

CZU: 547.497.1:54.057

SINTEZA, STRUCTURA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE N(4)-ARILTHIOSEMICARBAZIDELOR ȘI ALE DERIVAȚILOR LOR

Tatiana ERHAN

Universitatea de Stat din Moldova

Lucrarea prezintă o revistă a derivaților N(4)-ariltiosemicarbazidelor și a metodelor de sinteză a acestora. De asemenea, sunt evaluate căile de amplificare a proprietăților lor biologice, fiind scoase în evidență proprietățile antiproliferative asupra liniilor de celule de cancer, precum HeLa, MCD-7, SW620, MiaPaCa-2 și Hep-2, și proprietățile antimicrobiene, care pot servi drept bază pentru obținerea de noi inhibitori performanți în terapia anticancer. Au fost trasate căi pentru dezvoltarea sintezei organice în vederea obținerii unor derivați noi din seria N(4)-ariltiosemicarbazidelor.

Cuvinte-cheie: N(4)-ariltiosemicarbazidă, N(4)-ariltiosemicarbazonă, metode de sinteză, activitate biologică.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N(4)-ARILTHIOSEMICARBAZIDES AND THEIR DERIVATIVES

This paper presents a review of N(4)-arilthiosemicarbazide derivatives. The synthesis methods of N(4)-arilthiosemicarbazides and their derivatives are described. There are also represented the possible ways of modification of their biological properties. The antiproliferative activity towards HeLa, MCD-7, SW620, MiaPaCa-2, and Hep-2 cancer cells and antimicrobial activity of these substances are revealed. These biological properties make it possible to use them as the basis for the obtaining of new performant molecular inhibitors that can be used in anticancer therapy. Some ways of the development of organic synthesis for the obtaining of new derivatives of N(4)-arilthiosemicarbazides were outlined.

Keywords: N(4)-arilthiosemicarbazide, N(4)-arilthiosemicarbazone, methods of the synthesis, biological activity.

Introducere

Tiosemicarbazida a fost sintetizată pentru prima dată de Freund și Schander în 1896 [1]. În această sursă se relatează că tiosemicarbazida a fost obținută prin reacția dintre sulfatul de hidrazină și tiocianatul de potasiu în soluție apoasă, printr-o rearanjare a sării acidului tiocianic al hidrazinei, care se formează la încălzirea amestecului de reacție. În aceste condiții, sarea de hidrazină se descompune până la hidrazina liberă, care mai apoi interacționează cu acidul izotiocianic format, conform următorului mecanism de reacție:

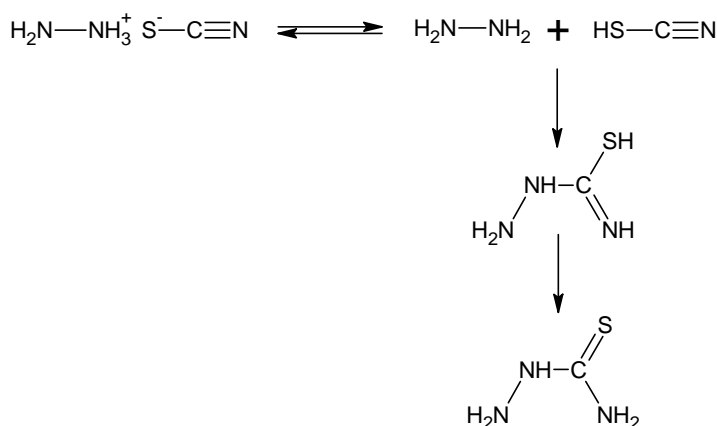


Fig.1. Schema de sinteză a tiosemicarbazidei elaborată de Freund și Schander.

Structura cristalină a tiosemicarbazidei a fost determinată prin analize cu raze X [2]:

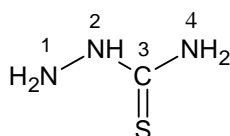


Fig.2. Structura tiosemicarbazidei.

O particularitate structurală interesantă a tiosemicarbazidei și a derivaților săi este posibilitatea de a manifesta două tipuri de izomerie: de rotație și tautomerie tion-tiolică.

În special în soluții se manifestă tautomeria tion-tiol, prin migrarea protonului iminic de la N(2) spre atomul de sulf și deplasarea legăturii duble în fragmentul $-\text{NH}-\text{C}=\text{S} \leftrightarrow -\text{N}=\text{C}-\text{SH}$.

Prin studiul cu raze X s-a dovedit că tiosemicarbazida preferă forma conformerică *E*, atomii N(1),N(2),C,N(4) fiind situați în același plan.

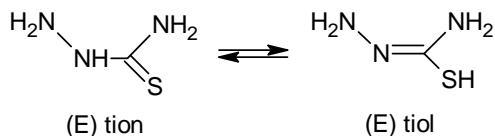


Fig.3. Formele tautomerice posibile ale tiosemicarbazidei.

Din datele bibliografice reiese că derivații tiosemicarbazidei reprezintă substanțe cu un spectru larg de proprietăți. Aplicațiile lor biomedicale au fost dezvoltate mai intens în ultimele decenii, având la bază particularitatea de modelare a structurii moleculare, care contribuie decisiv la valorificarea acestora.

Tiosemicarbazidele substituie reprezintă o clasă de compuși care provin de la tiosemicarbazidă $\text{H}_2\text{N}(4)-\text{CS}-(2)\text{NH}-(1)\text{NH}_2$ și pot fi obținuți prin substituția: (a) la atomul de azot tioamidic, (b) la un atom de azot hidrazinic și (c) la atomul de sulf:

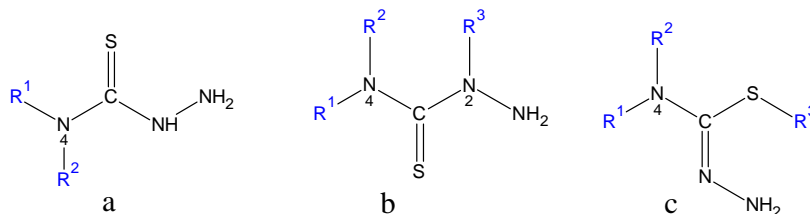


Fig.4. Variații structurale ale tiosemicarbazidelor substituie.

Tiosemicarbazidele sunt compuși care conțin grupa funcțională ($>\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{NH}_2$) și prezintă un interes farmaceutic considerabil datorită proprietăților lor anticancerigene [3-7], antibacteriene [8], antifungice [9,10] etc. Însă, cea mai mare atenție au atras datorită potențialului biologic ridicat, în special activității antitumorale.

Sinteza și studiul unor noi derivați ai tiosemicarbazidei substituie cu diferiți radicali aromatici, alifatici sau heterociclici prezintă un interes deosebit atât practic, cât și teoretic [11-13].

În prezenta lucrare au fost analizate datele referitoare la sinteza, structura și transformările chimice ale 4-ariltiosemicarbazidelor.

