**Republic of Iraq**

**Ministry of Higher Education and**

**Scientific Research**

**University of Mosul**

**College of Pharmay**

# Synthesis of Dioxolane–Coumarin Hybrids as Versatile Bioactive Candidates

A Thesis

Submitted to the Committee of Postgraduate Studies

College of Pharmacy / University of Mosul

As a Partial Fulfillment of the Requirements for the Master

Degree in Pharmacy

By

**Duha Adnan Hasan Ali**

(*B.Sc. Pharmacy 2014*)

**Supervised by**

**Prof. Dr. Yasser Fakri Mustafa Hussein**

**2025 A.D.** **1446 A.H.**

# Abstract

This study presents the rational design, synthesis, and comprehensive biological assessment of a novel series of linear 1,3-dioxolane–coumarin hybrids (**DCH1–DCH7**) as potential multi-target therapeutic agents. The synthetic pathway commenced with the reaction of hydroquinol and diiodomethane to yield an intermediate compound (**P-DCH**), which was then subjected to Pechmann condensation with 3-ketoglutaric acid, affording the core hybrid scaffold **DCH1**. This core was subsequently diversified through esterification with a range of 4-substituted phenols, producing derivatives **DCH2–DCH7** in high purity, as confirmed by FTIR, $^{1}$H-NMR, and $^{13}$C-NMR spectroscopy.

The biological activities of the synthesized compounds were systematically evaluated for their antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antidiabetic, and antimicrobial potential. Additionally, their biocompatibility was tested using non-cancerous human cell lines and commensal gut bacteria. Among the derivatives, **DCH4** demonstrated notable antioxidant capacity (iROS = 228.52 RFU) and anticancer activity, with $IC_{50}$ values ranging from 13.28 μg/ml against MCF-7 cells to 44.21 μg/ml against KYSE-30 cells. **DCH1** exhibited the strongest anti-inflammatory response, inhibiting COX-1 and COX-2 with $IC_{50}$ values of 123.30 and 102.10 μg/ml, respectively. In terms of antidiabetic activity, **DCH2** was particularly effective, inhibiting α-glucosidase and α-amylase with $IC_{50}$ values of 376.11 and 339.99 μg/ml, respectively.

**DCH2** also showed promising antibacterial effects against anaerobes, displaying MIC values between 7.00–10.00 μg/ml—comparable to metronidazole—while **DCH5** was highly active against aerobic gram-negative bacteria (MIC = 2.50 μg/ml), equivalent to ciprofloxacin. For antifungal efficacy, **DCH1** outperformed nystatin, achieving MIC values between 1.25 and

1.45 μg/ml. **DCH5** also displayed a favorable safety profile, with selective activity against pathogenic strains over commensal *Escherichia coli* (MIC = 16.00–27.00 μg/ml for strains BAA-1427, BAA-1430, and MG1655). Furthermore, **DCH4** demonstrated low cytotoxicity toward normal human cells, with $IC_{50}$ values ranging from 134.94 to 149.73 μg/ml.

*In silico* pharmacokinetic analysis using PreADMET and SwissADME tools revealed promising drug-likeness and acceptable ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) properties, supporting their potential as orally bioavailable agents. Toxicological prediction via ProTox-3.0 further indicated low risk, with no significant immunotoxic, carcinogenic, or cytotoxic concerns. Collectively, these findings highlight the potential of the 1,3-dioxolane–coumarin hybrid scaffold as a valuable chemotype for the development of multifunctional bioactive compounds with broad-spectrum therapeutic applications.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

# تحضيرمركبات الديوكسولان-كومارين الهجينة كمرشحات حيوية متعددة الاستخدامات

**رسالة مقدمة الى**

**لجنة الدراسات العليا في كلية الصيدلة – جامعة الموصل**

**كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة**

من قبل

## ضحى عدنان حسن علي

(بكالوريوس صيدلة 2014)

