

SINTEZA, CARACTERIZAREA ȘI STUDIUL PREDICȚIEI SPECTRELOR DE ACTIVITATE PENTRU TIOSEMICARBAZONE PE BAZA CINAMALDEHIDEI

Andrei CIURSIN

Student, Departamentul Chimie, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică,
Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Andrei Ciursin, andrei.ciursin@gmail.com

Coordonator științific: Roman RUSNAC, doctor în științe chimie, lector universitar, USM

Rezumat. Tiosemicarbazonele sunt substanțe organice, care manifestă un șir vast de proprietăți biologice, care sunt în strânsă dependență cu toxicitatea acestora, în mare corelație de natura substituenților folosiți. Perspectivă prezintă tiosemicarbazonele în baza compușilor de origine naturală. În această lucrare sunt descrise procedee de obținere a unor tiosemicarbazone în baza aldehidei cinamice care manifestă activitatea antituberculoasă, antimicobacteriană și activitatea de amplificare a expresiei genului HMGCS2, în același timp fiind puțin toxice, în comparație cu medicamentele utilizate în practica medicală.

Cuvinte cheie: aldehida cinamică, tiosemicarbazone, preparate antituberculoase, HMGCS2, activitate antimicobacteriană

Introducere

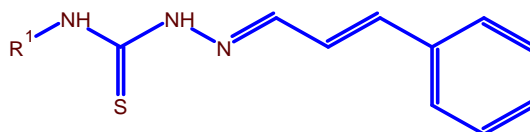
În lumea modernă, cancerul prezintă un pericol sporit pentru om. În fiecare an numărul persoane cu cancer diagnosticat crește, dar eficacitatea tratamentului nu este pe nivelul așteptărilor. World Health Organisation a creat Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (International Agency for Research on Cancer sau IARC), care se ocupă cu colectarea datelor statistice și prelucrarea lor. În ultimul său raport IARC face predicția creșterii cauzelor de cancer până în anul 2040 în care numărul persoanelor cu cancer diagnosticat crește de la 19 200 000 în anul 2020 până la aproape 29 000 000, deci numărul cazurilor detectate poate să crească în 1.5 de ori. Printre regiunile cele mai afectate se găsește Asia, America de Sud și Africa. La fel creșterea semnificativă se așteaptă în American de Nord și Oceania [1].

O posibilă clasă de substanțe care ne poate ajuta la combaterea acestei maladii sunt tiosemicarbazonele – compuși organici cu un spectru larg de activități biologice, cum ar fi antibacteriene [2], anticancer [3], antitumorale [4], antimalerice, antivirale, antifungice, antiinflamatorii, anticonvulsante [5]. Însă activitatea și toxicitatea lor depinde de substituenții folosiți. O perspectivă majoră prezintă tiosemicarbazonele sintetizate în baza compușilor naturali, care nu sunt toxice pentru oameni și pot fi extrase din materie primă de origine naturală. Din aceste considerente pentru lucrarea dată a fost selectată aldehida cinamică – compus natural, care se obține la distilarea cu vapori de apă a uleiului din coarja de scortșoară.

Materiale și metode

Reagenții au fost procurați de la Sigma-Aldrich, Acros Organics și Alfa Aesar. Predicțiile proprietăților biologice au fost realizate cu platforma de calcul Way2Drug [6].

Sinteza tiosemicarbazonelor a fost efectuată după o procedură generală, descrisă în sursa [7].



unde R^1 = etil; hexil; ciclohexil

Figura 1. Formula generală a tiosemicarbazonelor aldehidei cinamice

La prima etapă inițială, din amine primare se sintetizează izotiocianații (figura 2). Această reacție decurge la o temperatură 0-5 °C cu evitarea fierberii conținutului balonului de sinteză.

