مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد الرابع والعشرون - المجلد الرابع - علوم الكيمياء - تشرين ثاني 2024 م
doi.org/10.52866/esj.2023.04.24.04

تحضير وتشخيص حلقات خماسية غير متجانسة وتقييم فعاليتها كمركبات مضادة لسرطان الثدي

زمن جميل عطية ، خالد عبدالعزيز عطية ، محمود مهدي صالح
جامعة تكريت / كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم الكيمياء

مستخلص:

تم في هذا البحث تحضير عدد من الحلقات الخماسية غير المتجانسة المشتقة من مركبات الفا – بيتا – غير المشبعة من خلال استخدام الهيدرازين وهيدروكسيد الصوديوم كقاعدة ثم تم تشخيص المركبات المحضرة والتأكد من صحة تراكيبها بالطرق الطيفية (FT-IR) (H-NMR)(C^{13}-NMR) ثم تم تطبيق المركبات مواد مضادة لسرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية : المركبات الحلقية غير المتجانسة ، مركبات الفا-بيتا-غير المشبعة- سرطان الثدي.

Preparation and diagnosis of heterocyclic pentacyclic compounds and evaluation of their effectiveness as anti-breast cancer compounds

Zaman Jamil Eatia , Khalid A. albadrany , Mahmoud Mahdi salih
Tikrit University / College of Education for Pure Sciences,
Department of Chemistry

Abstract :

In this research, a number of heterogeneous pentacyclic rings derived from alpha-beta-unsaturated compounds were prepared by using hydrazine and sodium hydroxide as a base. Then the prepared compounds were diagnosed and their structures were confirmed by spectroscopic methods (FT-IR)(H-NMR)(C13). -NMR) The compounds were then applied as anti-breast cancer substances.

Keywords: Heterocycli compounds, Alpha-beta-unsaturated compounds, breast cancer.

1-1 : المقدمة Introduction

هي عبارة عن مركبات ذات هياكل حلقية تحتوي على ذرات مختلفة. تشمل النيتروجين والأوكسجين والكبريت. هذه المركبات موزعة على نطاق واسع في الطبيعة. لها استخدامات وأهمية متعددة في العديد من المجالات مثل الصناعة والطبية. تدخل هذه المركبات في تكوين العديد من السكريات ومشتقاتها وكذلك الإنزيمات والبروتينات والأحماض النووية [1].

الجالكون Chalcone هو كيتون عطري يشكل اللب المركزي للعديد من المركبات البيولوجية المهمة، مثل الفلافونويدات والأيسوفلافونويد ، المتوافرة بكثرة في النباتات. تتكون الصيغة العامة لنواة الجالكون من حلقتين عطريتين مرتبطتين من خلال نظام ألفا بيتا كاربونيل غير مشبع، أي مشتق 1،3- ثنائي فينيل -2- بروبين-1- اون (1, 3-diphenyl-2-propen-1-ones) وتعزى أهمية هذه المركبات إلى وجود مجموعتين وظيفيتين وهما الاصرة المزدوجة و الكاربونيل [2-4]:

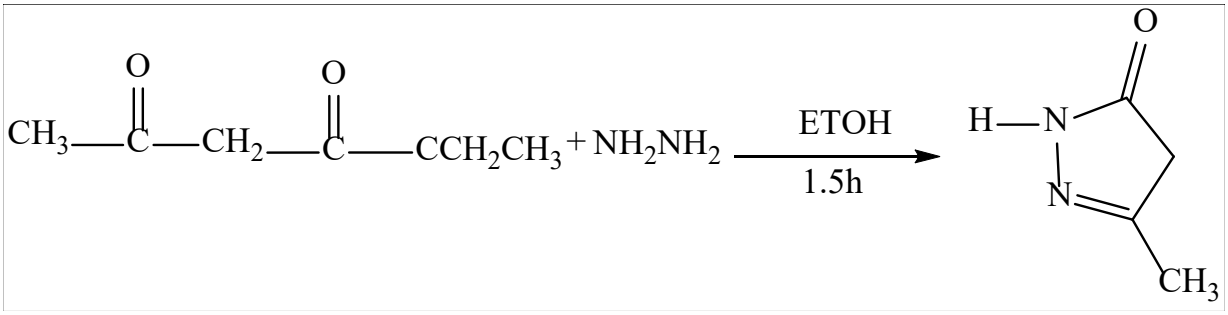
وهو ورم سرطاني يصيب أنسجة الثدي ويظهر في القنوات التي تحمل الحليب إلى الحلمة والغدة الثديية[5]. وهو يصيب النساء والرجال على حد سواء، ولكن الإصابة به لدى الرجال نادرة، إذ تبلغ إصابة واحدة بين كل 200 إصابة لدى النساء وحالة واحدة فقط لدى الرجال[6].

يبدأ سرطان الثدي عندما تبدأ الخلايا في النمو والتمايز بشكل غير طبيعي. يمكن لمجموعة من الخلايا التي تنقسم وتتكاثر بسرعة أن تشكل رقعة أو رقعة من الأنسجة الإضافية. تسمى هذه الكتل من الأنسجة بالأورام، وقد تكون سرطانية (خبيثة) أو غير سرطانية (حميدة). تتكاثر الأورام الخبيثة وتدمر أنسجة الجسم السليمة. يمكن أن تنفصل بعض الخلايا داخل الورم وتنتشر إلى أجزاء أخرى من الجسم. ويسمى هذا الانتشار من منطقة إلى أخرى بالانتشار [7].

