

CZU: 547.497: 616

## SINTEZA UNOR TIOSEMICARBAZONE ÎN BAZA N-{4-[(HIDRAZINILCARBONOTIOIL)AMINO]FENIL}ACETAMIDEI

Roman RUSNAC, Anna RUSNAC,  
Olga GARBUZ, Nicanor BARBĂ, Aurelian GULEA

Universitatea de Stat din Moldova

În articol sunt descrise metodele de sinteză a șase compuși organici, dintre care trei nu sunt cunoscuți în literatura de specialitate. Structura compușilor a fost determinată cu ajutorul spectroscopiei: RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  și IR. A fost studiată activitatea anticancer pe celule HeLa (cancer cervical), unde compusul N-[4-({2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoil)amino}fenil]acetamidă a prezentat cea mai mare pondere de inhibiție (84%) la concentrația de 100  $\mu\text{M/L}$ .

**Cuvinte-cheie:** tiosemicarbazone, HeLa, activitate anticancer.

### SYNTHESIS OF SOME THIOSEMICARBAZONES IN THE BASE OF N-{4-[(HYDRAZINECARBOTHIOYL)AMINO]PHENYL}ACETAMIDE

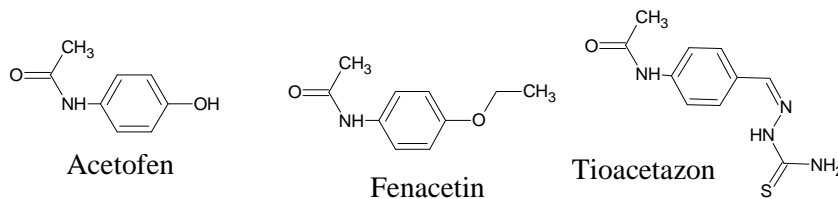
In this paper are described methods of synthesis of six organic compounds, were three of them are unknown. The structure of the compounds was determined by NMR spectroscopy  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and IR spectra. Anticancer activity was studied using cervical cancer cells HeLa, where the compound N-[4-({2-[1-(pyridine-2-yl)ethylidene]hidrazincarbotoil)amino}phenyl]acetamide showed the highest inhibition, about 84% at concentration of 100  $\mu\text{M/L}$ .

**Keywords:** thiosemicarbazone, HeLa, anticancer activity.

### Introducere

În ultimul timp o atenție sporită se acordă arilizotioceanaților, tioureelor bisubstituite, tiosemicarbazidelor și tiosemicarbazonelor [1-3], precum și compușilor heterociclici cu grupe tioamidice. La unii dintre acești compuși a fost depistat un spectru larg de activități biologice [4-6]. O atenție deosebită se acordă tiosemicarbazonelor, care manifestă o gamă variată de activități biologice, cum ar fi: antimicrobiene, antifungice [7], antimalarice și antibacteriene [8,9], antivirale și antitumorale [10].

Unii derivați ai acetanilidei sunt cunoscuți ca medicamente cu proprietăți analgezice, antiinflamatorii și antipiretice [11]:



Compusul cu un fragment structural comun tioacetazonul, cu conținut de sulf, se utilizează în medicină la combaterea tuberculozei. S-a constatat că introducerea grupei tioamidice (-NH-CS-) în unii compuși organici conduce la noi activități biologice și lărgeste domeniul de utilizare [12-16].

Scopul acestei lucrări constă în modificarea grupei amine în N-(4-aminofenil)acetamidă pentru a obține noi derivați cu grupe tioamidice în diferite forme structurale, dar cu păstrarea fragmentului CH<sub>3</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, pentru a elucida dependența activității biologice de structura compusului.

