

**Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education  
And Science Research  
Al-Qadisiya University  
College of Science / department of Chemistry**



**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, FLUORESCENCE  
PROPERTIES, ANTI-HIV ACTIVITY AND MOLECULAR  
MODELING STUDY OF SOME NEW PREGENOLONE  
DERIVATIVES**

**A Thesis**

**Submitted to the Council of the College of Science**

**University of Qadisiya in Partial Fulfillment of the Requirements for  
the M.Sc. Degree in Organic Chemistry**

**By**

**Rawaa Allawi Kadhim Alquraishy**

**B.Sc. chemistry**

**2006 - 2007**

**Supervised by**

**Prof. Dr. Najim A. Al-Masoudi**

**Prof. Dr. Nabeel A. Aded-Reda**

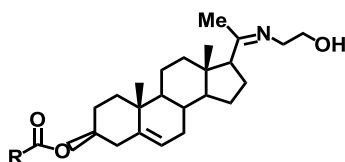
## (( الخلاصة ))

تمثل 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. وتقسم الرسالة الحالية على ثلاثة فصول .

يمثل الفصل الأول مقدمة عامة حول هياكل بعض الستيرويدات ، ومسارات تخليق الستيرويدات الادرينالية وكذلك أهميتها الدوائية في الطب، بشكل عام. ويركز هذا الجزء أساسا أيضا على البركنينولون كستيرويد فعال ومهم، ويبحث التعديل الهيكلي في مجموعات الهيدروكسيل والكيتون في C-3 و C-5 واستخداماتها كعوامل مضادة للأورام ، كما بحث تفاعلات متسونوبو وسوزوكي وتكاثف الألدول وكذلك تشكيل الجالكون وتطبيقها على الستيرويدات .

اهتم الفصل الثاني بالعمل التجريبي والتي تضمنت منهجيات تخليق مختلفة.

أما الفصل الثالث فهو الجزء الرئيسي ، وقد وضح تخليق مشتقات ٣- الفا بركنينولون إستر جديدة في موقع C-3 من خلال تفاعل متسونوبو مستخدمين مشتقات الحوامض الكربوكسيلية ، مثل : رودامين بي و اندوميثاسين و نابروكسين و حامض البروتوكاتشويك (protocatechuic acid) و حامض الفانيليك (vanillic acid) و حامض الكوماريك (coumaric acid)، والذي أظهر إنقلاباً في التوزيع الفراغي في مجموعة استر عند موقع C<sub>3</sub>.

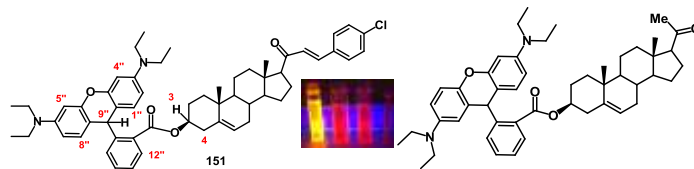


وبالإضافة إلى ذلك، فقد وضح تخليق ١٧- (٤- كلورو- جالكونيل) بركنين ٣-بيتا - ول ، والذي عومل بعد ذلك مع مختلف حوامض البورونيك المعوضة مثل : (٤،٢- ثنائي فلورو ، ٥-كاربوكسي- ٣- نايترو ، ٤- فلورو ، ٤- ثايو مثيل ، ٤- هايدروكسي ، ٤،٢- ثنائي ميثوكسي ، ٤- ثلاثي مثل سليل ، ٢- ثلاثي فلورو مثيل ، ٣-سيانو ، ٤- ايثوكسي ) فنيل حامض البورونيك ، تحت ظروف تفاعلات إزدواج سوزوكي مستخدمين رباعي (ثلاثي فنيل الفوسفين ) البلاديوم Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> كعامل محفز للتفاعل و إستخدام كربونات الصوديوم كقاعدة ، لينتج

{(E)-3-(substituted-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3β-hydroxy-pregnen-17-yl)-prop-2-en-1-one. }

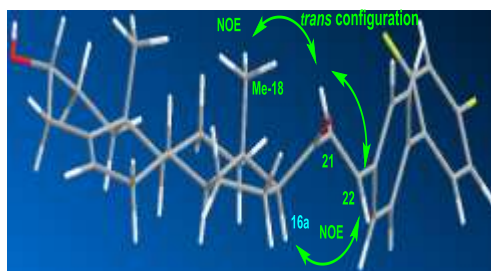
المركب 17-acetyl-5-pregnen-3β-yl)-2-(2,6-bis(diethylamino)-9H-xanthen-9-yl)benzoate وكذلك المركب 17-((E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl)-5-pregnen-yl)benzoate }

{ 3β-yl)-2-(2,6-bis(diethylamino)-9H-xanthen-9-yl)benzoate } , تم تخليقهما بتفاعلات الإزدواج مستخدمين عامل الإزدواج DCC الذي يساعد على تكون الإسترات مع المحافظة على التوجيه الفراغي لها، وتهدف الرسالة لدراسة خصائص الفلوريسنز لهذه الإسترات.

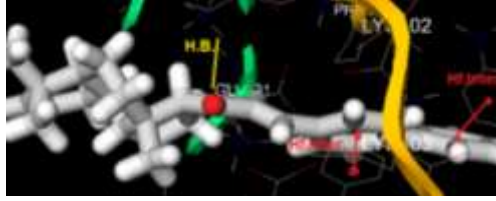
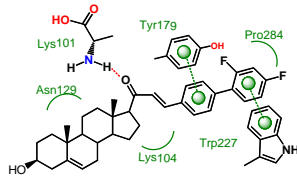


وعلاوة على ذلك، أجريت عملية tritylation على البريكنينولون لحماية الكحول في C-3 خلال التعديل الهيكلي لمجموعة الكيتو في C-20 تحت وسط قاعدي معتدل. تم تعيين الهياكل والصيغ البنائية لجميع المركبات المحضرة من خلال أطياف الرنين النووي المغناطيسي لكل من  $^1\text{H}$  ،  $^{13}\text{C}$  ، و الرنين النووي المغناطيسي ثنائي البعد (2 D NMR) (HSQC, HMBC, COSY, NOESY)

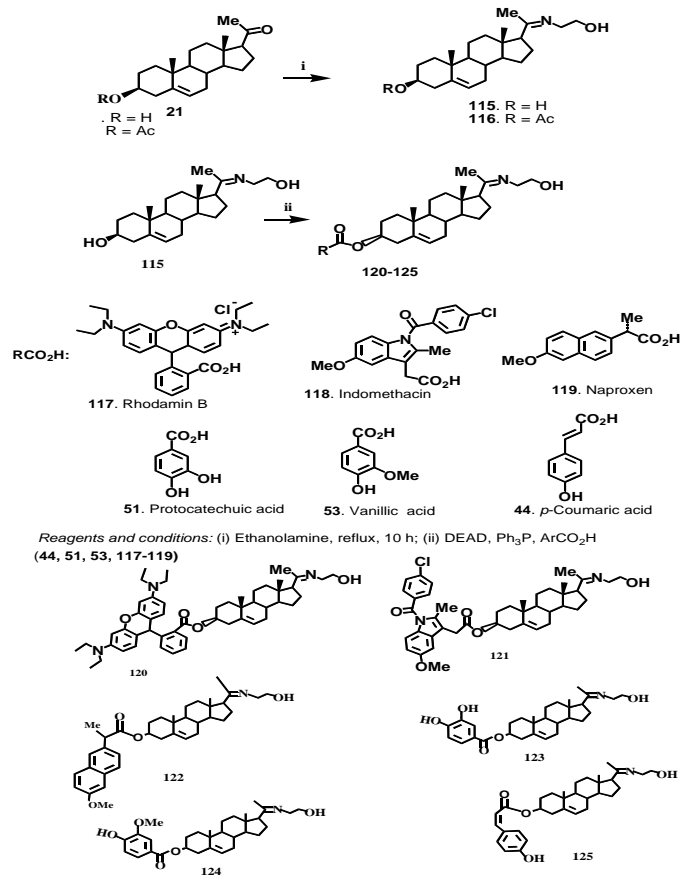
وكذلك الحسابات النظرية لطاقات HOMO و LUMO لأيزومرات سز وترانس لمركبات اريل – (جالكونيل بركنينولون) لمقارنتها مع بيانات NMR، والتي أظهرت أن ايزومر ترانس مفضل أكثر.

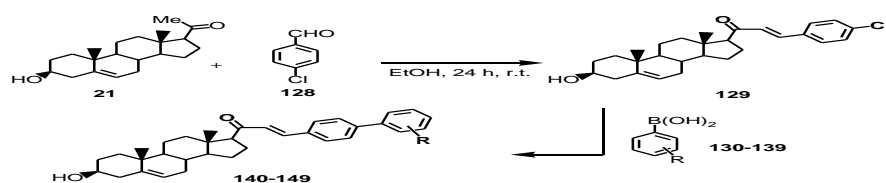
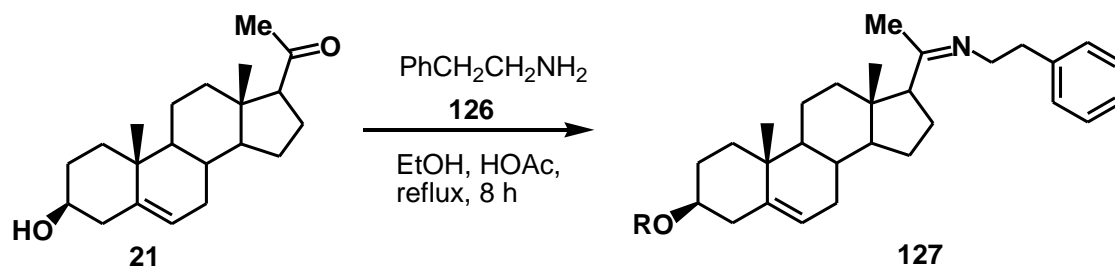


وعلاوة على ذلك، أظهرت دراسة خصائص الفلوريسنز لإسترات rhodainyl pregnanolone أن أحد المركبين أعطى عدداً كميّاً ( $\Phi_F$ ) عالياً بالمقارنة مع Rhodamin B نفسه. درست الفعالية المضادة لفايروس نقص المناعة HIV لمشتقات اريل (جالكونيل بركنينولون) ووجد أن أحد هذه المشتقات والمعوض بثنائي فلورو، يمتلك خاصية ملحوظة ضد HIV-1 و 2 ، لذلك، درست النمذجة التركيبية الجزيئية لهذه المركبات وأظهرت أن الحلقة الأروماتية للجالكون ترتبط بالتداخل الكاره للأنزيم والمسمى (Hydrofobic interaction) ، كما أظهرت الدراسة وجود أصرة هيدروجينية بين أوكسجين الكربونيل في C<sub>20</sub> مع مجموعة الأمين للحامض الأميني من بقايا الأنزيم الناسخ العكسي من فيروس نقص المناعة البشرية.



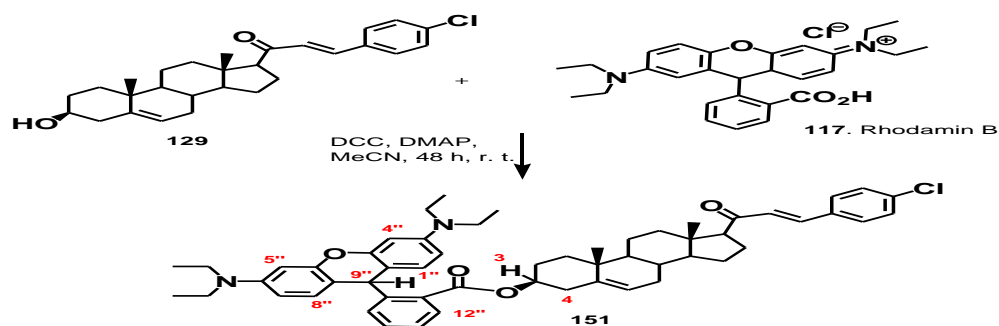
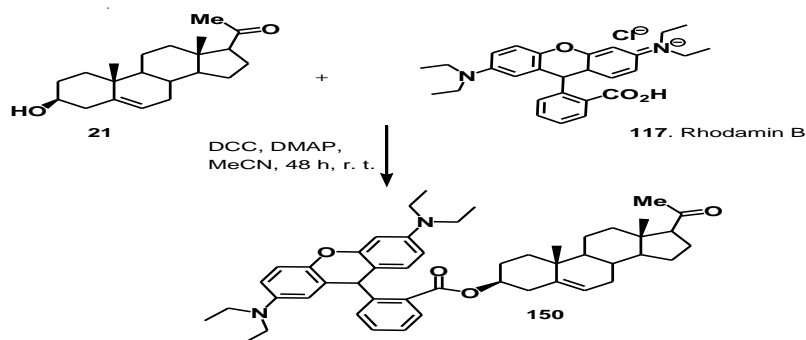
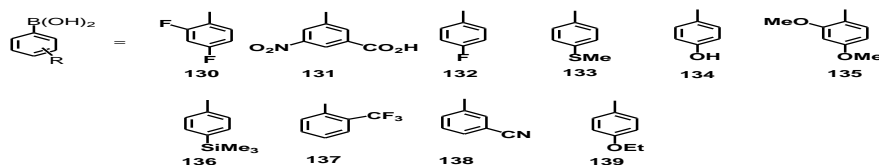
ملخص تحضير المشتقات موضع في المخططات التالية :

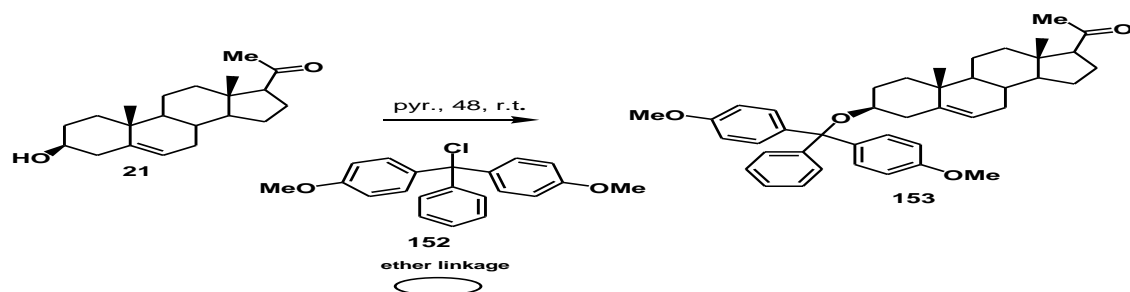




Compd.	R	R	Compd.
<b>130, 140</b>	2,4-F <sub>2</sub>	2,4-OMe <sub>2</sub>	<b>135, 145</b>
<b>131, 141</b>	3-NO <sub>2</sub> ,5-CO <sub>2</sub> H	4-SiMe <sub>3</sub>	<b>136, 146</b>
<b>132, 142</b>	4-F	2-CF <sub>3</sub>	<b>137, 147</b>
<b>133, 143</b>	4-SMe	3-CN	<b>138, 148</b>
<b>134, 144</b>	4-OH	4-OEt	<b>139, 149</b>

Reagents and conditions: (i) 2 N aq. NaOH, 24 h, r.t.; (ii) Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1-PrOH, reflux, 12-14 h.





# الفصل الأول

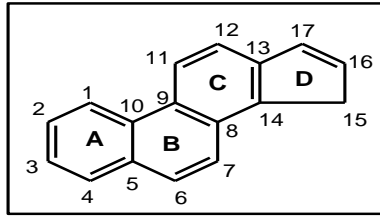
## المقدمة

# INTRODUCTION

## ١- المقدمة : Introduction

### ١.١- الستيرويدات : Steroides

الستيرويدات جزيئات دهنية تمتلك هيكلًا حلقياً من أربع حلقات (هيكل السايكلوبينتانوفينانثرين) (1) فيمتلك ثلاث حلقات سداسية وحلقة خماسية يرمز لها ب (A, B, C, D) [1].



#### الشكل (١) هيكل جزيئة السايكلوبينتانوفينانثرين (1) .

ويمتلك البناء العام لجزيئة الستيرويد مجموعة مثيل مرتبطة بذرة كاربون  $C_{10}$  ومجموعة مثيل مرتبطة بذرة كربون  $C_{13}$  [2] .

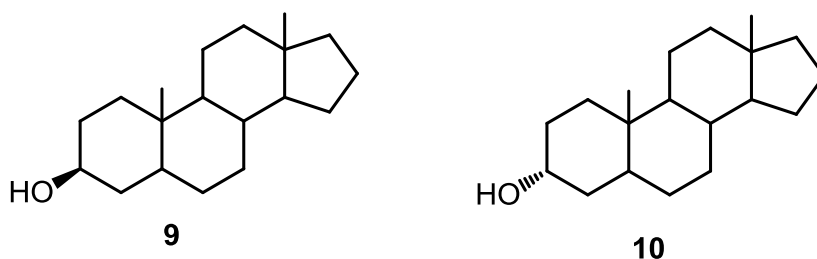
تتواجد الستيرويدات في النبات و الحيوان وفي الخميرة . ويمكن أن تتواجد بشكل حر أو بشكل متحد مع الكربوهيدرات [3]. يندرج ضمن تصنيف الستيرويد كل من : الكوليستيرول (2) و حوامض بايل (3) (bile acid or cholic acid) و فيتامين D (4) و الهرمونات الجنسية التي تصنف بدورها إلى اندروجينات (5) (هورمونات ذكرية), إستروجينات (6) (هورمونات انثوية), والجستوجينات (البروجستوجينات) (7) [4, 5] (الشكل ٢).

تستخدم الستيرويدات المصنعة كعقاقير علاجية بديلة عن الهرمونات المتولدة في الجسم وتستخدم كمثبطات لبعض حالات مرض السرطان [5] . ويعد الكوليستيرول وحدة البناء الأساس لجميع الهرمونات الستيرويدية فقد وجد بأن الكوليستيرول يتحول من البناء ذي السبع والعشرين ذرة كربون ( $C_{27}$ ) إلى البناء ذي سبع عشرة ذرة كربون ( $C_{17}$ ) عندما يزاح ست ذرات كربون من

السلسلة الطرفية في جزيئة الكوليستيرول [6] , فيعد تحول الكوليستيرول إلى البركنينولون هو الخطوة الأولى في كل خطوات مسار تخليق الستيرويدات وهذا التفاعل يحدث في المايتوكونديريا ويحفز بأنزيم سايتوكروم [6,7] P450 بما أن جميع الستيرويدات مثلاً حامض بايل (3) مشتقة من

تفرز الهرمونات الجنسية التي تعد أحد أهم أشكال الستيرويدات من قشرة الغدة الكظرية (حيث تكون الغدة الكظرية مسؤولة عن إفراز الأدرينالين , أما قشرتها فهي التي تفرز الهرمونات الستيرويدية ) حيث يوضح المخطط رقم (١) مسار تخليق الستيرويدات الادرينالية .

فيما يتعلق الأمر بالكيمياء الفراغية لهذه المركبات فإنه عندما تقع مجموعة معوضة فوق مستوى جزيئة الستيرويد فيعطى الرمز ( $\beta$ ) قبل اسم المجموعة المعوضة أما إذا كانت المجموعة المعوضة تحت مستوى الجزيئة فيسبق الاسم رمز ( $\alpha$ ) , فمثلا في حالة امتلاك الستيرويد مجموعة هيدروكسيل فوق مستوى الحلقات الأربع للستيرويد على ذرة كربون  $C_3$  فتكتب التسمية ( $3\beta$ -hydroxysteroid) (9) , أما إذا كانت مجموعة الهيدروكسيل تحت مستوى الجزيئة فتكتب التسمية ( $3\alpha$ -hydroxysteroid) (10) [4], (الشكل ٣).



الشكل (٣) يوضح الكيمياء الفراغية للموقع  $C_3$  في جزيئة الستيرويد

## ٢.١ - الخصائص الدوائية للستيرويدات

***The pharmacological effect of the steroids:***



أثبتت البحوث والدراسات بأن الستيرويدات تمتلك طيفاً من الفعاليات البيولوجية سمحت باستخدام الستيرويدات ومشتقاتها كعلاجات لبعض الحالات المرضية فتستخدم في الأدوية الخافضة لضغط الدم وكمضادات للأورام السرطانية وموانع حمل هورمونية , ونذكر على سبيل المثال بعضاً من هذه الستيرويدات ومشتقاتها (الشكل ٤), فمثلاً يستخدم (Allylestrenol) (11) في علاج حالات الإجهاض والولادة المبكرة [8] , ويستخدم (Algestone) (12) كدواء مانع للحمل [9] , كما يستخدم (Alfaxolone/alfadolone) (13) كعامل مخدر [10] . أما عقار (Alfatradiol) (14) فقد تم استعماله في علاج الصلع الوراثي عند الرجال والنساء [11]. يمتاز (Betamethasone) (15) بفعاليته المضادة للالتهابات [12] كما يدخل (Estradiol) (16) في تحضير حبوب منع الحمل [13] , ويستخدم (Estradiol acetate) (17) في علاج ومنع أعراض انقطاع الطمث وهشاشة العظام في النساء بعد سن الياس [14] .

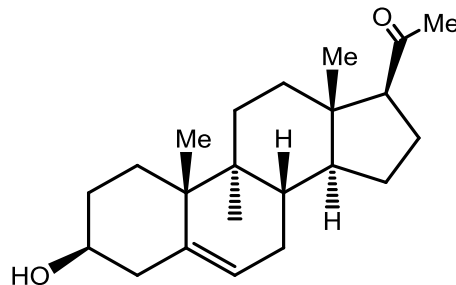
أظهرت بعض الدراسات التي أجريت على فئران مسنة أن ١٧-هيدروكسي بركنينولون له القدرة على أن يعزز الاحتفاظ بالذاكرة لدى هذه الفئران والذي يمكن الاعتماد عليه في علاج ضعف الذاكرة لدى البشر عند الشيخوخة وهذا ما وجدته الباحثة Yau في نتائجها عن دور ١٧-هيدروكسي بركنينولون في تحسن الذاكرة لدى الفئران [15].

وجد في بعض البحوث التي أجريت على الفئران أن ارتباط البركنينولون مع بعض المركبات المستخدمة كعلاج كيميائي للأورام يحسن من فعاليتها ويقلل من انتشار الورم كما يقلل من التأثيرات السمية التي تنتج عن العلاج الكيميائي نفسه فعند استخدام مركبات التيتانيوم مثلاً في الحد من انتشار سرطان الثدي في الفئران تم دراسة فعالية مركب Titanocene dichloride ( $Cp_2TiCl_2$ ) لوحده (18) ثم درست فعاليته بوجود مركب (Ti-preg) (19) , فوجد أن الكولاجين المترسب في الكبد (والذي يعد أحد علامات تليف الكبد وكناتج عن العلاج الكيميائي) قد انخفضت نسبته بعد استخدام البركنينولون أثناء العلاج من دون أن يقلل من فعالية العلاج نفسه [16] .

يستخدم (Digitoxine) (20) وهو هورمون يستخرج من نبات foxglove كعلاج لعجز القلب  
(Congestive heart failure) [17].

