

تشبيد بعض أشباه القلويدات عن طريق تفاعلات الأزرده بانتقانية فراغية عالية

حسن بن عبد القادر البار* - سوزان محمد بترجي محمد ذكي العسولي
فوزية فالح البلوي

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الملك عبد العزيز
ص.ب 80203 - جدة 21589 - المملكة العربية السعودية
Hassanalbar@Hotmail.com

Abstract

TAziridination of 2-benzylidene cyclohexanone with *N*-acetoxyamino-2-chiral substituted-quinazolinones (prepared in situ by the reaction of lead tetraacetate with *N*-amino-2-chiralquinazolinones 1 and 7a/7b at 20°C in methylene chloride) afforded enantiopure of two diastereoisomers 3a/3b and 10a/10b and by products Chrysogine K and 8a/8b, respectively. The quinazolinone alkaloid 4 produced by the formation of the hemiketal during the aziridination reaction. The triazipine quinazolinone alkaloid 12 synthesized by the hydrogenation of the enantiopure aziridine 10a/10b.

المخلص

عند أزرده الـ 2-بنزيلدين ساكلوهكسانون بـ *N*-أسيتوكسي-2-مستبدلات كيرالية الكينازولينات (شيدته خلال الأزرده من تفاعل خلايت الرصاص الرباعية مع *N*-أمينو-2-مستبدلات كيرالية الكينازولينات 1 و 7a/7b عند 20°C) تكون زوج من الدايستريومرات كل منهما في صورة تمارنية عالية 3a/3b و 10a/10b ونواتج جانبية شبة القلويد K و 8a/8b على التوالي. شبه القلويد 4 تكون نتيجة حدوث تحلق لتكوين الهيبي كيتال خلال تفاعل الأزرده. أما شبه القلويد 12 فنكون نتيجة حدوث صلية التحلق لتكوين الهيبي كيتال خلال هدرجة متمرئ الأيزيردين 10a/10b، وذلك بعد تحرير مجموعة الـ NH من المجموعة الحامية Z. وسوف تتم دراسة تأثير هذه المركبات المشيدة بمعاملنا من النواحي البيولوجية في المستقبل إن شاء الله.

مقدمة

يوجد القليل من أشباه القلويدات الكينازولينون التي عُزلت من نباتات المملكة النباتية، ومن بعض أنواع الحشرات والبكتيريا والفطريات حتى بداية الثمانينات [1]. أشباه القلويدات عُزلت من بعض نباتات الفصائل التالية: *Zygophyllaceae* (خاصة من نبات *Peganum harmala* L.) [2]، *Malvaceae* (خاصة من نبات *Sida rhomboidea*) [3]، *Acanthaceae* (خاصة من نبات *Adhatoda vasica*) [4]، فيعتبر بعضها من الكوشف الدفاعية لدى حشرات ذوات الألف رجل (*Diplopda or millipede*) [1]، حيث عُزلت من الحشرة *Glomeris marginata*. كما وجد أن البكتيريا بسويدوموناص *Pseudomonas aeruginosa* تنتج شبه القلويدات [1]. ويُوجد أن لتشييد الحيوي *Biosynthesis* للكينازولينون في النباتات يختلف عنه في البكتيريا، حيث تسبق أن الكينازولينون يتكون في النبات عبر مسار الشيكيمات *Shikimate pathway*، وفي البكتيريا يتكون من الحمض الأميني تريبتوفان *Tryptophan* [1].

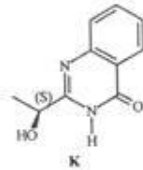
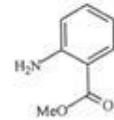
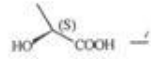
عُزل شبه القلوي **K** من فطر *Penicillium chrysogenum*، ويُوجد أن محصلة ناتج هذا الكينازولينون **K** تزداد عند إضافة استر حمض الأستراتيل إلى وسط نمو هذا الفطر [6,5,1]. كما شُيد شبه القلوي **K** عام 1996 معملياً في صورة متماز *S* نقي (e>97%) [7]، واستخدم كعامل أزردة *Aziridinating agent* لتشييد العديد من مركبات الأزيديدين الثمائية بمسار تحكي فراغي [8]، بالإضافة إلى استخدامه في المجالات التطبيقية خلال العشرة أعوام المنصرمة [10,9].

أما خلال العشرين عاماً الأخيرة فلم يُعزل إلا القليل من أشباه القلويدات، استناداً لما نُشر في المجلات العلمية. حيث تبين أن أغلب أشباه قلويدات الكينازولين المعزولة قد تم استخدامها بشكل مكثف في العديد من المجالات التطبيقية [12,11]، بجانب ذكر الأنواع القليلة من أشباه قلويدات الكينازولين التي تم عزلها حديثاً [13].

وتتضمن هذه المقالة كيفية التشييد العضوي لبعض أشباه قلويدات الكينازولينون الجديدة 7-9، والتي تم تشييدها في معاملنا باستخدام حمض *S*-برولين مع الميثيل انثرانيلات. وقد استخدم كل من **k** و **7** كعوامل أزردة في تحضير بعض مركبات الأزيديدين الثمائية (d.e>95%) **3** و **10**، واستخدمت كمواد وسطية أولية لتشييد مشتقي كينازولينون جديدين عبارة عن كينازولينون ملتحم مع حلقة سباعية غير متجانسة هما كينازولينو الأكسادياز بينين **4** وكينازولينوترياز بينين **12**.

2-[2-(S)-hydroxyethyl
سُر بها في المرجع [7]
ون (غير الكيرالية) [7]
بيد العديد من مركبات
لى التشكيل البنائي لها عن

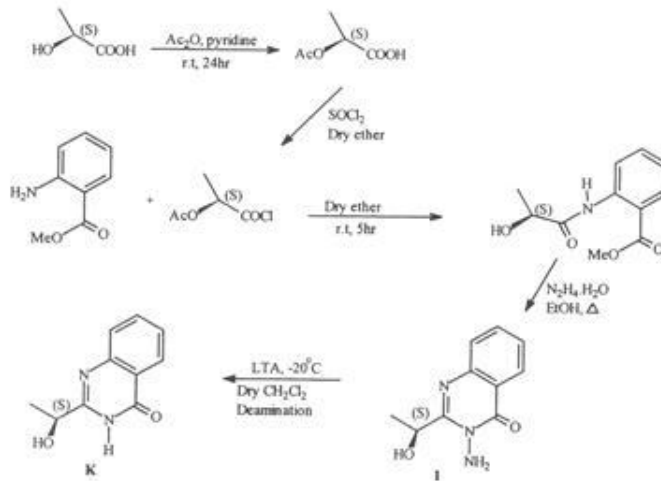
يدروكسي إيثائل-3-
ياستيريومرات الأزيديدين
ه القلوي **K** كنواتج جانبية



