



بسم الله وبعد: تم الرفع بحمد الله من طرف

بن عيسى قرمزي متخرج من جامعة المدية

تخصص: إعلام آلي

التخصص الثاني: حفظ التراث بنفس الجامعة

1983/08/28 بالمدية – الجزائر-

الجنسية الجزائر وليس لي وطن فأنا مسلم

للتواصل **وطلب المذكرات** مجاناً وبدون مقابل

هاتف : +213(0)771.08.79.69

بريدي إلكتروني: benaissa.inf@gmail.com

MSN : benaissa.inf@hotmail.com

فيس بوك: <http://www.facebook.com/benaissa.inf>

سكايب: benaissa20082

دعوة صالحة بظهر الغيب فر بما يصلك ملفي وأنا في التراب

أن يعفو عنا وأن يدخلنا جنته وأن يرزقنا الإخلاص في القول والعمل..

ملاحظة: أي طالب أو باحث يضح نسخاً لصق لكامل المذكرة ثم يزعم أن المذكرة له

فحسبنا الله وسوف يسأل يوم القيامة وما همدنا إلا النفع حيث كان لا أن تنبئ أعمال

الغير والله الموفق وهو نعم المولى ونعم الوكيل....

لا تنسوا الصلاة على النبي صلى الله عليه وسلم

صلى على النبي – سبحانه الله وبحمده سبحانه الله العظيم-

بن عيسى قرمزي 2013

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة منتوري قسنطينة
كلية العلوم الدقيقة
قسم الكيمياء

رقم الترتيب :
رقم التسلسل :

رسالة مقدمة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء العضوية
فرع : اصطناع عضوي

تحت عنوان:

Synthèse de L'allyl –desethyl desacethyl aspidospermine

إعداد الطالبة : بوكعباش ربيعة

لجنة المناقشة :

رئيسا	قسنطينة	أستاذ بجامعة	-السيد : تنيو عبد الرحمان
مشرفا	قسنطينة	أستاذ بجامعة	-السيد : بلعطار عبد الحميد
ممتحنا	قسنطينة	أستاذ بجامعة	-السيد : عكال صالح
ممتحنا	قسنطينة	أستاذ محاضر بجامعة	-السيد : طبجون عباس

تاريخ المناقشة: 2008/01/06

الملخص

يتضمن هذا البحث اصطناع القلويدات الأندولية خماسية الحلقة من نوع أسبيدوسبيرما "Aspidosperma" وبالأخص القلويدات الأوكسيجينية في C-18 .

ولاصطناع هذه القلويدات نعتد على التغيرات التي قام بها Strok و مساعده على مجموعة الأليل في C-18 .

الهدف الأساسي في البحث هو اصطناع أليل دي إثيل دي أسيتيل أسبيدوسبيرمين من الأكلة المتتابعة عبر الإينامين لبنتا -4 إينال [pent-4 enal] للحصول على 4 (2- ميثوكسي كربونيل إثيل) -4 أليل حلقي -2 هكسينون ...

ولكن لعدم وجود [pent-4 enal] في المخبر استبدلناه بالبيتر أدهيد كمركب ابتدائي في هذا الاصطناع .

من أكلة متتابعة لبيتر أدهيد عبر الإينامين **21** بمثيل للأكريلات ثم بمثيل فنيل سيتون نتحصل على حلقي الهكسينون **23** .

معالجة هذا الإينون بواسطة محلول من الإيثانول و الأمونياك في درجة حرارة الغرفة ، تعطي بعد 5 أيام إلى ثنائي حلقي كيتو لاكتام **24** "خليط إيزوميري" .

وبعد حماية الوظيفة الكيتونية ثم إرجاع اللاكتام بواسطة $LiAlH_4$ ينتج المركب أمينوسيتال إيزوميري ، معالجة هذا الأخير بكلورو أستيل في وجود هيدروكسيد الصوديوم ليعطي المركب **27** الذي يعالج بحمض الكلور في محلول من الإيثانول لنزع الحماية عن الوظيفة الكيتونية ليعطي المركب **28** وبواسطة ترسيو بيتوكسيد البوتاسيوم و بحدف الكلور نتحصل على المركب **29** . وبعد حماية الوظيفة الكيتونية للمركب **29** ثم إرجاع اللاكتام بواسطة $LiAlH_4$ نتحصل على ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام **30** .

يتكاتف فنيل هيدرازين مع ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام **30** في وجود حمض الخل من خلال تفاعل فيشر حيث نتحصل على **L'aspidospermidine 9** .

ومن خلال طيف IR و RMN تأكدنا من صيغ المركبات الناتجة .

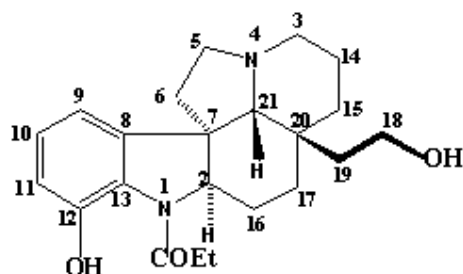
الكلمات المفتاحية :

Alcaloïdes, Aspidosperma , Apocynacée , Aspidospermidine

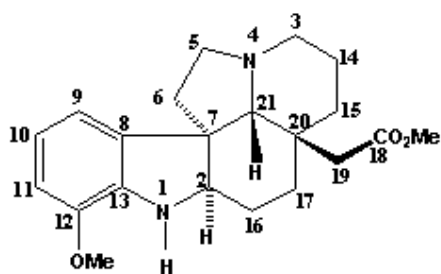
01	مدخل
الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة أسيدوسبرميدين *	
03	1. I مقدمة
08	2. I الاصطناع الحيوي للقلويدات
11	3. I أهم طرق اصطناع جزيئة أسيدوسبرميدين
11	1. 3. I Heathcock اصطناع
15	2. 3. I Magnus اصطناع
19	3. 3. I Murphy اصطناع ميرفي
24	4. 3. I الاصطناع الانتقائي الإينتيوميري لـ Rawal
28	5. 3. I الاصطناع الإنتقائي الإينتيوميري لـ Marino
32	6. 3. I الاصطناع اللامتناظر لـ Schult
الفصل الثاني * الأعمال الخاصة *	
37	1. II مقدمة
40	2. II تحضير إينامين
41	3. II تحضير مثيل 4- فورميل هكسانوات
43	4. II تحضير 4 إثيل 4(2- كربوميثوكسي إيثيل) 2 حلقي هكسينون
45	5. II تحضير ثنائي حلقي كيتو لاكتام
46	1. 5. II تحضير (±) 4a-إثيل 7-7 إثيلان ثنائي أوكسي 2 أوكسو ديكاهيدرو كينولين
47	2. 5. II تحضير (±) 4a- إثيل 7-7 إثيلان ثنائي أوكسي ديكاهيدرو كينولين
48	3. 5. II تحضير (±) 1 كلورو أسيتيل 4a-إثيل 7,7- إثيلان ثنائي أوكسي ديكاهيدرو كينولين
49	4. 5. II تحضير (±) 1 كلورو أستيل 4a-إثيل 7-7 أوكسو ديكاهيدروكينولين
50	6. II تحضير (±) 6 إثيل 2، 9 دي أوكسو ديكاهيدرو-H4 بيرولو [3-2-1] كينولين أو تحضير هيدروليلوليدين
51	1. 6. II طريقة Martin لتحضير هيدروليلوليدين
54	7. II تحضير ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام
56	8. II تحضير ديهيدرو أسيدوسبرميدين
59	9. II تحضير أسيدوسبرميدين
61	الخاتمة
الفصل الثالث * القسم التجريبي *	
62	مقدمة القسم التجريبي
98	المراجع
101	ملخص بالفرنسية
102	ملخص بالإنجليزية
103	ملخص بالعربية

مدخل

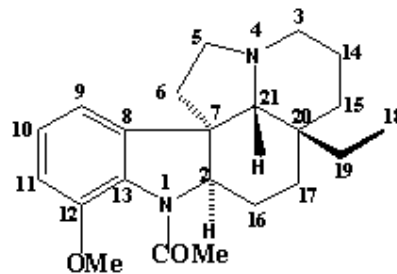
الهدف من هذا البحث هو اصطناع القلويدات الأندولية خماسية الحلقة من نوع أسبيدوسبيرما "Aspidosperma" وبالأخص القلويدات الأوكسيجينية في C-18 .
التي يمكن إيجادها في المركبين الطبيعيين **1** Limaspermine و **2** Cylindrocarine
و هذا النوع من القلويدات كان موضع دراسة الكثير من الكيميائيين منذ 20 سنة الماضية،
حيث قام Strook ومساعديه^[1] بأول اصطناع لمركب **3** Aspidospermine .
وبإجراء بعض التغيرات على هذه الطريقة تمكن Saxton ومساعديه^[2] من اصطناع هذه
القلويدات الأوكسيجينية .



1- Limaspermine



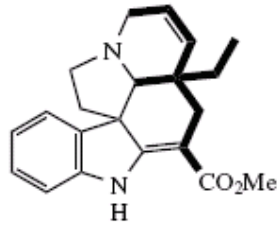
2-Cylindrocarine



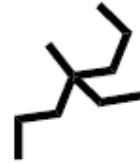
3 - Aspidospermine

✓ جزيئة Aspidospermine 3 تتميز :

1. بهيكل أسيدوسبيرما "Aspidosperma" كما في Tabersonine 4

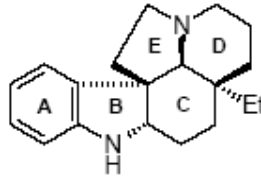


4 - Tabersonine

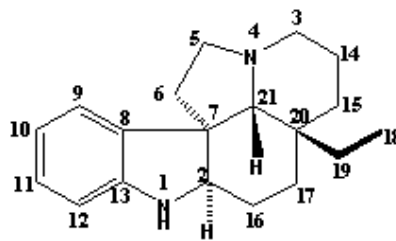


type Aspidosperma

2. بهيكل خماسي الحلقات :



3. بالترقيم التالي :



الفصل الأول *مقدمة*

1.1 مقدمة :

تعتبر مجموعة القلويدات التي تحتوي في بنائها حلقة الأندول، من أكبر المجموعات من حيث عدد أفرادها التي تم فصلها من المصادر الطبيعية.

وتنتشر القلويدات الأندولية [3] في فصائل نباتية متعددة ، غير أن الكثير من الأجناس التابعة

للفصائل التالية تعتبر أهمها من ناحية محتوى القلويدات :

Apocynaceae	الفصيلة الدفلية
Legimosae	الفصيلة البقلية
Loganiaceae	الفصيلة اللوقانية
Rubiaceae	الفصيلة الغوبية
Rutaceae	الفصيلة السندبية

وتتدرج القلويدات الأندولية من ناحية بنائها، من مركبات بسيطة التركيب إلى مركبات بالغة التعقيد . ولما كانت القلويدات الأندولية بسيطة البناء تنتشر في أكثر من ثلاثين فصيلة نباتية، فإنه يقتصر وجود القلويدات الأندولية معقدة البناء على فصائل نباتية محدودة أهمها: الفصيلة

اللوقانية " Loganiaceae "، الفصيلة الدفلية " Apocynaceae " والفصيلة الغوبية

" Rubiaceae " و هي تمثل أكثر القلويدات الموجودة في الطبيعة بأكثر من 3000

مركب [4] معروف و تتميز بثلاثة أنواع رئيسية :

Aspidosperma نوع Û

corynanthe نوع Û

Iboga نوع Û

يتضمن هذا البحث دراسة النوع الأول أي مجموعة أسبيدوسبيرما ، التي تعتبر موضوع دراسة الكثير من الباحثين [5] بسبب هيكلها الفريد و أهميتها الحيوية ضد السرطان و الأورام الخبيثة .

الفصل الأول *مقدمة*

مجموعة أسبيدوسبيرما تعتبر واحدة من أكبر مجموعات القلويدات ، بأكثر من 250 مركب عزلت من المصادر الحيوية المختلفة ، فمثلا من **Pervenche de Madagascar** [6] وهي شجيرة أو عشبة تنشأ في مدغشقر ، من عائلة الدفليات لها شهرة كبيرة في الطب الشعبي لمعالجة الكثير من الأمراض بسبب خواصها العلاجية. و لحد الآن الكثير من الأبحاث العلمية في طور الإنجاز ، للبحث عن فعاليات جديدة لهذا النبات أو من أجل اصطناع جزيئات لها فعالية مشابهة و خواص صيدلانية هامة.

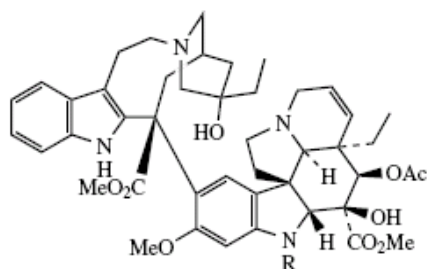


Pervenche de Madagascar

ومن بين القلويدات التي تم عزلها من هذه الشجيرة :

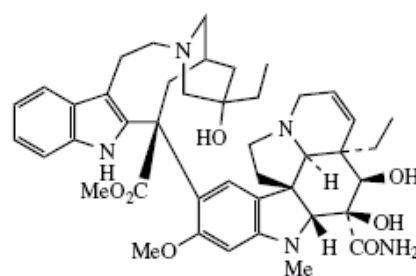
5 Vindesine مفيد في معالجة لوكيميا الأطفال.

6 Vincristine ، **7** Vinblastine و **8** Vinorelbine تستعمل ضد الأورام السرطانية .



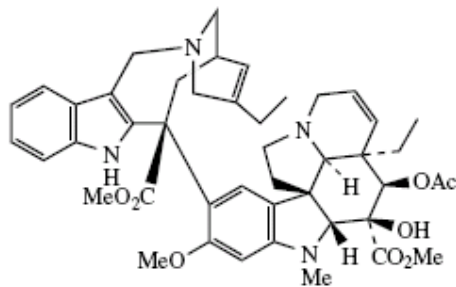
6 -R=CHO· Vincristine

7 -R=CH₃ ،Vinblastine



5 - Vindesine

الفصل الأول *مقدمة*

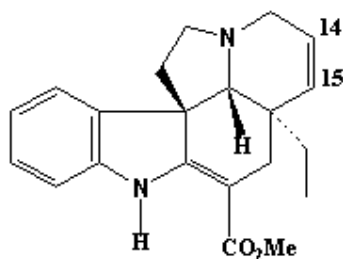


8 - Vinorelbine

كل هذه المركبات تحتوي على جزئين ، الجزء الأعلى ثابت باستثناء **8** Vinorelbine المتحصل عليه من الاصطناع النصفي " hémisynthées ". حيث لوحظ تغيير وظيفي في الجزء السفلي للمركبات التي منها هيكل بنتاسكليك التابت .

وكما ذكرنا سابقا القلويدات لهذه المجموعة كبيرة جدا و بشكل رئيسي حيث تستند على متابعة المتغيرات الهيكلية التالية [7] :

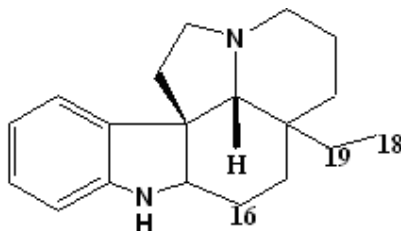
1- قلويدات الأنيلوأكريلات مثل تبرسونين **4** Tabersonine الذي يحتوي على مجموعة ميثوكسي كربونيل في C-16. استبدال كربونيين في C-20 يكون مجموعة الإثيل البسيطة .



4 - Tabersonine

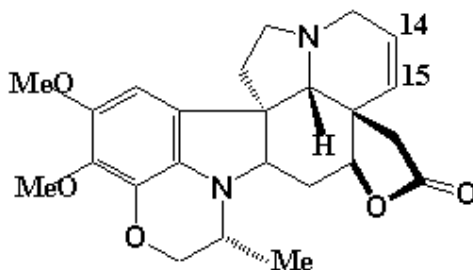
الفصل الأول *مقدمة*

2- قلويدات تفتقر في C-16 لمجموعة ميثوكسي كربو نيل كما في Aspidospermidine **9** والكربونيين C-18 و C-19 يكونان مجموعة الإثيل .



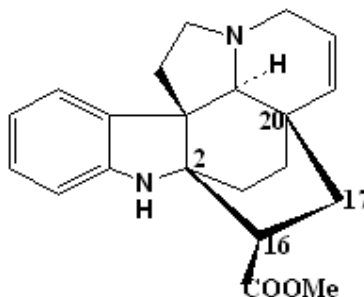
9 - Aspidospermidine

- 3- قلويدات تحتوي على إيثير أو جسر لاكتون بين C-18 و C-21.
- 4- قلويدات تحتوي على إيثير أو جسر لاكتون بين C-15 و C-18.
- 5- قلويدات تحتوي على حلقة لاكتون بين C-18 و C-17، وديهدرو 1-4 حلقي أوكسين بين C-12 و N-1 كما في Obscurinervidine **10** .



10 -Obscurinervidine

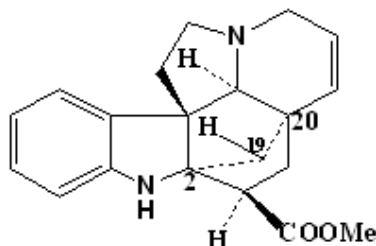
6- قلويدات تحتوي على روابط إضافية بين C-2 و C-20 كما في Venalstonine **11** .



11-Venalstonine

الفصل الأول *مقدمة*

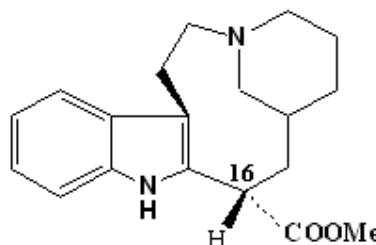
7- قلويدات تحتوي على رابطة إضافية بين C-2 و C-19 كما في Vindolinine **12** .



12 - Vindolinine

8- مجموعة Qubrachine المشتقة من تكسير الرابطة بين C-7 و C-21 ، مع فقد مجموعة ميثوكسي كربونيل في C-16 مثل Qubrachine ، أو الاحتفاظ بها مثل

Vincadine **13** .



13 - Vincadine

9- قلويدات متنوعة منها :

Trichophylline، Rhazinlan ، Vincatine ،Bannucine ،Aspidospermine

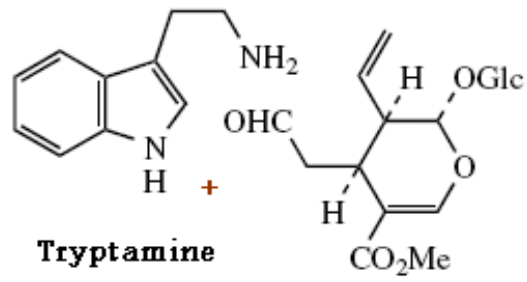
Goniomitin و Melocine، Melonine .

الفصل الأول *مقدمة*

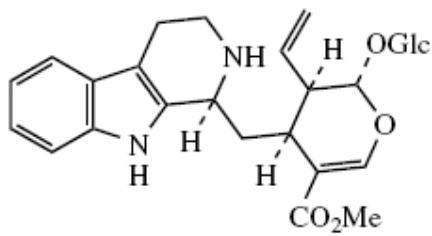
I . 2 الاصطناع الحيوي للقلويدات :

لقد أصبح من الواضح في الوقت الحاضر بعد أن تم التعرف على البنية التركيبية للكثير من القلويدات و كذلك تحضير الكثير منها أن المركبات الأم في الاصطناع الحيوي للعديد من هذه المركبات هي الأحماض الأمينية [8] . حيث تشق بعض القلويدات الأندولية من الحمض الأميني تريبتوفان فمثلا القلويدات من نوع *Aspidosperma* [9] يتم الحصول عليها من تكثيف سيكولوجانين " Secologenin " **14** مع تربتامين مشتق التربتوفان في تفاعل ماناخ فنتحصل على ستريكوتوزيدين " Strictosidine " **15** . ومن تمييه وظيفة الجليكوزيد تسمح بفتح نصف الأستال ، و أكسدة الكحول إلى ألدهيد حيث هذا الأخير يتفاعل مع الأمين الثانوي ليعطي قاعدة شيف و بتغيير في مكان الرابطة الثنائية لمجموعة الأليل بخروج الهيدروجين نتحصل على *Dehydrogeissoschizine* **16** . مخطط (1)

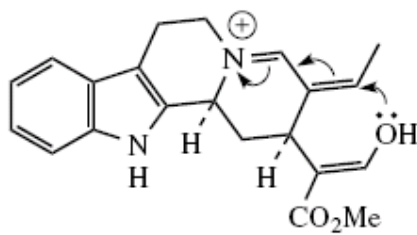
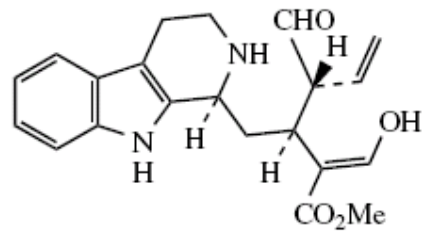
الفصل الأول *مقدمة*



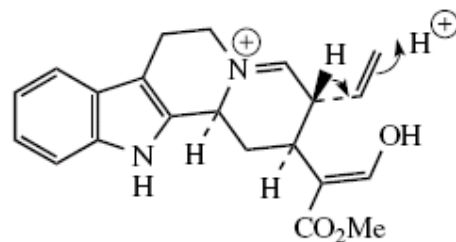
14



15



16



مخطط (1)

الفصل الأول *مقدمة*

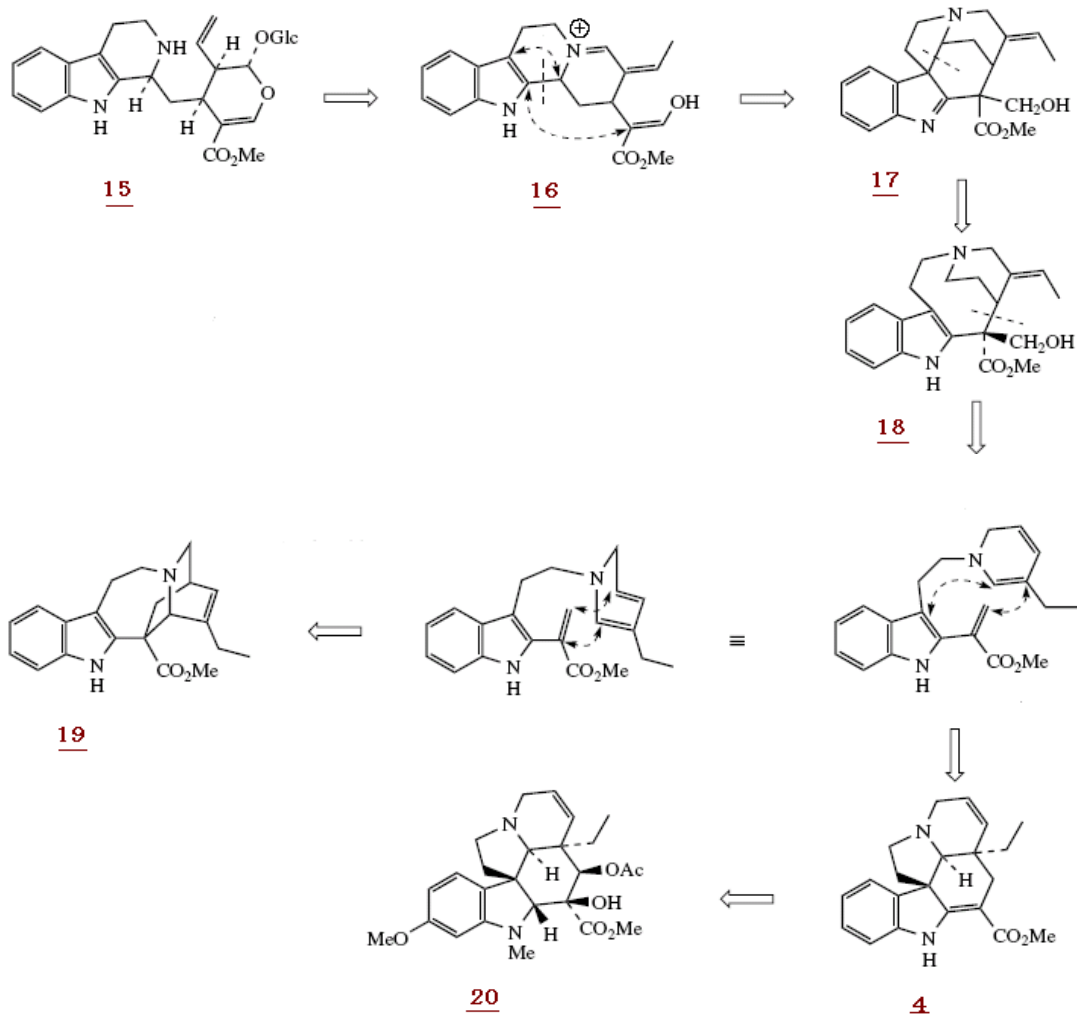
ومن التغيرات الهيكلية على Dehydrogeissoschizine **16** نتحصل على

17 Preakuammicine ، **18** Stemmadenine ومنه الحصول على المركب

الوسطي المهم في الاصطناع الحيوي للقلويدات من نوع 'Iboga' مثل **19** Catharantine

أو من نوع "Aspidosperma" مثل **4** Tabersonine و **20** Vindoline .

