SINTEZA ȘI ANALIZA *N*-CICLOHEXIL-2-[DI(PIRIDIN-2-IL) METILIDEN]HIDRAZIN-1-CARBOTIOAMIDEI

SYNTHESIS AND ANALYSIS *N*-CYCLOHEXYL-2-[DI(PYRIDIN-2-YL) METHYLIDENE]HYDRAZINE-1-CARBOTHIOAMIDE

Roman RUSNAC, ORCID: 0000-0002-5713-5251
Andrei CIURSIN, ORCID: 0000-0002-3160-4582
Aurelian GULEA, ORCID: 0000-0003-2010-7959
Universitatea de Stat din Moldova

CZU: 547.497

e-mail: roman.rusnac@usm.md
e-mail: andrei.ciursin@gmail.com
e-mal: guleaaurelian@gmail.com

Tiosemicarbazonele sunt considerate un pilon de succes în chimia organică pe măsura descoperirilor, acestea manifestând un set larg de activități biologice, cum ar fi: anticancer, antimicrobian, antifugic și altele [1]. Tiosemicarbazonele care conțin un fragment piridinic manifestă un potențial ridicat de chelatare a ionilor de metalelor de tranziție, introducerea a celui de al doilea fragment heterociclic piridin-2-il duce la majorarea potențialului său biologic [2]. Tiosemicarbazonele care conțin fragmentul di(piridin-2-il)metiliden posedă lipofilitate considerabilă și sunt neutre la pH fiziologic, permițându-le să treacă bariera celulară [2].

Din cele enunțate mai sus, putem formula **scopul lucrării**: sinteza și cercetarea proprietăților fizico-chimice ale *N*-ciclohexil-2-[di(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidei (**HL**).

Obiectivele lucrării: sinteza *N*-ciclohexilhidrazincarbotioamidei (CyTSC) din amina inițială prin intermediul reactivilor ușor accesibili; determinarea condițiilor de sinteză a *N*-ciclohexil-2-[di(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidei (**HL**).

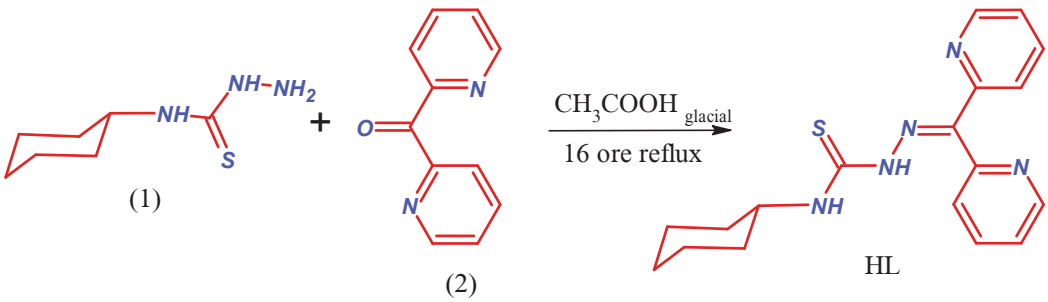


Fig. 1. Schema de sinteză a tiosemicarbazonei **HL**

Tautomeria tion-tiol al tiosemicarbazonei **HL** poate fi ușor observată în spectrele electronice de absorbție în domeniul UV-vis. În Figura 2, sunt reprezentate spectrele electronice de absorbție a soluțiilor de **HL** la diferite valori de pH. Din acestea se vede că tiosemicarbazona **HL** la pH-ul neutru are două maximuri de absorbție la 279 nm și 341 nm, care pot fi atribuite cel mai probabil tranziții n→π* sau π→π* din structura moleculei de **HL**. Datorită prezenței grupelor cromofore în structura tiosemicarbazonei **HL,** cum ar fi: C=N; C=S, C=C are loc absorbția de radiație electromagnetică în domeniul UV-vis, prezența grupei auxocromofore (NH din poziția N^4 a tiosemicarbazonei într-un pH acid sau bazic duce la modificarea lungimii de undă maxime de absorbție (și a intensității absorbției). În pH-ul acid și bazic se observă o deplasare a lungimii maxime de absorbție spre valori mai mari ce ne vorbește despre efectul batocrom prezent în structura tiosemicarbazonei **HL**. Se mai observă un efect hipocrom la pH acid și bazic care este evidențiat prin scăderea intensității maximului de absorbție. La valoarea pH-ului acid, maximul de absorbție este situat la 341 nm și 369 nm. În pH bazic maximul de absorbție pentru tiosemicarbazona **HL** este la 342 nm și 381 nm.