النتائج والمناقشة

تم التشييد العضوي لشبه القلوي K 2-[2-(S)-hydroxyethyl]-4(1H)-quinazolinone (Chrysoquine alkaloid) بمعاملة على نفس سياق الإستراتيجية المحضرة بها في المرجع [7] (المخطط 1). كما حضرت مشتقات من 2-ميثل (2-إيثايل) الكينازولينون (غير الكيرالية) [7] واستخدامها كعوامل أزردة لـ 2-بنزيلدين سايلكوهكسانون وذلك لتشييد العديد من مركبات الإسيبرو أزيريدن في صورة مخاليط راسمية [14,15]. كما تم التعرف على التشكيل البنائي لها عن طريق الأشعة السينية [15,16].

فمنها بازردة الـ 2-بنزيلدين سايلكوهكسانون بشبه القلوي 2-(S)-1-هيدروكسي إيثايل-3 أمينو-4(1H)-كينازولينون 1 فوجد الناتج عبارة عن خليط من زوج من دياستيريومرات الأزيريدن 3b/3a (بنسبة 6:4) بجانب شبه القلوي كينازولينون أكسودايازين 4 وشبه القلوي K كنواتج جانبية خلال عملية الأزردة.



مخطط 1

يوجد القليل من أنواع الحشرات والفاصائل التالية: Malvaceae (خاصة *Adhatoda vasica da or millipede*) البكتيريا بسويدومونا الحيوي synthesis الكينازولينون يتكون من المحض الأميني

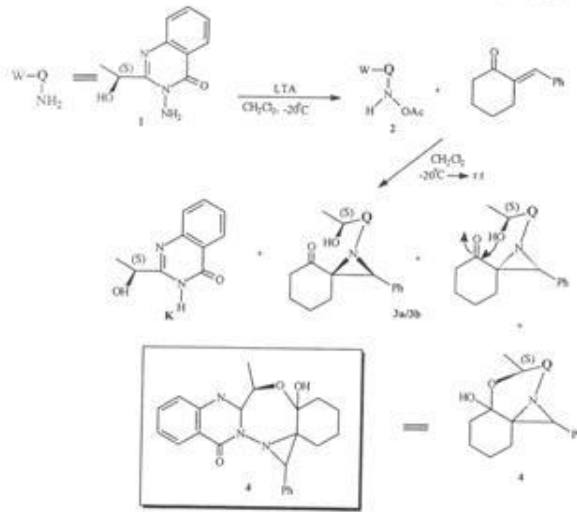
عزل شبه القلوي الكينازولينون K تزد كما شيد شبه القلوي كعامل أزردة agent فراغي [8]، بالإضافة

لما خلال العشرين العلمية. حيث تبين أن من المجالات التطبيقية عزلها حديثاً [13].

وتتضمن هذه المقدم تم تشييدها في معاملة كعوامل أزردة في تدم كمواد وسطية أولية غير متجانسة هما كينا

حيث يتكون شبه القلوي **K** نتيجة تحلل جزئي لوسيط *N*-أسيتوكسي كينازولينون **2** المتكون نتيجة تفاعل كاشف الأزرد **1** مع رباعي خلات الرصاص عند 20 °م خلال تفاعل الأزرد (مخطط 2).

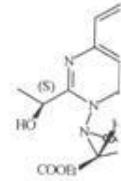
قمنا بفصل زوج الدياستريومر **3a/3b** في صورة نقية من خليط التفاعل بالفصل فلاش اللوني *Flash chromatography* باستخدام خليط بيتروليم إيثر / خلات الإيثيل بنسبة 2:8 (ح/ح) ، حيث يعتبر كل منهما في صورة تمارنية نقية (أي أن كلا منهما في صورة دياستريومر منفرد) ولم يتم فصل كل دياستريومر على حدة ، بينما تم فصل كل من شبه قلوي الكينازولينون الجديد **4** (بمحصلة 15%) وشبه القلوي **K** في صورة نقية من خليط نواتج تفاعل الأزرد باستخدام عمود الفصل اللوني (الكروماتوجرافي) لخليط التفاعل ، وتم التعرف على التركيب لكل منهما . ويتكون شبه القلوي **4** خلال تفاعل الأزرد نتيجة الإضافة النيوكليوفيلية الداخلة جزئية على مجموعة الكربونيل في السايكلوهكسانون للأزيردين **3** ، والتي أدت لحدوث عملية تحلق وتكوين حلقة سباعية غير متجانسة ملتحمة بالكينازولينون.



مخطط 2

يت الأزرد بانتقائية فراغية عالية

حدث حالة إتران فيما بينه
[لمعادلة الوسط الحمضي
تكوين شبه القلوي الهيمي
، يحدث هجوم مجموعة
وبين اللاكتون خلال هجوم



ين رباعية واحدة فقط عند
، أما طيف ^{13}C NMR
توجد إشارة رنين عند δ
ة ميثيلين جديدة يدل على
من مجموعة الكربونيل في
طيف الهيمي كيتال **4** مع
ح قيم الـ DEPT لكل من
ا بتشديد كينازولينون جديد
3-Amino-2-(N-benz
للأميد **5** مع الهيدرازين
خضّر الأميد **5** عن طريق
، عند درجة حرارة الغرفة
تلال عملية التحلق لتكوين
2 ساعة قد أعطى **7a/7b**
ي الميثيلين كلوريد الجاف

حيث يتكون شبه القلوي
كاشف الأزرده 1 مع ر
قننا بفصل زوج ال
chromatography
يعتبر كل منهما في ه
كل دياستر يומר على
وشبه القلوي K في
(الكروماتوجرافي) لحد
تفاعل الأزرده نستج
السايكلو هكساتون للأز
ملتحمه بالكينازولينون.



وتعود محصلة شبه القلوي (الهيبي كيتال) 4 (مخطط 2) الضعيفة نتيجة حدوث حالة إتران فيما بينه وبين الأزيريدن 3 بالرغم من استخدام الهكساميثايل داي سيلازين HMDS لمعادلة الوسط الحمضي الناتج من تحرر جزيئين من حمض الخليك خلال حدوث الأزرده. ويعتبر تكوين شبه القلوي الهيبي كيتال 4 من الأزيريدن 3 استر نتيجة تسير بانتقائية فراغية عالية حيث يحدث هجوم مجموعة الهيدروكسي من جهة واحدة على مجموعة الكربونيل، وهذا على غرار تكوين اللاكتون خلال هجوم مجموعة الهيدروكسي على مجموعة الاستر المرتبطة بحلقة الأزيريدن [17].

