

أما مجاميع المثلث Me-18 و Me-19 فقد ظهرت على شكل إشارات أحادية عند الإزاحات $\delta = 0.51 - 0.58$ ppm و $\delta = 0.921 - 0.97$ ppm بالإضافة إلى مجموعة الهيدروكسيل عند ذرة الكربون 3 فقد ظهرت على شكل إشارات أحادية غير حادة (broad singlets) عند الإزاحات $\delta = 0.461 - 4.21$ ppm أو على شكل إشارة ثنائية (doublet) كما في المركب **148** وبثابت ازدواج ($J \sim 6.2$ Hz).

أما بالنسبة للبروتونات الأروماتية فأعتمد الرنين على طبيعة المعوضات المرتبطة بذرات الكربون. لقد ظهرت البروتونات الأروماتية $H-2'+H-6'$ مجتمعة للمشتقات **129** و **140-145** و **147** و **148** متعددة على شكل إشارة ثنائية (doublet) وبثابت ازدواج ($J \sim 8.5$ Hz) في حين تعود الإشارات الثنائية ($J = \sim 8.5$ Hz) عند الإزاحات $\delta = 7.75 - 7.49$ ppm إلى البروتونين $H-3'+H-5'$. تميز طيف المشتق **145** بظهور إشارات متعددة عند الإزاحات $\delta = 7.75 - 7.49$ ppm تعود إلى البروتونات الأروماتية $H-3'+H-6'+H-5''$ في حين ظهرت البروتونات الأروماتية $H-3'+H-5'+H-3''+H-5''$ عند الإزاحة $\delta = 7.61$ ppm حيث تعود للمشتق **147** وعلى شكل إشارات متعددة. كما شخصت الإشارة الثنائية عند الإزاحة $\delta = 7.55$ ppm ($J \sim 8.4$ Hz) والإشارات المتعددة عند الإزاحات $\delta = 7.63 - 7.60$ ppm للبروتونين الأروماتيين $H-3'+H-5'$ مجتمعين للمشتقين **148** و **149** على التوالي. ظهرت البروتونات الأروماتية $H-6'+H-5''+H-3''$ للمشتقات **142** و **143** و **144** و **149** عند الإزاحات $\delta = 7.75 - 7.43$ ppm على شكل إشارة ثنائية (doublet) وبثابت ازدواج

($J \sim 8.5$ Hz) في حين ظهرت البروتونات الأروماتية $H-3''+H-5''$ لنفس المركبات عند الإزاحات $\delta = 6.95 - 7.54$ ppm على شكل إشارة ثنائية (doublet) وبثابت ازدواج ($J \sim 8.5$ Hz). أما المركب **141** فقد شخصت فيه البروتونات الأروماتية $H-6''$, $H-2''$, $H-4''$, على شكل إشارات ثنائية عند الإزاحات $\delta = 8.59$ ppm و $\delta = 8.51$ ppm و $\delta = 8.59$ ppm وبثابت ازدواج

($J = 3.1$ Hz) أما المركب **145** فقد شخصت فيه البروتونات الأروماتية $H-3''$, $H-5''$ على شكل إشارات ثنائية عند الإزاحات $\delta = 7.14$ ppm و $\delta = 6.96$ و بثابت ازدواج ($J = 8.3$ Hz) في حين شخصت البروتونات الأروماتية للمركب **146** على شكل إشارات متعددة عند الإزاحات

$\delta = 7.63 - 7.45$ ppm و لتسعة بروتونات مجتمعة. ظهر البروتونان الأروماتيان $H-4''$ و $H-6''$

للمركب **147** على شكل إشارات ثنائية عند الإزاحات $\delta = 7.74$ ppm و $\delta = 7.47$ ppm وبثابت ازدواج ($J = 8.0$ Hz) , في حين شخصت البروتونات الاروماتية $H-2''$ و $H-4''$ و $H-6''$ للمركب **148** عند الإزاحات $\delta = 8.29$ ppm (s.) و $\delta = 7.89$ ppm ($d, J = 7.9$ Hz) و $\delta = 8.12$ ppm ($d, J = 7.9$ Hz). تم تشخيص المشتقات (**129, 140-149**) من خلال أطياف ^{13}C NMR أيضا حيث أظهرت هذه الأطياف تشابها لجزء البركنين (pregnen) . في طيف الرنين النووي المغناطيسي الكربوني . لقد ظهرت ذرات الكربون C-1 , C-3 , C-4 , C-5 , و C-6 عند مديات الإزاحات $\delta = 37.4-36.9$ ppm و $\delta = 70.8-70$ و $\delta = 42.7-42.2$ و $\delta = 142.0-141.2$ و $\delta = 120.7-120.2$ ppm على التوالي بينما ظهرت C-2 + C-7 + C-8 مجتمعة عند الإزاحات $\delta = 32.1, 31.9, 31.1$ ppm شخصت عائدة الرنين عند الازاحات $\delta = 50.2-49$ ppm و $\delta = 36.6-36.1$ ppm و $\delta = 22.7-21.1$ ppm و $\delta = 37.9$ ppm و $\delta = 44.9-43.7$ ppm إلى ذرات الكربون 9 , 10 , 11 , 12 , 13, على التوالي. شخصت الإشارة عند الإزاحة $\delta = 97.4$ ppm لذرتي الكربون C-4' + C-5' أما الازاحات عند المديات $\delta = 56.8-56.1$ ppm و $\delta = 56.8-56.1$ ppm و $\delta = 56.8-56.1$ ppm و ppm و $\delta = 56.8-56.1$ ppm فتعود إلى ذرات الكربون 14 , 15 , 16 و 17 على التوالي. بالإضافة إلى ذلك فقد ظهرت ذرات الكربون C-21 و C-22 عند الإزاحات $\delta = 129.3-128.6$ ppm و $\delta = 140.0-139.5$ ppm على التوالي في حين ظهرت ذرات المثيل Me-18 و Me-19 عند مديات الإزاحات $\delta = 13.8-13.2$ ppm و $\delta = 19.6-19.1$ ppm على التوالي. أما بالنسبة لذرات الكربون الاروماتية فقد ظهرت C-1' و C-4' لمجموعة حلقة البنزين الجالكونية عند مديات الإزاحات $\delta = 136.7-132.0$ ppm و $\delta = 141.6-137.7$ ppm في حين ظهرت C-1'' و C-4'' لمجموعة حلقة البنزين الثانية الناتجة من تفاعل سوزوكي عند مديات الإزاحات $\delta = 142.3-137.7$ ppm و $\delta = 160.2-155.2$ ppm للمشتقات (**140, 142, 144, 145, 149**) أما المشتقان (**148, 146**) فقد ظهر C-4'' عند الإزاحتين $\delta = 134.4$ ppm و $\delta = 132.0$ ppm على التوالي. لقد تم تشخيص ذرات الكربونيل (C-20) عند الإزاحات $\delta = 208.9-199.5$ ppm في حين تم تشخيص ذرات الكربون الاروماتية الأخرى عند مديات الإزاحات $\delta = 134.1-126.0$ ppm . لقد ظهرت ذرات الكربون للمجاميع المعوضة في حلقة البنزين الثانية للمشتقات (**148 , 146 , 145 , 143, 141**)

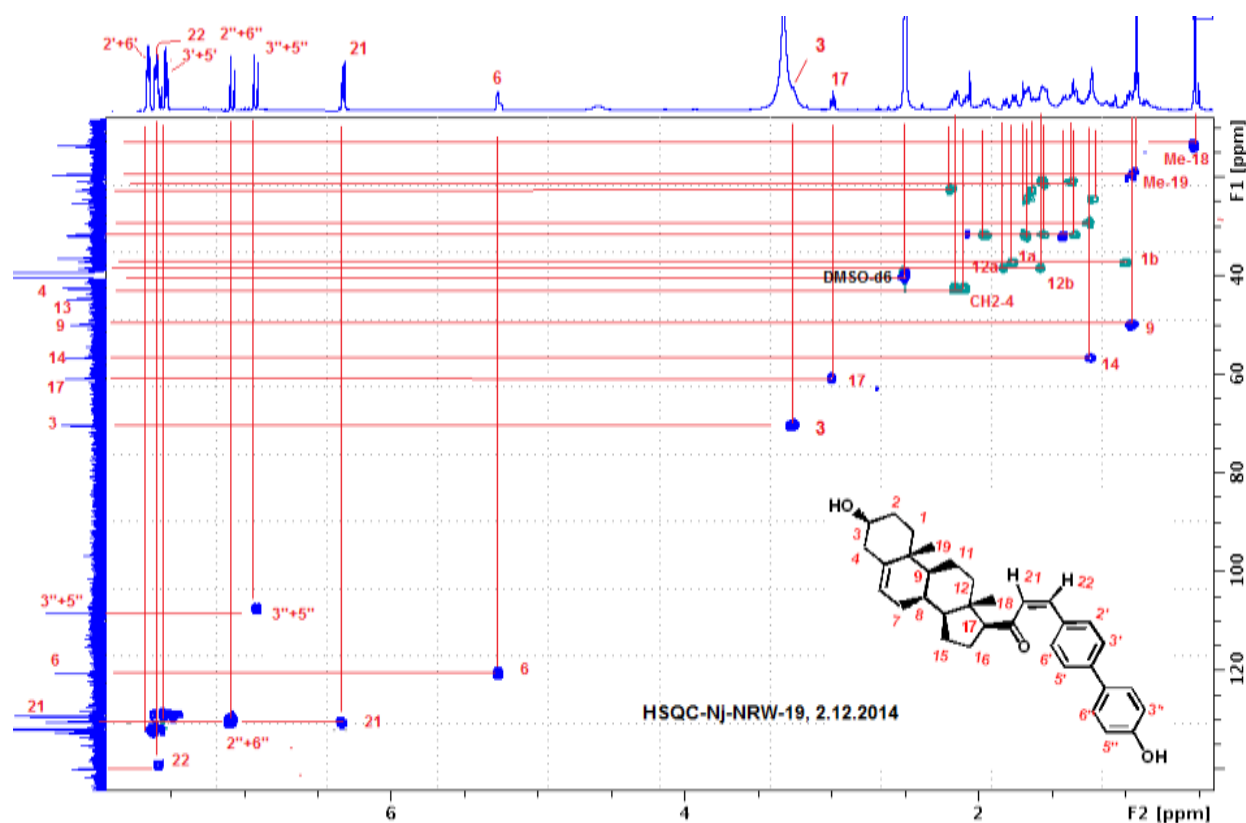
وهي : CO_2H و SMe و OMe و SiMe_3 و CN عند الإزاحات 119.1 , -1.2 , 56.1 , 15.2 , $\delta = 173.9$ ppm على التوالي , في حين ظهرت مجموعة الأثيل للمشتق **149** عند $\delta = 14.5, 64.6$ ppm لكربونات المثيلين والمثيل على التوالي. لقد شخصت ذرات كربون المشتقات **123-125** بالإضافة إلى المجاميع الأخرى بشكل مفصل في الجزء العملي.

٢.٣.٣ - تشخيص المشتقات (129, 140-149) باستخدام أطيف الرنين النووي المغناطيسي ثنائية

الأبعاد (2D NMR (HSQC, HMBC, NOESY).

تم تشخيص المشتقات **129, 140-149** باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي ثنائي الأبعاد ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ HSQC NMR) [95]. اختير المركب **144** لهذه الدراسة حيث اظهر الشكل (١٧٥) تقاطع كل من H-1a و H-1b عند الإزاحتين 1.75 و $\delta = 1.01$ مع ذرة الكربون C-1 عند الإزاحة $\delta = 37.4$ ppm و H-2a و H-2b عند الإزاحتين 1.69 و $\delta = 6$ مع C-2 عند الإزاحة $\delta = 32.1$ ppm . أظهر البروتون H-3 عند الإزاحة $\delta = 3.26$ ppm تقاطعا مع ذرة الكربون C-3 عند الإزاحة $\delta = 70.5$ ppm بينما أظهرت بروتونات المثيلين CH₂-4 تقاطعا عند الإزاحة $\delta = 2.12$ ppm مع C-4 عند الإزاحة $\delta = 42.7$ ppm . بالإضافة إلى ذلك أظهرت البروتونات H-6 , H-7a , H-7b , H-8 , H-9 عند الإزاحات 0.99 , 1.43 , 1.57 , 1.95 , 5.28 ppm على التوالي تقاطعا مع كل من ذرات الكربون الآتية C-6 و C-7 و C-8 و C-9 عند الإزاحات 120.6 , 31.9 , $\delta = 50.0$ على التوالي , بينما تقاطعت البروتونات H-11a , H-11b , H-12a , H-12b عند الإزاحات 1.53 , 1.82 , 1.39 , 1.55 ppm مع ذرات الكربون C-11 و C-12 عند الإزاحتين 38.6 , 21.1 ppm . أظهرت البروتونات H-14 والذي ظهر سوية مع H-15b عند الإزاحة 1.23 ppm و H-15a عند الإزاحة $\delta = 1.66$ ppm تقاطعا مع كل من ذرات الكربون C-14 و C-15 عند الإزاحتين 56.6 , $\delta = 24.5$ على التوالي بينما أظهرت H-16a و H-16b و H-17 عند الإزاحات 2.99 , 1.63 , 2.16 ppm تقاطعا مع ذرة الكربون C-16 سوية مع C-17 عند الإزاحة 60.9 , 22.7 ppm على التوالي . ظهر تقاطع في الطيف بين بروتونات H-21 , H-22 عند الإزاحتين 6.92 و $\delta = 7.52$ مع ذرات الكربون التابعة لهما عند الإزاحتين 129.2 و $\delta = 140.01$ على التوالي . أما مجاميع المثيل Me-18 و Me-19 عند الإزاحتين $\delta =$

