

Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education and  
Scientific Research  
University of Mosul  
College of Pharmacy



# **Coumarins from Sweet Princess Watermelon Seeds: A Promising Scaffold for New Anticancer Drugs**

*A Thesis  
Submitted to the Committee of Postgraduate Studies  
College of Pharmacy/ University of Mosul  
As a Partial Fulfillment of the Requirements for the Master  
Degree in Pharmacy*

**By**

**Reem Nadher Ismael**

*(B.SC. Pharmacy 2013)*

**Supervised by**

**Prof. Dr. Yasser Fakri Mustafa**

**And**

**Assist. Prof. Dr. Harith Khalid Al-Qazaz**

**2022 A.D.**

**1444 A.H**

## **Abstract**

In the last two decades, oxidative damage and malignancy have been identified as life-threatening disorders due to their links to causes of high mortality rates throughout the world. From this point, scientists have been looking for new products that have oxidative protection potential and cell viability inhibitory properties to guard against and control these illnesses.

Nature's biggest arsenal of products is that their entities and biomedical activities are still baffling puzzles. From this point of view, one of the most perplexing questions is whether nature can offer a cure for cancer and/or protection against oxidative damage. To be a part of the answer to this question, coumarins from Sweet Princess Watermelon seeds were detected, isolated, characterized, and examined for their potential to be used as antitumor and/or antioxidant applicants.

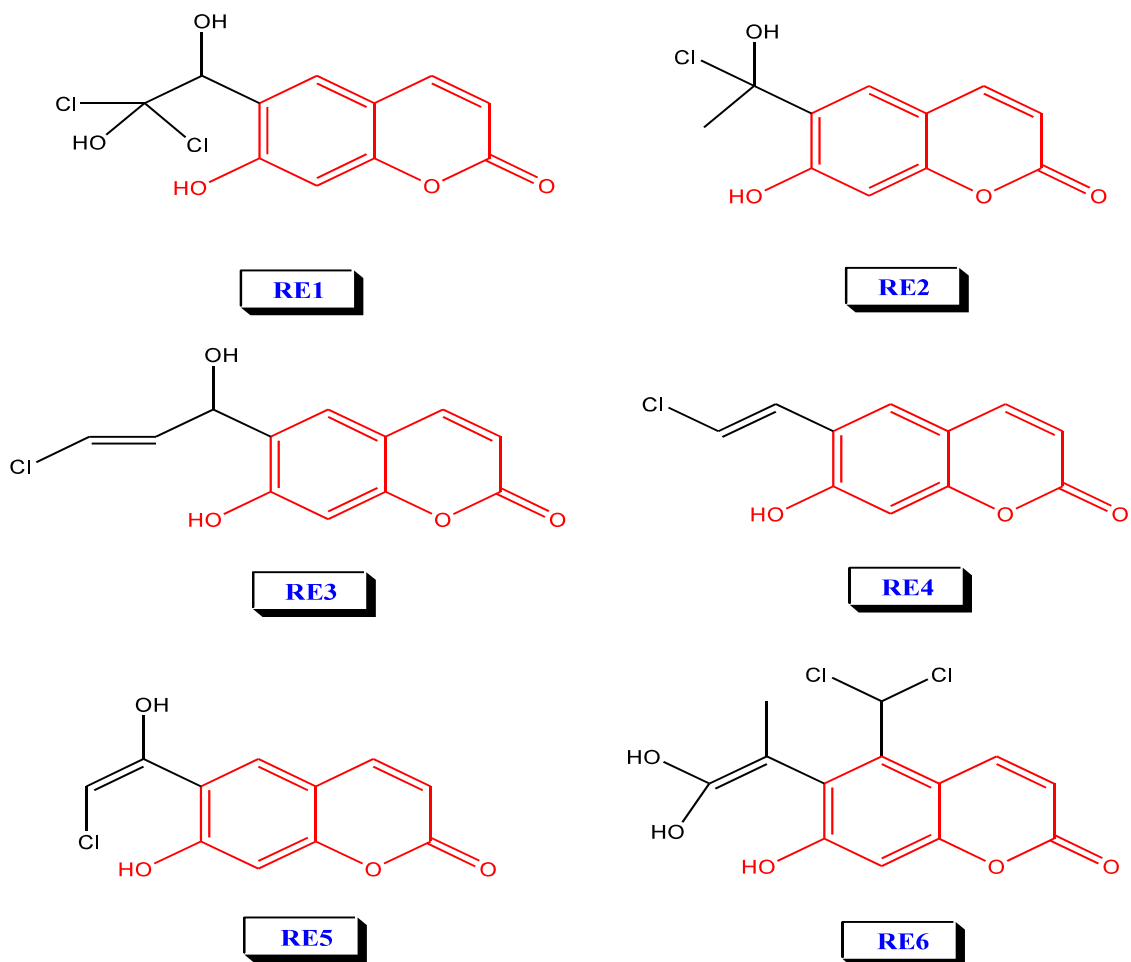
The powder produced by crushing the dry seeds of the Sweet Princess Watermelon was extracted using four solvents in this study: acetone, chloroform, dichloromethane, and ether. The extraction was carried out in three different approaches: dynamic-, ultrasonic-, and microwave-promoted extraction. Several tactics were tried with each approach, including non-serial, serially increasing, and serially falling polarity.