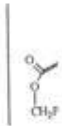
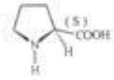


يتضح من طيف ^{13}C NMR للأزيريدن 3 وجود إشارة رنين لأزرة كربون رباعية واحدة فقط عند 199.1δ لأزرة الكربون الكربونيلية في السايكلو هكساتون (انظر شكل 2)، أما طيف ^{13}C NMR للهيبي كيتال 4 فهو يحتوي على إشارتي رنين لأزرتي كربون رباعية ولا توجد إشارة رنين عند 200.1δ مما يدل على حدوث التحلق، وعدم ظهور إشارة رنين جديدة لمجموعة ميثيلين جديدة يدل على أنه لم يحدث فتح لحلقة الأزيريدن (انظر شكل 1)، كما أن عصابة امتصاص مجموعة الكربونيل في حلقة السايكلو هكساتون ظاهرة في طيف IR للأزيريدن 3، ومختفية في طيف الهيبي كيتال 4 مع ظهور عصابة امتصاص عريضة لمجموعة الهيدروكسي. والشكل 1 يوضح قيم ال DEPT لكل من 3a/3b و 4، والشكل 2 يوضح ^1H و ^{13}C NMR لشبه القلوي 4. كما قننا بتشبيد كينازولينون جديد 3-Amino-2-(N-benzyloxy carbonylpyrrolidine-2-yl)-4(1H)-quiazolinone 7a/7b ذو تشكيل فراغي S ($e.c > 98\%$) (مخطط 3). وذلك بالتسخين الارتدادي للأميد 5 مع الهيدرازين هيدرايت في الإيثانول لمدة 48 ساعة عند 120°C تحت ضغط منخفض، وحضر الأميد 5 عن طريق تفاعل كلوريد Z-(S)- حامض البرولين مع ميثل انثرانيلات في الإيثر الجاف عند درجة حرارة الغرفة مع التحريك لمدة 5 ساعات. وتمكنا من فصل وتنقية الهيدرازيد 6a/6b خلال عملية التحلق لتكوين الكينازولينون 7a/7b، حيث أن تسخين هذا الهيدرازيد عند 120°C ولمدة 24 ساعة قد أعطى 7a/7b. كما وجد أن تفاعل شبه القلوي 7a/7b مع رباعي خلات الرصاص LTA في الميثيلين كلوريد الجاف والمقطر وعند 20°C يعطي شبه القلوي 8a/8b (مخطط 3).

تم استبدال المجموعة الحامية (الواقية) (Protected group) (Z) (N-benzyloxy carbonyl) في المركب **7a/7b** بذرة الهيدروجين وذلك عن طريق تفاعل الهدرجة للمركب **7a/7b**، ووجد أن الناتج عبارة عن متمازي *S* نقي في صورة دوران واحدة فقط ($e.e > 98\%$) من شبه قلوي الكينازولينون **9** (مخطط 4)، والشكل 1 يوضح قيم الـ DEPT له.

ودلت الدراسات الطيفية ^{13}C NMR للمركبات **5-8** إلى أن كلا منها توجد في صورتين تشكيلين دوران Two invertomers (3) (مخطط 3) نتيجة صعوبة دوران المجموعة الحامية (Z) المرتبطة بذرة النيتروجين في حلقة البيروليدين. والجدول 1 يوضح قيم ^1H & ^{13}C NMR، والشكل 1 يوضح قيم الـ DEPT لكل من أشباه القلوبات **7a/7b** و **8a/8b** و **9**.

عند الأزرد 2- بنزيلدين ساكثو هكساتون بعامل الأزرد **7a/7b** وُجد أن النواتج عبارة عن زوج الدياستريومر **10a/10b** كل منهما في صورة دياستريومر منفرد ($d.e > 96\%$) ونسبة 1.0:9.0 وكمية ضئيلة من شبه القلوي **8a/8b** (مخطط 5)، بالرغم أن نسبة زوج الدياستريومر **3a/3b** (مخطط 2)



Ph

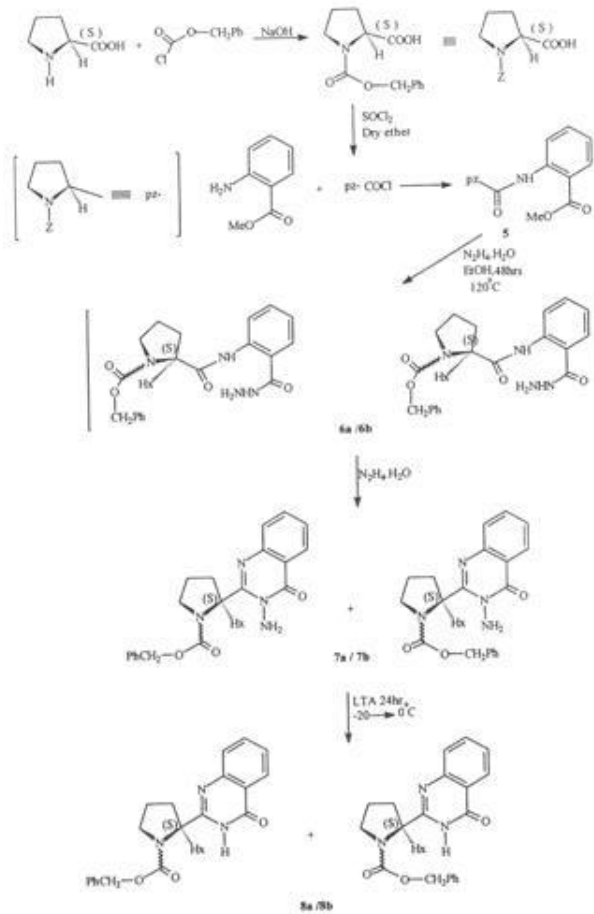
E

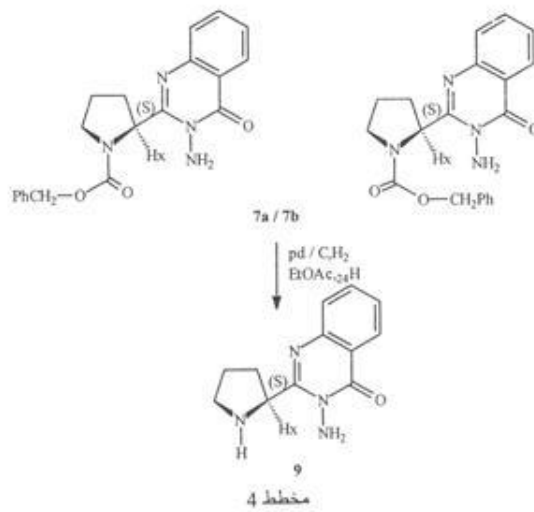
PhCH₂-O

تم استبدال المجموع
المركب 7a/7b بذرة
عبارة عن متمم *S*
(مخطط 4)، والشكل

ودلت الدراسات الـ
دوران invertomers
للنيتروجين في حلقة الـ
DEPT لكل من أشباه

عند لزدة 2- بنزدي
الدياستريومر a/10b
وكمية ضئيلة من شـ
(مخطط 2)