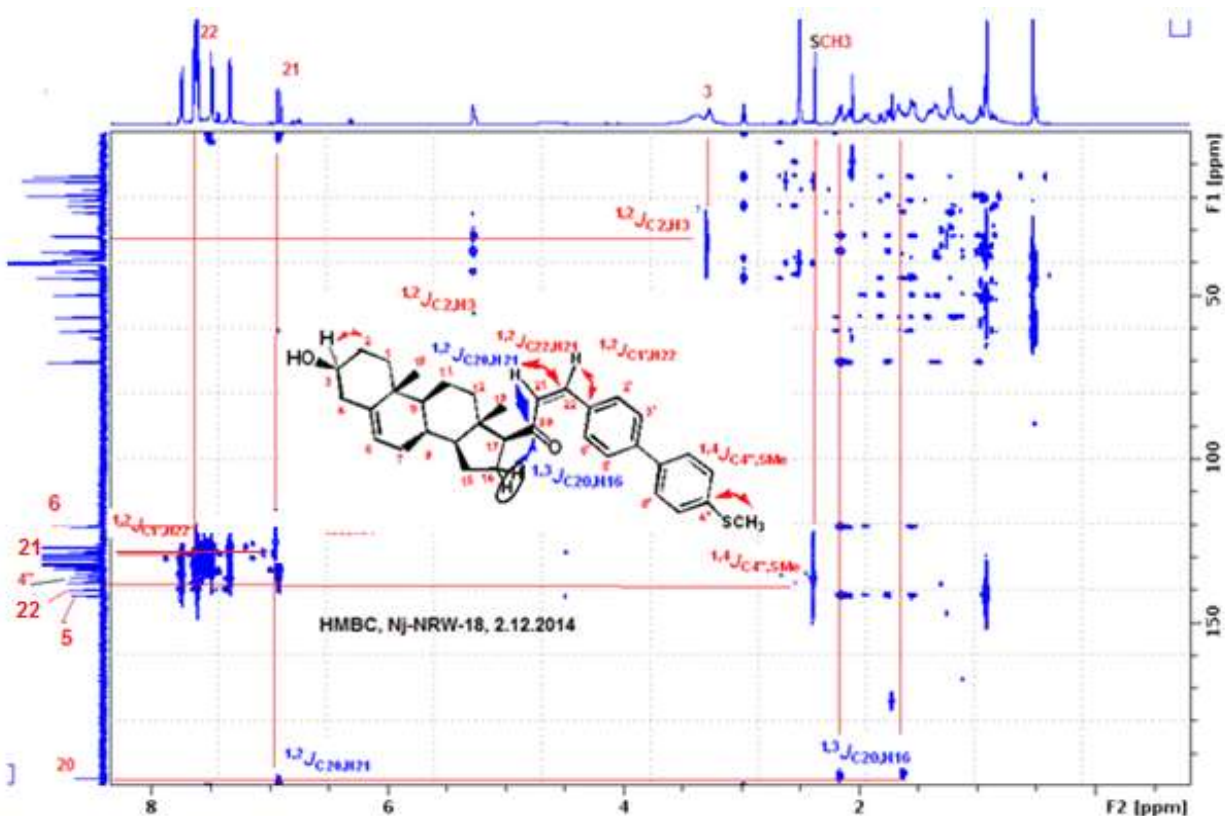
19.6 و 13.8 ppm فكانت متقاطعة مع ذرات الكربون C-21 و C-18 عند الإزاحات 0.97, 0.53 ppm δ على التوالي. كما اظهر الطيف تقاطعات ذرة الكربون الاروماتية مع البروتونات المرتبطة بها .



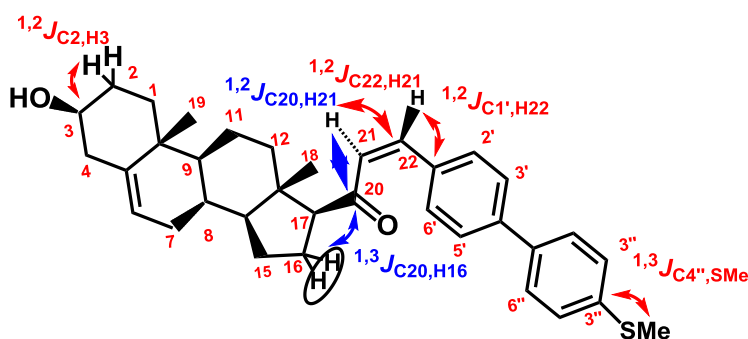
الشكل (١٧٥) يوضح طيف HSQC-NMR للمركب 144

تم تشخيص المشتقات **129, 140-149** باستخدام طيف $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ HMBC NMR [96] وقد اختير المشتق **143** لدراسة طيف ثنائي الأبعاد (2D HMBC NMR spectrum) حيث تميز الطيف (الشكل ١٦٥) بوجود أربعة ازدواجات من نوع $^2J_{\text{C,H}}$ بالإضافة إلى ازدواجين من نوع $^3J_{\text{C,H}}$. الازدواج الأول من نوع coupling $^2J_{\text{C1',H22}}$ بين البروتون H-22 عند الإزاحة $\delta = 7.62$ ppm و ذرة الكربون الاروماتية $\text{C}_{\text{arom.}}-1'$ عند الإزاحة $\delta = 132.0$ ppm , أما الازدواج الثاني فهو من نوع $^2J_{\text{C22,H21}}$ coupling بين H-21 عند الإزاحة $\delta = 6.92$ ppm و ذرة الكربون C-22 عند الإزاحة $\delta = 140.0$ ppm . كان الازدواج الثالث من نوع $^2J_{\text{C20,H21}}$ بين H-21 عند الإزاحة $\delta = 6.92$ ppm و ذرة الكربون C-20 عند الإزاحة $\delta = 200.1$ ppm في حين كان الازدواج الرابع من نوع $^2J_{\text{C2,H3}}$ coupling بين H-3 عند الإزاحة $\delta = 3.29$ ppm و ذرة الكربون C-2 عند الإزاحة $\delta = 32.1$ ppm . كما تم تشخيص الازدواج من نوع $^3J_{\text{CH}}$ coupling فكان الازدواج الأول من نوع $^3J_{\text{C4'',SMe}}$ coupling بين بروتونات الميثيل لمجموعة SMe عند

الإزاحة $\delta = 2.38$ ppm و ذرة الكربون الاروماتية $4''$ -C_{arom.} عند الإزاحة $\delta = 137.7$ ppm ، أما الأزواج الثاني من نوع ${}^3J_{C_{20},H_{16}}$ فكان بين H-16 عند الإزاحة $\delta = 2.20, 1.57$ ppm و ذرة الكربونيل C-20 عند الإزاحة $\delta = 200.1$ ppm كما هو مبين في الشكل (١٦٥) .



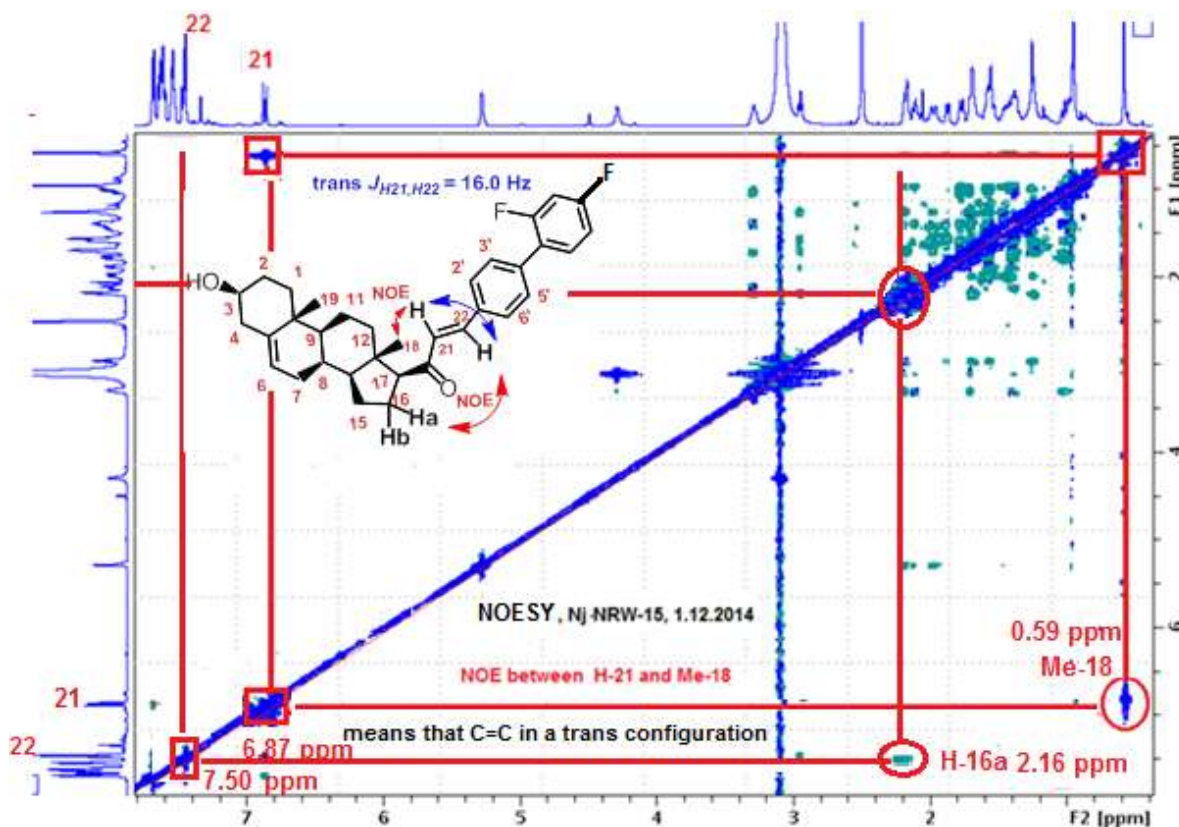
الشكل (١٦٥) يوضح طيف HMBC NMR للمركب 143



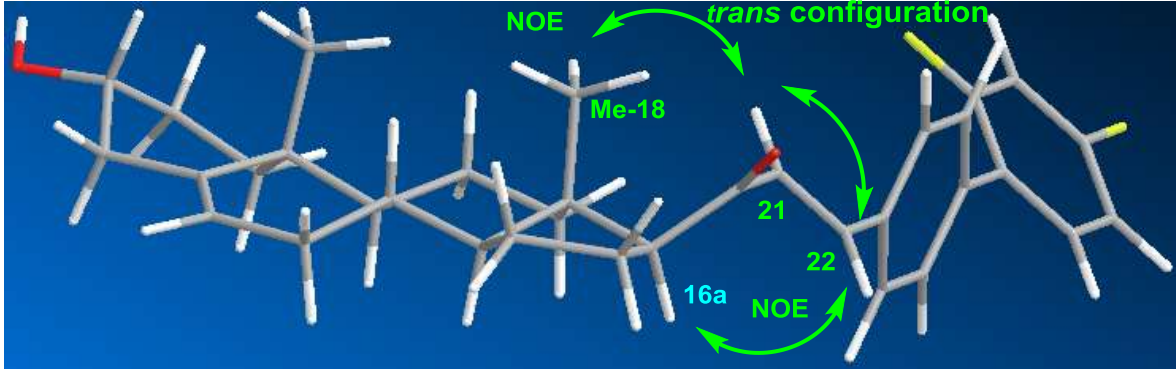
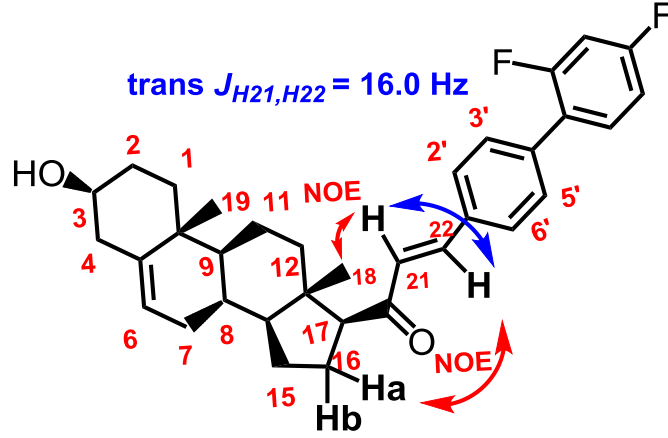
الشكل (١٦٦) يوضح العلاقات في طيف HMBC NMR للمركب 143

تم دراسة المشتقات 129, 140-149 من خلال أطياف $^1\text{H}, ^1\text{H}$ NOESY NMR [98] والذي أمكن بواسطته تحديد الكيمياء الفراغية لمجموعة الجالكون الجديدة من حيث التركيب الفراغي لبروتونات الأولفين (H-21, H-22) بالإضافة إلى معرفة الكيمياء الفراغية لحلقة البنزين والتي أضيفت من خلال تفاعل سوزوكي .

