



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية / كلية التربية
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بعض المشتقات الجديدة لحامض الكوليك ودراسة فعاليتها البيولوجية

أطروحة مقدمة الى
مجلس كلية التربية — جامعة القادسية
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في علوم الكيمياء/الكيمياء العضوية

تقدم بها

عباس سامي عبد

بكالوريوس علوم كيمياء – جامعة القادسية 1996

ماجستير علوم كيمياء – جامعة القادسية 2014

إشراف

أ. د نبيل عبد عبد الرضا

كلية العلوم / جامعة القادسية

2018 م

1439 هـ

الخلاصة

تعتبر الستيرويدات فئة هامة من العقاقير الطبيعية وكذلك الصناعية نظرا لقدرتها على اختراق الخلايا وأداء بعض الوظائف البيولوجية الأساسية وبشكل رئيسي هي عوامل مضادة للفيروسات ومضادات للأورام. وتضمنت الاطروحة تحضير مشتقات الامايد لحمض الكوليك وكذلك تحضير مشتقات الهيدروزونات والايمنات لحمض الكوليك كذلك تضمنت تحضير تترازولات حامض الكوليك و تحضير مشتقات ثنائية الاريل وبعض مشتقات الجالكون لحمض الكوليك. وتضمنت الاطروحة عدد من المسارات التخليقية وهي :

- 1- تحضير مشتقات الامايد (73-75-77-79-81-83-85) من تفاعل حامض الكوليك مع عدد من الأمينات باستخدام DCC كعامل ازواج و DMAP كعامل مساعد .
- 2- تحضير مشتق الثيادايازول لحمض الكوليك (87) من تفاعل الحامض مع الثايوكاربازايد وبوجود حامض الكبريتيك المركز كعامل مساعد.
- 3- تحضير مشتقات الامايد لحمض الكوليك (91-93-95-97) من تفاعل المشتق (89) مع عدد من الأمينات الاليفاتية باستخدام DCC كعامل ازواج و DMAP كعامل مساعد.
- 4- تحضير المشتق (100) من تفاعل حامض الكوليك مع الهيدرازين وبوجود DMF كعامل مساعد.
- 5- تحضير مشتقات الهيدرازون لحمض الكوليك (, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 101) من تفاعل المشتق (100) مع عدد من الالديهيدات والكتونات الاروماتية وباستخدام حامض الخليك كعامل مساعد
- 6- تحضير مشتق البيرازول (119) من تفاعل المشتق (100) مع الاسيتايل أسيتون .
- 7- تحضير مشتقات الهيدرازايد لحمض الكوليك (121,123,125) من تفاعل المشتق (99) مع مركبات الهيدرازايد (122,124,126) وباستخدام DMF كعامل مساعد.
- 8- تحضير مشتقات الايمين لحمض الكوليك (127,129,131,133) من تفاعل المشتق (75) مع عدد من الأمينات (128,130,132,134) وباستخدام حامض الخليك كعامل مساعد .
- 9- تحضير مشتقات الايمين لحمض الكوليك (135-137-139) من تفاعل مركبات الكاربونيل (136-138) وباستخدام حامض الخليك كعامل مساعد.
- 10- تحضير مشتقات التترازول لحمض الخليك (141,142,143) من تفاعل المشتقات (105,113, 131، مع أزيد الصوديوم .
- 11- تحضير مشتقات حامض الكوليك ثنائية الاريل (144-146-148-150-152-154-156) من مزج المركبين (73,115) مع مشتقات حامض البورونيك الاروماتية تحت ظروف تفاعل ازدواج سازوكي وباستخدام اشعة المايكروويف .

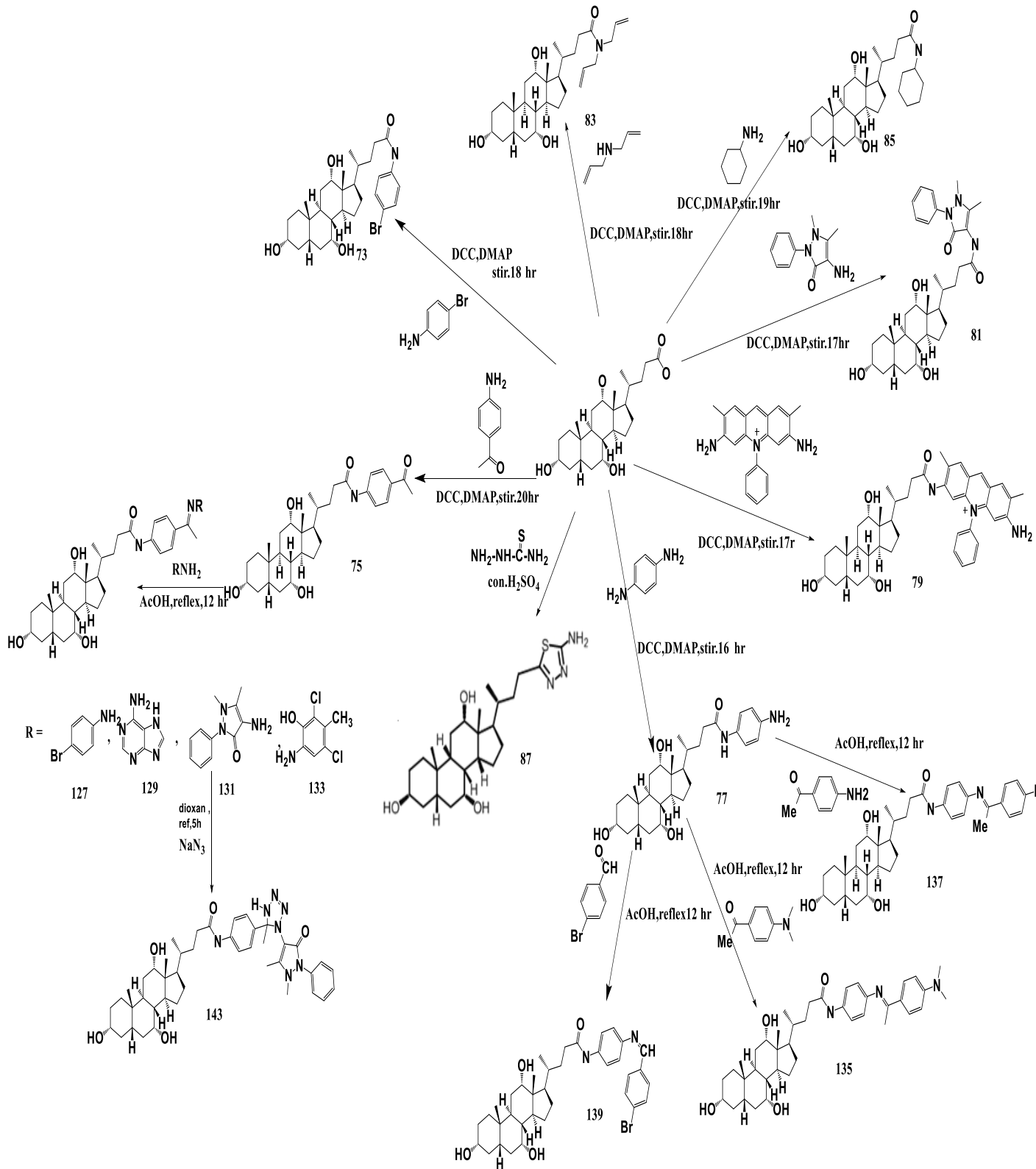
- 12- تحضير مشتقات الجالكون لحامض الكوليك (157-158-159-160-162) من تفاعل المشتق (75) مع الالديهيدات الاروماتية وبوجود هيدروكسيد الصوديوم كعامل مساعد .
- 13- تحضير مشتقي الثيازين (164,165) من تفاعل المشتقين (157 ، 160) مع الثايوريا وبوجود هيدروكسيد الصوديوم كعامل مساعد .

