

**The Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Mosul University/College of Science
Department of Chemistry**



**Synthesis and Study of Molecular docking of
Some heterocyclic compounds Analogue to
curcumin derived from benzofuran with
anti-kidney cancer activity**

Afyaa Muayad Younus Mustafa Aldabagh

Ph. D. Thesis

Chemistry / Organic Chemistry

**Supervised by
Pro.Dr.Adnan Othman Omar
Assist Pro.Dr.Mohammed Bahry Hassin**

2025 A.D

1447 A.H

Abstract

This study involves the environmentally friendly synthesis green synthesis, pharmacological evaluation, and molecular docking analysis of some heterocyclic compounds structurally analogous to curcumin and derived from benzofuran, The study included four stages:

The first stage is preparing of, [1,7-di(benzofuran-2-yl)hepta-1,6-diene-3,5-dione] (A₁), [1,7-bis(6-methoxybenzofuran-2-yl)hepta-1,6-diene-3,5-dione] (A₂), and [1,7-bis(5-bromobenzofuran-2-yl)hepta-1,6-diene-3,5-dione] (A₃), and diagnosing them using spectral diagnostic methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR), knowing their physical properties.

The second stage involves the formation of new heterocyclic compounds, pentacyclic and hexacyclic, through reactions (A₁₋₃) with ammonia derivatives to form pyrazole and pyrimidine compounds (A_{1a-3a}), (A_{1b-3b}), (A_{1c-3c}), (A_{1d-3d}), (A_{1e-3e}), (A_{1f-3f}), (A_{1g-3g}) respectively. (A₁₋₃) were also reacted (A₁₋₃) with hydroxylamine to formation (A_{1h-3h}) compounds and with acetylacetone to form (A_{1i-3i}). with ethyl acetoacetate to form (A_{1j-3j}), and the latter underwent cyclization reaction with urea in a second cyclization reaction to form (A_{1k-3k}, A_{1l}, A_{1m}), in which the closure was observed through both carbonyl groups in all compounds, as confirmed by the sources cited in the study. the suggested mechanism for these reactions was investigated depending on the spectral evidence and also studied physical properties.

The third stage includes the biological study of these compounds, we are prepared (36) compounds through this study but only (16) compounds were selected for study the biological activity, The disc method was used for 12 compounds (A_{1a-3a}, A_{1b-3b}, A_{1e-3e}, A_{2f}, A_{1g}, A_{1i}) which evaluated against selected microbial strains, including *Staphylococcus aureus*, *Excherichia coli*, (Gram-positive), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negative), and the fungal strain

Candida albicans. The results revealed that these cyclic compounds exhibit significant biological activity, particularly as anti-inflammatory and antifungal agents, highlighting their potential as promising bioactive molecules. and the concentration method was used for 4 compounds (A, A₁₋₃) compounds which evaluated against Gram-positive and Gram-negative bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*) as well as the yeast (*Candida albicans*).

In the fourth stage according to the docking of the biological evaluation of compounds new organic compounds was studying their effects on kidney cancer in experimental mice, only (A, A₁₋₃) were chosen following a docking program analysis. It opted for the compound displaying the most negative ΔG value, indicating strong interaction and effective inhibition of four important enzymes (TNF-alpha, IL-6) proteins, (COX-2 and LOX-2) enzymes these are responsible for inflammation in the body. The results showed that the prepared organic compounds exhibited strong binding and inhibition towards these enzymes and proteins, As a result Additionally, a histopathological examination of the kidney revealed significant improvement. It was found that Compound (A₂) caused the complete disappearance of tumor cells in the kidney.

The aim of study

Due to the significant importance of curcumin in organic chemistry and its broad applications in the medical, pharmaceutical, and biological fields, our goal in this study is to prepare compounds that are highly similar to the general structure of curcumin, with differences in the nature of the substituents. We then subject the prepared compounds to known and proven organic reactions, followed by a molecular docking study to test the best candidates for biological applications. These compounds are then used in tissue injections to test their effectiveness in inhibiting kidney cancer

الملخص

تضمنت هذه الدراسة التخليق باستخدام تقنيات الكيمياء الخضراء الصديقة للبيئة والتقييم الدوائي وتحليل الالتحام الجزيئي لبعض المركبات الحلقية غير متجانسة جديدة، مشابهة هيكلياً للكرامين، ومشتقة من البنزوفوران. حيث تضمنت الدراسة أربع مراحل:

المرحلة الأولى: تحضير مركبات [1،7-ثنائي (بنزوفوران-2-يل) 1،6-هيبتاديين-3،5-دايون] (A_1)، و[1،7-ثنائي (6-ميثوكسي بنزوفوران-2-يل) 1،6-هيبتاديين-3،5-دايون] (A_2)، و[1،7-ثنائي (5-برومو بنزوفوران-2-يل) 1،6-هيبتاديين-3،5-دايون] (A_3)، وتشخيصها باستخدام طرق التشخيص الطيفي (الأشعة تحت الحمراء، والرنين النووي المغناطيسي البروتوني، والرنين النووي المغناطيسي الكاربوني)، ومعرفة خصائصها الفيزيائية.