اختير المركبان 140 و 147 لهذه الدراسة فيما يخص المركب 140 اظهر H-21 عند الإزاحة $\delta = 6.87$ ppm وجود علاقة ازدواج مع بروتونات مجموعة الميثيل Me-18 عند الإزاحة $\delta = 0.59$ ppm بالإضافة إلى وجود علاقة ازدواج بين البروتون الأولفيني H-22 عند الإزاحة $\delta = 7.50$ ppm و H-16a عند الإزاحة $\delta = 2.16$ ppm . من هذه العلاقات الطيفية فإنه يستنتج وجود H-21 في الموقع ترانس (*trans*-configuration) بالنسبة إلى H-22 كما هو موضح في الشكلين (١٣٢) و (١٣٣) .

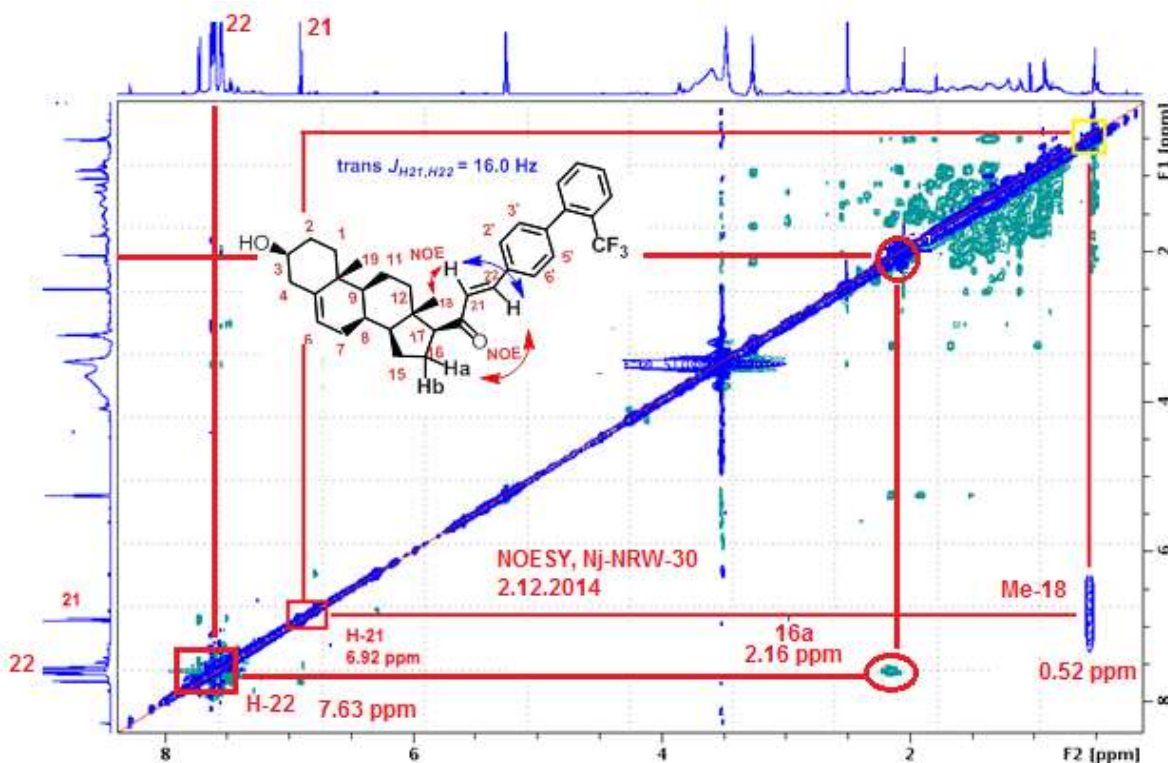


الشكل (١٣٢) يوضح طيف $^1\text{H}, ^1\text{H}$ NOESY NMR للمركب 140

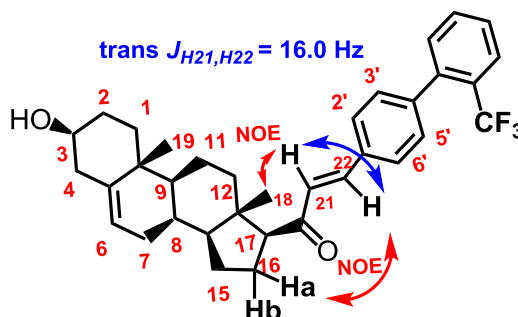
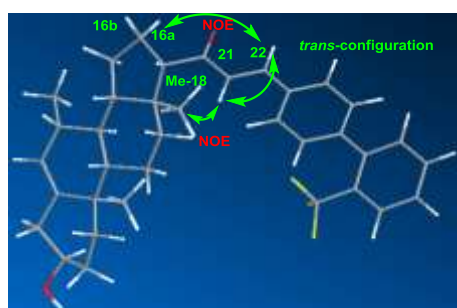


الشكل (١٣٣) يوضح العلاقات في طيف NOESY NMR للمركب 140

. كما أظهر طيف NOESY NMR للمركب 147 وجود علاقة ازدواج بين البروتون الاوليفيني H-21 عند الإزاحة $\delta = 6.92 \text{ ppm}$ مع بروتونات مجموعة المثيل Me-18 عند الإزاحة $\delta = 0.52$ كما لوحظ وجود علاقة ازدواج بين البروتون الاوليفيني H-22 عند الإزاحة $\delta = 7.63 \text{ ppm}$ مع البروتون H-16a عند الإزاحة $\delta = 2.16$ مما يدل على أن البروتونين الاوليفينيين H-21 و H-22 موجودان في وضعية التركيب الفراغي من نوع ترانس (trans-configuration) (الشكلين ٢٠٦ , ٢٠٧) . وما يثبت ذلك هو دراسة طاقات هذه المركبات والموضحة في نهاية هذا الفصل.



الشكل (٢٠٦) يوضح طيف $^1\text{H}, ^1\text{H}$ NOESY NMR للمركب 147



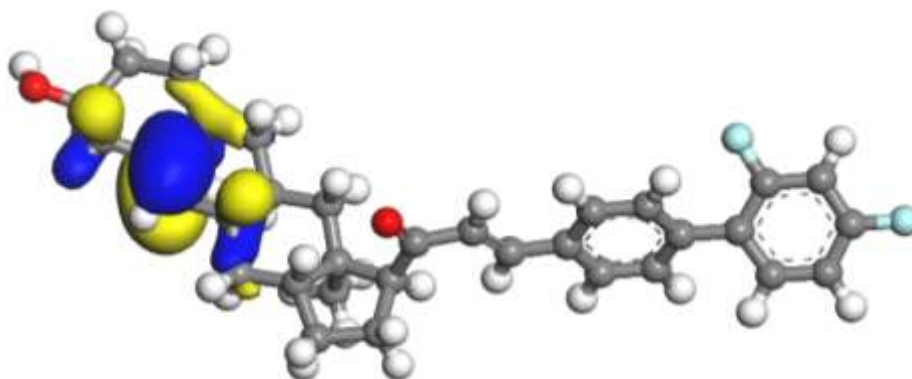
الشكل (٢٠٧) يوضح العلاقات في طيف NOESY NMR للمركب 147

وكذلك الحال بالنسبة للمركبات 141-146, 148, 149 كما هو موضح في الأشكال المرفقة في نهاية الرسالة و التي توضح أطياف HSQC, HMBC, NOESY NMR spectrum لهذه المشتقات.

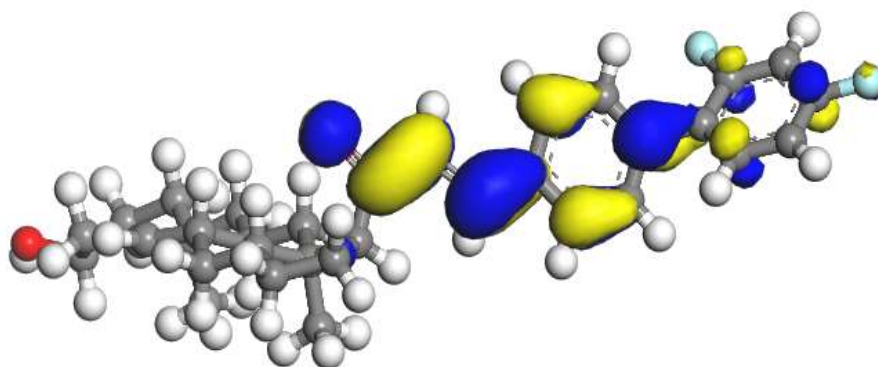
٤.٣ - دراسة طاقات الأصرة الاولييفينية لمشتقات البركنينولون الاسترية

تم دراسة طاقات الأصرة الاولييفينية ($\text{C}_{21}=\text{C}_{22}$) باستخدام طريقة (DFT, GGA) بالمستوى

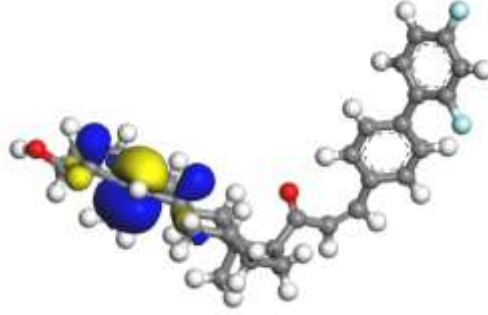
PBE/DNP وكانت النتائج (مرفقة في الجدول ٢) تشير إلى إن التركيب الفراغي للأصرة المذكورة في جميع المركبات والأكثر استقرارا هو ترانس (*trans* configuration) .
تظهر مدارات المركب 140 في الأشكال (١٠, ١١, ١٢, ١٣) على إن ال HOMO في كل من الأيزومرات *cis* و *trans* تقع في الأصرة الاوليفينية (C6=C5) من جزء البركنينولون ، في حين تم فصل LUMO على ذرات الكربون في الأصرة الاوليفينية (C22=C21) وذرة الأوكسجين من مجموعة الكربونيل كما هو مبين في الأشكال الآتية :



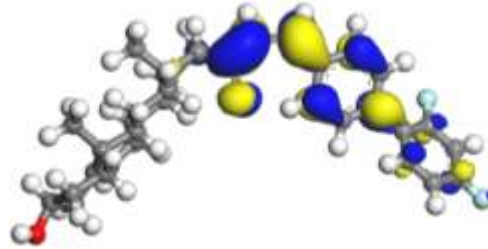
الشكل (١٠) يوضح $Trans\ HOMO = -0.106368$ hartree للمركب 140



الشكل (١١) يوضح $Trans\ LUMO = -0.106368$ hartree للمركب 140



الشكل (١٢) يوضح Cis HOMO = - 0.186773 hartree للمركب 140



الشكل (١٣) يوضح Cis LUMO = - 0.104875 hartree للمركب 140

<i>Trans</i> -isomer	<i>Cis</i> -isomer	Comp.
-1667.109300	-1667.103153	140
-1861.5775018	-1861.5711514	141
-1567.8972197	-1567.8899860	142
-1906.0661973	-1906.0519105	143
-1543.8839474	-1543.8767651	144
-1697.5768487	-1697.5689582	145
-1877.1669258	-1877.1550518	146
-1560.8679660	-1560.8606047	147

-1805.5854794	-1805.5785310	148
-1622.4105373	-1622.3943784	149

الجدول رقم (٢) يوضح طاقات الأصرة الاولييفينية لمشتقات البركنينولون الاسترية 149-140

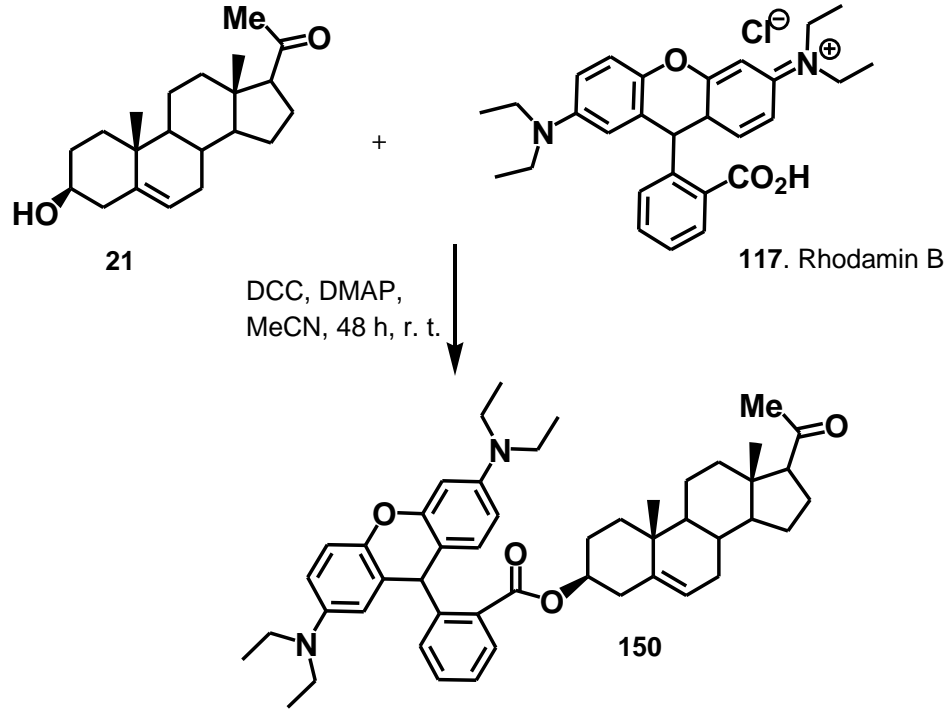
٥.٣-تحضير مشتقات البركنينولون الاسترية بطريقة الإقتران (Coupling reaction)

