



جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

تحضير ودراسة الارساء الجزيئي لعدد من المركبات العضوية كمثبطات لأنزيم اليوريز

محمد عدنان محمد علي القبع

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

بإشراف

الأستاذ

الدكتور نشوان أبراهيم عبو

الأستاذ المساعد

الدكتور نمير سعد الله عزة

٢٠٢٦ م

١٤٤٨ هـ

الخلاصة:

في هذه الدراسة تم تحضير عدد من المركبات الكيميائية المشتقة من نواة الثايوزوليدين-4-ون ودراسة الارساء الجزيئي لها وتم تقييم قدرتها على تثبيط أنزيم اليوريز مختبريا وتم تصنيف قدرة المركبات المحرة على تثبيط انزيم اليوريز نسبة الى القدرة التثبيطية للمثبط القياسي وهو الثايويوريا (50% = 22.5 مايكرومولر) الى جيد جداً والذي له قدرة تثبيطية اقل من 50 مايكرومولر وجيد والذي له قدرة تثبيطية تتراوح بين 50-100 مايكرومولر وضعيف والذي له قدرة تثبيطية تتراوح بين 100-200 مايكرومولر وغير فعال للمركبات التي لها قدرة تثبيطية اعلى من 200 مايكرومولر، بعدها تم مقارنة النتائج النظرية حيث لوحظ ان كل المركبات لها تقييم ترابطي افضل من المثبط القياسي نظريا ولكن غير متوافق مع النتائج العملية في بعض المركبات.

تضمنت عملية التحضير هذه المشتقات ثلاث مسارات وهي كما يلي:

المسار الأول: يتضمن هذا المسار تحضير مشتقات ثيازوليدين-4-ون (NM6-10) وذلك بخطوتين تضمنت الاولى تحضير سيميكاربازونات متنوعة (NM1-5) من تفاعل الديهايدات مختلفة مع السيمي كاربازيد، يليها تفاعل مع حامض الثايوكلايكولك، وتراوحت النتائج العملية لتثبيط أنزيم اليوريز للمركبات المحضرة بين ضعيف (NM6,7,9) وغير فعال (NM8,10).

المسار الثاني: يتضمن هذا المسار تحضير مشتقات 2-إيمينوثيازوليدين-4-ون من ثلاث طرق مختلفة ، الاول (NM11-16) وذلك بخطوتين تضمنت الاولى تحضير 2-إيمينوثيازوليدين-4-ون (NM11) من تفاعل الثايويوريا مع احادي كلورو حامض الخليك، يليها تكاثف نوفوناجيل ل 2-إيمينوثيازوليدين-4-ون مع الديهايدات مختلفة، وتراوحت النتائج العملية لتثبيط أنزيم اليوريز للمركبات المحضرة بين ضعيف (NM15,16) وغير فعال (NM11,12,13,14).

أما الطريق الثاني فقد تضمن تحضير مشتقات 2-إيمينوثيازوليدين-4-ون (NM27-31) وذلك بخطوتين تضمنت الاولى تحضير ثايوسيميكاربازونات متنوعة (NM17-26)، من ثايوسيميكاربازيد مع الديهايدات متنوعة، يليها تفاعلها مع أحادي كلورو خلات الاثيل، أظهرت بعض مشتقات الثايوسيميكاربازون قدرة تثبيطية جيدة جداً وأفضل من المثبط القياسي

(الثايوريا) وهي المركبات (NM19,20,26)، لكن مشتقات ٢-إيمينوثيازوليدين-٤-ون التي حضرت منها تراوحت نتائجها العملية لتنشيط أنزيم اليوريز للمركبات المحضرة بين ضعيف (NM29,31) وغير فعال (NM27,28,30).