(وبعضها FT-IR إن جميع المركبات المحضرة شخّصت بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء) ومطيافية الرنين النووي $^1\text{H-NMR}$ شخص بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي للبروتون بالإضافة إلى التحليل الدقيق للعناصر (2D-NMR) و $^{13}\text{C-NMR}$ المغناطيسي للكربون () .بالإضافة إلى بعض الخواص الفيزيائية.(C.H.N).

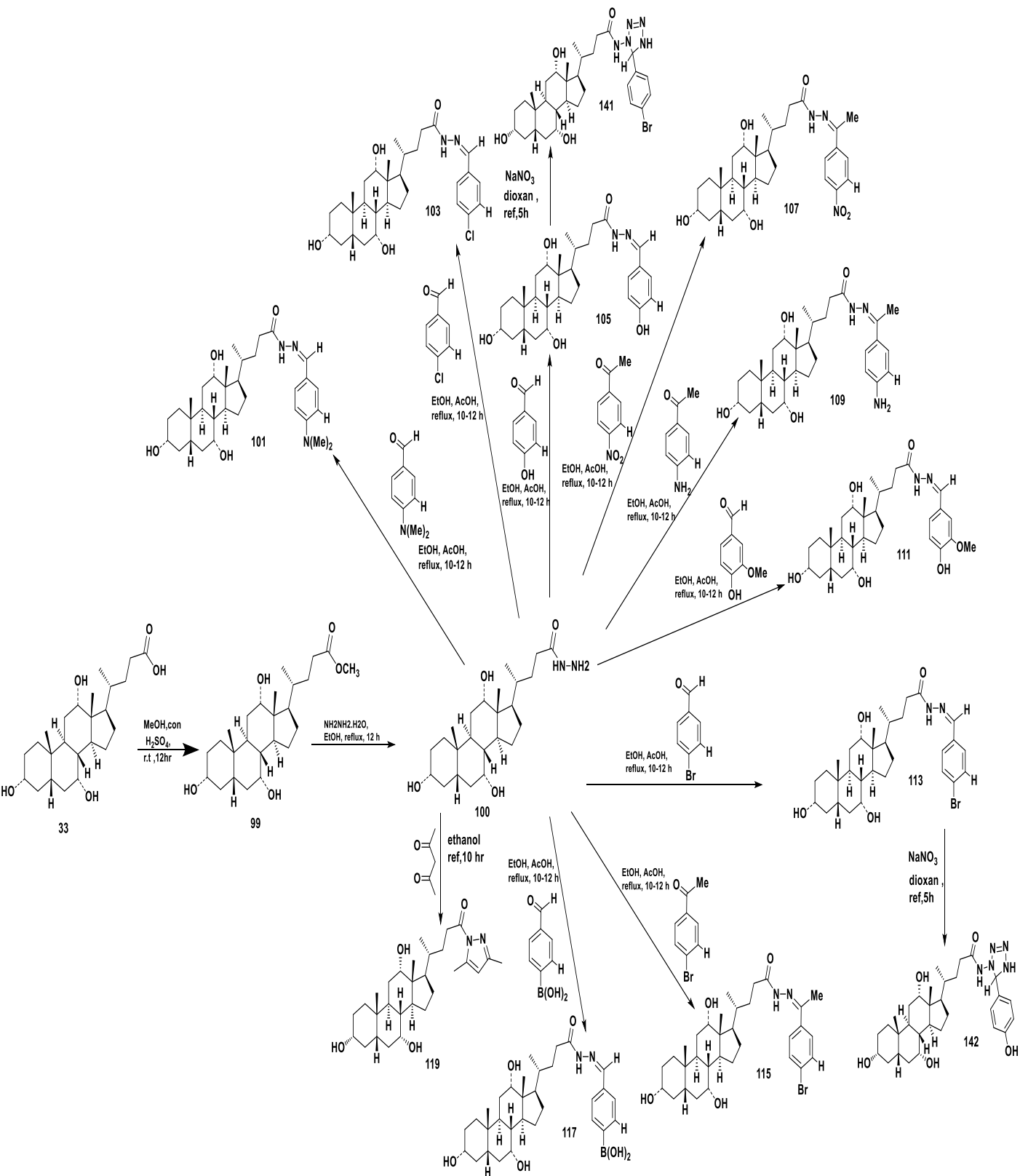
أما المرحلة الأخيرة من البحث فشملت دراسة الفعالية البيولوجية لبعض المشتقات المحضرة ضد حيث أظهرت هذه المشتقات فعالية تثبيطية اقل من 10% ضد $17\beta\text{-HSD2}$ و $17\beta\text{-HSD1}$ أنزيم لذلك تعتبر غير فعالة .ومن جهة أخرى أظهرت المركبات $1.0\ \mu\text{M}$ وبتركيز $17\beta\text{-HSD1}$ أنزيم $17\beta\text{-HSD2}$ ضد أنزيم 21.1% and 23.9% , 21.3% , 105, 107) فعالية تثبيطية مقدارها (95 $1.0\ \mu\text{M}$ وعلى التوالي وبتركيز $17\beta\text{-HSD2}$.