The obtained 30 extractant samples were then subjected to phytoconstituents' tests to check for the presence of a variety of plants' primary and secondary metabolic co-products, such as anthraquinones, coumarins, terpenoids, saponins *et al.*

Coumarins were discovered in the chloroform extract, which was made utilizing a serial increasing polarity ultrasound-promoted extraction approach based on data examined for phytoconstituents.

Six novel simple coumarin-related products all have unique 7-hydroxyl-coumarin backbones known as umbelliferones and have been discovered after the extraction and purification operations were finished, giving the following codes: **RE1**, **RE2**, **RE3**, **RE4**, **RE5**, and **RE6**. Their skeleton formulae were discovered by analyzing their FTIR, <sup>1</sup>H-NMR, and <sup>13</sup>C-NMR spectra and comparing their spectroscopic data to those published in the literature. As depicted below,

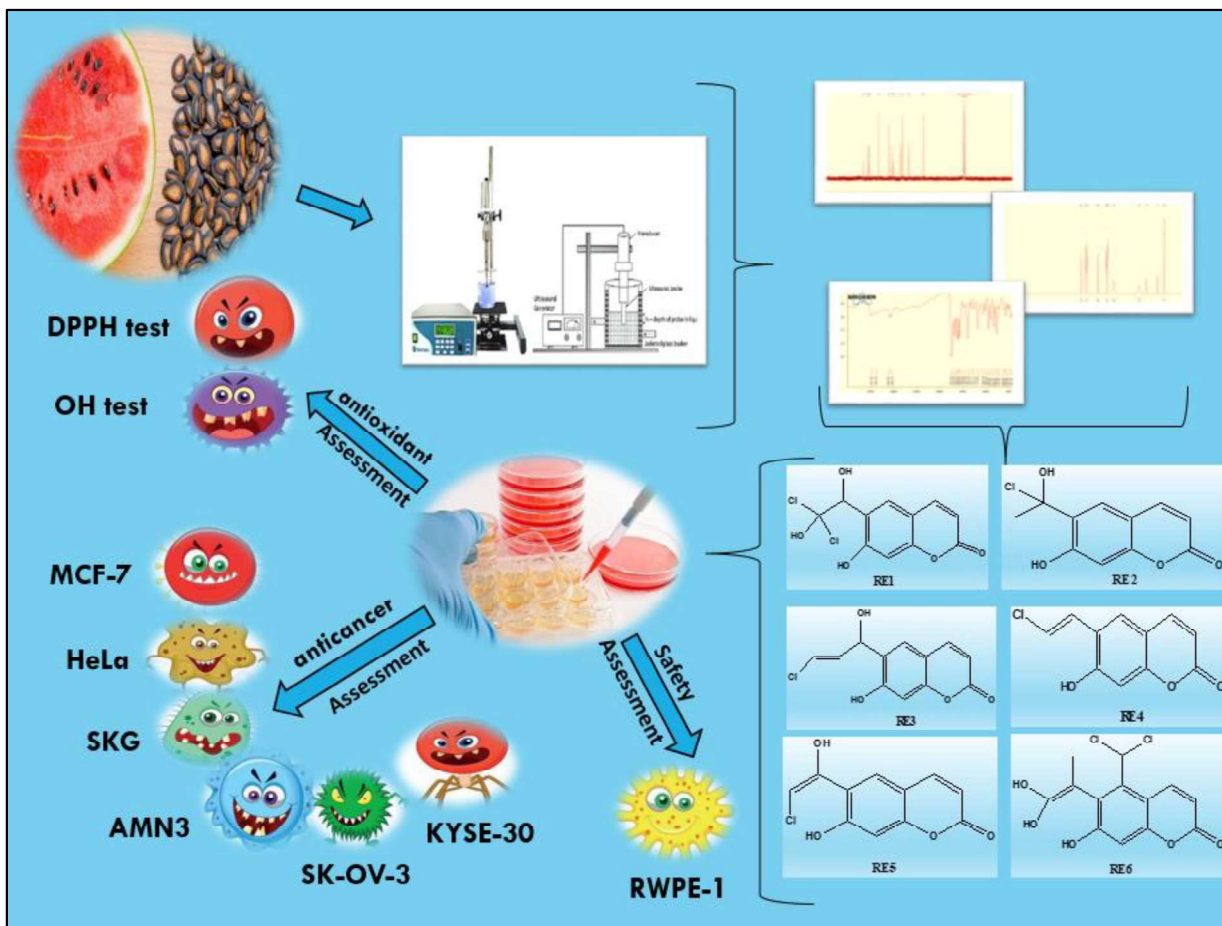
The protective activity against oxidative damage of these extracted products was evaluated *in-vitro* by utilizing the liquidation of DPPH- and hydroxyl- radical moieties. Also, the malignant cell viability inhibitory potential of the extracted coumarins was assessed *in-vitro* via the MTT test towards six malignant cell lines, which involved KYSE-30, SK-OV-3, AMN3, SKG, HeLa, and MCF-7. In addition, the harmless potential of extracted coumarins toward healthy cell line (RWPE-1) was checked.