2-1 : طريقة العمل The Method of Work

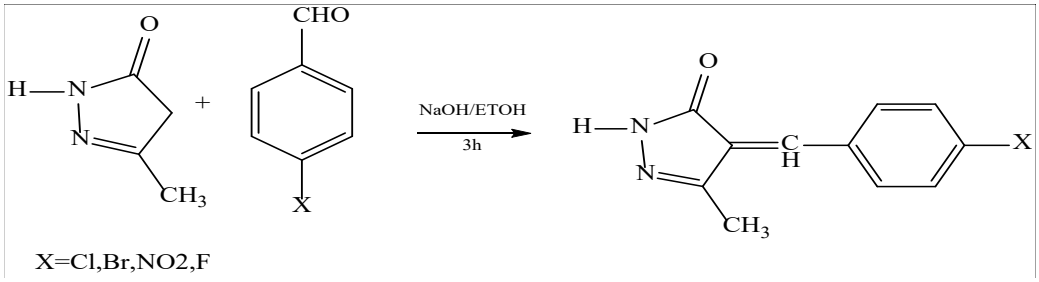
2-1-1 : تحضير 3-مثيل-4-2-ثنائي هايدرو-3-بايروزولين-5-اون (Z_1)

اذيب 0.01 مول من ايثايل اسيتو استيت في 5 مل ايثانول ويضاف اليه 0.02 مول من الهيدرازين المائي 85٪ ثم سخن المزيج عند درجة حرارة من 70-80 م° في حمام مائي مع التحريك لمدة لمده 90 دقيقة ثم رشح الراسب المتكون واعيد بلورته من الايثانول كما موضح في المعادلة ادناه[8].



2-1-2 تحضير مركبات الفا بيتا غير المشبعة $[Z_2-Z_6]$

اذيب 0.003 مول من البايرازولين (Z_1) في 10 مل من هيدروكسيد الصوديوم الكحولي 10٪ ثم اضيف اليه 0.003 مول من احد معوضات البنزالديهايد المذاب في 5 مل من الايثانول بالتدريج يحرك المزيج في حمام مائي عند درجة حرارة 40 م° لمدة 3 ساعات ثم اضيف المحلول الى مجروش الثلج ويترك في الثلاجة لمدة 24 ساعة ثم تم معادلة الوسط بواسطة حامض الهيدروكلوريك المخفف ثم ترك ليتكون الراسب ثم رشح واعيد بلورته من الايثانول كما موضح في المعادلة ادناه والجدول ادناه يمثل الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة[9].



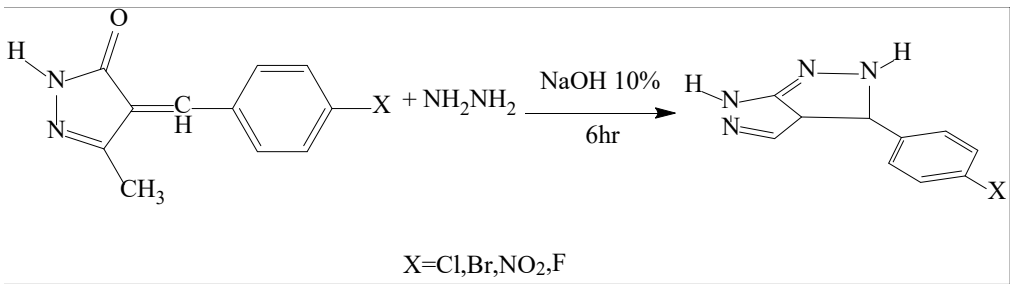
الجدول (1): يوضح بعضاً من الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة (Z_2-Z_6)

Comp. No.	X	M.P (°C)	Yield%	Powder Color
Z_2	Cl	292-293	89	Light yellow
Z_3	Br	273-275	91	Light yellow
Z_4	NO_2	282-289	85	Light yellow
Z_5	F	165-167	80	Yellow
Z_6	H	158-160	86	Yellow

2-1-3 تحضير الحلقات الخماسية

Preparation Preparing the pentagonal rings

اذيب 0.2 غم من مركبات الفا-بيتا غير المشبعة في 15 مل من هيدروكسيد الصوديوم الكحولي 10٪ ثم اضيف اليه الهيدرازين المذاب في 7 مل من الايثانول بشكل تدريجي ،ثم صعد المزيج لمدة 6 ساعات ثم ترك المزيج لحين تكون الراسب ثم رشح وجفف واعيد بلورته من الايثانول ،والجدول ادناه يمثل الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة[10].



الجدول (2): يوضح بعضاً من الخواص الفيزيائية للمركبات المحضرة (Z_7-Z_{11})

Comp. No.	X	M.P (°C)	Yield%	Powder Color
Z_7	Cl	233-255	60	Orange
Z_8	Br	280-295	50	Light yellow
Z_9	NO_2	177-206	45	Yellow
Z_{10}	F	180-212	65	Light yellow
Z_{11}	H	190-200	53	Brown

2-1-4 تحضير مضادات السرطان
Preparation of anticancer (MTT)

1. اليوم الاول: صب الخلايا في صفيحة ميكروسكوبية ذات 96 ثقب عن طريق عد الخلايا باستخدام التريبان الأزرق، تم تربيتها حوالي(1 × 104) خلايا في كل ثقب. بعد زراعة الخلايا، تم وضع اللوحة ذات الـ 96 ثقب في حاضنة عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة حتى يتم ملء 60٪ من سطح الثقب.

