

Dedication

To the soul of my mother

To my father

To my brothers

and friends

Acknowledgements

I would like to express my deepest thanks and appreciations to my supervisor Professor Ahmed Elsadig for all his help, guidance, and assistance throughout the work on this thesis.

I am grateful to University of Bahri for awarding me the chance to do myPhD., and the ministry of higher Education for financial support.

Thanks are also extended to the technical staff in the university of Sudan for Science and Technology for their help.

Finally, a special thanks to my family and friends for their encouragement and support.

Abstract

In the present study a number of α,β -unsaturated carbonyl compounds were prepared followed by cyclization with hydroxylamine hydrochloride to yield the isoxazoles derivatives.

These α,β -unsaturated carbonyl compounds were prepared using Claisen Schmidt condensation by the reaction of different substituted aromatic aldehydes with *p*-aminoacetophenone in NaOH in absolute ethanol at room temperature.

The compounds formed i.e (the amino-isoxazoles) were allowed to react with 2,3,5,6-tetrabromo-1,4-Benzoquinone (bromanil) in the ratio of 2:3 reaction in presence of sodium acetate and ethanol to give the *p*-quinones derivatives.

On the other hand the *p*-quinones derivatives were synthesized by the reaction of the bromanil with the *p*-aminoacetophenone giving the intermediate (2,5-dibromo-3,6-diamino-(*p*-diacetylphenyl)-1,4-dione) which was reacted with the substituted aromatic aldehydes to yield the α,β -unsaturated carbonyl compounds derivatives, which was cyclised with hydroxylamine hydrochloride in presence of in ethanolic sodium acetate at room temperature. The reaction progress for the synthesized compounds was checked by (TLC) technique, MP., and yield percentage.

The structures of synthesized compounds were confirmed by spectroscopic techniques, Infra-red (I.R), Proton Magnetic Resonance, (^1H NMR), and Mass spectrum (MS).

In this work the two routes, which were used for the preparation of the target compounds were found to be identical. This show that different quinones can be produced, and can be tested against the fatal diseases like cancer.

Quantitative structure- activity relationship (QSAR) study was carried out using ACD/lab and MOE softwares, for developing a correlation between the structural properties of *p*-quinones derivatives (in which the benzoquinone is basic molecule in its structure), and their anti-cancer activities. From this correlation, new chemical entities were designed, and their biological activities were predicted from their physicochemical

descriptors using multiple linear regression method. The QSAR models were considered to be good in accordance to acceptable statistical values obtained. ($r = 0.932$, $r^2 = 0.868$, $RSME = 0.1235$, $Q^2 = 0.7623$, $S = 0.146$, $P \text{ value} = 0.0001$).

Molecular Docking was also carried out to find out the binding affinity of target compounds with suitable protein that was obtained from the Protein Data bank (PDB) i.e. (Albumin 4L69) by using (Epotoside) as a reference drug.

المستخلص

في هذا البحث تم تحضير عدد من مركبات الفا- بيتا الغير مشبعة، التي تم تحضيرها بتفاعل تكثيف (Schmidt Claisen) وذلك بتفاعل الألدهيدات الأروماتية المختلفة مع البارامينو أسيتوفينون وفي وجود هيدروكسيد الصوديوم والإيثانول عند درجة حرارة الغرفة. ومن ثم تم تفاعلها مع هيدروكسيل الأمين لتكون مشتقات الأيزوكسوزولات. وقد تفاعلت تلك الأيزوكسوزولات مع المركب 2,3,5,6- رباعي البرومو-4,1-بنزوكيتون (البرومانييل) بعلاقة تفاعل 3:2 في وجود خلاص الصوديوم والإيثانول معطية المركبات المستهدفة مشتقات الباراكيتون وهي (مشتقات 2,3-ثنائي برومو-3,6-ثنائي ايزوكسازوليل-4,1-بنزوكينون).

قد تم ايضا تحضير مركبات مشتقات الباراكينون بطريقة اخري وذلك بتفاعل البرومانييل مع البارامينو أسيتوفينون منتجة المركب الوسيط 2,5- ثنائي برومو-3,6- ثنائي أمينو-(بارا-ثنائي اسنايل فنايل)-4,1-ثنائي الأون ، الذي تم تفاعله مع الألدهيدات الأروماتية المختلفة لتنتج مشتقات مركبات الفا-بيتا الكربونية الغير مشبعة ، التي تفاعلت مع هيدروكسيل الأمين في وجود خلاص الصوديوم والإيثانول عند درجة حرارة الغرفة.

تم التأكد من سير التفاعلات للمركبات الناتجة بواسطة تقنيات الطبقة الرقيقة (TLC)، ودرجة الإنصهار (MP.) والنسبة المئوية الوزنية. أما الصيغ التركيبية للمركبات الناتجة تم تحديدها بواسطة الأشعة تحت الحمراء (IR)، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H NMR}$) وجهاز مطياف الكتلة (MS).

في هذا البحث، قد أستخدمت كلا من الطريقتين وأعطت مركبات متماثلة، مما يؤكد إمكانية تحضير مركبات مشتقات الباراكينون المختلفة واختبارها لعلاج الأمراض المميتة كالسرطان.

تمت دراسة كمية للعلاقة بين البنية والنشاط باستخدام برنامجي ACD/lab and MOE لإيجاد علاقة بين الخصائص البنوية لمشتقات الباراكينون التي يوجد فيها البنزوكينون مشتق كجزئي اساسي ، ونشاطها المضاد للسرطان ومن ثم تمت باستخدام طريقة الإنحدار الخطي المتعددة. كانت دراسة جيدة علي حسب القيم والدلالات الإحصائية الناتجة.

$$(r = 0.932, r^2 = 0.868, RSME = 0.1235, Q^2 = 0.7623, S = 0.146,$$

P value= 0.0001).

تم إجراء دراسة اخري للإلتحام الجزيئي لجميع المركبات التي تم تصنيعها لتقدير الفة الأرتباط (binding affinity) للمركبات المستهدفة وتطابقها مع البروتين (Albumin 4L69) الذي تم الحصول عليه من بنك بيانات البروتين، وإستخدام ال (Epotoside) كعقار مرجعي.