

مطالعه خواص بیولوژیکی لیگاندهای تیوسیمی کاربازون و کامپلکس های فلزات انتقالی مربوطه ی آن ها

پوهنمل دکور کیومرث پولادیان^۱، پوهاند طاهره نبی^۲

^{۱،۲}دیپارتمنت کیمیا ی عمومی و غیرعضوی، پوهنځی کیمیا، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان
ایمیل: qumarspoladian@gmail.com

چکیده

در این مقاله راجع به خصوصیات بیولوژیکی لیگاندهای تیوسیمی کاربازون (thiosemicarbazone ligands) و کامپلکس های فلزات انتقالی مربوطه ای شان بحث صورت گرفته است. فعالیت های بیولوژیکی مرکبات مذکور به خواص ساختاری منحصر به فرد، ماهیت لیگاندها و فلزات انتقالی، و حضور جانشین های (Substituents) مختلف در ترکیبات مربوطه الیهاید، کیتون و تیوسیمی کاربازید، راجع میشود. خصوصیات بیولوژیکی تیوسیمی کاربازون ها در مقایسه به ادویه های استاندارد عموماً با استفاده از میتودهای مختلف مانند ((real-time cell electronic sensing (RT-CES), MTT, و CUPRAC مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج حاصله در جداول و گراف ها درج میگردد. در این مقاله، روش مطالعه ای مروری (Review) با رویکرد تحلیلی توصیفی مورد استفاده قرار گرفته که نتیجه حاصله از آن فعالیت بیشتری کامپلکس ها را در مقایسه با لیگاندهای اولیه نشان می دهد.

اصطلاحات کلیدی: کامپلکس های فلزات انتقالی؛ خواص بیولوژیکی؛ تیوسیمی کاربازون ها؛ روش های ارزیابی؛ (CUPRAC, MTT)؛ تیوسیمی کاربازیدها

A Study of Biological Properties of Thiosemicarbazone Ligands and Their Transition Metal Complexes

Sr. Teaching Asstt. Dr. Qumars Poladian¹, Prof. Tahera Nabi²

^{1,2}Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Chemistry, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: qumarspoladian@gmail.com

Abstract

This article discusses the biological properties of thiosemicarbazone ligands and their respective transition metal complexes. The biological activities of the compounds mentioned above relate to their unique structural properties, the nature of ligands and transition metals, and the presence of different substituents in aldehyde, ketone, and thiosemicarbazide compounds. The biological properties of thiosemicarbazones compared to standard drugs are generally evaluated using different methods such as real-time cell electronic sensing (RT-CES), MTT, and CUPRAC, and the results are included in tables and graphs. This article uses a review method with a descriptive-analytical approach, which shows more activity of the complexes compared to the primary ligands.

Keywords: Transition Metal Complexes; Biological Properties; Thiosemicarbazones; Evaluation Methods (CUPRAC, MTT); Thiosemicarbazides

مقدمه

لیگاندهای تیوسیمی کاربازون و فلزات انتقالی مربوطه‌ی شان از نظر خصوصیات بیولوژیکی در بین مرکبات مهم و امیدوارکننده جهت درمان و جلوگیری از امراض مختلف، به شمار می‌روند. این خصوصیات بیشتر مرتبط به ترکیبات الدیهایدی و کیتونی لیگاندها، ماهیت فلز انتقالی در ترکیب کامپلکس‌های مربوطه، حضور معاو ضه‌ها (substituents) و ساختار اصلی تیوسیمی کاربازیدها می‌باشد (۱).