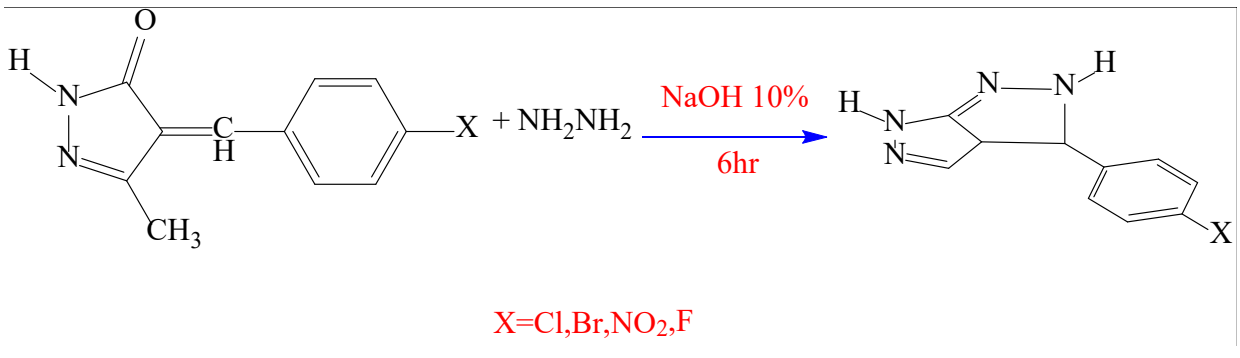
2. اليوم الثاني: معالجة الخلايا بتراكيز مختلفة من المواد حيث هناك حاجة إلى تخفيفات مختلفة لعلاج الخلايا، ويجب أن تكون جميع التخفيفات أعدت في الأنابيب الدقيقة المعقمة. بعد إفراغ المادة الطافية لكل ثقب بواسطة جهاز أخذ العينات، تمت اضافة 100 ميكرولتر من كل تخفيف إلى الآبار. تم رسم نمط الصب وتم اخذ ثمانية ثقوب بعين الاعتبار لكل تخفيف.

3. اليوم الثالث: (اضافة صبغة MTT): بعد 24 ساعة، تمت إزالة الوسط واضافة 100 ميكرولتر من محلول MTT (0.5 مجم/مل) إلى الأطباق في الظلام ووضعها في الحاضنة لمدة 4 ساعات. بعد ذلك، تمت إزالة الوسط العلوي للثقوب باستخدام جهاز أخذ العينات واضيف 100 ميكرولتر من DMSO إلى الثقوب، ثم تم وضعها لمدة 20 دقيقة (في هذه المرحلة، يجب أن تكون الحاوية مغطاة حتى لا تتعرض للضوء). وأخيراً تمت قراءة شدة اللون الناتج بواسطة قارئ صفيحة ميكروية (DNM-9602G) عند الطول الموجي 570 نانومتر.

3-1 : النتائج والمناقشة Results and Discussion

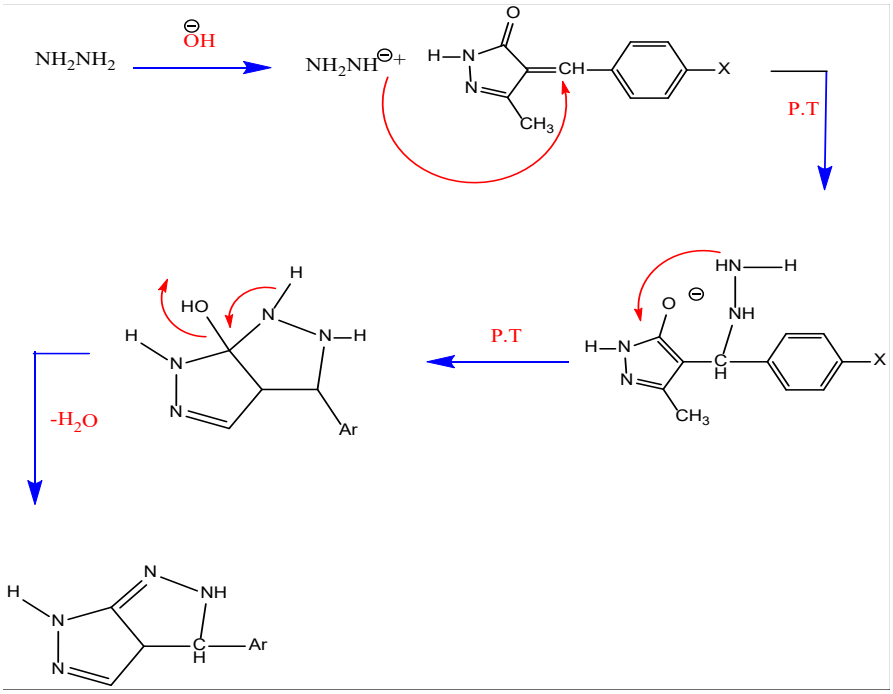
3-1-1 تشخيص الحلقات الخماسية

حضرت الحلقات الخماسية غير المتجانسة (Z_7-Z_{11}) من تفاعل الجالكونات (Z_2) مع هيدروكسيد الصوديوم الكحولي 10٪ والهيدرازين المائي كما في المعادلة ادناه.