مع إبقاء في الترتيب الفراغي (retention in configuration)

١.٥.٣-المشتق (150) :

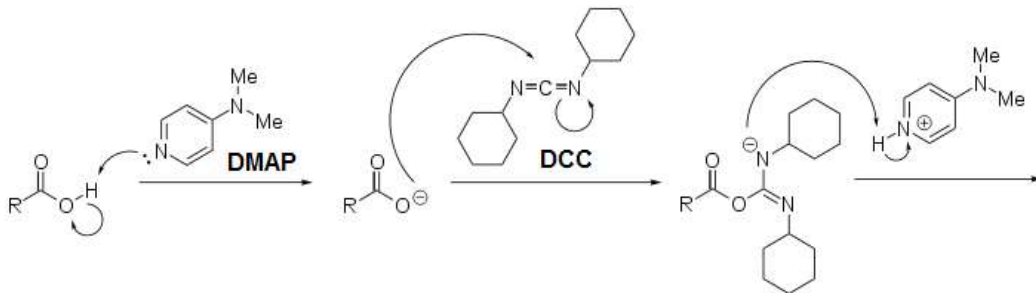
تم معاملة البركنينولون (21) مع الرودامين B (117) بوجود العامل المساعد (DCC) (Dicyclohexylcarbodiimide) والقاعدة (Dimethylaminopyridine , DMAP) والاسيتوناترايل الجاف كمذيب ليعطي بعد فصل الناتج العرضي (Dicyclohexylurea) بواسطة عمود الكروموتوغرافيا الحاوي على SiO₂ المشتق 150 بحصيلة ناتج % 40 كما في المخطط (٣١) مع إبقاء في الترتيب الفراغي (retention in configuration) .

تم تشخيص تركيب المشتق الاستري 150 من خلال أطياف ¹H, ¹³C , 2D NMR spectra . أظهرت هذه الأطياف تشابها في الإزاحات الكيميائية للبروتونات وذرات الكربون مقارنة مع المشتق 120 والاختلاف هنا في الترتيب الفراغي لمجموعة استر الرودامين في ذرة الكربون C-3 حيث احتفظت بترتيبها الفراغي β كالبركنينولون خلافا للمشتق 120 والذي تعرض إلى انقلاب في الترتيب الفراغي ليصبح α كنتاج لتفاعل متسونوبو. نرى من الشكل ظهور علاقة ازدواج بين البروتون H-4a و البروتون H-9'' للرودامين بالإضافة إلى علاقة ازدواج بين البروتون H-5'' للرودامين مع مجموعة المثل Me-19 كما في الشكل (٢٣٣).

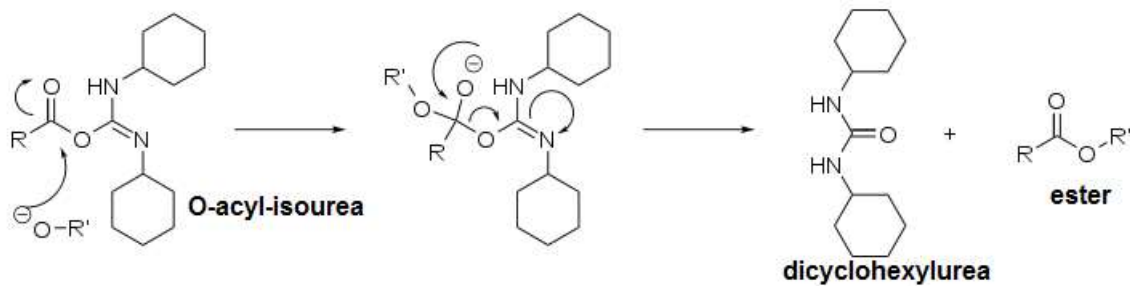


المخطط (٣١) تحضير مشتق استر الرودامين للبركنينولون (150) عند الكربون ٣

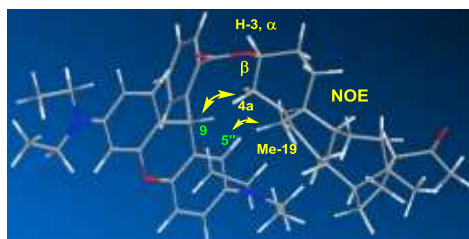
يظهر المخطط (٣٢) ميكانيكية تفاعل الازدواج (coupling reaction) ليعطي الاستر. يتفاعل الحامض الكربوكسيلي مع DCC أولاً ليعطي *O*-acyl-isourea والذي هو أكثر فعالية من الحامض نفسه.



سيهاجم الكحول *O*-acyl-isourea ليعطي في النهاية الاستر وثنائي هكساييل يوريا كنتاج عرضي.



المخطط (٣٢) يظهر ميكانيكية تفاعل الازدواج

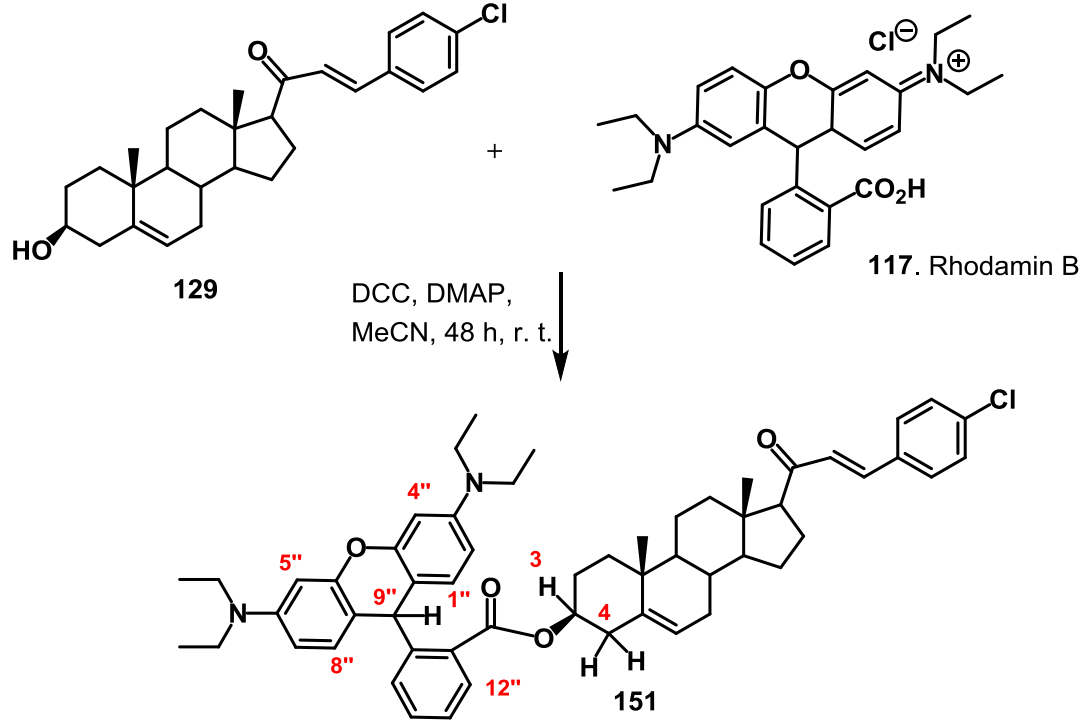


الشكل (٢٣٣) يوضح العلاقات في طيف NOESY NMR للمركب 150

إن الهدف من تحضير هذه المركبات هو لدراسة الظاهرة الفلورية لها كمركبات يمكن أن تستخدم كمواد تشخيصية للأورام السرطانية مبكرا (*Imaging Tumor Diagnostic Agents*) حيث يعتبر الرودامين كمادة فلورية جيدة (Flouresnce agent) وارتباطه بمواد فعالة بايولوجيا كالبركنينولون ومشتقاته الجديدة في هذه الرسالة سيساعد على متابعة بعض الأمراض ضوئيا (Optic methodolgy)

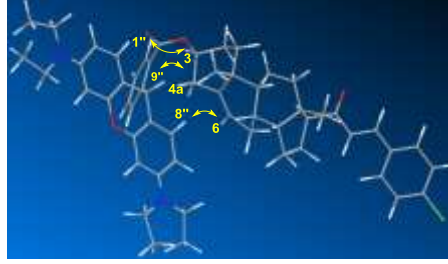
٢.٥.٣-المشتق (151) :

تم تحضير المشتق 151 بنفس طريقة تحضير المشتق 150 باستخدام المركب 129 ليعطي حصيله ناتج % 45 كما في المخطط (٣٣) مع إبقاء في الترتيب الفراغي (*retention in configuration*). تم تشخيص تركيب المشتق الاستري 150 من خلال أطياف ^1H , ^{13}C , 2D NMR spectra. تتميز طيف ^1H NMR بوجود إشارة منفردة غير حادة عند الإزاحة $\delta = 8.20$ ppm تعود إلى بروتون الرودامين $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-12}$ في حين ظهر البروتونات H-21 و H-22 عند الإزاحتين $\delta = 7.49$ ppm و $\delta = 7.97$ ppm على التوالي. كما شخصت بروتونات الرودامين $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-1} + ^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-8}$ وكذلك $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-4} + ^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-2} + ^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-7} + ^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-5}$ مجتمعة عند الإزاحتين $\delta = 6.69$ ppm و $\delta = 6.45$ ppm على التوالي. أما البروتونات $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-9}$ و $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-14}$ و $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-13}$ و $^{\prime\prime}\text{H}_{\text{Rhod.}-15}$ فقد ظهرت عند الإزاحات $\delta = 5.69$ ppm و $\delta = 7.26$ ppm و $\delta = 7.15$ ppm على التوالي في حين شخصت بروتونات مجموعة الجالكون الاروماتية $^{\prime}\text{H}_{\text{arom.}-2}$ و $^{\prime}\text{H}_{\text{arom.}-3} + ^{\prime}\text{H}_{\text{arom.}-5} + ^{\prime}\text{H}_{\text{arom.}-6}$ مجتمعة عند الإزاحتين $\delta = 7.74$ ppm



المخطط (٣٣) تحضير مشتق استر الرودامين لجالكون البركنينولون (**151**) عند الكربون **C-3** و $\delta = 7.00$ ppm وعلى شكل إشارات ثنائية (doublet) وبثابت ازدواج ($J \sim 7.6$ Hz) على التوالي. ظهرت ذرات كربون الرودامين للمشتق **151** $C-4a''+C-5a''$ و $C-3''+C-6''$ عند الإزاحات $\delta = 153.3$ ppm و $\delta = 149.7$ ppm على التوالي بينما ظهرت $C-2''$ و $C-7''$ و $C-8a''$ عند الإزاحات $\delta = 112.1$ ppm و $\delta = 108.8$ ppm و $\delta = 105.8$ ppm على التوالي. أما البروتونان $C-4''+C-5''$ فقد ظهرت عند الإزاحة $\delta = 97.5$ ppm. بالنسبة إلى ذرات الكربون الأروماتية للجالكون $C-1' + C-4'$ و $C-21 + C-22$ فقد ظهرت عند الإزاحات $\delta = 137.7$ ppm

و $\delta = 129.1$ ppm و $\delta = 140.0$ ppm على التوالي. يظهر طيف NOESY NMR بأن هناك علاقة ازدواج بين البروتون $H-4a$ و البروتون $H-9''$ للرودامين بالإضافة إلى علاقة ازدواج بين البروتون $H-8''$ للرودامين مع البروتون $H-6$ للبركنينولون في حين شخصت علاقة ازدواج بين البروتون $H-3$ و البروتون $H-1''$ للرودامين. إن هذه العلاقات الازدواجية تثبت الأبقاء في الترتيب الفراغي (*retention in configuration*) لمجموعة استر الرودامين في الكربون ٣ على شكل β كما هو موضح في الشكل (٢٤٣).



الشكل (٢٤٣) يوضح العلاقات في طيف NOESY NMR للمركب 151

٦.٣- تحضير مشتقات البركنينولون الايثرية بطريقة التريثلة

Etherification of pregnenolone by tritylation

تم معالجة البركنينولون (21) مع 4,4'-ثنائي ميثوكسي ترايتل كلورايد (152) بوجود البيريدين كمذيب لمدة ٤٨ ساعة بدرجة حرارة الغرفة. وبعد الفصل والتنقية بوساطة عمود الكروماتوغرافيا الحاوي على SiO_2 المشتق 150 بحصيلة ناتج % 46 كما في المخطط (٣٤) مع إبقاء في الترتيب الفراغي (*retention in configuration*).