آیون‌های فلزات انتقالی نقش مهمی در تعیین فعالیت بیولوژیکی تیوسیمی کاربازون‌ها دارند. آهن، مانند بسیاری دیگر از آیون‌های فلزات انتقالی، نقش مهمی در سیستم‌های بیولوژیکی پستانداران ایفا می‌کند. سطوح بالا و پایین آهن در بدن می‌تواند باعث برخی علائم بیماری شود و آیون‌های آهن آزاد می‌توانند تشکیل گونه‌های فعال آکسیجن را که به حجره‌ها آسیب می‌رسانند کتالیز کنند. فعالیت بیش از حد آهن را می‌توان با استفاده از مالیکول‌های مناسب اتصال‌دهنده آهن، ترجیحاً دارای خواص آنتی‌اکسیدانی کنترل کرد. مالیکول‌های غنی از نایتروجن که می‌توانند به راحتی به آیون‌های آهن متصل شوند به عنوان ادویه‌های بالقوه برای بیماری‌های مختلف به ویژه سرطان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در این زمینه، علاقه به طراحی شیلاتورهای آهن با فعالیت ضد توموری بالقوه، مانند لیگاندهای تیوسیمی کاربازون سه‌گانه، امیدوارکننده است (۲). در این مطالعه، مرور مختصر بعضی از خصوصیات بیولوژیکی تیوسیمی کاربازون‌ها و کامپلکس‌های مربوطه‌ی شان را که در ادبیات (literature) آمده‌اند، گزارش می‌نماییم.

خواص ضد باکتری و قارچ (Antibacterial and antifungal)

خواص ضد ویروسی و میکروبی (Antiviral and antimicrobial)

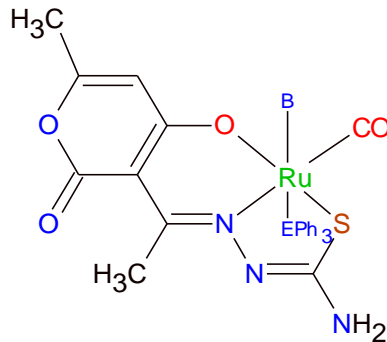
خواص ضد مرض سل (Antituberculosis)

خواص ضد سرطانی و آنتی‌اکسیدان (Anticancer and antioxidant)

خواص ضد باکتری و قارچ

S. Kannan و همکاران مربوطه‌ی شان سنتیز مجموعه‌یی از کامپلکس‌های کاربونیلی روتنیوم (III) جدید تیوسیمی کاربازون دی‌هایدروآسیتیک اسید را گزارش نموده که ساختمان‌های این مرکبات با استفاده از روش‌های تحلیلی، سپکتروسکوپی و ایکسری تک کرسطالی مشخص شده‌اند (شکل ۱). این مرکبات از نظر فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. نتایج بدست آمده از تحقیق نشان می‌دهد که کامپلکس‌ها در مقایسه با لیگاند فعالیت بهتری در مهار رشد باکتریایی نوع

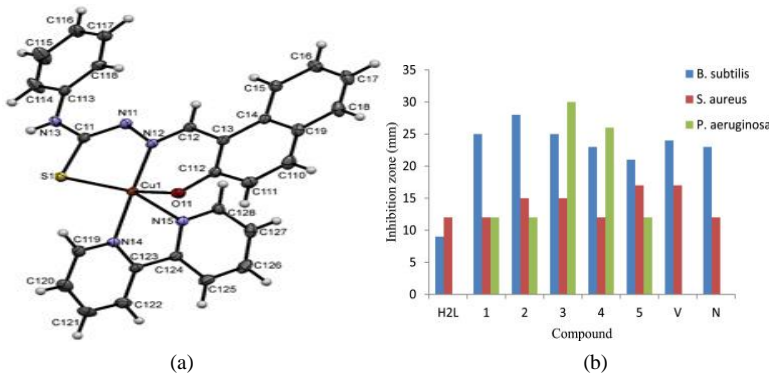
(Staphylococcus aureus) و (Escherichia coli (bacteria) و قارچ نوع (Candida albicans) و (Aspergillus niger (fungus) نشان می دهند (۳).



(E= P, B= PPh₃, py, pip, pip, mor; E= As, B= AsPh₃)

شکل ۱: کامپلکس های Ru(II) تیوسیمی کاربازون دی هایدروآسیتیک اسید (۳).