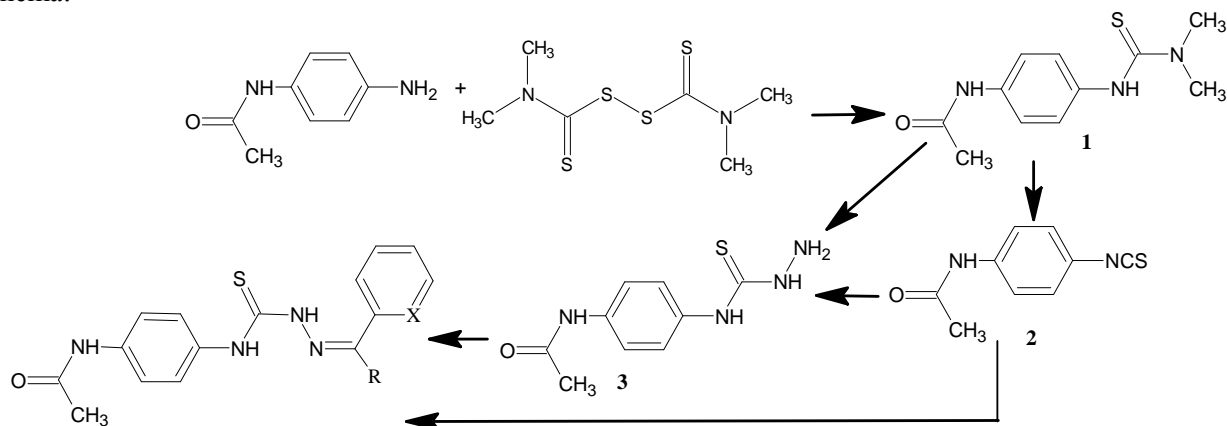
## I. Partea experimentală

### I.1. Reactivi și metode de cercetare

Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la firma „Aldrich”. Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN)  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$  au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. Spectrele IR au fost înregistrate la spectrometrul Bruker ALPHA, 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Deplasările chimice sunt măsurate în ppm față de tetrametilsilan (TMS). În calitate de solvent a fost utilizat DMSO-d<sub>6</sub>.

## I.2. Metode de sinteză

*N*-{4-[(Dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida (1) și derivații ei au fost obținuți după următoarea schemă:



4(R=H, X=N); 5(R=CH<sub>3</sub>, X=N); 6(R=H, X=COH)

Amestecul alcătuit din 3.0 g (20 mmol) *N*-(4-aminofenil)acetamidă, 2.4 g (10 mmol) disulfură de tetrametiluram (DTMT) și 5 mL de dimetilformamidă (DMF) se încălzește timp de o oră la temperatura de 100°C, apoi se distilează solventul la presiune redusă. Restul organic se refluxează 5 minute cu 25 mL de benzen, apoi se răcește la temperatura de 25°C. Sulfurul rămâne în soluție, iar solidul se recrystalizează din butanol. Se obțin: 4.40 g (93%),  $R_f = 0.55$  (benzen-izopropanol 3:1), p.t. = 185-186°C, cristale aceforme incolore, corespunde cu datele din literatură [17].

**IR** ( $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ):  $\nu(C=S)$  1335.8;  $\nu(C=O)$  1671.0;  $\nu(NH)$  3256.1. **RMN** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$ , 400 MHz: 2.03, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 3.26, s, 6H{(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N}; 7.16; 7.18; 7.47; 7.49, m, 4H (H-Aril); 8.93, s, 1H {HNC(S)}; 9.91, s, 1H {HNC(O)}. **RMN** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^{13}C$  100 MHz: 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 41.2, {N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}; 119.0; 126.9; 136.5; 136.6 (fenil); 168.5, (C=O); 181.8, (C=S).