مخطط (2)



مخطط (2)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

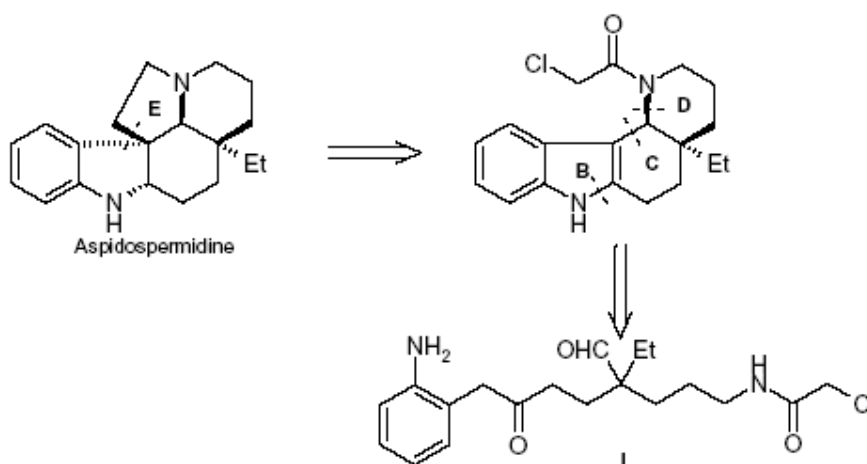
3. I . أهم طرق اصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* :

تعتبر جزيئة *l'aspidospermidine* موضع دراسة الكثير من الكيميائيين مع وجود عدد من التفاعلات الكلية أو التشكيلات المختلفة المكتوبة في المؤلفات. ومن أهم طرق اصطناعها سنقدم اصطناع راسمي لكل من *Heathcock ، Magnus و *Murphy و الاصطناع الانتقائي الإينتيوميري لكل من *Marino و *Rawal وأخيرا اصطناع *Schult* اللامتناظر .

1 . 3 . I اصطناع Heathcock [10] :

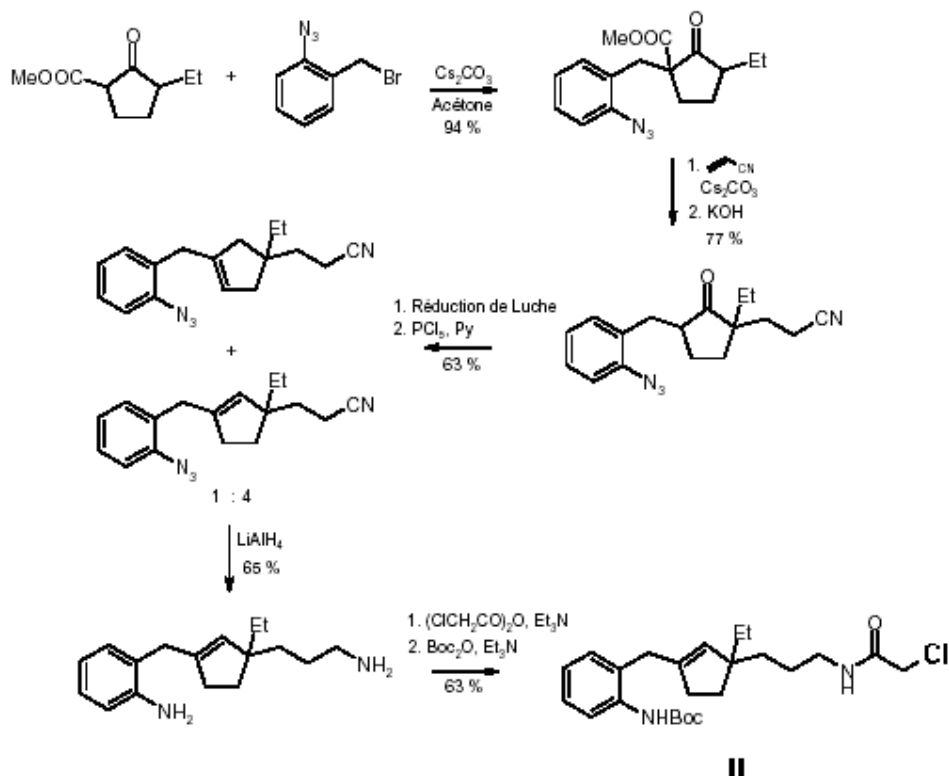
تعتمد طريقة اصطناع Heathcock في إنتاج حلقات B، C، D و E لجزيئة *l'aspidospermidine*، في مرحلة واحدة وذلك انطلاقا من مركب خطي I ، متبوع بغلق الحلقة E في مرحلة لاحقة.

- التحليل: التفاعل التالي يوضح الاصطناع بالتفهر لجزيئة *l'aspidospermidine*، وعمليات القطع للحصول على المركب الخطي I .



* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine*

- الاصطناع: في بداية الأمر أعتبر تشكيل المركب الخطي I ليس بالأمر السهل ، حيث يمكن تشكيله انطلاقا من حلقي البنتانون . مخطط (3)

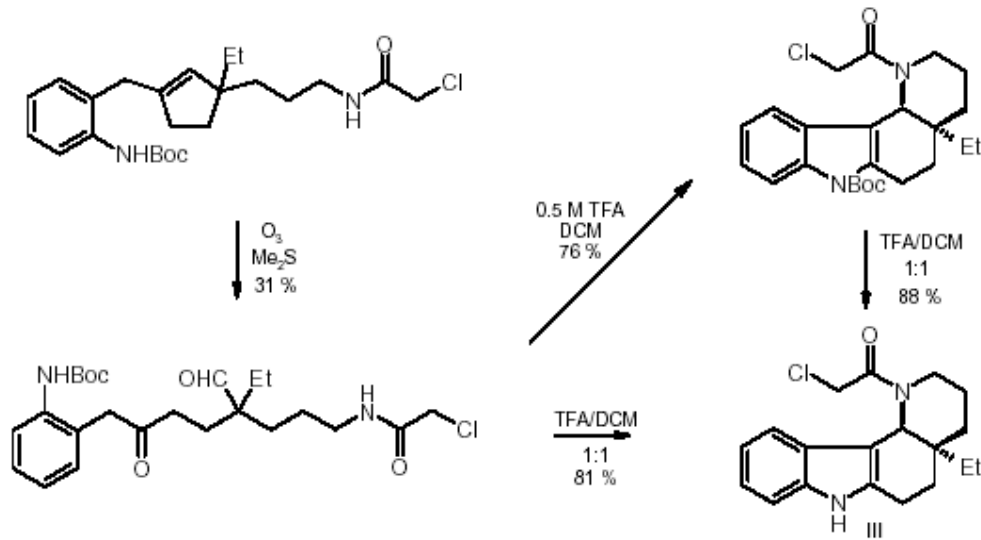


مخطط (3)

بعد الحصول على المركب **II** يمكن تشكيل هيكل **ABCD** لجزيئة *l'aspidospermidine* وذلك وفق المراحل التالية :

- أولا تحضير المركب **I** بإستعمال O_3 و Me_2S بنسبة 31 % .
- ثانيا في وسط حمضي لتسهيل عملية التعلق وفي نفس الوسط يمكن لمجموعة Boc الحامية لدرة الأزوت أن تتواجد أو لا . مخطط (4)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



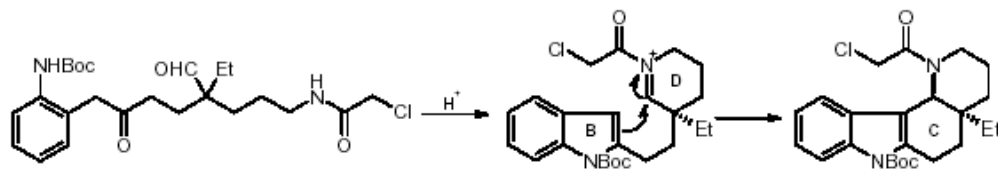
مخطط (4)

تمر عملية التحلق بعدة مراحل متوافتة :

في المرحلة الأولى تنشيط الكربونيل في وسط حمضي لتشكيل الحلقة **B**، ثم بواسطة تكثيف الأنيلين المحمي على الكربونيل المجاور لتكوين إيمينيوم الذي يعاد ترتيبه إلى إينامين ومن ناحية أخرى يمكن تكثيف الأميد الثانوي على الألدريد لتشكيل الحلقة **D**.

وأخيرا تشكيل الحلقة **C** بإستبدال إلكتروفيلي للنواة الأندول على إيمينوم للحلقة **D** بوجود

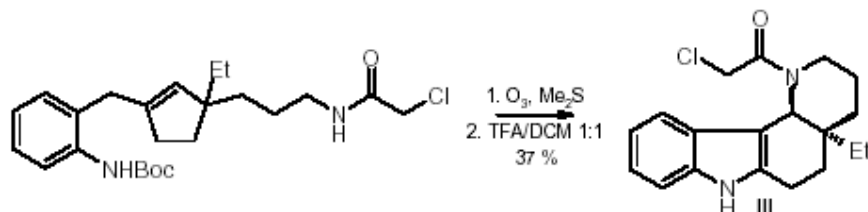
النكليوفيل لزوج الإلكترونات للأزوت . مخطط (5)



مخطط (5)

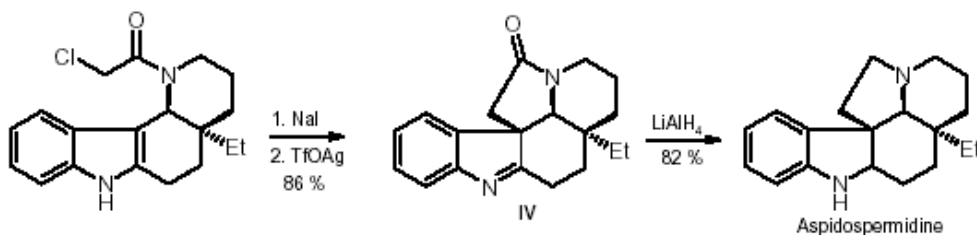
* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

يمكن للمردود أن يتحسن بوضع المركب الوسيطى **II** مباشرة في الشروط الحامضية الضرورية للتعلق ، والمردود الكلي يصل من 25% إلى 37% . مخطط (6)



مخطط (6)

تشكيل الحلقة **E** يتم بمعالجة مركب كلورير **III** بايوديد الصوديوم ثم تنشيطه باستعمال Triflat d'argent ، ليؤدي إلى مركب خماسي الحلقات **IV** بطريقة جيدة ثم يرجع إلى *L'aspidospermidine*. مخطط (7)



مخطط (7)

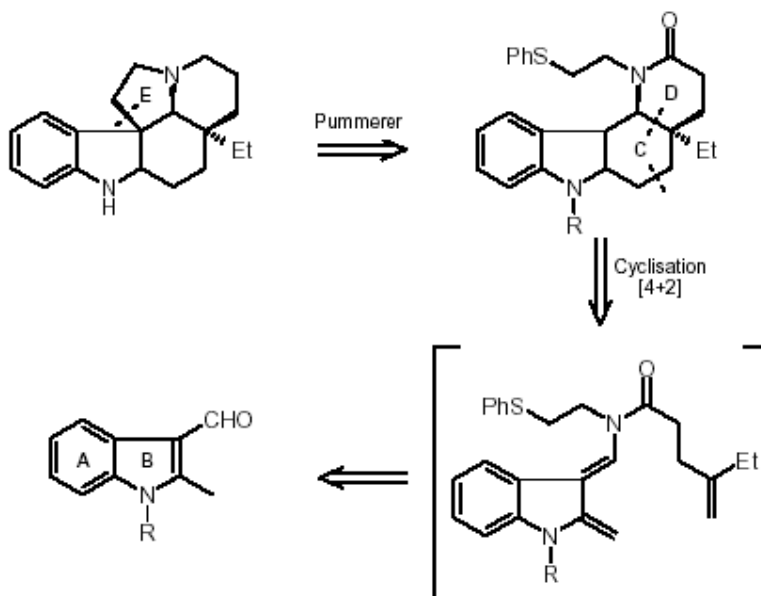
يسمح كذلك هذا الاصطناع بالحصول على *L'aspidospermidine* راسمي بمردود كلي 5,9% في 13 مرحلة، و المردود المتوسط 80% لكل مرحلة.

* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine*

: [11] *Magnus* اصطناع 2 . 3 . 1

لقد تمكن Magnus من تطوير الاصطناع بالتفهر معتمدا على تحلق داخل الجزيئة [2+4] لتشكيل حلقات C و D، متبوع بتفاعل Pummerer [12] لتكوين الحلقة E كذلك .

• التحليل :

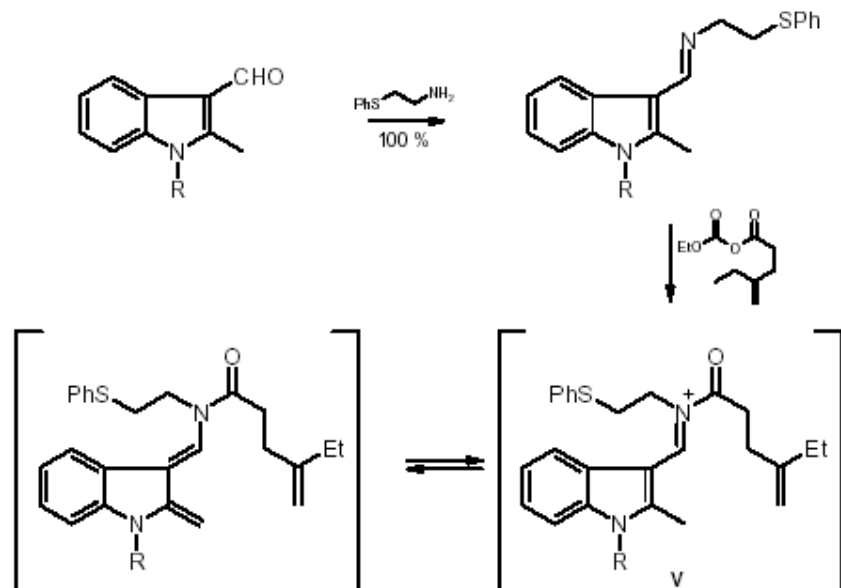


• الاصطناع :

يعتبر الديان ضروري في التحلق الداخلي [2+4] إلا أنه ليس ثابت، كما يشكل موقع

للتماكب ايزومار للإيمين الذي يسمح بإضافة diénophile. مخطط (8)

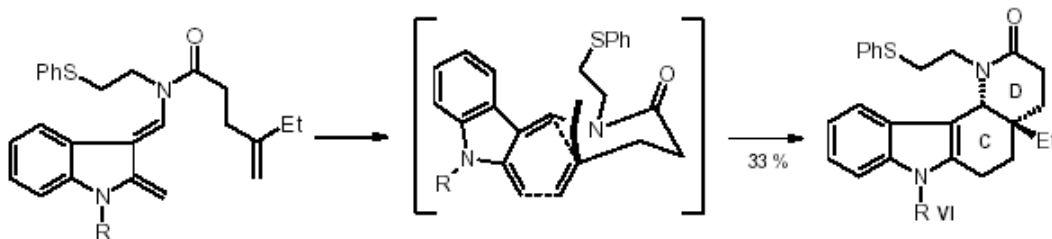
الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



(8) مخطط

يؤدي التخلّق بالإرتداد الكلوروبنزين إلى تكوين مركب رباعي الحلقة VI بمردود 33 %.

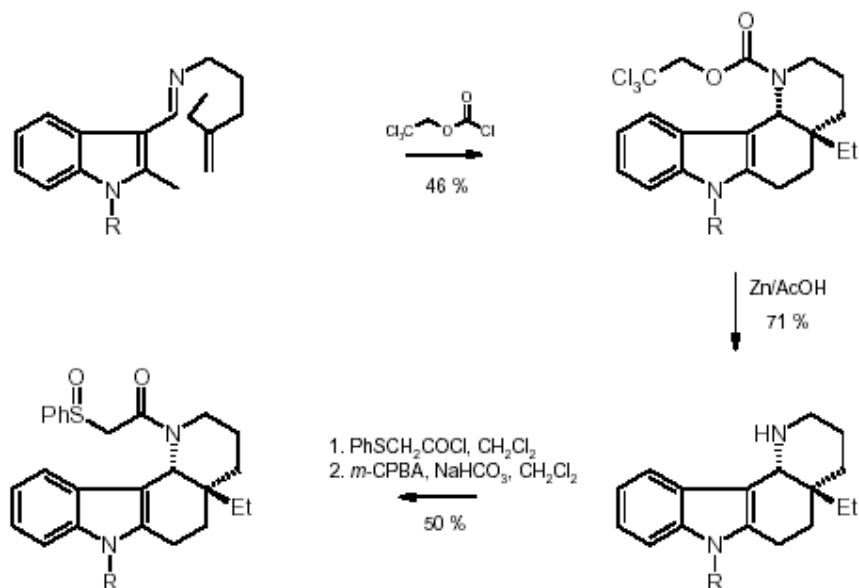
(9) مخطط



(9) مخطط

بعد عدة محاولات لتخلّق هذا المركب تمكن "Magnus" من عزل مركب واحد و ذلك بهجوم إيمنيوم V بواسطة éthylate ، حيث يكون مردود التخلّق ضعيف نسبيا ، لكن باستعمال carbamate داخل الحلقة ، نحصل على مردود 46 % . مخطط (10)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

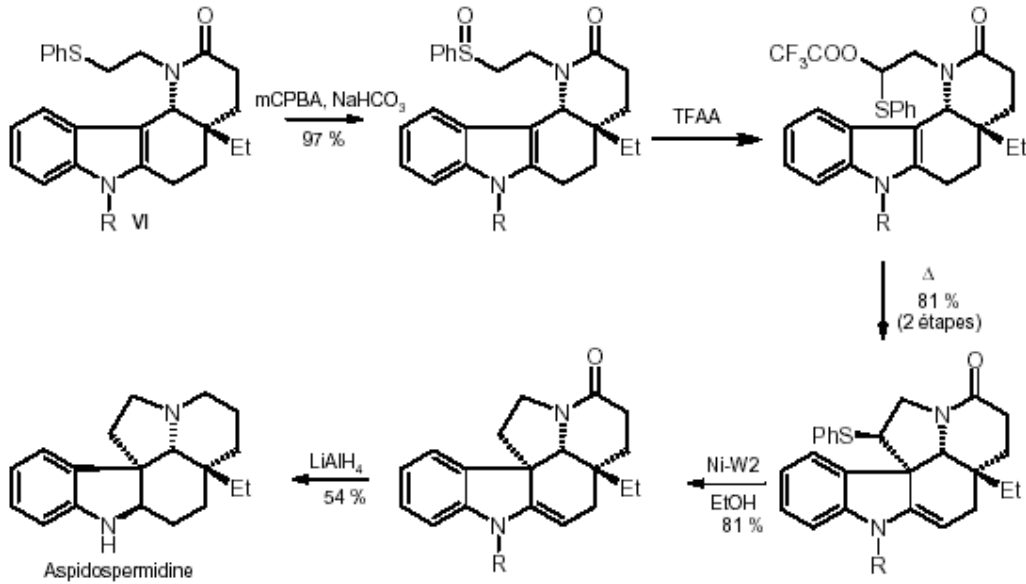


مخطط (10)

إن غلق الحلقة E لجزيئة l'aspidospermidine منجز من قبل تفاعل Pummerer . في تفاعل أميد داخل الحلقة بتأكسد الكبريتيد V بواسطة m-CPBA في وجود ثاني كربونات الصوديوم ليعطي خليط 1:1 من أوكسيد الكبريت "sulfoxyde" . ثم معالجته بالانهدريد ثلاثي فليرو أسيتيك " trifluoroacétique " الذي يسمح بإعادة ترتيب Pummerer ، بينما يتكون الأسيتال " l'acétal " في تفاعل إستبدال إلكتروفيلي عطري على نواة الأندول لتشكيل الحلقة E لجزيئة l'aspidospermidine . مخطط (11)

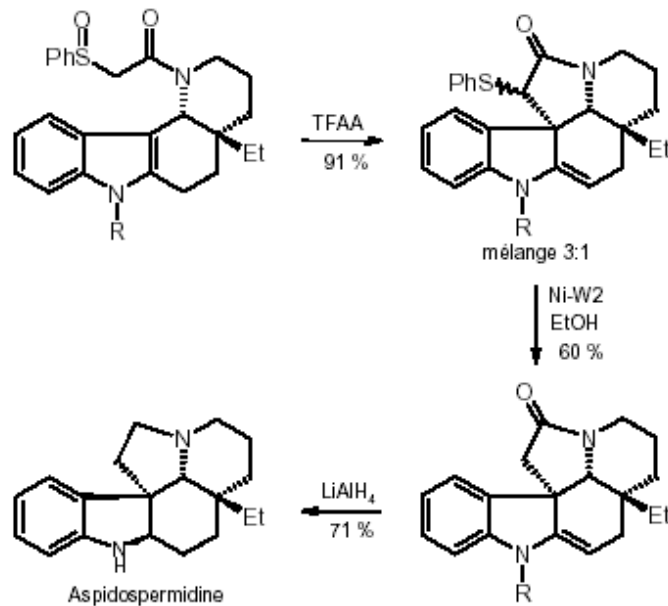
هذا الطريق الأول للاصطناع سمح بإنتاج جزيئة l'aspidospermidine بمردود إجمالي 11% في 7 مراحل ومردود متوسط 73 % لكل مرحلة.

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine*



مخطط (11)

أما فيما يخص تفاعل نيكل راني فهو ينشط هدرجة الكبريتيد لتشكيل الحلقة E ، متبوع بإرجاع كلي للاكتام و الإينامين بواسطة هديد ليثيوم أليمنيوم LiAlH₄ مما يؤدي إلى اصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* . مخطط (12) .



مخطط (12)

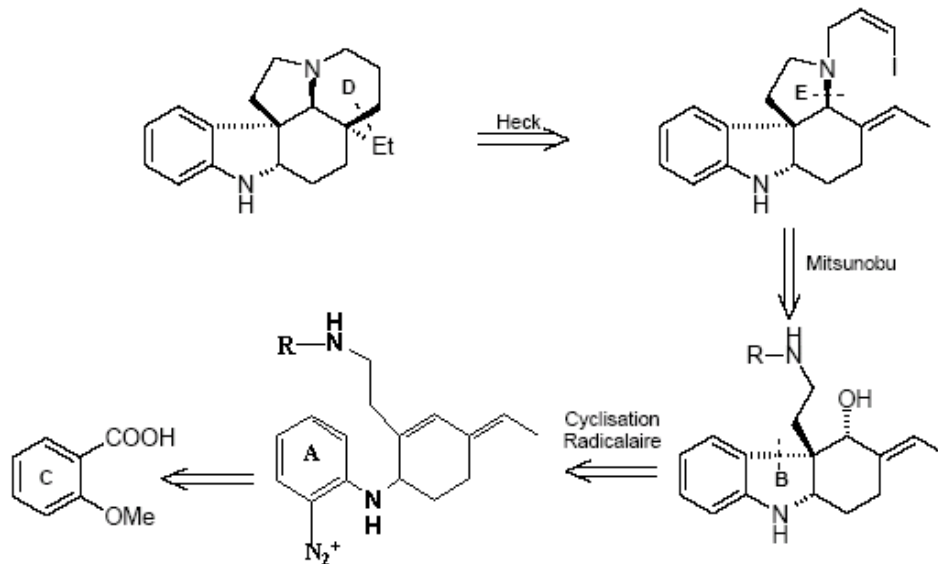
الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

في نهاية التفاعل ، تم اصطناع جزيئة *l'aspidospermidine* في 8 مراحل بمردود إجمالي بنسبة 6 % ، و مردود متوسط 70% لكل مرحلة . و يصبح المردود باستعمال carbamate أحادي الكلور أمين 10% و(75 % ناتج متوسط لكل مرحلة).

I . 3 . 3 اصطناع ميرفي *Murphy* [13] :

أعتمد ميرفي " Murphy " لاصطناع جزيئة *l'aspidospermidine* على تفاعل جذري لجذر أريل لتخلق بواسطة *tétrathiafulvaléne* [14] وذلك لتشكيل الحلقة **B** . بينما الحلقتان **D** و **E** تم تشكيلهما داخل الجزيئة من طرف Mitsunobu [15] و Heck [16] .

