

Abstract of the thesis presented to the Senate of Universiti Malaysia Terengganu in fulfilment of the requirement for the degree of Master of Science

**SYNTHESIS, CHARACTERISATION, CYTOTOXIC ACTIVITY
EVALUATION AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP
STUDY OF NEW FERROCENE-INDOLE DERIVATIVES
AS POTENTIAL ANTICANCER AGENTS**

LIEW KEN MIN

2020

Main Supervisor : Prof. Wan Mohd Khairul Wan Mohamed Zin, PhD

Co-Supervisor : Prof. Tengku Sifzizul Tengku Muhammad, PhD

Faculty : Faculty of Science and Marine Environment

Ferrocene-indole is a series of organometallic molecules that consist of a ferrocene moiety directly or indirectly attached to an indole core at any possible position of substitution. A series of seven new ferrocene-indole molecules was synthesised, designed and their cytotoxicity were tested against cancer cell lines. The study concludes that ferrocene-indole with indole substituted at position **2** and **7** are more active in cytotoxicity compared to the others in the series. The employed synthesis method was a resemblance of Steglich Esterification, with EDC·HCl acted as coupling agent and DMAP as catalyst. A precursor molecule, ferrocenephenylenediamine was synthesised through EDC coupling. In addition, a series of ferrocenephenyldiamide-indole was synthesised using the mentioned precursor, with all six possible indoles substituted by the precursor. Characterisation of the compounds were accomplished by Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR), CHN Elemental Analysis and Mass Spectroscopy (MS). Meanwhile, MTS Assay was chosen as a biological evaluation of the six ferrocene-indole hybrids. Cytotoxicity of the six compounds was tested against two types of human cancer cell lines: MCF7 and HeLa for 24h,

48h and 72h of treatment time, respectively. The obtained IC_{50} values were further employed into structure-activity relationship study. Besides, a shape complementary molecular docking was carried out with to simulate the fitting of the compounds to selected proteins. All the compounds mentioned were obtained in moderate yield, ranging from 31 % to 63 %. All compounds are cytotoxic towards HeLa with the IC_{50} value below 10 except for indole substituted at position **5** has an IC_{50} value of 10.3. While ferrocene-indoles at substitution position of **2**, **3**, **4** and **7** are active against MCF-7 cells with the IC_{50} value below 10. This research is believed to serve as a pioneering pivot to any future design of ferrocene-indole based anticancer agents.

Abstrak tesis yang dikemukakan kepada Senat Universiti Malaysia Terengganu sebagai memenuhi keperluan untuk Ijazah Sarjana Sains

**SINTESIS, PENCIRIAN, PENILAIAN AKTIVITI SITOTOKSIK DAN
KAJIAN HUBUNGAN STRUKTUR- AKTIVITI BAGI TERBITAN
TERBAHARU FEROSENA-INDOL BERPOTENSI
SEBAGAI AGEN ANTIKANSER**

LIEW KEN MIN

2020

Penyelia Utama : Prof. Wan Mohd Khairul Wan Mohamed Zin, PhD

Penyelia Bersama : Prof. Tengku Sifzizul Tengku Muhammad, PhD

Fakulti : Fakulti Sains dan Sekitaran Marin

Ferosena-indol merupakan sebatian organologam yang mana indol terikat dengan ferosena pada salah satu posisi yang boleh digantikan sama ada secara terus atau tidak. Siri ferosena-indol yang mempunyai tujuh molekul baharu telah direkabentuk dan disintesis, seterusnya sitotoksiti molekul-molekul ini telah diuji terhadap dua jenis jujukan sel kanser. Penyelidikan ini menunjukkan bahawa ferosena-indol indol tertukarganti pada posisi **2** dan **7** adalah lebih aktif dalam aktiviti sitotoksik berbanding dengan molekul lain dalam siri tersebut. Kaedah sintesis yang digunakan adalah tindak balas pengesteran Steglich, dengan EDC·HCl bertindak sebagai agen gandingan dan DMAP sebagai pemangkin. Ferosinafenilindiamina yang bertindak sebagai bahan pemula telah disintesis melalui kaedah gabungan *EDC*. Kemudiannya, satu siri ferosinafenildiamina-indol telah disintesis menggunakan bahan pemula tersebut, dengan kesemua enam tapak penggantian yang bermungkinan bagi indol digantikan oleh bahan pemula. Pencirian sebatian telah dilakukan melalui ¹H Resonan Magnetik Nuklear (NMR), Spektroskopi Inframerah Penukar Ganti Fourier (FT-IR), Analisis Unsur CHN dan Spektroskopi Jisim (MS). Sementara itu, Asai MTS dipilih sebagai penilaian biologi bagi kesemua enam hibrid ferosena-indol.

Kesitotoksikan bagi kesemua enam sebatian telah diuji terhadap dua jenis jujukan sel kanser manusia: MCF-7 dan HeLa pada masa rawatan selama 24 jam, 48 jam dan 72 jam. IC_{50} yang diperoleh terus digunakan dalam kajian hubungan struktur-aktiviti (SAR). Di samping itu, kajian dok molekul dijalankan dengan pilihan sasaran protein untuk mensimulasikan kesesuaian molekul dalam aspek bentuk untuk membantu kajian SAR. Semua sebatian tersebut telah diperoleh dalam hasil yang sederhana, iaitu dalam 31% ke 63%. Semua sebatian adalah sitotoksik terhadap HeLa, kecuali **5** yang mempunyai nilai $IC_{50} = 10.3$. Manakala, ferosena-indol yang mana indol terganti pada posisi **2, 3, 4** dan **7** aktif terhadap MCF-7, ditunjukkan dengan nilai IC_{50} yang rendah. Kajian ini dipercayai bertindak sebagai perintis pada kajian agen antikanser berasaskan ferosena-indol pada masa akan datang.