### *N*-(4-Izotiocianatofenil)acetamida (2)

a) Amestecul cu un conținut de 0.71 g (3 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}-acetamidă (1), 10 mL dioxan și 0.14 g (3.8 mmol) clorură de hidrogen se încălzește într-o fiolă închisă timp de o oră la temperatura de □ 100°C. În fiolă se observă depunerea clorhidratului de *N*-metilmetanamină insolubil în dioxan. După răcire, fiola se deschide, se decantează soluția, precipitatul se spală cu dioxan fierbinte, apoi din soluțiile unite se distilează solventul. Se obțin: 0.52 g (90 %) produs 2, care se recrystalizează din etilacetat; p.t.=193-195°C, cristale aceforme de culoare albă mată; corespunde cu datele din literatură [17].

b) Amestecul cu un conținut de 0.71 g (3 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)-amino]fenil}acetamidă (1), 0.31 g (3 mmol) anhidridă acetică și 3 mL dioxan se încălzește timp de o oră la temperatura de □ 100°C. În continuare se distilează o parte din dioxan, iar restul se diluează cu apă și se răcește. Precipitatul se filtrează și se recrystalizează din etilacetat. Se obțin: 0.55 g (95%),  $R_f = 0.36$  (benzen-etilacetat 1:2), p.t. = 193-195°C, cristale aceforme de culoare albă mată.

**IR** ( $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ):  $\nu(NCS)$  2082.7;  $\nu(C=O)$  1663.4;  $\nu(NH)$  3116.5, 3185.1, 3249.2, 3295.3; **RMN** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$ , 400 MHz : 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 7.35; 7.37; 7.62; 7.65, m, 4H (H-Aril); 10.17, s, 1H {HNC(O)}; **RMN** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^{13}C$  100 MHz: 24.5, (CH<sub>3</sub>CO); 120.1; 124.5; 126.9; 132.9, (fenil); 169.1, (C=O).

### *N*-{4-[(Hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida (3)

a) Amestecul cu un conținut de 0.95 g (4 mmol) *N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}-acetamidă (1), 0.60 g (12 mmol) hidrat de hidrazină și 5 mL de dioxan se încălzește la temperatura de 90-95°C timp de două ore, apoi se răcește la temperatura camerei. În continuare se diluează cu 5 mL de eter dietilic și se lasă peste noapte în frigider. Produsul solid se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 0.77 g (86%),  $R_f = 0.65$  (etilacetat), p.t.=195-196°C, cristale aceforme de culoare galben pal; corespunde cu datele din literatură [17].

b) În amestecul format din 0.25 g (5 mmol) hidrat de hidrazină și 3 mL benzen se picură, sub agitare, 0.96 g (5 mmol) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă (2) dizolvată în 10 mL de benzen și se menține la temperatura

de 20-25°C, timp de o oră. Sedimentul se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 1.06 g (95 %), p.t.= 195-196°C, cristale aceforme de culoare galbenă pal,  $R_f=0.65$  (etilacetat). **IR** ( $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ):  $\nu(C=S)$  1320.3;  $\nu(C=O)$  1655.3;  $\nu(NH)$  3201.1, 3245.5;  $\nu(NH_2)$  1618.6;

**RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$ , 400 MHz:** 2.03, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 4.75, s, 2H (NH<sub>2</sub>); 7.48, s, 4H (fenil); 9.05, s, 1H {HNC(S)}; 9.91, s, 1H {HNC(O)}; **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^{13}C$  100 MHz:** 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.2; 124.7; 124.8; 134.8, (fenil); 168.6, (C=O); 179.9, (C=S).

#### *N*-[4-([2-(Piridin-2-ilmetilidene)hidrazinil]carbonotioil)amino]fenil]acetamida (4)

Amestecul format din 0.45 g (2 mmol) *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidă (3), 0.22 g (2.1 mmol) piridin-2-carbaldehidă, 2 mL etanol și trei picături de acid acetic glacial se refluxează timp de o oră, apoi se răcește. Cristalele căzute se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 0.53 g (84 %),  $R_f=0.35$  (etilacetat-benzen 2:1), p.t. = 219-220°C, cristale aceforme incolore. **IR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):  $\nu(C=S)$  1370.6;  $\nu(C=O)$  1660.1;  $\nu(NH)$  3296.8;  $\nu(C=N)$  1584.2; **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$ , 400 MHz:** 2.06, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 7.39; 7.39; 7.40; 7.41 m, 4H (fenil); 8.42; 8.44; 8.57; 8.59, m, 4H (piridin); 10.01, s, 1H {HNC(S)}; 10.22, s, 1H {HNC(O)}; 12.00, s, 1H (NH-N=); **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^{13}C$  100 MHz:** 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.1; 124.6; 134.3; 137.3; 149.8; 150.1, (fenil); 121.1; 127.0; 136.9; 143.3; 153.6, (piridin); 126.2 (azometinic); 168.7, (C=O); 177.0, (C=S).

