جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية – كلية العلوم
قسم الكيمياء

تخليق وتشخيص ودراسة الفعالية الحيوية لبعض المشتقات الجديدة للبركنينولون باستخدام تفاعل مكمري

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية العلوم جامعة القادسية

وهي من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء

تقدم بها

عقيل عبد محي الكعبي

بكالوريوس علوم كيمياء (١٩٩٧-١٩٩٨)

كلية التربية /جامعة القادسية

بإشراف

أ.د.نبيل عبد عبد الرضا

١٤٤٠ هـ ٢٠١٨ م

ربيع الثاني كانون الاول

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ اللَّهُ نُورُ السَّمَاوَاتِ وَالأَرْضِ مَثَلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ

الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ

مِنْ شَجَرَةٍ مُبَارَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لا شَرْقِيَّةٍ وَلا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ

وَلَوْ لَمْ تَمْسَسْهُ نَارٌ نُورٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ

يشاء ويضرب اللَّهُ الأَمْثَالَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة النور / الآية ٣٥

الاهداء

الى نبي الرحمة عليه وعلى آله افضل الصلاة والسلام

الى من أضاءوا ليلي الطويل وقصرت في حقهم

أبي وأمي حفظهما الله

الى من كانت لي سنداً وعوناً في الحياة ....

زوجتي

الى كل من علمني حرفاً وسقاني علماً عبر سطور السنين ...

اساتذتي

((عقيل))

شكر و تقدير

الحمد لله الذي لا اله الا هو ذو الفضل والاحسان حمداً يليق بعظمته وجلاله ،وصل اللهم على سيدنا وشفيعنا محمد عليه وعلى اله الطيبين افضل صلاة تقضي لنا بها الحاجات وترفعنا بها اعلى الدرجات وسلم تسليماً كثيرا ،ولله الشكر اولاً واخيراً على توفيقه وكريم عطاياه

اتقدم بالشكر الجزيل والثناء الجميل وانا اضع اللمسات الاخيرة لهذه الرسالة الى الاستاذ الدكتور نبيل عبد عبد الرضا المشرف على الرسالة لاقتراحه موضوع البحث والى عمادة كلية العلوم ،كما اقدم شكري وتقديري لرئيس قسم الكيمياء الدكتور مقداد ارحيم وشكري لجميع اساتذة ومنتسبي قسم الكيمياء لما قدموه لي من مساعدة في تسهيل عملية البحث

واحب ان اوجه شكري وتقديري الى الاستاذ الدكتور ستار صابري وفريق العمل الذي سهل اجراء قياسات NMR & ٢D NMR والتحليلات اللازمة في مختبر ابي علي ابن سينا في جامعة مشهد للعلوم الطبية(ايران)، كما اوجه شكري لوحدة ابحاث البيئة في كلية العلوم لما قامت به من ابداء مساعدة في عمليات الاستخلاص والفعالية الحيوية ٠

وبكل اخلاص اوجه شكري الى قسم الكيمياء في كلية التربية لمل قاموا به من تسهيل مهمة في عمليات قياس FT-IR