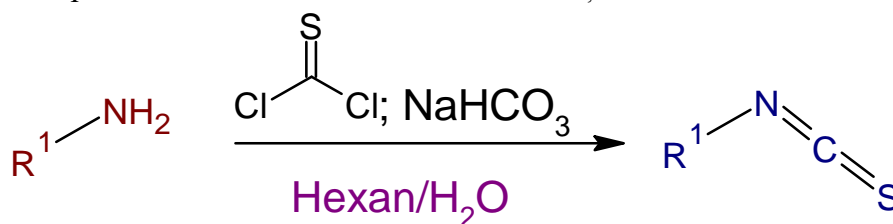


Figura 2. Schema generală de sinteză izotiocianaților din amine primare

Sinteza ciclohexilizotiocianatului

Într-un balon conic, situat în baie cu gheață-sare, se dizolvă hidrogenocarbonat de sodiu (0,140 mol) în 170 mL de apă. La soluția obținută se adaugă ciclohexilamina (0,070 mol) în 70 mL hexan. Apoi se picură tiofosgenul (0,070 mol) în 20 mL hexan (se picură cu precauție ca temperatura soluție să nu depășească 0-5 °C), soluția se agită până la dispariția colorației tiofosgenului. În urma extracție stratului organic se usucă cu sulfat de sodiu anhidru și se purifică pe coloana cu silicagen (eluent: hexan-etilacetat, 9:1), după care straturile organice se unesc și distilează la presiune redusă (5-6 mmHg). Produsul obținut reprezintă un ulei incolor, $\eta = 87\%$.

Sinteza hexilizotiocianatului

Într-un balon conic, situat în baie cu gheață-sare, se dizolvă hidrogenocarbonat de sodiu (0,140 mol) în 170 mL apă distilată. La soluție obținută se adaugă hexilamină (0,070 mol) și 70 mL hexan. Se picură (0,070 mol) tiofosgen în 20 mL hexan. Sinteza similară ca și în cazul ciclohexilizotiocianatului. Produsul obținut este ulei incolor, $\eta = 90\%$.

Izotiocianații obținuți sunt drept precursori a tiosemicarbazidelor. Adiționând o moleculă de hidrazină se obțin tiosemicarbazidele corespunzătoare.

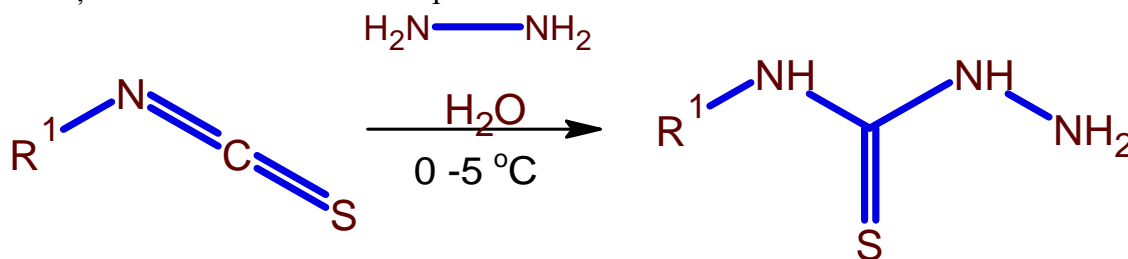


Figura 3. Schema generală de sinteză tiosemicarbazidelor

Sinteza 4-etil-3-tiosemicarbazida

Monohidratul de hidrazină (0.05 mol) dizolvat în 10 mL etanol într-un balon conic, se introduce în baie cu apă-gheață. La soluția etanolică de hidrazină se picură soluția etanolică de etilizotiocianat (0.05 mol) în 20 mL de etanol, timp de ~15 minute, cu agitare permanentă. Peste aproximativ 5 minute după adăugarea etilizotiocianatului se observă depunerea unui sediment de culoare albă. Sinteza se mai agită 30 de minute la temperatura camerei. După care solidul obținut se recristalizează din etanol-apă (1:1). Se obține un produs solid alb, $\eta = 88\%$.

Sinteza 4-hexil-3-tiosemicarbazida

Monohidratul de hidrazină (0.05 mol) se dizolvă în 10 mL de etanol într-un balon conic, se introduce în baie cu apă-gheață. La soluția obținută se picură hexilizotiocianatul (0.05 mol) în 20 mL etanol, sinteza similară cu 4-etil-3-tiosemicarbazida. Produsul obținut este un solid alb, $\eta = 91\%$.

Sinteza 4-ciclohexil-3-tiosemicarbazide

Monohidratul de hidrazină (0.05 mol) se dizolvă în 10 mL de etanol într-un balon conic, se introduce în baie cu apă-gheață. La soluția obținută se picură ciclohexilizotiocianatul (0.05 mol) în 20 mL etanol, sinteza similară cu 4-etil-3-tiosemicarbazida. Produsul obținut este un solid alb, $\eta = 95\%$.

La condensarea tiosemicarbazidelor obținute cu cinamaldehida, am fost obținute substanțele planificate. Ca solvent pentru această reacție s-a folosit etanol (figura 4).

