

Raport stiintific

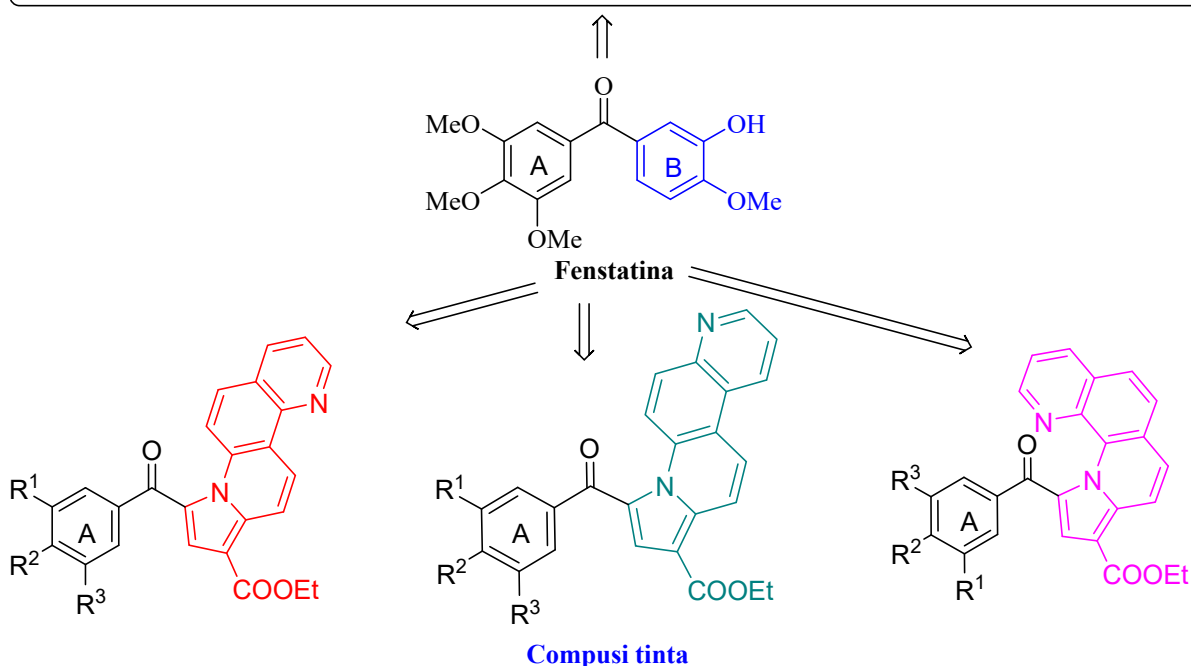
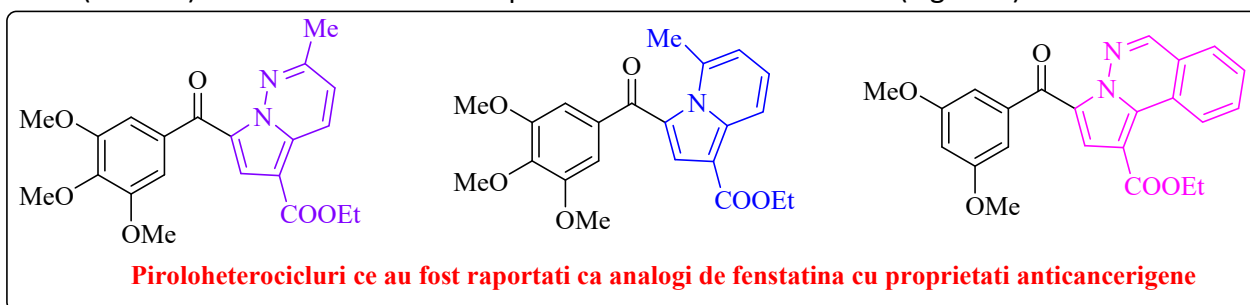
privind implementarea proiectului " **Noi structuri polifuncționale azasteroid-mimetice: compuși fluorescenți și biologic activi**", Cod: **PN-III-P1-1.1-TE-2016-1205** in perioada ianuarie – iulie 2020

2020. Stagiul III. Sinteza și analiza structurală a unor noi compuși polifuncționali azasteroidici prin reacții "cross coupling".

