# CHIMIE ŞI TEHNOLOGIE CHIMICĂ

## SINTEZA ŞI STUDIUL UNOR TIOSEMICARBAZONE ALE CINAMALDEHIDEI ŞI DERIVAŢILOR EI CU POTENŢIAL BIOLOGIC

***Andrei CIURSIN***

CZU: 544.142.3:547-304.6 andrei.ciursin@gmail.com

*The ever-increasing incidence of cancer and diabetes and the development of antibiotic resistance necessitate the development of new drugs. Promising candidates for this role are thiosemicarbazones. Some representatives of this class of organic substances are already used in medicine. However, their high toxicity limits their use. Also, the effectiveness of these substances strongly depends on the structure of the substituents used. In this work, thiosemicarbazones based on the natural substance cinnamaldehyde and its derivatives were synthesized. These substances were investigated using NMR, FTIR and X-ray diffraction. Pharmacokinetic properties were studied based on calculations of the parameters of the Lipinski rule and molecular-docking. Biological studies have been carried out on cyanobacteria as well as antioxidative activity.*

Lumea modernă din an în an se confruntă cu noile provocări în domeniul menținerei sănătății omului și creșterii speranței de viață. Apar noi pandemii, crește rata deceselor din cauza cancerului, mai mulți oameni se confruntă cu boli cronice, se dezvoltă rezistența la antibiotice. Aceasta determină necesitatea elaborării noilor substanțe medicametoase.

Una dintre soluții poate fi o clasă de compuși organici numită tiosemicarbazone, care manifestă un spectru larg de activități biologice, printre care anticancer și antibacteriene. Însă activitatea și toxicitatea lor se află în mare dependență de substituenții folosiți. Mare perspectivă în acest caz prezintă utilizarea substanțelor naturale, netoxice. Spre exemplu, aldehida cinamică, care a fost utilizată pentru lucrarea dată, nu este toxică și manifestă activități antifungice pronunțate. Ea se utilizează în agricultură și în industria alimentară. În baza aldehidei cinamice și a derivaților ei, conform metodelor generale de sinteză [1], au fost obținute o serie de tiosemicarbazone. Structura lor a fost confirmată cu metode moderne de cercetare, cum ar fi: FTIR, RMN și difracția razelor X pe pulbere și monocristal (Fig.1).

Substanțele sintetizate au fost evaluate ca surse cu potențial antioxidativ prin intermediul metodei de cercetare ABTS. Iar unele tiosemicarbazone au fost utilizate în calitate de supliment la creșterea cianobacteriilor *Nostoc halophilum* și *Chalotrix marchica*. Din biomasa crescută au fost obținute extractele de ficobileproteine. Compoziția lor a fost cercetată utilizând spectroscopia UV-vis. A fost stabilit că unele extracte conțin

concetrație înaltă (până la 2 ori mai mare decât în proba martor) de ficoeritrină și ficocianină. Aceste proteine sunt responsabile pentru activitățile antifungice, anticancer, antimicrobiene, antidiabetice și antioxidative, ce determină persepectiva lor de utilizare în medicină, ca surse destul de efective și puțin toxice pentru oameni.

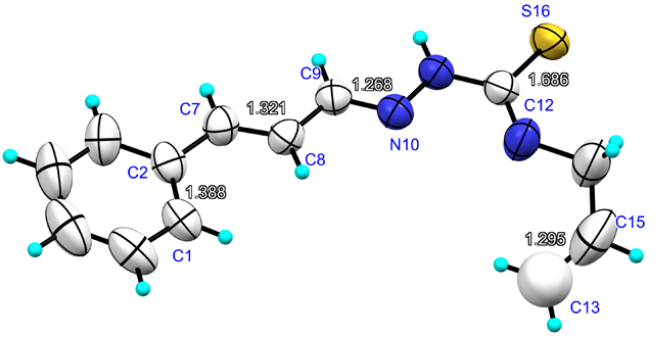
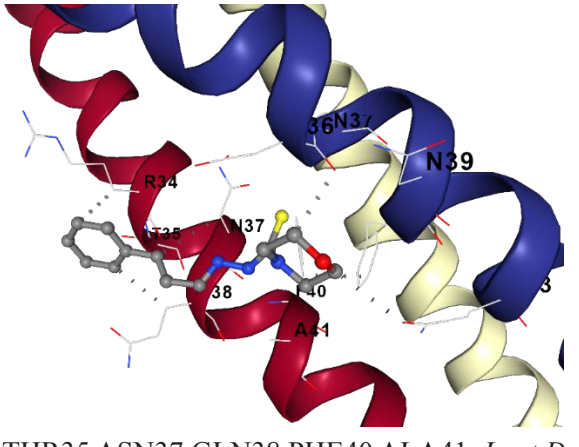