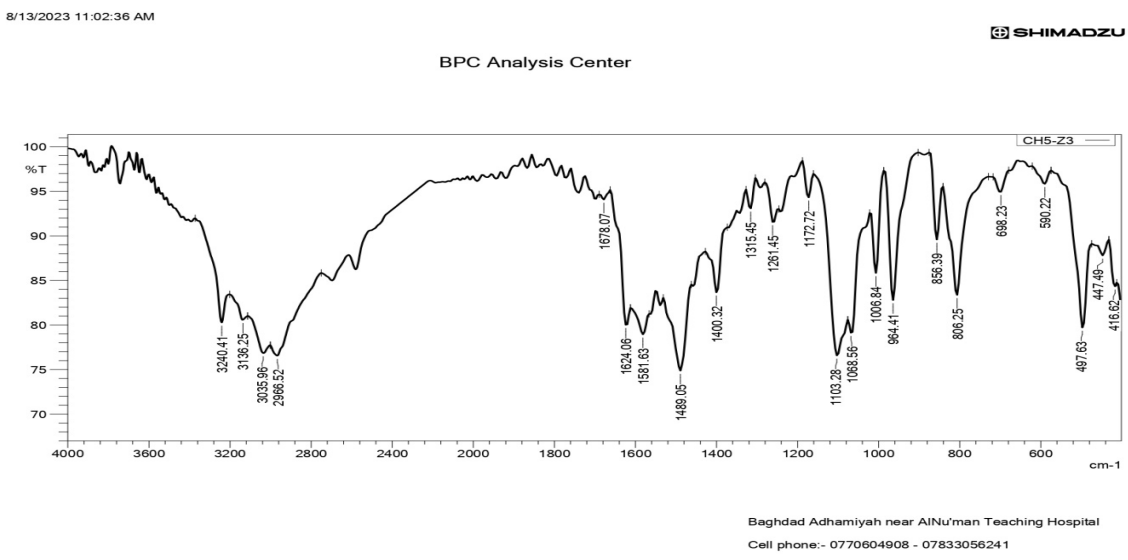


X=Cl,Br,NO_2,F

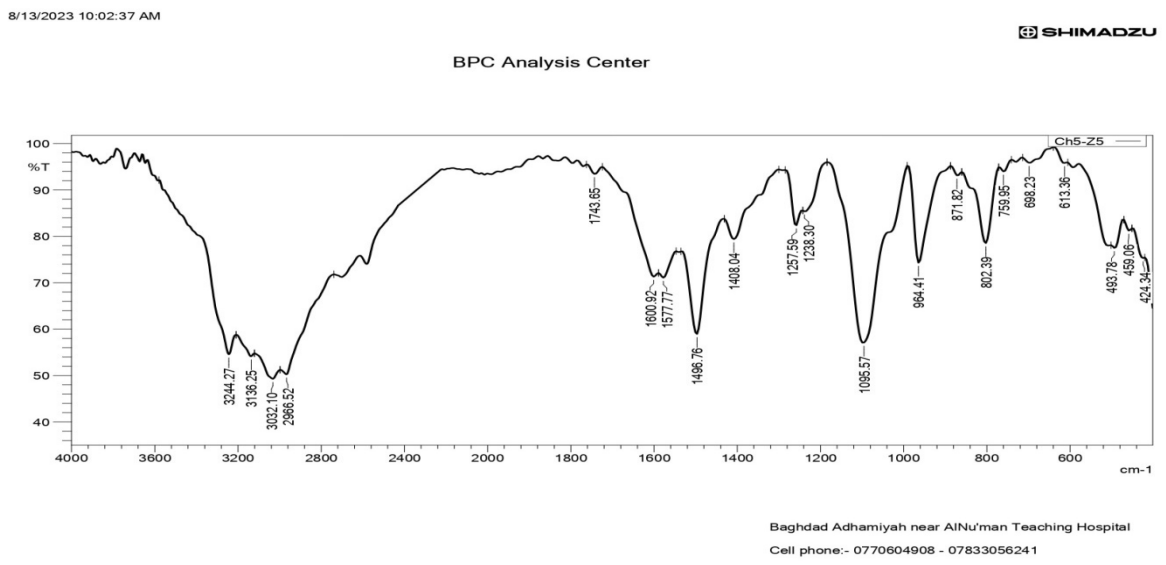
والميكانيكية المقترحة هي:



شخصت المركبات المحضرة بالطرائق الطيفية، حيث اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR حزمة عند المدى(1624-1600سم$^{-1}$) تعود الى مط مجموعة (C=N) مع اختفاء مجموعة الكاربونيل وحزمة عند التردد (3244-3240سم$^{-1}$) تعود الى مط مجموعة (NH) وكما موضح في الشكل(1) و(2) والجدول(3) .