**باشراف**

## أ.د. ياسر فخري مصطفى

**1446هـ** **2025 م**

# الملخص


تتناول هذه الدراسة التصميم الرشيد، والتصنيع، والتقييم البيولوجي الشامل لسلسلة جديدة من مشتقات الهجين الخطي بين -1,3 ديوكسولان والكمارين (**DCH1–DCH7**) ، باعتبارها مركبات علاجية متعددة الاستخدامات. بدأت المسار التصنيعي من تفاعل الهيدروكينول مع ثنائي يودو الميثان لإنتاج مركب وسيط (**P-DCH**)، والذي خضع لاحقًا لتفاعل بيتشمان مع حمض الكيتوكلوتاريك الثلاثي، مما أسفر عن المركب الأساسي .**DCH1** بعد ذلك، تم تعديل هذا المركب الأساسي عبر تفاعل الأسترة مع مجموعة من الفينولات المستبدلة في الموقع 4 ، منتجًا مشتقات من **DCH2** الى **DCH7** بنقاوة عالية، كما تم تأكيد بنيتها باستخدام تقنياتFTIR ، و$^{1}$H-NMR، و$^{13}$C-NMR.

تم تقييم الفعالية البيولوجية للمركبات المحضّرة بصورة منهجية من حيث نشاطها المضاد للأكسدة، والمضاد للسرطان، والمضاد للالتهاب، والمضاد للسكري، والمضاد للميكروبات .

إضافة إلى ذلك، خضعت المركبات لاختبارات التوافق الحيوي باستخدام خطوط خلوية بشرية غير سرطانية وبكتيريا الأمعاء التكافلية .من بين المشتقات، أظهر المركب **DCH4** قدرة بارزة كمضاد أكسدة (iROS = 228.52 RFU ) ونشاطًا مضادًا للسرطان، حيث تراوحت قيم $IC_{50}$ بين 13.28 مايكروغرام/مل تجاه خلايا MCF-7 و 44.21 ميكروغرام/مل تجاه خلايا .KYSE-30 أما المركب **DCH1**فقد أظهر أقوى استجابة مضادة للالتهاب، حيث ثبط إنزيمي COX-1 وCOX-2 بقيم $IC_{50}$ بلغت 123.30و 102.10 مايكروغرام / مل على التوالي.

وفيما يتعلق بالنشاط المضاد للسكري، أظهر المركب **DCH2** فعالية ملحوظة من خلال تثبيط إنزيمي الفا-جلوكوزيداز واميليزو بقيم $IC_{50}$ بلغت 376.11 و 339.99ميكروغرام/مل على التوالي .كما أظهر **DCH2** أيضًا تأثيرًا واعدًا كمضاد للبكتيريا اللاهوائية، حيث تراوحت قيم التركيز المثبط الأدنى (MIC) بين7.00 و10.00.ميكروغرام/مل، وهي مقاربة لتأثير الميترونيدازول، بينما تميز المركب **DCH5** بنشاط عالٍ تجاه البكتيريا الهوائية سالبة الغرام ( MIC = 2.50) مايكروغرام/مل، بما يعادل فعالية السيبروفلوكساسين. أما من حيث الفعالية المضادة للفطريات، فقد فاق المركب **DCH1** تأثير النيستاتين، محققًا MIC تراوح بين 1.25و 1.45ميكروغرام/مل .كما أظهر المركب **DCH5** ملف أمان جيدًا، حيث أظهر انتقائية في الفعالية ضد السلالات الممرضة مقارنة ببكتيريا E. coli القولونية التكافلية (MIC = 16.00–27.00)

ميكروغرام/مل للسلالات BAA-1427، BAA-1430 ، وMG1655 إضافةً إلى ذلك، أظهر المركب **DCH4** سمية خلوية منخفضة تجاه الخلايا البشرية الطبيعية، حيث تراوحت قيم $IC_{50}$ بين ( 134.94 و 149.73) ميكروغرام / مل.

كشفت التحليلات الدوائية الحاسوبية عن خصائص واعدة تماثل الأدوية، بالإضافة إلى خصائص مناسبة من حيث الامتصاص والتوزيع والأيض والإخراج، مما يدعم إمكانية تطوير هذه المركبات كعوامل علاجية قابلة للإعطاء عن طريق الفم .كما أظهرت تنبؤات السمية انخفاض المخاطر، دون مؤشرات كبيرة على السمية المناعية أو السرطنة أو السمية الخلوية.

تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن هيكل الهجين-1,3 ديوكسولان–الكمارين يمثل نوعًا كيميائيًا واعدًا لتطوير مركبات حيوية متعددة الوظائف ذات تطبيقات علاجية واسعة النطاق.