المرحلة الثانية: تضمنت تكوين مركبات حلقية غير متجانسة جديدة، خماسية وسداسية، من خلال تفاعلات المركبات (A_{1-3}) مع مشتقات الأمونيا لتكوين مركبات البيرازول والبيريميدين (A_{1a-3a} ، A_{1b-3b})، (A_{1c-3c})، (A_{1d-3d})، (A_{1e-3e})، (A_{1f-3f})، (A_{1g-3g}) على التوالي. كما تفاعلت (A_{1-3}) مع هيدروكسيل أمين لتكوين مركبات (A_{1h-3h}) ومع إيثيل أسيتو أسيتات لتكوين مركبات (A_{1j-3j}) ومع الاسيتايل أسيتون لتكوين مركبات (A_{1i-3i}) وخضعت المركبات الأخيرة لتفاعل حلقي مع اليوريا في تفاعل حلقي ثانٍ لتكوين مركبات (A_{1k-3k}) وتكوين مركبات (A_{1l} ، A_{1m})، حيث لوحظ الإغلاق من خلال مجموعتي الكاربونيل في جميع المركبات، كما أكدته المصادر المذكورة في الدراسة. تم التحقيق في الآلية المقترحة لهذه التفاعلات اعتماداً على الأدلة الطيفية ودراسة الخصائص الفيزيائية أيضاً.

المرحلة الثالثة: تضمنت الدراسة البيولوجية لهذه المركبات، حيث تم تحضير (36) مركباً من خلال هذه الدراسة، ولكن تم اختيار (16) مركباً فقط لدراسة النشاط البيولوجي. تم استخدام طريقة انتشار القرص لـ 12 مركباً (A_{1a-3a} ، A_{1b-3b} ، A_{1e-3e} ، A_{2f} ، A_{1g} ، A_{1i}) والتي تم تقييمها ضد سلالات ميكروبية مختارة، بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية، والبكتيريا القولونية (موجبة الجرام)، والزائفة الزنجارية (سالبة الجرام)، بالإضافة الى الخميرة (المبيضة البيضاء). كشفت النتائج أن هذه المركبات الحلقية تُظهر نشاطاً بيولوجياً كبيراً، وخاصةً كعوامل مضادة للالتهابات والفطريات، مما يسלט الضوء على إمكاناتها كجزيئات نشطة

بيولوجيًا واعدة. واستُخدمت طريقة التركيز وبئر الاجار لأربعة مركبات (A, A_{1-3}) خضعت للتقييم ضد البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام (المكورات العنقودية الذهبية، الإشريكية القولونية، والسالمونيلا) بالإضافة إلى الخميرة (المبيضة البيضاء).

المرحلة الرابعة: ووفقًا للتقييم البيولوجي للمركبات ، تمت دراسة تأثيرات هذه المركبات على سرطان الكلى في الفئران التجريبية، وتم اختيار (A, A_{1-3}) فقط بعد تحليل برنامج الالتحام الجزيئي. وقد تم اختيار المركب الذي يُظهر أقل قيمة ΔG سلبية، مما يدل على تفاعل قوي وتنشيط فعال لأربعة بروتينات و إنزيمات مهمة ($IL-6$ ، $TNF-\alpha$) ($COX-2$ و $LOX-2$) على التوالي المسؤولة عن الالتهاب في الجسم. اظهرت النتائج أن المركبات العضوية المحضرة أظهرت ارتباطًا وتنشيطًا قويين تجاه هذه الإنزيمات والبروتينات، ونتيجة لذلك، أظهر الفحص النسيجي المرضي للكلى تحسنًا كبيرًا. وقد وجد أن المركب (A_2) يسبب اختفاء تاماً لخلايا الورم في الكلية.



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل/ كلية العلوم
قسم الكيمياء

تشبيد ودراسة الارتباط الجزيئي لبعض المركبات الحلقية
غير المتجانسة نظيرة الكركمين مشتقة من البنزوفوران ذات فعالية
مضادة لسرطان الكلى

أفياء مؤيد يونس مصطفى الدباغ

أطروحة دكتوراه
الكيمياء/ الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ الدكتور عدنان عثمان عمر معمي
الأستاذ المساعد الدكتور محمد بحري حسن

2025 م

1447 هـ