كذلك تم دراسة الفعالية البيولوجية لجميع المركبات المحضرة تجاه صنف من البكتريا المرضية (*Staphylococcus aureus*) من نوع *Gram Positive* وهي بكتريا موجبة لصبغة غرام () وقد أظهرت بعض المشتقات فعالية تثبيطية جيدة ضد *Candida albicans* وصنف من الفطريات هذا النوع من البكتريا والفطر المستعملان وأخرى أظهرت فعالية تثبيطية معتدلة بينما لم تظهر مشتقات أخرى أي فعالية تثبيطية تجاه البكتيريا والفطر المستخدم .

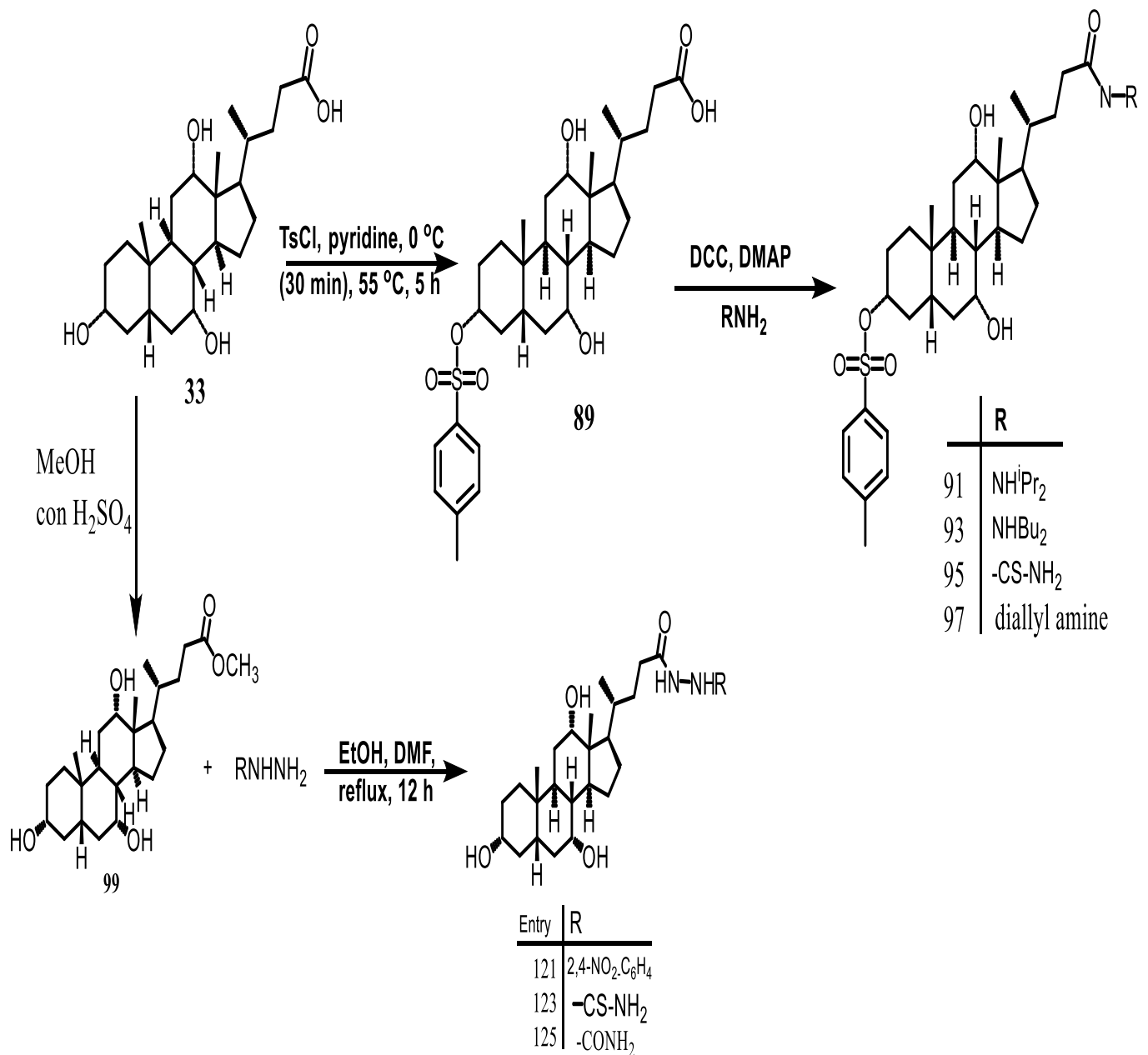
ملخص تحضير المشتقات موضح في المخططات الآتية :



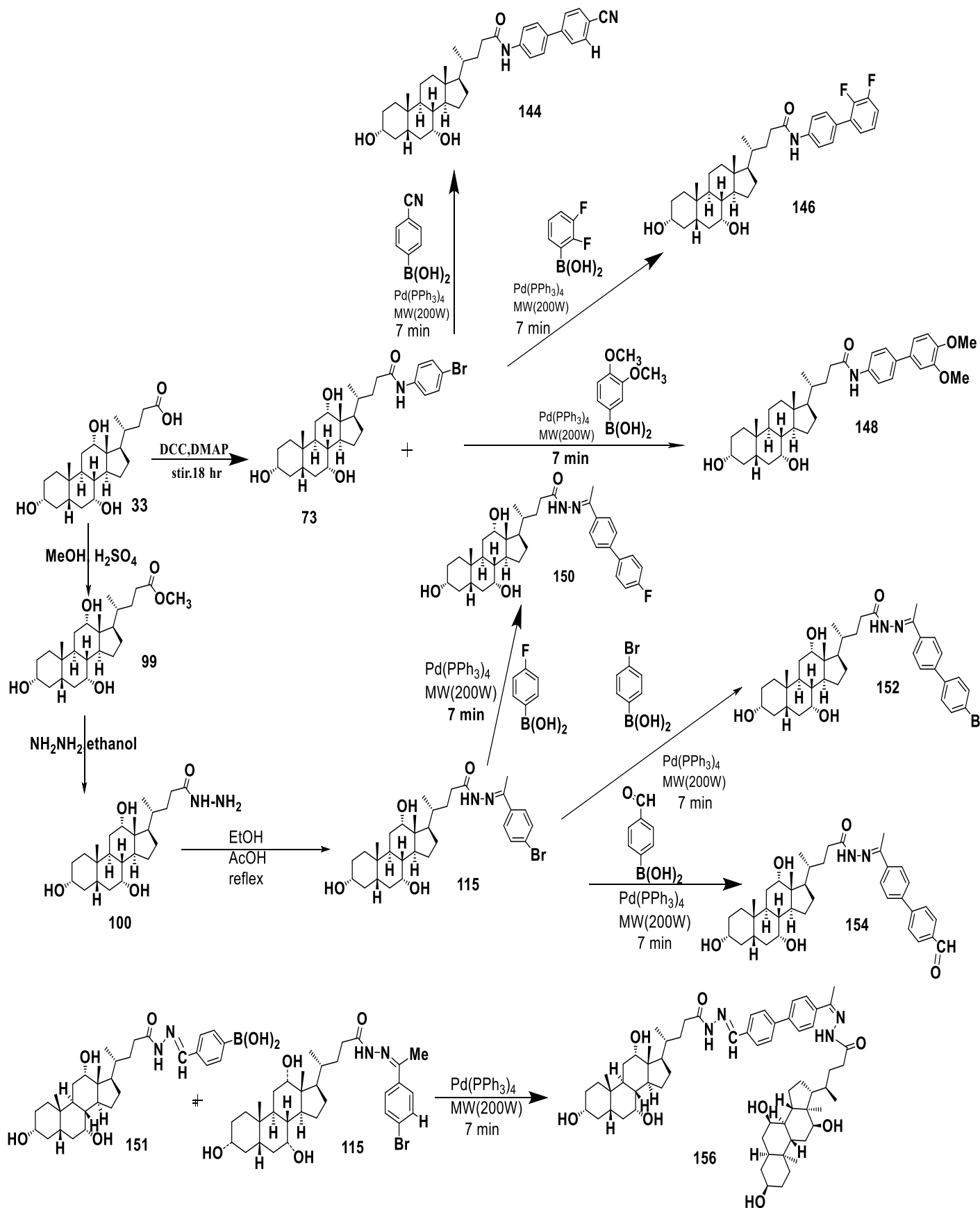
مخطط (1) يوضح تحضير مشتقات الامايد والايمن لحمض الكولييك



