

## Synthèse et les Propriétés Antiprolifératives de 4-Phénylthiosemicarbazones et de Complexes de Cuivre (II)

Aurelian Gulea,<sup>a</sup> Angela Jalba,<sup>a\*</sup> Donald Poirier,<sup>b</sup> Raluca Ioana van Staden<sup>c</sup> et Dumitru Sofroni<sup>d</sup>

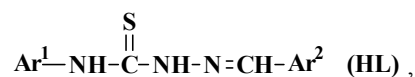
<sup>a</sup>*Département de chimie et de technologie chimique, Université d'Etat de Moldova, MD 2009, 60 rue Mateevci, Chisinau, Moldova*

<sup>b</sup>*Laboratory of medicinal Chemistry, CHUQ (CHUQ) – Research Center and Université Laval, 2705 Boulevard Laurier, Québec City, G1V 4G2, Canada*<sup>c</sup>*Laboratoire d'Electrochimie et PATLAB Bucaresti, Str. Splaiul Independentei Nr. 202, Bucaresti, Romania*

<sup>d</sup>*Institut d'oncologie de Moldova, MD 2008, 30 rue Testemitanu, Chisinau, Moldova*  
*\*e-mail: anghel 85@yahoo.com*

The aim of this work was the synthesis, study of the composition, structure, physico-chemical and anti-cancer (leukemia, breast cancer, prostate cancer) properties of some 4-phenylenylthiosemicarbazones and coordination compounds of copper (II). Based on experimental data from the study of anticancer activity of synthesized substances one can conclude the following: 1. Thiosemicarbazones have antiproliferative properties when they contain pyridine aldehyde (Ar<sup>2</sup>). The salicylaldehyde does not influence the antiproliferative activity. 2. In the phenyl (Ar<sup>1</sup>) of thiosemicarbazone when the radical is in the ortho position the product is more active than when it is in the meta- or para-position. 3. When the radicals in the phenyl (Ar<sup>1</sup>) are electron accepting groups (-COOH) they inhibit the antiproliferative activity and electron donating groups (-CH<sub>3</sub>, -Br, -OCH<sub>3</sub>) improve the antiproliferative activity. 4. If the ligands do not exhibit antiproliferative activity then this is also reflected in the complex with copper. But when the ligands have a little activity, Cu can enhance the action on the cellular inhibition. 5. All our products induce an inhibitory effect of line HL-60 and have little activity on MCF-7 and LNCaP. 6. For MCF-7, LNCaP cell lines ligands are not active, only complexes. Nevertheless, they show inhibition of cell growth at concentrations above 1 μM.

Le but de ce travail a été la synthèse, l'étude de la composition, la structure, les propriétés physico-chimiques et anticancéreuses (leucémie, cancer du sein, cancer de la prostate) de certains 4-phénylenylthiosemicarbazones de formule générale:



ainsi que les composés de coordination du cuivre (II) reçus à leurs bases. Les complexes sont synthétisés selon le schéma suivant:



En se basant sur les données expérimentales issues de l'étude de l'activité anticancéreuse des substances synthétisées on peut faire les conclusions suivantes:

1. Les thiosemicarbazones ont des propriétés antiprolifératives quand elles contiennent la pyridine aldéhyde ( $Ar^2$ ). L'aldéhyde salicylique n'influence pas l'activité antiproliférative.
2. Dans le phényle ( $Ar^1$ ) de thiosemicarbazone quand le radical est dans la position ortho- le produit est plus actif que quand il se trouve dans la position méta- ou para-.
3. Quand les radicaux dans le phényle ( $Ar^1$ ) sont des groupes accepteurs d'électrons (-COOH), ils inhibent l'activité antiproliférative et les groupes donneurs d'électrons (-CH<sub>3</sub>, -Br, -OCH<sub>3</sub>) améliorent l'activité antiproliférative.
4. Si les ligands ne présentent pas d'activité antiproliférative alors, cela se reflète aussi dans le complexe avec le cuivre. Mais quand les ligands ont un peu d'activité, le Cu peut renforcer l'action sur l'inhibition cellulaire.
5. Tous nos produits induisent un effet inhibiteur de la lignée HL-60 et présentent peu d'activité sur les cellules MCF-7 et LNCaP.
6. Pour les lignées cellulaires MCF-7, LNCaP les ligands ne sont pas actifs, seulement les complexes. Néanmoins, ils présentent une inhibition de la croissance cellulaire à des concentrations supérieures à 1  $\mu$ M.

*Ce projet a été réalisé grâce au soutien financier moldo-roumain 10.820.09.10/RoA*