أما الطريق الثالث والآخر فقد تضمن تحضير مشتقات ٢-إيمينوثيازوليدين-٤-ون (NM32-41) وذلك بتفاعل ثايوسيميكاربازونات متنوعة (NM17-26) مع انهيدريد المالك، أظهرت اغلب المركبات المحضرة قدرة تثبيطية جيدة جداً (NM35,36,37,38,38,39,40,41) ومركب واحد كان جيد (NM33) و مركبين فقط أعطيا قدرة تثبيطية ضعيفة (NM32,34).

المسار الثالث: يتضمن هذا المسار تحضير مشتقات ٢-ثيوكسوثيرازوليدين-٤-ون من ثلاث طرق، الاول تحضير (NM42-44) وذلك بتفاعل أمينات مختلفة مع ثنائي كبريتيد الكربون ثم مع انهيدريد المالك، كانت النتائج العملية لتنشيط أنزيم اليوريز لجميع المركبات المحضرة ضعيفة.

أما الطريق الثاني فتضمن تحضير مشتقات ٢-ثيوكسوثيرازوليدين-٤-ون (NM45-56) وذلك بتفاعل امينين هما البنزائل امين والسايكلوهكسائل امين مع ثنائي كبريتيد الكربون ثم مع أحادي كلورو حامض الخليك (NM45-46) وتحضير مشتقات أخرى من تكاثف نوفوناجيل بين المركبين المحضرين والديهيدات مختلفة (NM47-56)، كانت النتائج العملية لتنشيط أنزيم اليوريز بالنسبة للمركبين (NM45-46) جيدة جداً، اما بالنسبة للمشتقات التي حضرت من تكاثف نوفوناجيل (NM47-56) فأنها أظهرت قدرة تثبيطية تراوحت بين جيد لمركب واحد هو (NM48) وضعيفة للمركبات (NM51,55)، أما بقية المركبات فكانت غير فعالة.

بالنسبة للطريق الثالث فقد تضمن تحضير مشتقات ٢-ثيوكسوثيرازوليدين-٤-ون (NM57-83) وذلك بتفاعل أحماض امينية مختلفة (كلالسين، ألانين والفالين) مع ثنائي كبريتيد الكربون ثم مع أحادي كلورو حامض الخليك (NM57-59) و تم تحويلها الى الاسترات المقابلة (NM60-62) والهيدرازيدات المقابلة (NM63-65)، كانت النتائج العملية لتنشيط أنزيم اليوريز بالنسبة للمركبات الثلاثة الاولى (NM57-59) جيدة جداً، بعد أسترة المركبات الثلاثة لوحظ انخفاض في القدرة التثبيطية لهذه المركبات (NM60-62) ولكنها مازالت لها قدرة تثبيطية جيدة جداً، بعد تحضير الهيدرازيدات المقابلة (NM63-65) وقياس القدرة التثبيطية لها وجد أيضاً انخفاض مقارنة بالاحماض المقابلة (NM57-59) ولكنها أيضاً تعتبر جيدة جداً.

تم تحضير آخر مشتقات ٢-ثيوكسوثيازوليدين-٤-ون (NM66-83) من تكاثف نوفوناجيل بين المركبات الثلاثة المحضرة (NM57-59) مع الديهايدات مختلفة، كانت النتائج العملية لتثبيط أنزيم اليوريز لهذه المركبات متباينة جدا حيث تراوحت بين جيدة جدا للمركبات (NM72,73,76)، وجيدة للمركب (NM77) ومتوسطة القدرة التثبيطية للمركبين (NM67,74) وضعيفة للمركبات (NM66,69,70,71,75,79,81,82,83) وغير فعالة لثلاث مركبات هي (NM68,78,80).

Abstract:

In this study, a number of chemical compounds derived from the thiazolidine-4-one nucleus were prepared and their molecular docking was studied. Their ability to inhibit the urease enzyme was evaluated in vitro. The ability of these compounds to inhibit the urease enzyme was classified relative to the inhibitory ability of the standard inhibitor, which is thiourea (50% = 22.5 micromolar), to very good, which has an inhibitory ability of less than (50 micromolar) and good, which has an inhibitory capacity ranging between (50-100 micromolar), weak, which has an inhibitory capacity ranging between 100-200 micromolar, and not active for compounds that have an inhibitory capacity higher than (200 micromolar). The theoretical results were then compared, revealing that all compounds theoretically exhibited better binding efficacy than the standard inhibitor, but this was inconsistent with experimental results for some compounds.