The findings based on the data obtained from the biomedical tests were as follows: **RE6** had significant malignant cell viability inhibitory potential that was close to the standard used for testing malignant cell lines. Besides, in comparison to the standard, **RE6** had a very low toxic level for the tested healthy cell line. Additionally, **RE4** and **RE2** had a prominent liquidation potential near the used standard L-ascorbic acid towards hydroxyl- and DPPH-radical moieties, respectively.

The majority of our products may be too accessible to new frontiers if they are utilized as a foundation stone for developing and producing newer, low-toxicity therapies.

# Graphical Abstract





جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة الموصل  
كلية الصيدلة

## الكومارينات من بذور بطيخ الأميرة الحلوة: سقالة واعدة للأدوية الجديدة المضادة للسرطان

رسالة مقدمة الى

لجنة الدراسات العليا في كلية الصيدلة – جامعة الموصل  
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل

ريم ناظر اسماعيل

(بكالوريوس صيدلة ٢٠١٣)

باشراف

أ.د. ياسر فخري مصطفى

و

أ.م.د. حارث خالد القزاز

## الخلاصة

خلال العقدين الماضيين ، تم تحديد الضرر التأكسدي والأورام الخبيثة على أنها اضطرابات تهدد الحياة نظرًا لارتباطها بأسباب ارتفاع معدلات الوفيات في جميع أنحاء العالم. من هذه النقطة ، كان العلماء يبحثون عن منتجات جديدة تتمتع بإمكانية حماية من مخاطر الأكسدة وخصائص مثبطة لحيوية الخلية السرطانية للحماية من هذه الأمراض والسيطرة عليها.

أكبر مخزون من المنتجات موجود في الطبيعة و أن مكوناتها وأنشطتها الطبية الحيوية لا تزال محيرة. من وجهة النظر هذه ، فإن أحد أكثر الأسئلة المحيرة هو ما إذا كانت الطبيعة يمكن أن تقدم علاجًا للسرطان و / أو الحماية من الأكسدة. لتكون جزءًا من الإجابة على هذا السؤال ، تم استخلاص الكومارينات من بذور البطيخ الحلو وعزلها وتمييزها وفحصها لمعرفة إمكانية استخدامها كأدوية مضادة للأورام و / أو مضادات الأكسدة.

المسحوق الناتج عن سحق البذور الجافة لبطيخ الحلو تم استخلاصه باستخدام أربعة مذيبات في هذه الدراسة: الأسيتون ، الكلوروفورم ، ثنائي كلورو ميثان ، والإيثر. تم إجراء الاستخلاص بثلاث طرق مختلفة: الاستخلاص الديناميكي ، والموجات فوق الصوتية ، والميكروويف المعزز.

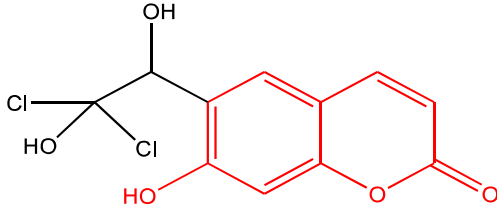
تم تجربة عدة تقنيات مع كل طريقه ، بما في ذلك القطبية غير التسلسلية والقطبية التصاعدية والقطبية التنافسية. تم بعد ذلك إخضاع العينات المستخرجة الثلاثين التي تم الحصول عليها لاختبارات المكونات النباتية للتحقق من وجود مجموعة متنوعة من المنتجات المساعدة الأيضية الأولية والثانوية للنباتات مثل الأنثراكينون ، الكومارين ، التربينويدات ، الصابونين وآخرون.