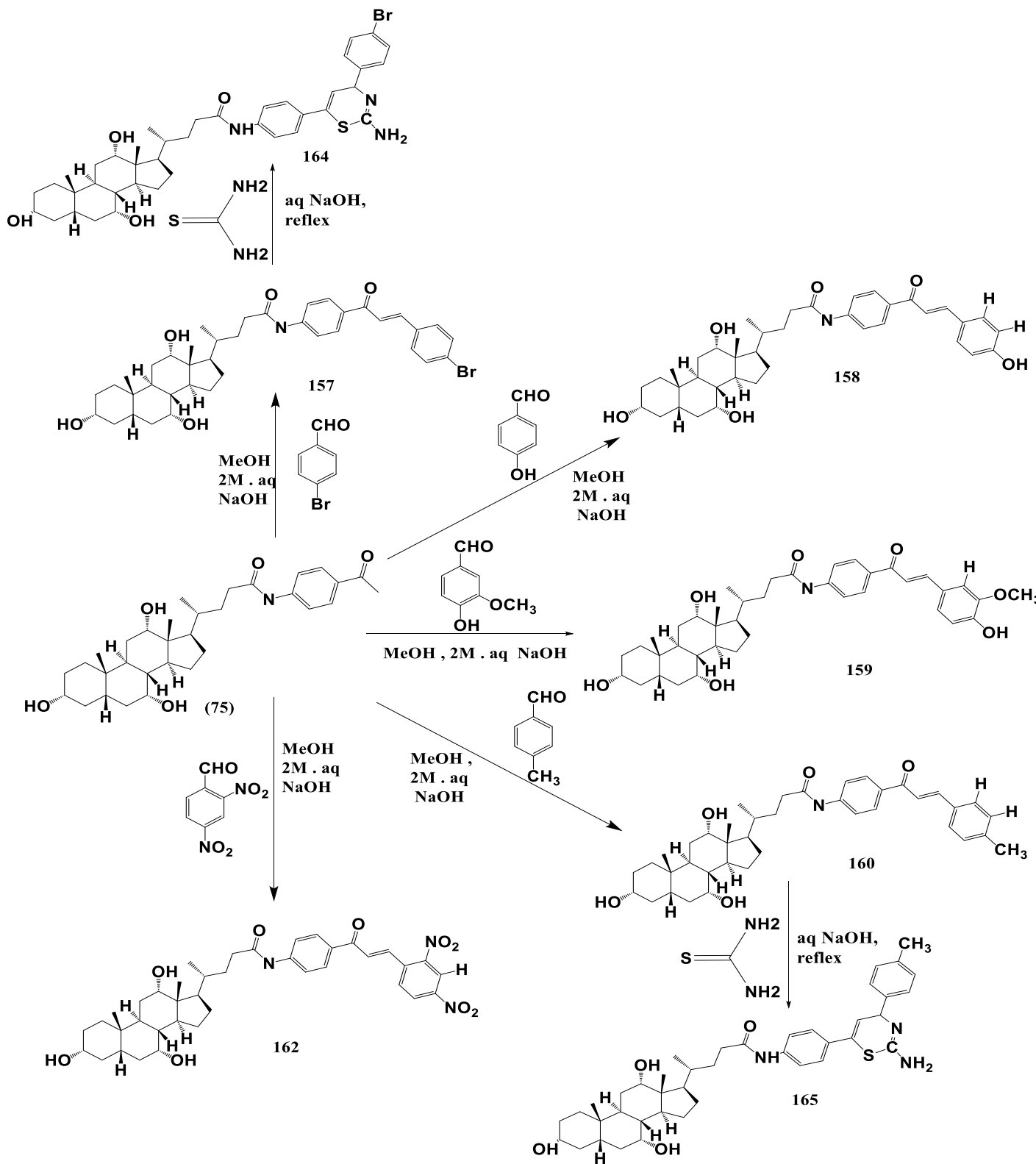
مخطط (2) يوضح تحضير مشتقات الهيدروزونات والتترازولات لحامض الكوليك



مخطط (3) يوضح تحضير حامض الكوليك باراتلويين سلفوناييل كلورايد وتفاعله مع بعض الامينات الاليفاتية

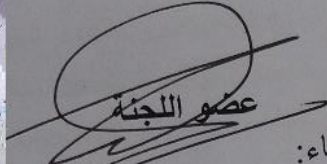


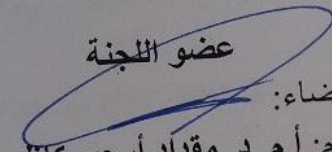
مخطط (4) يوضح تحضير مشتقات حمض الكوليك ثنائية الازيل

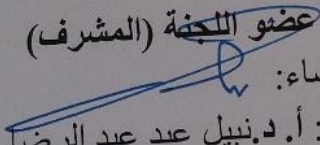



مخطط (5) يوضح تحضير مشتقات الجالكون والثيازين لحمض الكوليك

نشهد نحن رئيس وأعضاء لجنة المناقشة
ب(تحضير وتشخيص بعض المشتقات الجديدة لحمض الكوليك ودراسة فعاليتها
البايولوجية) التي قدّمها طالب الدكتوراه (عباس سامي عبد) وناقشناها فيها، وفيما له
بها، ونرى أنها جديرة بالقبول لنيل درجة الدكتوراه في علوم الكيمياء العضوية بـ
(امتياز).