- التحليل : التفاعل التالي يوضح الاصطناع بالتقهقر لجزيئة *l'aspidospermidine* وعمليات القطع لكل من تفاعل Heck و Mitsunobu .



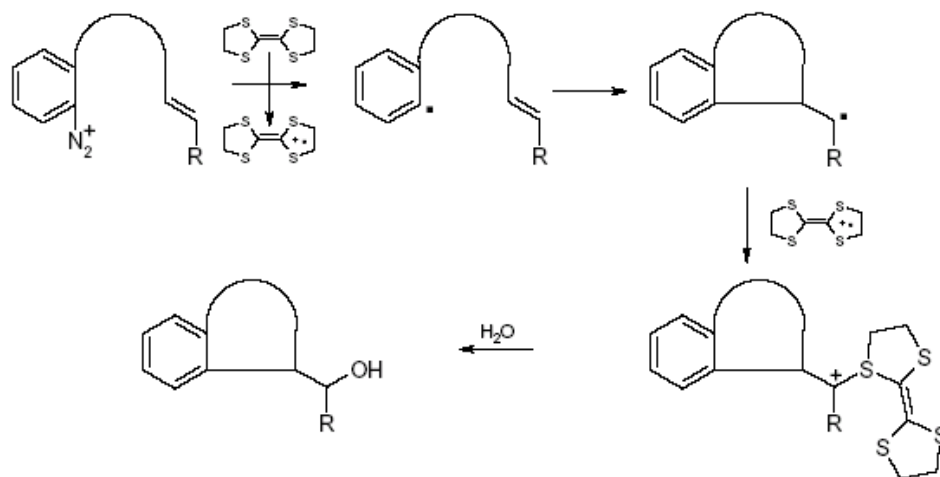
- آلية التفاعل :

نجمت آلية هذا التفاعل من أول تحويل إلكتروني من *tétrathiafulvaléne* ، حيث يسمح بتشكيل جذر أريل الذي يخلق .

حيث يعتبر فخ للجذر الكاتيوني للمركب *tétrathiafulvaléne* متبوع بعملية الإماهة .

مخطط (13)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



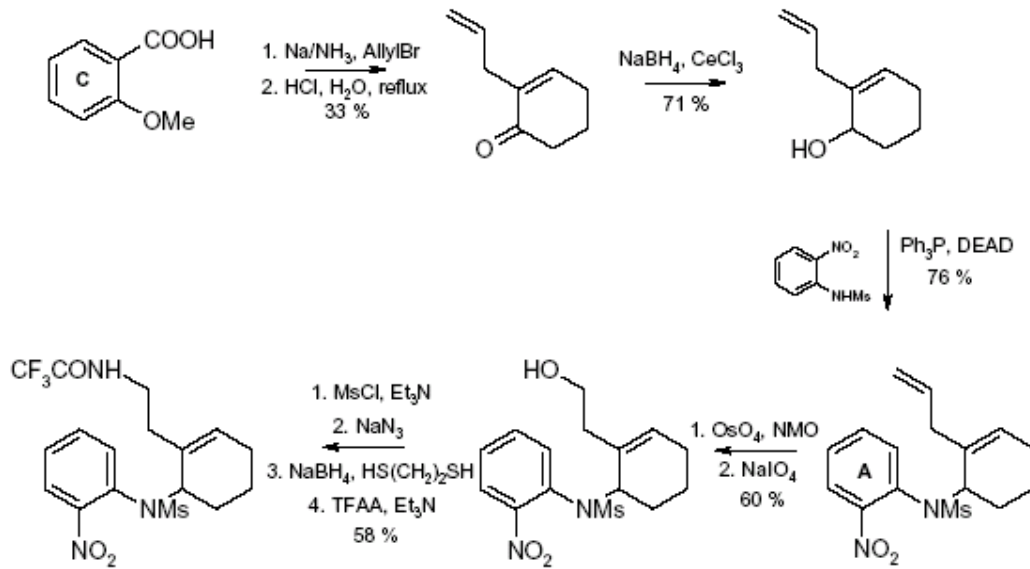
مخطط (13)

وضعت هذه الطريقة من أجل تأليف القلويدات من عائلة *Aspidosperma* ، وخاصة *L'aspidospermidine* .

• الاصطناع :

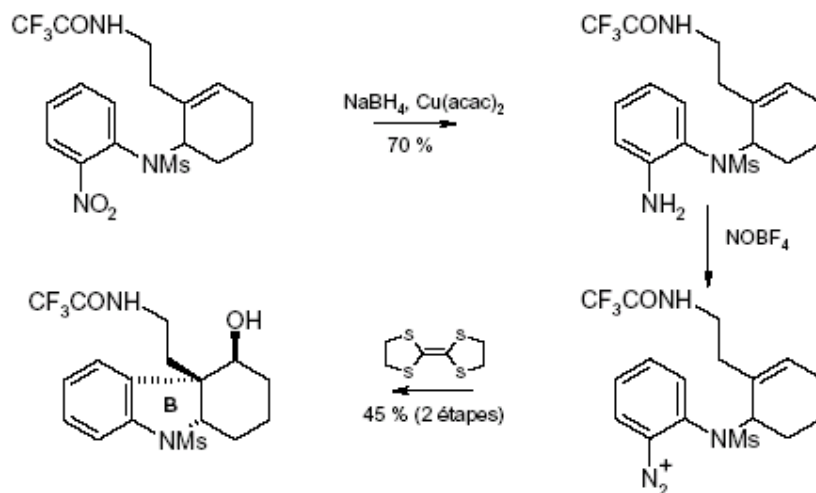
اصطناع ملح الديازونيوم ضروري لتحلّق الذي نتج من حمض *o-anisique* من قبل ألكلة Birch^[17] ويتبع بالتزاوج مع *o-nitroaniline*. يتم أكسدة الرابطة الثنائية للمركب الناتج إلى كحول ثنائي الهيدروكسيل بواسطة أكسيد الاوزميوم (OsO_4) تم كسر الرابطة بواسطة فوق اليودات ($NaIO_4$) ، والألدهيد الناتج يتم إرجاعه إلى كحول. مخطط (14)

*** الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزئية *L'aspidospermidine***



(14) مخطط

بعد ترتيب بعض الوظائف وإرجاع مجموعة النتر، يرجع الأمين الأولي إلى ثنائي الأزوت (نتروزونيوم) من قبل *tetrafluoroborate*، حيث يتفاعل الملح الناتج مباشرة مع *tétrathiafulvaléne* ليعطي منتج ثلاثي الحلقات **A**، **B** و **C** لجزئية *L'aspidospermidine*. مخطط (15)

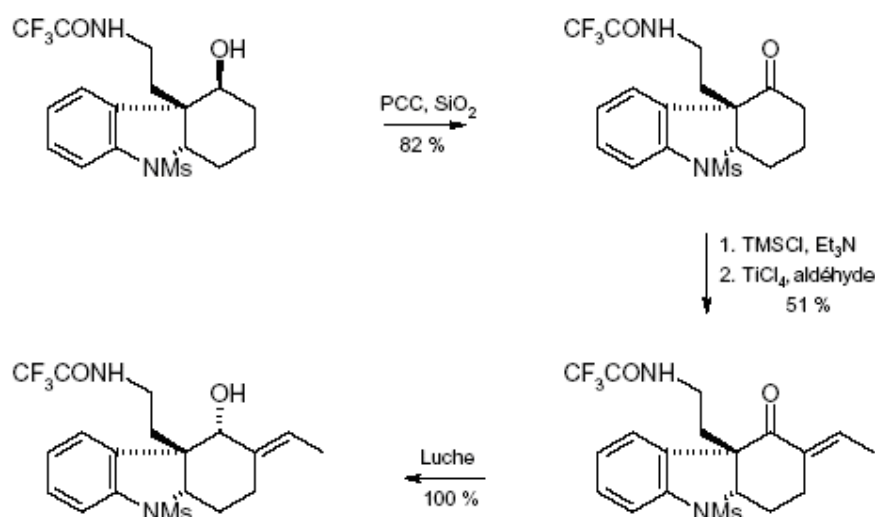


(15) مخطط

طريقة التحلق ناتجة من جذر الفينيل المولد من قبل تحويل المرجع مع ملح الديازونيوم ، وتطوير *tétrathiafulvaléne* من قبل ميرفي يسمح باصطناع كحول متعدد الحلقات [14].

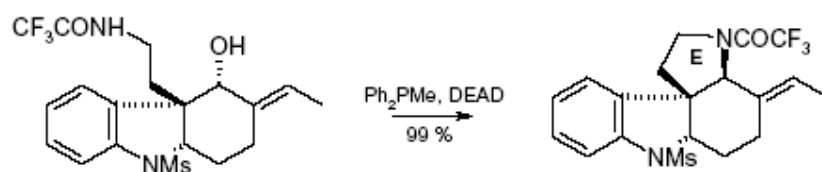
* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

تتم أكسدة الوظيفة الكحولية للمركب الناتج بالبيريدينوم كلوروكرومات " PCC " لتهيئة الوسط لتشكيل سلسلة الإثيل، عن طريق تفاعل الأدلة ويتبع بإرجاع Luche [18] للكربونيل. مخطط (16)



مخطط (16)

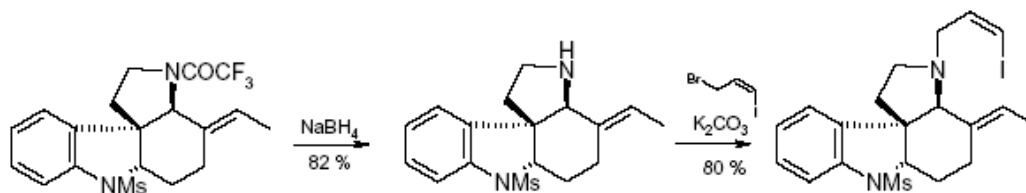
تفاعل Mitsunobu [15] يسمح بإغلاق مباشر للحلقة E بمرود 99 %. مخطط (17)



مخطط (17)

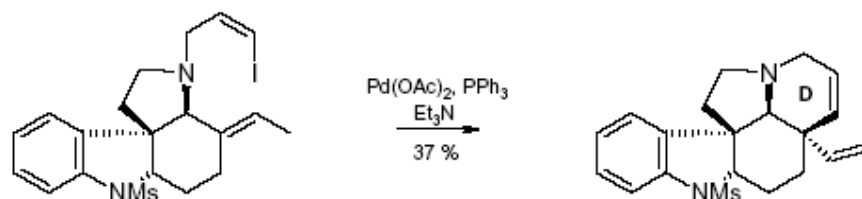
تنزع مجموعة أسيتاميد ثلاثي فلورو من قبل إرجاعها ببوروهيدريد الصوديوم " NaBH₄ " مع دخول سلسلة إيودالسينيل " iodoalcényl " اللازمة لتشكيل الحلقة D. مخطط (18)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



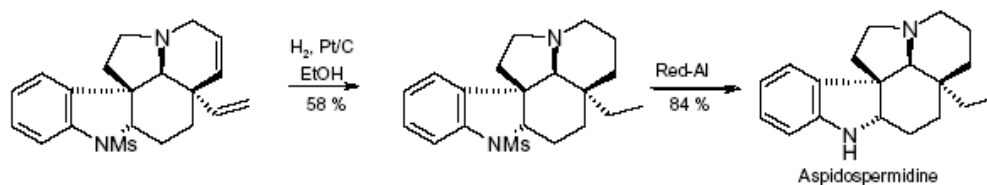
مخطط (18)

يتم غلق الحلقة **D** من قبل تفاعل Heck بمردود 37 % ، وتكوين سلسلة الإثيل الجانبية الغير المشبعة . مخطط (19)



مخطط (19)

المركب الناتج يتم هدرجه هدرجة كلية بالهروجين و البلاتين ويتبع بنزع الحماية لأزوت الأندولييك من قبل إرجاع Red-Al . مخطط (20)



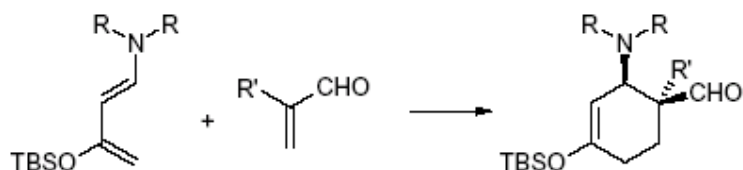
مخطط (20)

نتجت جزيئة *L'aspidospermidine* في 22 مرحلة مع مردود كلي 3,0% ومردود متوسط 75% .

* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine*

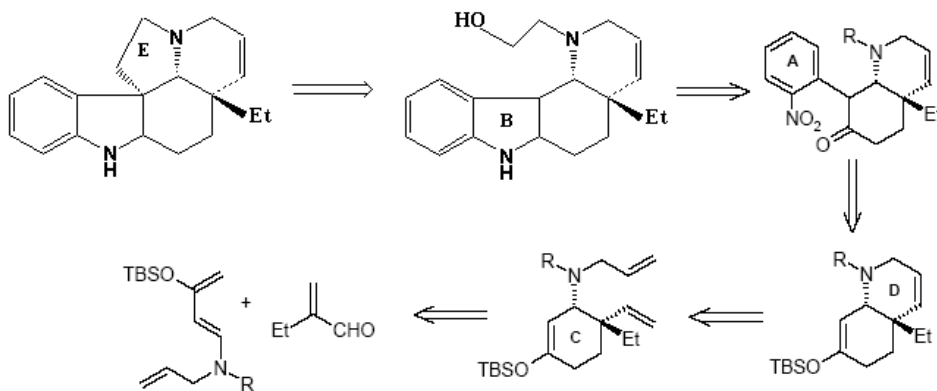
4.3. I الاصطناع الانتقائي الإينتيوميري لـ *Rawal* [19]:

أعتمد Rawal على تفاعلات ديلز - ألدار باستعمال الدييان المستحوذ على الأزوت في الموقع (1) والأوكسجين في الموقع(3)، حيث طور الانتقاء الإينتيوميري من ناحية نواتج الزيادة الإينتيوميرية للضم الحلقي.



وهذه الطريقة طبقت بأسلوب رائع جدا على اصطناع القلويدات من عائلة *Aspidosperma* التي منها *l'aspidospermidine*.

- التحليل: المخطط التالي يوضح كيفية الحصول على المركب الابتدائي أي الديان انطلاقا من الاصطناع بالتقهر لجزيئة *l'aspidospermidine* . مخطط (21)

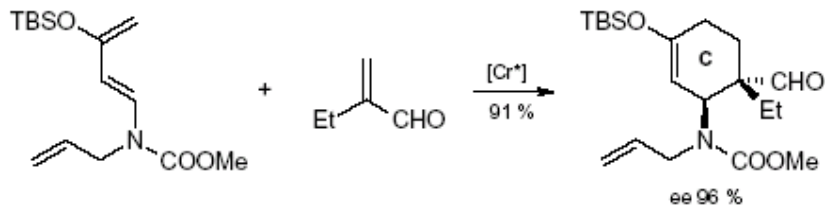


مخطط (21)

* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine*

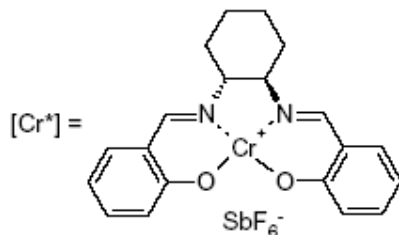
• الاصطناع :

المرحلة الأولى لهذا الاصطناع تشكيل الحلقة C لجزيئة *L'aspidospermidine* عن طريق تفاعل ديلز-ألدار المحفز من قبل معقد الكروم **III** حيث ينتج عنها مركب بمردود 91% و فائض إينتيوميري 96%. مخطط (22)



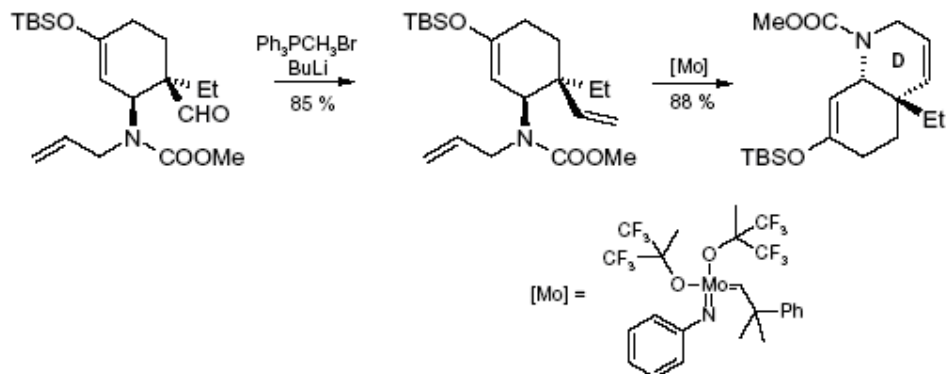
مخطط (22)

مركب معدن الكروم الكيرالي له التركيب التالي :



تشكيل الحلقة **D** يتم في حضور محفز لقاعدة الموليبدان بعد تحويل الألدheid إلى ميثيلين من

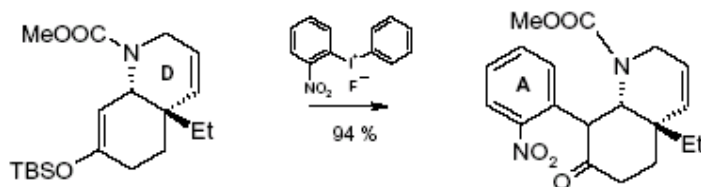
تفاعل بسيط لـ Wittig^[20]. مخطط (23)



مخطط (23)

* الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

إن فلوريد لفنيل - (أرتو - نيترو فنيل) - أيودونيوم يضاف خام إلى التفاعل لتشكيل الحلقة **A** لجزيئة *L'aspidospermidine*. مخطط (24)

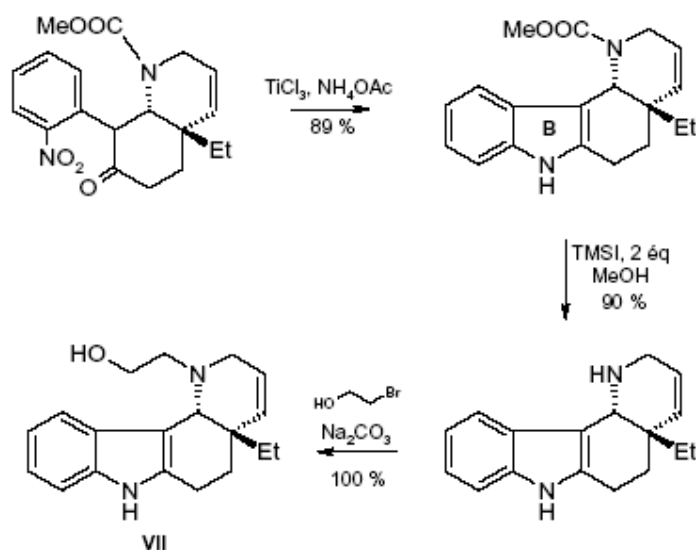


مخطط (24)

بالنسبة لتشكيل الحلقة **B** يتم مباشرة بعد إرجاع مجموعة النيترو بالتيتان ثلاثي الكلور ($TiCl_3$) وفي حضور أسيتات الألمنيوم .

الحلقات الأربعة الناتجة يتم معالجتها من قبل أيودير ثلاثي مثيل سيليل للجهة المحررة للأمين الثانوي ، ثم أكلة مباشرة ببرومو-2-إيتانول في حضور كربونات الصوديوم.

مخطط (25)

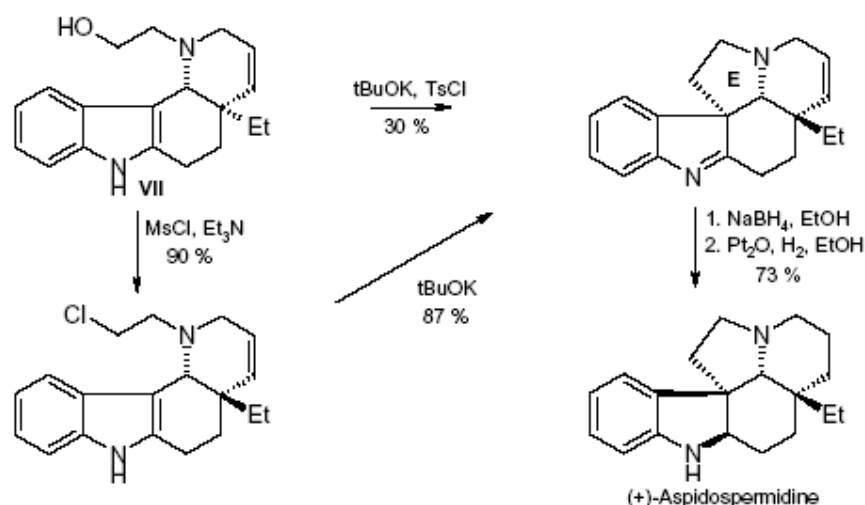


مخطط (25)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

تشكيل الحلقة **E** يتم في وسط قاعدي انطلاقا من المركب **VII** في وجود (TsCl)، مما يؤدي إلى إنتاج جزيئة *l'aspidospermidine* بمرودود كلي 30%. و لتحسين المرودود يتم تحويل الكحول إلى الكلور بكلورير المسيل (Chlorure de mésyle) في حضور ثلاثي إثيل أمين.

التحويل في *l'aspidospermidine* نتج من قبل إرجاع للأمين ببورهديريد الصوديوم و يتبع بهدرجة الرابطة المضاعفة الناتجة في الحلقة **D**. مخطط (26)



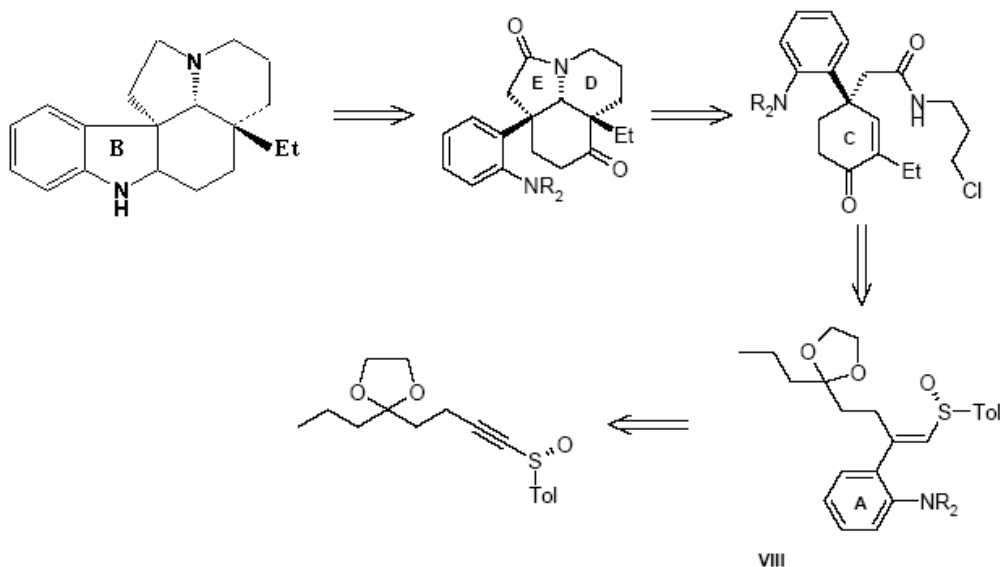
في النهاية نحصل على *l'aspidospermidine* في 11 مرحلة، مع مرودود كلي 30% و مرودود متوسط 90% لكل مرحلة. الكيرالية قدمت منذ المرحلة الأولى مع فائض إينتيوميري 96%.

الفصل الأول * أهم طرق اصطناع جزئية *L'aspidospermidine* *

I . 3 . 5 الاصطناع الانتقائي الإينتيوميري لـ *Marino* [21] :

يعتمد اصطناع *Marino* على اللاكتنة التي تسمح بنقل الكيرال من السيلفوكسيد تبعاً لعملية إعادة تنظيم sigmatropique [3,3] عن طريق سيتين (Cétène) . هذه الطريقة تستعمل لتكوين المراكز الكيرالية ، و هي فعالة خاصة في اصطناع المنتجات الطبيعية مثل *l'aspidospermidine* .

• التحليل :التفاعل التالي يوضح الاصطناع الرجعي لجزئية *l'aspidospermidine*، وعمليات القطع للحصول على المركب الكيرالي .