The preparation of these derivatives involved three pathways:

The first path: This path includes the preparation of thiazolidine-4-one derivatives (NM6-10) in two steps. The first included the preparation of various semicarbazones (NM1-5) from the reaction of different aldehydes with semicarbazide, followed by a reaction with thioglycolic acid. The practical results of inhibiting the urease enzyme for the prepared compounds ranged between weak (NM6,7,9) and not active (NM8,10).

The second path: This path includes the preparation of 2-iminothiazolidin-4-one derivatives through three different methods, the first (NM11-16) in two steps. The first included the preparation of 2-iminothiazolidin-4-one (NM11) from the reaction of thiourea with monochloroacetic acid, followed by Knoevenagel condensation. For 2-

iminothiazolidin-4-one with different aldehydes, the practical results of inhibiting the urease enzyme for the prepared compounds ranged between weak (NM15,16) and not active (NM11,12,13,14).

The second method included the preparation of 2-iminothiazolidin-4-one derivatives (NM27-31) in two steps. The first included the preparation of various thiosemicarbazones (NM17-26), from thiosemicarbazide with various aldehydes, followed by its reaction with monochloroethyl acetate. Some thiosemicarbazone derivatives showed a very good inhibitory ability and better than the standard inhibitor. (Thiourea), which are the compounds (NM19,20,26), but the 2-iminothiazolidin-4-one derivatives that were prepared from them, the practical results of inhibiting the urease enzyme for the prepared compounds ranged between weak (NM29,31) and not active (NM27,28,30).

The third and final method included the preparation of 2-iminothiazolidin-4-one derivatives (NM32-41) by reacting various thiosemicarbazones (NM17-26) with maleic anhydride. Most of the prepared compounds showed very good inhibitory ability (NM35,36,37,38,39,40,41). One compound was good (NM33) and only two compounds gave a weak inhibitory ability (NM32,34).

The third path: This path includes the preparation of 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives through three methods. The first is the preparation of (NM42-44) by reacting different amines with carbon disulfide and then with maleic anhydride. The practical results of inhibiting the urease enzyme for all the prepared compounds were weak.

The second method included the preparation of 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives (NM45-56) by reacting two amines, benzylamine and cyclohexylamine, with carbon disulfide, then with monochloroacetic acid

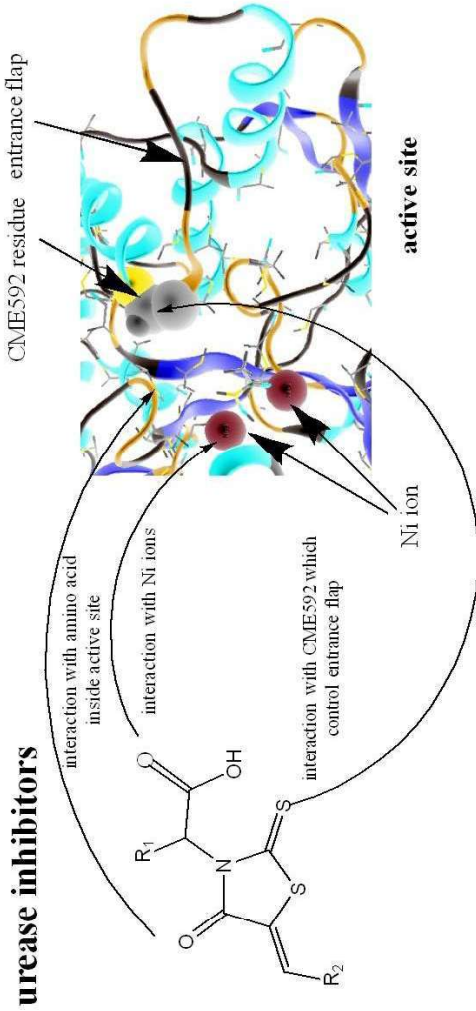
(NM45-46), and preparing other derivatives through the Knoevenagel condensation between the two prepared compounds and various aldehydes. (NM47-56), the practical results of inhibiting the urease enzyme for the two compounds (NM45-46) were very good. As for the derivatives prepared from the condensation of Novonagel (NM47-56), they showed an inhibitory ability that ranged from good for one compound (NM48) to weak for the compounds. (NM51,55), while the rest of the compounds were not active.