#### *N*-{4-([2-[1-(Piridin-2-il)etilidene]hidrazinil]carbonotioil)amino]fenil}acetamida (5)

a) Amestecul format din 0.45 g (2 mmol) *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}-acetamidă (3), 0.25 g (2.1 mmol) 1-(piridin-2-il)etanonă, 2 mL etanol și trei picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 5 ore, apoi se răcește. Cristalele căzute se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 0.56 g (86%), p.t. = 188-190°C, cristale aceforme de culoare galbenă pal.

b) Amestecul format din 0.96 g (5 mmol) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă (2), 0.68 g (5 mmol) 2-[1-hidrazinilidenetil]piridină și 15 mL de THF se agită la temperatura de 50°C, timp de 2 ore. Se distilează solventul, apoi solidul se recrystalizează din etanol. Se obțin: 1.50 g (92%),  $R_f=0.5$  (etilacetat-benzen 2:1), p.t. = 188-190°C, cristale aceforme de culoare galbenă pal. **IR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):  $\nu(C=S)$  1361.4;  $\nu(C=O)$  1660.9;  $\nu(NH)$  3270.3;  $\nu(C=N)$  1579.3; **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$ , 400 MHz:** 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 2.51, s, 3H (CH<sub>3</sub>C=N); 7.41; 7.42; 7.56; 7.58, m, 4H (fenil); 8.52; 8.54; 8.59; 8.60, m, 4H (piridin); 10.00, s, 1H {HNC(S)}; 10.14, s, 1H {HNC(O)}; 10.60, s, 1H (NH-N=); **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^{13}C$  100 MHz:** 12.9, (CH<sub>3</sub>C=N); 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 119.1; 126.1; 132.6; 134.5; 137.4; 144.8 (fenil); 148.9,(azometinic) 121.7; 127.1; 136.9; 149.5; 154.9, (piridin); 168.7, (C=O); 177.8, (C=S).

#### *N*-[4-([2-(2-Hidroxibenziliden)hidrazinil]carbonotioil)amino]fenil]acetamida (6)

a) Amestecul format din 0.45 g (2 mmol) *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}-acetamidă (3), 0.26 g (2.1 mmol) 2-hidroxibenzaldehidă și 2 mL etanol se refluxează timp de 2 ore, apoi se răcește. Produsul cristalin se filtrează și se recrystalizează din etanol. Se obțin: 0.53 g (81%), p.t. = 208-210°C, cristale aceforme de culoare albă mată.

b) Amestecul format din 0.96 g (5 mmol) *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidă (2), 0.68 g (5 mmol) 2-[hidrazinilidenmetil]fenol și 15 mL etilacetat se agită la temperatura de 60-65°C timp de 1,5 ore. Se distilează solventul, apoi solidul se recrystalizează din etanol. Se obțin: 1.48 g (90%),  $R_f=0.85$  (izopropanol-metanol 2:1); p.t.= 208-210°C, cristale aceforme de culoare albă mată. **IR**( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):  $\nu(C=S)$  1370.6;  $\nu(C=O)$  1649.1;  $\nu(NH)$  3125.2;  $\nu(C=N)$  1599.7;  $\nu(OH)_{as}$  3234.7; **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^1H$ , 400 MHz:** 2.05, s, 3H(CH<sub>3</sub>CO); 6.81; 6.83; 7.21; 7.22 m, 4H (fenil); 7.41; 7.44; 7.53; 7.55 m, 4H (hidroxifinil); 8.47, s, 1H (OH); 9.98, s, 1H {HNC(S)}; 10.04, s, 1H {HNC(O)}; 11.70, s, 1H (NH-N=); **RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)  $^{13}C$  100 MHz:** 24.4, (CH<sub>3</sub>CO); 116.5; 119.1; 120.7; 127.5; 131.8; 137.0, (fenil); 126.2 (azometinic); 119.7; 134.6; 140.5; 140.5; 140.5; 157.0, (hidroxifinil); 168.8, (C=O); 176.3, (C=S).