وُجدت 6:4 في وجود أو عدم وجود التيتانيوم تترابيوتاتيل أكسيد كعامل مساعد يتحكم في المسار الفراغي لحدوث الأزرده خلال المرحلة الانتقالية لحدوث الإضافة الحلقية ، وهذا يدل على أن مجموعة البيروليدين المتصلة بالمجموعة الحامية (Z) لها تأثير واضح على اتجاه إضافة N-الكوكسي كينازولينون (W = pz) 2 على الرابطة المزدوجة في 2- بنزليدين سايكلو هكسانون. وبهذه النتيجة تكون قد وصلنا لمرحلة متقدمة في كيفية التحكم في المسار الفراغي لتكوين مركبات الإسيبرو من حلقة أزيридиين متصلة بحلقة السايكلو هكسانون وذلك لإنتاج نسبة عالية جداً من أحد الدياستريومز المنفردة المتكونة نتيجة الإضافة من أعلى أو أسفل الرابطة المزدوجة .

ولقد قمنا بتقنية الدياستريومر الرئيسي 10a بعمود الفصل اللوني ، وأجري له تفاعل هدرجة لمدة ثلاثة أيام باستخدام حفاز البالدييم في الفحم (Pd/C 10%) عند درجة حرارة الغرفة ، مما أدى إلى تكوين ناتج واحد (استناداً لنتيجة الـ NMR لخليط الهدرجة) وهو عبارة عن شبه القلوي ترايازيبينوكينازولينون 12 ، حيث يفترض لتكوين شبه القلوي هذا حدوث هدرجة ثلاث مجاميع في الدياستريومر 10a استناداً لنتائج التحاليل الطيفية الحديثة وهي:

ت الأزرده بانتقائية فراغية عالية

ية في هذه الحالة تعتبر

في هذه الحالة أن يتم
لئى ذلك عملية استبدال
نوعة الـ NH في حلقة

مجموعة CH₂ جديدة
حت مستمر التحكم في
شبه القلوي 12 خلال
بيت يحتوي على ثلاثة

تغلالتها كموارد وطنية
Peganum l ويحوي
بيدات العضوية ، وفي
خلال وسط نمو الفطر
أدت الانتقائية الفراغية

كحل S فقط) خاصية
ير العديد من مركبات

مرادفة لأشياء قلويات
لها تأثيرات بيولوجية



H₂
h

وُجدت 6:4 في وجه الفراغي لحدوث الأيزوميرين المتصلين كينازولينون (pz) = تكون قد وصلنا لمر. أيزيرينين متصلين بعد المتكونة نتيجة الإحصاء ولقد قمنا بتنقية الدواء أيام باستخدام جافز. ننتج واحد (است) تر ايززيبينوكينازولينون الدياستريومر 10a لـ

1- نزع المجموعة الحامية (Z)

2- كسر حلقة الأيزيرينين من ناحية واحدة [هذا يدل على أن عملية الهدرجة في هذه الحالة تعتبر ذات انتقائية موضعية عالية (Regeospecific Hydrogenation)]

3- اختزال مجموعة الكربونيل في حلقة السايكلوهكسانون ، ويُفترض في هذه الحالة أن يتم الاختزال بانتقائية فراغية عالية للحصول على دياستريومر واحد . يلي ذلك عملية استبدال نيوكليوفيلي داخل جزئي مصحوبة بعملية تحلق ، وذلك بإتصال مجموعة الـ NH في حلقة البيرولينين بذرة الكربون ، ومغادرة مجموعة الهيدروكسيد المتصلة بها .

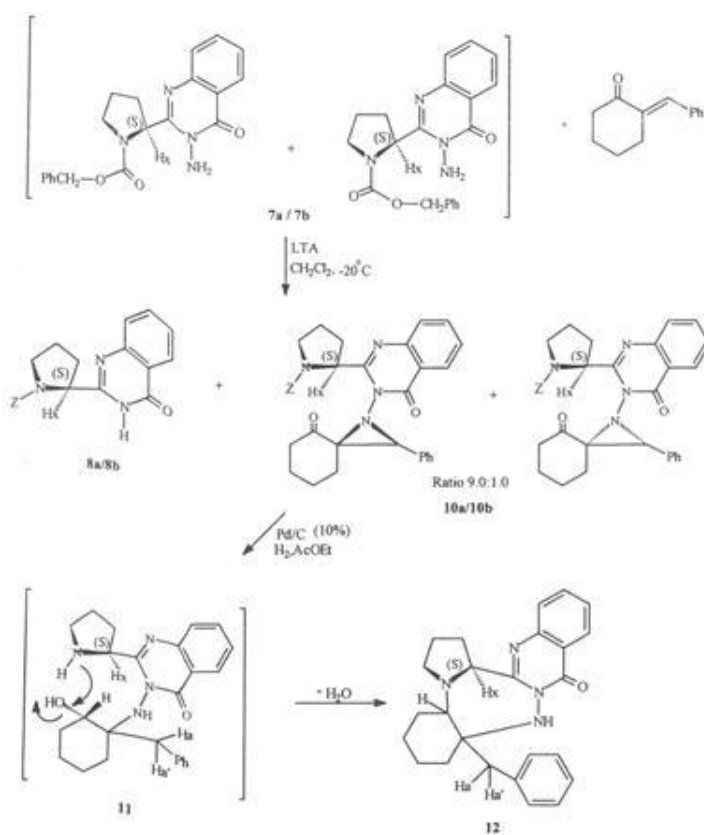
وتدل نتائج الـ DEPT على احتواء شبه القلوي 12 على مجموعتين CH ومجموعة CH₂ جديدة بالمقارنة مع طيف الـ NMR للدياستريومر 10a شكل 1 و 2 ولا زال البحث مستمرا للتحكم في ظروف الهدرجة لكي يتم التعرف أو عزل الكحول 11 للتأكد من البنية تكوين شبه القلوي 12 خلال الهدرجة ، وللتعرف على التشكيل الفراغي للذرات الكيرالية المستحدثة فيه، حيث يحتوي على ثلاثة مراكز كيرالية معروفة منها واحد فقط .