در تحقیق دیگر، کامپلکس های جدیدی با تیوسیمی کاربازون ها و لیگاندهای کمکی هتروسکلیک تهیه شده اند. کامپلکس ها با روش های مختلف تحلیلی، سپکتروسکوپی (تجزیه و تحلیل عنصری (elemental analysis)، IR، UV-Vis و NMR (¹H و ¹³C)) و کرسنالوگرافی اشعه ایکس مشخص شده اند. فعالیت ضد باکتریایی کامپلکس ها در شرایط لابراتواری (In vitro) در برابر باکتری های گرم مثبت (S. aureus و B. Subtilis) و گرم منفی (P. aeruginosa) ارزیابی شده و با داروهای ضد باکتری استاندارد مقایسه شده اند (شکل ۲). نتایج ارزیابی اثر مهاري قوی کامپلکس ها را در مقایسه با لیگاندهای اصلی نشان می دهد (۴).

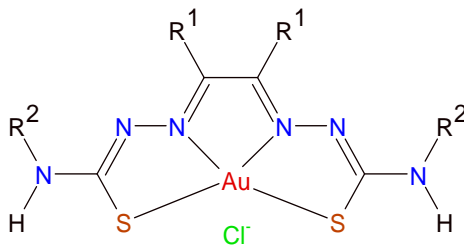


شکل ۲: (a) مرکب نمونه و (b) گراف فعالیت ضد باکتریایی لیگاندها و کامپلکس ها (۴).

خواص ضد ویروسی و میکروبی

سنتیاز چهار کامپلکس طلا سه ولانسه که دارای فورمول مالیکولی عمومی (L=L1, [Au(L)Cl] glyoxal-bis(N⁴-methylthiosemicarbazone); L2, glyoxal-bis(N⁴-ethylthiosemicarbazone); L3, (diacetyl-bis(N⁴-methylthiosemicarbazone); L4, diacetyl-bis(N⁴-ethylthiosemicarbazone))

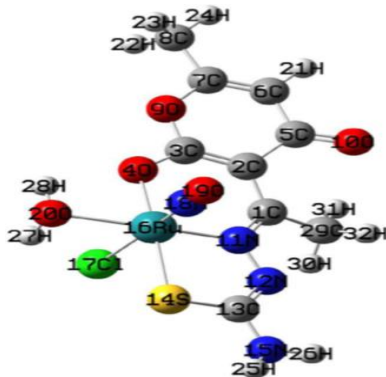
می‌باشند، توسط P.N Fonteh و گروه کاری مربوطه گزارش داده شده اند (شکل ۳). ساختمان مربوطه کامپلکس‌های سنتیز شده با استفاده از مایکروانالیز، $^1\text{H NMR}$ و سپکتروسکوپی IR مشخص شده اند. این کامپلکس‌ها برای فعالیت خود در برابر ویروس HIV با استفاده از میتوئدهای سنجشی (real-time cell electronic sensing (RT-CES) و (carboxyfluorescein succinimidyl ester) (CFSE)) مورد بررسی قرار گرفته اند. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که کامپلکس ۳ عفونت ویروسی حجره‌های TZM-bl را تا ۹۸ فیصد ($\text{IC}_{50} = 6.8 \pm 0.6$ میکرومولار) در غلظت غیر سمی ۱۲،۵ میکرومولار، مهار می‌نماید. در حالی که کامپلکس ۴ عفونت این حجره‌ها را به ترتیب ۷۲٪ و ۹۸٪ ($\text{IC}_{50} = 5.3 \pm 0.4$ میکرومولار) در غلظت‌های ۶،۲۵ و ۱۲،۵ میکرومولار مهار می‌نماید. نتایج هم‌چنین نشان می‌دهد که لیگاندها (L1-L4) فعالیت ضد ویروسی نشان نمی‌دهند، که این حالت اهمیت تشکیل کامپلکس فلزی (طلا) را در ترکیب این داروها برجسته می‌سازد (۵).



R1= H, R2= Me (1); R1= H, R2= Et (2)
R1= Me, R2= Me (3); R1= Me, R2= Et (4)

شکل ۳: کامپلکس‌های سه ولانسه طلا (۵).

