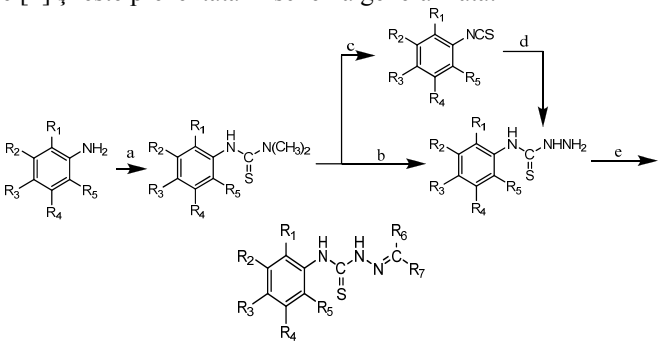
INHIBITORI DE PROLIFERARE A CELULELOR DE CANCER ÎN BAZA 4-(DIMETILFENIL)TIOSEMICARBAZONELOR ŞI A COMPUŞILOR COORDINATIVI

Artur SARGUN, Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

În scopul completării arsenalului de agenţi antitumorali cu activitate clinică îmbunătăţită, selectivitate sporită şi toxicitate generală redusă au fost sintetizate 30 de combinaţii 4-(dimetilfenil) tiosemicarbazone ale diferitelor aldehide aromatice carbo- şi heterociclice, precum şi 45 combinaţii complexe ale acestora cu Cu(II), Co(III), Ni(II) şi Zn(II) [1].

Sinteza tiosemicarbazonelor a fost realizată în conformitate cu metodele publicate [2] şi este prezentată în schema generalizată:



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) 2-formilpiridină, 3-formilpiridină, 4-formilpiridină, 2-acetilpiridină, 2-benzoilpiridină, 2-formiltiofen, 3-formiltiofen, 2-formilchinolină, 2-hidroxibenzaldehidă, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehidă, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidă, etanol, acid acetic, 75°C, randament 85-98%

Compoziţia chimică şi structura potenţialilor agenţi de inhibiţie sintetizaţi au fost stabilite cu ajutorul analizei elementale, spectroscopiei IR, ^1H şi ^{13}C RMN, difracţiei razelor X, cercetărilor magnetochimice şi de conductibilitate electrică molară a soluţiilor. Studiul experimental comparativ al activităţii anticancer *in vitro* a fost realizat în cadrul Centrului de Oncologie şi Endocrinologie Moleculară de pe lângă Universitatea Laval, Canada.

În spectrele IR ale complecşilor de cupru în baza azometinelor 2-formilpiridinei, se observă dispariţia benzilor de vibraţie ν(NH) şi ν(C=S), care în tiosemicarbazonele libere se situează între 1540-1535 şi 1125-1120 cm^{-1}, corespunzător. De asemenea, se observă apariţia benzii de absorbţie ν(C–S) în regiunea 750-740 cm^{-1}, scindarea benzii ν(C=N) în două componente şi

deplasarea ei cu 25-20 cm^{-1} în domeniul cu frecvenţă mai mică, comparativ cu tiosemicarbazonele necoordinate. În regiunea 1570-1560 cm^{-1}, este prezentă o bandă de absorbţie atribuită vibraţiilor de valenţă ale fragmentului >C=N–N=C<, fapt care indică enolizarea tiosemicarbazonelor în momentul coordinării. Astfel, se poate concluziona că tiosemicarbazonele se comportă ca liganzi tridentaţi, coordinând-se la generatorul de complex prin intermediul atomilor de azot piridinic şi azometinic, precum şi a atomului de sulf deprotonat, cu formare de două metalocicluri pentaatomice.

Fig. Structura moleculară a 4-(2,4-dimetilfenil) tiosemicarbazonei 2-formilchinolinei

Rezultatele analizei de difracţie cu raze X a monocristalelor pentru 11 compuşi organici (tiourei, tiosemicarbazide şi tiosemicarbazone) au demonstrat că în fază solidă acestea se află preponderent în formă tionică, lungimile legăturii C–S fiind apropiate de valoarea teoretică pentru legătura C=S de 1.62 Å (Fig.).

Cercetarea activităţii antiproliferative *in vitro* (HL-60, LNCaP, HepG-2 şi MCF-7) în soluţiile de concentraţie 10^{-5}-10^{-8} M a unora dintre compuşii organici şi coordinativi sintetizaţi a demonstrat că atât liganzii necoordinaţi, cât şi unii complecşi ai cuprului(II) manifestă o activitate antiproliferativă netrivială şi selectivă. Cea mai înaltă rată de inhibare a proliferării a fost înregistrată în cazul celulelor de leucemie mieloidă umană HL-60, urmând cancerul mamar MCF-7, cancerul hepatic HepG-2 şi cancerul de prostată LNCaP. Complecşii de cupru cu 4-(dimetilfenil) tiosemicarbazonele 2-formil- şi 2-acetilpiridinei prezintă cea mai mică selectivitate în acţiunea sa biologică, fiind foarte activi faţă de toate cele 4 tipuri de celule studiate. De aici se poate presupune mecanismul diferit de acţiune a tiosemicarbazonelor necoordinate, mai selectivite în comparaţie cu complecşii de cupru în baza aceloraşi tiosemicarbazone.

Bibliografie:

1. SARGUN, A. et al. Synthesis and biological activity of copper(II) complexes of 2-formylpyridine 4-(dimethylphenyl)thiosemicarbazones. In: *Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry. Book of Abstracts*, 2012, p.181-182;
2. БАРБА, Н. *Азотсодержащие виниларены*. Кишинев: Штиинца, 1985. УДК 547.538 + 547.546 + 547.551

Recomandat
Aurelian GULEA, dr. hab., prof. univ., academician