شكل (1) طيف الاشعة تحت الحمراء **FT-IR** للمركب(Z_7)

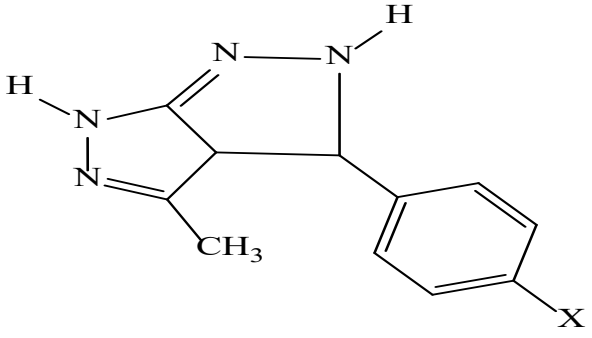


شكل (2) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب(Z_8)

جدول (3) حزم امتصاص طيف الأشعة تحت الحمراء (IR)للمركبات (Z_7-Z_{11})

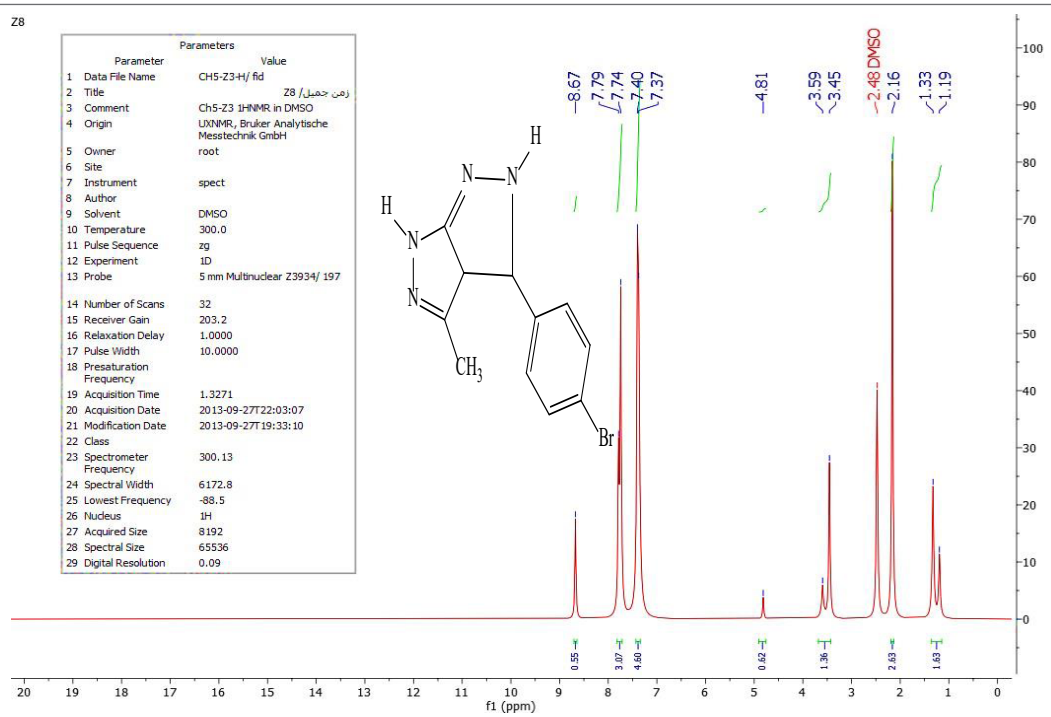
Comp. No.	X	υ(C=N)	υ(NH)	υ(C-H)Ar	Others
Z_7	Cl	1624	3240	3035	806 For Cl
Z_8	Br	1600	3244	3032	802 For Br
Z_9	NO_2	1620	3247	3043	1230-1255 For NO_2
Z_{10}	F	1634	3243	3033	803 For F
Z_{11}	H	1601	3242	3044	

واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي (H-NMR-C^{13}-NMR) للمركبات (Z_8,Z_9) اشارات واضحة تؤكد على صحة التراكيب كما في الشكل والجدول(4) ادناه