الخلاصة

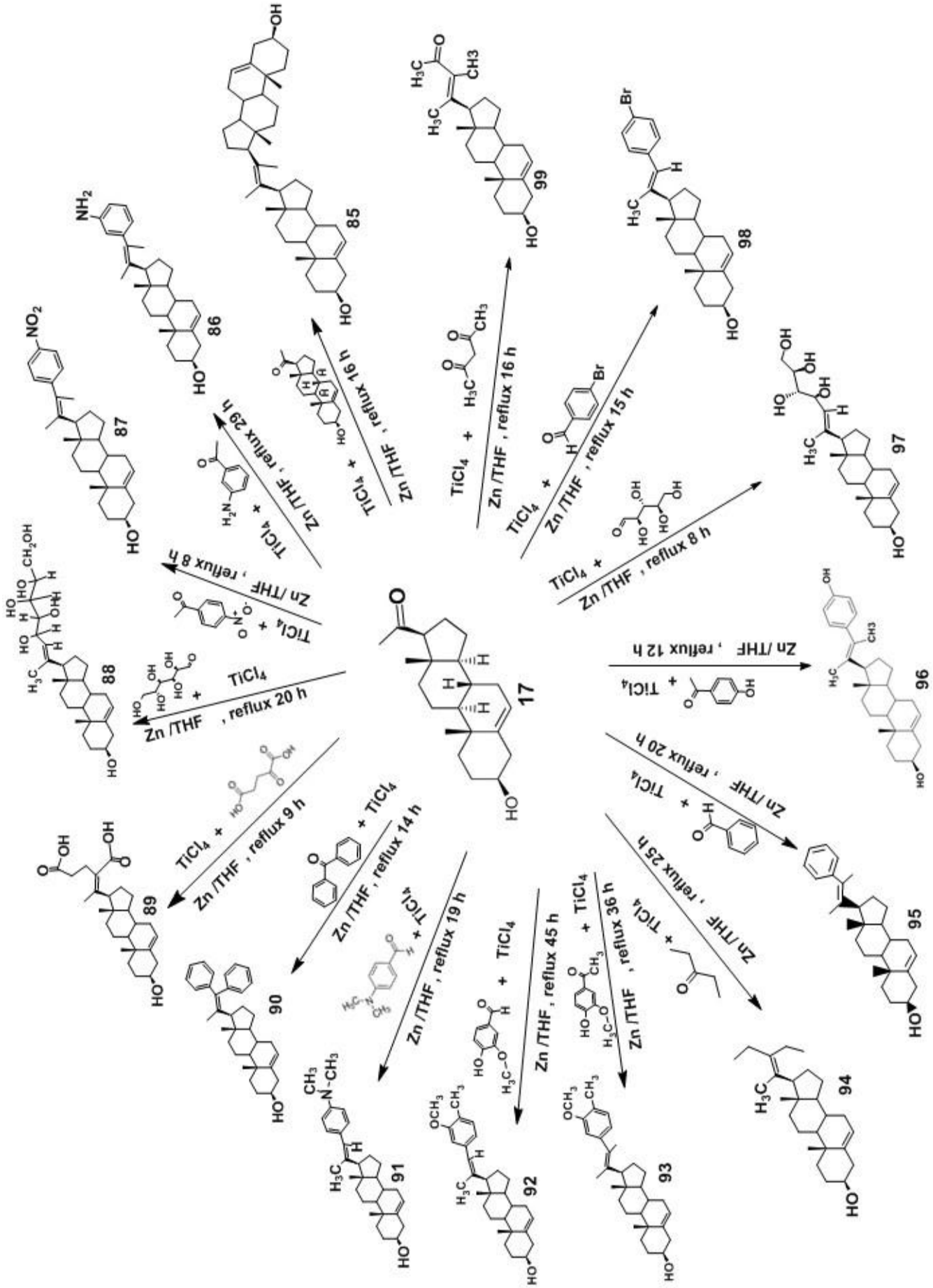
تضمنت الدراسة تخليق وتشخيص لعدد من مشتقات البركنينولون باستخدام تفاعل مكمري بالإضافة الى ذلك شملت الرسالة دراسة الفعالية الحيوية من خلال قياس مدى تأثير هذه المشتقات المحضرة على خلايا سرطان البروستات .

حيث شملت الدراسة ثلاثة محاور رئيسية هي:-

المحور الأول : تحضير مجموعة من المشتقات من خلال تفاعل البركنينولون مع مجموعة من الالديهايدات والكيتونات باستخدام رباعي كلوريد التيتانيوم $TiCl_4$ وغبار الزنك إضافة الى تتراهايدروفيوران THF كمذيب بوصفها عوامل مساعدة في التفاعل من خلال تفاعل مكمري وحسب المخطط العام .

المحور الثاني : تضمن تشخيص المشتقات التي تم تحضيرها باستخدام الطرق الطيفية (FT-IR) ,(^{1}H-NMR), (^{13}C-NMR) , ٢ D NMR (NOESY , HMBC) إضافة الى التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) والذي أيد بشكل كبير نجاح التفاعلات الكيميائية وصحة التراكيب التي تم تحضيرها.

المحور الثالث: تضمن دراسة الفعالية الحيوية لبعض المشتقات المحضرة من خلال اجراء الدراسات التشخيصية لعملية التثبيط على بعض انواع البكتريا والفطريات إضافة الى الفعالية الدوائية ضد مرض سرطان البروستات من خلال بيان تأثير فعالية هذه المشتقات ضد الخلايا السرطانية خارج الجسم الحي باستخدام طريقة MTT assy والتي حُضرت في المركز العراقي لأبحاث السرطان –الجامعة المستنصرية MCF-٧.