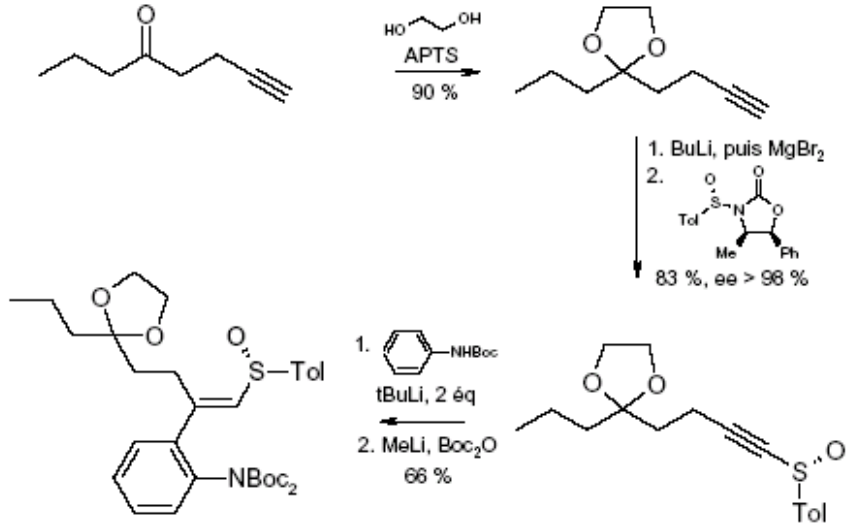
• الاصطناع :

إن اصطناع فنيل السيلفوكسيد VIII الإينتيوميري منجز في ثلاث مراحل ، باستعمال

Evans لـ N- sulfinyloxazolidinone [22] كمنبع كيرالي. مخطط (27)

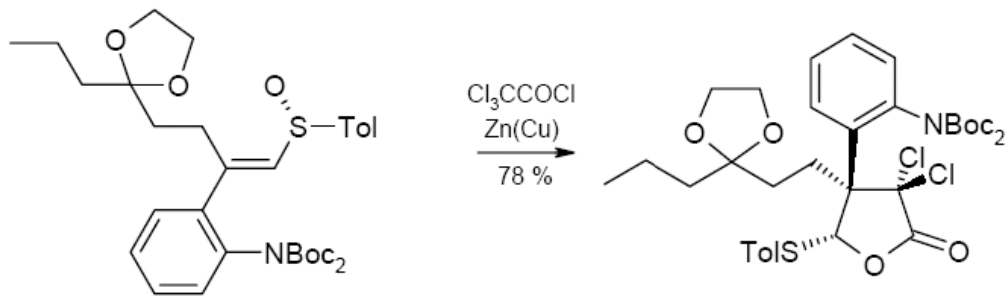
1. أول مرحلة حماية الوظيفة السيتونية باستعمال إيثيلان جليكول و ATPS .
2. ثاني مرحلة معالجة ألسينيل سيتال باستعمال BuLi و MgBr₂ مشكلا كاشف Grignard الذي يتفاعل مع N- sulfinyloxazolidinone ليعطي ألسينيل السيلفوكسيد بمرود 83 % وفائض إينتيوميري 96 % .
3. ثالث مرحلة تشكيل فنيل السيلفوكسيد VIII بمرود 66 % .

*** الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine***



مخطط (27)

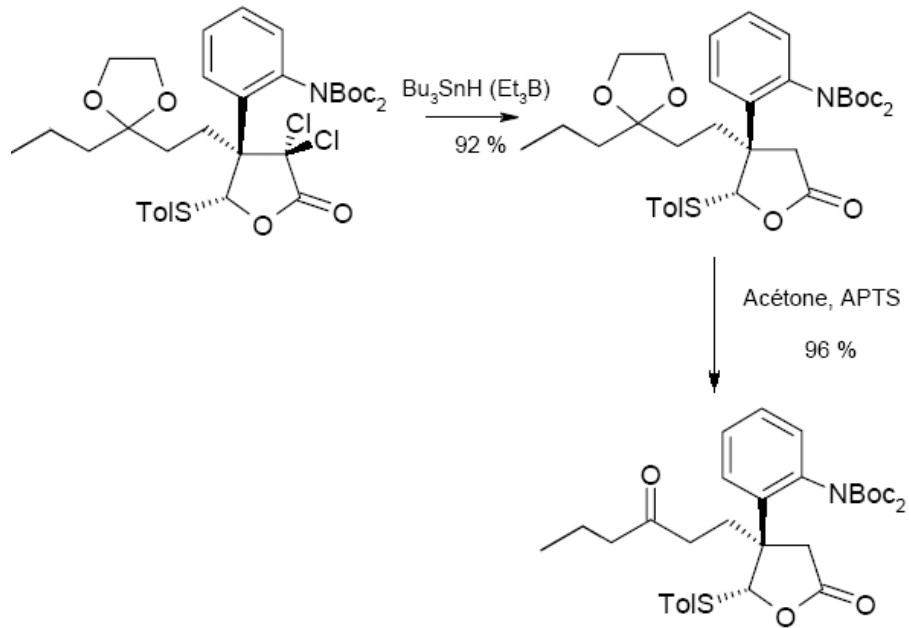
تشكيل الكربون الرباعي يتم بعد تنشيط سيلفوكسيد " sulfoxide " بكلوريد ثلاثي كلور أسيتيل في حضور زنك منشط في النحاس، مما يؤدي إلى إعادة تنظيم [3,3] sigmatropique. مخطط (28)



مخطط (28)

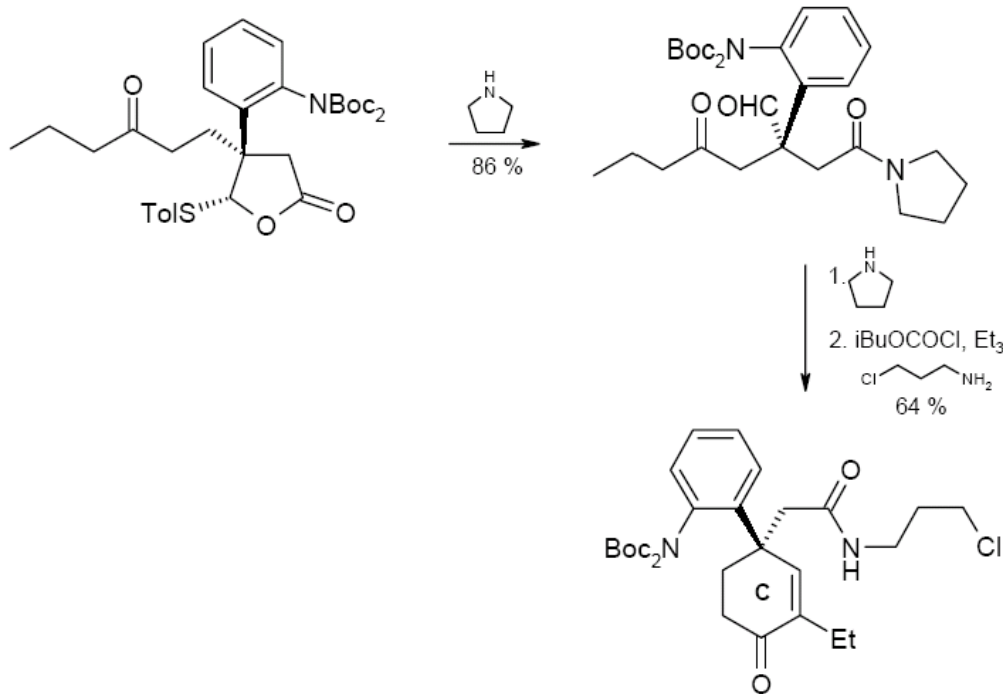
الإرجاع اللاحق للمركب ثنائي الكلور من قبل هدير الإيثان يتبع بتميه dioxal فنتحصل على لاكتون بمردود ممتاز 96%. مخطط (29)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine*



مخطط (29)

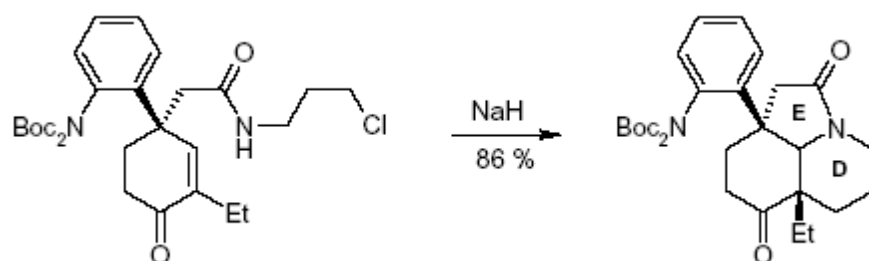
تشكيل الحلقة C يتم بتفاعل ألدلة كرتنة المحفز من قبل البيروليدين ، ويتم ذلك بفتح حلقة اللاكتون فنحصل على ألدheid بمردود 86 % . مخطط (30)



مخطط (30)

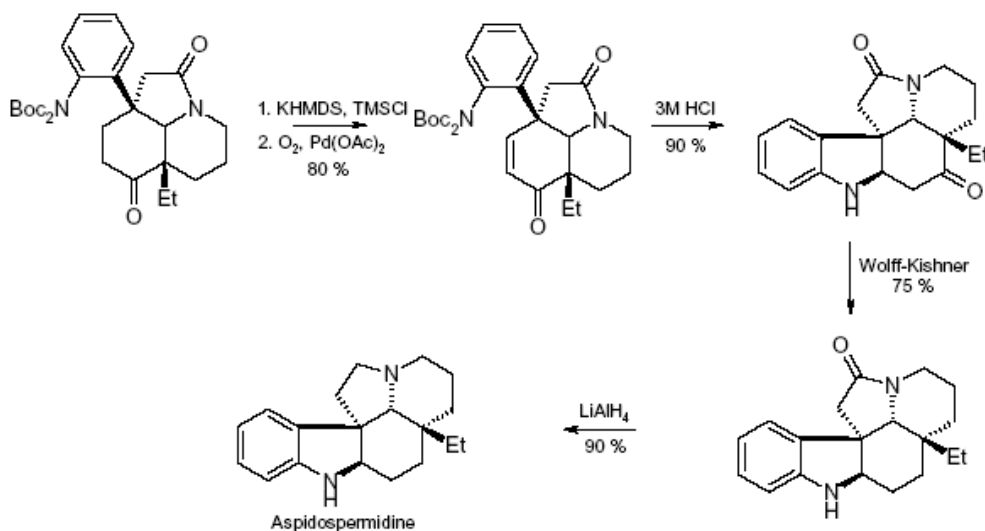
الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

الخطوة الثانية الرئيسية إضافة أميد على أسيتون α , β غير المشبع ، و استبدال ذرة الكلور من قبل الإينول الناتج ، الحلقات **D** و **E** لجزيئة *l'aspidospermidine* تغلق في مرحلة واحدة مع مردود جيد جدا. مخطط (31)



مخطط (31)

الحلقة **B** نتجت من تحويل الأسيتون السابق إلى إينون لتفاعل Saegusa [23] ، يتبع بإضافة مزدوجة لأنيلين من قبل إينون ، فنتحصل على 5-17dioxo-aspidospermidine ، و بإرجاع الوظيفة الكيتونية من خلال تفاعل Wolff-Kishner نتحصل على 5-oxo-aspidospermidine . وتتبع بعملية إرجاع بهريد ليثيوم أليمنيوم "LiAlH₄" فنتحصل على جزيئة *l'aspidospermidine* بمردود 90% . مخطط (32)



مخطط (32)

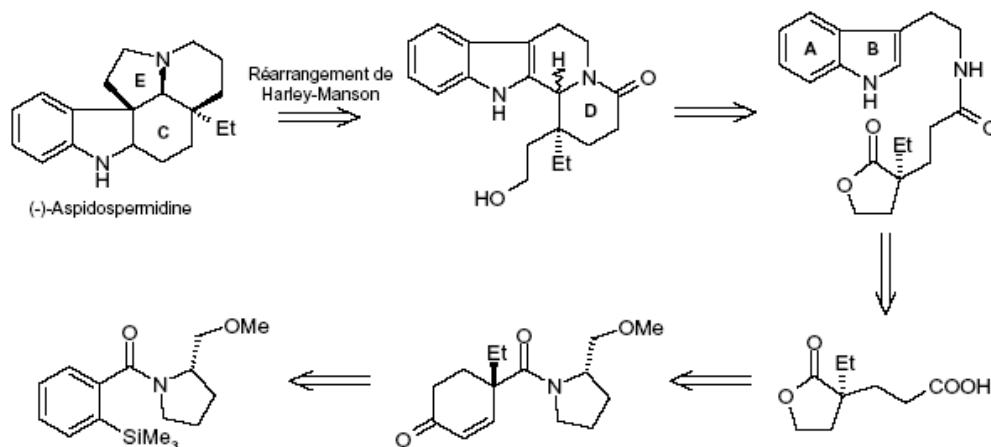
الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

في النهاية جزيئة *l'aspidospermidine* نتجت في 15 مرحلة بمردود كلي 7,8% ،
وبالنسبة لكل مرحلة يكون المردود المتوسط 85% .
الكيرالية مقدمة بأسلوب كامل للانتقاء الإينتيوميري في المرحلة الثالثة .

6.3.I الاصطناع اللامتناظر لـ *Schult* [24] :

اصطناع *Schult* اللامتناظر يعتمد على إرجاع Birch [17] ، باستعمال البوتاسيوم في
الأمونياك و مشتق كحرض كيرالي وهو يوضح إلى حد كبير الانتقاء الدياسيري .

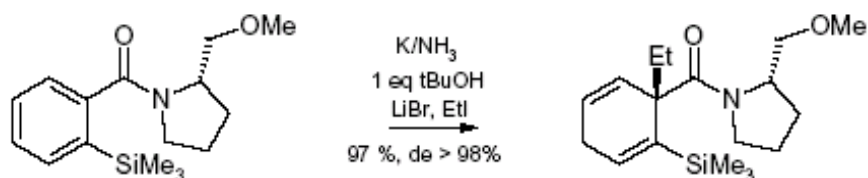
• التحليل: عملية الاصطناع بالتقهر لجزيئة *l'aspidospermidine* ، توضح كيفية
الحصول على المركب الابتدائي.



• الاصطناع :

تمر عملية الاصطناع بعدة مراحل أولها تفاعل Birch الذي يعطي مركب ذو انتقاء
دياسيري 98% و مردود عالي جدا 97% . مخطط (33)

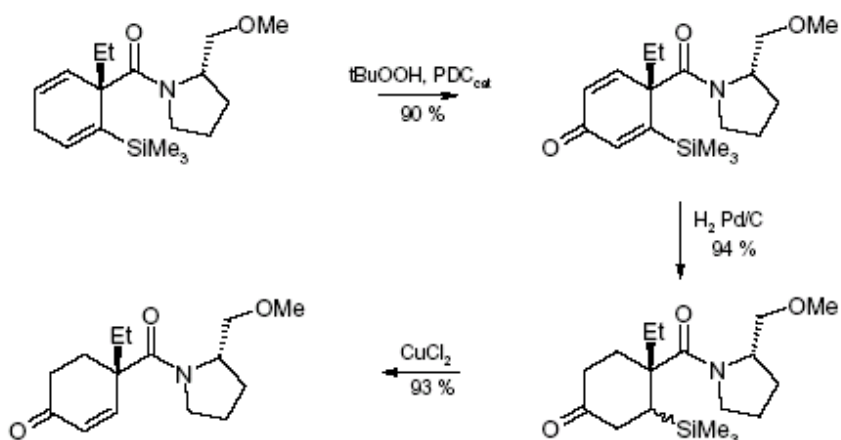
الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



مخطط (33)

هذا النوع من نظام الدييان الناتج يكون قليل الاستقرار ، حيث تقوم بعملية أكسدة Baeyer-Villiger [25] للحصول على إينون ، وكذلك الرابطة المضاعفة تكون مرجعة قبل حذف السيلسيوم من أجل امتلاك حلقي الهكسينون β, α الغير المشبع الكيرالي.

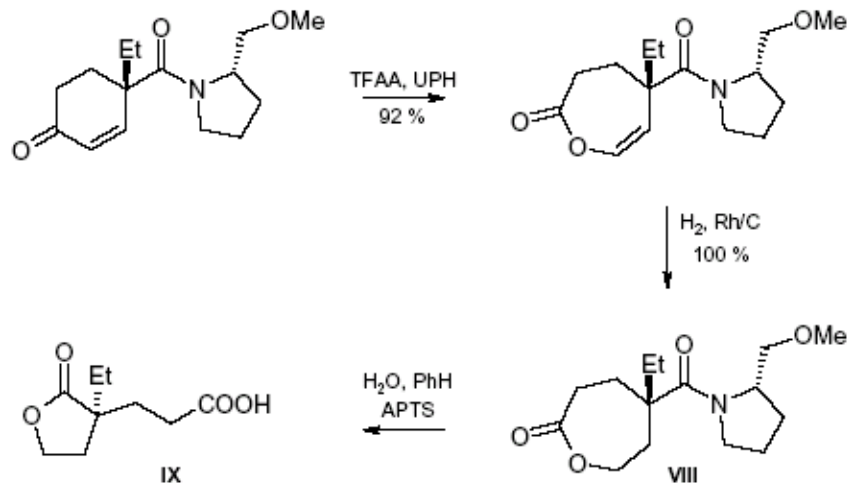
مخطط (34)



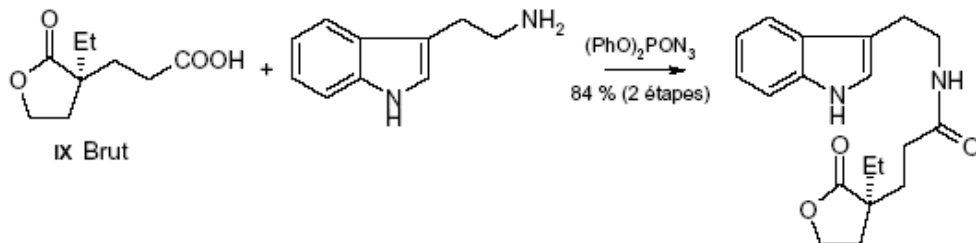
مخطط (34)

يتم تشكيل butyrolactone " المركب IX " بعد سلسلة من التفاعلات و أفضل نتيجة نتحصل عليها من استعمال حمض trifluoroperacétique .
 ثم إرجاع الرابطة المضاعفة من قبل القاعدة rhodium ، و يتبع بعملية الإماهة لزوج الكيرالي للمركب VIII في حضور الماء و APTS . مخطط (35)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *

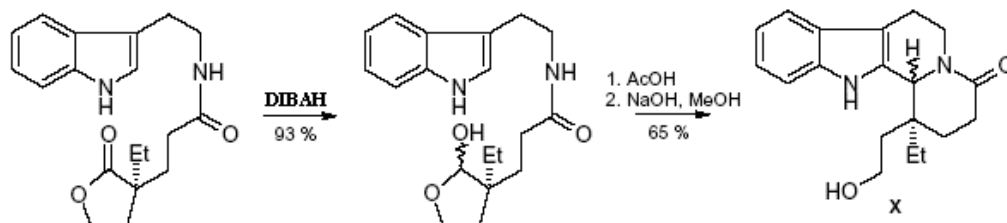


butyrolactone يتزوج مع تريبتامين بعد تنشيط حمض الكربوكسيليك بالمفاعل l'azoture de diphényphosphoryle . مخطط (36)



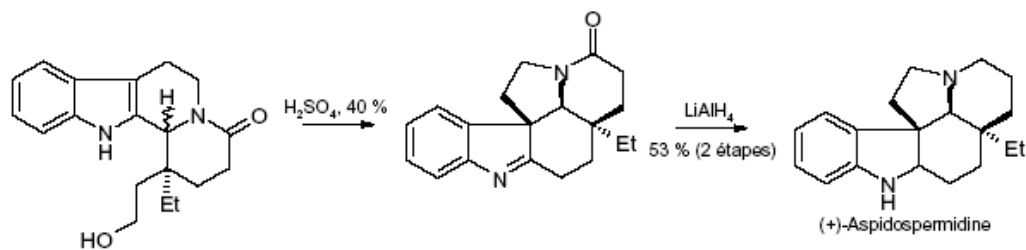
اللاكتون يرجع إلى لاكتول باستعمال DIBAH وذلك في الوسط الحامضي ،الذي يؤدي إلى تشكيل الحلقة C لجزيئة l'aspidospermidine عن طريق تفاعل ماننيخ ، وبعد المعالجة القاعدية يحدث التعلق الثاني و الحصول على المركب X . مخطط (37)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



مخطط (37)

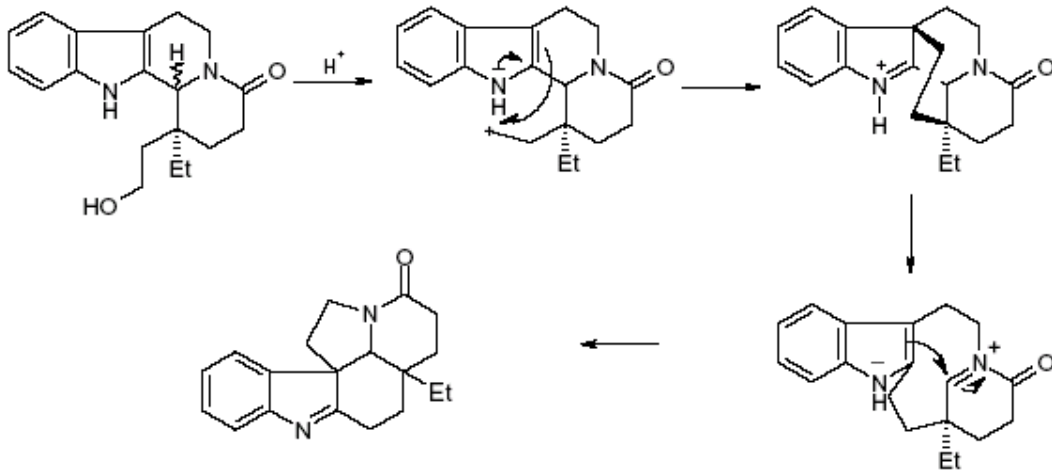
[26] يتم تشكيل هيكل *l'aspidopermidine* من قبل إعادة تنظيم Harley-Manson الذي يعتبر من الأوائل في اصطناع جزيئة *l'aspidopermidine* عام 1967 . المركب X يرتب ثانياً نفسه في وجود حمض الكبريتيك 40% ، ثم يرجع بهدريد ليثيوم ألومنيوم للحصول على جزيئة *l'aspidopermidine* . مخطط (38)



مخطط (38)

تنتج آلية إعادة التنظيم Harley-Manson من تشكيل الكربوكاتيون من قبل البرتنة للكحول الذي يرد على حلقة أندول من أجل مركب غير مستقر ، و يتم تشكيل إمنيوم المستقر بإفتتاح الحلقة . و من هجوم الإمنيوم على نواة الأندول تنتج الحلقات الخمسة لجزيئة *l'aspidopermidine* . مخطط (39)

الفصل الأول * أهم طرق إصطناع جزيئة *L'aspidospermidine* *



مخطط (39)

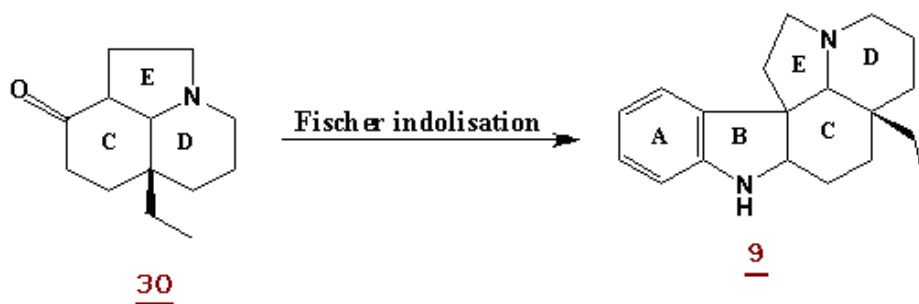
في النهاية جزيئة *L'aspidospermidine* نتجت في 15 مرحلة ، مع زيادة جيدة جدا
للإينتيوميري (< 98 %) ومردود كلي 19 % الذي يقابله مردود متوسط 87% لكل مرحلة .