### ٣.١ - البركنينولون: Pregnenolone

البركنينولون (21) هورمون ستيرويدي ويعد المولد لجميع الهرمونات الستيرويدية : البروجستينات , منيرالكورتيكويدز , كلوكوكورتيكويدز , الاندروجينات , الاستروجينات . وهو جزيئة عضوية غير ذائبة في الماء تمتلك نفس هيكل الستيرويدات , فتمتلك أربع حلقات ملتحمة , ثلاث حلقات سداسية وحلقة خماسية , ويمتلك البركنينولون مجموعة كاربونيل كيتونية ومجموعة هيدروكسيل وأصرة مزدوجة عند C<sub>5</sub> , وعندما يوجد البركنينولون بشكل استر أو بشكل كبريتات البركنينولون فيكون ذائب في الماء [18] . بينت الدراسات أن البركنينولون (21) ينتج من عملية فصل السلسلة الجانبية في جزيئة الكوليستيرول (2) بواسطة انزيم سايتو كروم P-450 ( Cytochrome P-450 ) في المايكوكونديريا [19] حسب المعادلة :



الشكل (٧) جزيئة البركنينولون (21)

يحدث التكوين الابتدائي للبركنينولون من الكوليستيرول في خلايا قشرة الغدة الكظرية (adrenocortical) أكثر من حدوثه في نسيج الغدد التناسلية (gonads tissue) بسبب تواجد

الانزيمات المطلوبة لتكوين  $C_{21}$  (Corticosteroid) في قشرة الغدة الكظرية ولاتتواجد في خلايا الغدد التناسلية , الخطوة الأولى في تخليق ستيرويدات القشرة الكظرية ومنها البركنينولون هي النقل من فضاء ما بين غلافي المايتوكوندريا إلى الغلاف الداخلي لها حيث يوجد انزيم سايتوكروم P450 الذي يحفز تفاعل فصل السلسلة الجانبية للكوليستيرول والمكونة من ست ذرات كربون لتكوين البركنينولون , ويعد البركنينولون مصدر للهورمونات الجنسية الذكرية والأنثوية , ومصيره في القشرة الكظرية يحدد من خلال إنزيمين هما :

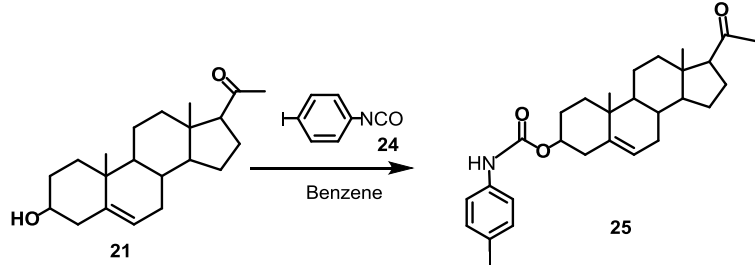
1 - 3- $\beta$ -Hydroxy steroid dehydrogenase (3- $\beta$ -HSD)

2 - Cytochrome P450 CYP17

فعند المستويات المرتفعة من (3 $\beta$ -HSD) ونقصان (Cytochrom P450 CYP17) يتحول البركنينولون إلى بروجستيرون , وعند نقصان مستويات (3-  $\beta$ -HSD) وازدياد تركيز (Cytochrome P450 CYP17) يتحول البركنينولون إلى DHEA (Dehydroepiandrosterone) [6].

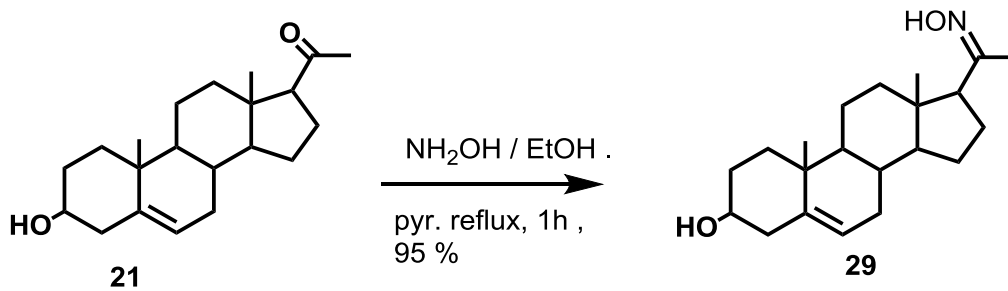
يمكن الاستفادة من هذا الهرمون في تصنيع العقاقير والأدوية فقد حضرت مشتقات مختلفة للبركنينولون بمختلف التفاعلات الكيميائية ووجد أن لها فعالية مضادة لأنواع من السرطان [20]. في عام ١٩٨٨ تمكن Van Dort ومجموعته [21] من تحضير مشتق (pregnenolone -2,6- dimethyl- 3-idobenzoate), (23) من مفاعلة البركنينولون (21) مع مشتق البنزوايل كلوريد (22)

كما حضر الباحث نفسه مشتق (25) (*N*-(4-Iodophenyl)pregnenolone-3-carbamate) من مفاعلة البركنينولون (21) مع مركب بارا إيودو فنيل آزوسايانيد (24) (المخطط ٣).



**المخطط (٣) تحضير (25) N-(4-Iodophenyl)pregnenolone-3-carbamate**  
 في عام ٢٠٠٨ تمكن Valverde ومجموعته [22] من تحضير مشتق (pregnenolone hemisuccinate) (26) من خلال أسترة البركنينولون بواسطة (succinic anhydride) كخطوة أولى وثم تم مفاعلة المشتق (26) مع المركب (27)  
 { (4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl }-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-thiazolium chloride} Vitamine B1  
 كما في (28) كما في (المخطط ٤).

كما تمكن Kim و Ma [23] في عام ٢٠٠٩ من تحضير مشتق (3-β-hydroxy-20-hydroxyiminopregnenolone) (29) من مفاعلة البركنينولون (21) مع الهيدروكسيل أمين (المخطط ٥).

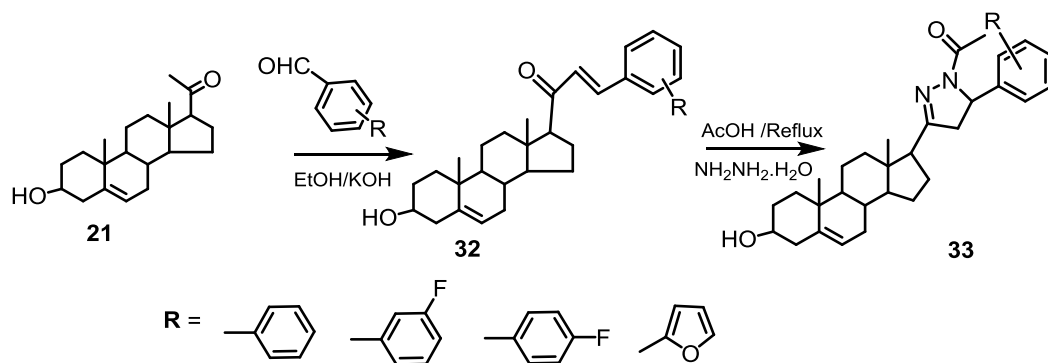


**المخطط (٥) تحضير مشتق اكزيم البركنينولون (29)**

كما قام الباحث نفسه بمفاعلة البركنينولون مع حامض الخليك اللامائي acetic anhydride لتكوين المشتق (30) (3β-acetoxy-5-pregnen-20-one) (30) ومن ثم مفاعلة المشتق الأخير مع

الهيدروكسيل أمين لتكوين (31) (3- $\beta$ -acetoxy-20-hydroxyimino-5-pregnen-20-one) (المخطط ٦).

وفي عام ٢٠١٠ تمكن Banday ومجموعته [24] من تحضير مشتقات (D-ring substituted pyrazolines) (33) للبركنينولن والذي يعمل كمضاد للأورام السرطانية. استخدم الباحثون هنا تفاعل تكاثف الدول (aldol condensation) وذلك من خلال تفاعل البركنينولن (21) مع معوضات من البنزالديهيد ليغطي مشتقات الجالكون (substituted chalconyl pregnenolones) (32). بعدها تم مفاعلة الأخير مع الهيدرازين ليغطي مشتقات البايرازول (33) كما في المخطط ٧).



المخطط (٧) تحضير D-ring substituted steroidal pyrazolines

أثبتت دراسة الفعالية البيولوجية لهذه المشتقات بأنها ذات فعالية مضادة لكل من سرطان القولون (HT-29 cancer cell lines, HCT-15 cancer cell lines, 502713 cancer cell lines) بالإضافة إلى فعاليتها كمضادات لسرطان الرئة -A (HOP-62) cancer cell lines { 545cancer cell lines } , وكذلك فعاليتها ضد سرطان الثدي ( MCF-7cancer cell lines ) وكمضادات لسرطان الكبد (SF-295 cancer cell lines) , وقد وجد أن فعالية المركب البيولوجية تختلف باختلاف المجموعة المعوضة R .

قام الباحث نفسه مع مجموعته في السنة نفسها أيضا [25] بتحضير مشتق 1,2,3-triazolyl-20- (36) keto pregnanes وذلك من خلال تفاعل البركنينولن (21) مع بروميد النحاس ليغطي

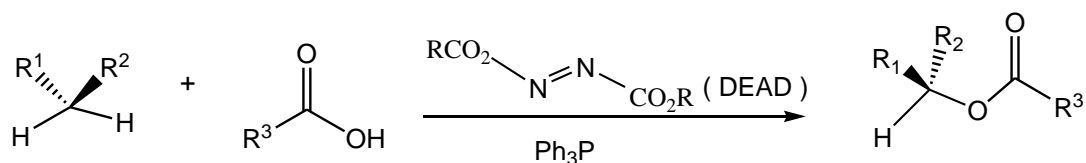
مشتق البروميد (34) والذي أعطى بدوره مشتقات الترايازولات (36) عند معاملته مع معوضات المركب الاستليني (ethynyloxy)benzene (35) بوجود أزيد الصوديوم كما في المخطط . أثبتت هذه المشتقات فعالية مضادة لسبعة أنواع من الأورام السرطانية.

بالإضافة إلى ذلك فقد قام Banday مع مجموعته في سنة ٢٠١١ [26] بتحضير مشتقات 17-chalconyl-pregnenolone كمضاد للمايكروبات وكذلك مشتقات isoxazolines و oxazolines لمركبات خلات البركنينولون و خلات dehydroepiandrosterone [27] . وفي هذا السياق قام Maurya ومجموعته [28] بتحضير مشتقات جالكونية جديدة (39) لمركب 16-dehydropregnenolone (37) وذلك من خلال تفاعله مع بارا آيزوبروبيل بنزالديهيد (38) باعتماد تفاعل تكاثف الألدول كما في المخطط (٩) .

و في الوقت نفسه قامت المجموعة نفسها بتحضير مشتقات أمينية لخلات البروكنينولون الاوليفيني 16- amino derivatives of dehydropregnenolone (41) من خلال معاملة الاوليفين الستيريويدي (40) مع مركبات أمينية مختلفة في الايثانول (المخطط ١٠) ووجد ان للمركبات الناتجة

#### ٤.١ – تفاعل متسونوبو : Mitsunobu reaction

في عام ١٩٦٧ تمكن العالمان Mitsunobu و Yamada [29-31] من تحضير استر مشتق من حامض كاربوكسيلي من خلال مفاعلة هذا الحامض الكاربوكسيلي مع كحول ثانوي بوجود الثلاثي فنييل فوسفين  $PPh_3$  و (DEAD) Diethylhydrazodicarboxylate كعوامل مساعدة في التفاعل كما في المخطط (١١) .



$R_1, R_2, R_3 = \text{Alkyl group}$

### المخطط ( ١١ ) المعادلة العامة لتفاعل متسونوبو

يسلك الثلاثي فنيل فوسفين كعامل مختزل أما الثنائي الكيل أزو ثنائي كاروكسيليت فيسلك كعامل مؤكسد في هذا التفاعل , فيتأكسد الثلاثي فنيل فوسفين إلى أوكسيد الثلاثي فنيل فوسفين , ويختزل الأزوثنائي كاروكسيليت إلى الهيدرازين [32, 33] ميكانيكية هذا التفاعل تتضمن إضافة ثلاثي فنيل فوسفين إلى الثنائي الكيل أزو كاروكسيليت (DEAD) بوجود الحامض (يفضل ان يكون  $PK_a < 12$  لوسط التفاعل) لتكوين (adduct) والذي يتفاعل بدوره مع الكحول (نيوكليوفيل) وينتج الكوكسي ثلاثي فنيل فوسفونيوم  $[RO-PPh_3]^+$  , ثم يتفاعل النيوكليوفيل مع الالكتروفيل و حسب

الميكانيكية التالية

(المخطط ١٢) :

تستخدم في تفاعل متسونوبو نيوكليوفيلات أوكسجينية مثل الحوامض الكربوكسيلية والفينولات , و كذلك نيوكليوفيلات نايتروجينية مثل الاميدات ومركبات الهتروسايلكل المحتوية على النايتروجين , ونيوكليوفيلات كبريتية مثل مركبات الثايوامايد والثايول , المذيبات المستخدمة فيه هي THF , toluene , dioxane , Et<sub>2</sub>O , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> , DMF , CHCl<sub>3</sub> [34].

قام Walker و مجموعته [35] بمفاعلة الستيرويد الكحولي (42) مع ثلاثي فلورو حامض الخليك بوجود DEAD في THF ثم بعدها أضافوا Ph<sub>3</sub>P فوجدوا تكون استر (43) مع انقلاب في الترتيب الفراغي وبحصيلة ناتج 90% كما في المخطط ( ١٣ ) .

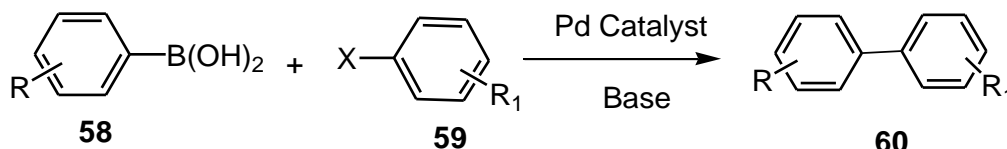
ظهر في أدبيات هذا العام إحدى تطبيقات تفاعل متسونوبو من قبل Al-Masoudi ومجموعته [36] في تحضير مشتقات  $\alpha$ -استر بركنينولون من مفاعلة البركنينولون نفسه (21) مع حوامض السيناميك (44-46) لتحضير الاسترات (47-49) (المخطط ١٤) . كما تمت معاملة البركنينولون (21) مع حوامض البنزويك المعوضة (50-53) لتحضير الاسترات (54-57) (المخطط ١٥) . درست الكيمياء الفراغية لهذه المركبات من خلال أطيف الرنين النووي المغناطيسي ثنائي الأبعاد (<sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY NMR spectroscopy) [37] واستنتج حصول إنقلاب في التوزيع الفراغي لمجاميع الإستر عند ذرة الكربون C3 للبركنينولون بعد دخوله تفاعل متسونوبو وأصبحت الأسترات



في موضع  $\alpha$  بعد أن كانت مجموعة الهيدروكسيل في موضع  $\beta$  في جزيئة البركنينولون. أظهر البعض من هذه المركبات عند دراسة الفعالية البايولوجية بأن لها فعالية مضادة لفايروس HIV .

### ٥.١ - تفاعل سوزوكي : Suzuki reaction

هو أحد تفاعلات التخليق العضوي المستخدمة في الكيمياء العضوية الحديثة والكيمياء الطبية ويحدث فيه ازدواج مركبات البورون العضوية (58) مع هاليد الأريل (59) ويستخدم البلاديوم كعامل مختزل للتفاعل [38, 39] , وينتج عن هذا التفاعل مركبات ثنائية الأريل (60) عن طريق تكوين أصرة (كاربون - كاربون) , و أعلن عن هذا التفاعل لأول مرة في عام ١٩٧٩ من خلال نشر بحث للعالم سوزوكي شرح فيه هذا التفاعل واستخدام البلاديوم كعامل محفز في التفاعل [39-41] والذي يمكن ان يوجد بشكل رباعي (ثلاثي فنيل فوسفين) وهو أكثر استخداما من  $PdCl_2(PPh_3)$  و  $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$  , ويحدث التفاعل في وسط قاعدي باستخدام قاعدة  $K_2CO_3$  او  $Na_2CO_3$  كما في المخطط (١٦) .

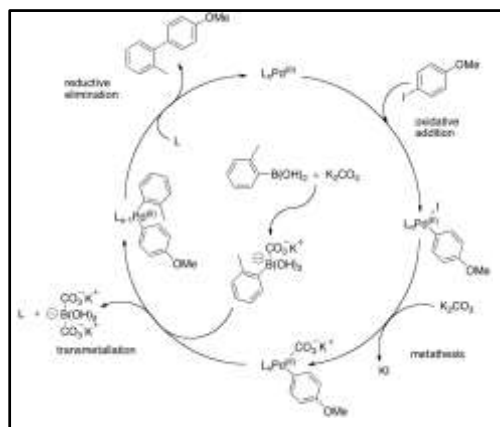


R , R<sub>1</sub>=Alkyl group

#### المخطط (١٦) المعادلة العامة لتفاعل سوزوكي

تشمل ميكانيكية التفاعل [42] إضافة هاليد الأريل الى البلاديوم (0) لينتج هاليد البلاديوم العضوي (Ar-Pd-X) ثم يستبدل الهاليد لينتج هيدروكسيد البلاديوم العضوي (Ar-Pd-OH). في هذه الخطوة تزداد السالبية الكهربائية للبلاديوم أما كهروسالبية البورون فتكون مشابهة للكربون وهذا هو سبب عدم قدرة مجموعة الأريل في حامض البورونيك لأن تقوم بتفاعل التحويل الفلزي ونتيجة لهذه

الحالة تتكون البورونات من حامض البورون وتزداد كهروسالبية البورون فيتكون ( Ar-Pd-Ar ) من خلال التحويل الفلزّي للبورونات و ( Ar-Pd-OH ) فيسهل تكوين ثنائي الأريل عن طريق الحذف الاختزالي وتجديد البلاديوم الحفاز [43] كما في المخطط (١٧) .



المخطط (١٧) ميكانيكية تفاعلات ازدواج سوزوكي

## ٦.١ - العوامل المؤثرة على تفاعل ازدواج سوزوكي :

### A - تأثير المذيب :

تستخدم في تفاعلات سوزوكي المذيبات العضوية المتعارف عليها والتي تكون مناسبة للتفاعل العضوي مثل THF , Toluene , Benzene , 1-Propanol وأمزجة معينة من المذيبات كمزيج (DMF/H<sub>2</sub>O) [44-46].

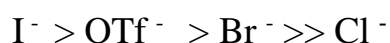
### B- تأثير المجاميع المعوضة :

تؤثر المجاميع المعوضة في هاليد الأريل على فعالية التفاعل من خلال تأثيرها على فعالية هاليد الأريل , فالخطوة الأولى في ميكانيكية التفاعل والتي تتضمن كسر أصرة ( كربون - هاليد) تنشط بوجود

مجموعة ساحبة للإلكترونات مثل ( CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> ) معوضة على هاليد الأريل و يحدث العكس إذا كانت المجاميع المعوضة دافعة للإلكترونات مثل ( CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> ) [47, 48].

### C- تأثير الهالوجين :

يؤثر الهالوجين على تفاعل سوزوكي من خلال الكهروسالبية والحجم الذري , فتختلف سرعة تفاعل سوزوكي باختلاف الهالوجين. إن قوة أصرة (كربون - هالوجين) في هاليد الأريل تعتمد على كهروسالبية الهاليد المرتبط بحلقة الأريل فتكون أصرة (كاربون - هاليد ) مستقطبة لكون كهروسالبية الهاليد أعلى من الكربون فتظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الكربون . بالنسبة لحجم ذرة الهالوجين فإنه يزداد عند الانتقال من أعلى الجدول الدوري إلى أسفله ضمن زمرة الهالوجينات فيزداد طول أصرة (كربون - هاليد ) كلما زاد حجم الهالوجين أي تكون الأصرة أضعف وعلى أساسه يمكن أن نرتب سهولة كسر أصرة (كربون - هاليد ) كالآتي [49]:



#### D - تأثير القاعدة :

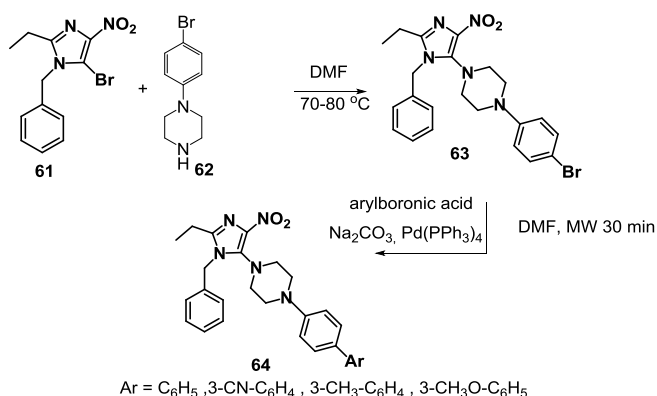
تختلف القاعدة المستخدمة في تفاعل سوزوكي باختلاف هاليد الألكيل المستخدم إن كان معاقاً فراغياً , فتستخدم قاعدة كربونات الصوديوم أو البوتاسيوم بشكل واسع في هذا التفاعل لكنها لا تؤثر في المركبات ذات الإعاقة الكبيرة. تستخدم فوسفات البوتاسيوم وهيدروكسيد الباريوم في حالة الإعاقة الفراغية الكبيرة للحصول على كميات أكبر من الناتج وتكمن الحاجة للقاعدة في أن خطوة الحالة الإنتقالية الفلزية لا تحصل في الوسط المتعادل وإنما تحتاج إلى أوساط قاعدية وتعد هذه من مميزات كيمياء البورون

[50, 51].