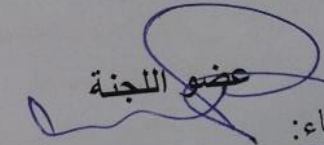

عضو اللجنة
الإمضاء:
الاسم: أ.د. محمد ناظم البياتي
التاريخ: / / 2018

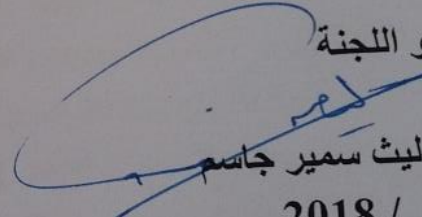

عضو اللجنة
الإمضاء:
الاسم: أ.م. د. مقداد أرحيم كاظم
التاريخ: / / 2018


عضو اللجنة (المشرف)
الإمضاء:
الاسم: أ.د. نبيل عبد عبد الرضا
التاريخ: / / 2018


عميد كلية التربية
الإمضاء:
الاسم: أ.د. خالد جواد العادلي
التاريخ: 2018 / 5 / 7

رئيس اللجنة
الإمضاء:
الاسم: أ.د. سعاد محمد حسين
التاريخ: / / 2018


عضو اللجنة
الإمضاء:
الاسم: أ.م. د. مهند موسى كريم
التاريخ: / / 2018


عضو اللجنة
الإمضاء:
الاسم: أ.م. د. ليث سمير جاسم
التاريخ: / / 2018

صدّقت الاطروحة عمادة كلية التربية جامعة القادسية

Abstract

Steroids represent an important class of natural as well as synthetic drugs because of their ability to penetrate cells and perform some of the most fundamental biological functions mainly as antitumor and antiviral agents. This thesis included preparation of Cholic acid amide , Cholic acid hydrazone derivatives , cholic acid tetrazole derivatives , biaryl cholic acid derivatives and also some of cholic acid chalcone derivatives. This thesis included a number of synthesis paths:

- 1- Amide derivatives (73-75-77-79-81-83-85) were prepared from the reaction of collic acid with a different of amines by using DCC as a coupling agnet and DMAP as a catalyst.
- 2- The thiazole derivative of colic acid (87) was prepared from the reaction of C.A with thiocarbazide in presence of concentrated sulfuric acid.
- 3- The derivatives (97-95-93-91)were prepared from the reaction of derivative (89) with a different of aliphatic amines by using DCC as a coupling agnet and DMAP as a catalyst.
- 4- The derivatives (117,115,113,111,109,107,105,103,101) were prepared from the reaction of derivative (100) with aromatic aldehydes and ketones in presence of acetic acid as a catalyst.
- 6- The derivative (119) was prepared from the reaction of derivative (100) with acetyl acetone.
- 7- The derivatives (125,123,121) were prepared from the reaction of derivative (99) with hydrazide compounds (126,124,122) in presence of DMF as a catalyst.
- 8- The derivatives (133,131,129,127) were prepared from the reaction of derivative (75) with a number of amines (134,132,130,128) in presence of acetic acid as a catalyst.

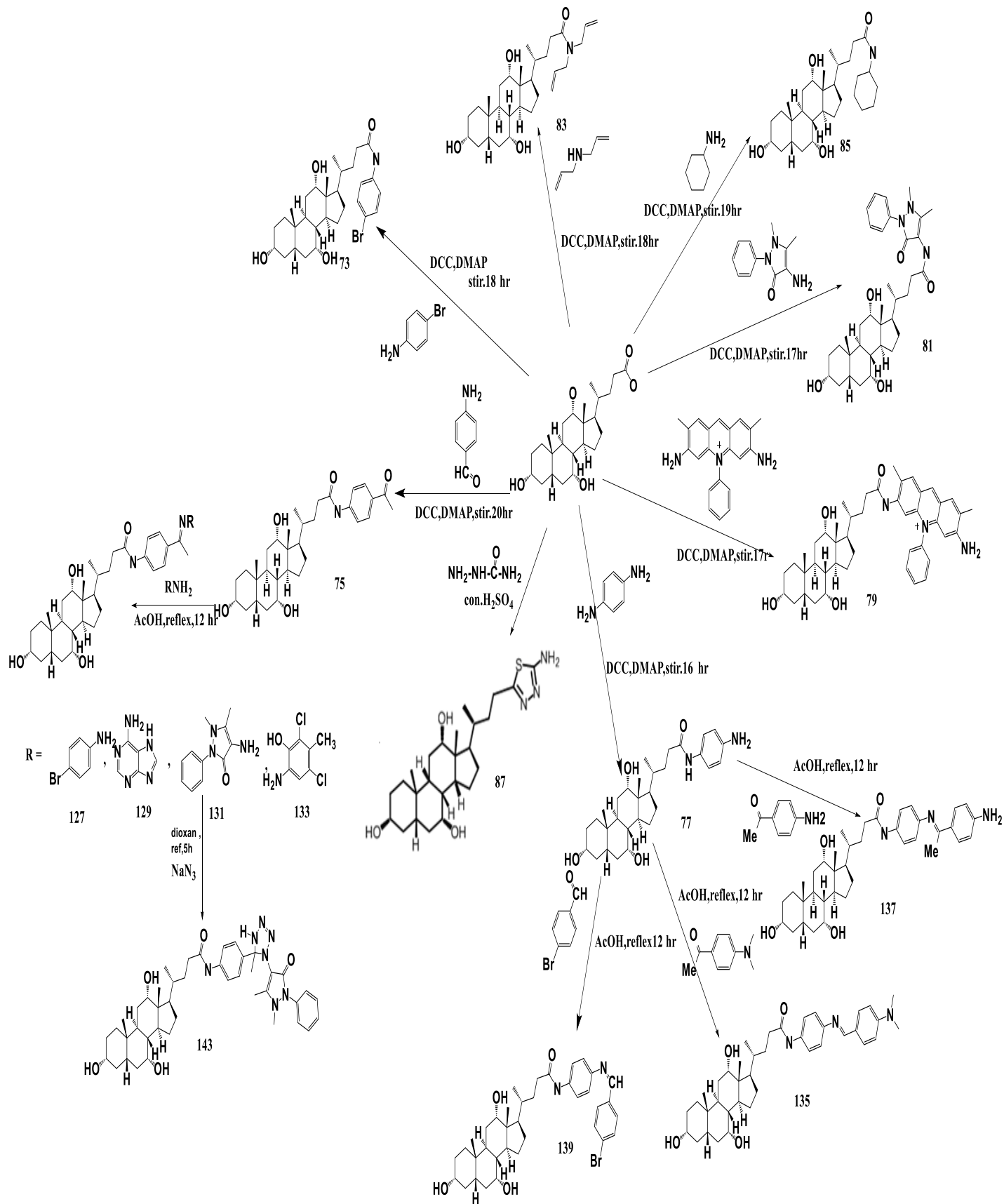
- 9- The derivatives (139-137-135) were prepared from the reaction of carbonyl compounds (140-138-136) in presence of acetic acid as a catalyst with a reflux for 12 h.
- 10- The derivatives (143,142,141) were prepared from the reaction of derivatives (131, 113,105) with sodium azide.
- 11- The derivatives (156-154-152-150-148-146-144) were prepared from the mixing of the compounds (115,73) with aryl boronic acid via Suzuki coupling reaction by using MW ray.
- 12- The derivatives (162- 160-159-158-157) were prepared from the reaction of derivative (75) with aromatic aldehydes and in presence of Sodium hydroxide as a catalyst.
- 13- The derivatives(165,164) were prepared from the reaction of derivatives (160 , 157) with thiourea in presence of Sodium hydroxide as a catalyst.
- 14- All of the derivatives were identified by spectroscopic methods (FT-IR) and (¹H NMR) and (¹³C NMR) and 2D-NMR in addition to accurate analysis of the elements (CHN).in addition of some physical properties.