Metode de sinteză a N(4)-ariltiosemicarbazidelor

Sinteza tiosemicarbazidelor substituie este studiată și descrisă în literatura de specialitate. Datele din literatura de specialitate atestă că există mai multe metode de sinteză a tiosemicarbazidelor substituie la N(4), care pot fi redade prin schema:

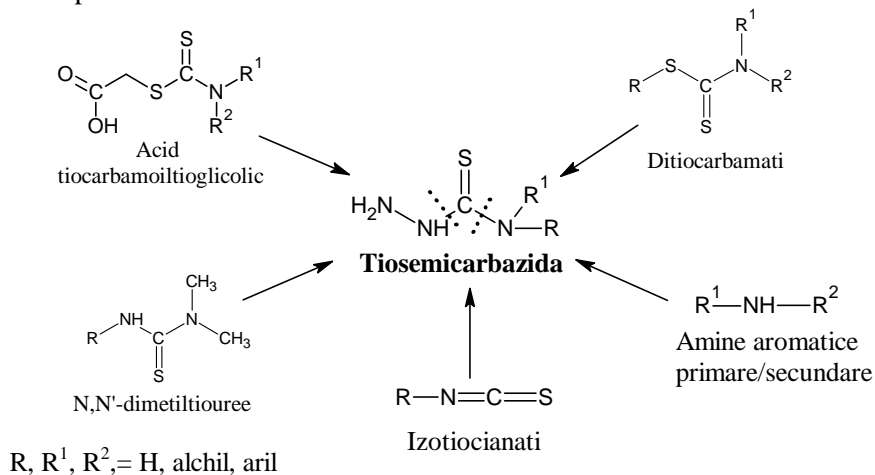


Fig.5. Schema generală de sinteză a tiosemicarbazidelor substituie la N(4).

Aminele aromatice pot servi drept materie primă la sinteza N(4)-ariltiosemicarbazidelor. La adăugarea nucleofilă, cataliză bazică, a aminelor aromatice cu disulfura de carbon se obține arilcarbamoilatul de potasiu, care apoi reacționează cu iodura de metil cu formarea N-arilmetil-ditiocarbamatului, hidrolizând ulterior până la N(4)-ariltiosemicarbazidă [14].

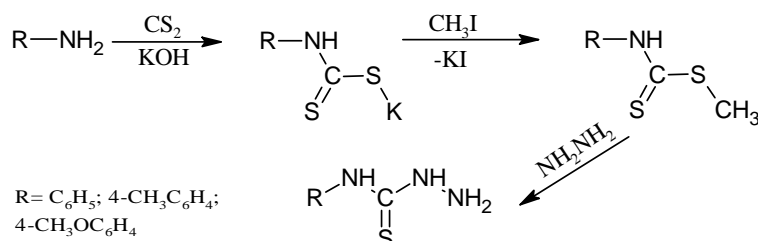


Fig.6. Schema de sinteză a tiosemicarbazidelor N(4)-arilsubstituie din amine aromatice.

În [15] este descrisă metoda de sinteză a 4-ariltiosemicarbazidelor, la tratarea aminelor aromatice cu sulfura de carbon, cu cloracetat de sodiu și cu hidrat de hidrazină fără izolarea intermediarilor formați, conform schemei:

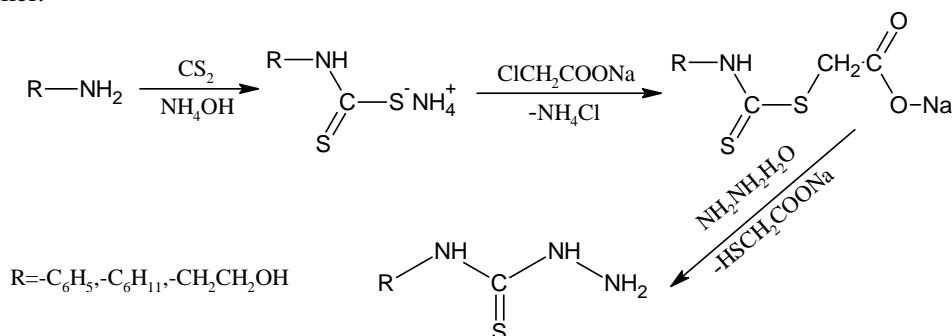


Fig.7. Schema de sinteză modificată a tiosemicarbazidelor N(4)-arilsubstituie din amine aromatice.

La rândul lor, acizii tiocarbamoilglicolici pot fi obținuți prin metoda descrisă în [16]. Metoda poate fi aplicată pentru substituirea hidrogenului din poziția N(4) cu diferite grupări. Reacția are loc în mediu alcalin, la interacțiunea acidului tiocarbamoilglicolic cu hidratul de hidrazină.

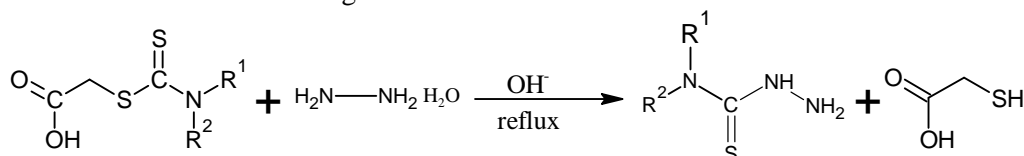


Fig.8. Schema de sinteză a tiosemicarbazidelor N(4)-arilsubstituie din acizii tiocarbamoilglicolici.

În [17] este studiată posibilitatea de optimizare a schemei de sinteză a 4-ariltiosemicarbazidelor, prin utilizarea solvenților absolutizați, ca: eterul dietilic, benzenul, dioxanul, hexanul, la etapa de formare a ditiocarbamatilor intermediari, conform schemei:

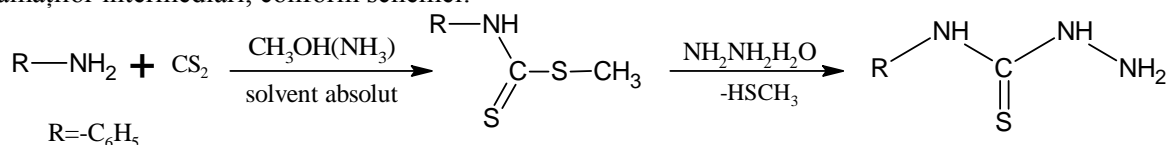


Fig.9. Schema de sinteză a tiosemicarbazidelor N(4)-arilsubstituie, modificată.

Procesul de formare a N(4)-feniltiosemicarbazidei decurge cu izolarea intermediarului format, în cazul dat – a acidului ditiocarbamic.

În acest caz, tiosemicarbazida se obține după adăugarea în calitate de nucleofil a hidratului de hidrazină la atomul de carbon al tiocarbamilului și îndepărtarea ulterioară a grupării S-CH₃. Derivatul ditiocarbamatului de metil poate fi obținut din amine primare sau secundare, în reacția cu disulfura de carbon și cu o bază puternică într-un mediu alcoolic, urmată de reacția de S-metilare cu iodură de metil [18-19].