تم تشخيص تركيب المشتق الاستري 153 من خلال أطياف ^1H , ^{13}C NMR spectra. تميز طيف البروتون بظهور 13H عند الإزاحات $\delta = 7.75-6.63$ ppm على شكل إشارات متعددة في حين ظهرت إشارتان منفردتان عند الإزاحتين $\delta = 3.72, 3.86$ ppm تعودان إلى مجموعتي الميثوكسي للترايتل. أما طيف ^{13}C NMR فقد تميز بوجود إشارات عند الإزاحات $\delta = 141.5$ ppm و

$\delta = 137.8$ ppm و $\delta = 113.9$ ppm تعود إلى ذرات الكربون $\text{C}-1''$ و $\text{C}-1''\text{a} + \text{C}-1''\text{b}$

و $\text{C}-3''\text{a} + \text{C}-3''\text{b}$ على التوالي في حين ظهرت ذرة الكربون الايثرية التي تربط C-3 مع الترايتل

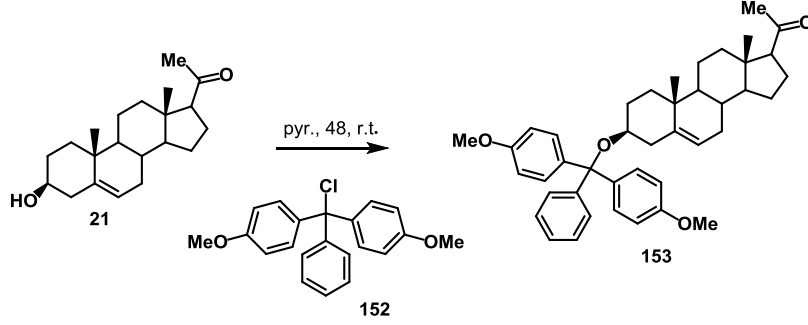
عند الإزاحة $\delta = 106.7$ ppm. ظهرت باقي ذرات الكربون الاروماتية عند الإزاحات

$\delta = 132.0-127.4$ ppm. كما تم تشخيص جميع ذرات الكربون لجزيئة البركنينولون بشكل مفصل في

الجزء العملي. إن الهدف من تحضير هذا الإيثر هو لغرض حماية مجموعة الهيدروكسيل بمجموعة لا تتأثر

بالمحيط القاعدي عند العمل مستقبلا بتطوير مجموعة الكربونيل C-20 بمجاميع أخرى بوجود مثل هذا

المحيط, حيث من المعروف إن الترايتل تتحلل بالمحيط الحامضي فقط و لا تتأثر بالمحيط القاعدي.



المخطط (٣٤) تحضير مشتق التريثال ايثر للبركينولون (153) عند الكربون ٣

٧.٣- دراسة ظاهرة فلورة المشتقات 150 و 151 .

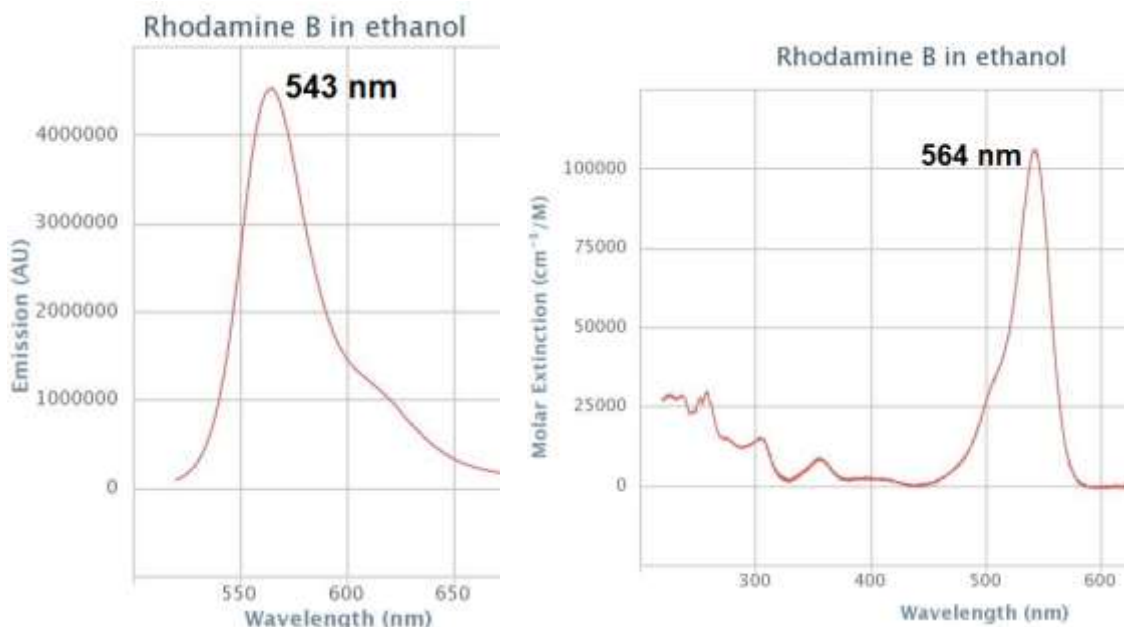
تعتبر المجسات الكيماوية الفلورية (Fluorescent chemosensors) ذات قيمة عالية في مجموعة متنوعة من المجالات بما في ذلك الكيمياء البيئية والكيمياء التحليلية ، والعلوم الحيوية الطبية فهي تعطي معلومات كشف دقيقة ، وذات تكلفة منخفضة لأيونات المعادن الثقيلة السامة ، وكذلك الإنزيمات مع الانتقائية العالية والحساسية . من هذه المركبات ذات التفلور العالي هي مركبات الرودامين B و الرودامين G6 حيث لهذه المركبات تطبيقات في البايوتكنولوجيا مثل الميكروسكوب الفلوري

fluorescence microscopy و التحليل الطيفي الفلوري fluorescence correlation spectroscopy وكذلك ال ELISA كما يستخدم الرودامين B كصبغة تلوين فلورية في الطب.

للرودامين B ناتج كمي (quantum yield) في الايثانول (94%) قيمة تقدر $(\Phi_F: 0.68)$ [99]

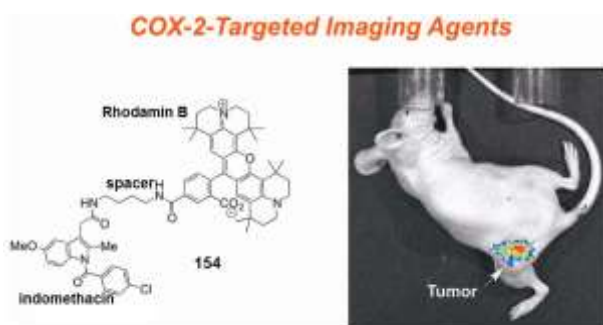
في حين وثقها Arbeloa ومجموعته [100] بقيمة $(\Phi_F: 0.70)$ كما إن الناتج الكمي يعتمد على درجة

الحرارة [99] . الشكل (١٤) يبين أطياف الرودامين B كما نشرت في الأدبيات العلمية .



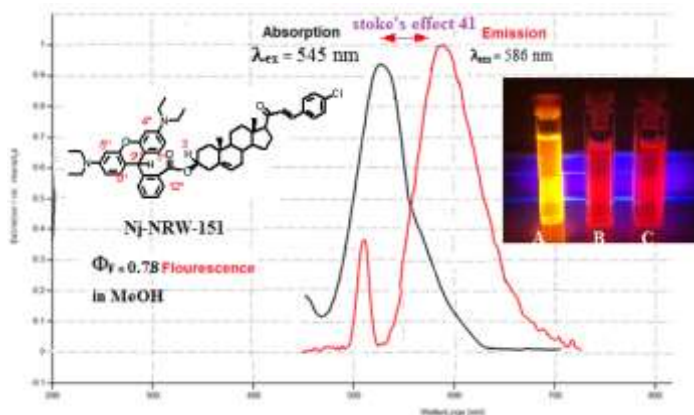
الشكل (١٤) يوضح الطول الموجي الامتصاصي والانبعثي للرودامين B

إن أهم التطبيقات الطبية للرودامين B حديثاً هو ما قام به العالم الأمريكي Marnett ومجموعته [101] من جامعة Vanderbilt University Medical Center في عام 2013 من تحضير المركب الفلوري (154 fluorescent agent) والذي يحتوي على الرودامين B مرتبطاً بالاندوميثاسين حيث أن (COX-2) Cyclooxygenase-2 هو هدف جذاب للتصوير الجزيئي (imaging fluorescence) لأنه أنزيم مسؤول عن الالتهابات التي تحيط بالخلايا السرطانية وبالتالي فإن زرق هذا المركب الفلوري في الجسم سيؤدي إلى إتفاف الإندوميثاسين بموقع الإلتهابات ساحباً معه الرودامين B إلى الخلايا السرطانية وهنا سيتمكن تصوير الخلايا السرطانية ضوئياً من خلال هذه التقنية الحديثة في تشخيص الأورام الخبيثة وكما هو موضح في الشكل (١٥).



الشكل (١٥) يوضح تشخيص الأورام الخبيثة الخلايا السرطانية ضوئياً باستخدام المركب 154

ومن هذه التجربة كان اختيارنا لتحضير مركبات ستيروبيدية جديدة مرتبطة بالرودامين B . تم دراسة ظاهرة فلورة المشتقات 150 و 151 وظهر إن المشتق 151 يمتلك خصائص فلورية جيدة في الميثانول مقارنة بالرودامين B نفسه حيث كانت شدة الامتصاص (Absorption) هي $\lambda_{ex} = 545 \text{ nm}$ في حين كانت شدة الانبعاث (Emission) $\lambda_{em} = 586 \text{ nm}$ مع $\text{stoke's effect} = 41 \text{ nm}$ وكان ($\log \epsilon = 4.02$) وكما هو موضح في الشكل (١٦) .



الشكل (١٦) يوضح أطياف الامتصاص

والانبعاث مع صورة للمركبات تحت اشعة UV

A: Rhodamin G6, B: Rhodamin B, C: Compound 151

وقد حسب الناتج الكمي (Φ_F) استنادا إلى معادلة من رسالة الدكتوراه للطالب C. Vielsack من جامعة كونستانس الالمانية (1999) والتي أجريت فيها قياسات الفلورة [102] . أما المركب 150 فكانت نتائج الامتصاص والفلورة له مشابهة تماما لنتائج الرودامين B . قد يعزى redshift (زيادة الطول الموجي) في فلورة المركب 151 مقارنة بالرودامين B إلى وجود مجموعة بارا-كلورو فنيل جالكون في ذرة الكربون ١٧ لجزيئة البركنينولون بالإضافة إلى الرودامين B . من هذه النتائج الأولية ستكون هناك دراسات مستقبلية في هذا المجال.

٨.٣- دراسة الفعالية البيولوجية المضادة لفايروس الايدز خارج الجسم ودراسة النمذجة

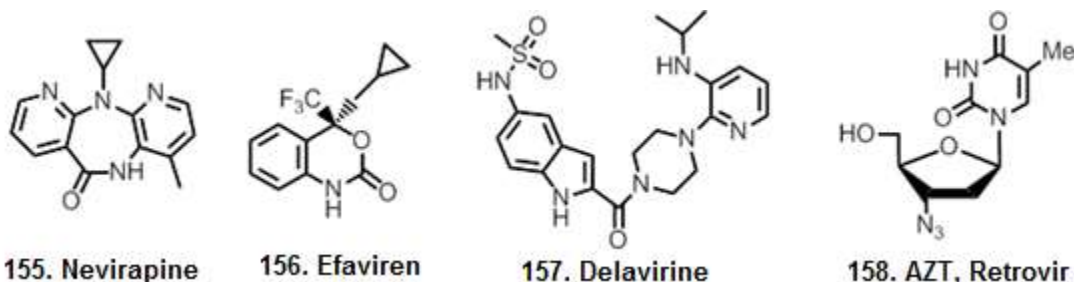
التركيبية الجزيئية .

(Biological activity and molecular modeling study).

١.٨.٣ - مقدمة

اكتشف فايروس الايدز AIDS (Acquired immune deficiency syndrome) في عام ١٩٨٣ من قبل العالمين [103] Mantagnier و [104] Gallo وقد حددت أنواع الفايروس بأنها HIV-1 و HIV-2 [105] كما حددت الأنزيمات المسببة للمرض وهي الانزيم العكوس (RT) وانزيم integrase (IN) بالإضافة إلى أنزيم protease (PR). لقد كان الأنزيم العكوس (RT) (Reverse Transcriptase) هو الأنزيم المهم والأساسي الذي يعمل في الطور لدورة التكاثر في توليد شريط DNA المزدوج (Double strand DNA من الشريط الأحادي ل (Single strand RNA) الموجود ضمن الفايروس [106-109].

لقد اكتشفت منذ الثمانينات عدة مركبات كيميائية كأدوية لتثبيط عمل الأنزيم العكوس (RT) ومن هذه الأدوية هي المثبطات غير النيوكلوسيدية Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's) [110] ومن الأمثلة على الأدوية المضادة للايدز هي 155 nevirapine [111], 156 Efavirenz [112], 157 Delavirdine [113] إضافة إلى المثبط النيوكلوسيدي للأنزيم العكوس 158 (Retrovir) (Azidothymidine AZT) [114].