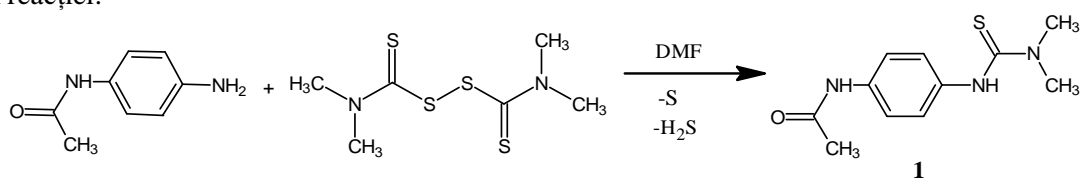
### I.3. Metoda de cercetare a activității antiproliferative

Cellule de cancer cervical HeLa, de cancer muscular RD și celule „normale” MDCK au fost cultivate în formă de monostraturi în mediul DMEM cu conținut înalt de glucoză, L-glutamină, suplimentat cu (V 7.5%) 0.2 %v/v, soluție tampon HEPES (acidul N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfonic) 20 mM, antibiotic: penicilină-streptomicină (concentrația finală de 100 U/mL penicilină și 100  $\mu$ g/mL sulfat de streptomicină) și suplimentat cu ser fetal bovin 10%v/v în condiții de cultură (2% CO<sub>2</sub>, în atmosferă de 78% umiditate și

temperatura de 37°C). Celulele au fost tratate cu acidul tripsin etilendiaminotetraacetic (tripsină-EDTA) 0.05% și numărate sub un microscop inversat (OLYMPUS). Testul de proliferare celulară a fost realizat folosind resazurin (sarea de sodiu 7-hidroxi-3H-fenoxazin-3-onă-10-oxid), care permite măsurarea numărului de celule viabile [18]. Celulele de cancer pancreatic BxPC-3 au fost cultivate în mediu RPMI 1640. Compușii studiați au fost dizolvați în dimetilsulfoxid (DMSO) cu concentrația de 10 mM. Compușii studiați și doxorubicina au fost diluați, cu medii de cultură; la fiecare s-a adăugat godeu și au fost incubați timp de 24 de ore. Apoi la fiecare probă se adaugă 20 μL soluție de resazurin și se incubează timp de 4 ore. Ulterior, absorbanta a fost înregistrată la 570 nm și 600 nm cu filtru. Datele au fost prelucrate de către aparatul hibrid imagistic (Synergy H1, BioTek). Rezultatele screeningului permit identificarea substanțelor care inhibă proliferarea celulelor canceroase față de următoarele linii: HeLa (cancer cervical); BxPC-3 (cancer pancreatic); RD (cancer muscular). Pentru a evalua citotoxicitatea substanțelor, am folosit linia de celule „normale” MDCK (celule epiteliale renale de câine).

### Rezultate și discuții

Compusul *N*-{4-[(dimetilcarbamotiol)amino]fenil}acetamida (**1**) este cunoscut [17]. Acesta a fost obținut la încălzirea *N*-(4-aminofenil)acetamidei în dimetilformamidă (DMF) cu disulfura de tetrametiltiuram (DTMT), conform reacției:



Prođușii de reacție se tratează cu acid clorhidric concentrat, în care se dizolvă acetamida **1**, iar sulful se izolează prin filtrare; la neutralizarea soluției se obține acetamida **1** (87%). În soluția apoasă a fost depistat H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NHCSN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3-(4-aminofenil)-1,1-dimetiltioureă).