As for the third method, it included the preparation of 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives (NM57-83) by reacting different amino acids (glycine, alanine and valine) with carbon disulfide and then with monochloroacetic acid (NM57-59) and then converting them to the corresponding esters (NM60-62) and the corresponding hydrazides (NM63-65), the practical results of inhibiting the urease enzyme for the first three compounds (NM57-59) were very good. After the esterification of the three compounds, a decrease was observed in the inhibitory ability of these compounds (NM60-62), but they still have a very good inhibitory ability. After preparing the corresponding hydrazides (NM63-65) and measuring their inhibitory ability, it was found. It is also low compared to the corresponding acids (NM57-59), but it is also considered very good.

The last 2-thioxothiazolidin-4-one derivative (NM66-83) was prepared by condensation of Knoevenagel between the three prepared compounds (NM57-59) with different aldehydes. The practical results of inhibiting the urease enzyme for these compounds were very different, ranging from very good for the compounds (NM72, 73, 76), and good for the compound. (NM77), weak inhibitory capacity for the compounds (NM67,74), weak for the compounds (NM66,67,69,70,71,74,75,79, 81,82,83), and not active for three compounds (NM68,78,80).

تحضير ودراسة الارساء الجزئي لعدد من المركبات العضوية كمثبطات لأنزيم اليوريز

المؤلف : محمد عدنان محمد القيع بأشراف : أ.م.د. نمر سعد الله عزة و أ.د.نشوان ابراهيم عيو الناشر : جامعة الموصل

HIGHLIGHTS	GRAPHICAL ABSTRACT
<p>تحضير 83 مركب ودراسة قدرتها على تثبيط انزيم اليوريز اضافة الى دراسة الارساء الجزئي لهذه المركبات ودراسة قدرتها التثبيطية مختبرياً وأجراء المقاربة العملية والنظرية.</p>	<p>urease inhibitors</p> 
<p>الكلمات المفتاحية :: ثياز وليدين-4-ون, 2-ايمينو ثياز وليدين-4-ون, 2-ثايوكسو ثياز وليدين-4-ون, 2-ثايوكسو الارساء الجزئي, انزيم اليوريز, تثبيط</p>	<p>الخلاصة تناولت الأطروحة تحضير وتشخيص (83) مركباً من مشتقات الثيازوليدين-4-ون وهي 2-ايمينو ثيازوليدين-4-ون, 2-ثايوكسو ثيازوليدين-4-ون ودراسة قدرتها التثبيطية لأنزيم اليوريز , إضافة الى دراسة الارساء الجزئي للمركبات المحضرة و مقارنة النتائج العملية مع النتائج النظرية ودراسة مدى اهمية الاحماض الامينية الموجودة داخل الموقع الفعال للإنزيم المستهدف.</p> <p>mamqupa@uomosul.edu.iq</p>

<https://uomosul.edu.iq/libcentral>

E-Mail : central_library@uomosul.edu.iq

University of Mosul

College of Education

For Pure Science



Synthesis and study of the molecular docking of a number of organic compounds as urease inhibitors

Mohammed Adnan Mohammed Ali Al-Qaba

Ph.D. Thesis

Chemistry

Supervised by

Assist. Prof.

Dr. Nameer Saadaldin Ezzat

Prof.

Dr. Nashwab Ibrahim Abo

2026 A.D.

1448 A.H