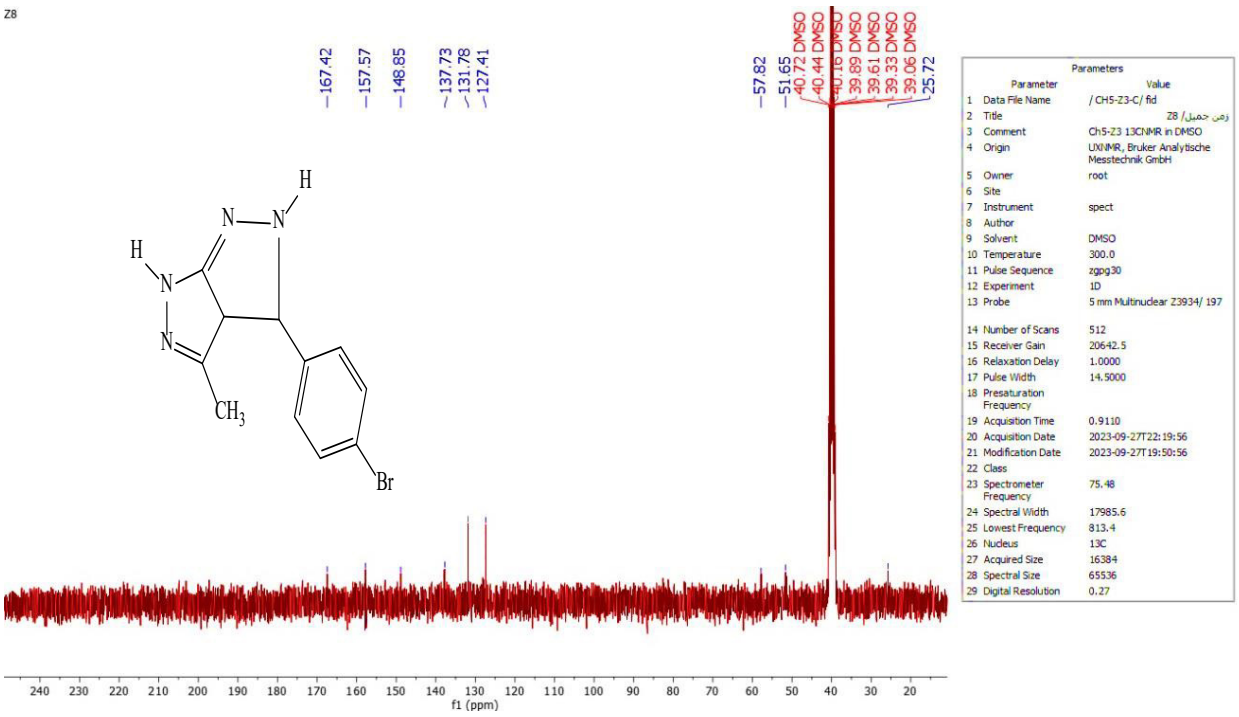


جدول (4) طيف الرنين النووي المغناطيسي (H-NMR-C^{13}-NMR) للمركبات (Z_8-Z_9)

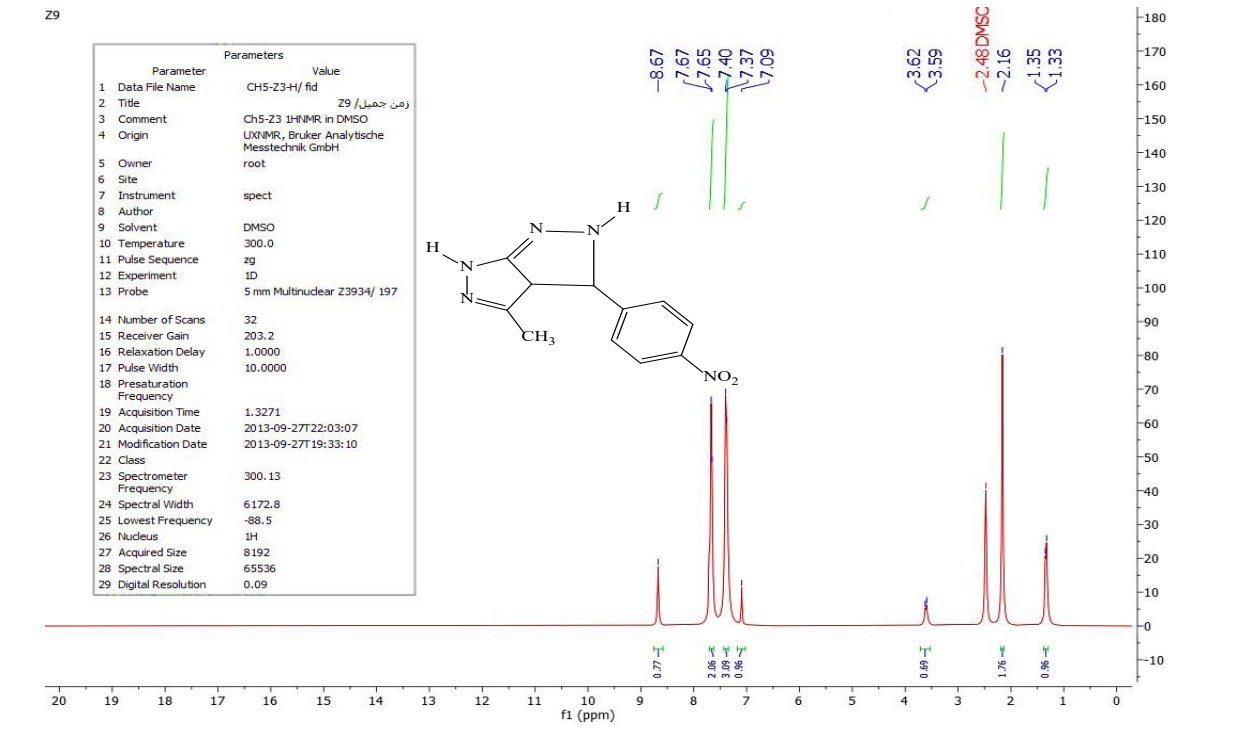
Compounds No	X	H-NMR	C^{13}-NMR
Z_8	Br	اشاره عند (4.81ppm) تعزى الى (H,CH) لحلقة البايرازولين واشاره عند التردد (2.16ppm) تعزى الى (1H, CH) لحلقة البايرازولين المندمجة واشارة عند (8.67) تعود الى (2H,NH,NH) فضلاً عن ظهور اشاره عند المدى (7.37-7.79ppm) لبروتونات الحلقة الاروماتية (4H,Ph) كما موضح في الشكل(3)	اشارة عند التردد(25ppm) تعود الى (C,CH_3) واشارة عند التردد (167ppm) تعود الى (C=O) فضلاً عن ظهور اشاره عند (144ppm) تعود الى(C=N) واشاره عند التردد (157ppm) تعود الى مجموعة (-N=C CH_3) كما موضح في الشكل(4)
Z_9	NO_2	اشاره عند (7.09ppm) تعود الى بروتونات (H,NH) واشاره عند التردد (8.67ppm) تعزى الى (H,N-N-H) واشارة عند (9.96) تعود الى (1H,N-C=O) فضلاً عن ظهور اشاره عند المدى (7.37-7.67ppm)تعود الى بروتونات (4H,Ph) واشارة عند (2.16) تعود الى (H,CH) كما موضح في الشكل (5)	اشارة عند التردد (32ppm) تعود الى(C,CH_3) واشارة عند التردد (161ppm) تعود الى (N-C=N) فضلاً عن ظهور اشاره عند التردد (140ppm) تعود الى مجموعة (-N=C CH_3) كما موضح في الشكل (6)