تفتقر الأدبيات العلمية إلى مركبات كيميائية ستيرويدية كمثبطات لهذا الفايروس فان أحد أهداف دراستنا هو اختيار بعض المركبات المحضرة الجديدة و فحصها مختبريا في معهد ريكا البلجيكي - جامعة لوفن

٢.٨.٣ - مسح المركبات المحضرة الجديدة ضد فايروس الايدز

اختيرت المركبات (140-145, 147, 148) لفحصها مختبريا (*in vitro*) ضد فيروس (HIV-1) (صبغة III_B strain) وكذلك فايروس (HIV-2) (صبغة strain ROD) مستخدمين طريقة (MTT) [115] المعروفة عالميا و لقد استخدمنا العقارين النفيرابين [116] والازايدوثايميدين (AZT) [117] للمقارنة

. لخصت النتائج في الجدول أدناه واستعملنا العقارين النفيرابين والازايدوثايميدين (AZT). أظهر الجدول (٣) نتائج الفعالية ضد فايروس الايدز لكل من المركبات المذكورة :

SI ^e	CC ₅₀ (µg/mL) ^d	EC ₅₀ (µg/mL) ^c	Virus strain	Compd.
140	III _B	>2.08	2.08	< 1
	ROD	>2.08	2.08	< 1
141	III _B	>22.27	22.27	< 1
	ROD	>22.27	22.27	< 1
142	III _B	>9.40	9.40	< 1
	ROD	>9.40	9.40	< 1
143	III _B	>23.34	23.34	< 1
	ROD	>23.34	23.34	< 1
144	III _B	>57.01	57.01	< 1
	ROD	>57.01	57.01	< 1
145	III _B	> 4.93	4.93	< 1
	ROD	>4.93	4.93	< 1
147	III _B	>12.45	12.45	< 1
	ROD	>12.45	12.45	< 1
148	III _B	>5.55	5.55	< 1
	ROD	>5.55	5.55	< 1
AZT	III _B	0.0022	> 25	> 11363
	ROD	0.00094	> 25	> 26596

Nevirapin	III _B	0.050	> 4.00 > 80
	ROD	>4.00	> 4.00 < 1

^a

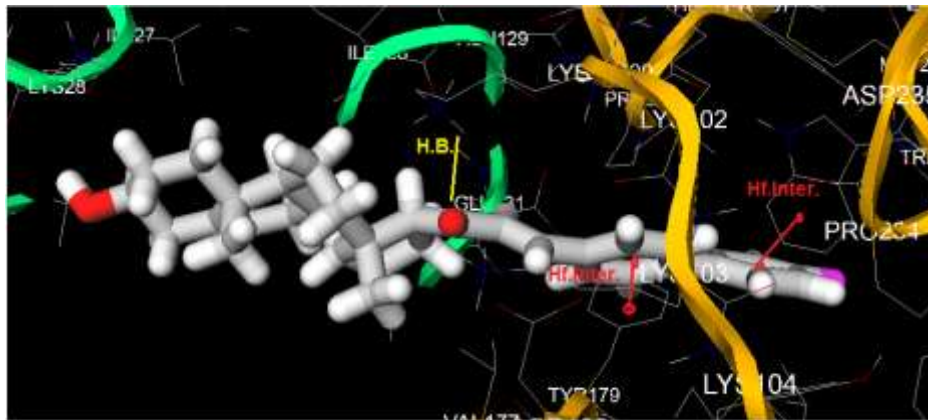
Anti-HIV-1 activity measured with strain III_B; ^b anti-HIV-2 activity measured with strain ROD; ^c compound concentration required to achieve 50 % protection of MT-4 cells from the HIV-1 and 2-induced cytopathogenic effect; ^d compound concentration that reduces the viability of mock-infected MT-4 cells by 50 %; ^e SI: selectivity index (CC₅₀/EC₅₀).

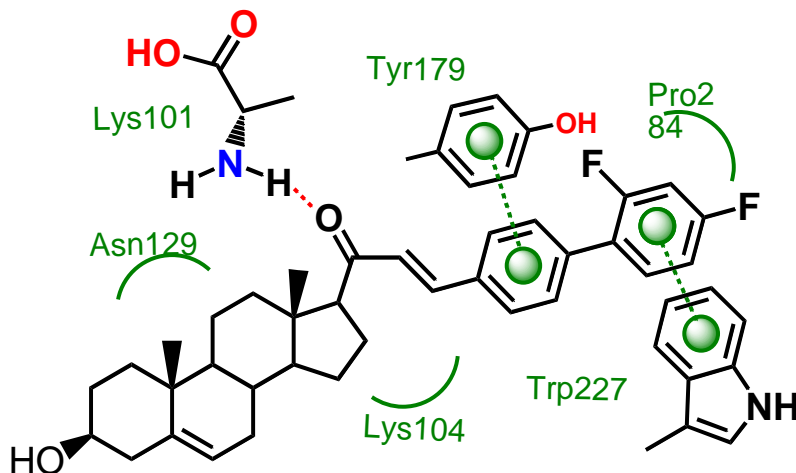
الجدول رقم (٣) : مسح مشتقات البركنينولون **140-145, 147, 148** ضد HIV-1 و HIV-2 .

من الجدول أعلاه اتضح أن المشتق ١٤٠ هو الأكثر فعالية ضد HIV-1 و HIV-2 وقد يعزى السبب إلى وجود مجموعتي الفلور.

درست النمذجة التركيبية الجزيئية (Molecular docking study) للمركب 140 باستخدام برنامج SYBYL-X 1.1 وظهرت النتيجة باستخدام برنامج PyMOL [118] .

أظهرت الدراسة بأن طاقة الربط binding energy score لهذا المركب هو (- 9.2) مما يدل على الانتقائية لمجاميع الاريل وارتباطها مع الحوامض الامينية للانزيم العكوس يظهر من الشكل (١٧) بأن الحلقة مع الحامض Tyr179 الاروماتية الجالكونية للمركب ترتبط بالتداخل الكارهه للانزيم العكوس بالإضافة والمسمى Hydrofobic interaction مع الاميني إلى نفس التداخل بين الحلقة الاروماتية الإضافية الحاملة لذرتي فلور مع الحامض الاميني Trp227 للانزيم العكوس إضافة إلى ذلك أظهرت الدراسة وجود أصرة هيدروجينية بين أوكسجين الكربونيل لذرة الكربون ٢٠ مع مجموعة الأمين في الحامض الأميني Lys101 .





الشكل (١٧) يوضح طبيعة التداخلات والأواصر الهيدروجينية بين المجاميع الفعالة للمركب 140 والحوامض الامينية للأنزيم العكوس Reverse transcriptase ٣,٨,٣- تثبيط أنزيم الهيدروكسيلز CYP17 بواسطة بعض مشتقات البركنينولون :

أظهرت بعض مشتقات البركنينولون المحضرة بتفاعل سوزوكي فعالية مثبطة لأنزيم الهيدروكسيلز CYP17 hydroxylase , المسبب لسرطان الثدي والبروستات , وقد بينت دراسة الفعالية البايولوجية لها إن المشتقات 145 و 142 و 148 تمتلك الفعالية الأعلى لتثبيط هذا الأنزيم .كما موضح في الجدول أدناه :

Table. Inhibition of CYP17 hydroxylase enzyme by pregnenolone analogues

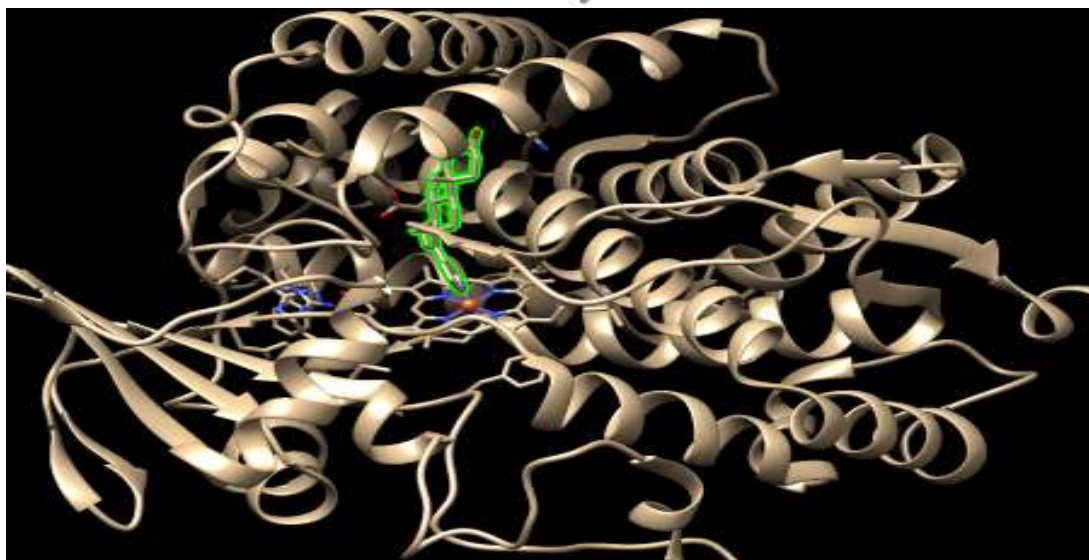
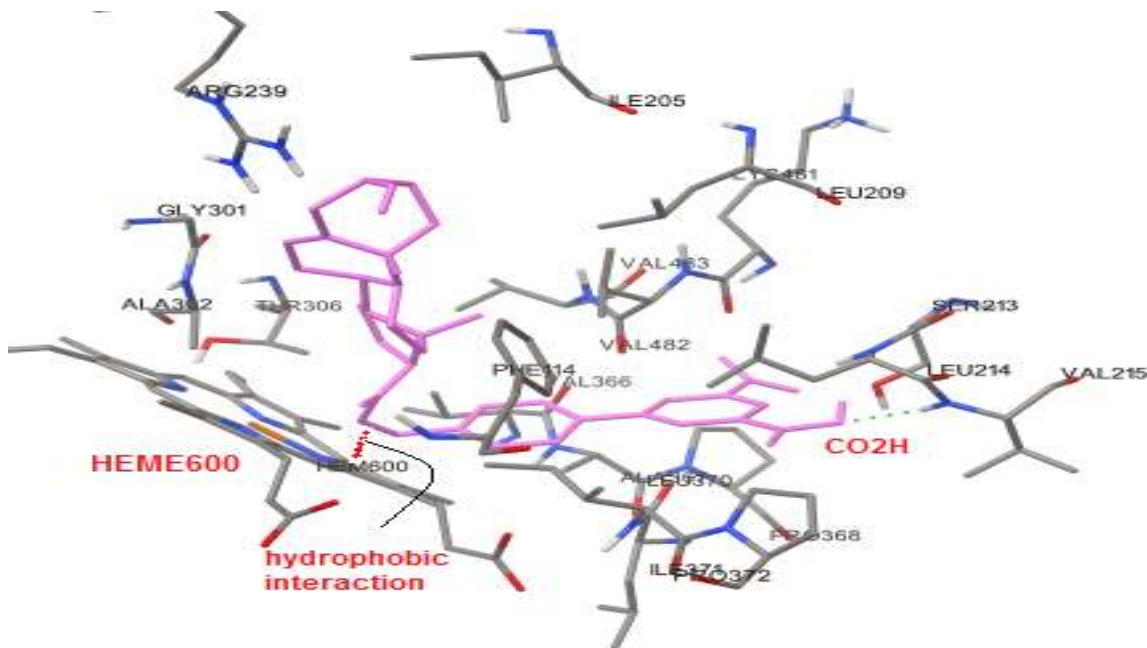
Compd.	inhibition % ^a	IC ₅₀ (μM) ^b	Compd.	inhibition % ^a	IC ₅₀ (μM) ^b
129	78.2	3.10	144	68.4	nd
140	78.7	1.53	145	88.7	0.61
141	76.2	2.80	146	60.0	nd
142	83.8	1.10	147	75.6	1.25
143	70.1	2.85	148	80.1	1.91
ABT ^c	92.93	72	149	58.9	2.97

^a) Data shown were obtained by performing the tests in duplicate. IC₅₀: the concentration of the inhibitor that is required for 50% inhibition *in vitro*.

^b) Hydroxylase enzyme inhibition easured at 10 μM.

^c) ABT: abiraterone acetate; nd: not determined.