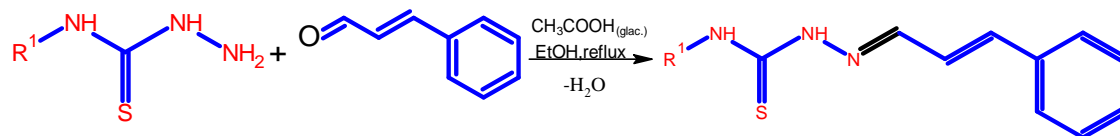


Figura 4. Schema generală de sinteză tiosemicarbazonelor

Sinteza *N*-etiltiosemicarbazonei aldehidei cinamice

Într-un balon pentru sinteză se adaugă aldehida cinamică (0,01 mol), 4-etil-3-tiosemicarbazda (0,01 mol) și 10 mL de etanol; 3-4 picături de acid acetic glacial. Amestecul obținut se refluxează 2 ore. După confirmarea cromatografică a consumului substanțelor inițiale se distilează solventul la presiune redusă. Solidul rezultat se recrystalizează din soluția hidroalcoolică. Produsul obținut reprezintă un solid de culoare galbenă deschisă, $\eta = 94\%$.

Sinteza *N*-hexiltiosemicarbazonei aldehidei cinamice

Într-un balon rotund se adaugă aldehida cinamică (0,01 mol), 4-hexil-3-tiosemicarbazida (0,01 mol), 10 mL de etanol și 3-4 picături de acid acetic glacial. Amestecul obținut se refluxează 4 ore. (Purificarea, sinteza este similară ca la *N*-etiltiosemicarbazona aldehidei cinamice). Produsul obținut este solid galben: $\eta = 90\%$.

Sinteza *N*-ciclohexiltiosemicarbazonei aldehidei cinamice

Într-un balon rotund se adaugă aldehida cinamică (0,01 mol), 4-ciclohexil-3-tiosemicarbazda (0,01 mol), 10 mL de etanol și 3-4 picături de acid acetic glacial. Amestecul obținut se refluxează 4 ore. (Purificarea, sinteza este similară ca la *N*-etiltiosemicarbazona aldehidei cinamice). Produsul obținut este solid galben: $\eta = 97\%$.

Predicții biologice

Pentru analiza biologică a fost efectuată precizarea toxicității la șobolani [8] și care fost verificat cu ajutorul programului de calcul *PASS* am prezis cele mai probabile tipuri de activități care ar putea manifesta substanța [9]. Substanțele au fost comparate cu unele medicamente cunoscute, cum ar fi: Triapina și Isoniazida. Pentru ele la fel au fost prezise proprietățile biologice și toxicitatea pe șobolani.

Tabelul 1

Toxicitatea prezisă pentru șobolani

R ¹	IP LD ₅₀ (mg/kg)	IV LD ₅₀ (mg/kg)	Oral LD ₅₀ (mg/kg)	SC LD ₅₀ (mg/kg)
Etil	297	70,9	1483	682
Hex	392	52,99	1568	1627
Cyhex	538,7	44,85	1923	687,9
Isoniazida	309,6	256,1	899,7	290,2
Triapin	243,8	241,2	101,5	231,8

Substanțele sintetizate au demonstrat cu o mare probabilitate activități antituberculoase, antimicobacteriene și de amplificarea expresiei HMGCS2. Cum se observă din (figura 5) tiosemicarbazonele sintetizate prezintă probabilitate înaltă de amplificarea genului HMGCS2, care este supresorul tumori, cancerul colorectal. Cancerul colorectal micșorează nivelul lui, iar la pacienții se observă o corelare directă între nivelul scăzut de HMGCS2 și probabilitatea majorată a decesului [10]. Cum se observă din (figura 4) substanțele sintetizate sunt de câteva ori mai puțin toxice decât medicamentul Triapina, care manifestă activitatea similară de amplificarea expresiei genului HMGCS2.