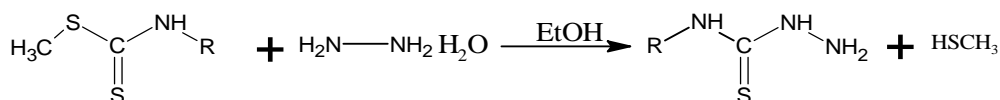


Fig.10. Schema de sinteză a tiosemicarbazidelor N(4)-arilsubstituite din tiocarbamat de metil.

O modificare a metodei descrisă mai sus poate fi utilizată și în sinteza tiosemicarbazonelor. În loc de ditiocarbamați se utilizează metilhidrazincarboditiolații și aminele primare sau secundare [20]. Această modificare are un avantaj, deoarece structura de bază a tiosemicarbazonelor este deja formată după îndepărtarea grupării S-CH₃. Așa cum era de așteptat, amina mai nucleofilă utilizată duce la formarea tiosemicarbazonelor, cu un randament de reacție înalt [21].

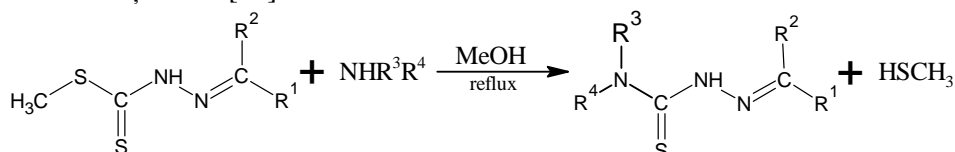


Fig.11. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-arilsubstituite din metilhidrazincarboditiolați.

O altă metodă descrisă în literatură pentru sinteza tiosemicarbazonelor N(4)-arilsubstituite este interacțiunea N,N-dimetiltioureeilor cu hidratul de hidrazină, la reflux, în benzen. Această metodă se caracterizează prin timp scurt de reacție și randament înalt, cu eliminarea dimetilaminei [22].

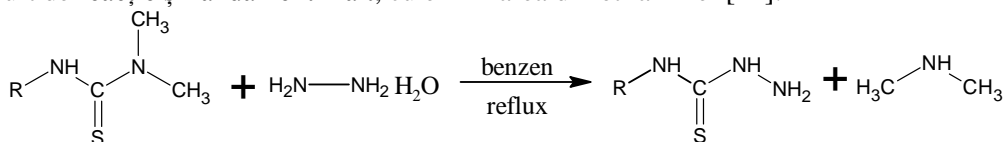


Fig.12. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-arilsubstituite din N,N-dimetiltioureee.

În general, metodele de sinteză a N(4)-ariltiosemicarbazonelor au o serie de beneficii evidente: utilizarea unor reagenți accesibili, excluderea etapei de sinteză a izotiocianaților. Însă, cel mai important este faptul că aceste metode sunt utilizate pentru sinteza tiosemicarbazonelor cu substituenți în poziția 4.

În [23] este descrisă sinteza N(4)-feniltiosemicarbazonului la interacțiunea fenilizotiocianatului cu hidratul de hidrazină în mediul diferiților solvenți organici (etanol, benzen, DMF, THF). Această metodă a fost detaliat studiată. Ea reprezintă reacția clasică de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-arilsubstituite și are loc cu un randament înalt.

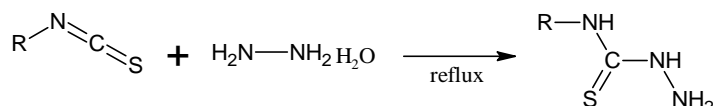
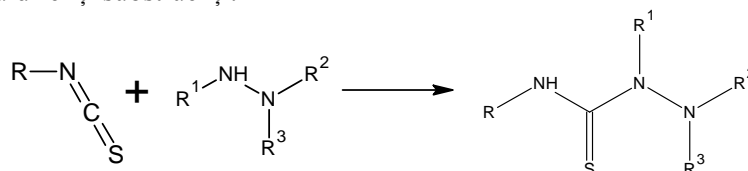


Fig.13. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-arilsubstituite din izotiocianați.

Interacțiunea hidrazinelor mono-, di- sau tri-substituite cu izotiocianații poate duce la formarea directă a tiosemicarbazonelor cu diferiți substituenți:



R, R¹, R², R³ = H, alchil, aril

Fig.14. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor N(4)-arilsubstituite, la interacțiunea izotiocianaților cu hidrazinele substituite.

Proprietățile biologice ale unor N(4)-ariltiosemicarbaze

Se consideră că activitatea biologică a tiosemicarbazonelor este joasă, însă studiile mai detaliate au demonstrat opusul. Mai mulți autori relatează despre tiosemicarbazonelor care au ocupat un loc important în industria de medicamente, prezintă activitate biologică înaltă, cum ar fi activitatea anticancerigenă, anti HIV, antibacteriană, antivirală și antifungică.

În [24] autorii relatează despre un studiu al activității de inhibiție a tiosemicarbazidei asupraIDO (indolamina 2,3-deoxigenaza), o țintă terapeutică promițătoare pentru imunoterapia anticancer. În acest scop au fost sintetizați 32 de derivați ai 4-feniltiosemicarbazidei, cu diferiți substituenți în poziția 2, 3 și 4, în inelul benzenic, și ulterior evaluați la activitatea de inhibiție a IDO.

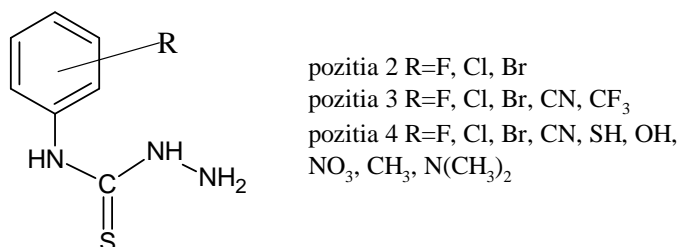


Fig.15. Structură N(4)-feniltiosemicarbazidelor sintetizate.

S-a constatat că substituția în inelul aromatic în poziția 2 duce întotdeauna la inhibitori puțin activi sau inactivi ($IC_{50} > 50 \mu M$), însă substituția în poziția 3 sau 4 cu substituenți relativ mici este bine tolerată și se obțin inhibitori puternici ai IDO. În special, introducerea atomilor de brom, fluor sau gruparea cian duce la inhibitori puternici cu IC_{50} de 1,8, 1,6 și 1,2 μM , respectiv. Acest fapt a demonstrat că substituția în pozițiile 3 și 4 în inelul benzenic al feniltiosemicarbazidei mărește activitatea biologică, în timp ce substituția în poziția 2 duce întotdeauna la derivați mai puțin activi. Acest studiu denotă că N(4)-feniltiosemicarbazida prezintă activitate anticancerigenă pronunțată.