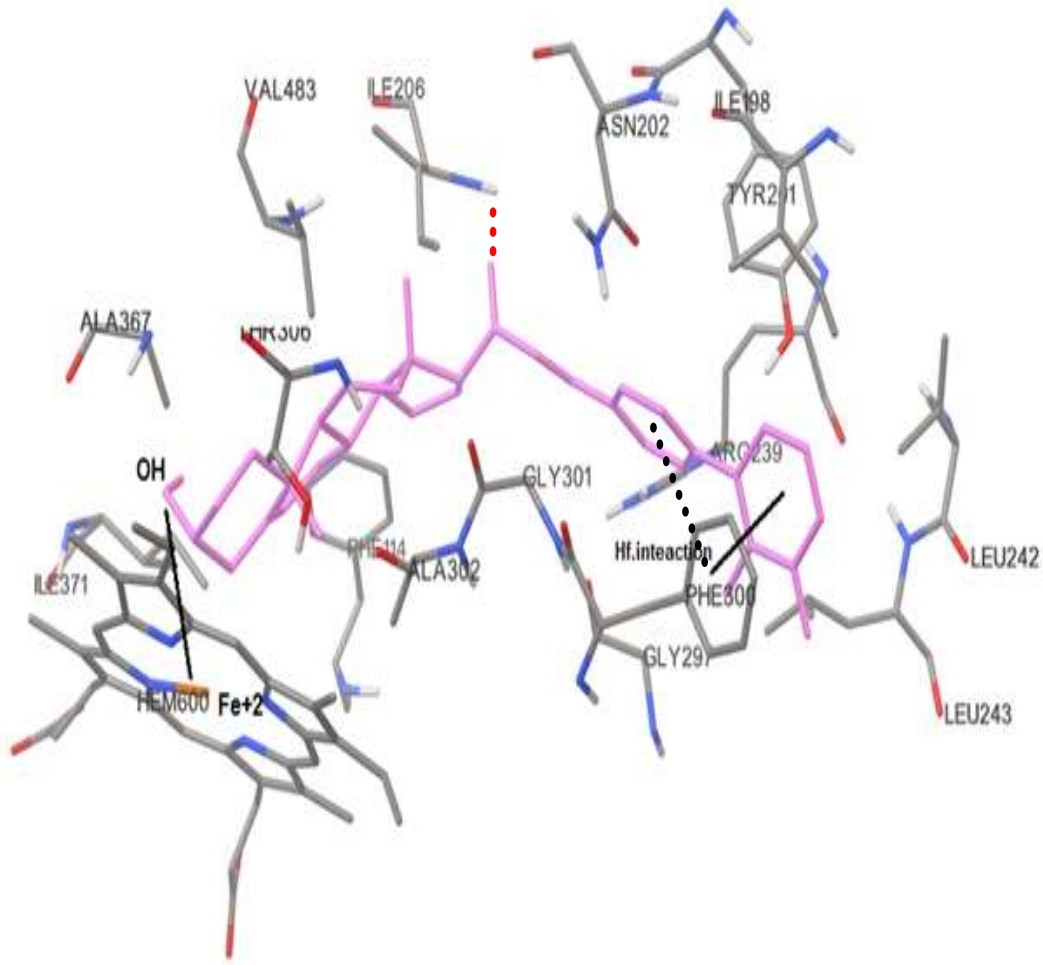
الجدول رقم (٤) يوضح دراسة فعالية بعض مشتقات البركنينولون المثبطة لأنزيم هيدروكسيليز CYP17.



الشكل (١٨) يوضح الترابط الحاصل بين أنزيم هيدروكسيليز CYP17 البشري مع المشتق (141)

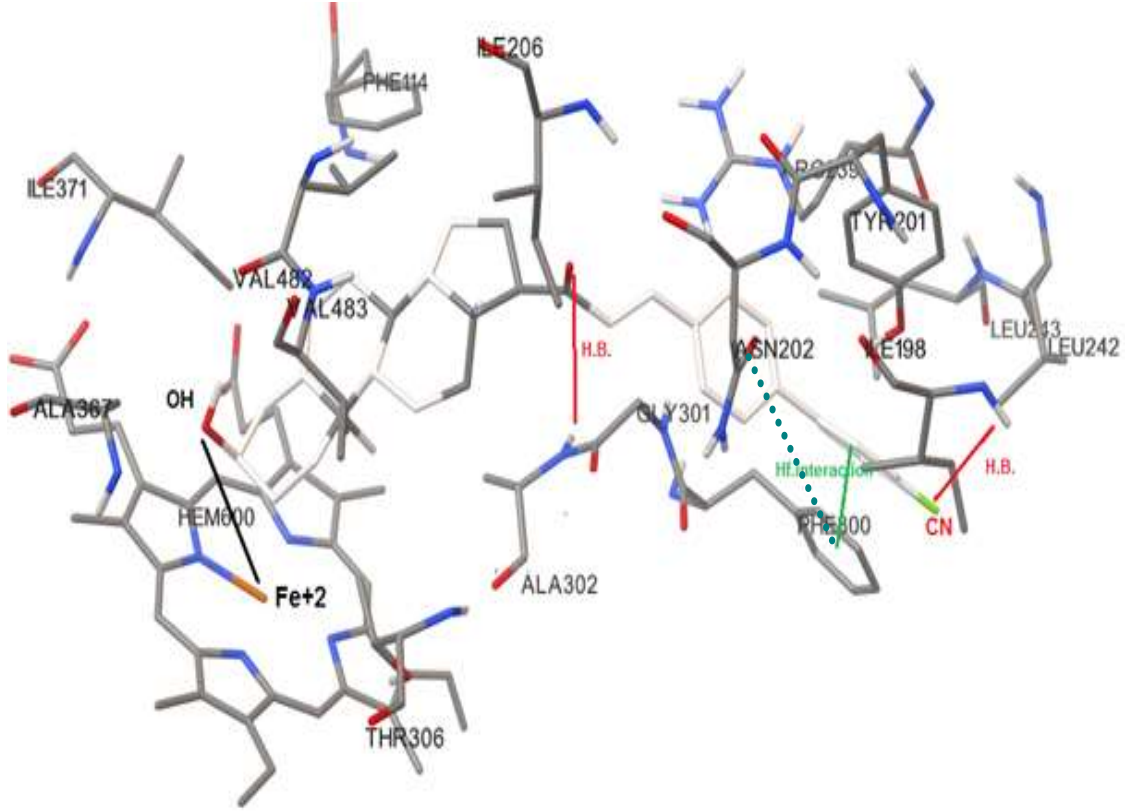
ظهر هيكل البروتين في الشكل أعلاه بشكل شريط باللون الذهبي أما الهيم (heme) فظهر بلون أزرق وقد وضح الرسم إن أوكسجين مجموعة الكاربوكسيل في الموقع C5 في الليكاند والذي يظهر باللون الأخضر

ارتبط بأصرة هيدروجينية مع مجموعة الأمين في Val215 في أنزيم CYP17 , كما نشأ تداخل كاره الألفين . (hydrophobic interaction) بين Fe^{+2} (في heme 600) و الأصرة المزدوجة (C21=C22) في الأولفين .



الشكل (١٩) يوضح الترابط الحاصل بين أنزيم هيدروكسيلاز CYP17 البشري مع المشتق (142)

حيث يبين الشكل أعلاه حصول تداخل بين $heme-Fe^{+2}$ الموضح باللون البنّي و الالكترونات المنفردة في أوكسجين مجموعة الهيدروكسيل في الموقع C3 في المشتق () , كما لوحظ نشوء أصرة هيدروجينية بين أوكسجين مجموعة الجالكون مع Ile206 , بالإضافة إلى حدوث تداخلين من نوع (hydrophobic interactions) بين مجموعتي الفينيل (B&A) مع Phe300 في بقايا الأحماض الأمينية لأنزيم CYP17 .



الشكل (٢٠) يوضح الترابط الحاصل بين أنزيم هيدروكسيلييز CYP17 البشري مع المشتق (148)

حيث يبين الشكل أعلاه حصول تداخل بين heme-Fe^{+2} الموضح باللون البني و الالكترونات المنفردة في أوكسجين مجموعة الهيدروكسيل في الموقع C3 في المشتق () , و لوحظ نشوء أصرتين هيدروجيتين : إحداهما بين Leu242 ومجموعة CN في حلقة الفينيل , والثانية بين Ala302 وأوكسجين مجموعة الكربونيل , كما حدث تداخلين من نوع (hydrophobic interaction) بين حلقات الفينيل (A&B) مع Phe300 في بقايا الأحماض الأمينية لأنزيم CYP17 .

أولاً : الإستنتاجات

من خلال النتائج المتحصل عليها من الدراسة وجد ما يلي :

- ١- أن بعض مشتقات البركنينولون لها فعالية مضادة لفايروس نقص المناعة المكتسب (HIV).
- ٢- حدوث انقلاب في التوزيع الفراغي لجزيئة البركنينولون عند دخولها تفاعل متسوروبو.
- ٣- تحضير مشتقات للبركنينولون من خلال تفاعل سوزوكي والتي نتجت بنسبة جيدة و التي امتازت بكيمياء فراغية جيدة.
- ٤- المشتق الناتج من مفاعلة البركنينولون مع $4,4^* -$ ثنائي ميثوكسي ترايتل كلورايد أعطى ناتجاً بين إمكانية حماية الموقع C_3 في جزيئة البركنينولون بواسطة مجموعة الترايتل التي تتحلل في الوسط الحامضي فقط ولا تتأثر بالوسط القاعدي .
- ٥- أعطت مشتقات الاستر الناتجة من تفاعل البركنينولون مع الرودامين فعالية ضوئية , حيث امتازت بخاصية الفسفرة .

ثانياً : العمل المستقبلي

بعد الاطلاع على نتائج الدراسة الحالية والانتهاه منها يمكن اقتراح الآتي :

- ١- ممكن أن تحضر مركبات جديدة تمتلك خاصية الانبعاث الضوئي (فلوروسنز) للاستفادة منها في الكشف المبكر عن مواقع الأورام السرطانية في الجسم .
- ٢- تحضير المزيد من مشتقات الجالكون للبركنينولون باستخدام الديهايدات ذات فعالية علاجية لأمراض معينة .
- ٣- تطوير مشتقات البركنينولون التي أظهرت فعالية مثبطة لفايروس نقص المناعة HIV لزيادة قابليتها على التنبيط .
- ٤- إمكانية استخدام بعض المشتقات لتكوين ليكنادات لتحضير المعقدات .

1. R. T. Morrison, R. N. Boyd, "*Organic Chemistry*", 7th Ed., Pearson Education Singapore Pte Ltd., p.1196, **2014**.
2. J. McMurry, E. Simanek, "*Fundmental of Organic chemistry*" 6th Ed., Thomson Learning Inc., USA, p. 517, **2007**.

3. N. Lutfun, D. S. Satyajit "*Steroid dimers: Chemistry and Applications in Drug Design and Delivery*" 1st Ed., John Wiley & Sons, UK, p.1, **2012**.
4. I.L.Finar, "*Organic Chemistry: Stereochemistry and the Chemistry of Natural Products*" 5th Ed., Longman, London, New York, pp.517,519,539, **1975**.
5. J. M.Beale, J. H.Block, "*Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*" 12th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business, p.819, **2011**.
6. D. O.Norris, J. A.Carr "*Endocrine Disruption: Biological Bases for Health Effects in Wildlife and Humans*", Oxford University Press, Inc., USA, pp.113, 114, **2006**.
7. P. R.O. de Montellano, "*Cytochrome P 450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*", 2nd Ed., Springer Science & Business Media, New York, p.420, **1995**.
8. S. C. Sweetman, "*Sex hormones and their modulators*". Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press **2009**, 36, 2082.
9. A. D. Roberts, "*Dictionary of Steroids: Chemical Data, Structures, and Bibliographies*", CRC Press **1991**; 336.
10. R. S. Clarke, J. W. Dundee, I. W. Carson, *Proc. Royal Soc. Med.* **1973**, 66, 1027-1030.
11. B. Artur, W. Helmut, Eds. (in German). *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter Verlag. **1998**, 8, 486.
12. C. C. Chu, K. C. Chen, G. Y. Diao, *J. Urol.* **1999**, 162, 861-863.
13. C. H. Wu, T. Motohashi, H. A. Abdel-Rahman, G. L. Flickinger, G. Mikhail, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1976**, 43, 436-45.
14. L. Speroff L. *Obst. Gynecol.* **2003**, 102, 823-834.
15. J. L. W. Yau, J. Noble, M. Graham, J. R. Seckl, *J. Neurosci.* **2006**, 26, 11034-11040.

16. G. Ramos, Y. Loperena, G.Ortiz, F. Reyes,*Anaticancer Res.* **2014**,*34*, 1609-1616.
17. G. G.Belz, K. Breithaupt-Grögler, U. Osowski, *Eur. J. Clin. Investig.***2001**, *31*, 10-17.
18. M. Park-Chung, F. S.Wu, D. H. Farb, *Mol. Pharmacol.***1994**, *46*, 146-150.
19. M.Shikita,P. F. Hallt,*Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**,*71*, 1441-1445.
20. A.- Y.-C. Wu, S. Yousuf , Atta-ur-Rahman , M. S. Alam , M. I. Choudhary
20. S. Lin, F. Shaheen, *Steroids***2011**, *76*,1554-1559.
21. M. Van Dort, L. Santay, S.W.Schwendner, R.E.Counsell,*Nucl.Med Biol.* **1989** , *6*, 603- 607.
22. L.F.Valverde, L.Tolosa ,*J.Mex. Chem. Soc.***2006**, *50*, 42-45.
23. S. Kim, E. Ma., *Molecules***2009**, *14*,4655-4668.
24. A. H. Banday, S. A. Shameem, B. D. Gupta, H. M. Kuar,*Steroids***2010**, *75*, 801-804.
25. A. H. Banday, B. P. Mir, I. H. Lone, H. M. S. Kimar, *Steroids***2010**, *75*, 805-809.
26. A. H. Banday, M. I. Zagar, B. A. Ganaie,*Steroids* **2011**, *76*, 1358-1362.
27. A. H. Banday, A. K. Giri, R. Parveen, N. Bashir, *Steroids***2014**, *87*, 93-98.
28. M. Kumar, P. Rawat, M. F. Khan, A. K. Rawat, A. K. Srivastava, R.Maurya , *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2232-2237.
29. O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.***1967**, *40*, 2380-2382.
30. O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28.
31. O. Mitsunobu, M. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.***1971**, *44*, 3427-3430.
32. E. Grochowski, B. D. Hilton, R. J. Kupper, C. J.Michejda, *J. Am. Chem. Soc.***1982**, *104*, 6876-6877.
33. D. Camp, I. D. Jenkins, *J. Org. Chem.***1989**, *54*, 3049-3054.