ومنذ الإعلان عن تفاعل سوزوكي وإلى الوقت الحاضر يستخدم هذا التفاعل في التخليق العضوي فقد حضرت بواسطته العديد من المشتقات ونذكر منها :

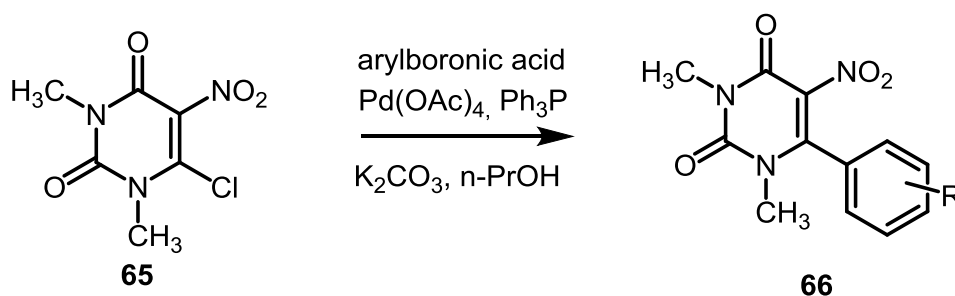
في عام ٢٠١٢ قام Al-Masoudi ومجموعته [52] بتحضير مشتقات جديدة من ٤- نايترواميدازول (64) باستخدام تفاعل سوزوكي. تم استبدال مجموعة البروم في مشتق نيتروإيميدازول (61) بمركب البيرازين الحاوي على مجموعة البروم (62) وأعطى المشتق البيرازيني (63). تم معاملة الأخير مع مشتقات حامض البورونيك باستخدام ظروف وعوامل تفاعل

سوزوكي وبالاتماد على تقنية المايكرويف فأعطى في النهاية مشتقات ثنائي الاريل (64) كما في المخطط ( ١٨ ) . أظهرت هذه المشتقات فعالية عالية ضد HIV من خلال دراسة الفعالية البايولوجية لها :



**المخطط (١٨) تحضير مشتقات جديدة ل ( ٤ - نايترواميدازول) بتفاعل سوزوكي**

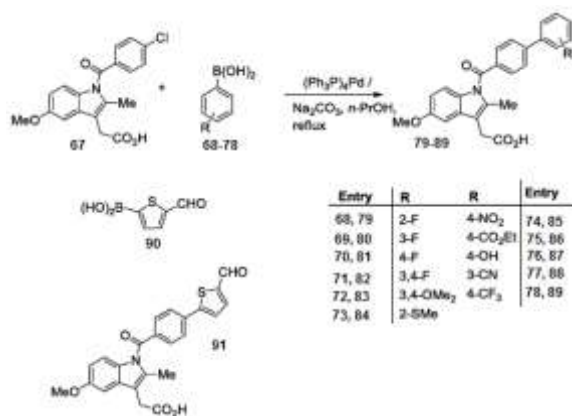
كما تمكن Al-Masoudi و مجموعته في عام ٢٠١٣ [53] من تحضير مشتقات جديدة للبيريميدينات (66) الحاوية على مجاميع الاريل في الموقع ٦ من خلال تفاعل الكلورو- بريميدين (65) مع مشتقات حامض البورونيك باستخدام ظروف وعوامل تفاعل سوزوكي وقد أثبتت دراسة الفعالية البايولوجية بأن لها فعالية عالية كمضادات لفايروسات (HIV) و(HCV التهاب الكبد الفيروسي) ( المخطط ١٩ ).



**المخطط (١٩) تحضير مشتقات جديدة للبيريميدينات بتفاعل سوزوكي**

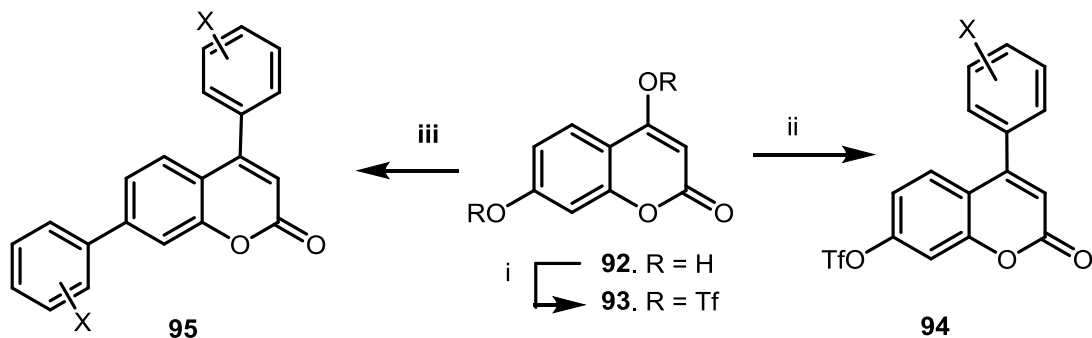
وفي عام ٢٠١٣ قامت المجموعة نفسها أيضا [53] بتحضير مشتقات جديدة للاندوميثاسين ( 79- 89) و(91) باستخدام ظروف وعوامل تفاعل سوزوكي حيث تم مفاعلة الاندوميثاسين (67) مع مركبات

أريل حامض البورون (68-78, 90) وأجريت دراسة الفعالية البيولوجية لهذه المركبات ووجد أن بعضها لها فعالية مثبطة لفايروس HIV ومن هذه المشتقات المحضرة موضح في المخطط (٢٠).



### المخطط (٢٠) مشتقات الاندوميثاسين المحضرة بتفاعل سوزوكي

وضح البروفسور (P. Langer) في بعض بحوثه أن تفاعل سوزوكي يتميز بالانتقائية الموضعية (regioselectivity), فحضر مشتق أحادي أريلات الكومارين (93) من مشتق ثنائي (الثلاثي فلات) لمركب (92) (4,7-dihydroxycoumarin) وجرى هذا التفاعل من خلال الهجوم أولاً على المجموعة الأكثر إعاقة وذلك بسبب العامل الإلكتروني [54]. إن استخدام (1.0 equiv.) من المشتق (92) وحامض البورون لكل منهما أدى إلى الاستبدال في الموقع ٤ أولاً لجزيئة الكومارين (92) بدرجة حرارة ٦٥ م° وأعطى المشتق (94) ولزيادة حصيللة النواتج استخدم المذيب التولوين بدلاً من الدايبوكسان. أما استخدام درجة حرارة عالية (110 °C) و (2.0 mol. equiv.) من حامض البورون فقد أعطى التفاعل مشتقاً ثنائي الأريل (95) كما هو موضح في المخطط (٢١).



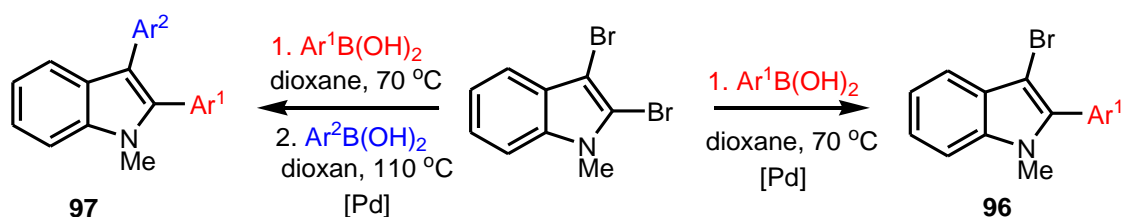
Reagents and conditions: (i)  $\text{CF}_3\text{-CO-O-CO-CF}_3$  ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ), pyr., 50 °C, 4 h; (ii),  $\text{ArB(OH)}_2$  (1.0 equiv.),  $\text{Pd(Ph}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , toluene, 65 °C, 6 h; (iii)  $\text{ArB(OH)}_2$  (2.0 equiv.),  $\text{Pd(Ph}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dioxane, 110 °C, 8 h

### المخطط (٢١) مشتقات الأريل كومارين والانتقائية الموضعية لتفاعل سوزوكي

كما قام Langer ومجموعته [55] بتحضير مشتقات جديدة لأحادي وثنائي الأريل الأندول من خلال مفاعلة ثنائي برومو الأندول مع أريلات حامض البورون باستخدام (1.0 mol. equiv.) لكل منهما أدى إلى الاستبدال في الموقع ٢ أولاً لجزيئة الأندول بدرجة حرارة 70 °C ليعطي مشتق أحادي الأريل

للأندول (96) وثنائي أريل الأندول (97) عند إضافة أريلات حامض البورون  $\text{Ar}^2\text{B(OH)}_2$  بدرجة

حرارة 110 °C كما هو موضح في المخطط (٢٢).

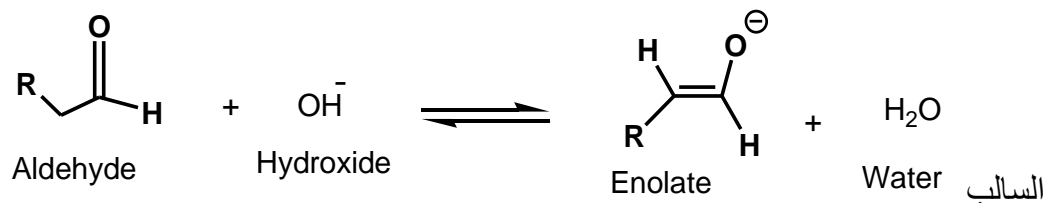


### المخطط (٢٢) مشتقات الأريل أندول والانتقائية الموضعية لتفاعل سوزوكي

٧.١- تفاعل تكاثف الأندول وتكوين الجالكونات :

## Aldol condensation reaction chalcone formation

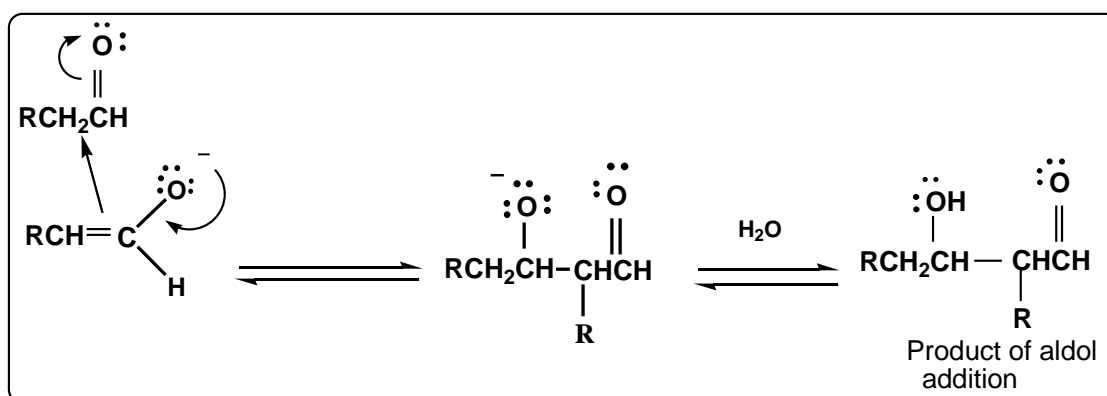
يتحول الالديهيد إلى أيون الاينول السالب بوجود أيون الهيدروكسيل السالب أو أيون الألكوكسيد



### المخطط (٢٣) تكاثف الالدول في وسط قاعدي

عندما يتواجد أيون الاينول مع الالديهيد في نفس المحلول فإن هذا الأيون السالب سيعاني إضافة

نيوكليوفيلية إلى مجموعة الكربونيل في الالديهيد :



### المخطط (٢٤) إضافة الإينول إلى مجموعة الكربونيل في الوسط القاعدي

يتكون الالكوكسيد بخطوة الإضافة النيوكليوفيلية ثم يستخلص بروتون من المذيب الذي يكون عادة

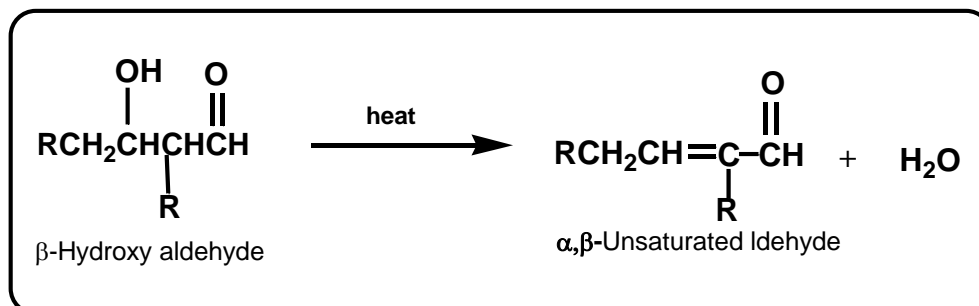
ماء أو إيثانول والناتج هنا في هذه الحالة يسمى ناتج الألدول , وسمي بهذا الاسم " الدول " بسبب

امتلاكه الالديهيد ومجموعة الهيدروكسيل, (الدول = الد + ول) والمركب الناتج من هذا التفاعل هو

مركب

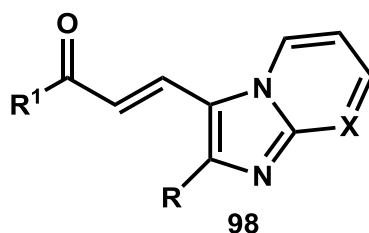
(بيتا - هيدروكسي الديهايد ) والذي يعاني فقدان جزيئة ماء بتسخينه فيعطي مركبات ألفا, بيتا - غير

المشبعة , أي أن تفاعل الألدول مصدر مناسب لتخليق هذه المركبات .



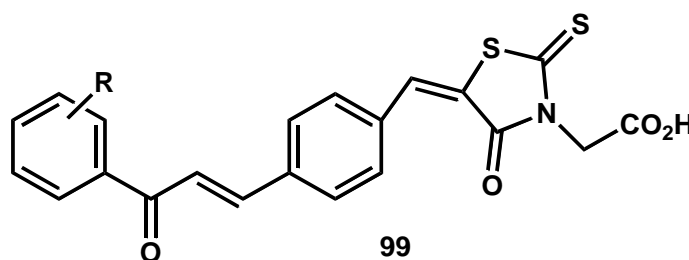
### المخطط (٢٥) تخليق مركبات ألفا, بيتا - غير المشبعة

أن من أهم تطبيقات تفاعل تكاثف الألدول الحديثة هو تكوين مشتقات الجالكونات الفعالة بايولوجياً. فقد قام Kamal ومجموعته [56] بتحضير مشتقات جديدة من الجالكونات ذات الفعالية البايولوجية كمضادات سرطانية وهي مشتقات (Imidazo[2,1-*b*]pyridine/pyrimidine chalcone) (98).



R = thiophene, aryl, CF<sub>3</sub>,  
R<sup>1</sup> = trimethoxyphenyl, X = CH or N

كما قام Piao ومجموعته [57] بتحضير مشتقات جديدة لجالكونات تم تحضيرها من ثلاثة أنواع من المركبات هي: rhodanine-3-acetic acid و terephthalaldehyde ومعوضات الاسيتوفينون ليعطي المشتقات (99) والتي أثبتت فعاليتها كمضادات بكتيرية.



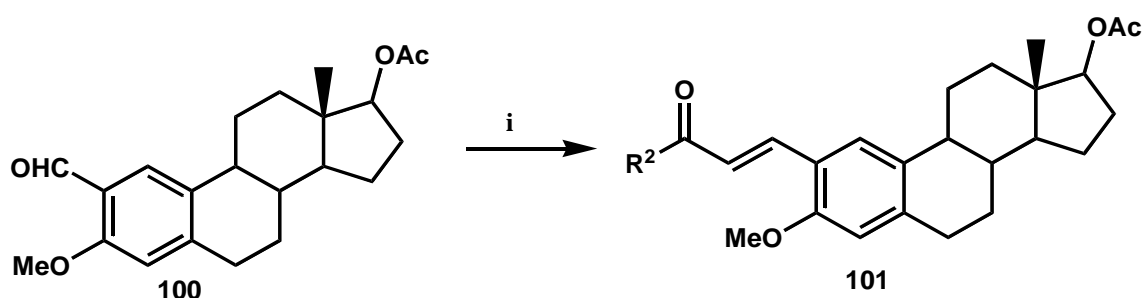


فيما يخص جالكونات المشتقات الستيرويدية فقد أظهرت الأدبيات عدد قليل من هذه المركبات . فقد قام

Negi ومجموعته [58] بتحضير مشتقات الجالكونات الستيرويدية (101) من تفاعل الستيرويد

2-formyl,3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17β- (100) مع الالستوفينون بوجود acetate

القاعدة KOH كما هو موضح في المخطط ( ٢٦ ) .



Reagents and conditions: (i) acetophenone, 7% KOH in EtOH:H<sub>2</sub>O (2:1) at 10 °C, overnight

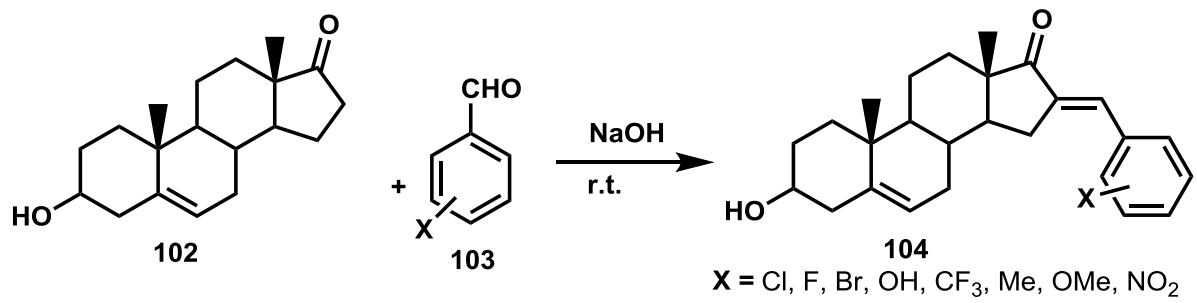
### المخطط (٢٦) مشتقات جالكونات الستيرويدات

تعتبر ذرة الكربون ١٦ في جزيئة (102) dehydroepiandrosterone (DHEA) حامضية وذلك لوجودها متلاصقة مع الذرة الكربونيلية 17 وبالتالي فإنها ستحرر أيون الكربانيان بوجود

القاعدة NaOH وسيهاجم هذا الانيون البنزالديهيد (103) ليعطي في النهاية الجالكونات

الستيرويدية ( 104 )

[59] كما هو موضح في المخطط ( ٢٧ ) .



المخطط (٢٧) بعض مشتقات جالكونات الستيرويدات.

## ٢- الجزء العملي : Experimental part

### ١.٢- المواد الكيميائية المستخدمة :

. الجدول رقم (١) يبين المواد الكيميائية المستخدمة ودرجة نقاوتها و منشأها :

ت	اسم المادة الكيميائية	النقاوة %	اسم الشركة
1	٣- خلات البركنينولون	99.9	Aldrich
2	٣-هيدروكسي بركنينولون	99.8	Aldrich
3	٣, ٤- ثنائي هيدروكسي حامض البنزويك	99	Aldrich
4	٣-ميثوكسي-٤-هيدروكسي-حامض البنزويك	99	Aldrich
5	٤-هيدروكسي حامض السيناميك	99	Aldrich
6	ثلاثي فنيل فوسفين بلاديوم (0)	99	Aldrich
7	رودامين بي	99	Aldrich
8	نبروكساين	99	Aldrich
9	اندوميثاسين	99	Aldrich
10	ايتانول امين	99	Aldrich
11	٢, ٤- ثنائي فلورو فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
12	٤- فلورو فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
13	٤- مثيل تايبو فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
14	٤-هيدروكسي فنيل حامض البورونيك(بيناكلول)	99	Aldrich
15	٢-(ثلاثي فلورومثيل) فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
16	٣- سيانو فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
17	٢, ٤- ثنائي ميثوكسي فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
18	٣- نايترو-٥-كاربوكسي فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
19	٤- (ثلاثي مثيل سليل) فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
20	٤- ايتوكسي فنيل حامض البورونيك	99	Aldrich
21	ثنائي (سايكلو هيكل) كارب أميد DCC	99	Aldrich

Merck	99	١ - بروبانول	22
Merck	99	ثلاثي فنيل فوسفين (TPP)	23

Merck	98	سيليكاجيل 230 – 400 mesh size	24
Fluka	99	ثنائي اثيل آزو ثنائي كاربوكسليت (DEAD)	25
G.C.C	99.5	ايتانول مطلق	26
G.C.C	99	ثنائي اثيل ايثر	27
G.C.C	99.5	خلات الاثيل	28
G.C.C	99	كلوروفورم	29
G.C.C	98	بيريدين	30
G.C.C	98	ميثانول	31
G.C.C	99	ن- هكسان	32
G.C.C	99	رباعي هايدروفوران	33
G.C.C	99	اسيتونايترال	34
G.C.C	99	كاربونات البوتاسيوم	35
G.C.C	99	بارا كلوروبنزالديهايد	36
B.D.H	99.5	يود	37
B.D.H	37	حامض الهيدروكلوريك	38
B.D.H	99	حامض الخليك الثلجي	39
B.D.H	98	هيدروكسيد البوتاسيوم	39

## ٢.٢ - الأجهزة المستعملة :-

### ١. جهاز قياس درجة الإنصهار: (Melting point apparatus)

قيست درجات الانصهار بأستعمال جهاز من نوع Melting point/SMP من شركة (Stuart) .  
قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية.

### ٢. جهاز تحليل العناصر الدقيق.C.H.N:

قيست نسب عناصر (الكربون، والهيدروجين، والنيتروجين) في قسم الكيمياء/ جامعة كونستانز (ألمانيا) وبإستخدام جهاز من نوع (Vario, Elementar apparatus (Shimadzu, Japan).

### ٣. مطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ( $^1\text{H}$ ) والكربون ( $^{13}\text{C}$ )

سجلت أطياف الرنين النووي المغناطيسي في قسم الكيمياء/ جامعة كونستانز (ألمانيا) بأستعمال جهاز من نوع Bruker Biospin Avance III and 400 MHz (Germany) 600 MHz بأستعمال (DMSO- $d_6$ ) بوصفه مذيباً و TMS كمرجع.

### ٤. جهاز مطياف الأشعة تحت الحمراء: (FT.I.R. Spectrophotometer)

سجلت أطياف الأشعة تحت الحمراء في قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية بأستعمال جهاز من نوع FT-IR Spectrophotometer (Shimaduz).

#### ٥. جهاز التقطير تحت الضغط المخلخل (Vaccum rotary evaporator)

من شركة (Heidolh)، نوع (Basis Hei-VAP HL)، في قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية.

#### ٦. جهاز التجفيف تحت الضغط المخلخل (Vaccum drying oven)

تمّ تجفيف العينات بأستعمال جهاز فرن التجفيف من نوع (K-VO27) من شركة (K& K scientific supplier) ، في قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية.

#### ٧. الكروماتوغرافي (Chromatography)

توبع سير التفاعلات الكيميائية من خلال سرعة جريان المركبات المحضرة بأستخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) ، مستخدمين طبقات ذات سمك (0.2 mm) وحجم (20 x 20 cm) وتم إظهار مواقع البقع (spots) ببخار اليود . كما استخدم عمود الفصل الكروماتوغرافي لتنتقية بعض المشتقات المحضرة ، وأستخدم في هذه التقنية السيليكا جيل (230 – 400 mesh size) ، مع المذيبات المناسبة.

٣.٢ - طرق تحضير المركبات:

١.٣.٢ - تحضير المشتق (115).

#### 17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-5-pregnen-3β-ol (115).

في دورق ذي فتحتين مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف مع وعاء كلورد الكالسيوم ماص للرطوبة أضيف 0.32 mmol (100 mg) من البركنينولون (21) و(0.1 mL) من الايثانول أمين مع إضافة ٣ قطرات من حامض الخليك الثلجي للمزيج كعامل مساعد وأستخدم (20 mL) من الايثانول كمذيب للمزيج. ثم صعد المحلول بواسطة التكتيف الإرجاعي للمزيج لمدة ١٢ ساعة ] . [23] جرت متابعة التفاعل بأستعمال تقنية (TLC) كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة وأستخدم مزيج (هكسان : اخلات الاثيل) بنسبة (٢ : ٣) كمحلول مظهر بعد اكتمال التفاعل بخر المذيب للحصول على الناتج.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	m.p.	$R_f$	Color
<b>115</b>	$C_{23}H_{37}NO_2$	359.55	60 mg (52%)	166-168 °C	0.52	brown crystals

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3379 (OH), 2932(C-H), 1697 (C=N), 1682 (C=C), 1134 (C-O).