N(4)-ariltiosemicarbazonele compușilor carbonilici

Tiosemicarbazonele prezintă un interes științific deosebit datorită proprietăților lor chimice și biologice importante. Structura chimică a N(4)-ariltiosemicarbazonei și numerotarea atomilor este prezentată mai jos:

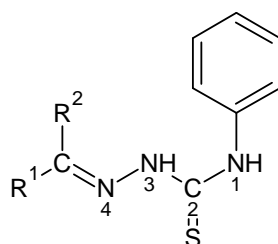
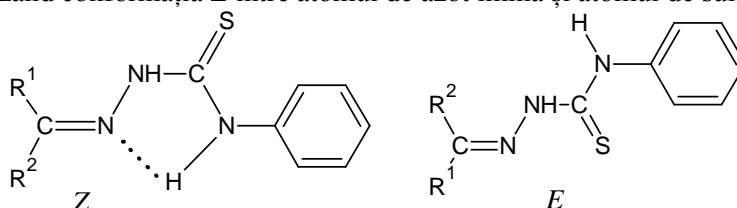


Fig.16. Structura N(4)-ariltiosemicarbazonei compușilor carbonilici.

Acești compuși se obțin în general prin reacția de condensare a N(4)-ariltiosemicarbazidelor cu aldehidele și / sau cetonele și primesc denumirea de tiosemicarbazone ale aldehidei sau ale cetonei corespunzătoare. Ele sunt cunoscute, de asemenea, pentru proprietățile lor de a forma complecși organometalici, comportându-se ca agenți de chelatare [25-26].

Potrivit [27], tiosemicarbazonele nesubstituite la C(4) se caracterizează prin structura de bază, $C=N-NH-CS-NH_2$, aproximativ plană cu atomul de sulf în poziția Z față de atomul de azot al funcției imina. Factorii electronici și sterici contribuie la acest aranjament structural, dar cel mai important este, probabil, faptul că atomul de sulf în poziția Z permite apariția unor legături de hidrogen intramoleculare între azotul iminei și hidrogenii tioamidici. Mai mult decât atât, acest aranjament structural se schimbă semnificativ dacă adăugăm substituenți în poziția N(4), favorizând conformația E între atomul de azot imina și atomul de sulf.



$R_1, R_2 = H, \text{ alchil, aril}$

Fig.17. Conformațiile geometrice ale N(4)-ariltiosemicarbazonei.

Tiosemicarbazonele sunt prezentate ca sisteme de electroni extrem de delocalizate, mai ales atunci când sunt grupe aromatice atașate la atomul de carbon iminic [28].

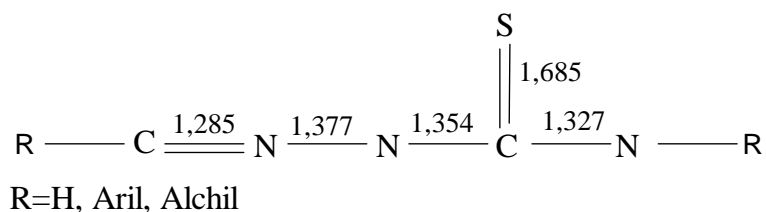


Fig.18. Lungimea legăturilor interatomice în tiosemicarbazona, Å.

Se poate observa că fragmentul N-C-N are o lungime de legătură apropiată de cea observată pentru legătura dublă (C = C 1,34 Å), în timp ce legătura C-S (1,685 Å) este exact inversă, indicând că atomul de sulf permite o mai mare implicare a celor două legături C-N în delocalizarea electronilor π . Datorită acestui electron delocalizat, tiosemicarbazona poate coexista în forma tion sau tiol în echilibru tautomic, manifestându-se în special în soluție. Forma tiol este generată prin deplasarea atomului de hidrogen de la grupa NH₂ către atomul de sulf, iar prin pierderea acestuia de la grupa -SH se obține forma anionică a tiosemicarbazonei.

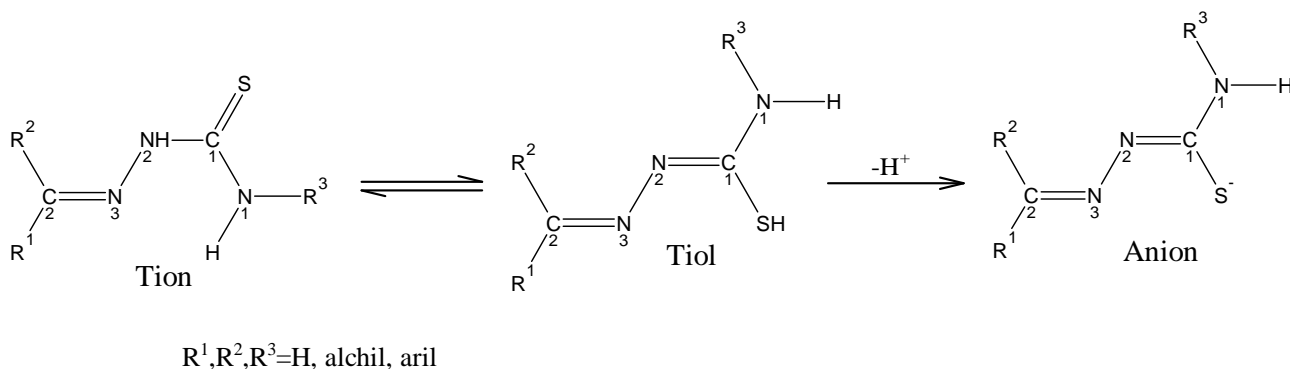


Fig.19. Formele tautomere ale tiosemicarbazonei.

În spectrul IR, forma predominantă a acestui echilibru tautomic se constată prin apariția unei benzi puternice în regiunea 1028-1082 cm⁻¹ ce indică prezența grupei tiocarbonil (C=S), în timp ce lipsa acestei benzi și apariția alteia în regiunea 2500-2600 cm⁻¹ indică că forma este tiol.

Sinteza N(4)-ariltiosemicarbazonei

Sinteza N(4)-ariltiosemicarbazonei este pe larg studiată și descrisă în literatura de specialitate [29]. În general, pot fi folosite două strategii: directă, obținută fie prin reacția alchidelor și/sau cetonelor cu tiosemicarbazida, fie indirectă, prin prepararea prealabilă a tiosemicarbazidei, apoi interacțiunea cu hidrazina (NH₂NH₂), urmată de condensarea cu derivatul carbonilic.

Sinteza directă este descrisă prin condensarea echimolară a unui derivat carbonilic, alchidă sau cetonă, cu tiosemicarbazida în alcool la reflux, cu cantități catalitice de acid. Această reacție este bine cunoscută pentru chemoselectivitate înaltă și viteză, oferind de obicei randamente ridicate.