The final stage of the research included the study of the biological activity of Some of these derivatives against 17 β -HSD1 and 17 β -HSD2 .These derivatives showed less than 10% inhibition against 17 β -HSD1 at 1.0 μ M and were considered to be inactive. On the other hand, compounds **95**, **105** and **107** exhibited inhibition activities against 17 β -HSD2 of 21.1%, 23.9% and 21.3%, respectively, at 1.0 μ M concentration, and thus turned out to be promising analogues for treatment of osteoporosis.

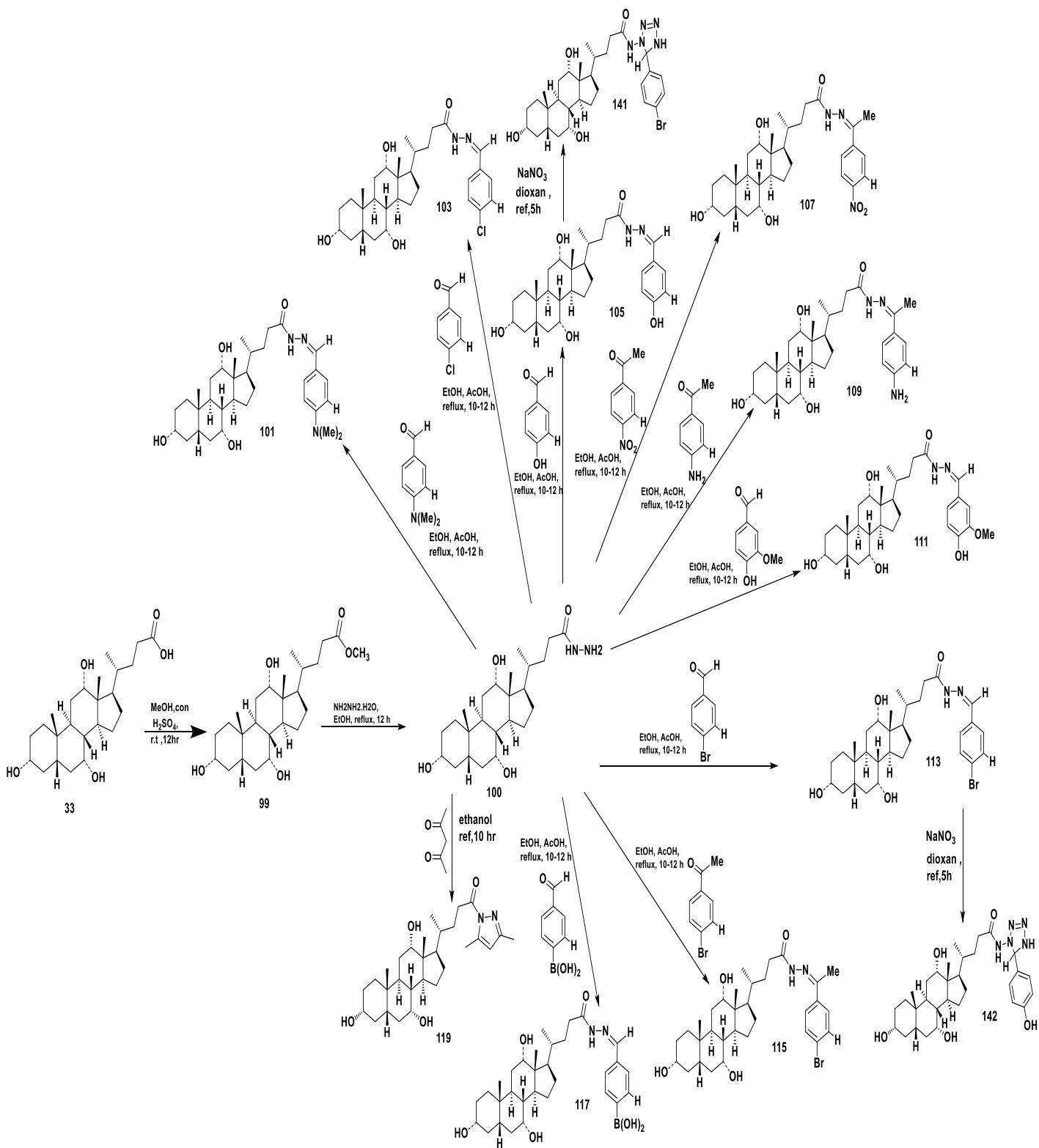
Study of biological activity for all prepared compounds towards a class of pathogenic bacteria, a gram positive bacteria (*Gram Positive*) from type (*Staphylococcus aureus*) and a class of fungi from type (*Candida albicans*), Some of these compounds have demonstrated inhibitory activity against this type of bacteria and fungi, and some of these compounds showed moderate

inhibitory activity against this type of bacteria and fungi , while the other part showed no inhibitory activity against these bacteria and fungi that used.