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II .1 مقدمة:

خلال العقود الماضية القلويدات من نوع أسبيدوسيرما لفتت انتباه الصيادلة الصناعيين [5] بسبب هيكلها الفريد مع أهميتها الحيوية ضد السرطان والأورام الخبيثة . حيث كان تركيبها الأصلي الهدف الأساسي لأغلب الجهود نحو اصطناع أسبيدوسبرميدين القلوي، و عملت كاختبار مثالي في التفاعلات المتطورة حديثا [27] ، [28] ومن بينها:

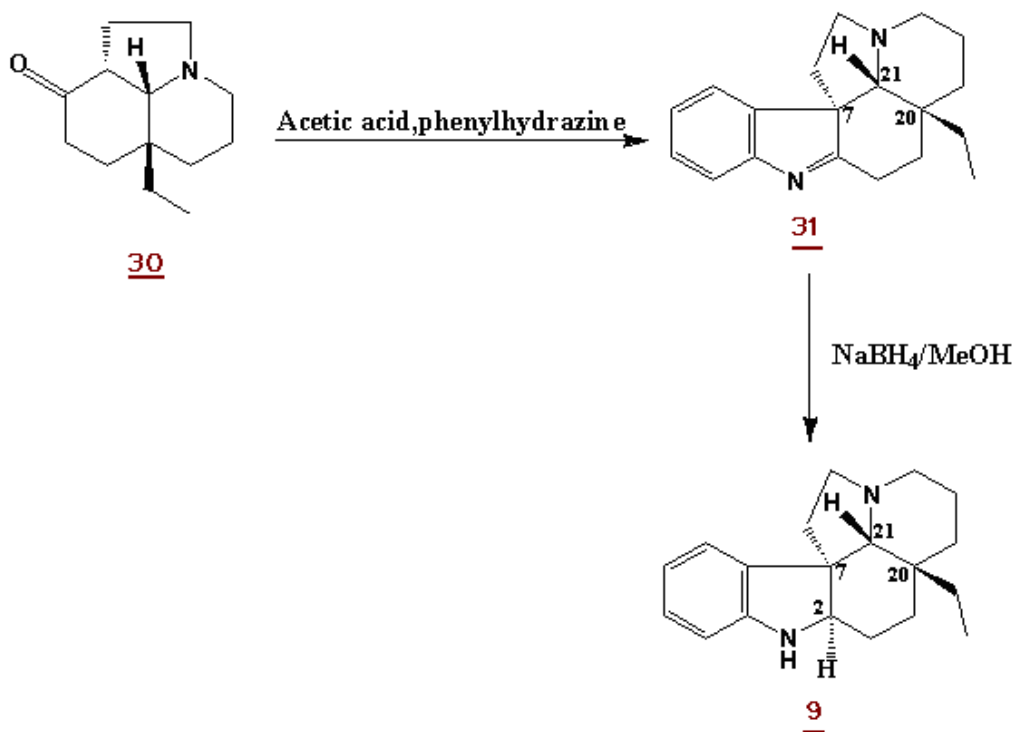
تفاعل فيشر أندول (Strok) ، تفاعل إعادة تنظيم أندولوكينوليزيديين لهارلي ميسن (Harley- Manson) ، تفاعل ديز-ألدار ، وإعادة تنظيم (Overman's) التي كانت في الطبيعة و أغنت إلى حد كبير كيمياء المنتجات الطبيعية وخاصة مركب أسبيدوسبرميدين **9** . لقد كان أول اصطناع للأسبيدوسبرميدين في عام 1963 من طرف Strok و Dolfini [1] ، حيث قاما بتعديل بالغ الأهمية على ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام المركب **30** الذي يحتوي على ثلاث حلقات EDC و يعتبر مركب وسطي أساسي في تفاعل فيشر أندول [19] ، [29] . مخطط (40)



مخطط (40)

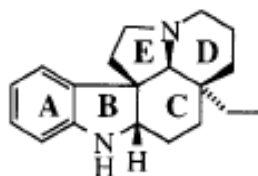
يعالج هذا المركب الوسطي مع فنيل هيدرازين في وسط حمضي من حمض الخل ، لإنتاج **1** ، **2** ديهدروأسبيدوسبيرميدين المركب **31** . ويتم إرجاع هذا الأخير بيورهدريد الصوديوم في الميثانول ليعطي أسبيدوسبيرميدين **9** . حيث أن كل بياناته تبين بأنه كانت مشابهة إلى تلك المخبر عنها في المنشورات [23] ، [30] ، [31] . مخطط (41)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*



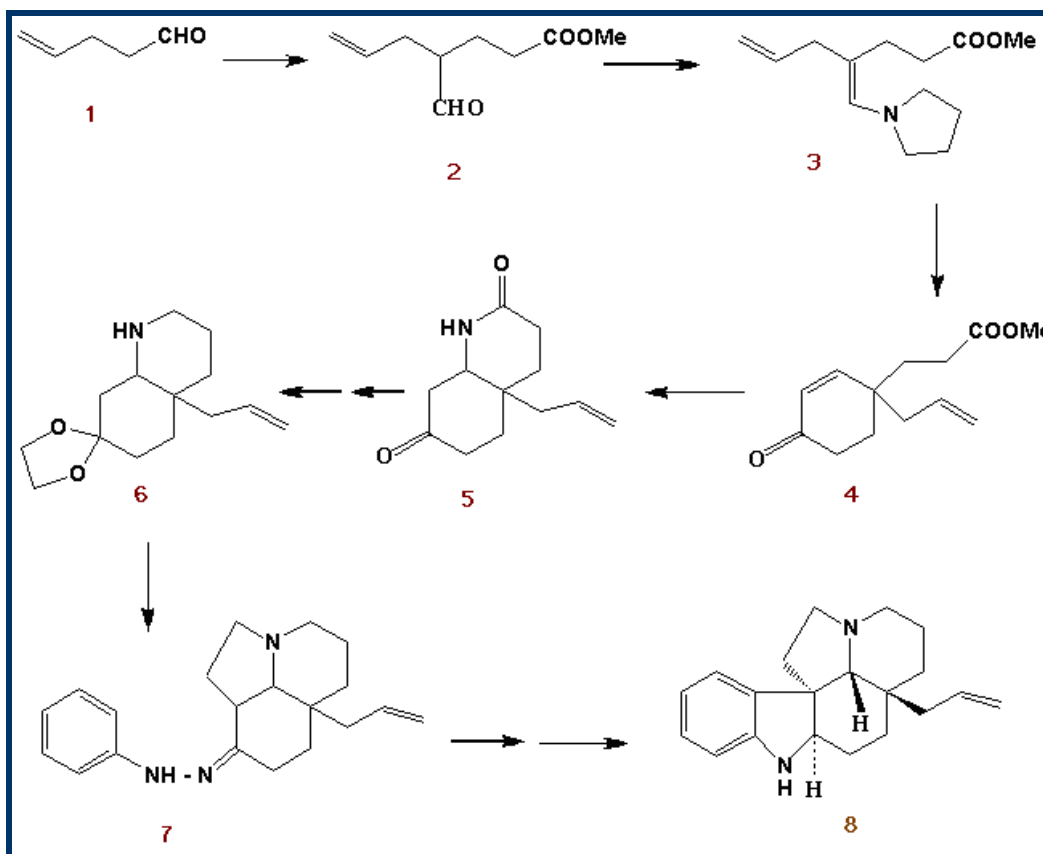
مخطط (41)

في جزيئة أسبيدوسبرميدين **9** توجد أربع مراكز كيرالية على الحلقة **C** ، وهذا التخليق أتى من المستبدلات الأربعة للكربون في الحلقات **ECB** المرتبطة والرابطة **C-N** في قمة الحلقة **C** ، هذه المراكز الكيرالية المتجاورة أدت إلى استقرار جزيئة l'aspidospermidine في الكيمياء الفراغية [32] .



الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

لقد كان الهدف من هذا البحث هو اصطناع أسبيدوسبيرمين (8) انطلاقاً من المركب الابتدائي بنتا-4-ينال [pent-4 enal] ، مع إتباع الخطوات المبينة في المخطط (42) لكن لعدم وجود هذا الأخير في المخبر، استبدلناه ببينتر ألدهيد الذي استعملناه كمركب ابتدائي في اصطناع جزيئة "أسبيدوسبرميدين" l'aspidospermidine **9**.

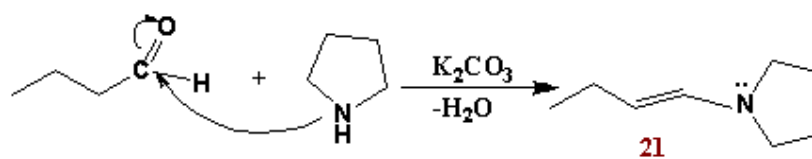


مخطط (42)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II. 2 تحضير إينامين :

كما ذكرنا سابقا لعدم وجود بنتا-4- إينال في المخبر استبدلناه ببينتر أدهيد . حيث تم التفاعل بوضع البيروليدين في وسط قاعدي من K_2CO_3 ، مع وضع المحلول في حوض من الجليد مع التحريك المغناطيسي و بعد كل نصف ساعة نضع قطرات من البينتر أدهيد عند نفس درجة الحرارة و التحريك المغناطيسي . ينقى الناتج بكروماتوغرافيا العمود فنحصل على المركب **21** على شكل زيت أصفر بمرود 83,12 % . معادلة التفاعل موضحة في المخطط (43) .



مخطط (43)

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (^{13}C RMN ، 1H RMN ، IR)

p طيف IR :

حيث أظهر طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء إشارة مميزة لمجموعة (C=N) عند $1689,5$ سم $^{-1}$.

p طيف RMN للبروتون H^1 :

في طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون وجود إشارة متعددة عند قيمة 0,79 ppm لبروتونات مجموعة CH_2 لحلقة البيروليدين وبروتونات مجموعة الميثيل، وإشارة متعددة عند قيمة 2,20 ppm خاصة ببروتونات مجموعة CH_2 المرتبطة بالأزوت .

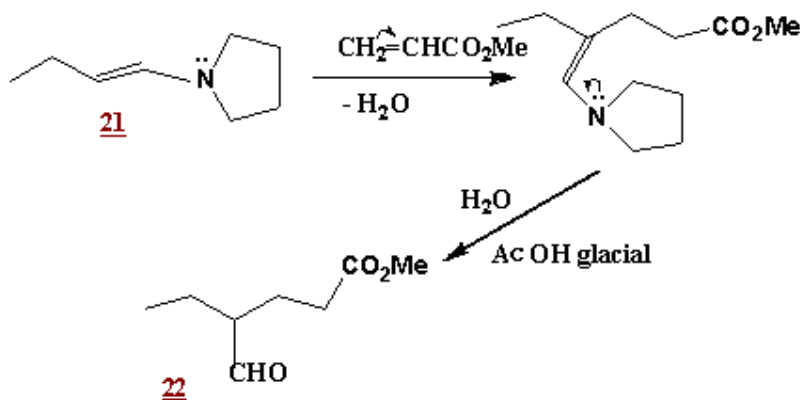
p طيف RMN للكربون C^{13} :

أما في طيف RMN للكربون وجود إشارة عند قيمة 145 ppm لمجموعة ($CH=CH$) وإشارة خاصة بالكربون المرتبط بذرة الأزوت ($CH=N$) عند قيمة 155 ppm .

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II . 3 تحضير مثيل 4- فورميل هكسانوات :

نعالج إينامين بمثيل أكريلات في محلول من الطولين المقطر ، حيث قمنا بإضافة الإينامين على شكل قطرات مع التحريك المغناطيسي لمدة 5 ساعات في جو من الأزوت ودرجة حرارة المخبر . بعدها يسخن هذا الخليط تسخيناً مرتداً لمدة 40 ساعة في جو من الأزوت . يترك المحلول يبرد ثم نضيف له مزيج من الماء المقطر و حمض الخليك الجليدي و نسخن تسخيناً مرتداً لمدة 14 ساعة. معادلة التفاعل موضحة في المخطط (44).



مخطط (44)

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (^{13}C RMN ، ^1H RMN،IR)

p طيف IR :

أظهر طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء إشارة مميزة لمجموعة الألاهيد عند قيمة $1681,8 \text{ سم}^{-1}$ و عصابة امتصاص لمجموعة الأستر عند قيمة $1741,6 \text{ سم}^{-1}$ ، إضافة إلى عصابة امتصاص عند $2875,7 \text{ سم}^{-1}$ مميزة لمجموعة C-H للألاهيد.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

p طيف RMN للبروتون H^1 :

أكد طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون وجود إشارة ثنائية عند قيمة 9,30 ppm تدل على بروتون الألهيد CHO ، وإشارة أحادية أخرى عند 3,4 ppm لبروتونات الميثوكسي OMe ، مع إشارة ثلاثية لبروتونات مجموعة المثل عند قيمة 0,62 ppm .
في الطيف توجد إشارة متعددة من (1,97 إلى 2,06) ppm لبروتونات مجموعة CH_2 المرتبطة بالأستر ومجموعة CH المرتبطة بالألهيد.

p طيف RMN للكربون C^{13} :

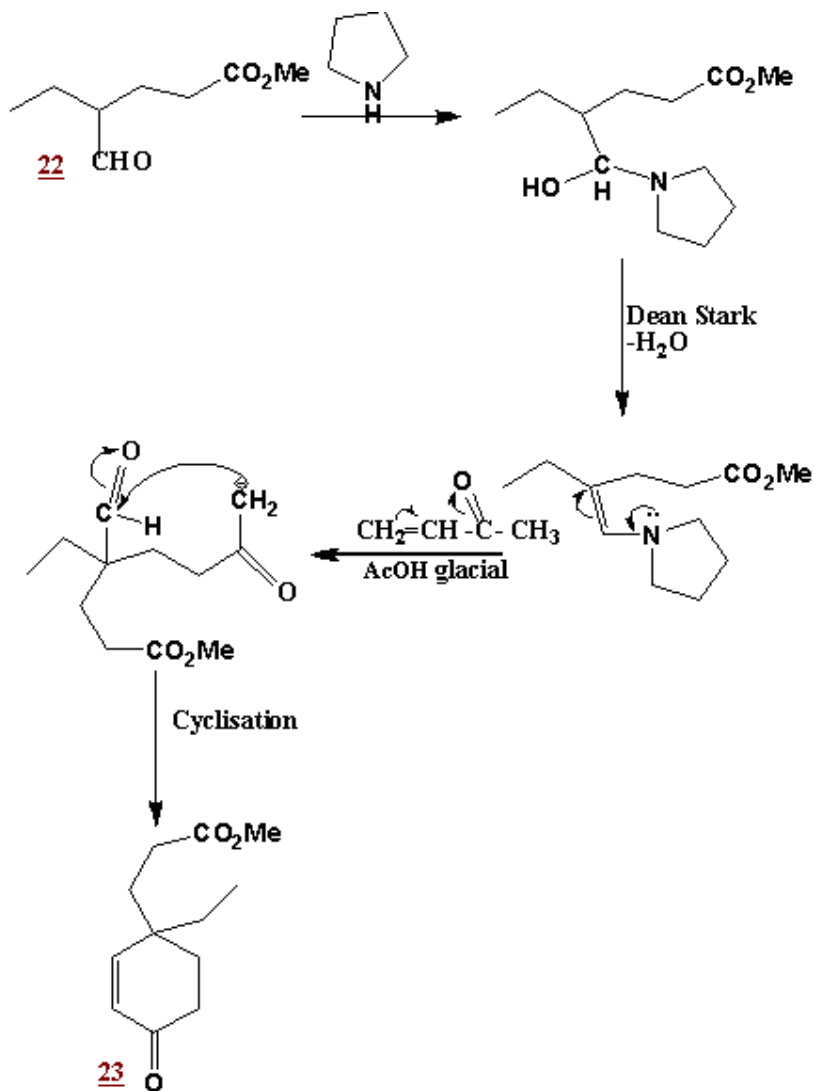
بالنسبة لطيف RMN للكربون الإشارة الخاصة بالألهيد كانت عند قيمة 204,13 ppm و إشارة الميثوكسي OMe عند قيمة 51,13 ppm مع إشارة لوظيفة الأستر $\underline{COO}Me$ عند قيمة 173,078 ppm .

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

4. II تحضير 4 إيثيل (2- كاربوميثوكسي إيثيل) حلقي هكسينون :

يعالج مثيل 4 فورميل هكسانوات بالبيريوليدين في محلول من الطوليان المقطر و نسخن الخليط تسخيناً مرتداً بوجود Dean Stark لمدة ساعتين في جو من الأزوت لنزع الماء . ثم إضافة مثيل فنييل سيتون وفي وسط قاعدي يتم تشكيل الألدريد بخروج البيريوليدين و بإضافة حمض خليك الجليدي تتم عملية التحلق للمركب **23** .

معادلة التفاعل موضحة في المخطط (45) .



مخطط (45)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ، $^1\text{H RMN}$)

p طيف IR :

حيث أظهر طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء إشارة مميزة لمجموعة الأستر COOMe عند قيمة 1739,7 سم⁻¹ و عصابة امتصاص لإينون C=C-C=O عند قيمة 1681,8 سم⁻¹.

p طيف RMN للبروتون H^1 :

في طيف RMN للبروتون توجد إشارة أحادية عند 3,65 ppm خاصة ببروتونات مجموعة المثل المرتبطة بالأوكسجين OMe .
وإشارة ثنائية خاصة ببروتون الرابطة المضاعفة C=C القريب من الأوكسجين عند قيمة 6,25 ppm وتزواج قدره 15,69 هرتز . وإشارة ثنائية ثنائية بالنسبة للبروتون الأخر للرابطة المضاعفة عند قيمة 6,78 ppm بتزواج قدره 15,75، 9,38 و 3,17 هرتز على التوالي .
في الطيف توجد إشارة متعددة من (1,25-2,75) ppm الخاصة ببروتونات مجموعات CH_2 الخمسة.

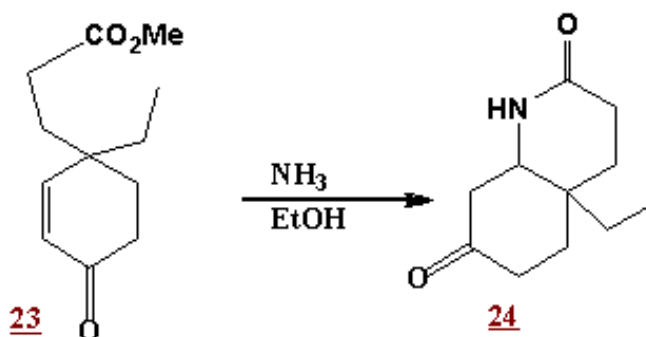
الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II. 5 تحضير ثنائي حلقي كيتو لاكتام :

معالجة الإينون بواسطة محلول إيثانولي ممدد للأمونيأك في درجة حرارة الغرفة تؤدي بعد

5 أيام إلى تشكل ثنائي حلقي كيتو لاكتام المركب **24** . معادلة التفاعل موضحة في

المخطط (46)



مخطط (46)

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ، ¹H RMN)

p طيف IR :

ومن النتائج المتحصل عليها أظهر طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء إشارة مميزة

لمجموعة الكتون C=O عند قيمة 1739,7 سم⁻¹ ، وعصابة امتصاص لمجموعة اللاكتام

N-C=O عند 1641,3 سم⁻¹، بالإضافة لعصابة امتصاص لمجموعة NH عند قيمة

3280 سم⁻¹ .

p طيف RMN للبروتون ¹H :

ويبين طيف RMN للبروتون إشارة ثلاثية لبروتونات مجموعة المثل عند قيمة 0,91 ppm

تليها إشارات متعددة لبروتونات مجموعة CH₂ من 1,02 إلى 2,40 ppm .

كما توجد إشارة ثلاثية لبروتون مجموعة CH القريبة من ذرة الأزوت عند قيمة 3,29 ppm

و إشارة أحادية عند 7,72 ppm تدل على بروتون مجموعة NH.

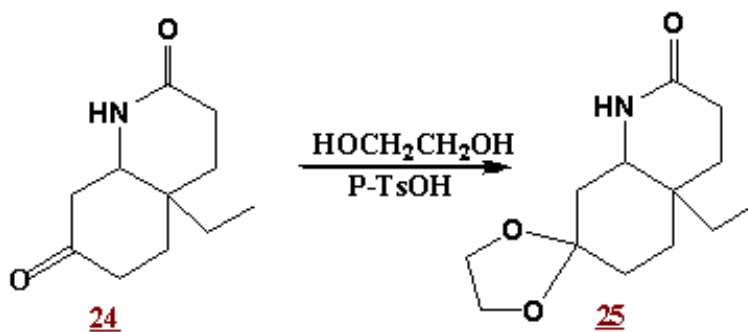
ويعتبر هذا المركب مهم في تفاعل Stork حيث أدخل عليه بعض التغيرات التي سوف

نلاحظها، و قمنا بمتابعة هذه التغيرات من خلال التحليل الطيفي IR و RMN للبروتون .

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II. 5. 1 تحضير 4a-إثيل 7،7- إثيلان ثنائي أوكسي 2- أوكسو ديكا هيدرو كينولين :

تتم حماية الوظيفة الكيتونية لثنائي الحلقة كيتو لاكتام بإيثيلان جليكول بوجود حمض بارا طوليان سيلفونيك مع تسخين مرتد لمدة 68 ساعة بوجود Dean Stark لنزع الماء في جو من الأزوت. معادلة التفاعل موضحة في المخطط (47)



وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR، $^1\text{H RMN}$)

p طيف IR :

يبين طيف IR وجود عصابة امتصاص عند قيمة 1093,6 سم⁻¹ لمجموعة C-O وكذلك عند قيمة 1664,5 سم⁻¹ لمجموعة اللاكتام N-C=O. وعصابة امتصاص لمجموعة NH عند قيمة 3255,6 سم⁻¹.

p طيف RMN للبروتون H^1 :

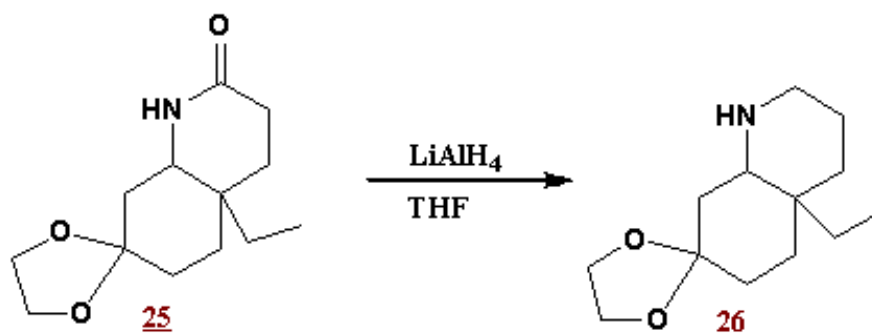
في طيف RMN للبروتون وجود إشارة ثلاثية لبروتونات مجموعة المثل عند قيمة 0,90 ppm مع إشارة متعددة خاصة ببروتونات مجموعة CH_2 من 1 إلى 2,5 ppm. مع وجود إشارة ثلاثية عند قيمة 3,95 ppm خاصة ببروتون مجموعة CH-N و تزاوج قدره 7,12 هرتز.

وإشارتين ثلاثيتين خاصتان ببروتون مجموعة $\text{CH}_2\text{-O}$ الأولى عند قيمة 3,98 ppm و تزاوج قدره 7,02 هرتز، والإشارة الثانية عند قيمة 4 ppm و تزاوج قدره 7,14 هرتز. في الطيف توجد إشارة أحادية خاصة بالبروتون المرتبط بالأزوت عند قيمة 7,07 ppm.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II . 5 . 2 تحضير (±) 4a-إثيل 7,7 -إثيلان ثنائي أوكسي ديكايدرو كينولين :

نقوم بمعالجة المركب **25** بالليثيوم ألومنيوم هيدريد أي إرجاع اللاكتام في محلول من THF الجاف مع تسخين مرتد لمدة 21 ساعة . معادلة التفاعل موضحة في المخطط (48)



يترك المحلول يبرد ونضيف له الماء البارد قطرة قطرة مع التحريك المغناطيسي وتكون العملية في حوض من الجليد للمحافظة على انخفاض في درجة حرارة المحلول . يغسل الناتج بالإيثر و THF ويرشح بعدها بنخر المذيب .

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ، $^1\text{H RMN}$)

p طيف IR :

في طيف IR توجد عصابة امتصاص لثنائي أوكسال C-O عند قيمة 1033,8 سم⁻¹ و

عصابة امتصاص لوظيفة NH عند قيمة 3406 سم⁻¹ .

مع عدم وجود عصابة امتصاص لمجموعة اللاكتام N-C=O.

p طيف RMN للبروتون H^1 :

في طيف RMN للبروتون توجد إشارات إضافية مثل إشارة بروتون مجموعة CH_2 الرباعية القريبة من ذرة الأزوت عند قيمة 2,64 ppm .