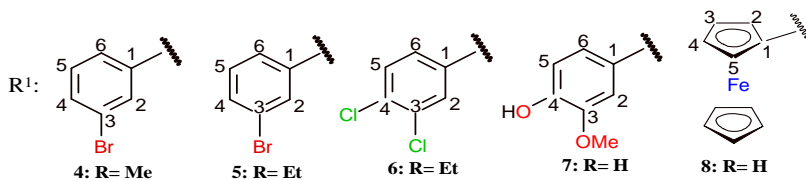
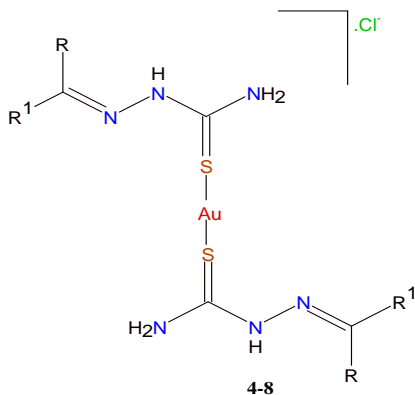
در تحقیق انجام شده دیگر، J.M Mir و همکاران مربوطه سنتیز و خصوصیات کامپلکس‌های نوع داده اند (شکل ۴). کامپلکس‌های سنتیز شده با روش‌های تحلیلی، سپکتروسکوپی (تجزیه و تحلیل عنصری، کتله، NMR، FT-IR، طیف سنجی UV-Vis)، ولتامتری چرخه‌یی و تخنیک‌های TGA مشخص شده است. از میان مرکبات، کامپلکس هشت‌وجهی Ru(II) برای فعالیت ضد ویروسی آن مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج مطالعه بر روی عفونت‌های دستگاه ادرار نشان می‌دهد که این کامپلکس در برابر برخی از باکتری‌های گرم منفی منتخب، *E. coli* و *Pseudomonas* مؤثر است (۶).



شکل ۴: کامپلکس $[Ru^{II}(NO)(dha-tsc)(Cl)(H_2O)]$ (۶).

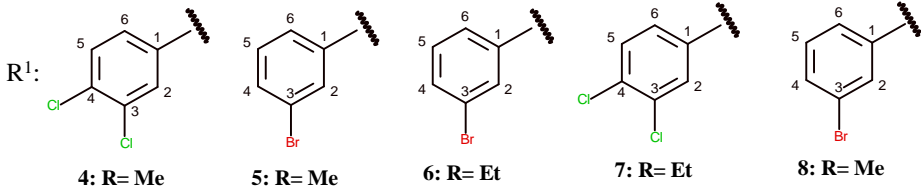
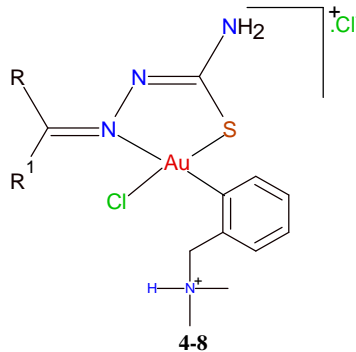
خواص ضد مرض سل

S.D Khanye و گروه مطالعاتی اش تشکیل کامپلکس‌های طلا یک ولانسه را از تعامل تیوسیمی کاربازون‌ها و $[AuI(THT)Cl]$ (THT= tetrahydrotiofen) گزارش داده اند (شکل ۵). ترکیب مربوطه کامپلکس‌های سنتیز شده توسط مایکروانالیز، IR، NMR و سپکترسکوپی کتله مشخص شده اند. فعالیت ضد مالاریا در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که کامپلکس‌های تیوسیمی کاربازون طلا (I) فعالیت خود را در برابر پرازیت مالاریا پلاسمودیوم فالسیپاروم (*Plasmodium falciparum*) و مهار پرازیت سیستین پروتاز فالسی پاین-۲ (cysteine protease falcipain-2) افزایش داده اند (۷).



شکل ۵: ترکیب کامپلکس‌های طلا (I) (۷).

در مطالعه دیگری، همین نویسندگان کامپلکس‌های سه ولانسه طلا را سنتز نموده و ترکیبات آن‌ها را با استفاده از آنالیز عنصری، IR، NMR و سپکتروسکوپی کتله مشخص نموده اند (شکل ۶). کامپلکس‌ها برای فعالیت‌های ضد مالاریا و ضد سل در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) مورد ارزیابی قرار گرفته اند. نتایج بدست آمده نشان‌دهنده‌ی افزایش کارایی کامپلکس‌های طلا (III) در برابر پرازیت مالاریا Plasmodium falciparum است، اما این روند در فعالیت ضد سلی تیوسیمی کاربازون‌های انتخابی در برابر سویه خطرناک H37Rv مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (Mycobacterium tuberculosis virulent strain H37Rv) مشاهده نشده است (۸).