34. K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651 (review).
35. M. Varasi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235-4238
36. N.A. Al-Masoudi, D. S. Ali, *Arch. Pharmazie* **2014**, *347*, 896-907 .
37. W. A. Anderson, R. Freeman, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 411 - 415 .
38. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
39. A. Suzuki, *Pure App. Chem.* **1991**, *63*, 419-422 (review).
40. Á.Molnár "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future developments" Wiley-VCH Verlag, Germany, p.14, 2013.
41. R.Lerebours "*The use of palladium phosphinous acid in cross-coupling reaction*" Gerorgentown University, 2008.
42. K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470.
43. N.Miyarura, A.Suzuki, *Chem.Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483(review).
44. A. L. Casalnuovo, Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330.
45. A. F. Littke, Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
46. C. Pan, Z. Liu, D. Wu, C. Din, *Catalysis Commun.* **2008**, *9*, 321-323.
47. R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1471.
48. D. P. Hruszkewycz, L. M. Guard, D. Balcells, N. Feldman, N. Hazari, M. Tilset, *Organometallics* **2015**, *34*, 381-394.
49. J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, Gregory, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663.
50. A.R.Martin, Y.Yang, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221-230.
51. D. Dolliver, B. T. Bhattarai, A. Pandey, M. L. Lanier, A. S. Bordelon, S. Adhikari, J. A. Dinser, P. F., et al., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3676-3687.
52. Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, H. H. Al-Soud, C. Pannecouque,

- Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 925-934.
53. N.N.Jafar, N. A.Al-Masoudi, S.J.Baqir, C.Pannecouque,P. Leyssen, J. Neyts, *AntiviralChem. Chemother.***2012**, *23*, 103-112.
54. Z. Khaddour, O. A. Akrawi, A. S. Suleiman, T. Patonay, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron***2014**, *55*, 4421-4423.
55. M. F. Ibad, D. S. Zinad, M. Hussain, A. Ali, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron Lett.***2013**, *69*, 7492-7504
56. A. Kamal, J. S. Reddy, M. J. Ramaiah, D. Dastagiri, E. V. Bharathi, M. V. P. Sagar, S. N. C. V. L. Pushpavalli, P. Ray, M. Pal-Bhadra, *Med. Chem. Commun.* **2010**,*1*, 355-360.
57. Z.-H. Chen, C.-J.Zheng, L.-P.Sun, H.-R.Piao, *Eur. J. Med. Chem.***2010**, *45*, 5739-5743.
58. H. O. Saxena, U. Faridi , J. K. Kumar, S. Luqman , M. P. Darokar , K. Shanker, C. S. Chanotiya, M. M. Gupta, A. S. Negi, *Steroids***2007**, *72*, 892-900.
59. **Edraki,M. Khoshneviszadeh,A. Shafiee, A. Foroumadi**, *DARU J. Pharm. Sci.***2013**, *21*,34.
60. . B.Tsvetcova , J.Tencheva , *Acta Pharm.***2006** , *56* , 251–257 .
61. A. G. Mensah-Nyagan, L. Meyer, V. Schaeffer,C.Kibaly, C. Patte-Mensah , *Psychoneuroendocrino***2009**, *34*, 169-177.
62. M. Ibrahim-Ouali, *Steroids***2007**, *72*,75-508.
63. H. N. Bhatti, R. A.Khera, *Steroids***2012**, *77*, 1267-1290.
64. R. Bansal, S.Guleria, S.Thota, S. L. Bodhankar, M. R.Patwardhan,C. Zimmer C, *Steroids***2012**, *77*, 621-629.
65. R. K. Dubey, S.Oparil, B.Imthurn, E. K. Jackson,*Cardiovasc.Res.***2002**, *53*,688-708.
66. J. P. Holst, S. J.Soldin, R. E.Tractenberg, T. Guo, P.Kundra, J. G.Verbalis,

- Steroids* **2007**, 72, 71-84.
67. D. L. Auci, C. L., Reading, J. M. Frincke, *Autoimmun. Rev.* **2009**, 8, 369-372.
68. B. S. Jursic, S. K. Upadhyay, C. C. Creech, D. M. Neumann *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7372-7375.
69. A. H. Banday, Z. I. Zargar, B. A. Ganaie, *Steroids* **2011**, 76, 1358-1362.
70. A. Billich, P. Nussbaumer, P. Lehr, *J. Steroid Biochem.* **2000**, 73, 225-235.
71. P. Saha, S. Fortin, V. Leblanc, S. Parent, E. Asselin, G. Berube, *Steroids* **2012**, 77, 1113-1122.
72. R. Bansal, S. Guleria, S. Thota, R. W. Hartmann, C. Zimmer, *Chem. pharm. Bull.* **2011**, 59, 327-331.
73. S. Gauthier, C. Martel, F. Labrie, *J. Steroid Biochem.* **2012**, 132, 93-104.
74. P. J. Sheridan, K. Blum, M. C. Trachtenberg, *Steroid receptors and diseases: cancer, autoimmune, bone, and circulatory disorders*, **1988**, 289-564 [Marcel Dekker Inc].
75. (a) P. J. Sheridan, K. Blum, Trachtenberg M. *Steroid receptors and disease*. New York: Marcel Dekker; 1988. p. 289-564; (b) V. K. Moudgil, *Steroid receptors in health and disease*. New York/London, Plenum Press; 1987.
76. K. Kikuchi, E. M. Bernard, A. Sadownik, S. L. Regen, D. Armstrong, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1433-1438.
77. J. J. Pratt, *Clin. Chem.* **1978**, 24, 1869-1890.
78. D. F. V. Lewis (Ed.), *Cytochrome P450-structure, Function and Mechanism*, Taylor & Francis: London, **1996**.
79. F. J. Zeelen, *Medicinal Chemistry of Steroids, Recent Developments. In Advances in Drug Research*, B. Testa (Ed.), Academic Press: London, **1992**, vol. 22, pp. 149-189.
80. D. C. Johannessen, P. E. Lønning, *Drugs Aging* **1992**, 2, 530-545.

81. V. D. Handratta, D. Jelovac, B. J. Long, R. Kataria, I. P. Nnane, V. C. Njar, A. M. Brodie, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *92*, 155-165.
82. V. D. Handratta, T. S. Vasaitis, V. C. Njar, L. K. Gediya, R. Kataria, P. Chopra, D. Newman, R. Farquhar, Z. Guo, Y. Qiu, A. M. Brodie, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2972- 2984.
83. J. S. de Bono, C. J. Logothetis, A. Molina, K. Fizazi, S. North, L. Chu, K. N. Chi, R. J. Jones, O. B. Goodman, F. Saad, *et al. N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1995-2005.
84. A. Bryce, C. J. Ryan, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2012**, *91*, 101-108.
85. I. Hanukoglu, C. R. Jefcoate, *J. Chromatography A* **1980**, *190*, 256-262.
86. F. J. Vajda, *J. Clin. Neurosci.* **2002**, *9*, 4-8.
87. M. D. Majewska, J. M. Mienville, S. Vicini, *Neuroscience Letters* **1988**, *90*, 279-284.
88. T. B. Allen , J. C. Naylor 87. J.C. E. Marx ,D. W. Bradford , R. M. Hamer , *Neuroscience* **2011**, *191*, 78- 90.
89. M. S. Ritsner, H. Bawakny, A. Kreinin, *Psychiatry. Clin. Neurosci.* **2014**, *68*, 432-440.
90. N. A. Al-Masoudi, D. S. Ali, B. Saeed, R. W. Hartmann, M. Engel, S. Rashid, A. Saeed, *Arch. Pharmazie* **2014**, *47*, 896- 907.
91. K. M. Mahdi, N. A. Abdul-Reda, N. A. Al-Masoudi, *Eur. J. Chem.* in press **2015**.
92. S. Haidar, P. B. Ehmer, R. W. Hartmann, *Pharmazie (Weinheim)* **2001**, *334*, 373-374.
93. S. Haidar, P.B. Ehmer, S. Barassin, C. Batzl-Hartmann, R. W. Hartmann , *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *84*, 555-562.
94. R. W. Hartmann, M. Hector, S. Haidar, P. B. Ehmer, W. Reichert, J. Jose, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4266-4277.

95. A. P. Davis, S. Dresen, L. J. Lawless, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4305-4308.
96. Davis, A. L.; Keeler, J.; Laue, E. D.; Moskau, D. *J. Magn. Reson.* **1992**, *98*, 207-216.
97. W. Willker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, *W. Mag. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 287 – 292.
98. W. A. Anderson, R. Freeman, *R. J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 411 - 415.
99. T. Karstens, K. Kobs, *J. Phys. Chem.* 1980, *84*, 1871-1872.
100. F. L. Arbeloa, P. R. Ojeda, L. Arbeloa, *J. Luminesc.* **1989**, *44*, 105-112.
101. Md. J. Uddin, B. C. Crews, K. Ghebreselasie, L. J. Marnett, *Bioconjug. Chem.* **2013**; *24* 712-723.
102. C. Vielsack " *Emission spectroscopy and thermal lens method for the Determination of fluorescence quantum yields* " Univ. Konstanz, 1999.
103. F. Barre-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science* **1983**, *220*, 868-871.
104. M. Popovic, M. G. Sarngadharan, E. Read, R. C. Gallo, *Science* **1984**, *224* 497-500.
105. a) F. Clavel, M. Guyader, D. Guetard, M. Salle, L. Montagnier, M. Alizon, *Nature* **1986**, *324*, 691-695. b) M. Guyader, M. Emerman, P. Sonigo, F. Clavel, L. Montagnier, M. Alizon *Nature* **1987**, *326*, 662.
106. L. A. Kohlstaedt, J. Wang, J. M. Friedman, P. A. Rice, T. A. Steitz, *Science*, **1992**, *256*, 1783.
107. C. Tantillo, J. Ding, A. Jacobo-Molina, *et al.*, *J. Mol. Biol.* **1994**, *243*, 369.
108. S. F. J. Le Grice, Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. In *Reverse Transcriptase*, pp. 163-191. Edited by A. M. Skalka, S. P.

Goff.Plainview, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

109. C. Tantillo, J. Ding, A. Jacobo-Molina, R. G. Nanni, P. L. Boyer, S. H. Hughes, R. Pauwels, R. K. Andries, P. A. Janssen, E. Arnold, *J. Mol. Biolo.***1994**, *243*, 369.
110. E. De Clercq , *Antivir. Res.***1998**, *38*,153- 179 .
111. K. D. Hargrave, J. R. Proudfoot, K. G. Grozinger, E. Cullen, S. R. Kapadia, U. R. Patel, V. U. Fuchs, S. C. Mauldin, J. Vitous, *J. Med. Chem.***1991**, *34*, 2231.
112. S. D. Young, S. F. Britcher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T. A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, *Antimicrob. Agents Chemother.***1995**, *39*, 2602 .
113. T. J. Dueweke, S. M. Poppe, D. L. Romero, S. M. Swaney, A. G. So, K. M. Downey, I.W. Althaus, F. Reusser, M. Busso, L. Resnick, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1127.
114. H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P.A. Furman, M.H. St. Clair, S.N. Lehrman, R.C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry, S. Broder,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*,7096.
115. R. Pauwels, J.Balzarini, M. Baba, R. Snoeck, D. Schols, P. Herdewijn, J. Desmyter, E. De Clercq, *E. J. Virol. Methods***1988**, *20*, 309-321.
- 116 .Hargrave, K. D.; Proudfoot, J. R.; Grozinger, K. G.; Cullen, E.; Kapadia, S. R.; Patel, U. R.; Fuchs, V. U.; Mauldin, S. C.; Vitous, J.; Behnke, M. L.; Klunder, J. M.; Pal, K.; Skiles, J. W.; McNeil, D. W.; Rose, J. M.; Chow, G. C.; Skoog, M. T.; Wu, J. C.; Schmidt, G.; Engel, W.W.; Eberlein, W. G.; Saboe, T. D.; Campbell, S. J.; Rosenthal, A. S.; Adams, J. *J. Med. Chem.***1991**, *34*, 2231-2241.
117. Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; Clair, M. H. St.; Lehrmann,

S. N.; Gallo, R.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA***1985**, 82, 7096- 7100.

118. S.Seeliger, B. L. de Groot, *J. Computer-Aided Mol. Design***2010**, 24, 417-422.