Mecanismul de reacție este similar cu formarea iminei. Acesta începe cu protonarea oxigenului carbonilic, pentru a forma ioni de oxoni intermediari, urmat de atacul nucleofil al N(1) al tiosemicarbazidei, pentru formarea hemiaminei intermediare protonate, care ulterior elimină apă și după neutralizare formează tiosemicarbazona.

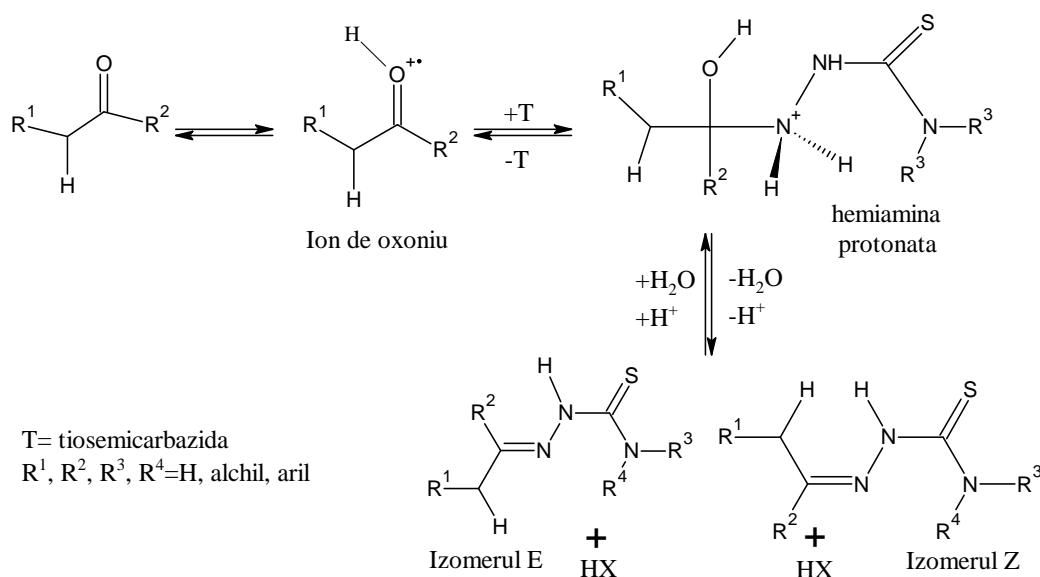


Fig.20. Schema de sinteza tiosemicarbazonelor.

În general, formarea tiosemicarbazonelor este mai rapidă la un pH cuprins între 4 și 5. La valori ale pH-ului mai mici de 4 există posibilitatea protonării N(1) din tiosemicarbazidă și, în consecință, viteza de condensare va fi mai lentă. Pe de altă parte, la pH > 5 viteza de reacție scade, deoarece grupa carbonil efectiv se deprotonază.

Ca regulă generală, tiosemicarbazonele derivate de la aldehide tind să formeze preferențial izomerul E, termodinamic mai stabil, în timp ce pentru derivații de la cetone asimetrice raportul dintre izomerii E și Z depinde de structura substituenților atașați la grupa carbonil. Izomerizarea este influențată de prezența acidului și de natura grupărilor substituente atașate la carbonul azometinic, precum și de substituenții atașați la azotul tioamidic N(4).

Activitatea biologică a unor N(4)-ariltiosemicarbazone ale compușilor carbonilici

Așa cum a fost menționat, tiosemicarbazonele sunt compuși care au fost studiați o perioadă considerabilă de timp pentru proprietățile lor biologice, demonstrând un spectru larg de proprietăți farmacologice, inclusiv antitumorale, antifungice, antibacteriene, antivirale și antimalarice [30]. Unii autori afirmă că activitatea anti-tumorală a tio-compușilor se datorează capacității lor de a inhiba ribonucleotid reductaza (RR), o enzimă necesară pentru sinteza ADN-ului [31]. Alții presupun că capacitatea de chelatare a moleculei cu urme de metale în sistemul biologic este considerată a fi un motiv pentru activitatea biologică ridicată. Pe de altă parte, au sugerat că mecanismul de acțiune al tiosemicarbazonelor este mai complex și trebuie să aibă loc prin inhibarea multiplexelor ținte.

Pentru prima dată despre activitatea antivirală a tiosemicarbazonelor au raportat în 1950 Hamre și colab., care au descoperit că derivații tiosemicarbazonei benzaldehidei are activitate asupra infecției neurovaccinale la șoareci. Acest lucru a determinat investigații suplimentare ale tiosemicarbazonelor. Tiosemicarbazona isatinei s-a dovedit a fi una dintre cele mai active; un studiu clinic al derivatului N-metilic al isatin-β-tiosemicarbazonei (methisazona) a fost efectuat în India. Studiile au arătat că medicamentul a fost eficient în prevenirea variolei la persoanele expuse la boală. Deși aceste studii au fost acceptate pe scară largă ca dovadă a activității antivirale eficiente a methisazonei la om, studiile ulterioare au demonstrat o eficacitate mică. Medicamentul a fost utilizat pentru tratamentul pacienților afectați de virusul herpes simplex (HSV), dar a avut un efect redus.

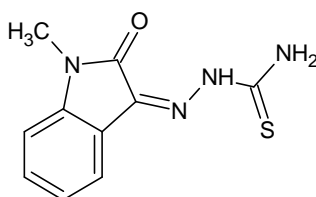


Fig.21. Formula tiosemicarbazonei N-metil-β-izatinei (Methisazona).

În [32] autorii au testat efectul mai multor tiosemicarbazone ale piridinei, izochinolinei, purinei și derivații isatinei pe HSV și au găsit că numai acei compuși în care fragmentul tiosemicarbazidei a fost aplicat pe inelul heterociclic, unde azotul se află în poziția α , au fost activi. Astfel s-a demonstrat că tiosemicarbazonele β -isatinei, 3-formilpiridinei și 4-formilpiridinei sunt inactivе, în timp ce derivații de la 2-formilpiridină au fost activi.

Klayman [33] a studiat pentru prima dată tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei, care au fost testate la activitatea antimalarială la șoarecii infectați cu *Berghei plasmodium*. În aceste studii s-a observat că o astfel de activitate a fost neesențială la compușii în care este atașată gruparea alchiliden în poziția 2 a inelului piridinic, pe când încorporarea N(4) a tiosemicarbazonei cu inel cu șase atomi duce la amplificarea proprietăților antimalariale.

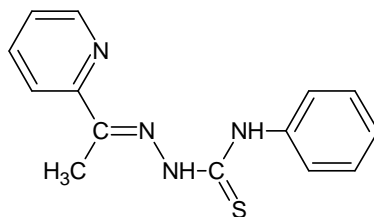


Fig.22. Structura N(4)-feniltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei.