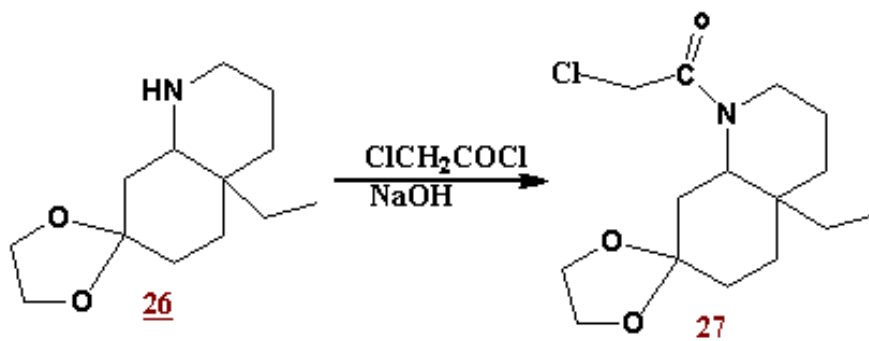
وبإرجاع الوظيفة الكيتونية تغير موضع الإشارة الأحادية الخاصة ببروتون ذرة الأزوت

وأصبحت عند قيمة 4,15 ppm.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II . 5 . 3 تحضير (±) 1-كلورو أسيتيل كلوريد في محلول كلورفورم وفي وسط قاعدي مع التحريك ديكاهيدرو كينولين :

نعالج المركب **26** بكلورو أسيتيل كلوريد في محلول كلورفورم وفي وسط قاعدي مع التحريك المغناطيسي لمدة 3 ساعات في درجة حرارة صفر ليعطي المركب **27** .
معادلة التفاعل موضحة في المخطط (49)



مخطط (49)

المحلول الناتج يكون ذو طبقتين حيث تفصل الطبقة العضوية وتغسل بحمض كلور الماء المخفف (2ع) ثم ببيكربونات الصوديوم وأخيرا بالماء المالح " مشبع " ، وتجفف بكبريتات الصوديوم وأخيرا نرشح ونبخر المذيب.

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ، ^1H RMN)

طيف IR :

النتائج المتحصل عليها في طيف IR وجود عصابة امتصاص لمجموعة $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ عند قيمة $1618,2$ سم $^{-1}$ ، وعصابة امتصاص لمجموعة $\text{C}-\text{Cl}$ عند قيمة $802,3$ سم $^{-1}$ ، وأخرى لثنائي أوكسال $\text{C}-\text{O}$ عند قيمة $1024,1$ سم $^{-1}$.

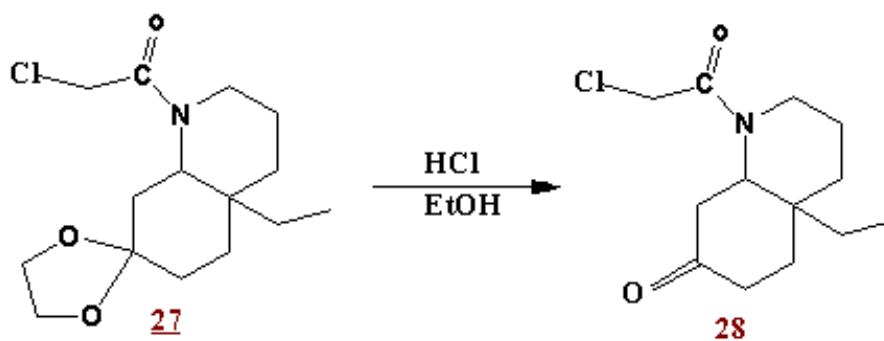
طيف RMN للبروتون ^1H :

في طيف RMN للبروتون للمركب **27** تميزه الإشارة المتعددة من (3,69 إلى 4,14) ppm لبروتون مجموعة الأوكسال CH_2-O وإشارة أحادية لبروتون مجموعة CH_2 المرتبطة بالكلور عند قيمة 3,66 ppm . أما بروتون مجموعة CH المرتبطة بدرجة الأزوت أعطت إشارة متعددة عند قيمة 3,46 ppm .

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II 4.5. تحضير (±) 1 كلورو أستيل a4 - إيثيل 7-أوكسو ديكا هيدرو كينولينين :

معالجة المركب **27** بحمض الكلور الماء في محلول من الإيثانول لنزع الحماية عن الوظيفة الكيتونية حيث نسخن الخليط في درجة 80° م لمدة ساعتين و بعد عملية الاستخلاص بالكلوروفورم نتحصل على المركب **28** بمرودود 45,87 % . معادلة التفاعل موضحة في المخطط (50)



مخطط (50)

طيف IR :

في طيف IR توجد عصابة امتصاص لمجموعة الكيتون عند قيمة 1751,0 سم⁻¹ و لمجموعة N-C=O عند قيمة 1620,1 سم⁻¹ ، و عصابة امتصاص أخرى لمجموعة C-Cl عند قيمة 802,3 سم⁻¹ .

طيف RMN للبروتون ¹H :

أما في طيف البروتون نلاحظ إشارة ثلاثية لبروتونات مجموعة الميثيل عند قيمة 0,87 ppm و تزاوج قدره 5,8 و 6,7 هرتز. وإشارة متعددة لبروتونات (H-3 ; H-4 ; H-9 ; H-5) لمجموعة CH₂ من 0,95 إلى 1,70 ppm . في المركب **28** يوجد كربونيين غير متناظرين ، بحيث الكربون غير متناظر القريب من الكربون C-8 يجعل بروتوناته مختلفة حيث نلاحظ في الطيف إشارة ثنائية للبروتون H-81 عند قيمة 2,55 ppm وتزاوج قدره 7,72 هرتز. وإشارة ثنائية للبروتون الثاني H-82 عند قيمة 2,69 ppm وتزاوج قدره 7,61 هرتز.

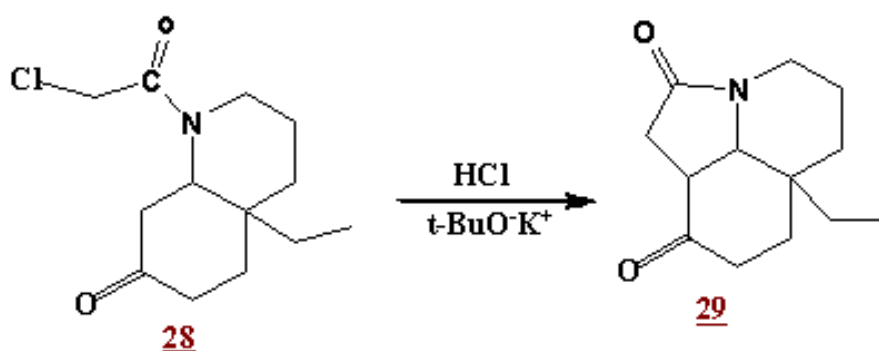
كذلك وجود إشارة أحادية للبروتون CH₂ المرتبطة بالكلور عند قيمة 3,83 ppm ، مع إشارة ثنائية ثنائية للبروتون H- 8a لمجموعة CH المرتبطة بالأزوت عند قيمة 3,5 ppm.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

6. II تحضير (±) 6a - إيثيل 2، 9- دي أوكسو ديكا هيدرو H4 - بيرولو
[3-2-1] كينولين :

أو تحضير هيدرو ليلوليدين **29** :

تتم معالجة المركب **28** بترسيو بيتوكسيد البوتاسيوم في محلول من الطوليان المقطر وفي وسط حمضي حيث تراح ذرة الكلور من خلال آلية تفاعل S_N2 لإعطاء المركب **29** بمردود 45,78%. معادلة التفاعل موضحة في المخطط (51)



مخطط (51)

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (^{13}C RMN ، 1H RMN، IR)
طيف IR :

في طيف IR توجد عصابة إمتصاص لمجموعة الكيتون عند قيمة 1716,5 سم⁻¹
و لمجموعة لاكتام كربونيل N-C=O عند قيمة 1624 سم⁻¹.

طيف RMN للبروتون H^1 :

أما في طيف البرتون نلاحظ إشارة ثلاثية لبروتونات مجموعة المثل عند قيمة 1,01 ppm
مع إشارة متعددة للبروتونات H-7 ; H-8 ; H-4 ; H-1 ; H-6 ; H-5 ; H-10 و لمجموعة
CH₂ من 1,26 إلى 2,45 ppm.

ظهور إشارة ثنائية ثلاثية لبروتون H-9a عند قيمة 2,70 ppm مع إشارة ثنائية للبروتون
H-1 لمجموعة CH₂ المرتبطة بذرة الكربون الحاملة للأوكسجين عند قيمة 3,65 ppm.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

p طيف RMN للكربون C^{13} :

وفي طيف الكربون C^{13} نلاحظ وجود إشارة C=O عند قيمة 203,60 ppm للكربون C-9.

ظهور في الطيف إشارة N-C=O عند قيمة 163,24 ppm للكربون C-2.

وإشارة CH-N عند قيمة 68,47 ppm للكربون C-3a.

وإشارة CH-C=O عند قيمة 49, 41 ppm للكربون C-9a.

وإشارة CH_2-N عند قيمة 43,79 ppm للكربون C-4.

وإشارة $CH_2-C=O$ عند قيمة 36,27 ppm للكربون C-8.

وإشارة الكربون الرباعي عند قيمة 34,12 ppm للكربون C-6a.

1.6.II طريقة Martin [33] لتحضير هيدروإيلولويدين **29** :

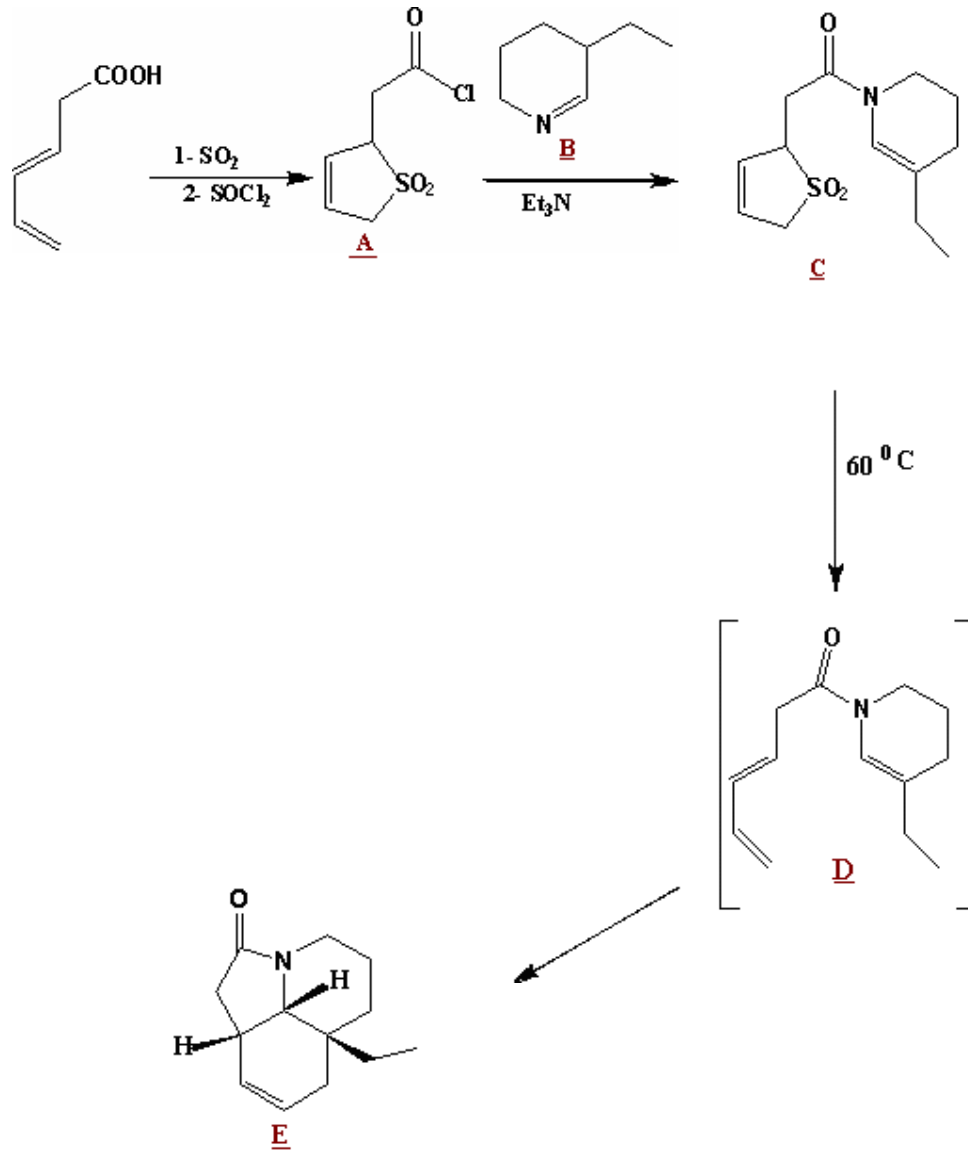
طور مارتين Martin ومساعدوه تفاعل ديز-أدار لجزيئة إيناميد مع الديان و ذلك لتهيئة المركب الوسطي هيدروإيلولويدين **29** المهم في تفاعل Stork لاصطناع أسبيدوسبيرمدين **9**. كما هو موضح في المخططين (52) و (53).

معاملة حمض 3، 5 هكسادينويك بثنائي أوكسيد الكبريت وتحويله إلى كلوريد أسيل ليعطي المركب **A** بنسبة 74 % من الناتج [34] أسألة هذا الأخير مع 3-إيثيل 3، 4، 5، 6 نيترا هيدروبيريدين **B**.

فنتحصل على إيناميد **C** الذي يمر بغليان إرتدادي في درجة حرارة 60°م لإعطاء هيدروإيلولويدين **29** بنسبة 58 % .

هذا التحول يتضمن خروج ثنائي أوكسيد الكبريت لإعطاء المركب **D**، الذي يمر بإغلاق ديز-أدار داخل الجزيئة للحصول على المركب **E** .

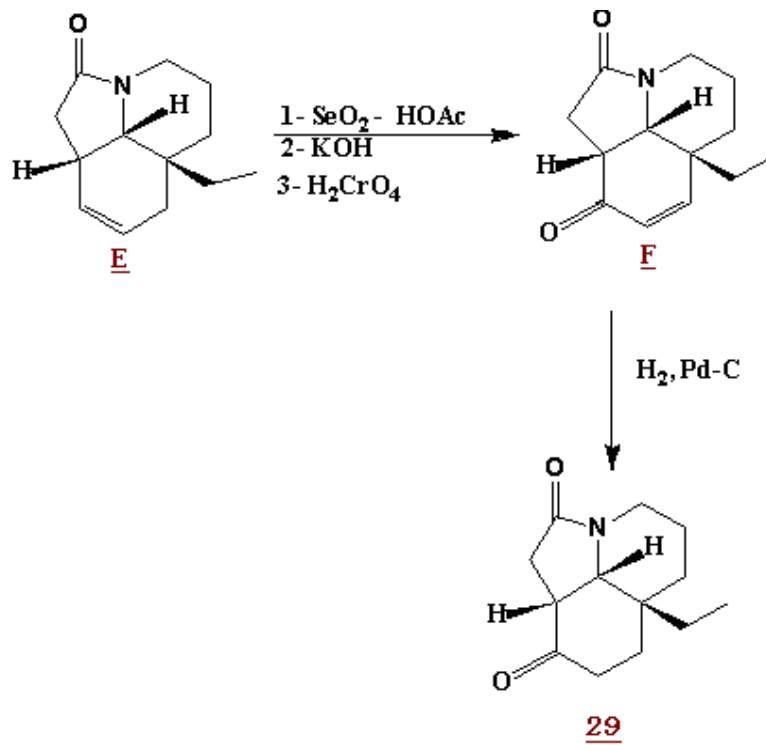
الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*



مخطط (52)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

إينون لاكتام المطلوب **F** حصل عليه من تمييه أليل أسيتات ، تم أكسدة كحول أليل الناتج إلى إينون لاكتام ، وأخيرا بالهدرجة نتحصل على الهيدروليلوليدين **29** . مخطط (53)



مخطط (53)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

II . 7 تحضير ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام :

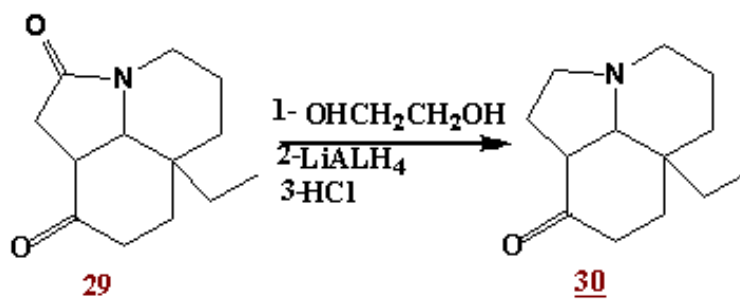
وتتم على ثلاث مراحل :

v المرحلة الأولى : حماية الوظيفة الكيتونية بالإيثيلان جليكول وحمض بارا طوليان سيلفونيك ونسخين الخليط تسخيننا مرتدا لمدة 3 ساعات بوجود Dean Stark في جو من الأزوت .

v المرحلة الثانية : إرجاع اللاكتام بواسطة ليثيوم ألنيوم هيدريد في محلول من THF الجاف و تحريك مستمر في حمام مائي بارد لمدة 4 ساعات في جو من الأزوت .

v المرحلة الثالثة : نزع الحماية عن الوظيفة الكيتونية بحمض الكلور الماء .

معادلة التفاعل موضحة في المخطط (54)



وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (^{13}C RMN ، ^1H RMN، IR)
p طيف IR :

في طيف IR توجد عصابة امتصاص لمجموعة الكيتون عند قيمة $1716,5$ سم $^{-1}$ و عصابة امتصاص لمجموعة N- C عند قيمة $1454,2$ سم $^{-1}$.

p طيف RMN للبروتون H^1 :

أما في طيف البرتون نلاحظ إشارة ثلاثية لبروتونات مجموعة الميثيل عند قيمة $0,98$ ppm مع إشارة متعددة للبروتونات H-4; H-5; H-6; H-7; H-81; H-10 لمجموعة CH_2 من $1,10$ إلى $2,6$ ppm .

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

ظهور إشارة ثلاثية للبروتون H-2 لمجموعة CH₂ المرتبطة بكرة الأزوت مكان مجموعة C=O عند قيمة 3,04 ppm. إشارة ثنائية ثلاثية للبروتون H-9a لمجموعة CH المرتبطة بكرة الكربون الحاملة للأوكسجين عند قيمة 2,71 ppm.

p طيف RMN للكربون C¹³ :

وفي طيف الكربون C¹³ نلاحظ وجود إشارة C=O عند قيمة 211,93 ppm للكربون C-9.

وإشارة CH-N عند قيمة 73,97 ppm للكربون C-3a.

وإشارة CH-C=O عند قيمة 48,58 ppm للكربون C-9a.

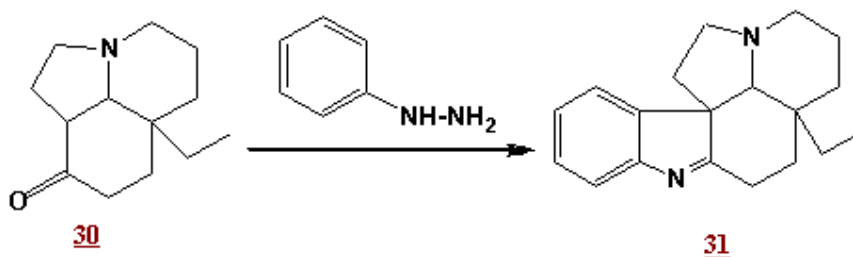
وإشارة CH₂-N عند قيمة 21,71 ppm للكربون C-2.

وإشارة CH₂-C=O عند قيمة 37,23 ppm للكربون C-8.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

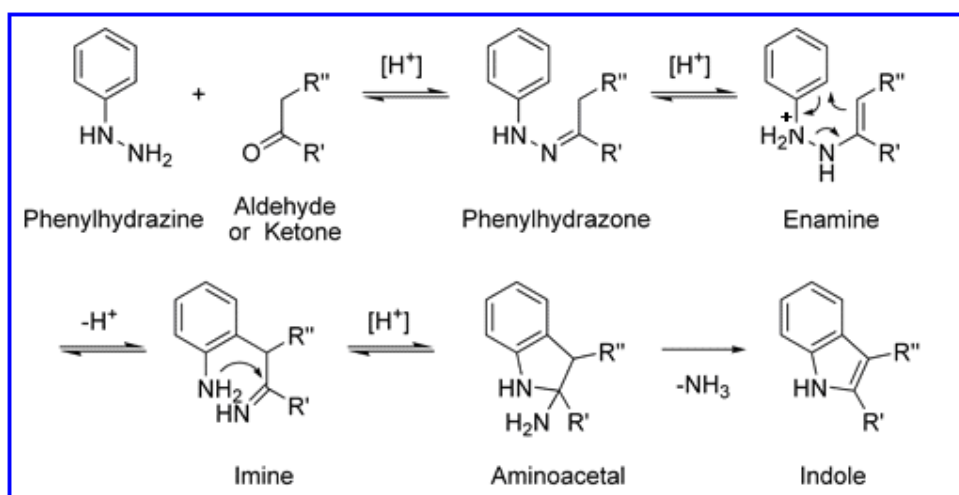
8.II تحضير ديهروأسبيدوسبرمدين :

يتكاثف فنييل هيدرازين مع كيتو لاكتام ثلاثي الحلقة في وجود حمض الخل عند الدرجة 95° م لمدة 8 ساعات ليعطي مركب **31** . معادلة التفاعل موضحة في المخطط (55).



مخطط (55)

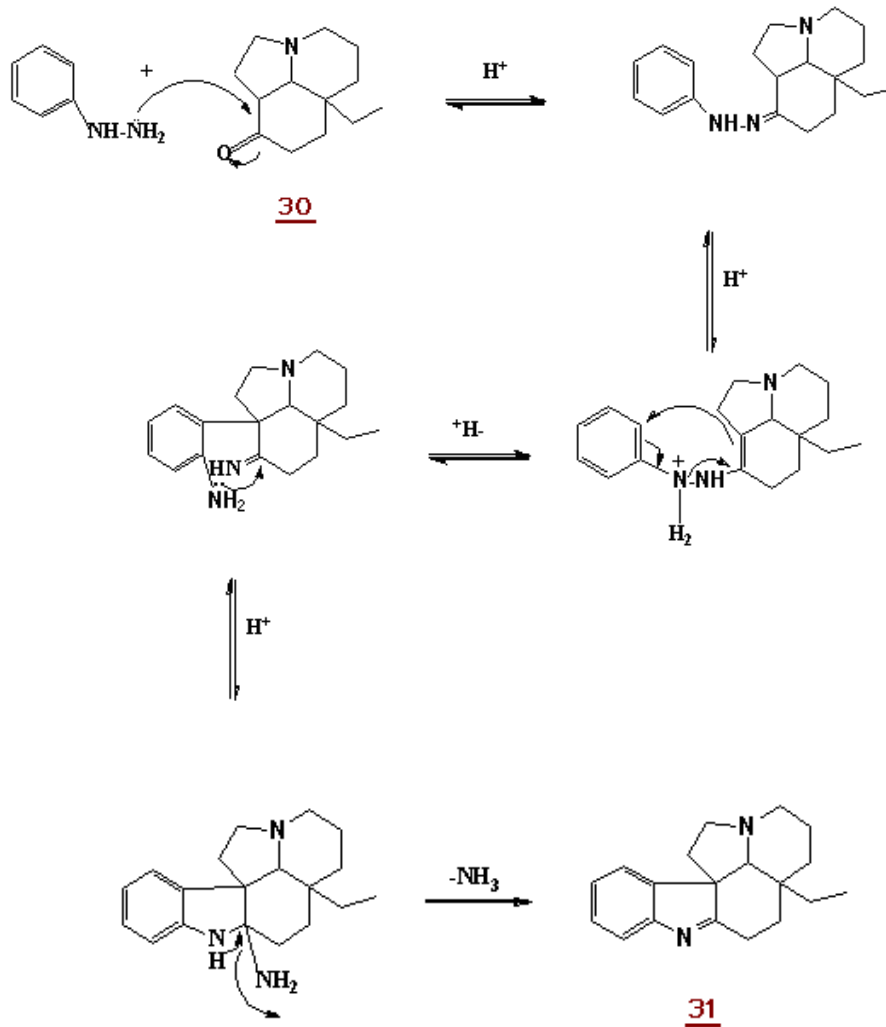
وهذه العملية تكون من خلال تفاعل فيشر [35] و هو تفاعل فنييل هيدرازين مع الألدهيد أو الكيتون في وجود حمض لويس فنتحصل على فنييل هيدرازون و بإعادة تنظيم هذا الأخير وبخروج الأمونيا NH_3 نتحصل على الأندول كما هو موضح في المخطط (56)



مخطط (56)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

v آلية التفاعل : تفاعل فنييل هيدرازين مع كيتو لاكتام ثلاثي الحلقة. مخطط (57)



مخطط (57)

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

تنقية المركب بكروماتوغرافيا العمود نتحصل على المركب **31** على شكل زيت أصفر و بمردود 56,25%.