الخلاصة

يتضح أن لأشياء قلوبيات الكينازولين أهمية بيولوجية وطبية متعددة ، ويمكن استغلالها كموارد وطنية ، حيث ينمو في المنطقة الجنوبية بالمملكة العربية السعودية نبات *Peganum Harmala L.* وبحوي العديد من أشباه القلوبيات الهامة [11] التي يمكن استخدامها كمواد أولية في التشبيدات العضوية ، وفي المجالات التطبيقية. كما يمكن إنتاج شبه القلوي K في صورة تمارنية عالية S خلال وسط نمو الفطر في مزارع نسجة خاصة وفصله واستغلاله في العديد من التشبيدات العضوية ذات الانتقائية الفراغية العالية [13,11].

كذلك وُجد أن لشبه القلوي N-أمينوكينازولينون 7b/7a (وهو في صورة تشكيل S فقط) خاصية هامة في التحكم في المسار الفراغي لتفاعلات الأزرد حيث تم استخدامه لتحضير العديد من مركبات الأيزيرينين بمسار تحكيمي فراغي لإنتاج دياستريومرات منفردة ونقية [18,8,7] .

وأشياء قلوبيات الكينازولينون الجديدة المشيئة معمليا 4-9 و 12 تُعتبر مشتقات مرادفة لأشياء قلوبيات الكينازولينون (المفصولة من المملكة النباتية والكائنات الدقيقة [13,11] قد يكون لها تأثيرات بيولوجية طبية في المستقبل .



مخطط 5

تالية : جهاز الأشعة تحت
وجهاز الرنين النووي
1H Kratos concep
ستر .

حث من شركة الدريش

تم تشييدها بمعامل جامعة

1 : mp $119-120^\circ\text{C}$ [α]
 120°C , [α]_D -29.3 [7
1H,bs,OH),4.83(2H,bs
8CH),7.62(1H,dt, $J=1.4$

2 : $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ
OH) , 7.45 (1H, dt, J
1.4, 7Hz, 6-CH) , 8.18

3a/3b : mp $198-201^\circ\text{C}$
($M^+ + 1\text{H}$) 390, 1817 ,
276 (12) , 251 (12) ,
(100), 86 (35), 77 (23)

3a : mp $184-186^\circ\text{C}$; ^1H
4.28 (1H, s, CHPh in
7.8Hz, CHOH), 7.26-

3b : mp 202°C ; ^1H N
4.41 (1H, s CHPh in
7.26-7.75 (8H, m, Ar-

6a /6b : mb 149°C ;
383.1719. ^1H & ^{13}C N
of pyrrolidene ring) (2
4.21 & 5.0 (m, 1H of
7.75 (m, 8H, Ar-H),
169.3, 171.0, 171.7 fe

التجارب العملية

تم التأكد من قراءات جهاز قياس نقطة الانصهار ، كما تم استخدام الأجهزة التالية : جهاز الأشعة تحت الحمراء (KBr) Perkin - Elmer 298 spectrophotometer ، وجهاز الرنين النووي المغناطيسي DRX-400FT-NMR spectrometer ، وجهاز الكتلة 1H Kratos concept ، والمرتبطة بتقنية الكتلة الدقيقة (Accurate mass) الموجود بجامعة ليستر .

كما جرى تأمين المواد الكيميائية التي استخدمت كمواد أولية في هذا البحث من شركة للدريش للكيماويات .

النتائج الفيزيائية والتطبيقية لبعض أشباه القلويدات الجديدة (ما عدا K و I) التي تم تشييدها بمعامل جامعة الملك عبد العزيز على النحو التالي :

1 : mp 119-120°C [α]₂₀ -14.9(CHCl₃, 2.7) {Lit. [α]₂₀ -14.8(CHCl₃, 2.7)[7a]}; (Lit. mp 118-120°C, [α]₂₀ -29.3[7b]) and ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.52 (3H, d, J = 6.9Hz, CH₃), 5.15 (1H, bs, OH), 4.83 (2H, bs, NH₂), 7.31 (1H, dt, J = 1.7Hz, 7-CH), 7.53 (1H, dd, J = 1.4, 7Hz, 8CH), 7.62 (1H, dt, J = 1.4, 7Hz, 6-CH) and 8.16 (1H, dd, J = 1.7Hz, 5-CH).

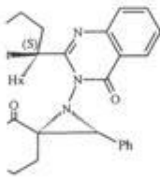
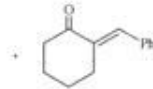
2 : ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.53 (3H, d, J = 6.7Hz, CH₃), 4.69 (1H, q, J = 6.7Hz, CH), 5.53 (1H, bs, OH), 7.45 (1H, dt, J = 1.7Hz, 7-CH), 7.64 (1H, dd, J = 14.7Hz, 8-CH), 7.74 (1H, dt, J = 1.4, 7Hz, 6-CH), 8.18 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 5-CH) and 11.28 (1H, bs, NH).

3a/3b : mp 198-201°C; yield 59%, Found (M⁺) 389.1740 C₂₃H₂₃N₃O₃, Calc. 389.1739; Found (M⁺ + 1H) 390.1817 C₂₃H₂₄N₃O₃, Calc. 390.1817; MS (EI) m/z (%): 289 (M⁺, 9), 312 (15), 276 (12), 251 (12), 216 (24), 200 (96), 185 (59), 173 (35), 143 (17), 129 (33), 105 (31), 91 (100), 86 (35), 77 (23), 69 (13).

3a : mp 184-186°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.38 (3H, d, J = 6.4Hz, CH₃), 1.03-2.97 (8H, m, 4CH₂), 4.28 (1H, s, CHPh in the aziridine ring), 4.65 (1H, d, J = 7.8Hz, OH), 4.69 (1H, pentete, J = 7.8Hz, CHOH), 7.26-7.75 (8H, m, Ar-H) and 8.23 (1H, d, J = 7.9 Hz, 5-CH).

3b : mp 202°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, d, J = 6.4Hz, CH₃), 1.03-2.97 (8H, m, 4CH₂), 4.41 (1H, s CHPh in the aziridine ring), 5.30 (1H, bs, OH), 5.34 (1H, q, J = 6.3Hz, CHOH), 7.26-7.75 (8H, m, Ar-H) and 8.21 (1H, d, J = 7.9 Hz, 5-CH).

