

SINTEZA, CARACTERIZAREA ȘI CERCETAREA ACTIVITĂȚII ANTIOXIDATIVE A N(4)ACETAT DE ETIL TIOSEMICARBAZONELOR 2-FORMIL(2-ACETIL) PIRIDINEI

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY EVALUATION OF N(4)ETHYL ACETATE THIOSEMICARBAZONS 2-FORMYL(2-ACETYL) PYRIDINE

Anna RUSNAC, ORCID: 0000-0002-2517-8927
Olga GARBUZ, ORCID: 0000-0001-8783-892X
Sergiu SHOVA, ORCID: 0000-0002-1222-4373
Aurelian GULEA, ORCID: 0000-0003-2010-7959
Universitatea de Stat din Moldova

CZU: 544.142.3:547-304.6:616-006.6

e-mail: ana.rusnac@usm.md
e-mail: olhamos@mail.ru
e-mail: shova@icmpp.ro
e-mail: guleaurelian@gmail.com

Cancerul a devenit o cauză principală de deces la nivel mondial, ce poate apărea din cauza diferiților factori: fizici, chimici, de mediu și genetici. Prin urmare, este necesar să se sintetizeze medicamentele eficiente ce pot trata cancerul. Datorită problemelor de toxicitate a complecșilor de platină (utilizați în medicină), chimiștii s-au orientat către medicamente anticancer fără platină. Dintre aceștia fac parte tiosemicarbazonele care joacă un rol important datorită proprietăților lor fizico-chimice și capacității de a forma combinații coordinative stabile cu o structură unică. Tiosemicarbazonele au un spectru clinic larg antitumoral cu eficacitatea sa în diferite celule tumorale datorită tautomerismului tion-tiol [1].

Prin urmare, **scopul lucrării** este obținerea unor compuși organici biologic activi conținând în poziția N(4) a scheletului tiosemicarbazonelor 2-formil(2-acetil)piridinei fragmentul amino acetat de etil. Amino acetat de etil este un intermediar important pentru prepararea acidului crizantemic, utilizat în principal în sinteza medicamentelor antiinflamatoare.

Pentru atingerea scopului, au fost puse următoarele **obiective**: sinteza N(4)acetat de etil tiosemicarbazidei; sinteza N(4)acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formil(2-acetil)piridinei; determinarea structurii compușilor noi sintetizați cu ajutorul spectroscopiei IR, spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară ¹H-RMN, ¹³C-RMN, analizei cu raze X pe monocristal; cercetarea proprietăților antioxidative.

N(4) Acetat de etil tiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 2-acetilpiridinei (**4**, **5**) au fost obținute conform următoarelor etape, pornind de la amino acetat de etil (**1**):

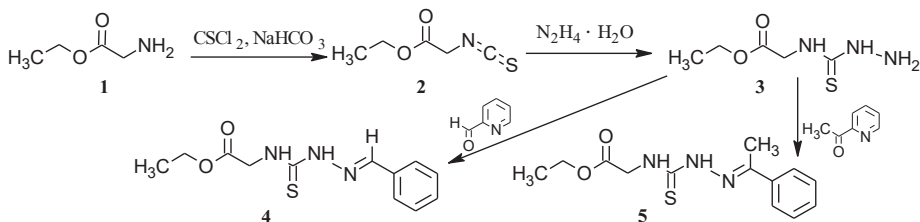


Fig. 1. Schema de sinteză a N(4) acetat de etil tiosemicarbazonelor 2-formil (2-acetil) piridinei

Aminoacetat de etil(1) a fost pus în reacție cu tiofosgen în prezența hidrogenocarbonatului de sodiu obținându-se **izotiocianatoacetat de etil (2)**, (80%) izotiocianat **2**, p.f. = 104-106°C, ce corespunde literaturii de specialitate [2].

[(Hidrazincarbotoiil)amino]acetat de etil (3). Soluția obținută din 11.20 g (80 mmol) izotiocianatoacetat de etil **2** în 10 mL de alcool se adaugă cu picătura la soluția etanolică de 4.00 g (80 mmol) monohidrat de hidrazină la temperatura camerei. Cromatografic se confirmă consumul total al izotiocianatului **2**. Produsul obținut se filtrează și se usucă. Se obțin 11.21 g de tiosemicarbazidă **3** cu un randament de 79%, p.t.=155-156°C. $R_f = 0.28$ (eluent: benzen – etilacetat, 1:1). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.90(s, 1H, N-H), 8.13(s, 1H, N-H), 4.55(s, 2H, NH₂), 4.23, 4.22(d, 2H, CH₂), 4.12, 4.10, 4.08, 4.06(q, 2H, CH₂), 1.21, 1.19, 1.17(t, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ (ppm): 182.31(C=S), 170.40(C=O), 60.76(CH₂), 45.24(CH₂), 14.59(CH₃).