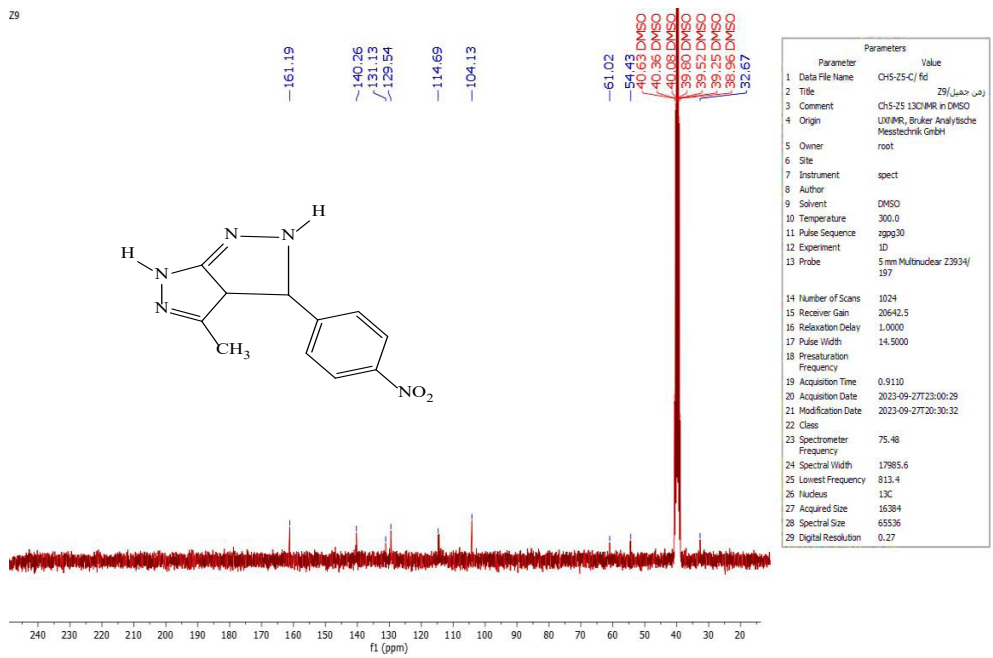
شكل (3) طيف الرنين النووي ^{1}H-NMR للمركب(Z_8)



شكل (4) طيف الرنين النووي ^{13}C-NMR للمركب(Z_8)



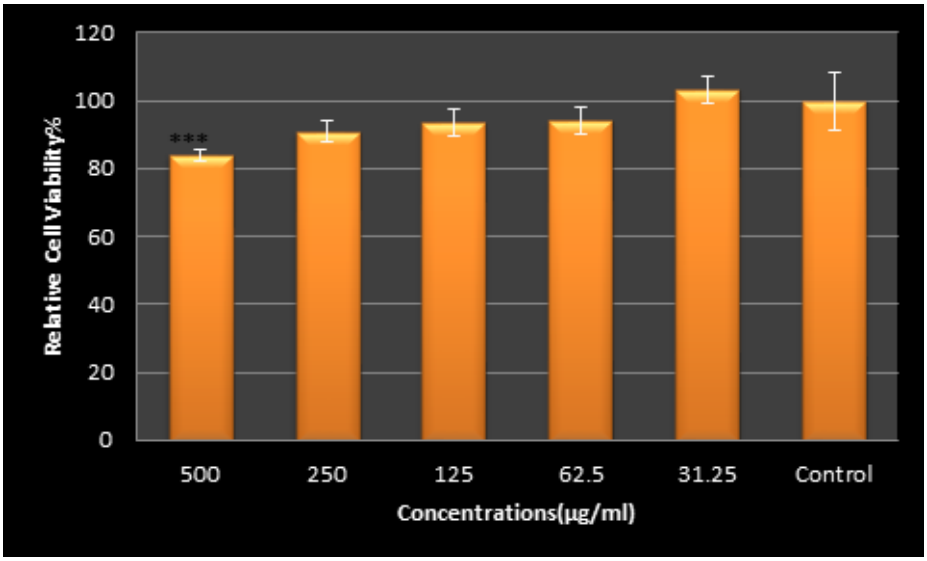
شكل (5) طيف الرنين النووي ^{1}H-NMR للمركب(Z_9)