Pentru perfecționarea metodei am exclus utilizarea acidului clorhidric concentrat care favorizează parțial hidroliza pe grupa CH<sub>3</sub>CONH-. Purificarea acetamidei **1** de sulf este mai eficientă dacă la sfârșitul reacției se aplică distilarea solventului și extragerea sulfului din amestec cu benzen; randamentul constituie 93%.

Majoritatea 1,1-dimetil-3-ariltiureelor [12] la refluxare în xilen timp de 8 ore formează arilizotioceanați cu randamente de 70-95%. Reacția este reversibilă și necesită eliminarea dimetilaminei din masa de reacție. S-a constatat că în condiții similare acetamida **1** nu reacționează, probabil, din cauza legăturilor de hidrogen mai puternice între substrat și dimetilamină. Folosirea unor reactanți cu caracter acid (clorură de hidrogen, anhidridă acetică, clorură de acetil) capabili să capteze dimetilamina permite efectuarea procesului în benzen la reflux. La trecerea unui curent de clorură de hidrogen prin soluția de 1,1-dimetil-3-feniltioureă [14] timp de o oră randamentul fenilizotioceanatului atinge 94%. În cazul acetamidei **1**, formarea *N*-(4-izotiocianatofenil)acetamidei (**2**) decurge timp de 8 ore [17]. Pentru utilizarea mai eficientă a clorurii de hidrogen am efectuat această reacție în dioxan într-o fiolă închisă, cu o cantitate suficientă de HCl. După 3 ore de încălzire acetamida **2** a fost izolată cu un randament de 90%.

Este cunoscut faptul că la încălzirea 1,1-dimetil-3-ariltiureelor cu hidrat de hidrazină se formează *N*-arilhidrazincarbotioamide [13]. Cele mai bune rezultate se obțin la efectuarea sintezei în benzen sau toluen la reflux (timp de 1-2 ore) la un raport molar al reagenților de 1:1.0-1.2; se menționează că acetamida **1** în condiții similare nu reacționează cu hidratul de hidrazină.

Cercetările au demonstrat că sinteza poate fi efectuată în dioxan la un raport molar al reagenților 1:4; randamentul *N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamidei (**3**) atinge 86%.

### Concluzii

1) Au fost sintetizați șase compuși organici:

*N*-{4-[(dimetilcarbamotioil)amino]fenil}acetamida (**1**);

*N*-(4-izotiocianatofenil)acetamida (**2**);

*N*-{4-[(hidrazinilcarbonotioil)amino]fenil}acetamida (**3**);

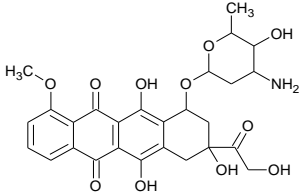
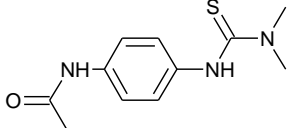
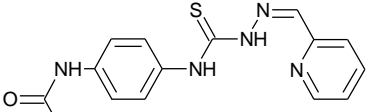
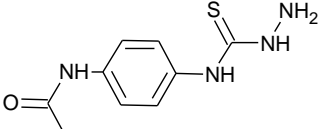
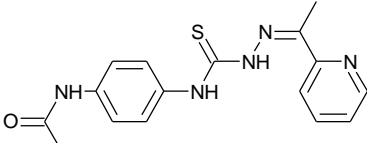
*N*-[4-({2-(piridin-2-ilmetilidene)hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamida (**4**);

*N*-{4-[(2-[1-(piridin-2-il)etilidene]hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamida (**5**);

*N*-[4-({2-(2-hidroxibenziliden)hidrazinil}carbonotioil)amino]fenil}acetamida (**6**),