وقد تم التأكد من البنية باستعمال الأشعة تحت الحمراء

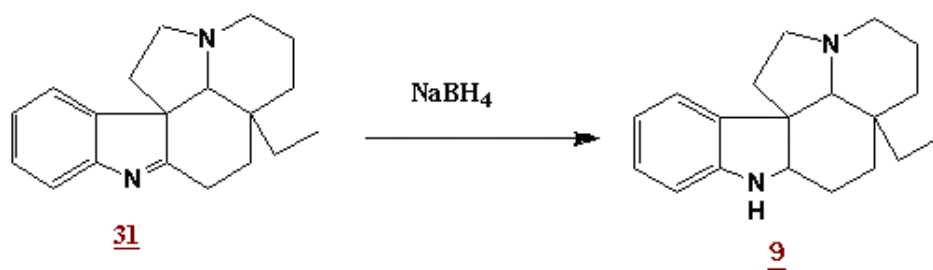
p طيف IR :

حيث أظهر طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء إشارة مميزة لرابطة الثنائية $C=N$ عند قيمة 1666,4 سم⁻¹، و عصابة امتصاص لرابطة الثنائية $C=C$ للحلقة العطرية عند قيمة 1512,1 سم⁻¹.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

9. II تحضير أسبيدوسبيرميدين :

نقوم بإرجاع ديهدروأسبيدوسبيرميدين ببورهدريد الصوديوم في محلول من الميثانول في درجة حرارة صفر لمدة ساعة ثم ساعة أخرى في درجة حرارة الغرفة، وبعد عملية الغسل بالإيثر و الماء البارد نجفف ثم نبخر الناتج ليعطي المركب **9** .
معادلة التفاعل موضحة في المخطط (58)



مخطط (58)

بعد تنقية المركب بكروماتوغرافيا العمود نتحصل على المركب **9** على شكل زيت أصفر و بمرودود 49,2 % .
وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ، $^1\text{H RMN}$ ، $\text{C}^{13} \text{RMN}$)

p طيف IR :

حيث أظهر طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء إشارة مميزة لمجموعة الأندول N-H عند قيمة 3359,8 سم^{-1} ، و وجود عصابة امتصاص للرابطة الثنائية الموجودة في الحلقة العطرية عند قيمة 1512,1 سم^{-1} .

p طيف RMN^1H للبروتون :

أما بالنسبة لطيف RMN للبروتون فنلاحظ إشارة ثلاثية للبروتون H-18 عند قيمة 0,60 ppm وإشارة رباعية للبروتون H-19 عند قيمة 0,85 ppm.

الفصل الثاني *الأعمال الخاصة*

في الطيف نلاحظ إشارات متعددة لكل من (H-6 ، H-3 ، H-14 ، H-16 ، H-15 ، H-5 و H-17) لمجموعة CH_2 من 1 إلى 2,5 ppm وإشارة أحادية للبروتون H-21 لمجموعة CH المرتبطة بذرة الأزوت عند قيمة 2,20 ppm . وإشارة أحادية أخرى لبروتون ذرة الأزوت عند قيمة 3,15 ppm .

أما بالنسبة لبروتونات الحلقة العطرية ما بين (6,50 و 7,20 ppm بحيث :

1. البروتون H-12 في شكل إشارة ثنائية عند قيمة 6,6 ppm .
2. البروتون H-10 في شكل إشارة ثلاثية عند قيمة 6,8 ppm .
3. البروتون H-11 في شكل إشارة ثلاثية عند قيمة 7 ppm .
4. البروتون H-9 في شكل إشارة ثنائية عند قيمة 7,1 ppm .

p طيف RMN للكربون C^{13} :

في طيف الكربون C^{13} نلاحظ وجود إشارة كربون المثل C-18 عند قيمة 5,78 ppm و كربونات مجموعة CH_2 [C-15 ، C-14 ، C-16 ، C-17 ، C-19 و C-6] من 21,74 إلى 38,79 ppm . كذلك إشارة كربون C-21 عند قيمة 71,22 ppm . أما كربونات الحلقة العطرية [C-12 ; C-10 ; C-9 ; C-11] من 110,29 إلى 135,69 ppm .

الخاتمة

لقد ساهمنا من خلال هذا البحث في اصطناع القلويدات الاندولية ذات الخمس حلقات ، من نوع *Aspidosperma*. وهذه القلويدات يمكن الحصول عليها من مصادر نباتية مختلفة لاحتوائها على فعالية بيولوجية هامة .

حيث ركزنا على اصطناع المركب الأساسي ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام **30** انطلاقا من المركب الابتدائي بيتر الدهيد .

ومن الأكلة المتتابة عبر الإينامين نتحصل على حلقي الهكسينون ثم من تحلق هذا الأخير نتحصل على خليط إيزوميري a4 - إيثيل 2,7- دي أوكسو ديكاهيدروكينولين .
ثنائي الحلقة كيتولاكتام **24** يتم تحويله إلى ثلاثي الحلقة من عملية أسيلة على الأزوت ثم معالجته في وسط قاعدي للحصول على a6 - إيثيل 9-أوكسو ديكاهيدروH4-بيرولو [3-2-1] كينولين .

وفي الأخير جزيئة أسيدوسبيرمدين **9** يتم إصطناعها على مرحلتين ، أول مرحلة تكثيف ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام مع فنيل هدرالين من خلال تفاعل فيشر أندول في وسط حمضي حيث تتم عملية التحلق فنتحصل على 1-2 ديهروأسيدوسبيرمدين **31** الذي يرجع ببورهدريير الصوديوم إلى أسيدوسبيرمدين **9** بمردود 49,2% .
وهذا الطريق في الاصطناع يؤدي إلى تشكيل عدد معقول من القلويدات الطبيعية من مجموعات *Haplocines* و *Cylindrocarpines* .

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

مقدمة القسم التجريبي

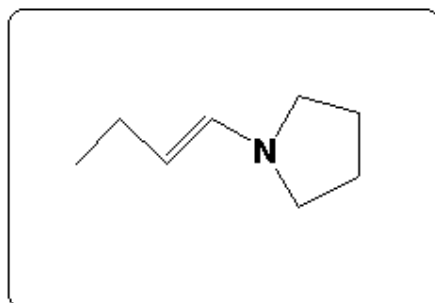
- أهم طرق التجفيف المستعملة:
 1. يجفف الإيثر فوق CaCl_2 مدة 24 ساعة ثم يقطر فوق الصوديوم
 2. يقطر الطوليان و الهكسان فوق المزيج : صوديوم- بنزوفينون
 3. يقطر ثيترا هيدرو فيران فوق المزيج : صوديوم- بنزوفينون
 4. يقطر الكلوروفورم فوق خماسي أوكسيد الفوسفور P_2O_5
 5. يقطر الميثانول فوق المغنزيوم و اليود
- قيست أطياف الأشعة تحت الحمراء IR بواسطة جهاز :
Infrared Spectrometer , Shimadzu FT-8201 PC
- قيست أطياف الرنين المغناطيسي RMN بواسطة جهاز :
RMN-Bruker, Avance-DPX.250MHz
Jeol fX90Q Fourier transformer instrument at 90 MHz
- طريقة التنقية:
يتم فصل المركبات أو تنقيتها عن طريق عمود الكروماتوغرافيا مستعملا
Silica gel Merck(0,063-0,2 mm) (70-230) mech
- مفتاح لمختصرات أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H :

إشارة أحادية : s	إشارة ثنائية ثنائية: d.d
إشارة ثنائية : d	إشارة ثنائية ثلاثية : d.t
إشارة ثلاثية : t	إشارة ثلاثية ثنائية: t.d
إشارة رباعية : q	إشارة متعددة: m

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

V تحضير إينامين

21



• المواد الأولية :

{ 4,2 غ - 0,058 مول }	بيتر ألدهيد
{ 9,3 غ - 0,131 مول }	بيروليدين
{ 3 غ - 0,030 مول }	K_2CO_3
50 مل	إيثر مقطر

• طريقة العمل:

في دورق سعته 50 مل نضع { 9,3 غ } من بيروليدين و { 3 غ } من K_2CO_3 ويوضع في حوض من الجليد مع الخلط ، ثم إضافة كل نصف ساعة قطرات من بيتر ألدهيد { 4,2 غ } مع التحريك المغناطيسي لمدة 18 ساعة بعد نزع الدورق من الحوض .
نرشح المحلول ونغسله بالإيثر، ثم نبخر المذيب . ولإزالة كمية البيروليدين الزائدة نقوم بعملية التقطير في الفراغ تحت ضغط منخفض، تتم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحلل كان هكسان /أسيتات الإثيل (20 /80) .

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج:

المركب الناتج : مركب زيتي أصفر اللون

الوزن : 6,06 غ

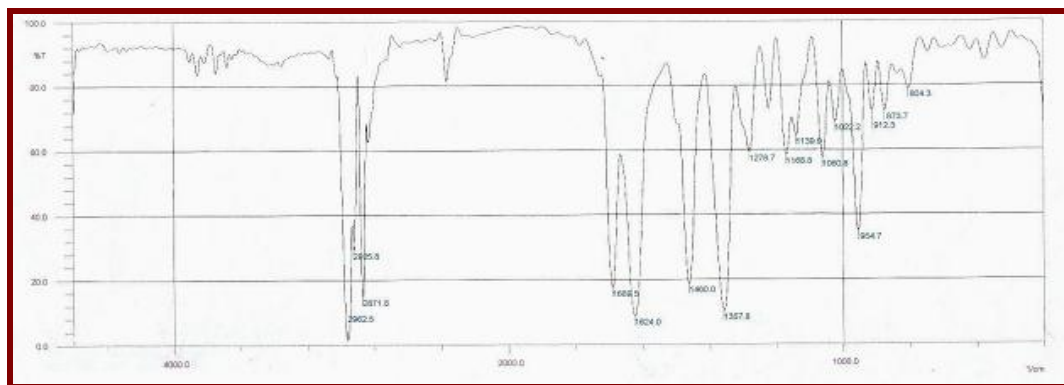
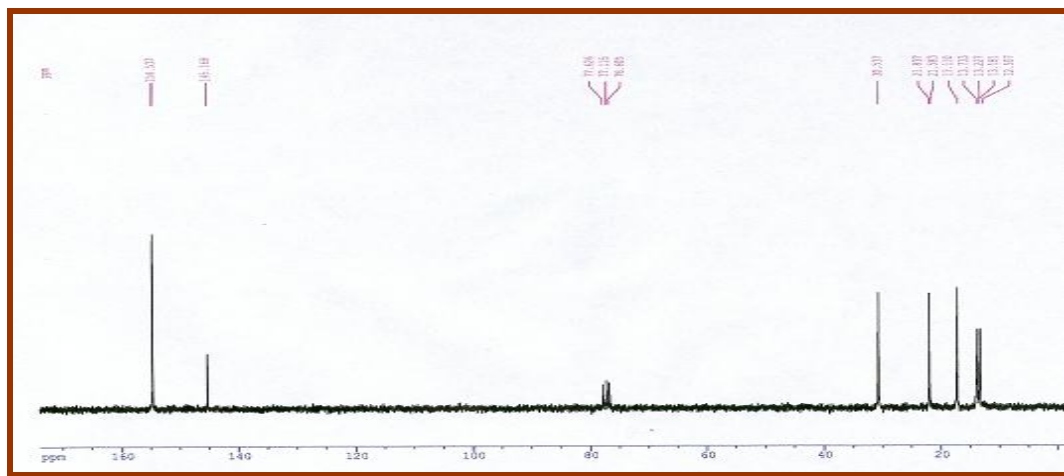
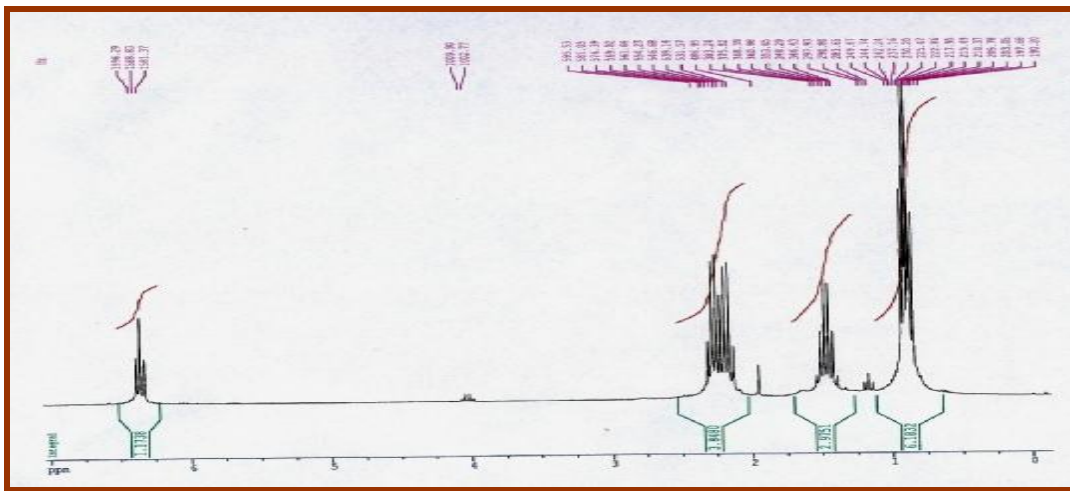
المردود : 83,12 %

• الطرق التحليلية:

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1624 C=C / 1689,5 C=C-N / 2871, 8 C-H
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,79 [CH ₃ ;CH ₂ ; m ; 7H] 1,49 [CH ₂ -CH ₃ ; m ; 2H] 2,20 [CH ₂ -N ; m ; 4H] 6,35 [CH=CH ; t ;1H ; J =7,46]
طيف ¹³ C (CDCl ₃) d (ppm)	145,16 C=C 155,35 C=C-N 30,53 CH ₂ -N 21,83 CH ₂ 13,73 CH ₃

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

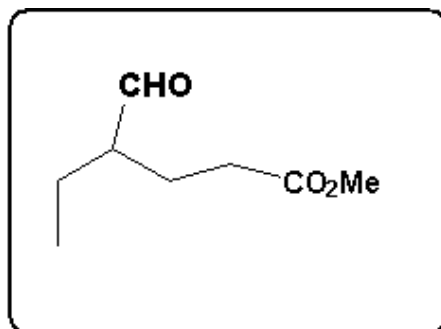
Spectre RMN H^1 , C^{13} et Spectre IR المركب **21**



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

V تحضير مثيل 4-فورميل هكسانوات

22



• المواد الأولية :

- إينامين { 10,3 غ - 0,082 مول }
- مثيل أكريلات { 9,5 غ - 0,110 مول }
- طوليان مقطر 75 مل
- حمض كلور الماء (2 ع) 15 مل

• طريقة العمل :

في دورق سعته 250 مل نضع { 9,5 غ } من مثيل أكريلات و { 25 مل } طوليان مقطر مع التحريك المغناطيسي حيث يضاف له خليط من إينامين { 10,30 غ } و { 40 مل } طوليان مقطر قطرة قطرة مع التحريك لمدة 5 ساعات في جو من الأزوت ثم تسخين مرتد لمدة 40 ساعة و بعدها نضيف { 5 مل } من حمض الخليك الجليدي مع { 40 مل } ماء مقطر مع التحريك وتسخين مرتد لمدة 14 ساعة .
نتحصل في الأخير على محلول ذو طبقتين نفضل كل من الطبقة العضوية والمائية بواسطة قمع الفصل حيث تغسل الطبقة المائية بالإيثر (3 × 30 مل) بعدها نجتمع الطبقتين العضويتين ونغسل باستعمال { 15 مل } من حمض كلور الماء المخفف (2 ع) و { 20 مل } من الماء المقطرو تجفف بكميئات الصوديوم ، نرشح في الأخير ثم نبخر المذيب.

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

تم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان هكسان / أسيتات الإثيل (20 / 80).

• النتائج :

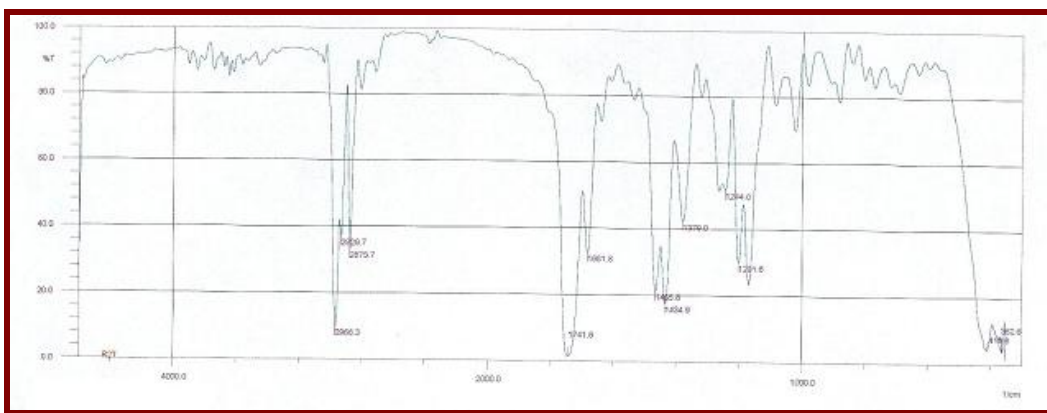
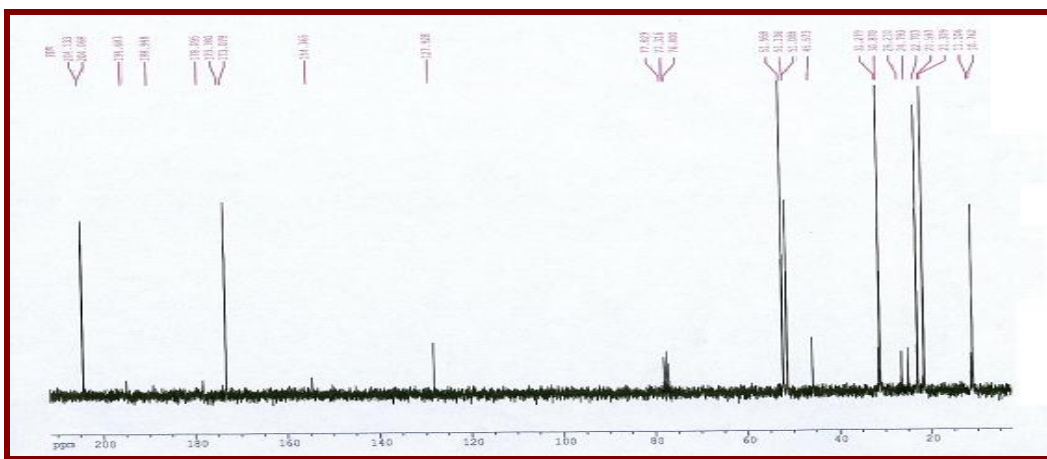
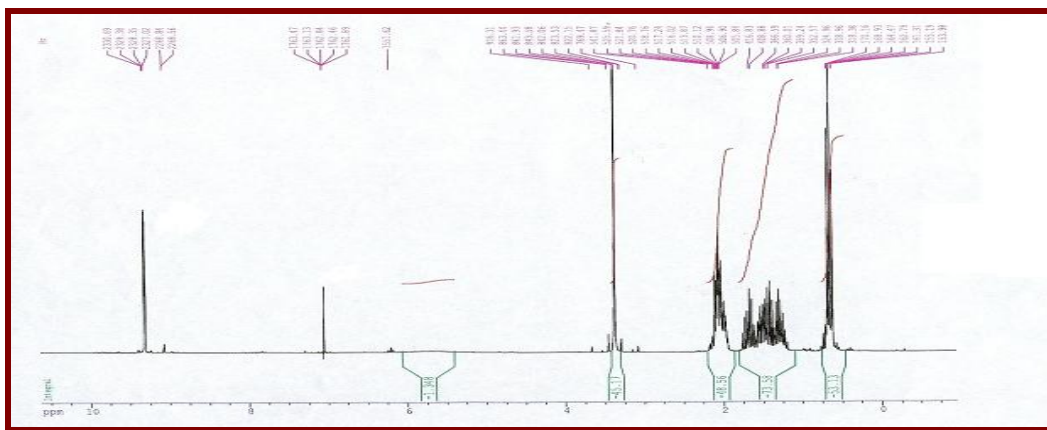
المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون
الوزن : 7,24 غ
المردود : 55,45 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1681,8 CHO / 1741,6 CO ₂ Me / 29669, 3 C-H 1201,6 C-O
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0, 62 [CH ₃ ; t ; 3H ; J=7,45] 1,05 -1,85 [CH ₂ ; m ; 4H] 1,97-2,06 [CH ;CH ₂ ; m ; 3H] 3,4 [OCH ₃ ; s ; 3H] 9, 3 [CHO;d ;1H ; J=1,33]
طيف ¹³ C (CDCl ₃) d (ppm)	204,13 CHO 173,078 COOMe 51,95 CHCHO 51,13 OCH ₃ 31,27 CH ₂ - C=O 11,10 CH ₃

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

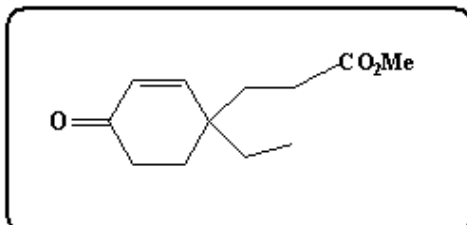
Spectre RMN H^1 . C^{13} et Spectre IR المركب 22



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

v تحضير 4 إيثيل (2-كربوميثوكسي إيثيل) 2 حلقي هكسينون

23



• المواد الأولية :

{ 3 غ - 0,020 مول }	مثيل 4 فورميل هكسانوات
{ 1,5 غ - 0,021 مول }	بيروليدين
{ 1,6 غ - 0,023 مول }	مثيل فنييل سيتون
32 مل	طوليان مقطر
15 مل	حمض كلور الماء (2 ع)

• طريقة العمل :

في دورق سعته 250 مل نضع { 3 غ } من مثيل 4 فورميل هكسانوات و { 10 مل } طوليان مقطر مع التحريك المغناطيسي حيث يضاف له خليط من بيروليدين { 1,5 غ } و { 20 مل } طوليان مقطر قطرة قطرة مع التحريك المستمر، ثم تسخين مرتد بوجود Dean Stark لمدة ساعتين في جو من الأزوت . بعدها نتخلص من نصف كمية المذيب بتبخيره ،ثم إضافة { 1,6 غ } مثيل فنييل سيتون مع و { 2 مل } طوليان مقطر قطرة قطرة مع التحريك المستمر لمدة ساعة ثم تسخين مرتد لمدة 18 ساعة . ثم نضيف حمض الخليك الجليدي { 1 مل } مع التحريك وتسخين المرتد لمدة 4 ساعة،يترك المحلول يبرد ،الخطوة التالية هي عملية الاستخلاص بالماء المقطر { 15 مل } لفصل الطبقة المائية عن الطبقة العضوية حيث أن هذه الأخيرة تغسل باستعمال { 20 مل } من حمض كلور الماء المخفف (2 ع) ، والطبقة العضوية الناتجة تغسل مرة أخرى بالماء المقطر { 20 مل } . ثم يجفف المحلول الناتج بكبريتات الصوديوم و يرشح ثم نبخر المذيب.

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

تتم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان
بننان / أسيتات الإثيل (50 /50).

