0.07	0.07	9.37	9.37
CuL^3NO_3	0.58	2.34	0.58	1.17	37.5	75	0.58	0.58	37.5	75
CuL^4NO_3	0.009	0.03	0.009	0.018	37.5	75	0.009	0.009	9.35	18.75

[a]Substanțele inițiale – hidrații clorurii şi nitratului de cupru(II), şi tiosemicarbazonele HL^{1-4} 2 formilpiridinei: **1** – *N*-(2,4-dimetilfenil)-, **2** – *N*-(2,5-dimetilfenil), **3** – *N*-(2,6-dimetilfenil)- şi **4** *N*-(3,4-dimetilfenil) tiosemicarbazone

Conform rezultatelor obținute, sărurile de cupru(II) inițiale, precum şi tiosemicarbazonele nu prezintă activitate față de microorganismele indicate, în timp ce complecşii lor manifestă activitate selectivă bacteriostatică şi bactericidă în diapazonul concentrațiilor 0.009-2.34 μg/ml (microorganisme gram-pozitive) şi 0.009-75.0 μg/ml (microorganisme gram-negative). După cum au arătat cercetările, principala influență asupra concentrației minime de inhibare (CMI) şi concentrației minime bactericide (CMB) o exercită natura acidoligandului şi poziția substituenților (R) în azometine. Pentru complecşi cu compoziție analogică, activitatea antimicrobiană scade în seriile $Cl^- > NO_3^-$ şi $HL^1 \geq HL^4 > HL^2 > HL^3$. Mai mult ca atât, valorile apropiate pentru CMI şi CMB, în cazul unor complecşi, indică asupra caracterului bactericid de acțiune al acestora.

Referințe:

1. САМУСЬ, Н., ЧУМАКОВ, Ю., ЦАПКОВ, В., БОЧЕЛЛИ, Г., СИМОНОВ, Ю., ГУЛЯ, А. Координационные соединения кобальта, никеля, меди и цинка с бензоилгидразоном и тиосемикарбазоном 2-бром-3-фенилпропеналя. В: *Журнал общей химии*. 2009, т. 79, вып. 3, с. 439-444.