6a /6b : mp 149°C; [α]₂₀ 133 (CHCl₃, 1.3); Found (M⁺ + 1H) 383.1719 C₂₀H₂₁N₄O₄, Calc. 383.1719. ¹H & ¹³C NMR (CDCl₃) δ 1.99 (m, 2H of pyrrolidene ring) (30.4, 31.5), 2.25 (m, 2H of pyrrolidene ring) (23.7, 24.3), 3.47-4.10 (m, 4H [2H of pyrrolidene ring + NH₂]) (47.0, 47.4), 4.21 & 5.0 (m, 1H of pyrrolidene ring) (62.3), 5.24 (m, 2H, OCH₂Ph) (66.9, 67.3), 7.05-7.54 & 7.75 (m, 8H, Ar-H), 8.59 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, Ar-H), 11.38 (d, 1H, J = 17.8 Hz, NH) and 169.3, 171.0, 171.7 for three carbonyl groups in the amide.



تشييد ميثيل 2-N-كربونيل (N-بنزيلوكسي كربونيل-2-يل) انثرانيلات 5

Synthesis of Methyl 2-[N-carbonyl(N-benzylloxycarbonyl-2-yl) 5

تم تحضير 5 بإضافة ثيونيل كلوريد (٠.٢ مول ، ٢٠ مل) بالتدريج مع التحريك إلى ممتارىء N (S) -بنزيلوكسي كربونيل حامض البيرولين (٠.٢ مول ، ٩.٨ جم) المذاب في إيثر جاف (١٠٠ مل) في حمام ثلجي ، ثم ترك التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات مع استمرار التحريك ، تلى ذلك تبخير الإيثر باستخدام المجفف الدور تحت ضغط منخفض للحصول على خام حامض الكلوريد المقابل والذي أضيف إليه إيثر جاف جداً (٢٠٠ مل) ، تلى ذلك إضافة ميثيل انثرانيلات (١ مول ، ١٥١ جم) بالتدريج مع التحريك ، وثناء ذلك لوحظ تكون راسب أبيض ، وبعد تمام الإضافة ترك خليط التفاعل لمدة ساعتين مع استمرار التحريك . بعد ذلك رشح الراسب الأبيض المتكون ويُجر الإيثر للحصول على المشتق 3d في صورة سائل لزج شفاف.

5 : Liquid, IR (KBr) ν : 3265 NH, 1703 broad peak for 3CO cm^{-1} ; $[\alpha]_{20} -93.5$ (CHCl₃, 1.2); Found (M⁺ + 1H) 383.1606 C₂₁H₃₂N₂O₅, Calc. 383.1607

تشييد 3-أمينو-2-N-بنزيلوكسي كربونيل بيروليدين-2-يل-4-(1H)-كينتازولينون 7a/7b

Synthesis of 3- amino -2-[N-benzylloxycarbonylpyrrolidine-2-yl]4(1H)-quinazolinone 7

تمت مفاعلة الأميد 5 (٠.٠٤ مول) مع هيدرازين هيدريت (٢٠ مل) في وجود الإيثانول (٤٠ مل) بالتسخين الارتدادي ، وتتبع سير التفاعل بواسطة تقنية الفصل اللوني بالطبقة الرقيقة (TLC) ، باستخدام خليط من البتر ولیم إيثر (٦٠/٤٠ م) وخلات الإيثيل بنسبة ٤:٦ (ح/ح) ، بعد انتهاء التفاعل بُرد الخليط وقلب في ماء بارد (٥٠ مل) ، ثم رشح الراسب المتكون ، وغسل بالماء البارد وجفف وعضلت له بلورة بالإيثانول.

7a/7b : m.p 120-122°C, R_f 0.52 (6:4 Pet. ether 40/60:EtOAc); $[\alpha]_{20} -33.7$ (CHCl₃, 2.9); Found (M⁺ + 1H) 365.1613 C₂₀H₂₁N₄O₃, Calc. 365.1614; Found C, 65.74; H, 5.78; N, 15.59 C₂₀H₂₀N₄O₃, Calc. C, 65.93; H, 5.53; N, 15.37.

نتائج التحليل الطيفية NMR ¹³C & ¹H لـ 7a/7b موضحة في جدول ١ وشكل ١ .

Synthesis of Alkal 9 (hydrogenation)

[4-(1H)-كينتازولينون
يوم Pd المخلوط بالفحم
إحلال غاز الهيدروجين
تحريك عند درجة حرارة
باستخدام خليط من
يح الحافز باستخدام مادة

9 : $[\alpha]_{20} -33.7$ (CF

61/17 ، وكذلك لجامعة
ن دعم معنوي وتسخير

تشييد شبه القلوي 3-أمينو-2- (بيروليدين-2-يل) 4-(1H) - كينازولينون 9
(تفاعل هدرجة).

Synthesis of Alkaloid 3- Amino-2- (pyrrolidine-2-yl) 4(1H)- quinazolinone 9 (hydrogenation).

تمت إذابة شبه القلوي 3-أمينو-2- [N-بنزيلوكسي كربونيل بيروليدين-2-يل] 4-(1H)-كينازولينون 9 (50 ملجم، 0.137 ممول) في خلاص الإيثانيل (10 مل)، ثم إضافة البلاديوم Pd المخلوط بالفحم 10% (5 ملجم) في دورق دائري سعة 250 مل، وتم إفراغ الهواء من الدورق وإجلال غاز الهيدروجين عن طريق تثبيت بالونة ممتلئة بغاز الهيدروجين الجاف. وُثِرَك الخليط مع التحريك عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، مع تتبع اكتمال تفاعل الهدرجة بواسطة تقنية TLC باستخدام خليط من البتروليوم إيثر (40/60) وخالص الإيثانيل بنسبة 4:6 (ح/ح). بعد ذلك تم ترشيح الحافز باستخدام مادة سيلانيت 251 (celite251) والحصول على خام ناتج الهدرجة وبلورته بالإيثانول.

9 : $[\alpha]_{20} -33.7(\text{CHCl}_3, 1.3)$

نتائج التحاليل الطيفية ^1H & ^{13}C NMR لـ 9 موضحة في جدول 1.

شكر وتقدير

نشكر مدينة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية لدعماها المالي للمشروع رقم 61/17، وكذلك لجامعة الملك عبد العزيز (قسم الكيمياء ومعهد البحوث والاستشارات) لما قدمته من دعم معنوي وسخير إمكاناتها الحديثة المتوفرة بالقسم والإدارة لتنفيذ المشروع.