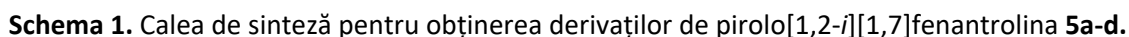
Intr-o prima etapa am incercat sa obtinem noi derivati de pirolufenantrolina. Toate acestea cu scopul de a obtine noi compusi cu activitate antimicrobiana si /sau anticanceroasa.

Fenantrolinile sunt compusi care și-au găsit utilizarea în multe aplicații datorită unei largi varietăți de proprietăți interesante (complexare, luminiscentă, activități biologice, semiconductori). Acești compuși policiclici apar, de asemenea, în natură în alcaloizi morfinici, steroli sau hormoni, ceea ce face ca fenantrolina să fie o alegere excelentă în generarea de compuși bioactivi.

Încurajați de aceste considerente și în special de proprietățile citotoxice ale fenatrolinelor fuzionate raportate, am proiectat o nouă serie de analogi de fenstatină înlocuind inelul 3-hidroxi-4-metoxifenil al fenstatinei (inelul B) cu trei clase diferite de pirolufenantroline substituite (Figura 1).



A doua etapă a constat în generarea *in situ* a cicloimoniuilidelor **4a-d**, din sărurile corespunzătoare **3a-d** prin tratare cu trietilamină. Ilidele formate *in situ* sub forma dipolilor 1,3 au reacționat cu propiolat de etil prin intermediul unei cicloadiții 3+2 dipolare formând intermediarii instabili **5'a-d** care suferă un proces de aromatizare în condițiile de reacție, ceea ce duce la compușii țintă **5a-d** cu randamente cuprinse între 50 - 88% (Schema 1).



Reaction scheme for the synthesis of 7a-d and 8a-d:

Compound **6** (a tricyclic aromatic system) reacts with compound **2a-d** (a substituted benzene ring with a bromomethyl ketone group) in acetone to form intermediate **7a-d** (a complex polycyclic structure with a bromide counterion). Intermediate **7a-d** then reacts with ethyl propiolate ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCOOEt}$) in CHCl_3 with Et_3N to form product **8a-d** (a complex polycyclic structure).

Substituents R^1 , R^2 , and R^3 are defined as follows:

- a. R^1 , R^2 , $\text{R}^3 = \text{OMe}$
- b. R^1 , $\text{R}^3 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
- c. R^1 , $\text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
- d. R^1 , $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$

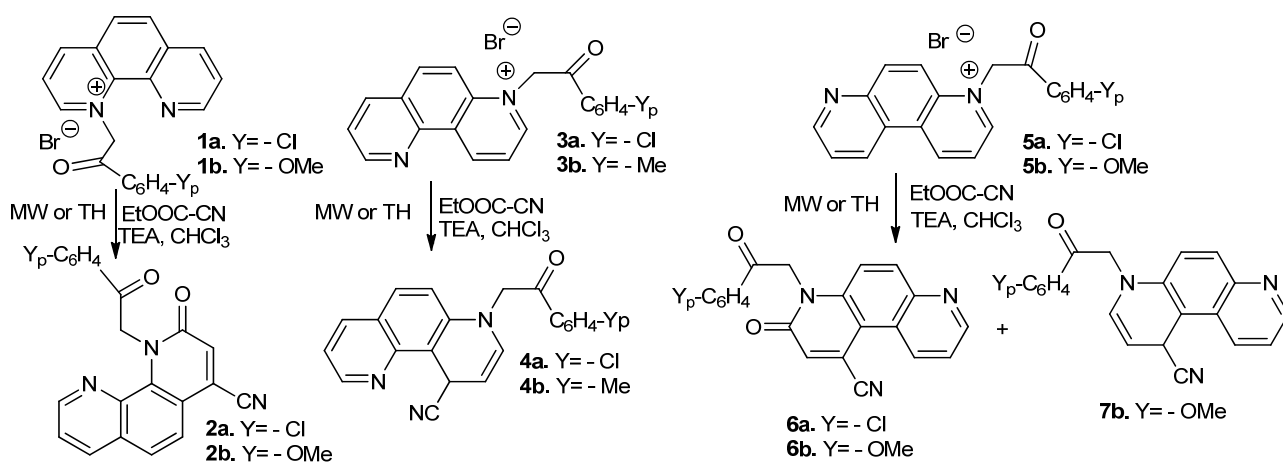
Schema 2. Calea de sinteză pentru obținerea derivaților de pirolo[2,1-c][4,7]fenantrolina **8a-d** și pirolo[1,2-a][1,10]fenantrolina **11a-d**.