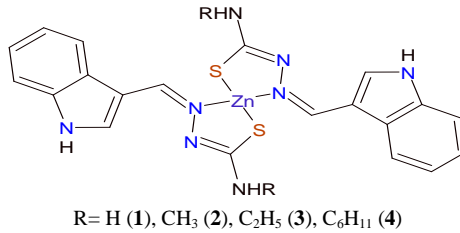


شکل ۶: ترکیب کامپلکس‌های طلا (III) (۸).

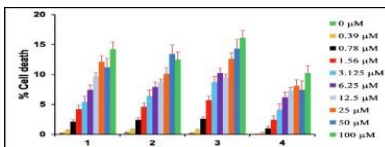
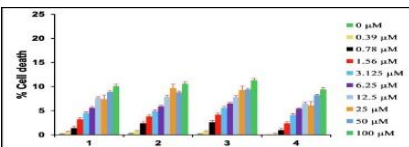
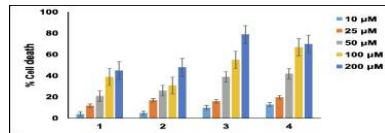
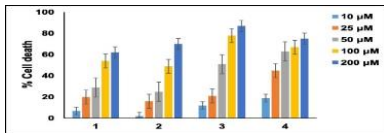
خواص ضد سرطانی و انتی‌اوکسیدان

B.Ülküseven و گروه کاری او سنتز ۹-کامپلکس نوع N_2O_2 آهن (III) که دارای ترکیب (N^4-) (L^{2-}) (acetylaceton- N^4 -R-salicylidene-S-alkyl-thiosemicarbazidato) می‌باشند را گزارش کردند. ترکیب کامپلکس‌ها با استفاده از تجزیه عنصری، IR و ESI-MS مشخص شده است (شکل ۷). سمیت حجروی (cytotoxicity) کامپلکس‌ها با استفاده از روش MTT با کاربرد از خطوط حجروی برای سرطان خون میلوژن مزمن (K562)، لنفوم بورکیت (P3HR1) و سرطان خون حجره T (JURKAT) تعیین شده اند. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که کامپلکس‌های حامل معاوضه‌های میتوکسی (OCH_3) (Fe2، Fe5، Fe7، Fe8) دارای اثرات سمیت حجروی (cytotoxicity) قابل توجهی بر روی حجره‌های K562 و P3HR1 در غلظت‌های نسبتاً پایین در محدوده ۰.۰۵-۱۴، ۰۵-۸۱ و ۰.۵-۶۱

NMR و سپکتروسکوپی کتله مشخص شده اند. سمیت حجروی (cytotoxicity) در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌ها با استفاده از طریقه MTT در برابر دو خط حجروی سرطان انسانی (A549 و MCF7)، دو خط حجروی غیر تومورزا (MCF-10A و HEK-293) انسانی و یک فیروبلاتست غیر سرطانی موش (L929) ارزیابی شده اند. نتایج بدست آمده از سمیت حجروی (cytotoxicity) کامپلکس‌ها نشان می‌دهد که تمامی کامپلکس‌ها در برابر خطوط حجروی سرطانی A549 و MCF7 فعال بوده، به ویژه کامپلکس ۴ فعالیت متوسطی را نشان می‌دهد. علاوه براین، کامپلکس‌های ۳ و ۴ با سمیت حجروی (cytotoxicity) بهتر سمیت کم‌تری در برابر خطوط حجروی غیر سرطانی (MCF-10A، HEK-293 و L929) نشان می‌دهند. به عنوان یک نتیجه کلی از مطالعه، نویسنده کار تحقیقی مذکور گزارش می‌دهد که کامپلکس ۴ حاوی گروه سایکلوهکزایل حجیم به عنوان جانشین N فعالیت بیولوژیکی بهتری را نشان می‌دهد (۱۱).