تشييد ميثل 2-N-yl

5-yl

تم تحضير 5 بإض
- بنزيلوكسي كربونيل
حمام تلحي، ثم ترك
تبخير الإيثر باستخدام
والذي أضيف إليه إيا
بالترريح مع التحريك
لمدة ساعتين مع استمرار
المشتق 3d في صورة

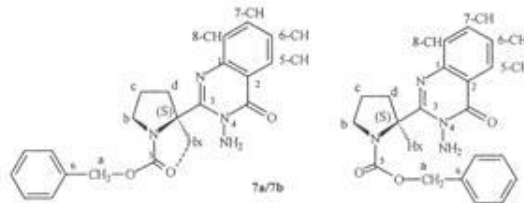
cm^{-1} ; $[\alpha]_{20} -93.5$
83.1607

تشييد 3-أمينو-2-yl
4(1H)-yl

تمت مفاعلة الأميا
بالتسخين الارتدادي
باستخدام خليط من لا
بُرد الخليط وقلب في
وُعُلِت له بلورة بالإيثر

Ac); $[\alpha]_{20} -33.7$
Calc. 365.1614;
.93; H, 5.53; N,

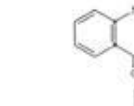
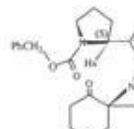
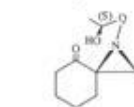
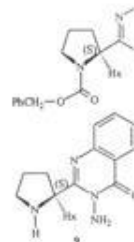
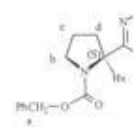
نتائج التحاليل الطيفية

جدول 1: نتائج التحليل الطيفي ^1H & ^{13}C NMR لأشباه قلوبات الكينازولينون 7-9

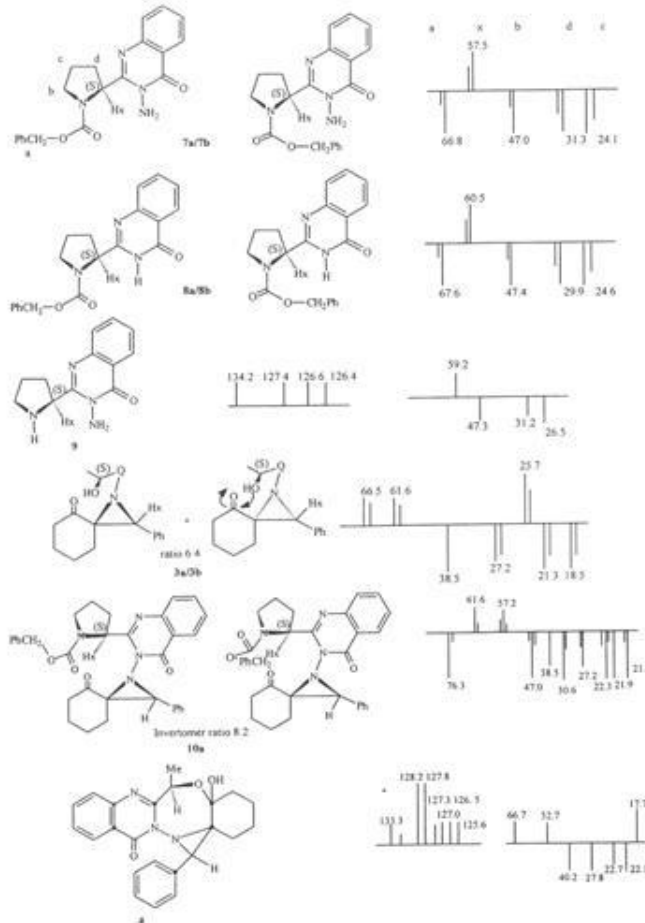
	7a	7b	8a	8b	9
A	5.12(s) (66.8)	4.85 ^d , 5.10 ^d (67.0)	5.10-5.29 (67.7)	5.10-5.29 (67.5)	
B	3.66, 3.82 (47.0)	3.82, 3.66 (47.3)	3.60-3.89 (47.4)	3.60-3.89 (47.6)	3.02, 3.26 (47.3)
C	1.84-2.47 (24.1)	1.84-2.47 (23.8)	1.90-2.58 (24.6)	1.90-2.5 (24.5)	1.85-1.97 (26.5)
D	1.84-2.47 (31.3)	1.84-2.47 (31.7)	1.90-2.58 (29.9)	1.90-2.58 (30.9)	1.93-2.40 (31.2)
X	5.56 ^a (57.5)	5.65 ^a (57.7)	5.00 (60.5)	4.90 (60.7)	4.72 (59.2)
NH ₂	5.25	4.60			5.12
NH			11.33	11.26	2.49
5-CH	8.20 (e)	8.23 (e)	8.26 (e)	8.26 (e)	8.23 ^f (126.4)
6-CH	b (e)	b (e)	b (e)	b (e)	7.74 ^g (134.2)
7-CH	b (e)	b (e)	b (e)	b (e)	7.46 ^h (126.6)
8-CH	b (34.2)	b (133.9)	b (e)	b (e)	7.65 ⁱ (127.4)
1	(146.7)	(146.9)	(148.9)	(148.8)	(146.4)
2	(120.1)	(120.3)	(121.1)	(121.5)	(120.1)
3	(157.6)	(156.6)	(156.9)	(156.7)	(157.7)
4	(161.8)	(161.4)	(163.1)	(162.9)	(161.6)
5	(154.4)	(155.1)	(154.9)	(155.7)	
6	(136.3)	(136.9)	(136.0)	(136.2)	
Ph	b (e)	b (e)	b (e)	b (e)	

^1H & ^{13}C NMR (CDCl₃) in 400MHz; a: (1Hx, dd, J=3.7, 7.9Hz); b: (6.93-7.48(8H, m, Ph-H & Quinazolinone protons); c: Phenyl carbons signals overlapped with the quinazolinone carbons; d: 4.85(1H, d, J=12.4Hz, HCH), 5.10(1H, d, J=12.4Hz, HCH); e: (1Hx, dd, J=2.8, 7.8Hz); f: (d, J= 1.2, 6.9Hz, 5-H); g: (dt, J=1.5, 7.0Hz, 6-H); h: (dt, J= 1.2, 6.9Hz, 7-H) and i: (d, J=7.0Hz, 8-H).