**$^1H$  NMR** (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.26 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-6), 4.59 (br s., 1H, OH), 4.04 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.27 (m, 1H, H-3), 2.57 (m, 1H, H-17), 2.15 (m, 1H, H-16a), 2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.07 (s, 3H, Me-21), 2.02 (m, 1H, H-7a), 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.78 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.67 (m, 1H, H-15a), 1.61 (m, 1H, H-16b), 1.59 (m, 1H, H-7b), 1.56 (m, 1H, H-11a), 1.54 (m, 1H, H-12b), 1.44 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, 2b), 1.15 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.00 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.96 (s, 3H, Me-19), 0.54 (s, 3H, Me-18).

**$^{13}C$  NMR** (DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  168.5 (C=N), 141.8 (C-5), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 60.3 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 50.0 (C-9), 43.8 (C-13), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21), 31.8, 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc:** C 76.83, H 10.37, N 3.90. Found: C 76.59, H 10.22, N 3.63.

٢.٣.٢ - تحضير مشتق (116).

**17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-5-pregnen-3 $\beta$ -yl-acetate (116).**

في دورق ذي فتحتين مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف مع وعاء كلورد الكالسيوم ماص للرطوبة أضيف (100 mg, 0.32 mmol) من خلاص البركنينولون (21) و(0.1 mL) من الايثانول امين مع إضافة ٣-٤ قطرات من حامض الخليك الثلجي للمزيج كعامل مساعد واستخدام (٢٠ مل) من الايثانول كمذيب للمزيج. ثم صعد المحلول بواسطة التكتيف الإرجاعي للمزيج لمدة ١٢ ساعة ]



[23] , ثم توبع التفاعل باستعمال تقنية ( TLC ) كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة واستخدم مزيج (هكسان : خلات الاثيل) بنسبة ( ٢ : ٣ ) كمحلول مظهر بعد اكتمال التفاعل بخر المذيب للحصول على الناتج (116).

Comp.	Formula	M.Wt	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
116	C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub>	401.58	77 mg (60 %)	187-189 °C	0.56	brown crystals

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3364 (OH), 2939 (C-H), 1651 (C=N), 1751 (COMe), 1018 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 3.0$  Hz, H-6), 4.68 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.39 (m, 1H, H-3), 2.59 (m, 1H, H-17), 2.51 (s, 3H, OAc), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.08 (s, 3H, Me-21), 1.98 (m, 1H, H-7a), 1.94 (m, 1H, H-12a), 1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.80 (m, 1H, H-1a), 1.69 (m, 1H, H-2a), 1.67 (m, 1H, H-15a), 1.64 (m, 1H, H-16b), 1.58 (m, 1H, H-H-7b), 1.55 (m, 1H, H-11a), 1.52 (m, 1H, H-12b), 1.42 (m, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.35 (m, 1H, H-2b), 1.17 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.01 (m, 1H, H-1b), 0.97 (m, 1H, H-9), 0.95 (s, 3H, Me-19), 0.55 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  170.2 (COMe), 168.1 (C=N), 141.8 (C-5), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 58.5 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 49.9 (C-9), 44.4 (C-13), 42.7 (C-4), 38.0 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21), 31.8, 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.6 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 20.8 (COMe), 19.6 (Me-19), 13.2 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 74.77, H 9.79, N 3.49. Found: C 74.52, H 9.64, N 3.22.

٣.٣.٢- الطريقة العامة لتحضير مشتقات الاستر للبركنينولون من خلال تفاعل متسونوبو :

**General procedure for synthesis of the ester derivatives of pregnenolone (120-125) by applying Mitsunobu reaction**

في دورق دائري ذي فتحتين مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف مزود بأنبوب كلوريد الكالسيوم الماص للرطوبة , أضيف محلول المشتق (115) (100 mg, 0.28 mmol.) مذاب في 15 mL من الاسيتونايتريل (MeCN) و اضيفت الحوامض الكربوكسيلية (0.28 mmol) وهي كالتالي:

Rhodamin B (117) (135 mg); Indomethacin (118) (101 mg); Naproxen (119) (65 mg); Protocatechuic acid (51) (43 mg); Vanillic acid (53) (47 mg); *p*-cuomarinic acid (44) (46 mg ).

أضيفت العوامل المساعدة المستخدمة في تفاعل متسونوبو إلى المزيج وهي 74 mg, 0.28 (mmol) ثلاثي الفينيل فوسفين (PPh<sub>3</sub>) و (48 mg, 0.28 mmol) ثنائي أثيل أزو ثنائي كربوكسيليت (DEAD) , بعدها صعد المزيج بواسطة التكتيف الإرجاعي لمدة ١٢ - ١٤ ساعة , توبع التفاعل بواسطة تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام المحلول المظهر الذي هو مزيج من (خلات الاثيل:هكسان) بنسبة (٢:٣) وبعد اكتمال التفاعل بخر المذيب للحصول على الناتج النهائي وهو مشتق الاستر [36]. تم تنقية النواتج بواسطة عمود كروماتوغرافيا السيليكا جيل (SiO<sub>2</sub> column chromatography) (5 gm) و باستخدام مزيج (هكسان :خلات الاثيل) بنسبة ( ٣:٢ ) كشاطف (eluent).

١.٣.٣.٢ - تحضير المشتق (120).

*17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-5-pregnen-3 $\alpha$ -yl)-2-(3,6-bis(diethylamino)-9H-xanthen-9-yl)benzoate (120).*

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة , من المشتق (115) والرودامين B (117) للحصول على المشتق (120) بشكل مادة لزجة وردية اللون.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	$R_f$	Color
120	$C_{51}H_{67}N_3O_4$	786.11	58 mg (26 %)	0.62	pink semi-solid

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3000 (C-H<sub>arom</sub>), 1717 (RCO<sub>2</sub>), 1589 (C=C), 1436 (C-N) , 1222 (C-H) , 1018 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.67-7.62 (m, 2H, H<sub>Rhod.</sub>-12' + H<sub>Rhod.</sub>-14'), 7.56 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H<sub>Rhod.</sub>-15'), 6.94 (m, 1H, H<sub>Rhod.</sub>-13'), 6.71 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H<sub>Rhod.</sub>-1'), 6.69 (s, 1H, H<sub>Rhod.</sub>-8'), 6.33 (m, 4H, H<sub>Rhod.</sub>-2' + H<sub>Rhod.</sub>-4' + H<sub>Rhod.</sub>-5'), 5.51 (s, 1H, H<sub>Rhod.</sub>-9'), 5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.3$  Hz, H-6), 4.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH + CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (br s., 1H, OH), 3.27 (m, 1H, H-3), 2.57 (m, 1H, H-17), 2.15 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.07 (s, 3H, Me-21), 2.00 (m, 1H, H-7a), 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.79 (m, 1H, H-1a), 1.69 (m, 1H, H-2a), 1.60 (m, 1H, H-15a), 1.59 (m, 1H, H-16b), 1.57 (m, 1H, H-7b), 1.54 (m, 1H, H-11a), 1.51 (m, 1H, H-12b), 1.51 (m, 1H, H-12b), 1.43 (, 1H, 1H, H-8), 1.41-1.38 (m, 3H, H-11b + CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (m, 1H, H-2b), 1.19-1.14 (m, 5H, H-14 + H-15b + CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (m, 1H, H-1b), 0.97 (m, 1H, H-9), 0.94 (s, 3H, Me-19), 0.54 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  168.2 (C=N), 163.1 (CO<sub>2</sub>), 153.1 (C<sub>Rhod.</sub>-4a' + C<sub>Rhod.</sub>-5a'), 149.6 (C<sub>Rhod.</sub>-3' + C<sub>Rhod.</sub>-6'), 141.8 (C-5), 133.5, 132.8, 132.5, 132.0, 129.3, 129.0 (C<sub>Rhod.</sub>), 120.8 (C-6), 113.5 (C<sub>Rhod.</sub>-2'), 108.7 (C<sub>Rhod.</sub>-7'), 105.7 (C<sub>Rhod.</sub>-8a'), 97.4 (C<sub>Rhod.</sub>-4' + C<sub>Rhod.</sub>-5'), 70.5 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 49.5 (C-9 + CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.3 (C-13), 42.7 (C-4), 38.4 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21), 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 15.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.4 (Me-18), 12.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Anal. calc:** C 77.92, H 8.59, N 5.35. Found: C 77.70, H 8.48, N 5.11.

٢.٣.٣.٢- تحضير المشتق (121).

*(17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-pregnen-3 $\alpha$ -yl)-2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-ethoxy-2-methylindolin-3-yl)acetate (121).*

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (115) والاندوميثاسين (118) للحصول على المشتق (121) على شكل مادة صفراء شبه صلبة .

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
121	C <sub>42</sub> H <sub>51</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	699.32	84 mg (43%)	0.57	yellow semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>,  $\nu$ ): 1682 (C=C), 1359 (C-H), 1222 (C-H), 722 (C-Cl).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.88 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, H<sub>indometh.-2'</sub> + H<sub>indometh.-6'</sub>), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, H<sub>indometh.-3'</sub> + H<sub>indometh.-5'</sub>) 7.04 (s, 1H, H<sub>indometh.-4'</sub>), 6.94 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H<sub>indometh.-7'</sub>), 6.70 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H<sub>indometh.-6'</sub>), 5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.4$  Hz, H-6), 4.05 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.75 (m, 3H, OMe), 3.52 (br s., 1H, OH), 3.28 (m, 1H, H-3), 3.09 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.56 (m, 1H, H-17), 2.20 (s, 3H, C<sup>2</sup><sub>indometh.-Me</sub>), 2.15 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, H-4a), 2.07 (s, 3H, Me-21), 2.02 (m, 1H, H-7a), 2.01 (m, 1H, H-4b), 1.96 (m, 1H, H-12a), 1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.78 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.61 (m, 1H, H-15a), 1.57 (m, 2H, H-7b + H-16b), 1.53 (m, 1H, H-2b + H-11a), 1.51 (m, 1H, H-12b), 1.40 (m, 2H, H-8 + H-11b), 1.38 (m, 1H, H-2b), 1.18 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.02 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.97 (s, 3H, Me-19), 0.54 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  168.3 (C-20 + CO<sub>2</sub>), 167.5 (NCOAr), 156.0 (C<sub>indometh.-5'</sub>), 141.8 (C-5 + C-Cl), 138.0 (C<sub>indometh.-3a'</sub>), 134.8 (C<sub>indometh.-2'</sub>), 132.5, 129.5, 129.2 (C<sub>arom.</sub>), 120.7 (C-6), 115.0 (C<sub>indometh.-6'</sub>), 113.6 (C<sub>indometh.-7'</sub>), 111.6 (C<sub>indometh.-4'</sub>), 101.6 (C<sub>indometh.-3'</sub>), 70.5 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 55.9 (OMe), 50.0 (C-9), 43.8 (C-13), 42.8 (C-4), 38.4

(C-12) , 37.4 (C-1) , 36.6 (C-10) , 31.9 (Me-21) , 31.7 (C-2 + C-7 + C-8 + C-  
H<sub>2</sub>CO) , 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 15.0  
(C<sup>2</sup><sub>indometh.-Me</sub>), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc:** C 72.13, H 7.35, N 4.01. Found: C 71.92, H 7.19, N 3.87.

٣.٣.٣.٢- تحضير المشتق (122).

*(17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-pregnen-3 $\alpha$ -yl)-(S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-propanoate (122).*

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (115) والنبروكساين (119) للحصول على المشتق (122) على شكل مادة صفراء شبه صلبة.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>122</b>	C <sub>37</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>4</sub>	571.37	88 mg (55 %)	0.55	yellow semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3247 (OH) , 2931 (C-H<sub>cyclic</sub>) , 1750 (RCO<sub>2</sub>) , 1682 (C = C), 1437.65 (C-H), 1192 (C-H).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.78-7.28 (m, 6H, H<sub>arom.</sub>), 5.27 (t, 1H, *J*<sub>6,7</sub> = 2.1 Hz, H-6), 4.05 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.46 (m., 2H, CHMe), 3.29 (m, 1H, H-3), 2.56 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.02 (s, 3H, Me-21), 1.99 (m, 1H, H-7a), 1.93 (m, 1H, H-12a), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.76 (m, 1H, H-1a + CHMe), 1.70 (m, 1H, H-2a), 1.68 (m, 1H, H-15a), 1.60 (m, 1H, H-16b), 1.56 (m, 1H, H-7b), 1.55 (m, 1H, H-11a), 1.52 (m, 1H, H-12b), 1.44 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.23 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.06 (m, 1H, H-1b), 1.00 (m, 1H, H-9), 0.94 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  172.4 (CO<sub>2</sub>), 167.9 (C-20), 157.5 (C<sub>naproxin</sub>-6'), 141.7 (C-5), 132.5 (C<sub>naproxin</sub>-2'), 131.9 (C<sub>naproxin</sub>-4a'), 132.0, 129.3, 129.2 (C<sub>arom.</sub>), 120.7 (C-6), 119.1 (C<sub>naproxin</sub>-7'), 106.2 (5 (C<sub>naproxin</sub>-5'), 70.5 (C-3),

63.1 (NCH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 55.6 (OMe), 50.0 (C-9), 43.7 (C-13), 42.7 (C-4) , 42.0 (CHMe), 38.4 (C-12) , 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21) , 31.7, 31.6 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 15.0 (CHMe), 13.4 (Me-18),

**Anal. calc.:** C 77.72, H 8.64, N 2.45. Found: C 77.50, H 8.55, N 2.23.

٤.٣.٣.٢ - تحضير المشتق (123).

*(17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-pregnen-3 $\alpha$ -yl)-3,4-dihydroxybenzoate (123).*

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (115) وحامض البروتوكاتشويك (٣، ٤-ثنائي هيدروكسي حامض البنزويك) (51) للحصول على المشتق (123) على شكل مادة صفراء اللون شبه صلبة.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>123</b>	C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>5</sub>	571.37	81 mg (58 %)	0.64	yellow semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3248 (OH), 2932 (CH<sub>2</sub>), 1700 (RCO<sub>2</sub>), 1697 (C=N), 1535 (C=C).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.00 (br s., 2H, 2xOH), 7.56 (d, 1H,  $J_{2',6'} = 5.6$  Hz, H<sub>arom.-2'</sub>), 7.12 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-6'</sub>), 6.52 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-5'</sub>), 5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 4.0$  Hz, H-6), 4.05 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.48 (br s., 1H, OH), 3.26 (m, 1H, H-3), 2.57 (m, 1H, H-17), 2.17 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.06 (s, 3H, Me-21), 2.00 (m, 1H, H-7a), 1.93 (m, 1H, H-12a), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.69 (m, 1H, H-2a), 1.60 (m, 1H, H-15a), 1.58 (m, 1H, H-16b), 1.56 (m, 1H, H-7b), 1.53 (m, 1H, H-11a), 1.50 (m, 1H, H-12b), 1.44 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-

2b), 1.17 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.02 (m, 1H, H-1b), 0.99 (m, 1H, H-9), 0.97 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  168.7 (C-20), 161.6 (CO<sub>2</sub>), 148.4 (C<sup>4'</sup><sub>arom.</sub>-OH), 146.1 ((C<sup>3'</sup><sub>arom.</sub>-OH), 141.8 (C-5), 126.6 (C<sub>arom.</sub>-1'), 123.5 (C<sub>arom.</sub>-6'), 120.7 (C-6), 116.2 (C<sub>arom.</sub>-2' + C<sub>arom.</sub>-5'), 70.5 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14) , 50.0 (C-9), 43.7 (C-13), 42.7 (C-4), 38.5 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10)

, 31.9 (Me-21), 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18),

**Anal. calc.:** C 72.70, H 8.34, N 2.83. Found: C 72.49, H 8.26, N 2.68.

٥.٣.٣.٢ - تحضير المشتق (124).

*(17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-pregnen-3 $\alpha$ -yl)-4-hydroxy-3-methoxy-benzoate (124).*

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (115) وحامض الفانيليك (٤-هيدروكسي-٣-

ميثوكسي حامض البنزويك) (53) للحصول على المشتق (124) على شكل مادة صفراء شبه صلبة.

Comp.	Formul	M. Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
124	C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>5</sub>	509.31	71 mg (50 %)	0.70	yellow semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3248 (OH), 2932 (CH<sub>2</sub>), 1682 (C=N), 1535 (C=C).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.78 (br s., 1H, OH), 7.42 (d, 1H,  $J_{5',6'}$  = 8.0 Hz, H<sub>arom.</sub>-6'), 7.39 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>-2'), 6.69 (d, 1H,  $J_{5',6'}$  = 8.0 Hz, H<sub>arom.</sub>-5'), 5.26 (t, 1H,  $J_{6,7}$  = 3.5 Hz, H-6), 4.63 (br s., 1H, OH), 4.04 (q, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.29 (m, 1H, H-3), 2.55 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.06 (s, 3H, Me-21), 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.61 (m, 1H, H-15a), 1.59 (m, 1H, H-16b), 1.58 (m, 1H, H-7b),

1.55 (m, 1H, H-11a), 1.52 (m, 1H, H-12b), 1.40 (m, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.18 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.01 (m, 1H, H-1b), 0.99 (m, 1H, H-9), 0.97 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  169.7 (C-20), 164.6 (CO<sub>2</sub>), 157.0 (C<sup>4'</sup><sub>arom.</sub>-OH), 148.7 ((C<sup>3'</sup><sub>arom.</sub>-OMe), 141.8 (C-5), 126.5 (C<sub>arom.</sub>-1' + C<sub>arom.</sub>-6'), 120.7 (C-6), 115.9 (C<sub>arom.</sub>-2'), 111.2 (C<sub>arom.</sub>-5'), 70.5 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 56.1 (OMe), 50.0 (C-9), 43.7 (C-13), 42.7 (C-4), 38.5 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21), 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 73.05, H 8.50, N 2.75. Found: C 72.88, H 8.41, N 2.52.

٦.٣.٣.٢ - تحضير المشتق (125).

**17-(1-((2-Hydroxyethyl)imino)ethyl)-pregnen-3 $\alpha$ -yl)-4-hydroxycinnamate (125).**

حضر هذا المركب بحسب الطريقة العامة من المشتق (115) و حامض البروتوكاتشويك (٤- هيدروكسيد حامض السيناميك) (44) على شكل مادة بنية محمرة اللون شبه صلبة.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>125</b>	C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>4</sub>	505.32	58 mg (41 %)	0.60	red semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3402 (OH).2924 (CH<sub>2</sub>), 1697 (C=N), 1459 (C=C).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.97 (s, 1H, OH), 7.51 (d, 2H,  $J_{2'',3''} = 8.2$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2'' + H<sub>arom.</sub>-6''), 7.47 (d, 1H,  $J_{1',2'} = 15.0$  Hz, H<sub>olefin</sub>-2'), 6.78 51 (d, 2H,  $J_{5'',6''} = 8.2$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2'' + H<sub>arom.</sub>-6''), 6.28 (d, 1H,  $J = 15.0$  Hz, H<sub>olefin</sub>-1'), 5.26 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.6$  Hz, H-6), 4.59 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz, OH), 4.03 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.27 (m, 1H, H-3), 2.50 (m, 1H, H-17), 2.15 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.06 (s, 3H, Me-21), 2.00 (m, 1H, H-7a), 1.93 (m, 1H, H-12a), 1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-



2a), 1.61 (m, 1H, H-15a), 1.58 (m, 1H, H-16b), 1.56 (m, 1H, H-7b), 1.55 (m, 1H, H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.42 (m, 1H, H-8), 1.41 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.19 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.01 (m, 1H, H-1b), 0.99 (m, 1H, H-9), 0.96 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  169.0 (C-20), 166.2 (CO<sub>2</sub>), 157.1 (C<sup>4'</sup><sub>arom.</sub>-OH), 145.2 (C<sub>olefin</sub>-2'), 141.7 (C-5), 131.8 (C<sub>arom.</sub>-2'' + C<sub>arom.</sub>-6''), 129.3 (C<sub>arom.</sub>-1''), 120.7 (C-6), 116.1 (C<sub>olefin</sub>-1' + C<sub>arom.</sub>-3'' + C<sub>arom.</sub>-6''), 111.2 (C<sub>arom.</sub>-5'), 70.4 (C-3), 63.1 (NCH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (C-14), 50.0 (C-9), 43.7 (C-13), 42.7 (C-4), 38.4 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21), 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.3 (C-16 + C-17), 21.2 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 76.00, H 8.57, N 2.77. Found: C 75.78, H 8.48, N 2.56.

٤.٣.٢ - تحضير المشتق (127).

*(17-(1-(Phenylethylimino)ethyl)pregnen-3 $\beta$ -ol)* (127).

في دورق دائري ذي فتحتين مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف مع أنبوب كلوريد الكالسيوم الماص للرطوبة , أضيف (100 mg, 0.32 mmol) من البركنينولون (21) و (0.30 mL) من ٢- فنيل اثيل امين (126), ثم أضيفت ٣ قطرات من حامض الخليك الثلجي للمزيج كعامل مساعد واستخدم 20 mL من الايثانول كمذيب للمزيج ثم صعد المزيج بواسطة التكتيف الإرجاعي لمدة ٨ ساعات [ 23]. توبع التفاعل باستعمال تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام مزيج من (هكسان :خلات الاثيل ) بنسبة (٣:٢) كمحلول مظهر. بعد اكمال التفاعل بخر المذيب للحصول على ناتج صلب ذي لون بني وهو المشتق (39).

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
127	C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO	419.65	57 mg (42 %)	220 -223°C	0.55	brown solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3510 (OH) , 29473 (C-H), 1682 (C=N), 1574(C=C<sub>arom.</sub>) .

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.31-7.22 (m, 5H, H<sub>arom.</sub>), 5.27 (br s., 1H, H-6), 3.76 (br s., 1H, OH), 3.27 (m, 1H, H-3), 2.87 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.57 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.02 (s, 3H, Me-21), 1.94 (m, 1H, H-7a), 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.79 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.61 (m, 1H, H-15a), 1.59 (m, 1H, H-16b), 1.57 (m, 1H, H-7b), 1.56 (m, 1H, H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.43 (m, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.14 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.00 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.95 (s, 3H, Me-19), 0.54 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  168.9 (C-20), 141.8 (C-5), 139.7 (C<sub>arom.</sub>-1'), 129.1, 128.7, 126.6 (C<sub>arom.</sub>), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 56.6 (C-14), 52.3 (NCH<sub>2</sub>), 50.0 (C-9), 43.8 (C-13), 42.8 (C-4), 38.4 (C-12), 38.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9 (Me-21), 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16 + C-17), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 83.00, H 9.85, N 3.34. Found: C 82.87, H 9.77, N 3.12.