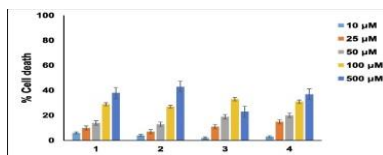


(a)



(d)

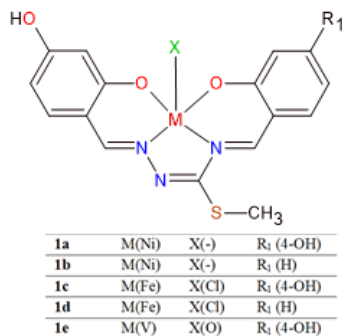
(e)



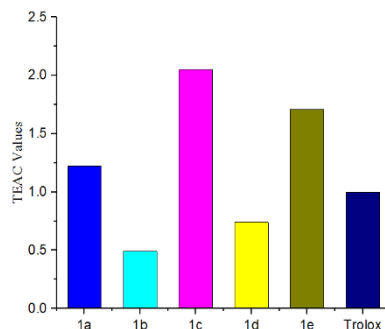
(f)

شکل ۹: (a) کامپلکس‌های مربوطه Zn(II)، (b) سمیت حجروی (cytotoxicity) در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌های Zn(II) در برابر حجره‌های سرطانی A549، (c) سمیت حجروی (cytotoxicity) در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌های Zn(II) در برابر حجره‌های سرطانی MCF7A549، (d) سمیت حجروی (cytotoxicity) در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌های Zn(II) در برابر حجره‌های نورمال MCF-10، (e) سمیت حجروی (cytotoxicity) در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌های Zn(II) در برابر حجره‌های غیرسرطانی HEK-293، (f) سمیت حجروی (cytotoxicity) در شرایط لابراتواری (In vitro) کامپلکس‌های Zn(II) در برابر حجره‌های غیرسرطانی L929 (۱۱).

در تحقیق دیگری، سنتیز کامپلکس‌های نیکل (II)، آهن (III) و اوکسونادیم (IV) تیوسیمی کاربازون‌های نوع N_2O_2 در نتیجه تعامل قالب 4-hydroxysalicylaldehyde- (Template reaction) و S-methylthiosemicarbazone R_1 -substituted-salicylaldehyde (R_1 : 4-OH, H) گزارش شده است (شکل ۱۰). ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مرکبات با استفاده از میتود (CUPRAC) مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. نتایج حاصله حاکی از آن است که کامپلکس آهن (III) ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری نسبت به سایر کامپلکس‌ها را نشان می‌دهد (۱۲).



(a)



(b)

شکل ۱۰: (a) کامپلکس‌های مربوطه نیکل (II)، آهن (III) و اوکسونادیم (IV)، (b) ضرایب TEAC مرکبات براساس آزمایش CUPRAC (۱۲).

نتیجه‌گیری

نتیجه‌ی بررسی تحقیقات انجام شده از فعالیت بیشتری کامپلکس‌های فلزی تیوسیمی کاربازون‌ها نسبت به لیگاندهای آزاد مربوطه حاکی می‌باشد. خصوصیات بیولوژیکی مشخص که کامپلکس‌های تیوسیمی کاربازون از خود نشان می‌دهند و در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است، شامل خواص ضد باکتری و قارچ (Antibacterial and antifungal)، خواص ضد ویروسی و میکروبی (Antiviral and antimicrobial)، خواص ضد مرض سل (Antituberculosis) و خواص ضد سرطانی و آنتی‌اکسیدان (Anticancer and antioxidant) می‌باشند. خصوصیات بیولوژیکی مرکبات مذکور در شرایط لابراتواری (In vitro) مورد بررسی قرار گرفته که در اکثر موارد خواص بیولوژیکی بیشتری را در مقایسه با ادویه‌های استاندارد موجود از خود تبارز داده‌اند. از میتودهای مروج مختلف برای تعیین خصوصیات بیولوژیکی مذکور استفاده شده و نتایج تحقیقات در گراف‌ها و جداول به صورت علمی درج گردیده‌اند. نتیجه عمومی از این مطالعه بما نشان می‌دهد که مرکبات تیوسیمی کاربازون‌ها دارای خصوصیات بیولوژیکی منحصر به فرد بوده که در درمان و تداوی امراض مختلف و همچنان در جلوگیری از بروز مشکلات صحتی که دامنگیر جوامع بشری می‌باشند، می‌توانند سهم برجسته و امیدوارکننده را دارا باشند.