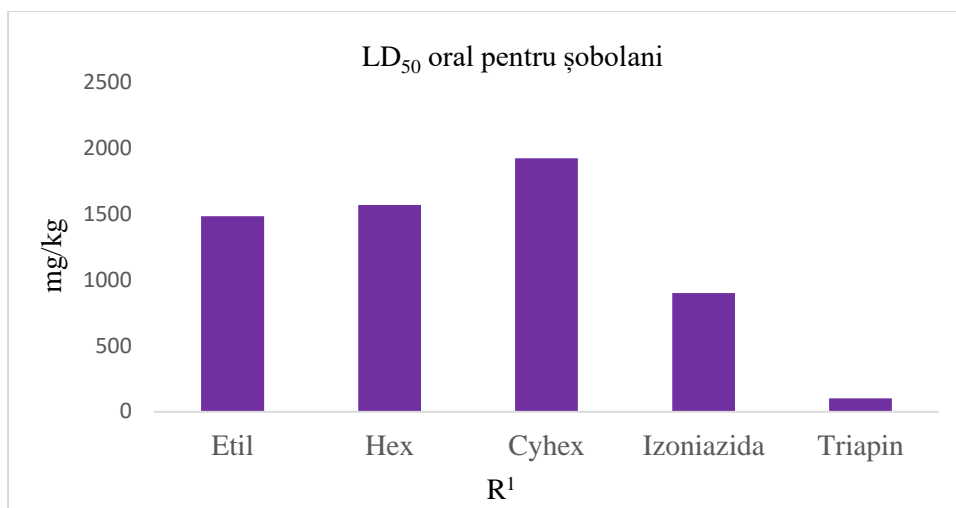


Figura 5. Diagrama de comparare a LD₅₀ (după calea de administrare orală) pentru șobolani în funcție de diferiți radicali (R¹)

Tiosemicarbazonele sintetizate au probabilitatea crescută de a manifesta activitate antimicobacteriană și antituberculoasă, ce se observă din (figura 6 și figura 7). Ele au fost comparate cu medicamentul Izoniazida, care manifestă activitățile similare, dar care este mai toxic decât tiosemicarbazonele sintetizate, având probabilitatea de a fi activ similar.

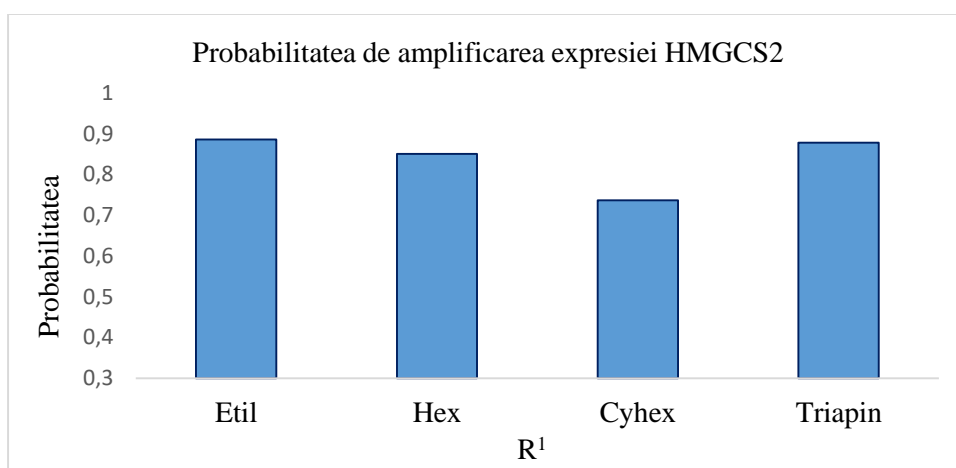


Figura 6. Diagrama comparativă a probabilității de amplificare a expresiei HMGCS2 a tiosemicarbazonei în funcție de diferiți radicali (R¹)

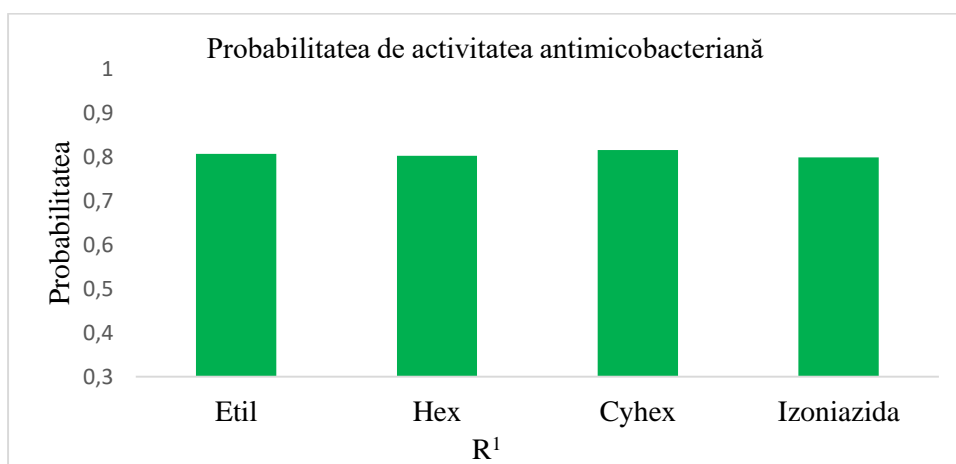


Figura 7. Diagrama de comparare a probabilităților activității antimicobacteriene în funcție de tiosemicarbazone