**Fig.1.** Structura moleculară a (2E)-2-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-iliden]-N-(prop-2-en-1-il)-hidrazin-1-carbotioamidă

Pentru tiosemicarbazonele sintetizate au fost prezise spectrele de activitate biologică și calculați parametrii farmacocinetici conform *regulii Lipinski,* fiind create modelele de interacțiune cu proteinele țintă (Fig.2). Toate acestea sunt necesare în procesul modern de elaborare a substanțelor biologic active. Datele obținute au aprofundat în general înțelegerea fundamentală a mecanismului de acțiune a tiosemicarbazonelor în baza aldehidei cinamice și a derivaților ei și au elucidat unele corelări cruciale prentru relația structură-activitate.




*Lanț A:* ARG34 THR35 ASN37 GLN38 PHE40 ALA41, *Lanț D:* ASP36 ASN37 ASN39 PHE40 GLN43

**Fig.2.** Interacțiunea *N*’-[(1*E*,2*E*)-3-fenilprop-2-en-1-iliden]morfolin-4-carbotiohidrazida cu Miotonin-protein kinaza

**Concluzii:**

1. Au fost sintetizate 21 de tiosemicarbazone noi, precum şi precursorii acestora. Randamentele produşilor sintetizaţi în majoritatea cazurilor se încadrează în diapazonul 75-95% şi se pot considera ca bune. Au fost efectuate analize fizico-chimice cu metode moderne de cercetare a compuşilor sintetizaţi, cum ar fi FTIR, UV-vis, RMN, difracţia cu razele X pe pulbere şi monocristal.
2. A fost efectuată analiza antioxidativă a compuşilor sintetizaţi prin metoda ABTS. Din datele obţinute s-a stabilit că unele tiosemicarbazone manifestă activitate antioxidativă de 9 ori mai bună decât a Troloxului. A fost stabili că introducerea radicalul hexil-1-il în compoziţia aldehidei cinamice în poziţia α brusc scade proprietăţile antioxidative ale tiosemicarbazonelor.
3. Pentru prima dată a fost crescută biomasa tulpinii *Nostoc halophilum* şi *Calotrix marchica* pe mediu BG11 cu ({(2*E*)-2-[(2*E*)-3-fenilprop-2-en-1-iliden]hidrazincarbotioil}amino)acetat de etil în calitate de supliment. Aceasta a arătat rezultate remarcabile pentru domeniul cultivării cianobacteriilor. Pe lângă stimularea creşterii cianobacteriilor, substanţa testată a stimulat şi sinteza *ficocianinei* şi *ficoeretrinei*.
4. Au fost calculaţi parametrii *regulii Lipinski* şi hărţile MLP şi TPSA. Aceşti parametri farmacocinetici au fost corelaţi cu predicţiile biologice efectuate şi cu analizele biologice experimentale care au contribuit la explicaţia unor activităţi biologice predominante. În general, *regula Lipinski* a permis stabilirea limitelor care sunt necesare pentru designul unor substanţe noi care tind să se regăsească în aplicaţiile farmaceutice. Astfel fiind stabilită excluderea substanţelor din seria tiosemicarbazonelor în baza aldehidei α-hexilcinamice ca compuşi cu potenţial scăzut de activitate biologică.
5. Au fost calculate proprietăţile biologice, printre care şi activitatea anticancer, şi toxicitatea acută pentru şobolani. Aceasta a permis stabilirea proteinelor-ţintă pentru studiul ulterior şi limitele aplicării substanţelor. Au fost efectuată simularea interacţiunii compuşilor sintetizaţi cu proteinele-ţinte, care este un lucru foarte important pentru farmacocinetica substanţelor farmaceutice. Modelele obţinute în ansamblu au corelat cu repartizările potenţialului molecular lipofilic şi cu valorile *regulii Lipinski*, care, de fapt, descriu comportamentul substanţelor în organismul uman, începând cu mecanismul trecerii membranei celulare, finisând cu mecanismul interacţiunii cu „*site activ*” al proteinelor.

**Referinţe:**

1. RUSNAC, R., CIURSIN, A., GULEA, A. Sinteza şi analiza *N*-ciclohexil-2-[di(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidei. În: *Materialele Conferinţei ştiinţifice naţionale cu participare internaţională. Integrare prin cercetare şi inovare: Ştiinţe ale naturii şi exacte*, 10-11 noiembrie 2022, Chişinău: CEP al USM, 2022, p.191-193. ISBN 978-9975-62-469-5

*Recomandat*
***Roman RUSNAC,** dr., lector univ.*