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

تشييد و دراسة علاقة التركيب الكيميائي مع الفعالية لعدد من مشتقات الاندوميثاسين الجديدة

نوره عامر حسين

رسالة ماجستير

علوم الكيمياء/ الكيمياء العضوية

بإشراف

أ.م.د.هيفاء يونس حسين
أ.م.د. شيماء هاشم عبدالرحمن

١٤٤٥ هـ
٢٠٢٣ م

الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة تحضير بعض المشتقات الجديدة الاندوميثاسين [N_1] الذي يعد أحد الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) خلال المسارات الآتية:

المسار الاول :

يتضمن تحضير استر الاندوميثاسين [N_2] من تكاثف حامض الاندوميثاسين مع الايثانول المشبع بغاز HCl، ومن ثم تفاعل الاستر الناتج مع الهايدرازين المائي للحصول على هايدرازيد الاندوميثاسين [N_3]، و الذي عند تفاعله مع بعض الالديهايدات اعطى مركبات الهيدرازيد هايدرازونات الجديدة [N_{4-8}].

المسار الثاني :

يتضمن تحضير بعض مركبات الترايازول [N_9]، من خلال تفاعل هيدرازيد الآندوميثاسين [N_3] مع ثنائي كبريتيد الكاربون و هيدروكسيد البوتاسيوم لتحويله الى ملح الزانثات الذي عند معاملته مع الهيدرازيد المائي اعطى مركب الترايازول [N_9]، و عند تفاعل الترايزول مع بعض الالديهايدات تم الحصول على بعض قواعد شيف الجديدة [N_{10-14}].

تم دراسة المركبات المحضرة في المساري الاول والثاني نظريا باستخدام دالة نظرية الكثافة (DFT) وكذلك الحصول على مركبات ذات اقل مستوى طاقي نظرياً، كما تم حساب الواصفات المهمة والضرورية في ربط العلاقة الكمية بين التركيب والفعالية البايولوجية QSAR وتم الحصول على انموذج رياضي يتألف من أربعة حدود عندما تم ربط النتائج النظرية بقيم الفعالية المقاسة عملياً و تحليلها احصائياً وبقيمة معامل ارتباط (r^2) ٠.٩٥٢٣.

كذلك طُبِّق أنموذج رياضي مشتق من مركبات دُرِست سابقاً على المركبات قيد الدراسة والتنبؤ بالفعالية المضادة للالتهاب لهذه المركبات نظرياً.

المسار الثالث:

تضمن هذا المسار تحضير المركب الحلقي غير المتجانس من الاوكسادايازول، من خلال تفاعل حامض الاندوميثاسين مع سيمي كاربازايد الهيدروكلوريك و $POCl_3$ والايثانول المطلق، تم الحصول على المركب الحلقي غير المتجانس **[N_{15}]**، ومن ثَمَّ تفاعله مع بعض الالديهايدات للحصول على الايمينات **[N_{16-20}]** التي تُعد من المشتقات الجديدة للاندوميثاسين. تم تطبيق طريقة شبه التجريبية AM1 لدراسة المركبات نظريا والحصول على اقل مستوى طاقي وحساب بعض الواصفات النظرية.

تم تتبع المركبات المحضرة باستخدام تقنية كروماتوغرافية الطبقة الرقيقة T.L.C، وشُخصت المركبات باستخدام بعض الطرائق الفيزيائية وكذلك الطرائق الطيفية، مثل (FTIR,^{1}HNMR,^{13}CNMR).

Abstract

The study included the Synthesis of some new derivatives of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), represented by the following pathways:

First Line:

The Synthesis of the indomethacin ester [N_2] by condensation of the acid indomethacin with saturated ethanol with HCl gas and then reacted with hydrazine anhydrate to synthesis of hydrazide [N_3], and synthesis Some new hydrazide hydrazone compounds [N_{4-8}] were prepared from the reaction of hydrazide [N_3] with some aldehydes.

Second Line:

In this line, the heterocyclic compound of Triazole [N_9] was Synthesized from reaction of hydrazide [N_3] through the reaction with CS_2 and KOH for resulted salt, then react with hydrazine anhydrate to synthesis a new compound of triazole [N_9], after which it was reacted with some aldehydes for the synthesis new Schiff base[N_{10-14}].

Then the Synthesized Compound of the first and second lines were studied theoretically using the density function Theory (DFT) and obtaining compounds with the lowest energy level theoretically and then calculating the important and necessary descriptors in linking the quantitative relationship between the structure and biological effectiveness QSAR and after linking the theoretical results with the practically measured effectiveness values and analyzing them statistically, a mathematical model and a correlation coefficient value of (r^2) 95.23 was obtained.

A previously studied compound-derived mathematical model was also applied to the compounds under study and theoretically predicted the anti-inflammatory efficacy of these compounds.

Third Line:

This Line involved the Synthesized of the heterocyclic compound of oxadiazole [N_{15}], through the reaction of acid indomethacin with semicarbazide, $POCl_3$ and absolute ethanol, then its reaction with some aldehydes synthesis of some Schiff base compounds [$N_{16\text{-}20}$] which are new derivatives of indomethacin.

The AM1 semi-experimental method was applied to study compounds theoretically, obtain the lowest energy level and calculate some theoretical descriptors.

The Synthesized compounds were using the Thin Film Chromatography (T.L.C) technique, and the compounds were diagnosed using some physical as well as spectral methods such as (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR).

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

Synthesis and QSAR study of some novel Indomethacin Derivatives

M.Sc. Thesis

Nora Amer Hussein

Chemistry Science /Organic Chemistry

Supervised by

Dr.Hayfaa Younis Hussien

Dr. Shaymaa Hashim Abdulrahman

2023 A.D

1445 A.H