المخطط العام لمشتقات البركنينولون المحضرة

((المختصرات))

CYP١٧	Cytochrome P٤٥٠ ١٧α Hydroxylase lyase
NADP	Nicotine Amide Adenine Dinucleotide Phosphate
HIV	Human Immunodeficiency Virus
FDA	Food and Drug Administration
TPE	Tetrapheynlethene
TPNH	Triphosphopyridine nucleotide
DEAD	Diethylazo dicarboxylate
DMF	Dimethylformamide
DME	Dimethoxyethane
DHEA	Dehydroepinadrosterone acetate
THF	Tetrahydrofurane
DPP-IV	Dipeptidyl peptidase-٤
DMSO-d٦	Di methyl sulfoxide
TLC	Thin layer Chromatography
FT- IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
ppm	Part Per million
Hz	Hertz
s	Singlet

d	Doublets
m	Multiplet
J	Coupling Constant
δ	Chemical shift NMR
^{1}H NMR	Proton(١) Nuclear Magnetic Resonance
^{13}C NMR	Carbon (١٣) Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhuaser Effect Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiplet Bond Correlation
R***f***	Retention factor
MTT	Methyl thiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide

المحتويات

الفصل الأول: المقدمة

التسلسل	الموضوع	الصفحة
١	الستيرويدات	١
١-١	تركيب الستيرويدات	١
١-٢	مصادر واصناف الستيرويدات	٢
١-٣	الفعالية الدوائية للستيرويدات	٥
١-٤	البركنينولون	٦
١-٥	أنواع المثبطات CYP١٧ الستيرويدية	٧
١-٥-١	الكيتوكونيزول	٧
١-٥-٢	الاندروستانات	٨
١-٥-٣	البركنانات	٩
١-٦	تطبيق تفاعل متسونوبوعلى الستيرويدات	١٢
١-٧	تطبيق تفاعل سوزوكي على الستيرويدات	١٣
١-٧-١	العوامل المؤثرة في تفاعل سوزوكي	١٥
١-٨	تفاعل الالدول في المركبات الستيرويدية	١٦
١-٩	تفاعل بكنلي لتحضير المشتقات الستيرويدية	١٨
١-١٠	تفاعل مكمري	١٩
١-١٠-١	ميكانيكية تفاعل مكمري	١٩
	الهدف من البحث	٢١

الفصل الثاني: الجزء العملي

التسلسل	الموضوع	الصفحة
٢-١	المواد الكيميائية المستخدمة	٢٣
٢-٢	الأجهزة المستخدمة	٢٤
٢-٣	الطريقة العامة لتحضير مشتقات البركنينولون من خلال تفاعل مكمري	٢٦
٢-٣-١	تحضير المشتق ٨٥	٢٧
٢-٣-٢	تحضير المشتق ٨٦	٢٨
٢-٣-٣	تحضير المشتق ٨٧	٢٩
٢-٣-٤	تحضير المشتق ٨٨	٣١
٢-٣-٥	تحضير المشتق ٨٩	٣٢
٢-٣-٦	تحضير المشتق ٩٠	٣٣
٢-٣-٧	تحضير المشتق ٩١	٣٥
٢-٣-٨	تحضير المشتق ٩٢	٣٦
٢-٣-٩	تحضير المشتق ٩٣	٣٧
٢-٣-١٠	تحضير المشتق ٩٤	٣٩
٢-٣-١١	تحضير المشتق ٩٥	٤٠
٢-٣-١٢	تحضير المشتق ٩٦	٤١
٢-٣-١٣	تحضير المشتق ٩٧	٤٢
٢-٣-١٤	تحضير المشتق ٩٨	٤٣
٢-٣-١٥	تحضير المشتق ٩٩	٤٥

الفصل الثالث : النتائج والمناقشة

٣-١	مقدمة	٤٦
٣-٢	تحضير وتشخيص المشتقات	٤٦

الفصل الثالث : النتائج والمناقشة		
التسلسل	**الموضوع**	**الصفحة**
٣-٢-١	تحضير وتشخيص المشتق ٨٥	٤٦
٣-٢-٢	تحضير وتشخيص المشتق ٨٦	٥١
٣-٢-٣	تحضير وتشخيص المشتق ٨٧	٥٦
٣-٢-٤	تحضير وتشخيص المشتق ٨٨	٦٢
٣-٢-٥	تحضير وتشخيص المشتق ٨٩	٦٧
٣-٢-٦	تحضير وتشخيص المشتق ٩٠	٧٢
٣-٢-٧	تحضير وتشخيص المشتق ٩١	٧٧
٣-٢-٨	تحضير وتشخيص المشتق ٩٢	٨٢
٣-٢-٩	تحضير وتشخيص المشتق ٩٣	٨٦
٣-٢-١٠	تحضير وتشخيص المشتق ٩٤	٩٢
٣-٢-١١	تحضير وتشخيص المشتق ٩٥	٩٧
٣-٢-١٢	تحضير وتشخيص المشتق ٩٦	١٠٢
٣-٢-١٣	تحضير وتشخيص المشتق ٩٧	١٠٤
٣-٢-١٤	تحضير وتشخيص المشتق ٩٨	١٠٦
٣-٢-١٥	تحضير وتشخيص المشتق ٩٩	١٠٨
٣-٣	نتائج التحليل الدقيق للعناصر C.H.N	١١٠
٣-٤	الفعالية الحيوية للمشتقات المحضرة	١١١
٣-٤-١	مسح المشتقات المحضرة ضد البكتريا والفطريات	١١١
٣-٤-٢	مسح بعض المشتقات المحضرة ضد مرض سرطان البروستات	١١٤
	الاستنتاجات و العمل المستقبلي	١٢٥
	المصادر	١٢٦