تم اكتشاف الكومارينات في مستخلصات الكلوروفورم ، والتي تم استخلاصها باستخدام أسلوب الاستخراج المعزز بالموجات فوق الصوتية المتزايدة القطبية المتسلسلة استنادًا إلى نتائج الفحص الكيميائي النباتي.

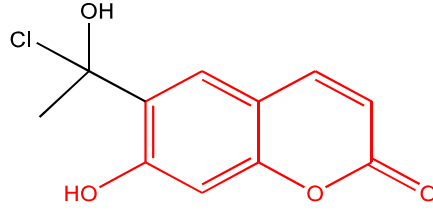
سنة منتجات بسيطة جديدة ذات صلة بالكومارين تحتوي جميعها على هيكل كيميائي فريد من نوعه مكون من 7 هيدروكسيل-كومارين يُعرف باسم أومبيليفيرونيس وقد تم اكتشافها بعد الانتهاء من عمليات الاستخراج والتنقية ، مع إعطاء الرموز التالية: RE1 و RE2 و RE3 و RE4 و RE5 و RE6.

بعد اكمال عمليات الفصل والتنقية تم الحصول على ستة اوميليفيرونيس جديدة تم التعرف على هياكلها الكيميائية من خلال تحليل اطيافها للاشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي للكربون والرنين النووي المغناطيسي للبروتون ومطابقة بياناتها الطيفية مع تلك الموجودة في البحوث. كما مبين بالرسم ادناه

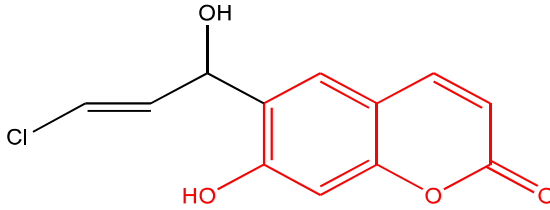
تم تقييم النشاط الوقائي ضد الضرر التأكسدي لهذه المنتجات المستخرجة في المختبر من خلال استخدام تصفية جذور DPPH- وجذور الهيدروكسيل. أيضًا ، تم تقييم الإمكانيات المثبطة لجذوى الخلايا الخبيثة للكومارين المستخرجة في المختبر عبر اختبار MTT نحو ستة انواع من الخلايا الخبيثة ، والتي تضمنت سرطان الخلايا الحرشفية للمريء الآسيوي البشري ، سرطان المبيض القوقازي ، سرطان الغدة الثديية الفئران ، سرطان الخلايا الحرشفية العنقية المشتق من فيروس الورم الحليمي البشري ، سرطان عنق الرحم الشبيه بالظهارة ، وسرطان الثدي القوقازي. بالإضافة إلى ذلك ، تم فحص الإمكانيات غير المؤذية للكومارين المستخلصة تجاه الخلايا الظهارية للبروستاتا السليمة (RWPE-1).



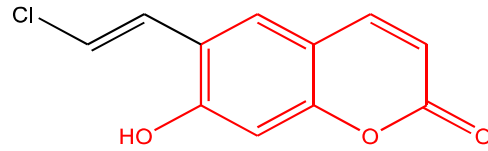
RE1



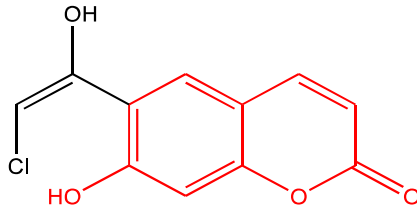
RE2



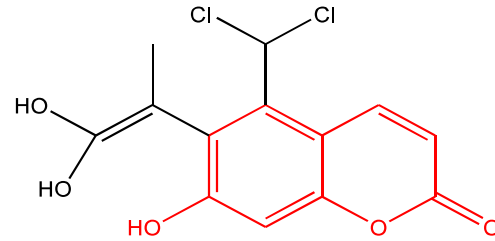
RE3



RE4



RE5



RE6

كانت النتائج المستندة إلى البيانات التي تم الحصول عليها من الاختبارات الطبية الحيوية على النحو التالي: كان لدى **RE6** إمكانات مثبطة لجدوى الخلايا الخبيثة الكبيرة بالقرب من المعيار الخاص بخطوط الخلايا الخبيثة المختبرة. إلى جانب ذلك ، بالمقارنة مع معيار **RE6** ، كان يحتوي على مستوى منخفض جداً من السمية لخط الخلية الصحية الذي تم اختباره. بالإضافة إلى ذلك ، كان لدى **RE2** و **RE4** إمكانات تصفية بارزة بالقرب من المعيار نحو شقوق جذور الهيدروكسيل و DPPH ، على التوالي.

قد تكون غالبية منتجاتنا في متناول أفاق جديدة إذا تم استخدامها كحجر أساس لتطوير وتصنيع علاجات أحدث منخفضة السمية.