### ٥.٣.٢ - تحضير مشتق الجالكون للبركنينولون (129).

*(17-((1-(4-Chlorophenyl)prop-1-en-2-yl)pregnen-3 $\beta$ -ol or*

*(17-(4-Chloro-chalconyl)pregnen-3 $\beta$ -ol (129).*

في دورق دائري ذي فتحتين مجهز بمحرك مغناطيسي أضيف (100 mg, 0.32 mmol) من البركنينولون (1) (50 mg, 0.32 mmol) من باراكلوروبنزالديهايد (16), أضيف 5 mL من المحلول المائي لهيدروكسيد الصوديوم (2 N) واستخدم 20 mL من الايثانول كمذيب. حرك المزيج بدرجة حرارة الغرفة [24, 28]. تمت متابعة التفاعل بواسطة تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) واستخدم المزيج (خلات الاثيل: هكسان) (2:3) كمحلول مظهر. بعد مرور ٢٤ ساعة أوقف التفاعل و تمت معادلة الوسط القاعدي للتفاعل بإضافة حامض الهيدروكلوريك (1 M) ثم استخلصت الطبقة العضوية من المزيج للحصول على الناتج باستخدام خلالات الاثيل (3 x 20 mL) باستخدام

قمع الفصل وغسلت الطبقة العضوية بمحلول مشبع من كلوريد الصوديوم. ثم فصلت الطبقة العضوية مرة أخرى و عوملت مع ملح كبريتات الصوديوم اللامائي ثم رشحت وجففت للحصول على ناتج أصفر اللون. نقي الناتج بواسطة عمود كروماتوغرافيا السيليكا جيل (SiO<sub>2</sub> column chromatography) (5 g) وباستخدام مزيج (خلات الاثيل:هكسان) بنسبة (2:3) كشاطف (eluent)

Comp.	Formula	M. Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
<b>129</b>	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> ClO <sub>2</sub>	439.04	82 mg (58 %)	89-92 °C	0.57	yellow solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3675 (OH), 2927 (CH<sub>2</sub>), 1698, 1508 (C=C), 1049 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.89 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-22), 7.75 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.3$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 7.61 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-21), 7.49 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.3$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5'), 5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.3$  Hz, H-6), 4.61 (br s., 1H, OH), 3.26 (m, 1H, H-3), 2.56 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.94 (m, 1H, H-7a), 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.78 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.60 (m, 1H, H-15a), 1.55 (m, 1H, H-16b), 1.53 (m, 1H, H-7b), 1.51 (m, 3H, H-11a + H-12b), 1.43-1.35 (m, 2H, H-2b+ H-8 + H-11b), 1.14 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.02 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.94 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  208.9 (C-20), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22), 131.6 (C<sub>arom.</sub>-1' + C<sub>arom.</sub>-4'), 130.6 (C<sub>arom.</sub>-2' + C<sub>arom.</sub>-6'), 129.5 (C<sub>arom.</sub>-3' + C<sub>arom.</sub>-5'), 129.2 (C-21), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 56.6 (C-14 + C-17), 50.0 (C-9), 43.8 (C-13), 42.7 (C-4), 38.5 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9

(Me-21), 31.8, 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 76.60, H 8.04. Found: C 76.48, H 7.95.

### ٦.٣.٢- تحضير المركبات الاروماتية ثنائية الحلقة لمشتق الجالكون بطريقة تفاعل سوزوكي

#### Preparation of biphenyl analogues of chalconyl-pregnenolone (140-149).

**الطريقة العامة للتحضير :** في دورق دائري ذي فتحتين مجهز بمحرك مغناطيسي ومكثف مع بالون مملوء بغاز الاركون الخامل , أضيف (200 mg, 0.40 mmol) من المشتق (129) مع (0.40 mmol) من حامض البورونيك الاروماتي في (15 mL) من مذيب (١- بروبانول) ثم حرك المزيج لمدة 15 دقيقة حتى إذابة المواد المتفاعلة, ثم اضيف إلى المزيج المحلول العامل المساعد رباعي (ثلاثي فنيل فوسفين) بلاديوم (0) (22 mg, 5% mmol) أضيف بعدها (5 mL) من محلول كربونات البوتاسيوم (2 N) وصعد المزيج حراريا لمدة ١٢-١٤ ساعة. تمت متابعة التفاعل بواسطة تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام المحلول المظهر مزيجا من (الكلوروفورم : ميثانول) بنسبة (1:4) حتى اكتمال التفاعل. برد المحلول الى درجة حرارة الغرفة ثم أضيف 5 mL) من الماء المقطر إليه وحرك المزيج لمدة 5 دقائق ثم استخلص المزيج مع خلاص الاثيل (x10 mL) بواسطة قمع الفصل , ثم استخلصت الطبقة العضوية بعد أن غسلت بمحلول (5%) كربونات البوتاسيوم (3 x 20 mL), بعدها جففت المادة العضوية بواسطة كبريتات الصوديوم الجافة ثم رشح المحلول وركز الراشح تحت الضغط المخلخل لينتج المركب الخام [ 53 ]. تم تنقية الناتج بواسطة عمود كروماتوغرافيا السيليكا جيل (5 (SiO<sub>2</sub> column chromatography) (عوباستخدام مزيج (هكسان : خلاص الاثيل) بنسبة (٣:٢) كشاطف (Eluent).

استعملت حوامض البورونيك الاروماتية التالية :

a - ٢, ٤ - ثنائي فلورو فنيل حامض البورونيك ( 130 ).

b - ٣ - نايترو -٥- كربوكسي فنيل حامض البورونيك ( 131 ).

c - ٤ - فلوروفنيل حامض البورونيك (132).

d - ٤ - (مثيل ثايو) فنيل حامض البورونيك (133).

e - ٤ - هيدروكسي فنيل حامض البورونيك ( بيناكول) (134).

f - ٢, ٤ - ثنائي ميثوكسي فنيل حامض البورونيك (135).

g - ٤ - (ثلاثي مثيل سليل) فنيل حامض البورونيك (136).

**h-2** - (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل حامض البورونيك (137).

**i-3** - سيانو فنيل حامض البورونيك (138).

**j-4** - ايثوكسي فنيل حامض البورونيك (139).

١.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (140).

**(E)-3-(2',4'-Difluoro[1,1'-biphenyl]4-yl)-1-(3b-hydroxy-pregnen-17-yl)-prop-2-en-1-one (140).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) مع (63 mg) من ٢،٤-ثنائي فلورو فنيل حامض البورونيك (130) للحصول على ناتج باودر أبيض اللون.

Comp.	Formula	M. Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
<b>140</b>	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	516.67	81 mg (39 %)	170 °C	0.50	colorless powder

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3425 (OH<sub>alcohol</sub>), 2939 (C-H), 1604 (C=C<sub>aromatic</sub>), 1350 (C-F), 617 (Benzen di sub.).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.69 (d, 2H,  $J_{3',4'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-3'</sub> + H<sub>arom.-5'</sub>), 7.65-7.60 (m, 2H, H<sub>arom.-5''</sub> + H<sub>arom.-6''</sub>), 7.56 (m, 1H, H<sub>arom.-3''</sub>), 7.50 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-22), 7.46 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-2'</sub> + H<sub>arom.-6'</sub>), 6.86 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-21), 5.28 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.6$  Hz, H-6), 4.27 (br s., 1H, OH), 3.30 (m, 1H, H-3), 2.51 (m, 1H, H-17), 2.19 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.97 (m, 1H, H-7a), 1.89 (m, 1H, H-12a), 1.77 (m, 1H,

H-1a), 1.69 (m, 1H, H-2a), 1.60 (m, 1H, H-15a), 1.59 (m, 1H, H-7b), 1.57 (m, 1H, H-16b), 1.56 (m, 1H, H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.46 (m, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.38 (m, 1H, H-2b), 1.24 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.04 (m, 1H, H-1b), 1.00 (m, 1H, H-9), 0.97 (s, 3H, Me-19), 0.58 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  200.1 (C-20), 158.8 (d,  $J = 247$  Hz, C<sub>2''</sub>-F), 156.9 (d,  $J = 247$  Hz, C<sub>4''</sub>-F), 142.0 (C-5), 139.8 (C-22 + C<sub>arom.</sub>-4'), 134.2 (C<sub>arom.</sub>-1'), 133.6, 132.5, 132.0, 130.6, 129.5 (C<sub>arom.</sub>), 129.2 (C-21), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 44.8 (C-13), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1, 31.9, 31.8 (C-2 + C-7 + C-8), 24.7 (C-15), 22.8 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.8 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 79.04, H 7.41. Found: C 78.83, H 7.30.

٢.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (141).

**4'-(E)-3-Hydroxy-pregnen-17-yl)-3-oxyprop-1-en-1-yl)-5-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid (141).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (84 mg) من ٣-نايترو-٥-كاربوكسي فنيل حامض البورونيك (131) للحصول على ناتج صلب بلون أصفر.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
<b>141</b>	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>6</sub>	569.70	102 mg (45 %)	139-141°C	0.57	yellow solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3402 (OH), 2939 (CH<sub>2</sub>), 1651 (C=C), 1412 (C-NO<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11.89 (s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 8.68 (d, 2H,  $J = 3.1$  Hz, H-6''), 8.59 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, H-2''), 8.51 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, H-4''), 7.75 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5'), 7.63 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-22), 7.49 (d, 2H,  $J_{5',6'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 6.93 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz,

H-21), 5.29 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-6), 4.68 (br s., 1H, OH), 3.26 (m, 1H, H-3), 2.95 (m, 1H, H-17), 2.18 (m, 1H, H-16a), 2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.96 (m, 1H, H-7a), 1.84 (m, 1H, H-12a), 1.76 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.60 (m, 1H, H-15a), 1.57 (m, 1H, H-16b), 1.55 (m, 1H, H-7b), 1.54 (m, 1H, H-11a + H-12b), 1.43 (m, 1H, H-8), 1.41 (m, 1H, H-11b), 1.36 (m, 1H, H-2b), 1.24 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.01 (m, 1H, H-1b), 0.97 (m, 1H, H-9), 0.93 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  200.2 (C-20), 173.9 (CO<sub>2</sub>H), 147.8 (C<sub>arom.</sub>-NO<sub>2</sub>), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22 + C<sub>arom.</sub>-4'), 135.3 (C<sub>arom.</sub>-1''), 134.0 (C<sub>arom.</sub>-1'), 133.6, 132.5, 132.0, 130.6, 129.5 (C<sub>arom.</sub>), 129.2 (C-21), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 44.8 (C-13), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1, 31.9, 31.8 (C-2 + C-7 + C-8), 24.7 (C-15), 22.8 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.8 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 73.79, H 6.90. Found: C 78.83, H 7.30.

٣.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (142).

**(E)-3-(4'-Fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-hydroxy-prenen-17-yl)prop-2-en-1-one (142).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (56 mg) من ٤- فلوروفينيل حامض البورونيك (132) للحصول على ناتج زيتي بلون بني.

Comp.	Formula	M. Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>142</b>	C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> FO <sub>2</sub>	498.68	92 mg (46 %)	0.40	brown oil

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3402 (OH), 2939(CH<sub>2</sub>), 1651 (C=C).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.69 (d, 2H,  $J_{3',4'} = 7.8$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5'), 7.65-7.61 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>-2'' + H<sub>arom.</sub>-6''), 7.54 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>-3'' + H<sub>arom.</sub>-5''), 7.48 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-22), 7.45 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 7.8$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2')

+ H<sub>arom.-6'</sub>), 6.87 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-21), 5.28 (br s., 1H, H-6), 4.29 (br s., 1H, OH), 3.29 (m, 1H, H-3), 2.95 (m, 1H, H-17), 2.18 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.96 (m, 1H, H-7a), 1.87 (m, 1H, H-12a), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.70 (m, 1H, H-2a), 1.58 (m, 1H, H-15a), 1.57 (m, 2H, H-7b + H-16b), 1.56 (m, 1H, H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.45 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-11b), 1.38 (m, 1H, H-2b), 1.25 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.00 (m, 1H, H-1b), 0.99 (m, 1H, H-9), 0.95 (s, 3H, Me-19), 0.58 (s, 3H, Me-18).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  200.2 (C-20), 159.1 (d,  $J = 249$  Hz, C<sub>4''</sub>-F), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22), 135.3 (C<sub>arom.-1'</sub>), 134.1, 133.5, 132.5, 131.0, 129.3 (C<sub>arom.</sub>), 129.2 (C-21), 120.7 (C-6), 110.8 (C<sub>arom.-3''</sub> + C<sub>arom.-5''</sub>), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 44.9 (C-13), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1, 31.9, 31.8 (C-2 + C-7 + C-8), 24.7 (C-15), 22.8 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.8 (Me-18).

<sup>19</sup>F NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  - 115.6

**Anal. calc.:** C 81.89, H 7.88. Found: C 81.77, H 7.71.

٤.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (143).

**(E)-1-(3-Hydroxy-pregenen-17-yl)-3-(4'-methylthio)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-prop-2-en-1-one (143).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (67 mg) من ٤ - (مثيل ثايو) فنيل حامض البورونيك (133) للحصول على ناتج بلون رصاصي شبه صلب.

Comp.	Formula	M.Wt	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>143</b>	C <sub>35</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub> S	526.29	110 mg (52 %)	0.50	dark semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3395 (OH), 2932 (CH<sub>2</sub>), 1605 (C=C).



**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75 (d, 2H,  $J_{2'',6''} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-2''</sub> + H<sub>arom.-6''</sub>), 7.62 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-22), 7.60 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-3'</sub> + H<sub>arom.-5'</sub>), 7.49 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.7$  Hz, H<sub>arom.-2'</sub> + H<sub>arom.-6'</sub>), 7.34 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.-3''</sub> + H<sub>arom.-5''</sub>), 6.92 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-21), 5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-6), 3.29 (m, 1H, H-3), 2.98 (m, 1H, H-17), 2.38 (s, 3H, SMe), 2.20 (m, 1H, H-16a), 2.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.95 (m, 1H, H-7a), 1.82 (m, 1H, H-12a), 1.75 (m, 1H, H-1a), 1.73 (m, 1H, H-2a), 1.63 (m, 1H, H-15a), 1.57 (m, 1H, H-16b), 1.56 (m, 1H, H-7b + H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.42 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-11b), 1.36 (m, 1H, H-2b), 1.23 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.01 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.96 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  200.1 (C-20), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22), 137.7 (C<sub>arom.-4'</sub> + C<sub>arom.-SMe</sub>), 134.0 (C<sub>arom.-1''</sub>), 132.0 (C<sub>arom.-1'</sub>), 129.3 (C-21), 128.8, 128.5, 127.2, 126.9 (C<sub>arom.</sub>), 120.7 (C-6), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 44.8 (C-13), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1, 31.9, 31.8 (C-2 + C-7 + C-8), 24.7 (C-15), 22.8 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 15.2 (SMe), 13.8 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 79.80, H 8.04. Found: C 79.39, H 7.88.

٥.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (144).

**(E)-1-(3-Hydroxy-pregnen-17-yl)-3-(4'-hydroxy)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-prop-2-en-1-one (144).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (55 mg) من ٤-هيدروكسي فنييل حامض البورونيك (134) للحصول على ناتج صلب بلون أبيض.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
-------	---------	-------	-------	------	----------------	-------

144	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub>	496.69	115 mg (58 %)	150 °C	0.57	colorless solid
-----	--	--------	---------------	--------	------	-----------------

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3433 (OH).2932 (CH<sub>2</sub>), 1605 (C=C).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ 7.55 (d, 2H,  $J_{2',6'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 7.52 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-22), 7.49 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5'), 7.43 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2'' + H<sub>arom.</sub>-6''), 7.35 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3'' + H<sub>arom.</sub>-5''), 6.92 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-21), 5.28 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.6$  Hz, H-6), 3.26 (m, 1H, H-3), 2.99 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.95 (m, 1H, H-7a), 1.82 (m, 1H, H-12a), 1.75 (m, 1H, H-1a), 1.69 (m, 1H, H-2a), 1.66 (m, 1H, H-15a), 1.63 (m, 1H, H-16b), 1.57 (m, 1H, H-7b), 1.55 (m, 1H, H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.43 (m, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.36 (m, 1H, H-2b), 1.23 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.02 (m, 1H, H-1b), 0.99 (m, 1H, H-9), 0.97 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  200.0 (C-20), 155.2 (C<sub>arom.</sub>-OH), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22), 138.4 (C<sub>arom.</sub>-4'), 135.3 (C<sub>arom.</sub>-1'), 133.6, 132.9, 132.5, 131.9, 129.4 (C<sub>arom.</sub>), 129.2 (C-21), 120.6 (C-6), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.0 (C-9), 44.9 (C-13), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1, 31.9, 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 25.5 (C-15), 22.6 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.8 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 82.22, H 8.12. Found: C 81.97; H 7.90.

٦.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (145).

**(E)-3-(2',4'-Dimethoxy-[1,1'-biphenyl]1-4-y)-1-(3-hydroxy-pregenen-17-yl)-prop-2-en-1-one (145).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (73 mg) من ٤,٢ - ثنائي ميثوكسي فنيل حامض البورونيك (135) للحصول على ناتج لزج بلون بني غامق.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
-------	---------	-------	-------	----------------	-------

<b>145</b>	C <sub>36</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub>	540.32	121 mg (56 %)	0.52	brown semi-solid
------------	--	--------	---------------	------	------------------

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3402 (OH), 2932 (CH<sub>2</sub>), 1620 (C=C), 1026 (C-O).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.63 (1H,  $J_{21,22} = 15.6$  Hz, H-22), 7.61 (m, 3H, H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5' + H<sub>arom.</sub>-6''), 7.55 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.5$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 7.17 (d, 1H,  $J_{21,22} = 15.6$  Hz, H-21), 7.14 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>-3''), 6.99 (d, 1H,  $J_{5'',6''} = 8.3$  Hz, H<sub>arom.</sub>-5''), 5.26 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.6$  Hz, H-6), 4.62 (br s., 1H, OH), 3.84, 3.77 (2xs, 6H, 2xOMe), 3.26 (m, 1H, H-3), 2.99 (m, 1H, H-17), 2.15 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.94 (m, 1H, H-7a), 1.81 (m, 1H, H-12a), 1.76 (m, 1H, H-1a), 1.67 (m, 1H, H-2a), 1.65 (m, 1H, H-15a + H-16b), 1.57 (m, 1H, H-7b), 1.56 (m, 1H, H-11a), 1.54 (m, 1H, H-12b), 1.43 (m, 2H + H-2b + H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.15 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.08 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.92 (s, 3H, Me-19), 0.51 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  208.9 (C-20), 162.3 (C<sub>2''</sub>-OMe), 160.2 (C<sub>4''</sub>-OMe), 141.7 (C-5), 140.0 (C-22), 133.6 (C<sub>arom.</sub>-4'), 132.5 (C<sub>arom.</sub>-1'), 132.0, 131.9, 129.3 (C<sub>arom.</sub>), 129.2 (C-21), 119.0 (C-6), 112.7 (C<sub>arom.</sub>-5''), 110.9 (C<sub>arom.</sub>-3''), 70.5 (C-3), 63.1 (C-17), 56.6 (C-14), 56.1, (2xOMe), 50.0 (C-9), 43.7 (C-13), 42.7 (C-4), 38.4 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9, 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 24.5 (C-15), 22.7 (C-16), 21.1 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.4 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 79.96, H 8.20. Found: C 79.69, H 8.02.

.(146) تحضير المشتق ٧.٦.٣.٢

**(E)-1-(3-Hydroxy-pregnen-17-yl)-3-(4'-trimethylsilyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-prop-2-en-1-one (146).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (78 mg) من ٤- (ثلاثي مثيل سليل) فنيل حامض البورونيك (136) للحصول على ناتج بلون رصاصي شبه صلب .

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
146	C <sub>37</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> Si	552.34	67 mg (45 %)	0.40	dark semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3402 (OH) , 2932 (C-H), 1026 (C-O-C) .

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.63-7.45 (m, 9H, H<sub>arom.</sub> + H-22), 6.92 (d, 1H,  $J_{21,22}$  = 16.0 Hz, H-21), 5.26 (t, 1H,  $J_{6,7}$  = 2.5 Hz, H-6), 4.62 (br s., 1H, OH), 3.27 (m, 1H, H-3), 2.97 (m, 1H, H-17), 2.17 (m, 1H, H-16a), 2.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.93 (m, 1H, H-7a), 1.82 (m, 1H, H-12a), 1.74 (m, 1H, H-1a), 1.69 (m, 1H, H-2a), 1.67 (m, 1H, H-15a + H-16b), 1.58 (m, 1H, H-7b + H-11a), 1.56 (m, 1H, H-12b), 1.41 (m, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.24 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.06 (m, 1H, H-1b), 1.00 (m, 1H, H-9), 0.98 (s, 3H, Me-19), 0.52 (s, 3H, Me-18), 0.26 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  199.5 (C-20), 141.2 (C-5), 140.6 (C-22), 139.5 (C<sub>arom.</sub>-1''), 138.8 (C<sub>arom.</sub>-4'), 134.5 (C-4''), 133.7, 133.0, 131.5, 128.7 (C<sub>arom.</sub>), 128.6 (C-21), 120.2 (C-6), 70.0 (C-3), 62.7 (C-17), 56.3 (C-14), 49.6 (C-9), 44.3 (C-13), 42.2 (C-4), 37.9 (C-12), 36.9 (C-1), 36.1 (C-10), 31.4, 31.1 (C-2 + C-7 + C-8) , 25.5 (C-15), 24.0 (C-16), 21.2 (C-11), 19.1 (Me-19), 13.2 (Me-18), -1.2 (SiMe<sub>3</sub>).

**Anal. calc.:** C 80.38, H 8.75. Found: C 80.11, H 8.66.

٨.٦.٣.٢- تحضير المشتق (147).

**(E)-1-(3-Hydroxy-pregnen-17-yl)-3-(4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-prop-2-en-1-one (147).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (76 mg) من ٢- (ثلاثي فلورو- مثيل) فنيل حامض البورونيك (137) للحصول على ناتج بلون بني شبه صلب .

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>147</b>	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	548.69	90 mg (41 %)	0.40	semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3395 (OH) , 2932 (C-H), 1026 (C-F), 1682, (C=C<sub>arom</sub>) .