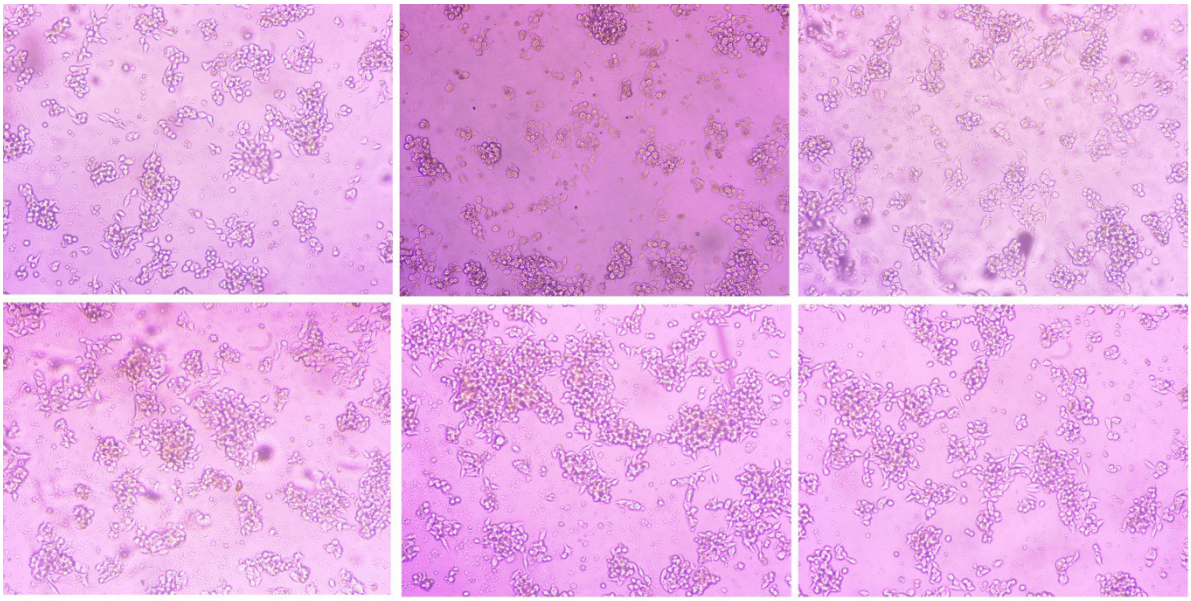
شكل (6) طيف الرنين النووي $C\text{-}NMR^{13}$ للمركب(Z_9)

3-1-2 فعالية سرطان الثدي

عند دراسة تاثير البايرازولين المحضر (Z_9) على خلايا سرطانية معزولة من الثدي للمراة بتراكيزمعينة خارج جسم الانسان في مختبرات جامعة طهران اضهرت نتائج للمركب المحضر بالمقارنة مع نموذج السيطرة بنسب (84٪، 90٪، 94٪، 103٪) يعزى ذلك فعالية المركب بسبب على ذرات مغايرة مثل النتروجين والأوكسجين والتي لها القدرة تثبيط الجذور الحرة كما موضح في الشكل (7و8).



شكل (7) نسبة التثبيط ضد الخلايا السرطانية للمركب (Z_9)



شكل (7) نسبة التثبيط ضد الخلايا السرطانية للمركب (Z_9)

6. Britt, K. L., Cuzick, J., & Phillips, K. A. (2020). Key steps for effective breast cancer prevention. Nature Reviews Cancer, 20(8), 417-436.
7. Soo, W. K., King, M. T., Pope, A., Parente, P., Dārziņš, P., & Davis, I. D. (2022). Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGERATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet Healthy Longevity, 3(9), e617-e627
8. Naik, C. G., & Malik, G. M. (2010). Synthesis of pyrazolone derivatives and their biological activities. Oriental Journal of Chemistry, 26(1), 113.
9. - Neelima, G., T. Asha, S. Rukmini, G. K. Brundha, and S. rajasekhar "recent trend on known pyrazolone endowed derivatives: anoverview". international journal of current pharmaceutical research, vol. 14, no. 4, july 2022, pp. 28-35
10. Hassan, Z. Q. M., & Abdulkarim, M. G. (2023). Synthesis, Characterization, and Biological Activity Evaluation of Chalcones and Pyrazole Derivatives Derived from Indole. AL-yarmouk Journal, 21(2).

References المصادر

1. Koy, M., Bellotti, P., Das, M., & Glorius, F. (2021). N-Heterocyclic carbenes as tunable ligands for catalytic metal surfaces. Nature Catalysis, 4(5), 352-363.
2. Liu, W., Pu, M., He, J., Zhang, T., Dong, S., Liu, X., & Feng, X. (2021). Iron-catalyzed enantioselective radical carboazidation and diazidation of α, β-unsaturated carbonyl compounds. Journal of the American Chemical Society, 143(30), 11856-11863.
3. Jawad, A. M., Salih, M. N. M., Helal, T. A., Obaid, N. H., & Aljamali, N. M. (2019). Review on chalcone (preparation, reactions, medical and bio applications). Int. J. Chem. Synth. Chem. React, 5, 16-27.
4. Selvaraj, G. G., Jayaraman, S., Selvarasu, U., Velumani, B. P., & Parasuraman, K. (2021). An Efficient Synthesis of α, β Unsaturated Ketones via Claisen-schmidt Condensation Reaction using Amino Acid Based Ionic Liquids. Current Catalysis, 10(2), 103-107.
5. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. Jama, 321(3), 288-300.