{2-[(Piridin-2-il)metiliden]hidrazine carbotoiil}amino]acetat de etil (4). Amestecul format din 6.00 g (33.85 mmol) [(hidrazincarbotoiil)amino]acetat de etil **3** și 3.62 g (33.85 mmol) piridin-2-carbaldehidă în 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 3 ore. Produsul obținut se recrystalizează din etanol. Se obțin: 8.11 g (90 %) **4**, p.t.= 150-151°C, solid alb, $R_f = 0,70$ (benzen:etil acetat, 1:2). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.95(s, 1H, N-H), 9.0 (t, 1H, C-H), 8.59(m, 1H, C-H), 8.23(d, 1H, N-H), 8.13(d, 1H, =C-H), 7.87(m, 1H, C-H), 7.40(m, 1H, C-H), 4.32(d, 2H, CH₂), 4.14(q, 2H, CH₂), 1.22(t, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ (ppm): 178.96(C=S), 169.86(C=O), 153.60(C=N), 149.93, 143.25, 137.06, 124.73, 120.61(C-Ar), 60.97(CH₂), 45.69(CH₂), 14.60(CH₃).

3-({2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoiil}amino)benzoat de etil (5). Amestecul format din 4.70 g (26.49 mmol) [(hidrazincarbotoiil)amino]acetat de etil **3** și 3.21 g (26.49 mmol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă în 10 mL etanol și 4 picături de acid acetic glacial se refluxează timp de 6 ore (se verifică cromatografic consumul tiosemicarbazidei **3**). Produsul se recrystalizează din etanol. Se obțin: 6.03 g (81 %) **5**, p.t.= 140-141°C, cristale albe, $R_f = 0.44$ (benzen:etilacetat, 1:2). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.69(s, 25% H, SH), 8.9-27.26(m, 4H, Ar), 8.18(s, 1H, NH), 7.33(s, 75% H, NH), 4.48(d, 2H, CH₂), 4.24(q, 2H, CH₂), 2.36(s, 3H, CH₃), 1.28(t, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.28(C=S), 169.76(C=O), 152.73(C=N), 147.90-120.57(C-Ar), 61.72(CH₂), 46.13(CH₂), 22.25(CH₃), 14.15(CH₃).

Benzile în domeniul IR ne informează despre apariția grupării funcționale azometinice (C=N) la 1501 cm^{-1} care certifică formarea tiosemicarbazonelor **4**, **5**. În spectrul ^1H RMN al tiosemicarbazidei **3**, picul caracteristic grupării $-\text{NH}_2$ este la deplasarea chimică de 4.55 ppm – care dispare în spectrele ^1H -RMN a tiosemicarbazonelor **4**, **5**, ceea ce indică condensarea grupei amine cu gruparea carbonil. Spectrele ^{13}C -RMN confirmă formulele structurale ale compușilor sintetizați **3-5**.

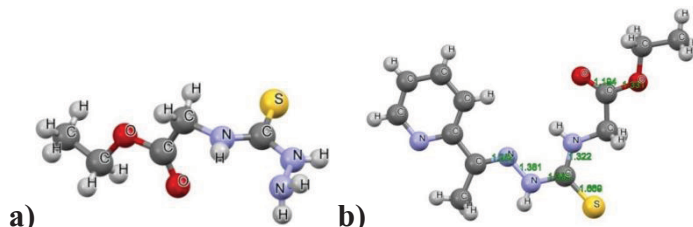


Fig. 2. Structura moleculară: a) N(4) acetat de etil tiosemicarbazidei (**3**) și b) N(4) acetat de etil tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei (**5**)

Cercetările proprietăților antioxidative a tiosemicarbazonelor prin metoda ABTS, au demonstrat rezultate ale concentrației semimaximale de inhibiție – IC_{50} pentru **4** – $52.83\ \mu\text{M}$, pentru **5** – $46.76\ \mu\text{M}$ care sunt aproape de același ordin cu substanța Trolox (este un antioxidant pronunțat luat în calitate de martor) a cărei IC_{50} – $33.33\ \mu\text{M}$.

Concluzii. Au fost obținute TREI substanțe organice noi: o tiosemicarbazidă (**3**) și două tiosemicarbazone (**4**, **5**) ce conțin amino acetat de etil. Formulele structurale ale compușilor obținuți au fost confirmate cu ajutorul spectroscopiilor FT-IR și ^1H -RMN, ^{13}C -RMN. În cazul N(4) acetat de etil tiosemicarbazidei (**3**) și N(4) acetat de etil tiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei (**5**) au fost obținute monocristale care au fost cercetate cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal. Proprietățile antioxidative ale tiosemicarbazonelor (**4**, **5**) sunt pronunțate.

Referințe:

1. DEVI, J., BINESH, Kumar and BHARTI, T. Recent Advancements of Organotin (IV) Complexes Derived from Hydrazone and Thiosemicarbazone Ligands as Potential Anticancer Agents. In: *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 139. DOI: 10.1016/j.inoche.2022. p. 109208.
2. Sigma-Aldrich. *Ethyl isothiocyanatoacetate*. [Accesat 06.07.2022.] Disponibil: <https://www.sigmaaldrich.com/MD/en/product/aldrich/279692>.

Articol elaborat în cadrul Proiectului: „Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicină (biofarmaceutică). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii”. Cifru: 20.80009.5007.10.