

## SINTEZA ȘI CITOTOXICITATEA 2'-BENZOYL-1-BENZYL-1,- (4-FLUOROFENIL) -1', 2', 5', 6', 7', 7A'-HEXAHIDROSPIRO [INDOLIN-3,3'-PIROLIZIN] -2-ONEI

Sergiu Cojocari, Dmitrii Bilan, Elena Gorincioi, Fliur Macaev

Institutul de Chimie, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: [sergiucojocari98@gmail.com](mailto:sergiucojocari98@gmail.com)

### INTRODUCERE

Este bine cunoscut faptul, că fragmentele oxindolice și pirolizidinice în multe cazuri, determină proprietățile biologice ale substanțelor. Din acest punct de vedere, prezintă un anumit interes și substanțele "hibride", în care fragmentele menționate pot conferi proprietăți specifice. Pe de altă parte se știe, că analogii structurali cu conținut de fluor în unele cazuri prezintă un nivel deosebit de bio-activitate.

### SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea a fost dedicată cercetării interacțiunii dintre N-benzilizatină, prolină și (E)-3-(4-fluorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onă.

### MATERIAL ȘI METODE

Au fost utilizați reactivi, metode și utilaj uzuali în sinteza organică fină. Pentru identificarea structurii nou-sintetizate a fost folosită spectroscopia de rezonanță magnetic nucleară (RMN).

### REZULTATE

A fost stabilită selectivitatea reacției cu participarea N-benzilizatinei, prolinei și (E)-3-(4-fluorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onei. S-a constatat, că la temperatura camerei reacția nu are loc. În condițiile descrise anterior<sup>1,2</sup> de efectuare a reacției în mediu de alcool apos la reflux, după 3 ore se formează o singură substanță: 2'-benzoyl-1-benzyl-1'-(4-fluorofenil)-1',2',5',6',7',7a'-hexahidrospiro [indolin-3,3'-pirolizin]-2-ona. Configurația relativă a centrelor corale în acest compus a fost determinată

pe baza experimentului 2D NOESY RMN. Compusul menționat a fost supus testării privind capacitatea de a inhiba replicarea HIV-1 (tulpina IIIIB) și HIV-2 (tulpina ROD) în celule MT-4 cu infectare acută, cu determinarea în paralel a citotoxicității compusului în aceleași celule. Compusul discutat nu a afectat replicarea virușilor la concentrații mai mici decât citotoxice, dar citotoxicitatea  $CC_{50}=0.4839 \mu\text{m/ml}$  este mai mică decât cea a Didanozinei (valoarea citotoxicității  $CC_{50}=0.082 \mu\text{m/ml}$ ) utilizată pentru tratamentul pacienților cu HIV.

### CONCLUZII

Sinteza compușilor complexi cu proprietăți antivirale în baza N-benzilizatinei, prolinei și (E)-3-(4-fluorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-onei pentru viitor constituie un domeniu important de cercetare.

Lucrarea a fost realizată în cadrul proiectului de cercetare aplicativă nr. 20.80009.5007.17 (ANCD).

**Cuvinte cheie:** sinteză, citotoxicitate.

### BIBLIOGRAFIE:

1. C. E. Puerto Galvis, V.V. Kouznetsov. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitropyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous media and their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11(42), 7372-7386.
2. S. Rehn, J. Bergman, B. Stensland. The Three-Component Reaction between Isatin,  $\alpha$ -Amino Acids, and Dipolarophiles. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 413-418.

# SYNTHESIS AND CYTOTOXICITY OF 2'-BENZOYL-1-BENZYL-1,- (4-FLUOROPHENYL) -1', 2', 5', 6', 7', 7A'-HEXAHYDROSPIRO [INDOLIN-3,3'-PYRROLYZINE] -2-ONE

Sergiu Cojocari, Dmitrii Bilan, Elena Gorincioi, Fliur Macaev

Institute of Chemistry, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: [sergiucojocari98@gmail.com](mailto:sergiucojocari98@gmail.com)

## INTRODUCTION

It is well known that oxindolic and pyrrolizidine fragments in many cases determine the biological properties of the substances. From this point of view, "hybrid" substances are also of interest, in which the mentioned fragments can confer specific properties. On the other hand it is known, that structural analogues containing fluorine in some cases show a particularly high level of bio-activity.

## THE PURPOSE OF THE PAPER

The paper was dedicated to the investigation of the interaction between N-benzylisatine, proline and (E) -3- (4-fluorophenyl) -1-phenylprop-2-en-1-one.

## MATERIAL AND METHODS

Some of the reagents, methods and equipment were used that are usual for fine organic synthesis. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was used to elucidate the newly synthesized structure.

## RESULTS

The selectivity of the interaction between N-benzylisatine, proline and (E) -3- (4-fluorophenyl) -1-phenylprop-2-en-1-one reaction has been established. It was found that the reaction does not take place at room temperature. Under the previously-described conditions<sup>1,2</sup> when reaction is carried out in aqueous alcohol medium at reflux, after 3 hours a single substance is formed- 2'-benzoyl-1-benzyl-1'-(4-fluorophenyl)-1',2',5',6',7',7a'-hexahydrospiro [indoline-3,3'-pyrrolizine]-2-one. The relative configuration of the chiral centers in

this compound was determined based on the 2D NOESY NMR experiment. The compound was tested for its ability to inhibit the replication of HIV-1 (strain IIIB) and HIV-2 (strain ROD) in acutely infected MT-4 cells, with the parallel determination of the cytotoxicity of the compound in the same cells. The discussed compound did not affect the replication of viruses at concentrations lower than cytotoxic, but the cytotoxicity  $CC_{50} = 0.4839 \mu\text{m/ml}$  is lower than that of Didanosine that is used for the treatment of HIV patients (the value of cytotoxicity  $CC_{50} = 0.082 \mu\text{m/ml}$ ).

## CONCLUSIONS

The synthesis of complex compounds with antiviral properties based on N-benzylizedin, proline and (E) -3- (4-fluorophenyl) -1-phenylprop-2-en-1-one for the future is an important field of research.

The work was carried out within the applied research project no. 20.80009.5007.17 (NARD).

**Keywords:** synthesis, cytotoxicity.

## BIBLIOGRAPHY:

1. C. E. Puerto Galvis, V.V. Kouznetsov. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitropyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous media and their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11(42), 7372-7386.
3. S. Rehn, J. Bergman, B. Stensland. The Three-Component Reaction between Isatin,  $\alpha$ -Amino Acids, and Dipolarophiles. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 413-418.