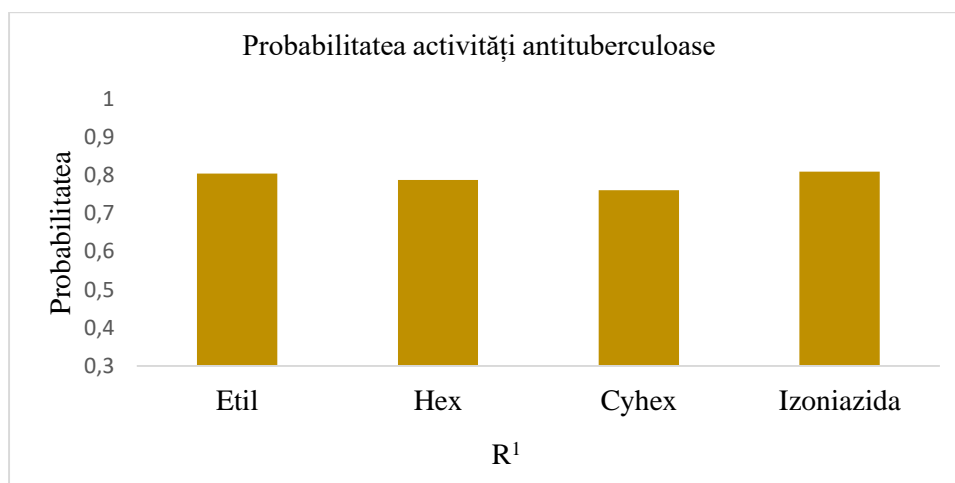


Figura 8. Diagrama comparativă a probabilității antituberculoase în raport cu radicalii din scheletul tiosemicarbazonic

Concluzii

Au fost sintetizate și confirmate spectral trei tiosemicarbazone noi ale aldehidei cinamice, cu randamentele foarte bune. Au fost prezise proprietățile biologice a compușilor sintetizați care au arătat proprietăți antimicobacteriene și antituberculoase, la fel și activitatea de amplificarea expresiei genului HMGCS2, fiind puțin toxice pentru șobolani față de preparatele utilizate în practica medicală la moment dat. Aceste cercetări determină necesitatea de efectuare a testărilor *in vitro*, care vor fi elucidate rezultatele studiului teoretic.

Referințe

1. World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer. [Accesat 20.06.2022], disponibil: https://gco.iarc.fr/survival/survmark/visualizations/viz4_1/?cancer_site=%22Lung%22&country=%22United+Kingdom%22&agegroup=%2215-54%22&time=%221%22&period=%222010-2014%22&gender=%22Males%22
2. LIU, ZX.. Structures and antimicrobial activity of fluoro- and hydroxy-substituted thiocarboxyhydrazones. *J. Struct. Chem.*, 2015, v.56, p.1420–1425.
3. Oncochel Therapeutics LLC. Thiosemicarbazone compounds and use in the treatment of cancer. Patent Appl. No.: 13/994,355. D.R. RICHARDSON, D.B. LOVEJOY, dec. 16, 2011
4. SIDDIQUI, E., AZAD, I., KHAN, D.A. and KHAN, D.T. 2019. Thiosemicarbazone complexes as versatile medicinal chemistry agents: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 9, 3 (May 2019), 689-703.
5. SHAO, J, ZHOU, B, CHU, B, YEN, Y. Ribonucleotide reductase inhibitors and future drug design. *Curr Cancer Drug Targets*. 2006 Aug;6(5):409-31. <http://www.way2drug.com> [Accesat la 09.03.2023]
6. CIURSIN, A. Sinteza N-ciclohexiltiosemicarbazonei-3-etoxisalicilice prin metoda de: adiție, substituție și condensare. În: Comunicări științifice studențești dedicate aniversării a 75-a a USM. Ediția 25, Vol.1, R, 2021, pp. 47-48.
7. LAGUNIN, A., ZAKHAROV, A., FILIMONOV, D., POROIKOV, V. (2011). QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular Informatics*, 30 (2-3), 241–250.
8. FILIMONOV, D. A., LAGUNIN, A. A., GLORIOZOVA, T. A., RUDIK, A.V., DRUZHILOVSKII, D. S., POGODIN, P. V., POROIKOV, V. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444-457.
9. Kejian, ZOU, Yan, HU, Musheng, LI, Hongli, WANG, Yuhua, ZHANG, Ling, HUANG, Yuanwen, XIE, Songyu, LI, Xingui, DAI, Wanfu, XU, Zhiyong, KE, Sitang, GONG, Yaodong, WANG, "Potential Role of HMGCS2 in Tumor Angiogenesis in Colorectal Cancer and Its Potential Use as a Diagnostic Marker", *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2019, Article ID 8348967, 8 pages, 2019.