Compușii **5a-d**, **8a-d** și **11a-d** au fost trimiși către la Institutul Național al Cancerului (NCI, SUA) și patru compuși au fost selectați pentru evaluarea activității lor antiproliferative pe panoul lor de 60 de linii celulare de cancer uman.

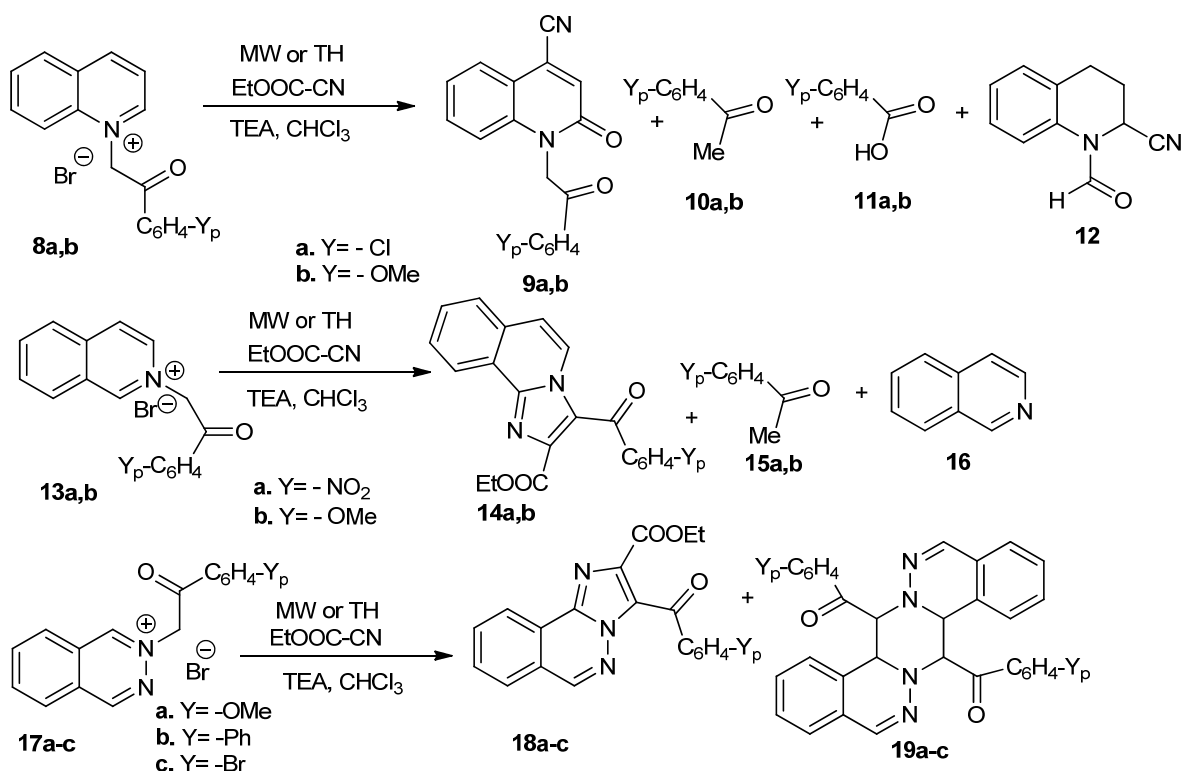
Cei patru compuși **5c**, **8a**, **8b** și **11c** selectați de NCI au fost testați într-o primă etapă pe cele 60 de linii celulare de cancer uman.