În [33] se relatează că, deși activitatea antibacteriană a fost slabă față de bacilii gram negativi, multe din tiosemicarbazonele 2-acetilpiridinei descrise de Klayman au fost foarte active împotriva *Meningitidis neisseria* și *Gonorrhoeae neisseria*. Inhibarea celor două specii cu majoritatea compușilor testați a fost realizată cu o concentrație minimă inhibitorie de 0,125 $\mu\text{g/ml}$. *Staphylococcus aureus* a fost inhibată în intervalul de la 0,25 până la 0,5 $\mu\text{g/ml}$ pentru derivații în care la atomul N(4) al tiosemicarbazonei este substituit un inel ce conține N.

Un număr mare de tiosemicarbazone ale 2-pyridiniformamidei, 2-acetilpiridinei, precum și derivații N(4)-substituiți au fost studiați atât pentru diversitatea structurală, cât și pentru proprietățile lor biologice, care includ activitatea antitumorală, antimicrobiană, antitripanosomală și antituberculoasă. Dintre acești compuși, tiosemicarbazona 3-aminopyridinecarbaldehidei este considerată a fi un compus cu proprietăți biologice pronunțate și se află la etapa de studii clinice [34].

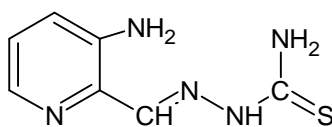


Fig.23. Formula tiosemicarbazonei 3-amino-2-pyridinecarbaldehidei (Triapine).

În [35] autorii au sintetizat N-4-orto-, N-4-meta-, N-4-para-metilfenil-2-formil-, 2-acetil-, 2-benzoilpiridin-tiosemicarbazonele și le-au testat, *in vitro*, la proprietăți antimicrobiene împotriva *Salmonella typhimurium* și *Candida albicans*. Autorii menționează că introducerea unei grupări voluminoase, precum inelul aromatic, la N(4) ar putea îmbunătăți semnificativ activitatea biologică a tiosemicarbazonelor, datorită unei creșteri a lipofilității. Rezultatele au fost destul de promițătoare, concentrația minimă de inhibiție CMI pentru *Salmonella typhimurium* fiind de 225-1478 $\mu\text{mol L}^{-1}$, cea mai înaltă valoare fiind pentru N-4-meta-feniltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei. Aceste rezultate indică oportunitatea studierii activității tiosemicarbazonelor împotriva bacililor gram negativi. Valori mult mai mici ale CMI au fost obținute de tiosemicarbazone împotriva *Candida albicans* (0.7-26 $\mu\text{mol L}^{-1}$), cu cel mai înalt indice pentru N-4-para-feniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei.

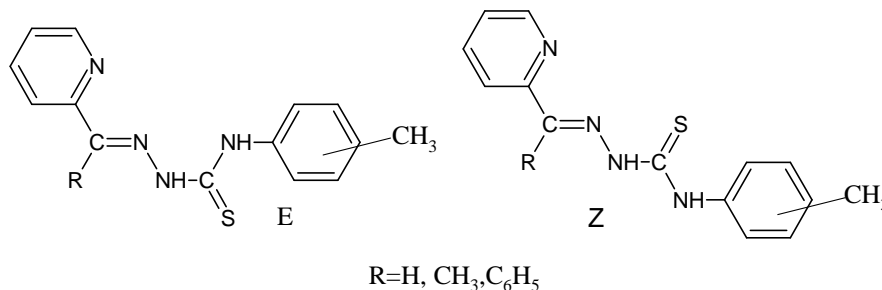


Fig.24. Structura generală a N-4-orto-, N-4-meta-, N-4-para-metilfenil-2-formil-, 2-acetil-, 2-benzoilpiridin-tiosemicarbazonelor.

Ulterior autorii [36] au sintetizat N(4)-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, la interacțiunea 4-feniltiosemicarbazidei cu 2-formilpiridina, în etanol, cu adăugarea unei cantități infime de HCl. Apoi compusul a fost testat la proprietăți antioxidante față de radicalii liberi 1,1-difenil-2-picrylhidrazil (DPPH) și 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS). Rezultatele au arătat o activitate mai pronunțată în comparație cu martorul: $IC_{50}=157,55$ și, respectiv, 12,10.

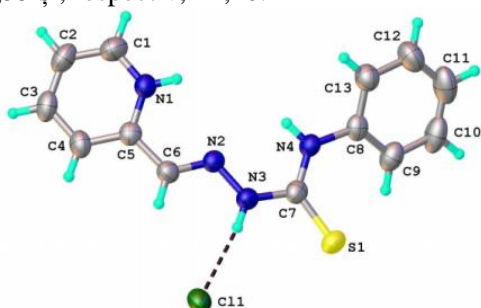


Fig.25. Structura N(4)-feniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei determinată cu Raze X.

În [37] autorii relatează despre sinteza unor tiosemicarbazone ale aldehidei salicilice, care apoi au fost testate pentru efectele lor antiproliferative, pe un grup de șase linii de celule umane, cinci dintre care au fost derivate din tipuri de cancer diferit, inclusiv HeLa (carcinom cervical), MCF-7 (carcinom mamar), SW620 (carcinom de colon), MiaBaCa-2 (carcinom pancreatic), Hep-2 (carcinom laringian) și pentru fibroblastele diploide normale, WI 38.

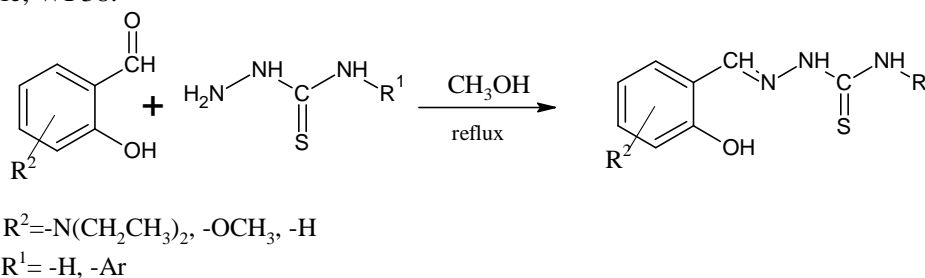


Fig.25. Schema de sinteză a tiosemicarbazonei aldehidei salicilice.

Toți compușii testați au prezentat un efect antiproliferativ notabil, având valori IC_{50} scăzute micromolar sau submicromolar. În ceea ce privește relația structură-activitate, cea mai scăzută activitate au prezentat compușii cu fragmentul salicilic și grupa amino nesubstituită. Introducerea inelului aromatic la grupa amină a tiosemicarbazidei duce la creșterea activității. Mai mult, introducerea substituenților polari, electronodonori, ca dietilamino(1) și metoxi(2), la restul salicilic de asemenea duce la creșterea activității.