منابع

- (1) Piri Z, Shoeli ZM, Assoud A. New copper (II) complex with bioactive 2-acetylpyridine-4N-p-chlorophenylthiosemicarbazone ligand: Synthesis, X-ray structure, and evaluation of antioxidant and antibacterial activity. *Inorganic Chemistry Communications*. 2017; 84: 122–126.
- (2) Yuan J, Lovejoy DB, Richardson DR. Novel di-2-pyridyl-derived iron chelators with marked and selective antitumor activity: in vitro and in vivo assessment. *Blood*. 2004; 104: 1450–1458.
- (3) Kannan S, Sivagamasundari M, Ramesh R, Liu Yu. Ruthenium(II) carbonyl complexes of dehydroacetic acid thiosemicarbazone: Synthesis, structure, light emission and biological activity. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2008; 693: 2251–2257.
- (4) Azarkish M, Akbari A, Sedaghat T, Simpson J. Ternary complexes of Zn(II) and Cu(II) with 1-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)-4-phenylthiosemicarbazide in the presence of heterocyclic bases as auxiliary ligands: Synthesis, spectroscopic and structural characterization and antibacterial activity. *Journal of Molecular Structure*. 2018; 1156: 34–42.
- (5) Fonteh PN, Keter FK, Meyer D. New bis(thiosemicarbazone) gold(III) complexes inhibit HIV replication at cytostatic concentrations: Potential for incorporation into virostatic cocktails. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2011; 105: 1173–1180.
- (6) Mir JM, Jain N, Jaget PS, Khan W, Vishwakarma PK, Rajak DK, Malik BA, Maurya RC. Urinary tract anti-infectious potential of DFT-experimental composite analyzed ruthenium nitrosyl complex of N-dehydroacetic acid-thiosemicarbazide. *Journal of King Saud University – Science*. 2019; 31: 89–100.
- (7) Khanye SD, Smith GS, Lategan C, Smith PJ, Gut J, Rosenthal PJ, Chibale K. Synthesis and in vitro evaluation of gold(I) thiosemicarbazone complexes for antimalarial activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2010; 104: 1079–1083.
- (8) Khanye SD, Wan B, Franzblau SG, Gut J, Rosenthal PJ, Smith GS, Chibale K. Synthesis and in vitro antimalarial and antitubercular activity of gold(III) complexes containing thiosemicarbazone ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2011; 696: 3392–3396.
- (9) Kalindemirtaş FD, Kaya B, Bener M, Şahin O, Kuruca SE, Demirci TB, Ülküseven B. Synthesis, characterization, radical scavenging activity and in vitro cytotoxicity on K562, P3HR1 and JURKAT. *Applied Organometallic Chemistry*. 2021; 35: 6157.
- (10) Özerkan D, Ertik O, Kaya B, Kuruca SE, Yanardağ R, Ülküseven B. Novel palladium (II) complexes with tetradentate thiosemicarbazones. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and xanthine oxidase inhibition. *Investigational New Drugs*. 2019; 37: 1187–1197.
- (11) Balakrishnan N, Haribabu J, Krishnan DA, Swaminathan S, Mahendiran D, Bhuvanesh NSP, Karvemu R. Zinc(II) complexes of indole thiosemicarbazones: DNA/protein binding, molecular docking and in vitro cytotoxicity studies. *Polyhedron*. 2019; 170: 188–201.
- (12) Demirci TB, Şahin M, Özyürek M, Kondakçı E, Ülküseven B. Synthesis, antioxidant activities of the nickel(II), iron(III) and oxovanadium(IV) complexes with N₂O₂ chelating thiosemicarbazones. *Spectrochimica Acta Part A*. 2014; 126: 317–323.