În a doua etapă, am decis să dezvoltăm o metodă eficientă și generală pentru prepararea derivaților de azaheterociclii utilizând iradierea la microunde și să testăm de activitatea anticanceroasă și antimicobacteriana a acestor compuși.

Compușii pirolheterociclici au fost sintetizați cu succes utilizând reacția fenantroliniu ilidelor, chinoliniu ilidelor, izochinoliniu ilidelor și ftalaziniu ilidelor (generate *in situ* din sărurile corespunzătoare în prezența trietilaminei (TEA)) cu cianoformat de etil. (Schema 3 și Schema 4)



Schema 3. Reacțiile fenantroliniu ilidelor cu etil cianoformat



Schema 4. Reacțiile chinoliniu ilidelor, izochinoliniu ilidelor și ftalaziniu ilidelor cu etil cianoformat

Ca o cale alternativă a acestei abordări sintetice, am decis să studiem reacția acestor azaheterocicliuri cu cianoformat de etil în condițiile iradierii la microunde, folosind un reactor monomod Monowave 300

(Anton Paar, Graz, Austria). Acest reactor este echipat cu un sistem de agitare (de la 0 la 1200 rpm) și poate atinge până la 300 °C, cu control al temperaturii. Reacțiile au loc într-un vas închis, la o presiune maximă de 30 bari. Condițiile optime de reacție s-au dovedit a fi la 130 °C, 5,5–6 bari, Tabelul 1.

Tabelul 1 prezintă condițiile de reacție optimizate pe care le-am folosit prin iradiere la microunde și în condițiile încălzirii termice.

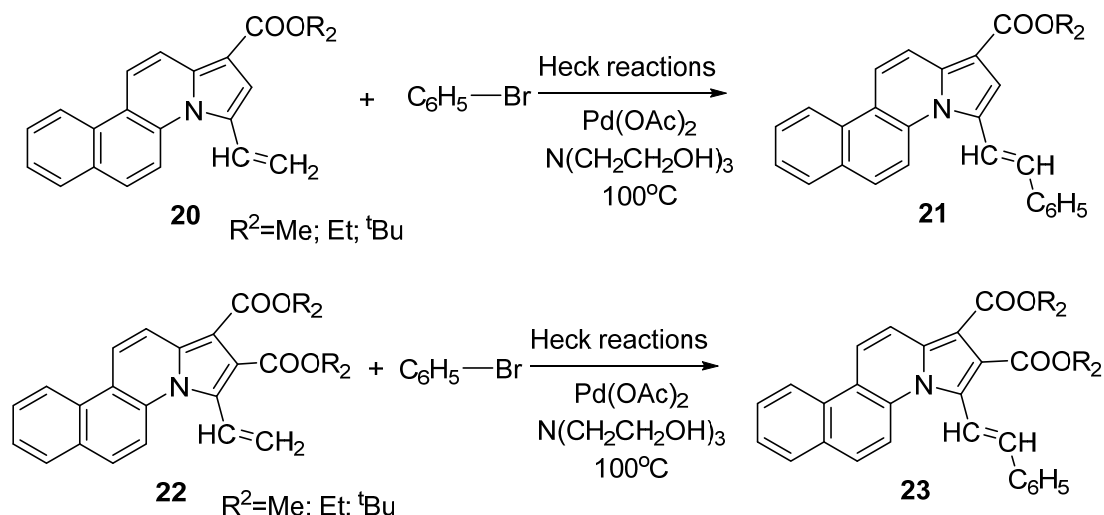
Comparație mediana în termeni de																		
Compus		2a	2b	4a	4b	6a	6b	7b	9a	9b	14a	14b	18a	18b	18c	19a	19b	19c
MW	Timp de reactie	10 minute																
	Randament, %	50	50	60	40	40	75	0	50	40	67	75	50	60	55	5	5	5
TH	Timp de reactie	24 ore																
	Randament, %	45	50	55	40	40	20	52	40	40	40	45	35	37	35	10	10	10