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.74 (d, 1H,  $J_{5'',6''} = 8.0$  Hz, H<sub>arom.-6''</sub>), 7.63 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-22), 7.61 (m, 4H, H<sub>arom.-3'</sub> + H<sub>arom.-5'</sub> + H<sub>arom.-3''</sub> + H<sub>arom.-5''</sub>), 7.55 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.0$  Hz, H<sub>arom.-2'</sub> + H<sub>arom.-6'</sub>), 7.47 (d, 1H,  $J_{4'',5''} = 8.0$  Hz, H<sub>arom.-4''</sub>), 6.92 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-21), 5.26 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.6$  Hz, H-6), 3.27 (m, 1H, H-3), 2.99 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.94 (m, 1H, H-7a), 1.82 (m, 1H, H-12a), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.74 (m, 1H, H-2a), 1.66 (m, 2H, H-15a + H-16b), 1.57 (m, 1H, H-7b), 1.55 (m, 1H, H-11a), 1.53 (m, 1H, H-12b), 1.40 (m, 1H, H-8), 1.35 (m, 1H, H-11b), 1.33 (m, 1H, H-2b), 1.21 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.03 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.96 (s, 3H, Me-19), 0.52 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  199.6 (C-20), 141.3 (C-5), 139.5 (C-22), 139.4 (C<sub>arom.-4'</sub>), 136.7 (C<sub>arom.-1'</sub>), 135.3 (C<sub>arom.-5''</sub>), 133.0, 132.5, 132.3, 132.0, 131.5, 131.0 (C<sub>arom.</sub>) , 128.7 (C-21), 125.4 (d,  $J_{C,F} = 249$  Hz, CF<sub>3</sub>) , 120.2 (C-6) , 70.0 (C-3), 62.6 (C-17), 56.3 (C-14), 50.0 (C-9), 44.3 (C-13), 42.2 (C-4), 38.1 (C-12), 36.9 (C-1), 36.1 (C-10), 31.5, 31.4, 31.2 (C-2 + C-7 + C-8), 25.5 (C-15), 24.1 (C-16), 22.2 (C-11), 19.1 (Me-19), 13.3 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 76.62, H 7.16. Found: C 76.42, H 7.02.

٩.٦.٣.٢ - تحضير المشتق (148).

**4'-((E)-3-(3-Hydroxy-pregenen-17-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile (148).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (59 mg) من (٣- سيانو فنيل حامض البورونيك) (138) للحصول على ناتج بلون بني غامق شبه صلب.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>148</b>	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub>	505.70	59 mg (39 %)	0.40	semi-solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  2932 (C-H), 1358 (C-N), 1682 (C=C<sub>arom.</sub>), 3402 (OH).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.29 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>-2''), 8.12 (d, 1H,  $J_{5'',6''} = 7.9$  Hz, H<sub>arom.</sub>-6''), 7.89 (d, 1H,  $J_{5'',6''} = 7.9$  Hz, H<sub>arom.</sub>-4''), 7.70 (t, 1H,  $J_{4'',5''} = 7.9$  Hz, H<sub>arom.</sub>-5''), 7.62 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-22), 7.55 (d, 2H,  $J_{5',6'} = 8.4$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5'), 7.49 (d, 2H,  $J_{2',3'} = 8.4$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 6.91 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.1$  Hz, H-21), 5.27 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-6), 3.27 (m, 1H, H-3), 4.21 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz, OH), 3.25 (m, 1H, H-3), 2.97 (m, 1H, H-17), 2.13 (m, 1H, H-16a), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.93 (m, 1H, H-7a), 1.81 (m, 1H, H-12a), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.70 (m, 1H, H-2a), 1.65 (m, 2H, H-15a + H-16b), 1.56 (m, 1H, H-7b), 1.54 (m, 1H, H-11a), 1.52 (m, 1H, H-12b), 1.40 (m, 1H, H-8), 1.34 (m, 1H, H-11b), 1.32 (m, 1H, H-2b), 1.23 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.10 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.92 (s, 3H, Me-19), 0.54 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  200.2 (C-20), 142.3 (C<sub>arom.</sub>-1''), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22), 139.6 (C<sub>arom.</sub>-4'), 135.3 (C<sub>arom.</sub>-1'), 132.5 (C<sub>arom.</sub>-4'' + C<sub>arom.</sub>-6''), 132.0 (C<sub>arom.</sub>-2''), 130.8 (C<sub>arom.</sub>-5''), 129.3 (C-21), 128.3 (C<sub>arom.</sub>-3' + C<sub>arom.</sub>-5'), 127.4 (C<sub>arom.</sub>-2' + C<sub>arom.</sub>-6'), 120.7 (C-6), 119.1 (CN), 112.8 (C<sub>3''</sub>-CN), 70.5 (C-3), 63.1 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 44.9 (C-13), 42.7 (C-4), 38.4 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 31.9, 31.7 (C-2 + C-7 + C-8), 25.6 (C-15), 24.3 (C-16), 22.7 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.8 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 83.13, H 7.77, N 2.77. Found: C 82.93, H 7.65, N 2.56

.(149) - ١٠.٦.٣.٢ - تحضير المشتق

**(E)-3-(4'-Ethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-(3-hydroxy-pregnen-17-yl)prop-2-en-1-one (149).**

حضر هذا المركب حسب الطريقة العامة من المشتق (129) و (67 mg) من ٤-ايتوكسي فنيل حامض البورونيك (139) ليعطي ناتجاً بنياً لزجاً.

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	$R_f$	Color
149	$C_{36}H_{44}O_3$	524.33	88 mg (42 %)	0.40	brown oil

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  2932 (C-H), 1736 (C=O), 1574 (C=C<sub>arom.</sub>), 3339 (OH).

**$^1H$  NMR** (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.63-7.60 (m, 3H, H-22 + H<sub>arom.</sub>-3' + H<sub>arom.</sub>-5'), 7.54 (d, 2H,  $J_{2'',6''} = 8.6$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 7.48 (, 2H,  $J_{5'',6''} = 8.6$  Hz, H<sub>arom.</sub>-2'' + H<sub>arom.</sub>-6''), 6.95 (d, 2H,  $J_{2'',3''} = 8.6$  Hz, H<sub>arom.</sub>-3'' + H<sub>arom.</sub>-5''), 6.85 (d, 1H,  $J_{21,22} = 16.0$  Hz, H-21), 5.25 (t, 1H,  $J_{6,7} = 2.5$  Hz, H-6), 4.05 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.28 (m, 1H, H-3), 3.02 (m, 1H, H-17), 2.18 (m, 1H, H-16a), 2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.96 (m, 1H, H-7a), 1.84 (m, 1H, H-12a), 1.75 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.65 (m, 1H, H-16b), 1.60 (m, 1H, H-15a), 1.56 (m, 1H, H-7b + H-11a), 1.54 (m, 1H, H-12b), 1.42 (m, 1H, H-8), 1.34 (m, 1H, H-11b), 1.32 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (m, 1H, H-2b), 1.25 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.00 (m, 1H, H-1b), 0.97 (m, 1H, H-9), 0.96 (s, 3H, Me-19), 0.56 (s, 3H, Me-18).

**$^{13}C$  NMR** (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  200.0 (C-20), 158.2 (C<sub>arom.</sub>-OEt), 141.6 (C<sub>arom.</sub>-4'), 141.5 (C-5), 140.0 (C-22), 135.3 (C<sub>arom.</sub>-1'), 132.0 (C<sub>arom.</sub>-1''), 129.1 (C-21), 129.1, 127.7, 126.0 (C<sub>arom.</sub>), 120.5 (C-6), 115.6 (C<sub>arom.</sub>-3'' + C<sub>arom.</sub>-5''), 70.8 (C-3), 60.9 (C-17), 64.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.3 (C-17), 56.1 (C-14), 50.2 (C-9), 44.2 (C-13), 42.4 (C-4), 38.6 (C-12), 37.3 (C-1), 36.2 (C-10), 32.0, 31.7, 31.4

(C-2 + C-7 + C-8), 25.7 (C-15), 24.8 (C-16), 22.2 (C-11), 19.2 (Me-19), 14.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.2 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 82.40, H 8.45. Found: C 82.21, H 8.36.

٧.٣.٢ - تحضير المشتق (150).

**17-Acetyl-5-pregnen-3 $\beta$ -yl)-2-(2,6-bis(diethylamino)-9H-xanthen-9-yl)benzoate (150).**

أذيب البركنينولون (21) (316 mg, 1.0 mmol) في الاسيتوناترايل الجاف (15 mL) في دروق دائري بعد أن وضع دروق في حمام ثلج. أضيف للمحلول الرودامين (200 mg, 0.42 mmol) تبعها إضافة القاعدة DMAP (40 mg, 0.33 mmol) وكذلك العامل المساعد (DCC) (Dicyclohexylcarbodiimide) (200 mg, 0.97 mmol) تدريجياً. تم تحريك المزيج في حمام الثلج لمدة ١٥ دقيقة ثم ترك التفاعل تحت التحريك لمدة ٤٨ ساعة بدرجة حرارة الغرفة [ 60 ] . تمت متابعة التفاعل بتقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة وعند التأكد من إنتهاء التفاعل , ترك المحلول ليترسب ويعطي ناتجاً شبه صلب بلون أحمر. تم تنقية الناتج بعمود الفصل الكورماتوغرافي وأستخدم المحلول Eluent من (كلوروفورم : ميثانول) بنسبة (9 : 1).

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
<b>150</b>	C <sub>49</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	742.47	297 mg (40 %)	158-161 °C	0.57	red solid

**IR** (KBr , cm<sup>-1</sup>) :  $\nu$  2926(C-H<sub>stretch</sub>) , 1682(C=O<sub>ester</sub>) , 1437(C-H<sub>bending</sub>) , 1192 , 1119 (C- O<sub>stretch</sub>) , 813 (C-H arom<sub>bending</sub>) , 720 (C=CH).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.21 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H<sub>Rhod..-12''</sub>), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>Rhod..-14''</sub>), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H<sub>Rhod..-15''</sub>), 7.71 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H<sub>Rhod..-13''</sub>), 7.26 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H<sub>Rhod..-1''</sub>), 6.95 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H<sub>Rhod..-8''</sub>), 6.45 (m, 4H, H<sub>Rhod..-2''</sub> + H<sub>Rhod..-4''</sub> + H<sub>Rhod..-5''</sub> + H<sub>Rhod..-7''</sub>), 5.68 (s, 1H, H<sub>Rhod..-9''</sub>), 5.26 (d, 1H, *J*<sub>6,7</sub> = 3.4 Hz, H-6), 3.37 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.17 (m, 1H, H-3), 2.57 (m, 1H, H-17), 2.16 (m, 1H, H-16a), 2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.98 (m, 1H, H-7a), 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.77 (m, 1H, H-1a), 1.66 (m, 1H, H-2a), 1.59 (m, 1H, H-15a), 1.55 (m, 2H, H-16b + H-7b), 1.53 (m, 2H, H-11a + H-12b) , 1.41 (m, 1H, H-8) , 1.39 (m, 1H, H-11b) , 1.37 (m, 1H, H-2b) , 1.24 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.17 (m, 1H, H-1b), 1.14 (m, 1H, H-9) , 1.10 (t,



$J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 3H, Me-19), 0.54 (s, 3H, Me-18).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  209.0 (C-20), 169.2 (CO<sub>2</sub>), 153.3 (C<sub>Rhod.</sub>-4a'' + C<sub>Rhod.</sub>-5a''), 149.9 (C<sub>Rhod.</sub>-3'' + C<sub>Rhod.</sub>-6''), 140.2 (C-5), 135.6 (C-10''), 130.3, 129.2, 125.2, 124.9 (C<sub>arom.</sub>), 120.7 (C-6), 109.1 (C<sub>Rhod.</sub>-2''), 107.4 (C<sub>Rhod.</sub>-7'' + C<sub>Rhod.</sub>-8a''), 97.5 (C<sub>Rhod.</sub>-4'' + C<sub>Rhod.</sub>-5''), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 48.0 ( $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 44.3 (C-13 + C<sub>Rhod.</sub>-9''), 42.7 (C-4), 38.6 (C-12), 37.4 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1 (C-2), 31.9 (C-7), 31.7 (C-8), 25.8 (C-15), 24.9 (C-16), 22.8 (C-11), 19.6 (Me-19), 12.8 ( $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$  + Me-18).

**Anal. calc.:** C 79.21, H 8.41, N 3.77. Found: C 78.95, H 8.33, N 3.582.

٨.٣.٢ - تحضير المشتق (151) .

**17-((E)-3-(4-Chlorophenyl)acryloyl)-5-pregnen-3 $\beta$ -yl)-2-(2,6-bis(diethylamino) -9H-xanthen-9-yl)benzoate (151).**

تم تحضير هذا المركب بنفس الطريقة التي حضر فيها المشتق (150) بأخذ مشتق الجالكون (129) (290 mg, 0.66 mmol) و الرودامين (160 mg, 0.34 mmol) وكذلك قاعدة DMAP (27 mg, 0.22 mmol) والعامل المساعد (DCC) (130 mg, 0.63 mmol) في الاسيتونايتريال الجاف (10 mL) [ 60 ] بعد فصل الناتج وتنقيته بواسطة عمود فصل الكورماتوغرافي كان الناتج احمر اللون.

Comp.	Formula	M. Wt.	Yield	m.p.	R <sub>f</sub>	Color
<b>151</b>	C <sub>56</sub> H <sub>65</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	864.46	257 mg (45 %)	110-112 °C	0.5	red solid

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) :  $\nu$  2928 (C-H<sub>stretch</sub>), 1599 (C=C), 1173, 1032 (C-O<sub>ester, stretch</sub>), 828 (C-H<sub>arom bending</sub>), 700 (C-Cl).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20 (br s., 1H, H<sub>Rhod.</sub>-12''), 7.97 (d, 1H,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , H-22), 7.74 (d, 2H,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , H<sub>arom.</sub>-2' + H<sub>arom.</sub>-6'), 7.49 (d, 1H,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , H-21), 7.26 (m, 1H, H<sub>Rhod.</sub>-14''), 7.15 (m, 2H, H<sub>Rhod.</sub>-13'' + H<sub>Rhod.</sub>-15''),

7.00 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $H_{\text{arom.}-3'}$  +  $H_{\text{arom.}-5'}$ ), 6.69 (m, 3H,  $H_{\text{Rhod.}-1''}$  +  $H_{\text{Rhod.}-8''}$ ), 6.45 (m, 4H,  $H_{\text{Rhod.}-2''}$  +  $H_{\text{Rhod.}-4''}$  +  $H_{\text{Rhod.}-5''}$  +  $H_{\text{Rhod.}-7''}$ ), 5.69 (s, 1H,  $H_{\text{Rhod.}-9''}$ ), 5.27 (br s., 1H, H-6), 3.36 (m, 8H,  $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.13 (m, 1H, H-3), 2.52 (m, 1H, H-17), 2.13 (m, 1H, H-16a), 2.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4), 1.95 (m, 1H, H-7a), 1.92 (m, 1H, H-12a), 1.76 (m, 1H, H-1a), 1.64 (m, 1H, H-2a), 1.62 (m, 1H, H-15a), 1.59 (m, 1H, H-16b), 1.56 (m, 1H, H-7b), 1.54 (m, 2H, H-11a), 1.52 (1H, H-12b), 1.41 (1H, 1H, H-8), 1.39 (m, 1H, H-11b), 1.37 (m, 1H, H-2b), 1.25 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.16 (m, 1H, H-1b), 1.10 (m, 1H, H-9), 1.09 (t,  $J = 6.6$  Hz,  $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3H, Me-19), 0.53 (s, 3H, Me-18).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  202.2 (C-20), 169.3 ( $\text{CO}_2$ ), 153.3 ( $\text{C}_{\text{Rhod.}-4\text{a}''}$  +  $\text{C}_{\text{Rhod.}-5\text{a}''}$ ), 149.7 ( $\text{C}_{\text{Rhod.}-3''}$  +  $\text{C}_{\text{Rhod.}-6''}$ ), 141.8 (C-5), 140.0 (C-22), 135.7 ( $\text{C}_{\text{arom.}-1'}$  +  $\text{C}_{\text{arom.}-4'}$ ), 130.6, 129.3 ( $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 129.1 (C-21), 120.7 (C-6), 112.1 ( $\text{C}_{\text{Rhod.}-2''}$ ), 108.8 ( $\text{C}_{\text{Rhod.}-7''}$ ), 105.8 ( $\text{C}_{\text{Rhod.}-8\text{a}''}$ ), 97.5 ( $\text{C}_{\text{Rhod.}-4''}$  +  $\text{C}_{\text{Rhod.}-5''}$ ), 70.5 (C-3), 60.9 (C-17), 56.8 (C-14), 50.1 (C-9), 48.0 ( $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 44.3 (C-13 +  $\text{C}_{\text{Rhod.}-9''}$ ), 42.7 (C-4), 38.4 (C-12), 37.3 (C-1), 36.6 (C-10), 32.1 (C-2), 31.9 (C-7), 31.7 (C-8), 25.9 (C-15), 24.9 (C-16), 22.8 (C-11), 19.6 (Me-19), 13.7 (Me-18), 12.8 ( $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Anal. calc.:** C 77.71, H 7.57, N 3.24. Found: C 77.50, H 7.49, N 3.09.

### ٩.٣.٢ - تحضير المشتق (153)

#### *3 $\beta$ -O-(4,4'-Dimethoxytrityl)-pregnen-20-one (153).*

أضيف في دورق دائري ذي فتحتين (100 mg, 0.32 mmol) من البركنينولون (21) مع (109 mg, 0.32 mmol) من 4\*,4 - ثنائي ميثوكسي ترايتل كلورايد (152) واستخدم 20 mL من البيريدين كمذيب في التفاعل. حرك المزيج لمدة ٤٨ ساعة بدرجة حرارة الغرفة. تمت متابعة التفاعل بتقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة واستخدم المحلول المظهر (بنزين : ميثانول)

بنسبة (9 : 1). عند انتهاء التفاعل استخلصت الطبقة العضوية بقمع الفصل باستخدام خلات الاثيل (3 x 20 mL) وبخرت الطبقة العضوية للحصول على ناتج لزج بني غامق اللون .

Comp.	Formula	M.Wt.	Yield	R <sub>f</sub>	Color
<b>153</b>	C <sub>42</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub>	618.86	91 mg (46 %)	0.57	brown syrup

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3510 (OH), 1682 (CO), 1435 (C=C).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75-6.63 (m, 13H, H<sub>arom.</sub>), 5.25 (br s., 1H, H-6), 3.86, 3.72 (2xs, 6H, 2xOMe), 3.26 (m, 1H, H-3), 2.56 (m, 1H, H-17), 2.15 (m, 1H, H-16a), 2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.05 (s, 3H, Me-21), 2.01 (m, 1H, H-7a), 1.91 (m, 1H, H-12a), 1.75 (m, 1H, H-1a), 1.68 (m, 1H, H-2a), 1.62 (m, 1H, H-15a), 1.58 (m, 1H, H-16b), 1.57 (m, 1H, H-7b), 1.55 (m, 1H, H-11a), 1.52 (m, 1H, H-12b), 1.41 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-11b), 1.36 (m, 1H, H-2b), 1.13 (m, 2H, H-14 + H-15b), 1.00 (m, 1H, H-1b), 0.98 (m, 1H, H-9), 0.95 (s, 3H, Me-19), 0.52 (s, 3H, Me-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  208.5 (C-20), 157.8 (2xC<sub>arom.</sub>-OMe), 141.4 (C<sub>arom.</sub>-1''), 140.2 (C-5), 137.8 (C<sub>arom.</sub>-1''a + C<sub>arom.</sub>-1''b), 132.0 129.1, 128.9, 128.4, 127.6, 127.4 (C<sub>arom.</sub>), 120.2 (C-6), 113.9 (C<sub>arom.</sub>-3''a + C<sub>arom.</sub>-3''b), 106.7 (C<sub>trityl</sub>-O), 79.9 (C-3), 62.6 (C-17), 56.1 (C-14), 55.0 (2xOMe), 49.5 (C-9), 43.3 (C-13), 42.2 (C-4), 37.9 (C-12), 36.9 (C-1), 36.1 (C-10), 32.0, 31.4 (C-2 + C-7 + C-8 + Me-21), 24.0 (C-15), 22.2 (C-16), 20.6 (C-11), 19.1 (Me-19), 12.9 (Me-18).

**Anal. calc.:** C 81.51, H 8.14. Found: C 81.37, H 8.02.

٣. النتائج والمناقشة

١.٣ - تحضير ستيرويدات جديدة من خلال تفاعل متسونوبو

*Synthesis of new steroids by applying Mitsunobu reaction*

١.١.٣ - مقدمة

تعتبر مشتقات الستيرويدات ( Steroids ) من أحد أهم المركبات المهمة في الطبيعة بالإضافة إلى تحضيرها مختبرياً وذلك لما لها من خصائص بيولوجية مختلفة [61-63] وجذبت الانتباه العميق لكثير من المختبرات لتطويرها دوائياً لعلاج الأمراض المختلفة [64] بما في ذلك: أمراض القلب والأوعية الدموية (Cardiovascular diseases) [65]، قصور الغدة الكظرية (Hyperthyroidism) [66] ، واضطرابات المناعة الذاتية (Autoimmune diseases) [67] ، كما إنها مضادة للفطريات والالتهابات الميكروبية (Antifungal and antimicrobial diseases) [68, 69]. وعلاوة على ذلك، تم النظر في مشتقات الستيرويدات القوية كمضادات للسرطان مثل علاج سرطان الدم (Leukemia) [63]، وسرطان الثدي (Brest cancer) [72]-70 ، وسرطان البروستاتا

(Prostate carcinoma) [73] ، وأورام المخ (Brain tumor) [74] ، بالإضافة إلى التهاب المفاصل الضموري (Osteoarthritis) [75] ، كما إنها تعتبر العلاج الوحيد لمعالجة أمراض الربو (Asthma) كالكورتيزون . ونضيف هنا أيضا استعمال الستيرويدات كمضادات حيوية (Antibiotics) [76, 77] .

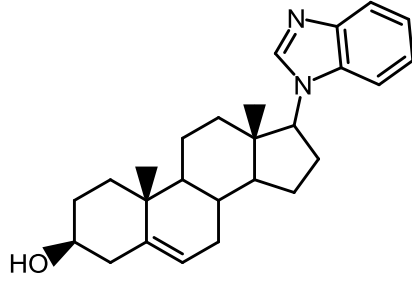
تعتبر مثبطات الانزيمات القوية والانتقائية في الوقت الحاضر والمحولة للستيرويدات والمسماة :

#### *( Potent and selective inhibitors of steroid-converting enzymes )*

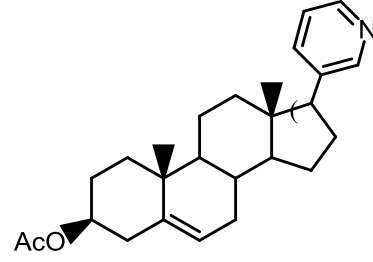
بأنها مركبات واعدة جدا للاستخدام وذلك بالتعاون مع الستيرويدات المضادة للانزيمات. إن تثبيط أنزيم الاروماتيز (Aromatase enzyme)، وهو أحد أنزيمات الساييتوكروم Cytochrome (P450) [78] ، أهمية خاصة في علاج السرطان ، لأن إنتاج هرمون الاستروجين وزيادته تسبب سرطان الثدي ، و لما كان أنزيم الاروماتيز يشارك في الخطوة النهائية للتخليق، فإن تثبيطه يعتبر ذا فائدة علاجية كبيرة جدا [79]. وعلاوة على ذلك، فقد اقترح تثبيط أنزيم الاروماتيز في علاج الأمراض الخبيثة الأخرى في الشيخوخة [80].