قائمة الجداول

التسلسل	عنوان الجدول	الصفحة
٢-١	المواد الكيمائية المستخدمة	٢٣
٢-٢	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٨٥	٢٧
٢-٣	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٨٥	٢٧
٢-٤	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٨٦	٢٨
٢-٥	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٨٦	٢٩
٢-٦	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٨٧	٣٠
٢-٧	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٨٧	٣٠
٢-٨	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٨٨	٣١
٢-٩	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٨٨	٣١
٢-١٠	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٨٩	٣٢
٢-١١	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٨٩	٣٣
٢-١٢	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٠	٣٤
٢-١٣	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٠	٣٤
٢-١٤	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩١	٣٥
٢-١٥	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩١	٣٥
٢-١٦	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٢	٣٦
٢-١٧	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٢	٣٧
٢-١٨	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٣	٣٨
٢-١٩	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٣	٣٨

التسلسل	عنوان الجدول	الصفحة
٢-٢٠	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٤	٣٩
٢-٢١	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٤	٣٩
٢-٢٢	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٥	٤٠
٢-٢٣	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٥	٤١
٢-٢٤	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٦	٤٢
٢-٢٥	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٦	٤٢
٢-٢٦	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٧	٤٣
٢-٢٧	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٧	٤٣
٢-٢٨	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٨	٤٤
٢-٢٩	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٨	٤٤
٢-٣٠	بعض الخواص الفيزيائية للمشتق ٩٩	٤٥
٢-٣١	قيم حزم الامتصاص FT-IR للمشتق ٩٩	٤٥
٣-١	نتائج تحليل العناصر C.H.N للمشتقات المحضرة	١١١
٣-٢	مناطق التثبيط الناتجة من تاثير المشتقات المحضرة	١١٣
٣-٣	تاثير تثبيط المشتق ٨٧ على حيوية الخلية	١١٩
٣-٤	تاثير تثبيط المشتق ٩٥ على حيوية الخلية	١٢٠
٣-٥	تاثير تثبيط المشتق ٨٦ على حيوية الخلية	١٢٠
٣-٦	تاثير تثبيط المشتق ٩٠ على حيوية الخلية	١٢١
٣-٧	المركبات المحضرة	١٢٢

الخلاصة

تضمنت الدراسة تخليق وتشخيص لعدد من مشتقات البركنينولون باستخدام تفاعل مكمري بالإضافة الى ذلك شملت الرسالة دراسة الفعالية الحيوية من خلال قياس مدى تأثير هذه المشتقات المحضرة على خلايا سرطان البروستات .

حيث شملت الدراسة ثلاثة محاور رئيسية هي:-

المحور الأول : تحضير مجموعة من المشتقات من خلال تفاعل البركنينولون مع مجموعة من الالديهايدات والكيتونات باستخدام رباعي كلوريد التيتانيوم $TiCl_4$ وغبار الزنك إضافة الى تتراهايدروفيوران THF بوصفها عوامل مساعدة في التفاعل من خلال تفاعل مكمري وحسب المخطط العام .

المحور الثاني : تضمن تشخيص المشتقات التي تم تحضيرها باستخدام الطرق الطيفية (FT-IR) ,(^{1}H-NMR), (^{13}C-NMR) , ٢ D NMR (NOESY , HMBC)إضافة الى التحليل الدقيق للعناصر (C.H.N) والذي أيد بشكل كبير نجاح التفاعلات الكيميائية وصحة التراكيب التي تم تحضيرها.

المحور الثالث: تضمن دراسة الفعالية الحيوية لبعض المشتقات المحضرة من خلال اجراء الدراسات التشخيصية لعملية التثبيط على بعض انواع البكتريا والفطريات إضافة الى الفعالية الدوائية ضد مرض سرطان البروستات من خلال بيان تأثير فعالية هذه المشتقات ضد الخلايا السرطانية خارج الجسم الحي باستخدام طريقة MTT assy والتي حُضرت في المركز العراقي لأبحاث السرطان –الجامعة المستنصرية MCF-٧.