În ultima etapă, a fost investigată activitatea biologică, anticancerigenă și antimicobacteriană, a unora dintre noii compuși obținuți. Pentru testarea activității anticancerigene a compușilor, au fost trimiși toți compușii noi obținuți pentru testare pe platforma Institutului Național al Cancerului (NCI, SUA) pentru evaluarea activității lor antiproliferative pe panoul lor de 60 de linii celulare de cancer uman. Șapte compuși (**2b**, **4a**, **6b**, **14a**, **18a**, **18b**, **18c**) au fost selectați și testați pentru activitatea anticancerigenă de către NCI, în cadrul Programului de Dezvoltare Terapeutică (DTP).

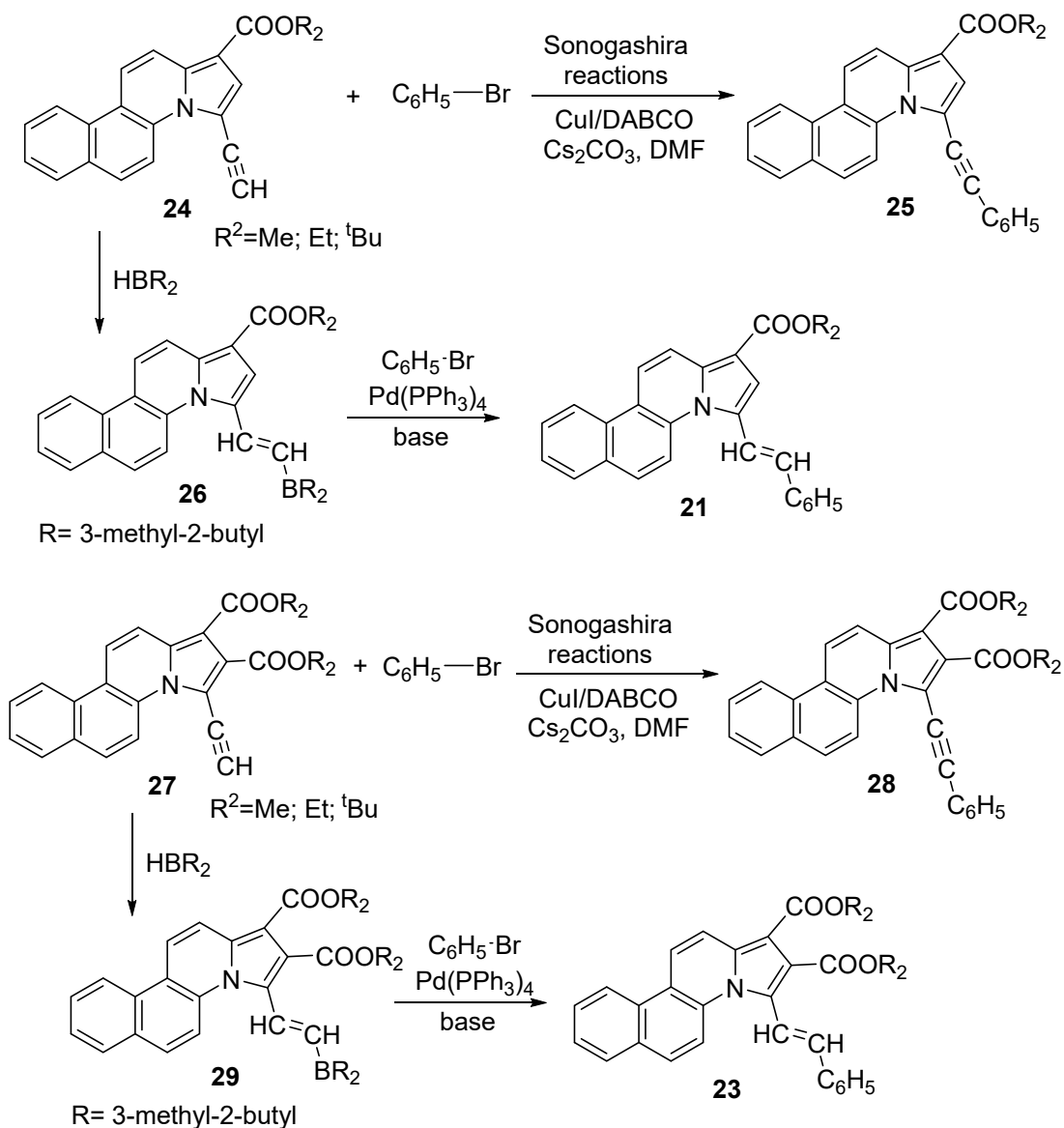
Structurile tuturor noilor compuși sintetizați au fost dovedite fără dubii prin analiza elementală și spectrală (IR, ¹H RMN, ¹³C RMN, experimentele bidimensionale 2D-COSY, 2D-HETCOR (HMQC), 2D-HETCOR (HMBC).