أما بالنسبة لسرطانات البروستات والثدي فإن السبب الرئيسي لهذه السرطانات هو زيادة أنزيم الساييتوكروم (CytochromeP450) من نوع أنزيم هايدروكسيللايز (CYP17A1 (hydroxylase-lyase) ، وبالتالي فقد ظهرت عدة مثبطات حديثة لهذا الأنزيم ومنها مشتقات البركنينولون الستيرويدية كأدوية Galeterone (105) [81, 82] ،

وكذلك (Zytiga) Abiraterone acetate (106) [83, 84]



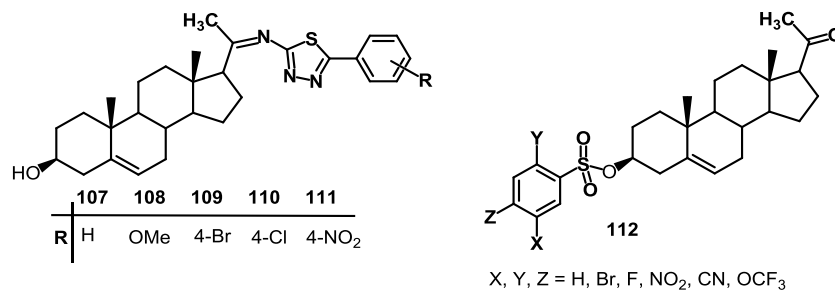
105. Galeterone TOK-001



106. Abiraterone acetate

يوجد البركنينولون ( $3\beta$ -hydroxypregn-5-en-20-ene: (Pregnenolone) (21) كستيرويد موجود في الطبيعة ويكون مولداً لهورمونات أخرى مثل الكورتيزون, والأستروجين , التسترون و البروجستيرون [85] والبركنينولون يحضر طبيعياً من الكوليستيرول بواسطة الإنزيم سايتوكروم (P450) (*sc*:side chain cleavage enzyme) والذي يوجد في الماييتوكوندريا . تم تحضير مشتقات مختلفة من البركنينولون وتقييم فعاليتها البيولوجية من خلال تفاعل مجموعة الهيدروكسيل للبركنينولون في C-3 لتعطي مشتقات فعالة للعمليات المعتمدة على الكالسيوم , كما إن إدخال مجاميع تحتوي على ذرات غير متجانسة كالنيتروجين في ذرة الكربون 17 سيجعلها ترتبط بذرة حديد الهيم (heme iron) لأنزيم CYP17 في وضعية كيميائية فراغية تساعد على تكوين أوامر هيدروجينية مع مجموعة الهيدروكسيل في ذرة الكربون 3 مما جعلها مثبتات قوية لهذا الأنزيم كما هو الحال في المركبين أعلاه .

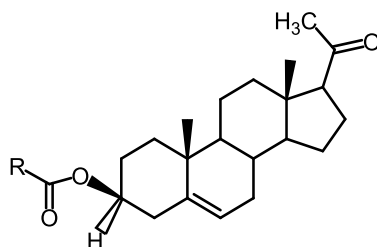
يصنف البركنينولون ضمن مجموعة ستيرويدات الخلايا العصبية (neurosteroids) [86-88] وهو موجود بتركيز عالٍ في الدماغ ويعتبر علاجاً فعالاً لمرض داء الفصام (schizophrenia) [88,89] , نظراً للأهمية البيولوجية الكبيرة للبركنينولون ومشتقاته فقد قام العالم د. نجم المسعودي مع مجموعته البحثية مؤخراً بتحضير عدة مشتقات مختلفة للبركنينولون ومنها مشتقات الأريل ثيازول للبركنينولون عند ذرة الكربون 18 من خلال أصرة الإيمين (المركبات 107-111) وقد أظهرت هذه المشتقات فعالية تشبيطية عالية ضد أنزيم (CYP17 hydroxylase) [90] بالإضافة إلى مشتقات سلفونات البركنينولون عند ذرة الكربون C-3 (المركبات 112) (الشكل 8).



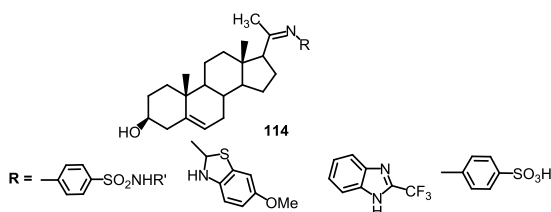
الشكل ( ٨ ) بعض مشتقات

### البركنينولون الایمینیة والسلفونات الاستریة

كما قامت المجموعة نفسها بتحضير مشتقات جديدة للبركنينولون من خلال تفاعل متسونوبو (المركبات 113) أو تفاعل شيف (المركبات 114) وقد أظهرت بعض هذه المشتقات فعالية ضد فايروس الايدز [91].



113. 3 $\alpha$ -Ester derivatives of pregnenolone



في السنوات الأخيرة قام Hartmann ومجموعته [92, 93] بإختبار مجموعة من اوكسيمات البركنينولون (pregneneoximes) التي تعمل كمثبطات فعالة لأنزيم (CYP17 hydroxylase) في الإنسان [94] وإيقاف التخليق الحيوي للاندروجينات (androgens) عن طريق التثبيط بالأنزيم (CYP17) والذي يستخدم كعلاج لسرطان البروستات (prostate cancer) وهو يشبه العقار (Abiraterone) (106).

واستمرارا في عملنا ضمن مجموعتنا البحثية في تحضير مشتقات جديدة للبركنينولون تحتوي على مجاميع فعالة عند ذرة الكربون ١٨ بالإضافة إلى مجاميع فعالة اخرى عند ذرة الكربون C-3 فقد اخترنا البركنينولون كمادة أولية لتحضير مثل هذه المركبات الجديدة عن طريق الاسترة في (β-OH) للبركنينولون مع مجموعة من الحوامض الكربوكسيلية الاروماتية في ذرة الكربون C-3 حيث يحدث انقلاب في التوزيع الفراغي ليعطي مشتقات اريل α-استر للبركنينولون من خلال تفاعل متسونوبو.

وبعد مسحنا الشامل للأدبيات العلمية فقد اتضح بأن هناك أمثلة قليلة تتعلق بتطبيق تفاعل متسونوبو لمشتقات البركنينون ومن أحدها هو قيام الباحث Davis ومجموعته [95] بإستخدام تفاعل متسونوبو باستبدال مجموعة الهيدروكسيل الاستوائية (equatorial hydroxyl) للستيرويدات بواسطة الأزيد. تفاعل متسونوبو لمركبات الستيرويد المشابهة للبركنينولون التي تحتوي على  $3\beta$ -hydroxyl groups إن الهدف هنا هو تحضير مشتقات الأريل استر ذات الفعالية البيولوجية لتنشيط انزيم CYP17 هيدروكسيليز والذي يستخدم كعلاج لسرطان البروستات (prostate cancer) بالإضافة إلى اختبار فعاليتها كمضادات لمرض الايدز (HIV).

### ٢.١.٣ - تحضير مشتقات $\alpha$ -أريل استر- بركنينولون (110 - 113)

#### *Synthesis of 3 $\alpha$ -substituted aryl ester derivatives of pregnenolone (120-125)*

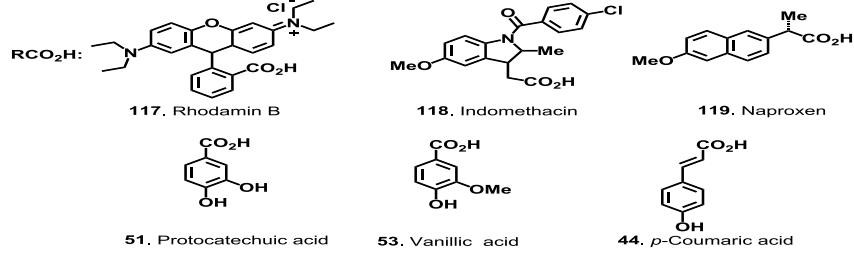
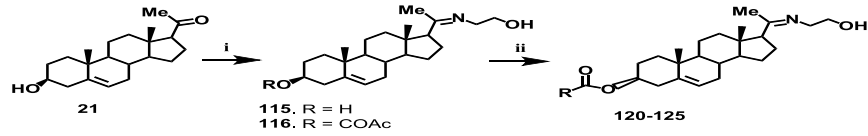
عومل البركنينولون (21) مع ٢-ايتانول امين تحت ظروف التكثيف الإرجاعي ليعطي مشتق اليمين بحصيلة ناتج % 52. تمت معاملة هذا المشتق مع حوامض البنزويك لمركبات فعالة فلوريا او دوائيا وهي : Rohodamin B (117) والاندوميثاسين (118) والنابروكسين (119) و ٤،٣-ثنائي هيدروكسي حامض البنزويك (51 protocatechuic acid) و ٣-ميثوكسي-٤-هيدروكسي حامض البنزويك (53 vanilic acid) وحامض بارا-كوماريك (44 *p*-coumaric acid) باستخدام ظروف وعوامل تفاعل Mitsunobu reaction [69-71] بوجود ثنائي اثيل ازو ثنائي كاربوكسليت (DEAD) وثنائي فنييل فوسفين ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) تحت التصعيد الإرجاعي ولمدة ١٠ ساعات حيث تمت تنقية هذه المشتقات على عمود الكروماتوغرافيا الحاوي على  $\text{SiO}_2$  ليعطي مشتقات الاستر (120-125) بحصيلة ناتج % 25-60 كما هو موضح في المخطط (٢٨) .

### ٣.١.٣ - تشخيص المشتقات 115, 116, 120-125.

تم تشخيص المشتقات (115, 116, 120-125) من خلال أطياف  $^1\text{H}$  NMR و  $^{13}\text{C}$  NMR حيث أظهرت الأطياف تشابها لجزء البركنين (pregnen). في طيف الرنين النووي المغناطيسي للمشتقات من (120-125) في المنطقة الاروماتية. لقد تم تشخيص الانقلاب في الهيئة الفراغية في C-3 لمجموعة الاستر المحضرة في C-3 لجزئية البركنينولون بتطبيق تفاعل متسونوبو من خلال أطياف ( $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY NMR) [37] وبالتالي تم تشخيص تحول  $3\beta$ -OH group الى  $3\alpha$ -ester group .

تميزت أطياف  $^1\text{H}$  NMR للمشتقات (120-125) بظهور إشارة متعددة عند الإزاحات

$\delta = 1.80- 1.77$  ppm تعود إلى البروتون H-1a بينما يعود ظهور الإشارة المتعددة عند الإزاحات



Reagents and conditions: (i) Ethanolamine, reflux, 10 h; (ii) DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{ArCO}_2\text{H}$   
(44, 51, 53, 117-119)

**المخطط (٢٨) تحضير مشتقات  $3\alpha$  - الاسترية للبركنينولون (120-125) من خلال تفاعل**

متسوروبو

$\delta = 1.02-1.00$  ppm تعود إلى البروتون H-1b . تعود الإشارات المتعددة عند مديات الإزاحات  $\delta = 1.69-1.68$  ppm وكذلك  $\delta = 1.38-1.35$  ppm إلى البروتونين H-2a و H-2b على التوالي . ظهر بروتون H-3 لهذه المشتقات على شكل إشارات متعددة (multiplet) عند مديات الإزاحات  $\delta = 3.39-3.26$  ppm بينما ظهر بروتانا المثلين CH<sub>2</sub>-4 على شكل إشارات متعددة عند المديات  $\delta = 2.11-2.02$  ppm. تعود الإشارة الثلاثية (triplet) عند الإزاحات  $\delta = 5.29$  ppm لبروتون H-6 وبثابت ازدواج ( $J_{5',6'} = 4.0-2.1$  Hz) . ظهرت مجموعة هيدروكسيل الايثانول أمين للمشتقات (115, 116, 120,121) على شكل إشارة متعددة (multiplet) عند الإزاحات 3.67, 3.75, 3.52, 3.75 ppm على التوالي , بينما ظهرت المجموعة نفسها للمشتقات (124, 122, 123) على شكل إشارة أحادية عريضة (broad singlet) عند الإزاحات 3.45, 3.40, 4.63 ppm على التوالي , أما مجموعة الهيدروكسيل للمشتق (125) فقد ظهرت على شكل إشارة ثنائية (doublet) عند الإزاحة  $\delta = 4.59$  ppm وبثابت ازدواج ( $J_{5',6'} = 3.3$  Hz) . تعود الإشارات المتعددة عند المديات  $\delta = 2.02-1.97$  ppm وكذلك مديات الإزاحات  $\delta = 1.61-1.56$  ppm إلى البروتونين H-7a و H-7b على التوالي, بينما تعود الإشارات المتعددة عند مديات الإزاحات  $\delta = 1.44-1.40$  ppm إلى البروتون H-8 وفي الوقت نفسه ترجع عائدية



الإشارات المتعددة عند الإزاحات  $\delta$  0.99-0.98 ppm إلى البروتون H-9 . أما بالنسبة لبروتوني H-11a و

H-11b فقد ظهرا على شكل إشارات متعددة عند الإزاحات  $\delta$  = 1.59-1.53 ppm وكذلك  $\delta$  = 1.41-1.53 ppm على التوالي. يعزى ظهور الإشارات المتعددة عند الإزاحات  $\delta$  = 1.96-1.91 ppm وكذلك الإزاحات  $\delta$  = 1.54-1.50 ppm إلى البروتونات H-12a وكذلك H-12b , ترجع عائدة الإشارات المتعددة عند الإزاحات  $\delta$  = 1.19-1.14 ppm إلى البروتونين H-14 و H-15b سوية, أما البروتون H-15a فقد ظهر عند مديات الإزاحات  $\delta$  = 1.19-1.14 ppm , ظهر البروتونان H-16a و H-16b على شكل إشارات متعددة عند مديات الإزاحات  $\delta$  = 2.17-2.15 ppm وكذلك  $\delta$  = 1.64-1.57 ppm على التوالي , بينما تعود الإشارات المتعددة عند الإزاحات  $\delta$  2.50 - 2.59 ppm إلى البروتون H-17 . ظهرت مجاميع المثليل Me-18 و Me-19 على شكل إشارات أحادية عند الإزاحات  $\delta$  = 0.54-0.53 ppm وكذلك  $\delta$  = 1.02-1.00 ppm على التوالي . أما بالنسبة إلى بروتوني مجموعة  $\text{CH}_2\text{N}$  فقد ظهرا على شكل إشارات متعددة للمشتقات (115, 116, 120, 121, 122) عند مديات الإزاحات  $\delta$  4.68-4.04 ppm في حين ظهرت على شكل إشارات رباعية (quartet) للمشتقات (123, 124, 125) عند الإزاحات  $\delta$  = 4.03, 4.04, 4.05 ppm وبثابت ازدواج ( $J \sim 7.0$  Hz) على التوالي وبثابت ازدواج ( $J \sim 9.0$  Hz) . يعزى ظهور الإشارات المتعددة عند مدى الإزاحة  $\delta$  1.82 ppm إلى بروتونات المثلين  $\text{CH}_2\text{-OH}$  بينما يعزى ظهور الإشارات المتعددة (multiplets) أو الأحادية الواسعة (broad singlets) أو الثنائية (doublets) عند الإزاحات  $\delta$  = 4.63-3.52 ppm إلى بروتونات مجموعة الهيدروكسيل  $\text{CH}_2\text{-OH}$  . تم تشخيص البروتونات الأروماتية بصورة كاملة كالاتي : بالنسبة لبروتونات الرودامين فقد ظهرت إشارات متعددة عند مدى الإزاحة  $\delta$  7.67-7.62 ppm تعود إلى البروتونات الأروماتية  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-14' + \text{H}_{\text{Rhod.}}-12'$  بينما ظهرت إشارتان ثنائيتان (two doublets) عند الإزاحتين  $\delta$  7.56 ppm و  $\delta$  6.71 ppm تعود إلى البروتونات الأروماتية  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-15'$  و  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-1'$  وبثابت ازدواج ( $J_{5',6'} \sim 7.6$  Hz) على التوالي. أما الإشارات المتعددة عند مديات الإزاحات  $\delta$  6.94 ppm و  $\delta$  6.33 ppm فتعود إلى البروتونات  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-13'$  و  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-5'+ \text{H}_{\text{Rhod.}}-4' + \text{H}_{\text{Rhod.}}-2'$  على التوالي . ظهرت البروتونات  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-8'$  و  $\text{H}_{\text{Rhod.}}-9'$  على شكل إشارات أحادية (singlets) عند الإزاحات  $\delta$  = 6.69 ppm و  $\delta$  = 5.51 ppm على التوالي . أما البروتونات الأروماتية للاندوميثاسين فقد ظهر البروتونان

$\delta = 7.88$  ppm عند الإزاحة  $H_{arom.-2''} + H_{arom.-6''}$  على شكل إشارة ثنائية وبثابت ازدواج ( $J=8.4$  Hz) وظهر  $H_{arom.-5''} + H_{arom.-3''}$  عند الإزاحة  $\delta = 7.57$  ppm على شكل إشارة ثنائية أيضا وبثابت ازدواج ( $J = 8.4$  Hz) بينما تعود الإشارة المنفردة عند الإزاحة  $\delta 7.04$  ppm إلى البروتون  $H-4'$ . إن البروتونين  $H-6'$  و  $H-7'$  ظهرا على شكل إشارتين ثنائيتين عند الإزاحة  $\delta = 6.70$  ppm و  $\delta = 6.94$  وبثابت ازدواج ( $J = 7.4$  Hz) على التوالي. لقد فسرت البروتونات الأروماتية للنبروكسان والحوامض الأخرى بشكل مفصل في الجزء العملي.

تميزت أطياف  $^{13}C$  NMR للمشتقات (115 , 116 , 120-125) بظهور إشارات عند الإزاحات  $\delta = 169.7-167.9$  ppm تعود إلى C-20 (C=N) بينما ظهرت إشارة إضافية للمشتق 120 عند الإزاحة  $\delta = 167.5$  ppm تعود إلى ذرة كربون الكربونيل NCOAr بالإضافة إلى الإشارة عند الإزاحة  $170.2$  ppm تعود إلى ذرة كربون الكربونيل  $CO_2Me$  للمشتق 116. ظهرت إشارات للمشتقات عند الإزاحات  $\delta = 166.2-161.7$  ppm تعود إلى ذرات كربون الكربونيل الاسترية ( $CO_2$ ) ماعدا المشتق 122 فظهرت عند الإزاحة  $\delta = 172.4$  ppm بينما تعود الإشارات عند مديات الإزاحات  $\delta = 141.8-141.6$  ppm إلى C-5 لجميع المشتقات اعلاه, أما C-6 فقد ظهرت عند الإزاحات  $\delta = 120.8-120.6$  ppm. ظهرت ذرات C-1 و C-8 و C-7 و C-2 عند مديات الإزاحات  $\delta = 38.4-37.4$  ppm و  $\delta = 31.8-31.6$  ppm على التوالي بينما ظهرت C-3 و C-4 عند الإزاحات

$\delta = 70.5$  ppm و  $\delta = 42.7$  ppm على التوالي. لقد شخصت ذرات الكربون C-5 و C-6 و C-9 عند مديات الإزاحات  $\delta = 141.8-141.6$  ppm و  $\delta = 120.8-120.6$  ppm و  $\delta = 56.7-50.0$  ppm على التوالي. بينما ظهرت C-11 و C-12 و C-13 عند مديات الإزاحات  $\delta = 21.1$  ppm و  $\delta = 39.6-38.0$  ppm و  $\delta = 44.4-43.3$  ppm على التوالي. كما شخصت عائدة الإشارات عند الإزاحات  $\delta 58.5-56.1$  ppm و  $\delta = 24.5$  ppm إلى C-14 و (C-6+C-7) على التوالي. ظهرت مجاميع المثيل M-18 و M-19 و M-21 عند الإزاحات  $\delta = 13.4$  ppm و  $\delta = 19.6$  ppm و  $\delta = 31.9$  ppm على التوالي. شخصت عائدة الإشارات عند مديات الإزاحات

$\delta = 63.6 - 58.5$  ppm و  $\delta = 69.5- 63.16$  ppm إلى بروتونات المثيلين لمجموعتي  $NCH_2$  و  $CH_2OH$  على التوالي.

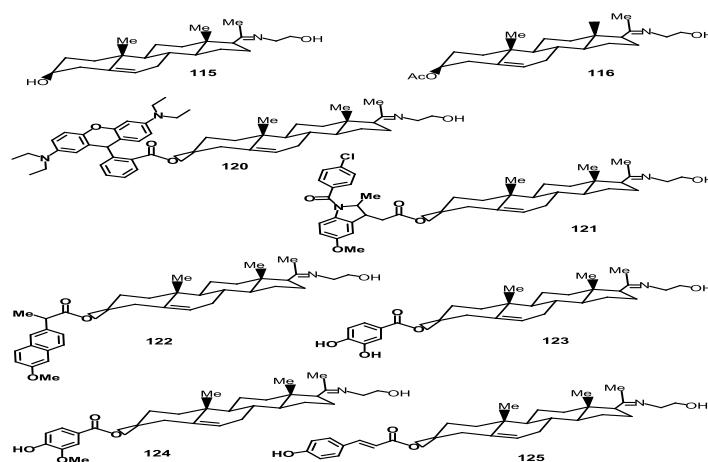
يعتمد الرنين في ذرات الكربون الاروماتية على طبيعة المعوضات المرتبطة بذرات الكربون. لقد ظهرت ذرات الكربون الاروماتية للرودامين للمشتق **120**  $C-4a'+C-5a'$  و  $C-3'+C-6'$  عند الإزاحات  $\delta = 153.1$  ppm و  $\delta = 141.8$  ppm على التوالي بينما ظهرت  $C-2'$  و  $C-7'$  و  $C-$   $8a'$  عند الإزاحات  $\delta = 113.5$  ppm و  $\delta = 108.7$  ppm و  $\delta = 105.7$  ppm على التوالي. شخصت الإشارة عند الإزاحة  $\delta = 97.4$  ppm الى ذرتي الكربون  $C-4'+C-5'$  اما الإزاحات عند المدى

$\delta = 132.8-129.0$  ppm فتعود إلى ذرات كربون الرودامين الأخرى. أما بالنسبة إلى ذرات كربون الاندومايسين للمشتق **121** فإن ذرات الكربون  $C-2'$  و  $C-3'$  و  $C-3a'$  ظهرت عند الإزاحات

$\delta = 134.8$  ppm و  $\delta = 108.7$  ppm و  $\delta = 101.6$  ppm على التوالي , بينما ظهرت  $C-$   $4'$  و  $C-5'$  عند الإزاحات  $\delta = 111.6$  ppm و  $\delta = 156.0$  ppm و  $\delta = 115.0$  ppm على التوالي أما  $C-4'$  فقد ظهرت عند الإزاحة  $\delta = 113.6$  ppm . بالنسبة لذرات كربون النابروكسين فقد ظهرت  $C-2'$  و  $C-4a'$  و  $C-5'$  عند الإزاحات  $\delta = 132.5$  ppm و  $\delta = 131.9$  و ppm

$\delta = 106.2$  ppm على التوالي بينما ظهرت  $C-6'$  و  $C-7'$  عند الإزاحات  $\delta = 157.5$  ppm  $\delta = 119.1$  ppm على التوالي. لقد شخصت ذرات كربون المشتقات **123-125** بالإضافة إلى المجاميع الأخرى بشكل مفصل في الجزء العملي.