Tabel

## Proprietățile antiproliferative ale substanțelor 1,3,4,5 asupra celulelor HeLa, MDCK, BxPc-3, RD

Codul	Formula	Mr, g/mol	μM/L	HeLa			MDCK			BxPc-3			RD		
				Inh. (%)	SD	IC <sub>50</sub> (uM)±SD	Inh. (%)	SD	IC <sub>50</sub> (uM)±SD	Inh. (%)	SD	IC <sub>50</sub> (uM)±SD	Inh. (%)	SD	IC <sub>50</sub> (uM)±SD
DOXO		543,5	100	91,1	5,3	2,76±1,7	61,9	5,6	1,48±0,4	77,3	1,2	3,99±0,7	77,4	6,4	1,31±0,8
			10	58,3	6,5		81,4	1,6		62,4	5,6		63,9	6,9	
			1	40,6	4,5		61,6	1,4		47,1	6,9		46,4	1,6	
			0,1	17,6	6,2		2,6	1,6		-12,8	13,0		34,2	2,0	
1		237	100	-5,5	9,4	—	14,8	8,3	—				14,4	3,4	—
			10	-4,9	6,1		-13,3	3,6		5,8	0,5	—	2,4	6,5	
			1	-0,5	4,7		-22,4	9,1		2,9	0,8		-7,0	9,1	
			0,1				-20,3	6,5		4,9	5,0		-1,8	4,0	
2		313	100	15,6	5,2	—	33,7	1,0	—				28,4	3,4	—
			10	4,5	2,7		-11,1	7,8		-11,7	7,3	—	9,1	0,1	
			1	-4,9	4,3		-4,7	2,9		1,3	9,4		11,8	0,6	
			0,1	8,4	1,1		-3,2	2,2		-4,0	5,1		-5,7	1,8	
3		224	100	7,6	0,5	—	0,4	3,2	—				-8,9	0,1	—
			10	5,5	7,5		-0,4	4,8		-10,0	4,4	—	-8,0	4,8	
			1	11,6	2,2		-14,4	0,1		-13,9	2,1		-4,5	0,7	
			0,1	14,0	5,7		-2,4	2,2		-12,8	7,2		12,5	1,6	
4		327	100	84,0	6,2	33,62±1,2	93,7	6,5	17,92±0,6				103,8	0,0	11,57±0,9
			10	14,4	8,3		29,3	7,3		4,7	5,3	—	27,4	9,6	
			1	-16,7	6,7		12,4	1,3		-1,4	5,3		-17,0	10,2	
			0,1	-14,4	11,8		9,9	8,9		-8,1	3,2		-1,6	4,0	



1) Derivații **4**, **5**, **6** sintetizați sunt substanțe originale, sinteza acestora nefiind raportată în literatura de specialitate.

2) Structura compușilor **1-6** a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  și IR.

3) Toți compușii au fost cercetați *in vitro* față de diferite linii celulare: HeLa (cancer cervical), BxPc-3 (cancer pancreatic) și RD (cancer muscular). De asemenea, a fost evaluată și citotoxicitatea față de o linie celulară MDCK (celule epiteliale renale de câine), cu utilizarea metodici colorimetrice.

4) Compușii **1**, **3**, **4** au o activitate antiproliferativă neînsemnată față de celulele HeLa, BxPc-3, RD.

5) Compusul **5** inhibă puternic creșterea celulelor HeLa și RD, la concentrația de 100  $\mu\text{M/L}$ , unde  $\text{IC}_{50}$  este egal, respectiv, cu 33.62  $\mu\text{M/L}$  și 11.57  $\mu\text{M/L}$ .