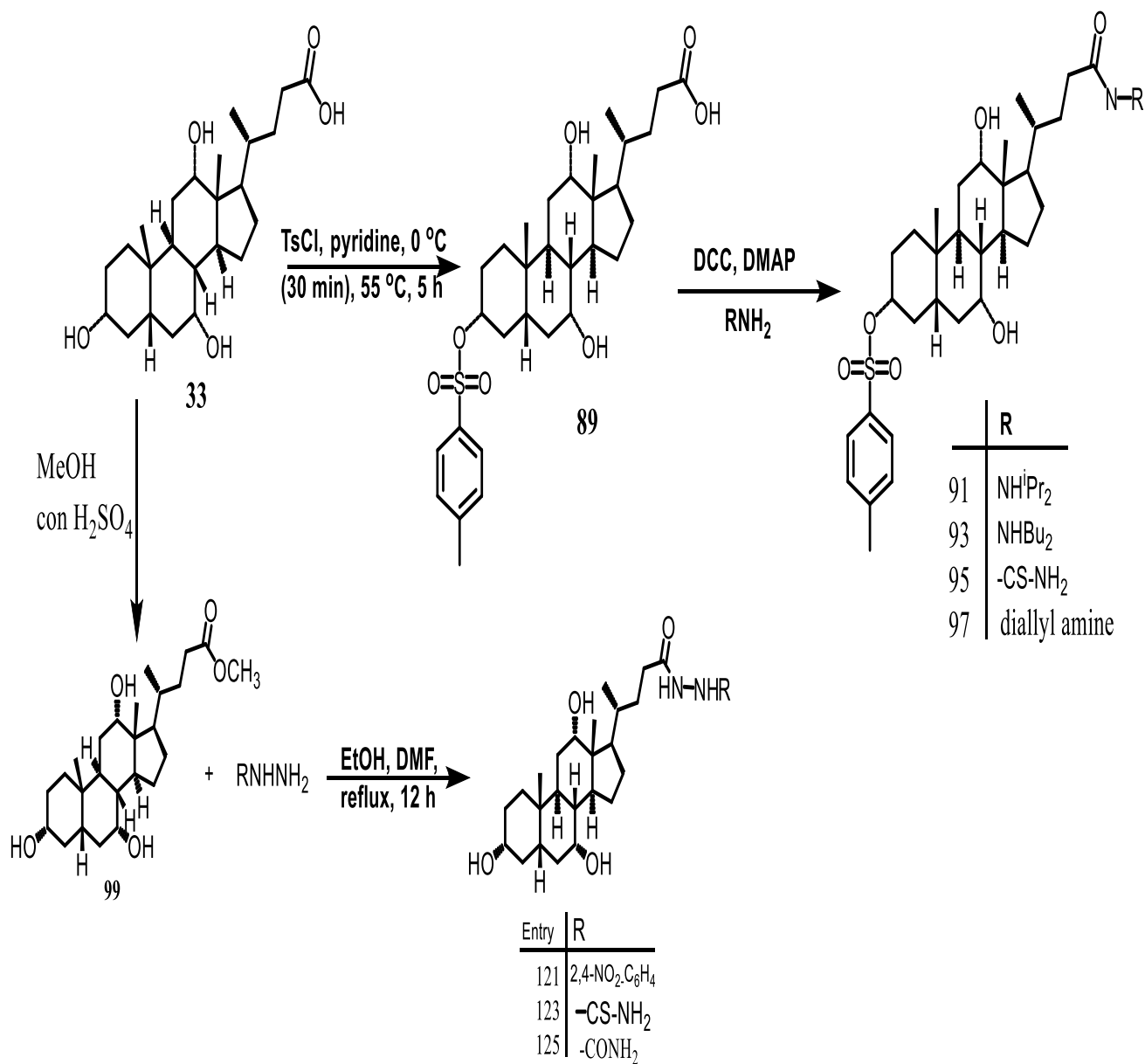
Summary of derivatives preparation is shown in the following schemes :



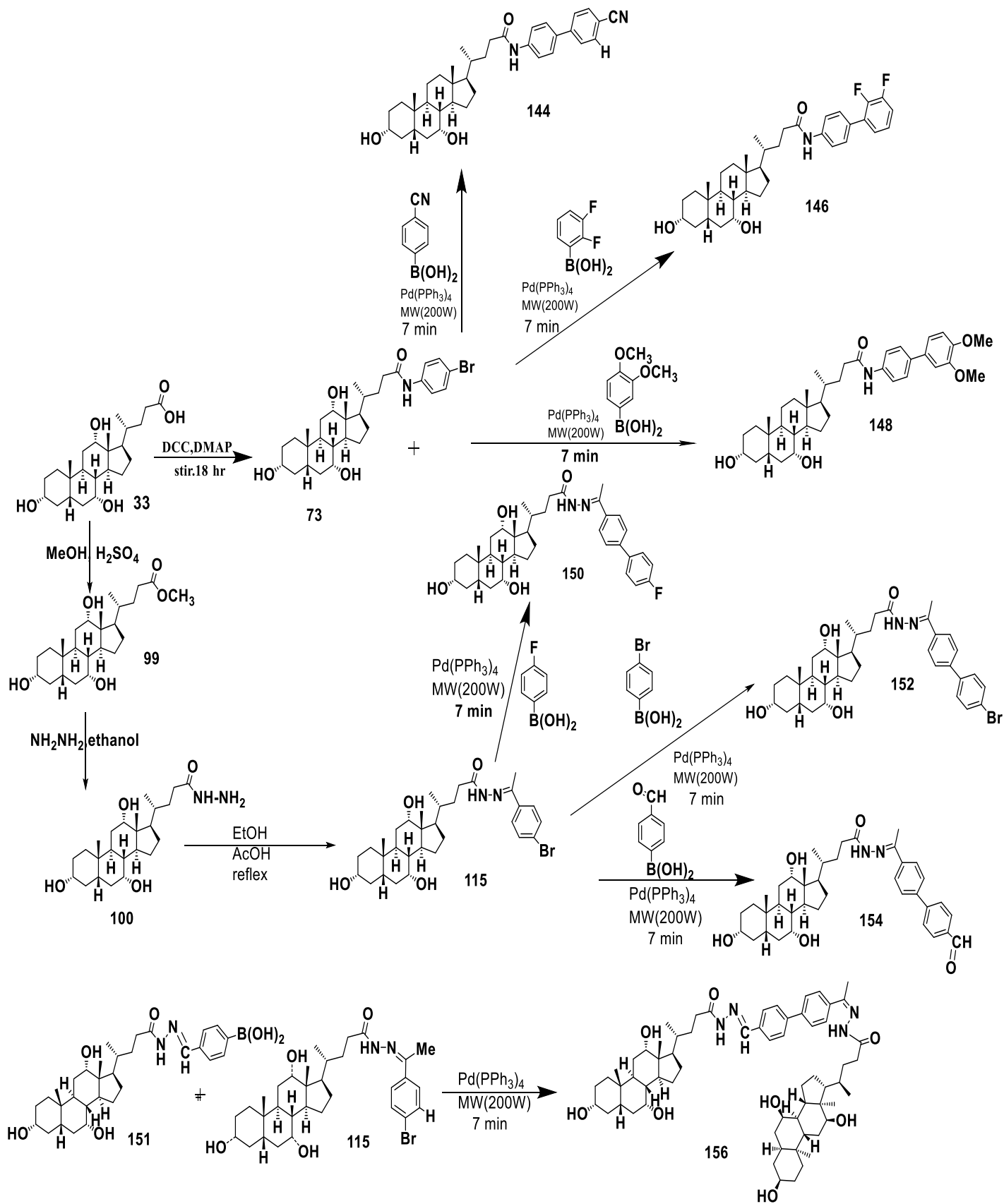
Scheme (1) Show preparation of cholic acid amide and imine derivatives