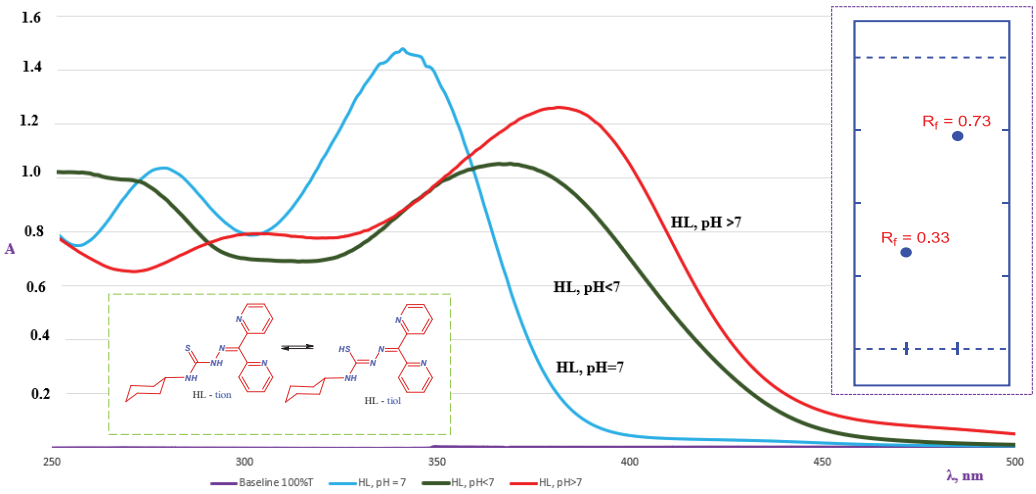


Fig. 2. Spectrele electronice de absorbție ale soluțiilor de **HL** la diferite valori de pH; la concentrația de $2 \cdot 10^{-4}$ M, în EtOH(λ_{max} = 205 nm). Analiza cromatografică în strat subțire (pe placă de silufol) a purității (unicității) tiosemicarbazonei **HL**. Absorbtivitatea molară (Ɛ, $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$) la λ_{max}: HL, pH=7 (18515); HL, pH<7 (13155); HL, pH>7 (15780). Parametrii analizei cromatografice în strat subțire pe placă de silufol: R_f=0.73 ***HL***, R_f=0.34 CyTSC; *Eluent*: toluen-etilacetat, 4:1. pH-ul acid a fost creat utilizând HCl {C=1N,(λ_{max} = 230 nm)}, iar cel bazic cu ajutorul lui NaOH {C=1N, (λ_{max} = 280 nm)}

O altă caracteristică fizică a tiosemicarbazonei **HL** este punctul de topire situat în diapazonul de 143-144 °C.

În spectrul de absorbție în domeniul IR al tiosemicarbazonei **HL** înregistrat în stare solidă conține următoarele benzi caracteristice grupelor funcționale(cm^{-1}): 628(ρ inel piridinic); 867(C=S); 1248 (C=S); 1525 (C=C, inel piridinic); 1584 (C=N, azometinic); 2849 (C-H, CH_2)sy; 2926 (C-H, CH_2)as; 3044 (C-H, piridinic) 3165; 3326 (N^4-H).

În spectrul ^{1}H-RMN la deplasarea chimică de 13.22 ppm este atribuit grupei N^2-H, care este cel mai acid *N-H* din structura tiosemicarbazonei **HL** și la 8.35 ppm pentru N^4-H din fragmentul tiosemicarbazonic. În spectrul ^{13}C-RMN la deplasarea chimică de 176.5 ppm poate fi atribuit grupei tionice, iar la 155.4 ppm pentru gruparea azometinică.

Concluzii. Pentru prima dată a fost obținută *N*-ciclohexil-2-[di(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamida (HL) prin intermediul reacției de condensare dintre *N*-ciclohexilhidrazincarbotioamidei și di(piridin-2-il)metanonă catalizată de acid acetic glacial. Studiile fizico-chimice au confirmat structura și puritatea acesteia. În soluție de DMSO-d_6 tiosemicarbazona HL se află în formă tautomerică tionică majoritară. Sinteza a astfel de tiosemicarbazone ne permite să cercetăm proprietățile sale de ligand în complexarea cu metale 3*d* și potențialul lor biologic.

Referințe:

1. FUIOR, A. et al. Synthesis, structures, and solution studies of a new class of $[Mo_2O_2S_2]$-based thiosemicarbazone coordination complexes. In: *ACS Omega*. May 2022, vol. 7, no. 19, pp. 16547-16560. DOI: 10.1021/acsomega.2c00705.
2. RICHARDSON, D. R. et al. Dipyridyl thiosemicarbazone chelators with potent and selective antitumor activity form iron complexes with redox activity. In: *J. Med. Chem.* Nov. 2006, vol. 49, no. 22, pp. 6510-6521. DOI: 10.1021/jm0606342.

Articol elaborat în cadrul Proiectului: „Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii”. Cifrul: 20.80009.5007.10.