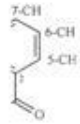
معمليا



شكل ١ : يوضح قيم الـ DEPT لبعض أشباه القلويدات المشيدة معمليا

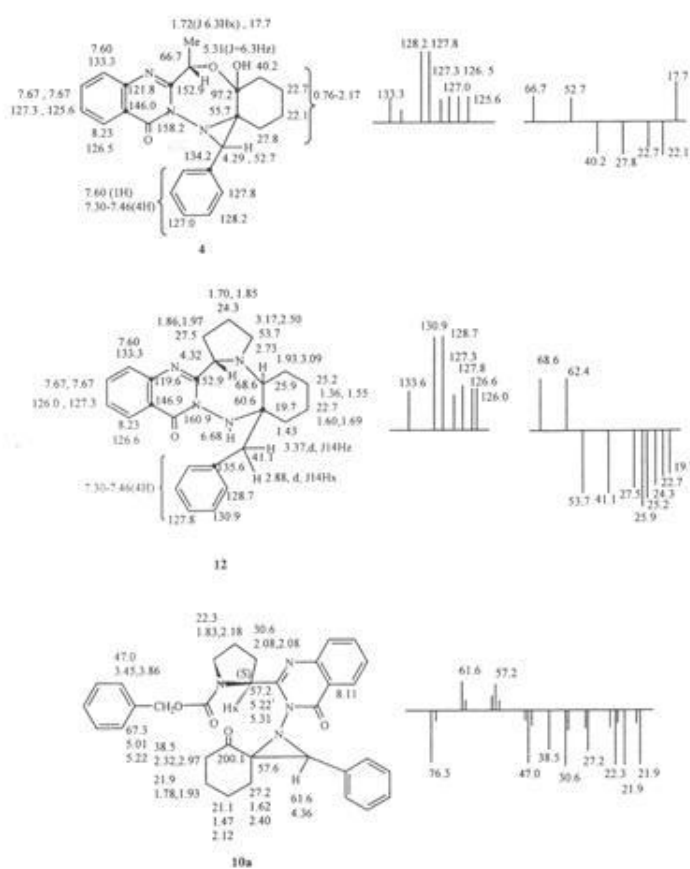


جدول ١ : نتائج التحليل



3b	9
5.29	
3.89	3.02, 3.26 (47.3)
1.5	1.85-1.97 (26.5)
1.58	1.93-2.40 (31.2)
60.7	4.72 (59.2)
	5.12
	2.49
e)	8.23 ^f (126.4)
	7.74 ^g (134.2)
	7.46 ^h (126.6)
	7.65 ⁱ (127.4)
j)	(146.4)
k)	(120.1)
l)	(157.7)
m)	(161.6)

8(SH, m, Ph-
h the quiazolin-one
(1Hx,
(dt, J= 1.2, 6.9Hz, 7-

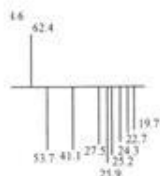


شكل 2: بوضوح قيم ^1H و ^{13}C NMR لأنشياء فلويدات 4 و 10a و 12 استناداً لنتائج ^1H - ^{13}C NMR 400MHz و ^1H - ^1H 2D NMR التي تم إجراؤها على جهاز

- [1] Cordell G. A., publication 19;
- [2] Sathiyamoorth GolanGoldhirs
- [3] Venkatesh S., l -logy ,67(2),2
- [4] Thappa R. K., 42(5), 1485 (1'
- [5] Bergman G., B
- [6] Bergman J., J c
- [7] (a)Atkinson R. Chem. Commu Tetrahedron., 4
- [8] Albar A.H., un
- [9] Anderson S. J., Microbiology,
- [10] Niederer D., T;
- [11] D'yakonov, A. pp. 297-351, 1'
- [12] Albar, H. A., l
- [13] Shakirov, R, T; Sultankhodzha Salimov, B.T.,
- [14] Atkinson R.S., 29(1998).
- [15] Albar H. A., J,
- [16] Albar H. A., F;
- [17] Atkinson R.S.,
- [18] Albar H. A., JS

المراجع

- [1] Cordell G. A., "Introduction to Alkaloids", A Biogenetic Approach, Wiley- Interscience publication 1981, p. 253-264.
- [2] Sathiyamoorthy P., Lugasiyevgi H., Schlesinger P., Kedar I., Gopas J., Pollask Y., GolanGoldhirsh A., Pharmaceutical Biology, 37(3), 188(1999).
- [3] Venkatesh S., Reddy Y.S.R., Suresh B., Reddy B. M., Ramesh M., J. of Ethnopharmacology ,67(2),229 (1999).
- [4] Thappa R. K., Agarwal S. G., Dhar K. L., Gupt V. K., Goswami K. N., Phytochemistry, 42(5), 1485 (1996).
- [5] Bergman G., Brynolf A., Tetrahedron, 46 (4), 1295 (1990).
- [6] Bergman J., J of Chem. Research- S, 224 (1997).
- [7] (a)Atkinson R. S., Ayscough A. P., Gattrell W. T., Raynham T. M., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1935 (1996) ; (b) Atkinson R. S., Brian J. K. and Williams J., Tetrahedron., 48, 7713(1992).
- [8] Albar A.H., unpublished results.
- [9] Anderson S. J., Antonie Van Leeuwenhoek International J. of General and Molecular Microbiology, 68(2), 165(1995).
- [10] Niederer D., Tamm C., Zurcher W., Tetrahedron Letters, 33 (28),3997 (1992).
- [11] D'yakov, A. L. and Telezhenetskaya, M. V., Khimiya Prirodnikh Soedinenii, No. 3, pp. 297-351, 1997. [Chem. Of Natural Compounds, 33(3), p.229 (1997)].
- [12] Albar, H. A., Unpublish results.
- [13] Shakirov, R, Telezhenetskaya, M.V., Bessonova, I.A., Aripova, S.F., Israilov, I.A., Sultankhodzhaev, M.N., Vinogradova, V.I., Akhmedzhanova, V.I., Tulyaganov,T.S., Salimov, B.T., Telnov, V.A., Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 1996, No.3, pp.410- 512.
- [14] Atkinson R.S., Barker E., Meades C. K., Albar H. A., J. Chem. Soc., Comm. Chem., 29(1998).
- [15] Albar H. A., J.of King Abgulaziz University Science College, 11, 78-89(1999).
- [16] Albar H. A., Fswett J., Russell D. R., Heteocycles, 45 (7), 1289, (1997).
- [17] Atkinson R.S., J. Chem. Soc., unpublish results (2000).
- [18] Albar H. A., JSCS, Accepted paper (2001).



شكل 2 : يوضح قيم
& H-H 2D NMR