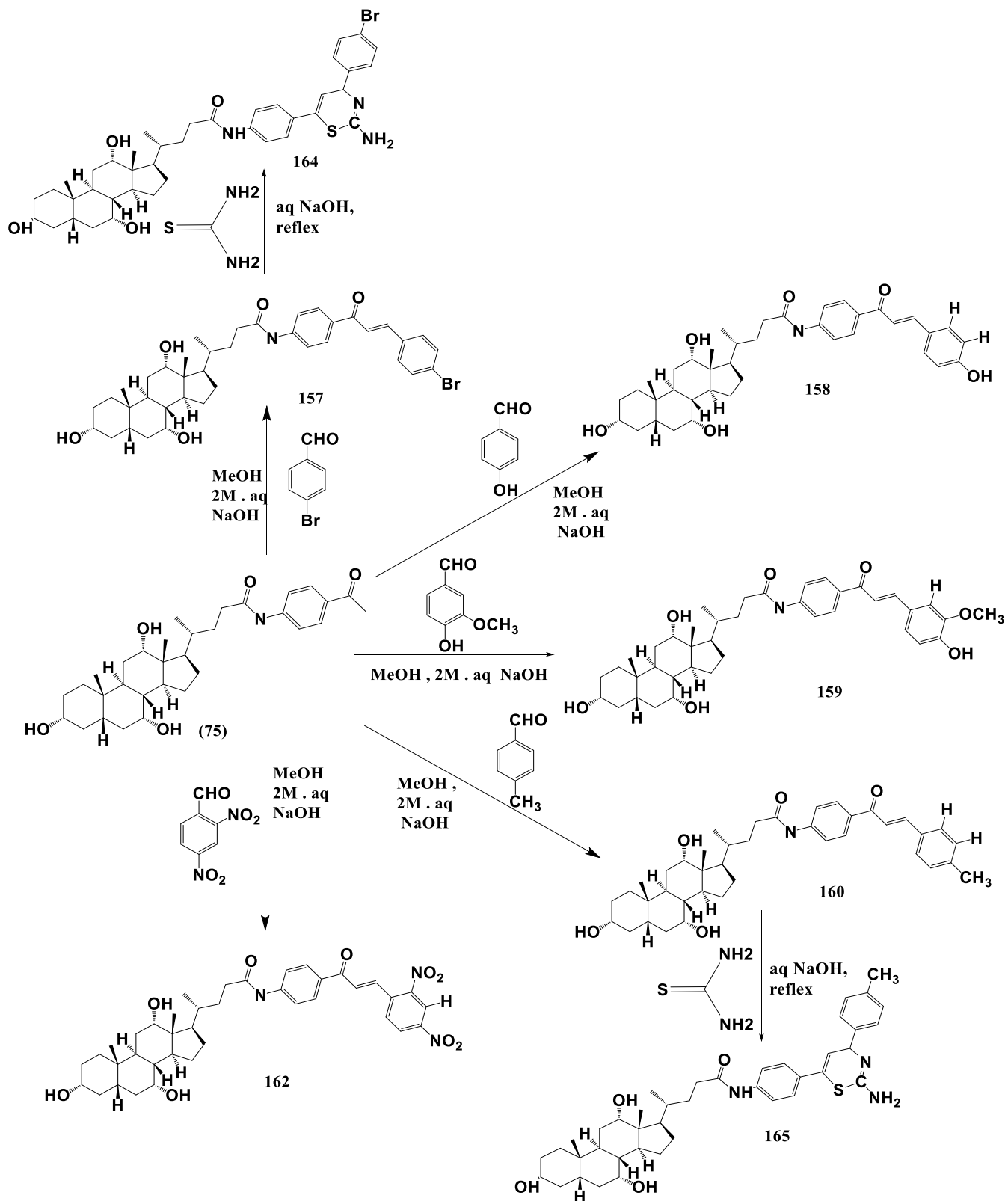
Scheme (2) Show preparation of cholic acid hydrazone and tetrazoles derivatives



Scheme (3) Show preparation of cholic acid p-sulphonyl chloride and it's reaction with some amines



Scheme (4) Show preparation of diaryl Cholic acid derivatives



Scheme (5) Show preparation of cholic acid chalcone and thiazine derivatives

**Republic of Iraq
Ministry of higher
Education & Scientific Research
College of Education
Chemistry Department**



Synthesis and Characterization of some a new Cholic acid derivatives and study their biological activity

A Thesis

Submitted to the Council of the College of Education University of Al-Qadisiyah in Partial Fulfillment of the Requirements for The Degree of Ph.D in Chemistry/organic chemistry

By

Abbas Sami Abd

M.Sc. Al-Qadisiyah University 2014

B.Sc. Al-Qadisiyah University 1996

Supervised by

Prof.Dr. Nabeel A.Abdul-Redha

College of Science / Al-Qadisiyah University

2018 A.D

1439 A.H