أدناه تراكيب المشتقات **115, 116, 120-125** بشكلها الكيميائي الفراغي :



الشكل (٩) الشكل الكيميائي الفراغي للمشتقات 115,116,120-125

٤.١.٣ - تشخيص المشتقات (115, 116, 120-125) باستخدام أطياف الرنين النووي

### المغناطيسي ثنائية الأبعاد (2D NMR (HSQC, HMBC, NOESY)

تم تشخيص المشتقات 110 - 113 باستخدام طيف الرنين النووي المغناطيسي ثنائي الأبعاد (96].<sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C HSQC NMR). اختيار المركب 122 لهذه الدراسة حيث اظهر الشكل ( ٦٨ ) تقاطع كل من H-1a و H-1b عند الإزاحتين 1.76 و 1.06 ppm مع ذرة الكربون C-1 عند الإزاحة 37.4 ppm و H-2a و H-2b عند الإزاحتين 1.70 و 1.37 ppm مع C-2 عند الإزاحة 31.7 ppm. أظهر البروتون H-3 عند الإزاحة 3.29 ppm تقاطعا مع ذرة الكربون C-3 عند الإزاحة 70.5 ppm بينما أظهرت بروتونات المثلين CH<sub>2</sub>-4 تقاطعا عند الإزاحة 2.15 ppm مع C-4 عند الإزاحة 42.7 ppm. بالإضافة إلى ذلك أظهرت البروتونات H-6 , H-7a , H-7b , H-8 , H-9 عند الإزاحات 1.99 , 1.56 , 1.44 , 1.00 ppm على التوالي تقاطعا مع كل من ذرات الكربون الآتية C-6 و C-7 و C-8 و C-9 عند الإزاحات 120.7 , 31.6 , 50.0 ppm على التوالي . بينما تقاطعت البروتونات H-11a , H-11b , H-12a , H-12b عند الإزاحات 1.93 , 1.52 ppm مع ذرات الكربون C-11 و C-12 عند الإزاحتين 21.1 , 38.4 ppm . أظهرت البروتونات H-14 والذي ظهر سوية مع H-15b عند الإزاحة 1.23 ppm و H-15a عند الإزاحة 1.68 ppm تقاطعا مع كل من ذرات الكربون C-14 و C-15 عند الإزاحتين

$\delta = 24.5, 56.6$  ppm على التوالي , بينما أظهرت H-16a و H-16b و H-17 عند الإزاحات  
 $\delta = 2.56, 1.60, 2.26$  ppm تقاطعا مع ذرة الكربون C-16 سوية مع C-17 عند الإزاحة  
 $\delta = 22.7$  ppm , كما أظهرت تقاطعا لبروتون CHMe عند الإزاحة  $\delta = 1.76$  ppm وذرة  
 الكربون التابعة له عند الإزاحة  $\delta = 42.0$  ppm , فيما ظهر تقاطع في الطيف بين بروتونات  
 الميثيلين  $CH_2OH, CH_2NH_2$  عند الإزاحتين  $1.80$  و  $4.05$  ppm مع ذرات الكربون التابعة  
 لهما عند الإزاحتين  $69.9$  و  $63.1$  ppm على التوالي. أما مجاميع الميثيل Me-18 و Me-19  
 و Me-21 عند الإزاحات  $\delta = 2.02, 0.94, 0.53$  ppm على التوالي فكانت متقاطعة مع ذرات  
 الكربون C-18 و C-19 و C-21 عند الإزاحات  $13.4$  و  $19.9$  و  $31.9$  ppm .

على التوالي. أظهرت مجموعة الميثوكسي (OMe) عند الإزاحة  $\delta = 3.86$  ppm تقاطعا مع ذرة  
 كربون مجموعة الميثوكسي عند الإزاحة  $\delta = 55.6$  ppm . الشكل (٦٨) يوضح هذه التقاطعات.  
 تم تشخيص المشتقات **115, 116, 120-125** باستخدام طيف  $^1H, ^{13}C$  HMBC NMR [97]  
 وقد اختير المشتق **121** لدراسة طيف ثنائي الأبعاد (2D HMBC NMR spectrum) حيث تميز  
 الطيف (الشكل ) بوجود سبعة إزدواجات من نوع  $^2J_{C,H}$  بالإضافة إلى ثلاثة إزدواجات من نوع  
 $^3J_{C,H}$ . الإزدواج الأول من نوع  $^2J_{C22,H23}$  couplings بين البروتونين CH<sub>2</sub>-23 عند الإزاحة  
 $\delta = 1.82$  ppm و ذرة الكربون NCH<sub>2</sub>-22 عند الإزاحة  $\delta = 63.1$  ppm كما لوحظ حصول  
 نفس الإزدواج  $^2J_{C20,Me21}$  coupling بين ذرة الكربون الإيمينية (C=N) C-20 عند الإزاحة  $\delta =$   
 $168.3$  ppm و

و بروتونات الميثيل Me-21 عند الإزاحة  $\delta = 2.07$  ppm في حين ظهر الإزدواج الثالث من نوع  
 $^2J_{C7,H6}$  coupling بين ذرة الكربون C-7 عند الإزاحة  $\delta = 31.7$  ppm و البروتون H-6 عند  
 الإزاحة  $\delta = 5.27$  ppm . بالإضافة إلى ذلك فقد ظهر الإزدواج الرابع  $^2J_{Me18,H14}$  coupling بين  
 ذرة الكربون Me-18 عند الإزاحة  $\delta = 13.4$  ppm و البروتون H-14 عند الإزاحة  $\delta = 2.07$   
 ppm بالإضافة إلى ذلك فقد ظهر الإزدواج الرابع من نوع  $^2J_{C4,H3}$  coupling بين ذرة C-4 عند  
 الإزاحة  $\delta = 42.8$  ppm و البروتون H-3 عند الإزاحة  $\delta = 3.27$  ppm أما الإزدواج الخامس من  
 نوع

$^2J_{C2,H3}$  coupling فقد ظهر بين ذرة كربون الكربونيل C-2 عند الإزاحة  $\delta = 31.7$  ppm  
 و البروتون H-3 عند الإزاحة  $\delta = 3.27$  ppm . ظهر الإزدواج السادس من نوع  $^2J_{CO2,CH2}$

(Coupling) , بين ذرة الكربون الاستيرية (CO<sub>2</sub>) عند الإزاحة  $\delta = 168.3$  ppm والبروتونين المرتبطين CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> بهذه الذرة عند الإزاحة  $\delta = 3.09$  ppm بينما كان الأزواج السابع من نوع <sup>2</sup>J<sub>C3', CH2</sub> coupling بين ذرة الكربون '3-C لجزيئة الاندوميثاسين عند الإزاحة  $\delta = 101.6$  ppm والبروتونين CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> عند الإزاحة  $\delta = 3.09$  ppm . أما بالنسبة للأزواج من نوع <sup>3</sup>J<sub>C,H</sub>

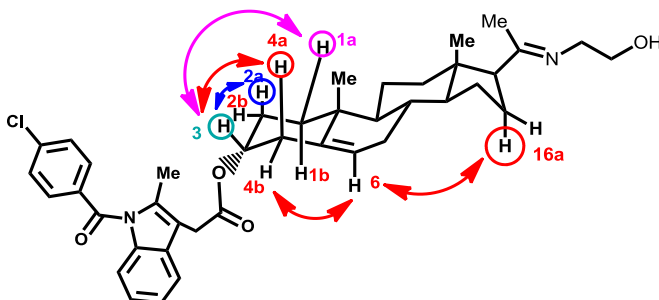
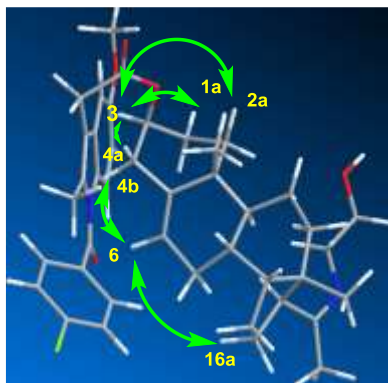
coupling فقد لوحظ ظهور الأزواج الأول <sup>3</sup>J<sub>C20,H22</sub> coupling بين ذرة الكربون اليمينية -C (C=N) 20 عند الإزاحة  $\delta = 168.3$  ppm والبروتون H-22 عند الإزاحة  $\delta = 4.05$  في حين لوحظ الأزواج الثاني <sup>3</sup>J<sub>Me18,H14</sub> coupling بين ذرة Me-18 عند الإزاحة  $\delta = 13.4$  والبروتون H-14

عند الإزاحة  $\delta = 1.18$  ppm أما الأزواج الثالث <sup>3</sup>J<sub>CO2,H3</sub> coupling فقد لوحظ بين ذرة كربون الكربونيل الاستيرية (CO<sub>2</sub>) عند الإزاحة  $\delta = 168.3$  ppm والبروتون H-3 عند الإزاحة  $\delta = 3.27$  ppm كما يظهر في الشكل التالي.

تميز طيف <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY NMR [98] للمركب **121** بظهور علاقة بروتون - بروتون حيث أظهر H-3 عند الإزاحة  $\delta = 3.28$  ppm وجود علاقة أزواج مع كل من H-2a عند الإزاحة  $\delta = 1.68$  ppm و H-1a عند الإزاحة  $\delta = 1.78$  ppm و H-4a عند الإزاحة  $\delta = 2.11$  ppm بالإضافة إلى ذلك فقد ظهر وجود علاقة أزواج بين H-6 عند الإزاحة  $\delta = 5.27$  ppm والبروتونين

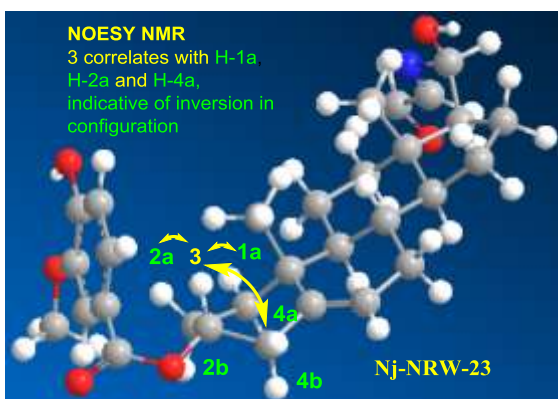
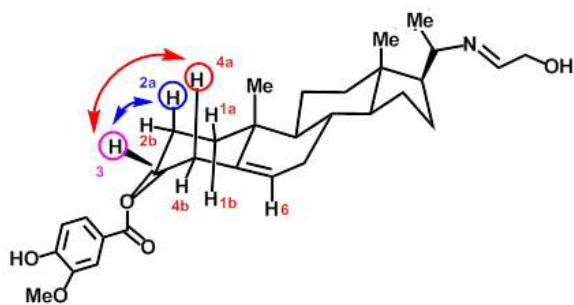
H-4b و H-16a عند الإزاحتين  $\delta = 3.07$  ppm و  $\delta = 2.01$  ppm على التوالي . من هذه العلاقات الطيفية فإنه يستنتج وجود H-3 في موقع ألفا والاستر في موقع بيتا. كما أظهر طيف NOESY NMR للمركب **121** وكذلك الحال بالنسبة للمركبات 120, 122-125 كما هو موضح في الأشكال المرفقة في نهاية الرسالة , الشكلين (٦١ , ٦٢) يوضحان طيف HSQC NMR <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C spectrum للمشتق **121** .

الشكل (٦١) يوضح طيف <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H NOESY NMR للمركب **121**



الشكل (٦٢) يوضح العلاقات في طيف NOESY NMR للمركب 121

إضافة لذلك فقد أظهر المركب 124 علاقة بروتون - بروتون من خلال طيف NOESY NMR وتميز بوجود علاقة ازدواج بين H-3 عند الإزاحة  $\delta = 3.29$  ppm مع كل من H-1a و H-2a و عند الإزاحات  $\delta = 2.10, 1.77, 1.68$  ppm. H-4a و الاستر في الموضع  $\alpha$  وهذا يعني انقلاباً في التركيب الفراغي كما هو مبين في الشكل (٩٠).



الشكل (٩٠) يوضح العلاقات في طيف NOESY NMR للمركب 124

٢.٣ - تحضير المشتق (127)

(17-(1-(Phenylethylimino)ethyl)pregnen-3 $\beta$ -ol)) (127).

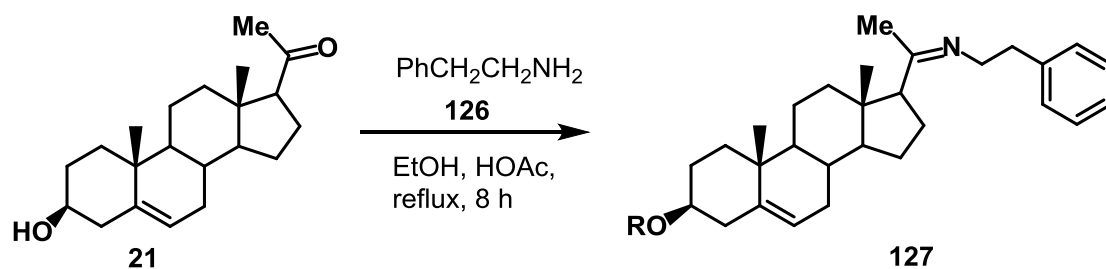
تم معالجة البركنينولون (21) مع ٢- فنيل أثيل امين (126) بوجود حامض الخليك الثلجي تحت ظروف التكتيف الإرجاعي ليعطي مشتق الأيمين بحصيلة ناتج % 42 كما هو موضح في المخطط (٢٩).

تم تشخيص المشتق (127) من خلال أطياف  $^1\text{H}$  NMR و  $^{13}\text{C}$  NMR حيث أظهرت الأطياف تشابها لجزء البركنين (pregnen). في طيف الرنين النووي المغناطيسي ومثابه للمشتقات-120 125 كما تميز الطيف بظهور إشارات متعددة عند الإزاحات  $\delta = 7.31-7.22$  ppm وكان التكامل هو لخمسة بروتونات اروماتية بينما ظهرت بروتونات الميثيلين  $\text{NCH}_2$  و  $\text{CH}_2\text{Ph}$  على شكل إشارات متعددة عند الإزاحتين  $\delta = 2.87$  و  $\delta = 2.75$  ppm على التوالي. أما طيف الرنين النووي المغناطيسي الكربوني  $^{13}\text{C}$  NMR فقد ظهرت ذرات الكربون الاروماتية للمشتق 127 - C-1' - C-6' عند مدى الإزاحات  $\delta = 139.7-126.6$  ppm بينما ظهرت ذرات الكربون  $\text{NCH}_2$  و  $\text{CH}_2\text{Ph}$  عند الإزاحتين

$\delta = 52.6$  و  $\delta = 38.0$  ppm على التوالي. ان الاشارات عند الازاحات 168.9 و 141.8 و 120.7 و  $\delta = 70.5$  تعود إلى ذرات الكربون C-3 , C-6 , C-5 , C-20 على التوالي بينما

الإشارات عند الإزاحات 36.6 و 37.4 و 38.4 و 42.8, 50.0, 56.6 ppm فتعود إلى ذرات الكربون C-14 , C-9 , C-4 , C-12 , C-1 , C-10 على التوالي . ظهرت ذرات الكربون (C-2+C-7+C-8) مجتمعة عند الإزاحة  $\delta = 31.7$  ppm في حين كانت عائدة الإشارات عند الإزاحات 24.5 , و 22.7 و  $\delta = 21.1$  إلى ذرات الكربون C-15 , (C-16+C-17) , C- , 11

على التوالي. أما مجاميع الميثيل Me-18 , Me-19 , Me-21 فقد ظهرت عند الإزاحات 19.6, 13.4 ppm و  $\delta = 31.9$  على التوالي. بالإضافة إلى ذلك فقد شخص المشتق من خلال أطياف ثنائي الأبعاد  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  -HSQC ,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  -HMBC NMR spectra .



المخطط (٢٩) تحضير مشتق الفينيل أثيل إيمينو للبركنينولون (127)

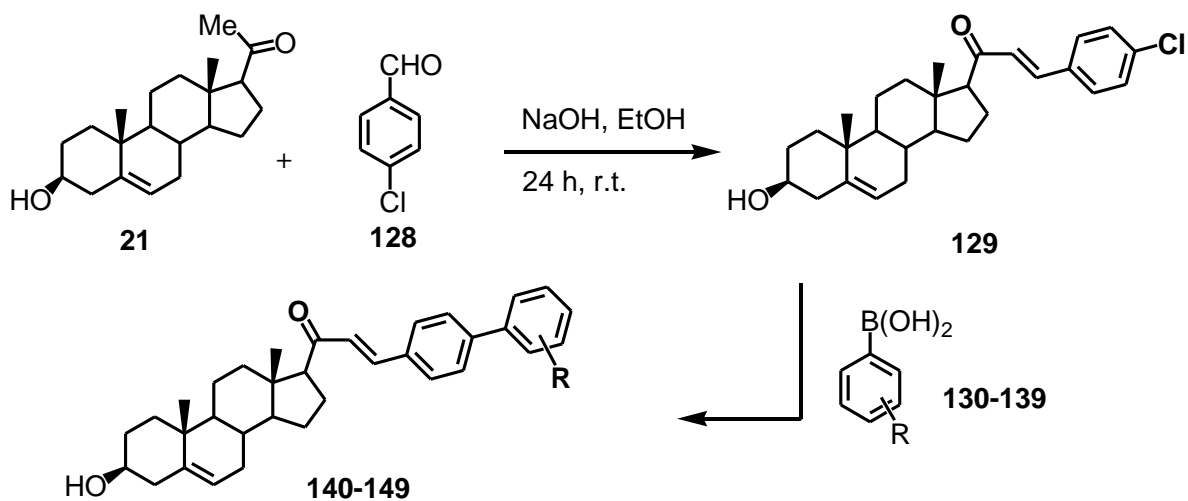


### ٣.٣- تحضير المركبات الاروماتية ثنائية الحلقة لمشتق الجالكون بطريقة تفاعل

سوزوكي.

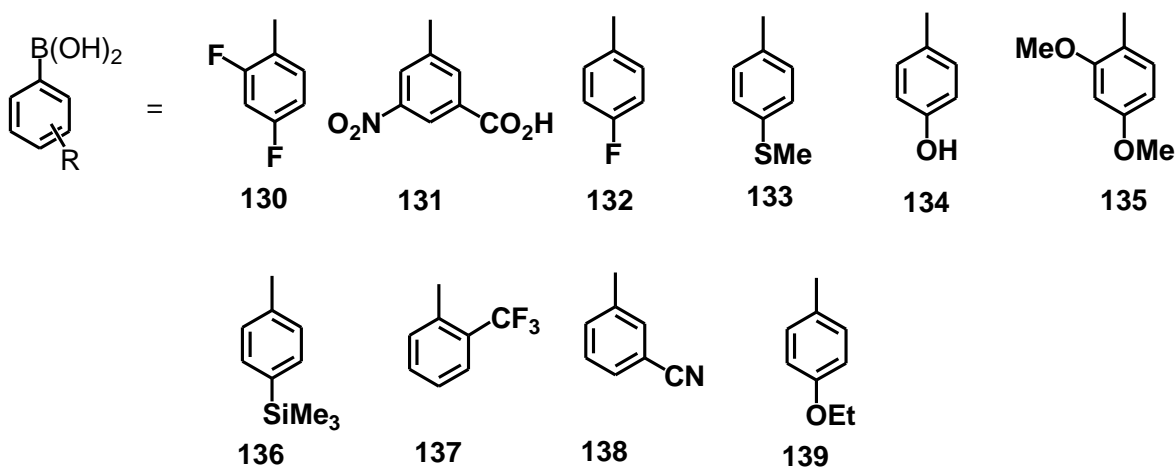
#### Preparation of biphenyl analogues of chalconyl-pregnenolone (140-149).

تم معالجة البركنينولون (21) مع 4- كلوروبنزالديهيد (128) بوجود هايدروكسيد الصوديوم كقاعدة والايثانول كمذيب وحرك المزيج لمدة ٢٤ ساعة في درجة حرارة الغرفة ليعطي بعد الفصل والتنقية مشتق جالكون البركنينولون (21) بحصيلة ناتج % 58 . تم مفاعلة هذا الجالكون مع اريلات الحوامض البورونية وهي: ٤,٢- ثنائي فلورو فنيل حامض البورونيك (130) ٣-كاربوكسي-٥- نايتروفنيل حامض البورونيك (131) , ٤- فلوروفنيل حامض البورونيك (132) , ٤- (مثيل ثايو) فنيل حامض البورونيك (133) , ٤- هيدروكسي فنيل حامض البورونيك ( بيناكول) (134) , ٢, ٤- ثنائي ميثوكسي فنيل حامض البورونيك (135) , ٤- (ثلاثي مثيل سليل) فنيل حامض البورونيك (136), ٢- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل حامض البورونيك (137) , ٣- سيانو فنيل حامض البورونيك (138) , ٤- ايثوكسي فنيل حامض البورونيك (139). لقد استخدم رباعي (ثلاثي فنيل فوسفين) بلاديوم (0) كعامل مساعد والبروبانول كمذيب بالإضافة إلى كربونات الصوديوم كقاعدة وبعدها تم تكثيف المزيج إرجاعياً لمدة ١٢-١٤ ساعة. بعد اكتمال التفاعل تم فصله وتنقيته بواسطة عمود كروماتوغرافيا السيليكا جيل (SiO<sub>2</sub> column chromatography) ليعطي مشتقات البركنينولون الجالكونية الاريلية (140-149) بحصيلة ناتج % 39-58 كما هو موضح في المخطط رقم (٣٠) .



Compd.	R	R	Compd.
130, 140	2,4-F <sub>2</sub>	2,4-OMe <sub>2</sub>	135, 145
131, 141	3-NO <sub>2</sub> ,5-CO <sub>2</sub> H	4-SiMe <sub>3</sub>	136, 146
132, 142	4-F	2-CF <sub>3</sub>	137, 147
133, 143	4-SMe	3-CN	138, 148
134, 144	4-OH	4-OEt	139, 149

Reagents and conditions: (i) 2 N aq. NaOH, 24 h, r.t.; (ii) Pd(PH<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1-PrOH, reflux, 12-14 h.



المخطط (٣٠) تحضير مشتقات الجالكون للبركنينولون ومشتقاته الاريلية من خلال تفاعل سوزوكي