#### Referințe:

1. GUȚU, Ia. *Sinteza și studiul unor compuși aromatici cu grupe izotiocian sau tioamidice*: Atoreferat al tezei de doctor habilitat în chimie. Chișinău, 1997.
2. GULEA, A. Noi inhibitori de proliferare a celulelor de cancer. În: *Akados*, 2013, nr.1(28), p.102-107.
3. SOARES, M.A., LESSA, J.A., MENDES, I.C. et al.  $\text{N}^4$ -Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: cytotoxicity against human tumor cells, structure-activity relationship studies and investigation on the mechanism of action. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, no.20, p.3396-3409.
4. RÎBOKOVSKAIA, Z. *Sinteza și studiul 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și derivaților lor*: Autoreferat al tezei de doctor în chimie. Chișinău, 2013.
5. ОКОЧНЫЙ, Н.С., ГУЦУ, Я.Е., ПЕСТЕРЕВА, Н.С., НЧУЕН, В.В. *N,N*-Диметил- *N'*-(2-метоксифенил)- *N'*-пропионилтиомочевина, обладающая нематоцидной активностью в отношении южной гололовой нематоды и клубневой нематоды картофеля. Авт. свид. СССР 1810337(1993); Б.И. 1993, №25, с.50.
6. МАСАЕВ, F., RÎBOKOVSKAIA, Z. ПОГРЕБНОИ, S. Compuși 1,3,4-oxadiazolici conținând tiouree disubstituită, ce manifestă proprietăți antiturbeculoase. Brevet 4118B1, MD. În: BOPI, 2011, nr.7.
7. VIJEY AANANDHI, M., SHINY, G., VAIDHYALIGAM, V. Synthesis and antimicrobial activities of 1-(5-substituted-2-oxindolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridin-2-yl). In: *ARKIVOC*, 2008, no.11, p.187-194.
8. KLAYMAN, D.L., BARTOSEVICH, J.F., GRIFFIN, T.S., MASON, C.J., SCOVILL, J.P. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. A new class of potential antimalarial agents. In: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1979, no. 22(7), p.855-62.
9. Sriram Dharmajaran, Yogeewari Perumal, Dhakla Prathiba, Senthikumar Palaniappan. 5-Nitrofuranyl derivatives: synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species. In: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, no.19(4), p.1152-1154.
10. PADHYE, S., KAUFFMAN, G.B. Coord. Chem. Rev. 1985, no.63, p.127. b) M. Mohan, M.P. Gupta, L. Chandra, N.K. Jha, *Inorg. Chim. Acta*, 1988, no.151, p. 61.
11. МАШКОВСКИЙ, М. *Лекарственные средства*. Москва, 2011.
12. МОЗОЛИС, В.В., ИОКУБАЙТИТЕ, С.П. Синтез N-замещенных тиомочевин. В: *Успех химии*, 1973, 42, №7, с.1310-1324.
13. MOSS, S.N., SAMBUCA, A.S. *Diuretic thioreas*, Пат. США 3767816 (1973); Р. Ж. Хим. 1974, 18Н343П.
14. ГУЦУ, Я.Е., БОЙ, Л.В., БАРБА, Н.А. *Способ получения N-арил- N'*-(2-гидроксиалкил)-тиомочевин. Авт.свид. СССР N 1768590 (1992) Б. И. 1992, №38, с.78.
15. АБЕЛЕНЦЕВ, В.И., ГОЛЫШИН, Н.М., ИВАНОВА, С.Н. ШВЕЦОВ-ШИЛОВСКИ, Н.И. *Способ усиления активности фунгицида*. Авт.свид. СССР № 229093 (1968).
16. SCHLESINGER, A., KOSMIN, M. *Herbicides*. US pat. 2630381 (1953) C.A. 47: p. 5620d (1953).
17. GUȚU, I., BOI, L.V., INTHAPANIA, P., BARBĂ, N.A. *Synthesis of N*-(acetamidophenyl)-*N'*, *N'*-dimethylthioreas and several their chemical transformations. Zilele Academiciene, ed. a IV-a. Secția Științe Chimice. Timișoara: Mirton, 1995, vol.2, p.241-244.
18. ANOOPKUMAR-DUKIE, S., CAREY, J.B., CONERE, T., O'SULLIVAN, E., VANPELT, F.N., ALLSHIRE, A. Resazurin assay of radiation response in cultured cells. In: *British Journal of Radiology*, 2005, no.78, p.945-947.

**Notă:** Cercetările au fost efectuate cu susținerea financiară din grantul instituțional 15.817.02.24.F.

Prezentat la 14.09.2016