III.1. Sinteza de noi azasteroide tetra- penta- și hexaciclice prin reacțiile cross coupling Heck, Suzuki și Sonogashira.

Reacțiile Heck au fost efectuate utilizând o adaptare a procedurilor din literatura de specialitate după cum urmează:



Reacțiile cross-coupling au fost efectuate utilizând o adaptare a procedurilor din literatura de specialitate după cum urmează:



Toți derivații azasteroidici au fost obținuți în condițiile încălzirii convenționale cu randamente bune (între 55 și 65 %).

III.2. Evaluarea activității biologice a noilor compuși obținuți

Toți noii derivații azasteroidici au fost trimiși pentru testare pe platforma Institutului Național al Cancerului (NCI, SUA) pentru evaluarea activității lor antiproliferative pe panoul lor de 60 de linii celulare de cancer uman. Unii dintre compuși au fost selectați și testați pentru activitatea anticancerigenă de către Institutul Național al Cancerului (NCI). Toate acestea justifică interesul nostru pentru sintetizarea acestor derivați azasteroidici. Rezultatele detaliate vor fi prezentate după publicare în jurnale de specialitate.

III.3. Rezultatele obținute au fost organizate pentru a fi publicate în reviste de specialitate cum urmează:

2 lucrări publicate în reviste cotate ISI:

1. Al Matarneh, C.M.; Amarandi, R.M.; Craciun, A.M.; Mangalagiu, I.I.; **Zbancioc, G.**; Danac, R.: **Design, Synthesis, Molecular Modelling and Anticancer Activities of New Fused Phenanthrolines**, *Molecules*, 25(3), 527, **2020**. DOI: 10.3390/molecules25030527. (Impact Factor 3.267)

2. Al Matarneh, C.; Ciobanu, I.C.; Mangalagiu, V.; **Zbancioc, G.**; Danac, R.: **Microwave Assisted Synthesis of Six Member Ring Azaheterocycles with Antimycobacterial and Anticancer Activity**, *Rev. Chim. (Bucharest)*, 71(3), 287-293, **2020**. (Impact Factor 1.755)

Din cele prezentate anterior rezulta ca toate obiectivele propuse pentru aceasta etapa au fost îndeplinite in proporție de 100%.

Pagina web a proiectului se gaseste la adresa: <https://teclu.chem.uaic.ro/npamfb/>, aici va fi publicat, pana la data de 31.07.2020, raportul final a acestei etape.

Director proiect,
Conf. dr. Gheorghita Zbancioc