Utilizarea N(4)-ariltiosemicarbazonei în calitate de liganzi

Datorită abilității excelente de complexare, tiosemicarbazonele reacționează cu un număr mare de ioni ai metalelor tranziționale, dar și ai elementelor din blocul p, formând combinații complexe, care prezintă diferite proprietăți fizice, chimice și aplicații [38]. Intens studiat, Cu reprezintă cel mai important ion metallic în reacțiile de complexare cu liganzi de tip tiosemicarbazone [39]. Din punctul de vedere al importanței depozitării și transportului biologic, în ordinea descrescătoare a concentrației în organismele vii, Cu ocupă locul trei după Fe și Zn. Alături de Fe, Cu participă în numeroase reacții biologice. De exemplu, Cu din componența enzimei citocrom *c-oxidaza*, catalizează transferul a patru electroni la oxigenul molecular pentru a forma apă în timpul respirației. Interesul acordat combinațiilor complexe ale Cu, Ni și Pd cu tiosemicarbazonele se datorează particularităților structurale ale acestor compuși, dar și proprietăților lor [40,41]. Ionul de Cu formează, în general, combinații complexe monomere, dimere, tetramere, hexamere, dar și polimere. Ionii de Ni și Pd formează monomeri, dimeri și trimeri. În plus, ionul de Pd formează și tetrameri. În cazul combinațiilor complexe ale Cu cu tiosemicarbazonele, numărul de coordinare variază între trei și șase, iar printre geometriile întâlnite în majoritatea cazurilor se numără cea plan-trigonală distorsionată, tetraedrică, plan-pătrată, piramidă pătrată și octaedrică. Geometriile întâlnite pentru ionul de Ni sunt cea plan-pătrată și octaedrică, iar pentru Pd este geometria plan-pătrată [42].

Concluzii

N(4)-ariltiosemicarbazidele fac parte dintr-o clasă de compuși extrem de versatili, datorită metodelor de obținere și domeniilor de aplicare. Datorită naturii chemioselective, tiosemicarbazidele și compușii carbonilici formează cu ușurință tiosemicarbazonele, cu randamente înalte.

Analizând datele bibliografice privind metodele de sinteză atât a N(4)-ariltiosemicarbazidelor, cât și a N(4)-ariltiosemicarbazonele ale compușilor carbonilici, putem constata că există un spectru vast de date experimentale, cu utilizarea diferiților compuși pentru sinteza acestora.

În ceea ce privește potențialul biologic, studiile arată eficacitatea acestor molecule ca inhibitori puternici în sinteza ADN-ului. Această proprietate oferă posibilitatea de a fi aplicate în căutarea de noi substanțe terapeutice cu diverse aplicații. Dintre acestea, proprietățile antitumorale și antimicrobiene sunt cele mai importante, datorită rezultatelor obținute.

De remarcat este importanța studierii în continuare a scheletului tiosemicarbazidic, având la bază particularitatea de modelare a structurii moleculare, care va contribui decisiv la valorificarea acestora. Se poate menționa că introducerea unei grupări voluminoase, precum inelul aromatic la N(4), care, conform studiilor, îmbunătățește puternic activitatea, precum și introducerea unor fragmente la N(1), cum ar fi 2-piridil, 2-acetilpiridil, 2-benzoilpiridil, salicil-, ar duce la valorificarea legăturii structură-activitate și ar permite sinteza unor agenți terapeutici noi.

Referințe:

- PATERSON, J.CH., WESTFIELD, N.J. assignor to American Cyanamid Company Patented July 21, 1953 rh PREPARATION OF THIOSEMICARBAZIDE, N.Y., a corporation of Maine No Drawing. Application March 8, 1951 Serial No.214, 631.
- KLAYMAN, D.L., BARTOSEVICH, J.F., GRIFFIN, T.S., MASON, C.J., SCOVILL, J.P. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1979, vol.22, no.7, p.855-862.
- HU, W.-X., ZHOU, W., XIA, C.-N., WEN, X. Synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazones. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol.16, no.8, p.2213-2218.
- AFRASIABI, Z., SINN, E., CHEN, J., MA, Y., RHEINGOLD, A.L., ZAKHAROV, L.N., RATH, N., PADHYE, S. Appended 1, 2-naphthoquinones as anticancer agents 1: synthesis, structural, spectral and antitumor activities of ortho-naphthoquinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes. In: *Inorganic Chemistry Acta*, 2004, vol.357, no.1, p.271-278.
- LUKMANTARA, A.Y., KALINOWSKI, D.S., KUMAR, N., RICHARDSON, D.R. Synthesis and biological evaluation of substituted 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones: novel structure-activity relationships underpinning their anti-proliferative and chelation efficacy. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2013, vol.23, no.4, p.6967-974.
- KHANDANI, M., SEDAGHAT, T., ERFANI, N., HAGHSHEENAS, M.R., KHAVASI, H.R. Synthesis, spectroscopic characterization, structural studies and antibacterial and antitumor activities of diorganotin complexes with 3-methoxysalicylaldehyde thiosemicarbazone. In: *Journal Molecular Structure*, 2013, vol.1037, p.136-143.
- MOUAYED A. HUSSEIN, MUHAMMAD ADNAN IQBAL, MUHAMMAD IHTISHAM UMAR et all. Synthesis, structural elucidation and cytotoxicity of new thiosemicarbazone derivatives. In: *Arabian Journal of Chemistry*, 2015.
- SUI XIONG CAI, BAO NGOC et all. 4-substituted-1-(arilmetilidene)-tiosemicarbazide, 4-substituted-1-(aricarbonil)-tiosemicarbazide and analogs as activators of caspases and inducers of apoptosis and the use thereof. Patent of USA, 2003, no.0045581 A1
- DANIEL E. LYNCHA and IAN MCCLENAGHANB, Redetermination of 4-(phenyl)thiosemicarbazide. In: *Acta Crystallografica C*, 2000, vol.56, p.587.
- MARCUS BAUMANN and IAN R. BAXENDALE. The rapid generation of isothiocyanates in flow. In: *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol.9, p.1613-1619.
- RÔMULO P. TENÓRIO, ALEXANDRE J.S. et all. Thiosemicarbazones: preparation methods, synthetic applications and biological importance. In: *Quimica Nova*, 2005, vol.28, no.6.
- DU, X., GOU, C., HANSELL, E. et all. Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Potent Trypanocidal Thio Semicarbazone Inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, vol.45, p.2695.
- STAVROS MYLONAS and ATHANASIOS MAMALIS. Synthesis and Antitumor Activity of New Thiosemicarbazones of 2-Acetylimidazol [4,5-b]pyridine. In: *Journal Heterocyclic Chemistry*, 2005, vol.42, p.1273.

14. DUAN, L.P., ZHANG, H.B. Novel thiosemicarbazones derivatives bearing aromatic iodine moiety: Design, synthesis and anti-malarial activity. In: *Arabian Journal Chemistry*, 2011, vol.4, no.2, p.231-234.
15. NEELAM BHARTI, KAKUL HUSAIN et al. Synthesis and In Vitro Antiprotozoal Activity of 5-Nitrothiophene-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, vol.12, p.3475-3478.
16. ЛЕТОВА, Е. 4-замещенные тиосемикарбазиды в синтезе и модификациях азолов и азинов: Автореферат диссертации. Екатеринбург, 2007.
17. ASHTON, W.T., CANTONE, C.L., CHANG, L.L., HUTCHINS, S.M. et al. Nonpeptide Angiotensin II Antagonists Derived from 4H-1,2,4-Triazoles and SH-Imidazo [1,2-b] [1,2,4] triazoles. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, vol.36, p.591.
18. EASMON, J., HEINISCH, G., HOLZER, W., ROSENWIRTH, B. Novel Thiosemicarbazones Derived from Formyl- and Acyldiazines: Synthesis, Effects on Cell Proliferation and Synergism with Antiviral Agentst. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, vol.35, p.3288.
19. KLAYMAN, D.L., LIN, A.J., MCCALL, J.W. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 13. Derivatives with antifilarial activity. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1991, vol.34, p.1422.
20. GUȚU, I. *Sinteza și studiul unor compuși aromatici cu grupe izotiocian sau tioamidice*: Teză de doctor habilitat. Chișinău, 1997.
21. NEVAGI RESHMA, J. and DHAKE AVINASH, S. Antibacterial activity of thiosemicarbazide derivatives. In: *Der Pharma Chemica*, 2013, vol.5, nr.2, p.45-49.
22. ABDELMADJID BENMOHAMMED, OMAR KHOUMERI et al. Synthesis of Novel Highly Functionalized 4-Thiazolidinone Derivatives from 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones. In: *Molecules*, 2014, vol.19, p.3068-3083.
23. SILVIA SERRA, LAURENCE MOINEAUX. Thiosemicarbazide, a fragment with promising indolamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibition properties. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014.
24. MOREIRA, P., NIVALDO, L. SPEZIALI, ANTONIO S. MANGRICH et al. *N*(4)-tolyl-2-benzoylpyridine Thiosemicarbazones and their Copper(II) Complexes with Significant Antifungal Activity. Crystal Structure of *N*(4)-*para*-tolyl-2-benzoylpyridine Thiosemicarbazone. In: *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2006, vol.17, no.8, p.1571-1577.
25. JOHN P. SCOVILL. A facile synthesis of thiosemicarbazides and thiosemicarbazones by the transamination of 4-methyl-phenyl-3-thiosemicarbazide. In: *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 1991, vol.60, p.15-19.
26. MOHAMED A. METWALLY, SAMIR BONDOCK, HOSSAM EL-AZAP, EZ-ELDIN M. KANDEEL. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. In: *Journal of Sulfur Chemistry*, 2011, vol.32, no.5, p.489-519.
27. CASAS, J.S., TASENDE, M.S. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones a structural review. In: *Coordination Chemistry Reviews*, 2000, vol.209, p.197.
28. PALENIK, G.J., RENDLE, D.F., CARTER, W.S. The crystal and molecular structures of thiosemicarbazones; an antitumor agent 5-hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone sesquihydrate and the inactive acetone thiosemicarbazone In: *Acta Crystallografica, B*, 1974, vol.30, p.2390-2395.
29. ELAMURUGU PORCHELVI, E., MUTHU, S. Vibrational spectra, molecular structure, natural bond orbital, first order hyperpolarizability, thermodynamic analysis and normal coordinate analysis of Salicylaldehyde *p*-methylphenylthiosemicarbazone by density functional method. In: *Spectrochimica Acta, A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2015, vol.134, p.453-464.
30. BERALDO, H., GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. In: *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004, vol.4, no.1, p.31-39.
31. GREENBAUM, D.C., MACKAY, Z., HANSELL, E., DOYLE, P., GUT, J., CAFFREY, C.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of parasiticidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, vol.47, p.3212.
32. SHIPMAN, C.JR., SMITH, S.H., DRACH, J.C. and KLAYMAN, D.L. Antiviral Activity of 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones Against Herpes Simplex Virus. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1981, vol.19, no.4, p.682-685.
33. KOWOL, C.R., TRONDL, R., HEFFETER, P., ARION, V.B., JAKUPEC, M.A., ROLLER, A. et al. Impact of Metal Coordination on Cytotoxicity of 3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone (Triapine) and Novel Insights into Terminal Dimethylation. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol.52, p.5032-5043.
34. POPOVIĆ-BIJELIĆ, A., KOWOL, C.R., LIND, M., LUO, J., HIMO, F., ENYEDY, E.A. et al. Ribonucleotide Reductase Inhibition by Metal Complexes of 3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone (Triapine): A Combined Experimental and Theoretical Study. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011, vol.105, p.1422-1431.
35. MENDES, I.C., MOREIRA, J.P., SPEZIALI, N.L., MANGRICH, A.S. et al. *N*(4)-tolyl-2-benzoylpyridine Thiosemicarbazones and their Copper(II) Complexes with Significant Antifungal Activity. Crystal Structure of *N*(4)-*para*-tolyl-2-benzoylpyridine Thiosemicarbazone. In: *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2006, vol.17, no.8, p.1571-1577.

36. ILIES, D.-C., SHOVA, S., RADULESCU, V., PAHONTU, E., ROSU, T. Synthesis, characterization, crystal structure and antioxidant activity of Ni(II) and Cu(II) complexes with 2-formilpyridine N(4)-phenylthiosemicarbazone. In: *Polyhedron*, 2015, vol.97, p.157-166.
37. DILOVIC, I., RUBCIC, M., VRDOLJAK, V. et all. Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: Synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2008, vol.16, p.5189-5198.
38. GULEA, A., POIRIER, D., ROY, J., STAVILA, V., BULIMESTRU, I., ȚAPCOV, V., BÎRCĂ, M., POPOVSCHI, L. *In vitro* antileukemia, antibacterial and antifungal activities of some 3d metal complexes: Chemical synthesis and structure – activity relationships. In: *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2008, vol.23, no.6, p.806-818.
39. RAPHEAL, P.F., MANOJ, E., KURUP, M.R. Copper(II) complexes of N(4)-substituted thiosemicarbazones derived from pyridine-2-carbaldehyde: Crystal structure of a binuclear complex. In: *Polyhedron*, 2007, vol.26, p.818-828.
40. PAHONTU, E., FALA, V., GULEA, A., POIRIER, D., TAPCOV, V., ROSU, T. Synthesis and Characterization of Some New Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes with Salicylidene Thiosemicarbazones: Antibacterial, Antifungal and *In Vitro* Antileukemia Activity. In: *Molecules*, 2013, vol.18, p.8812-8836.
41. KOVALA-DEMERTZI, D., DOMOPOULOU, A., VALLE, G., PAPAGEORGIOU, A. Palladium (II) complexes of 2-acetylpyridine N(4)-methyl, N(4)-ethyl and N(4)-phenyl-thiosemicarbazones. Crystal structure of chloro(2-acetylpyridine N(4)-methylthiosemicarbazonato) palladium(II). Synthesis, spectral studies, *in vitro* and *in vivo* antitumour activity. In: *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1997, vol.68, no.2, p.147-155.

Prezentat la 23.01.2017