• النتائج :

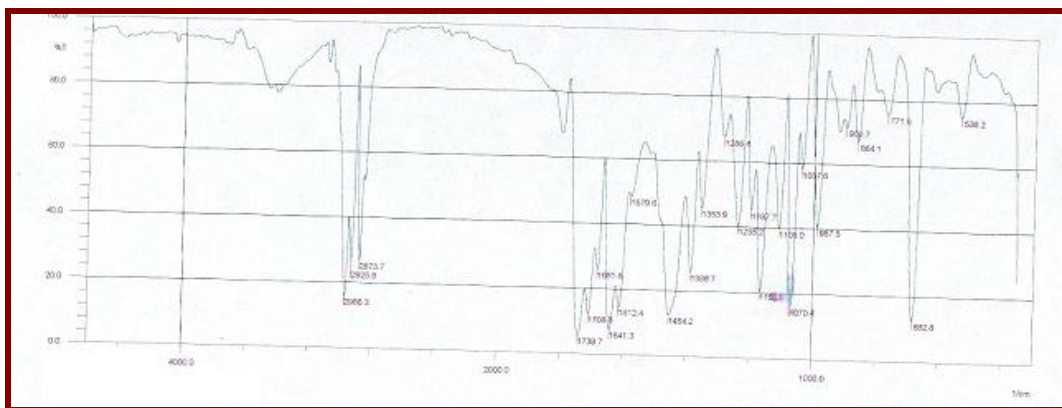
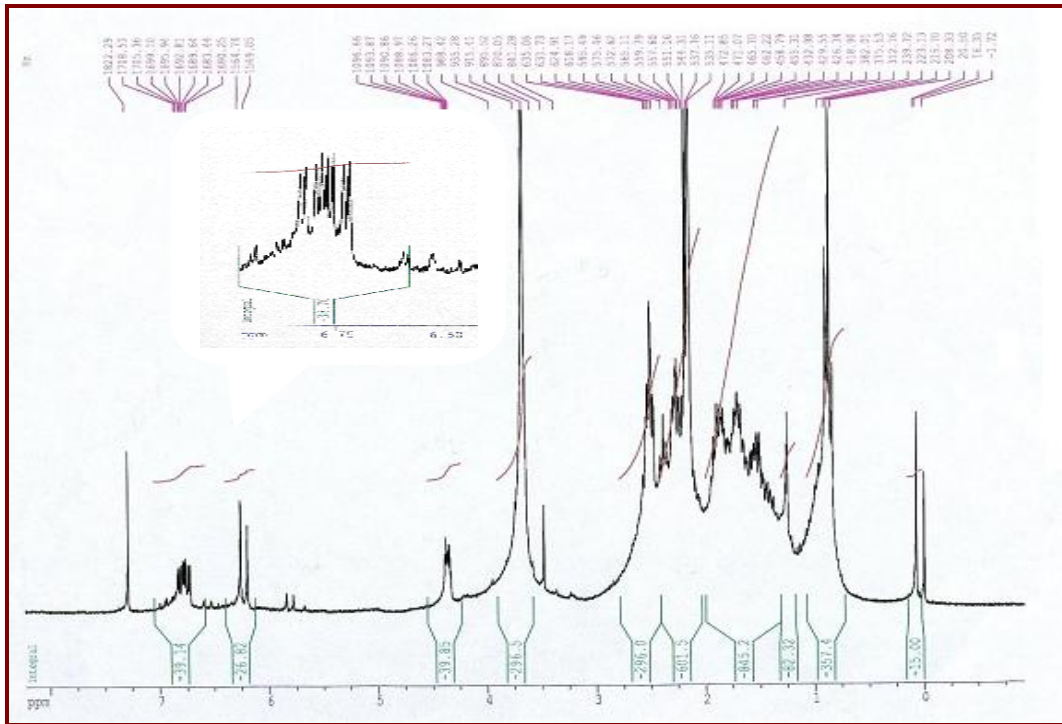
المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون
الوزن : 2,34 غ
المردود : 41,71 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1166,8 C-O / 1739,7 CO ₂ Me / 2966,3 C-H 1641,3 (C=C)-C=O
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,86 [CH ₃ ; t ; 3H ; J=7,37 ; 7,43] 1,25 -2,75 [CH ₂ ; m ; 10H] 3,65 [OMe ; s ; 3H] 6,25 [=CH-C=O ; d ; 1H ; J= 15,69] 6,78 [CH =CH ; ddd ; 1H ; J= 15,75 ; 9,38; 3,17]

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

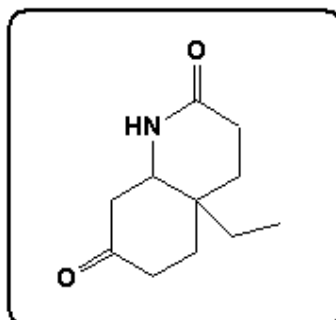
Spectre RMN H¹ . et Spectre IR المركب 23



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

V تحضير ثنائي حلقي كيتو لاكتام

24



• المواد الأولية :

4-إيثيل 4 (2 كربوميثوكسي إيثيل) 2 حلقي هكسينون { 1 غ -0,005 مول}	إيثانول
20 مل	NH ₃
4 مل	

• طريقة العمل :

في ورق سعته 100 مل نضع { 1 غ } من 4-إيثيل 4 (2 كربوميثوكسي إيثيل) 2 حلقي هكسينون مع { 20 مل } إيثانول و { 4 مل } أمونيا مع التحريك المغناطيسي المستمر لمدة 96 ساعة (5 أيام) في درجة حرارة المخبر، بعدها نبخر المذيب .
تتم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان هكسان / أسيتات الإيثيل (20 /80) .

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون

الوزن : 0,43 غ

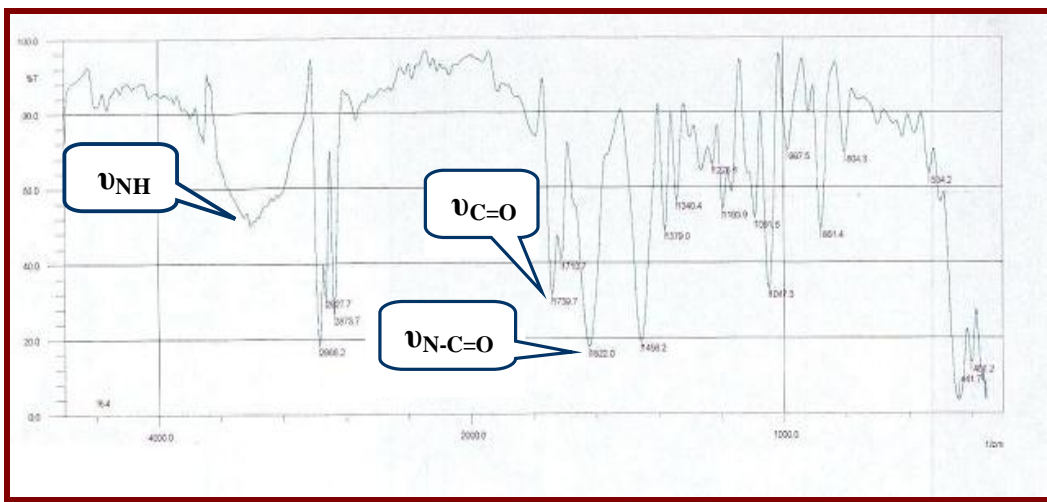
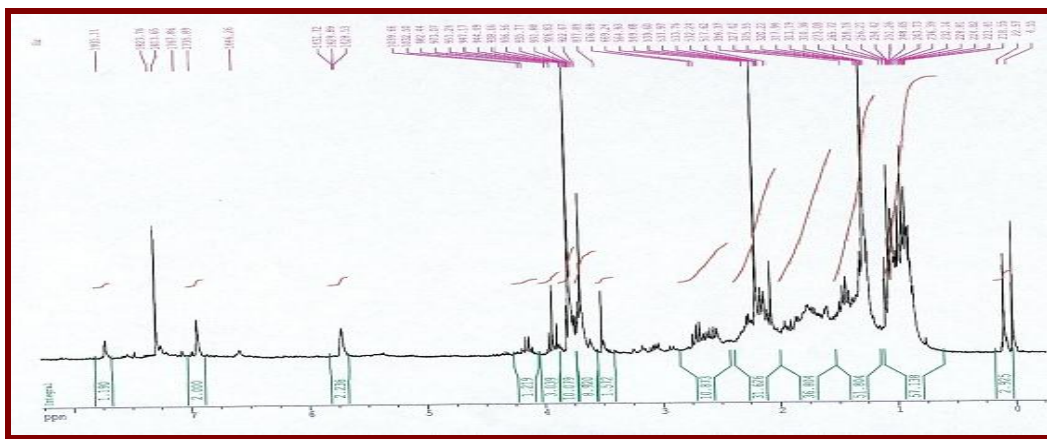
المردود : 43 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) ν (cm ⁻¹)	1622 N-C=O / 1739,7 C=O / 2968,2 C-H 3280 NH
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,91 [CH ₃ ; t ; 3H ; J= 7,5 ; 7,39] 1,02 - 2,40 [CH ₂ ; m ; 12H] 3,29 [CH ; t ; 1H ; J= 7; 9,37] 7,72 [NH ; s ; 1H]

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

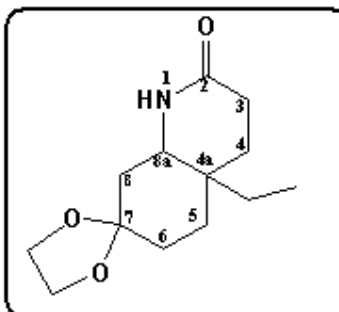
Specre RMN H^1 . et Specre IR المركب 24



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

v تحضير 4a-إثيل 7،7- إثيلان ثنائي أوكسي 2-أوكسو ديكاھيدرو
كينولين

25



• المواد الأولية :

{ 1 غ - 0,005 مول }	ثنائي حلقي كيتو لاكتام
{ 2,45 غ - 0,040 مول }	إثيلان جليكول
{ 0,03 غ - 0,023 مول }	حمض بارا طوليان سيلفونيك
150 مل	طوليان مقطر

• طريقة العمل :

في ورق سعته 250 مل نضع { 1 غ } من ثنائي حلقي كيتو لاكتام و { 150 مل } طوليان مقطر مع { 2,45 غ } إثيلان جليكول و { 0,03 غ } من حمض بارا طوليان سيلفونيك حيث نسخن الخليط تسخين مرتدا بوجود Dean Stark مع التحريك المستمر لمدة 68 ساعة في جو من الأزوت . ثم يجفف المحلول الناتج بكبريتات الصوديوم و يرشح ثم نبخر المذيب . تتم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحلل كان هكسان / أسيتات الإثيل (50/50).

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

المركب الناتج : مركب زيتي أصفر اللون

الوزن : 0,69 غ

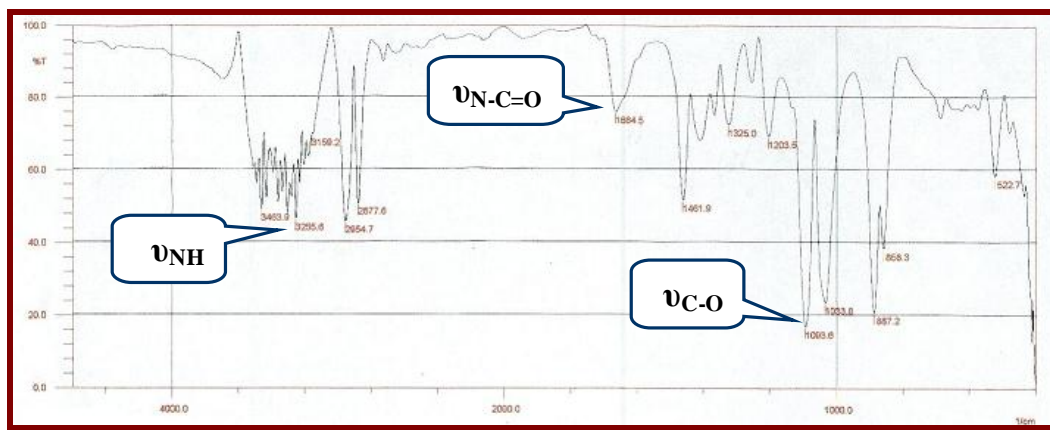
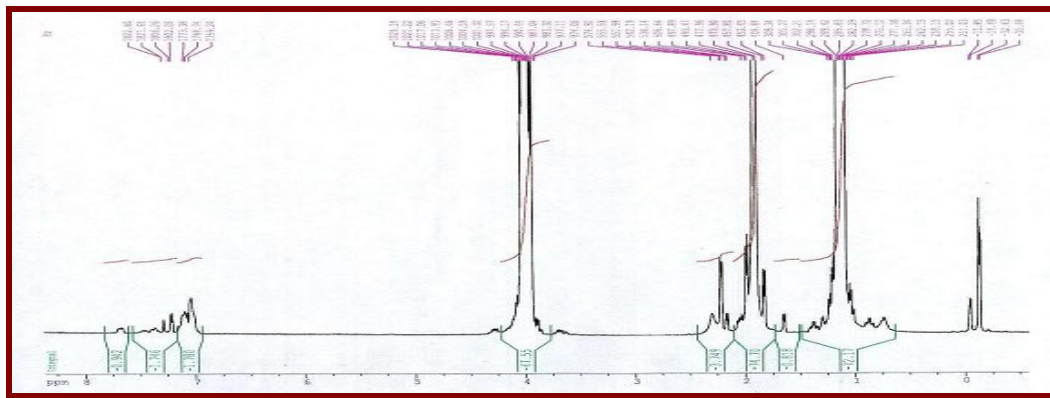
المردود : 56,55 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) U (cm ⁻¹)	1664,5 N-C=O / 2954,7 C-H / 3255,6 NH 1093,6 C-O
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,90 [CH ₃ ; t; 3H] 1-2,50 [CH ₂ ; m; 12H] 3,95 [CH-N; t; 1H; J=7,12] 3,98 [CH ₂ -O; t; 2H; J=7,02] 4 [CH ₂ -O; t; 2H; J=7,14] 7,07 [NH; s; 1H]

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

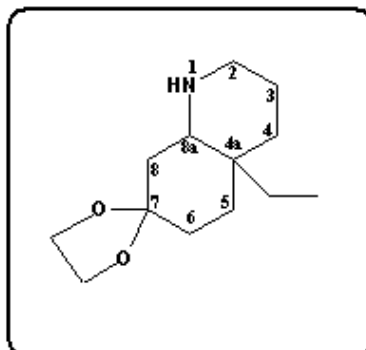
Spectre RMN H^1 . et Spectre IR المركب 25



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

v تحضير (±) 4a-إثيل 7,7 - إثيلان ثنائي أوكسي ديكاهيدرو كينولين

26



● المواد الأولية :

4a-إثيل 7-7 إثيلان ثنائي أوكسو 2 أوكسو ديكاهيدرو كينولين { 1 غ - 0,004 مول }	ليتيوم أليمنيوم هدرید
{ 1,125 غ - 0,030 مول }	THF جاف
62,50 مل	ماء مقطر
2,5 مل	

● طريقة العمل :

في دورق سعته 100 مل موضوع في حوض من الماء البارد نضع ليتيوم أليمنيوم هدرید { 1,125 غ } مع { 31,25 مل } THF جاف مع التحريك المغناطيسي حيث يضاف له خليط من 4a-إثيل 7-7 إثيلان ثنائي أوكسو 2 أوكسو ديكاهيدرو كينولين { 1 غ } مع { 31,25 مل } THF جاف قطرة قطرة مع التحريك المستمر، في جو من الأزوت .
بعدها نسخن الخليط تسخين مرتدا لمدة 21 ساعة ثم يترك المحلول يبرد ثم نضيف { 2,5 مل } من الماء المقطر البارد قطرة قطرة مع التحريك المستمر وهذه العملية تكون في حمام مائي بارد ،
بعدها نرشح الناتج بغسله بالإيثر و يجفف بكميترات الصوديوم و يرشح مرة أخرى ثم نبخر المذيب.

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

تم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان هكسان / أسيتات الإثيل (20 /80) .

• النتائج :

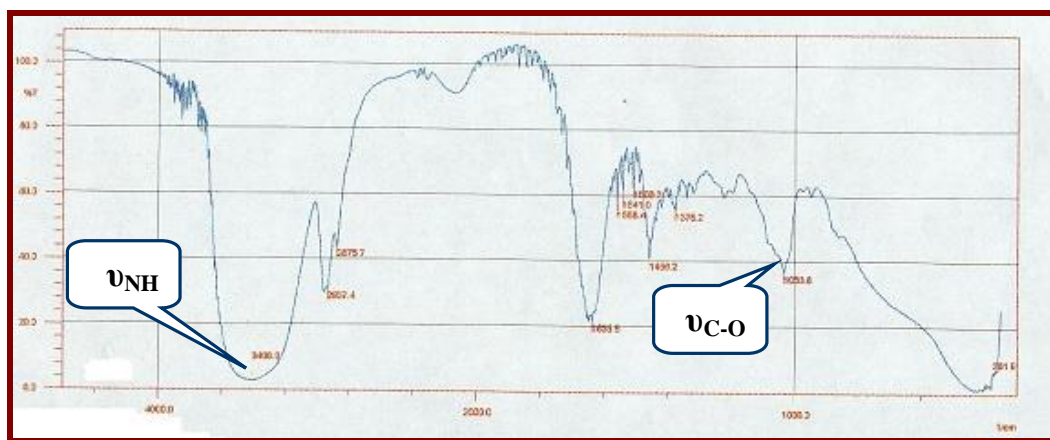
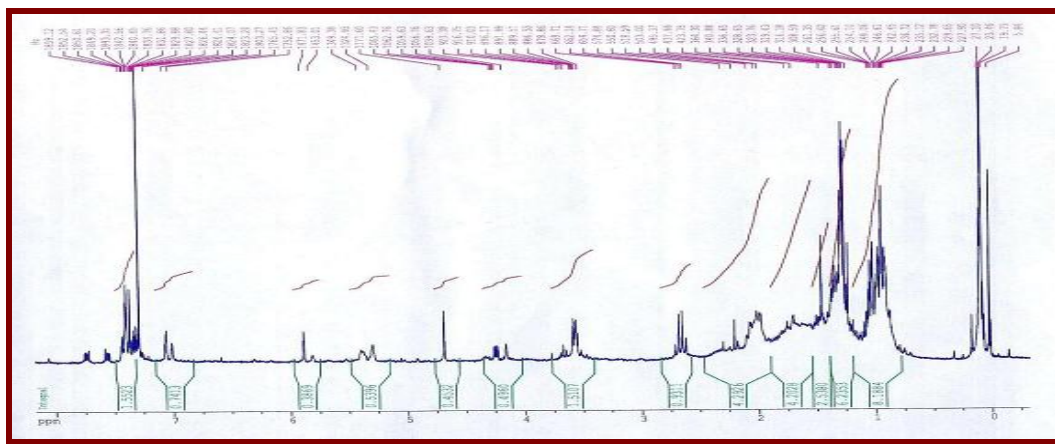
المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون
الوزن : 0,48 غ
المردود : 51,06 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) ν (cm ⁻¹)	1033,8 C-O / 3406 NH
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,91 [CH ₃ ; t; 3H; J= 5,47] 0,98-2,29 [CH ₂ ; m; 12H] 2,64 [CH ₂ -N ; t; 2 H; J=7,43 ;7,57] 3,66 [CH-N ;t;1H; J=6,63] 3,54 [CH ₂ -O ; t; 2H ; J=3,18] 4,15 [NH ; s ;1H]

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

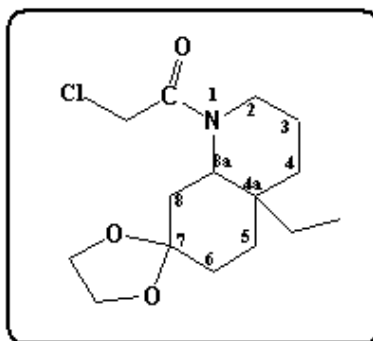
Spectre RMN H^1 . et Spectre IR المركب 26



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

v تحضير (±) 1- كلورو أسيتيل -a4-إثيل 7,7- إيثلان ثنائي أوكسي
ديكاهيدرو كينولين

27



• المواد الأولية :

{ 1,27 غ - 0,005 مول }	أمينو سيثال
{ 0,92 غ - 0,008 مول }	كلورو أسيتيل كلوريد
60 مل	كلوروفورم مقطر
{ 11 مل - 2 ع }	هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)

• طريقة العمل :

في دورق ثلاثي العنق سعته 250 مل موضوع في حوض من الجليد نضع { 1,27 غ } من أمينو سيثال مع { 40 مل } كلوروفورم مقطر مع التحريك المغناطيسي حيث يضاف له خليط من كلورو أسيتيل كلوريد { 0,92 غ } مع { 20 مل } كلوروفورم مقطر ومن جهة أخرى نضيف { 11 مل } هيدروكسيد الصوديوم (2ع) قطرة قطرة مع التحريك المستمر لمدة 3 ساعات في درجة صفر درجة مئوية ، في جو من الأزوت . المحلول الناتج يكون ذو طبقتين حيث نفصل الطبقة العضوية ونغسل بحمض كلور الماء المخفف (2ع) ثم يغسل ببيكربونات الصوديوم وأخيرا بالماء المالح " مشبع " ، ويجفف بكبريتات الصوديوم و يرشح ثم نبخر المذيب. تتم تنقية المركب الناتج بكماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان بنتان / أسيتات الإثيل (50 / 50) .

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

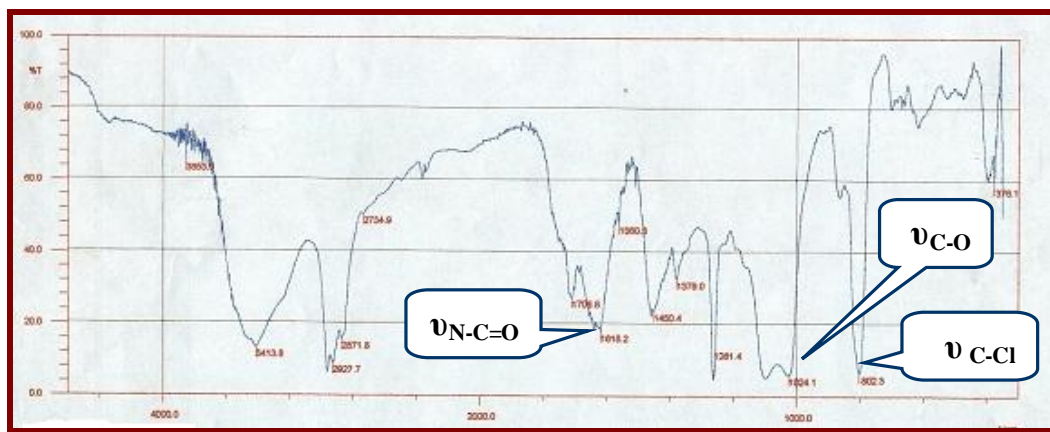
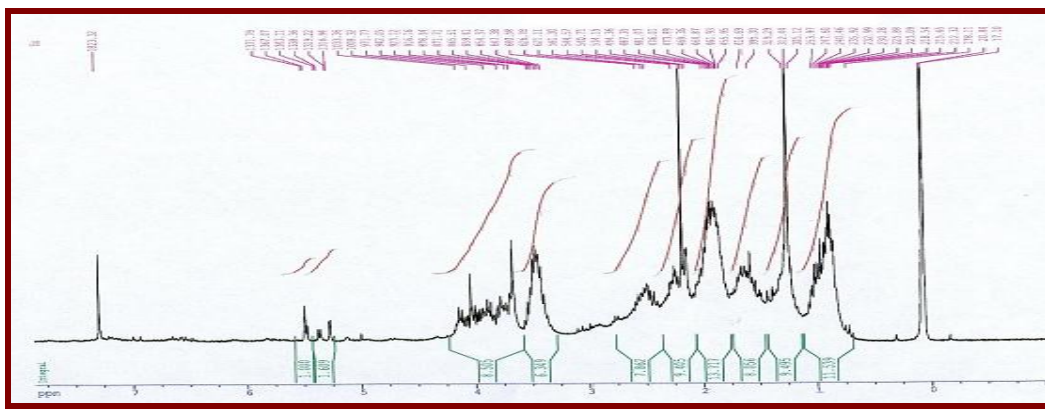
المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون
الوزن : 0,68 غ
المردود : 40 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	802,3 C-Cl / 1618,2 N-C=O / 2960,4 C-H 1024, 1 C-O
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,84 [CH ₃ ; t; 3H; J= 6,22] 1 -2,56 [CH ₂ ; m; 14H] 3,46 [CH-N; m; 1H] 3,66 [CH ₂ -Cl; t; 2H] 3,69-4,14 [CH ₂ -O; m; 4H]

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

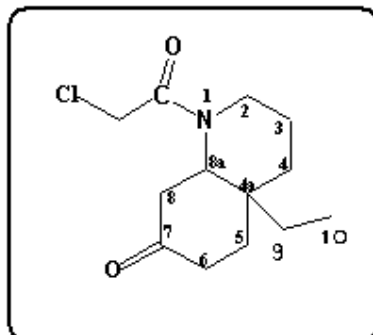
Spectre RMN H^1 . et Spectre IR المركب 27



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

v تحضير 1(±) -كلورو أسيتيل a4- إيثيل-7-أوكسو ديكاهاييدروكينولين

28



• المواد الأولية :

1 (±) كلورو أسيتيل a4-إيثيل 7,7-إيثيلان ثنائي أوكسي ديكاهاييدروكينولين

{ 1 غ - 0,003 مول }

6 مل

إيثانول

{ 38 مل - 2 ع }

حمض كلور الماء

(3 × 5 مل)

كلوروفورم

• طريقة العمل :

في دورق سعته 100 مل نضع { 1 غ } من 1 (±) كلورو أسيتيل a4-إيثيل 7,7-إيثيلان ثنائي أوكسي ديكاهاييدروكينولين مع { 15 مل } إيثانول مع التحريك المغناطيسي حيث يضاف له { 38 مل } حمض كلور الماء (2 ع) قطرة قطرة، ثم نسخن لمدة ساعتين في درجة حرارة 80° يتترك المحلول يبرد، ثم نقوم بعملية الاستخلاص بغسل الناتج بالكلوروفورم (3 × 5 مل) حيث نفصل الطبقة العضوية وتغسل بيكربونات الصوديوم وأخيرا بالماء المالح " مشبع" ، ويجفف بكبريتات الصوديوم ويرشح ثم نبخر المذيب.
تتم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان بنتان /أسيتات الإيثيل (50 /50) .

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون

الوزن : 0,39 غ

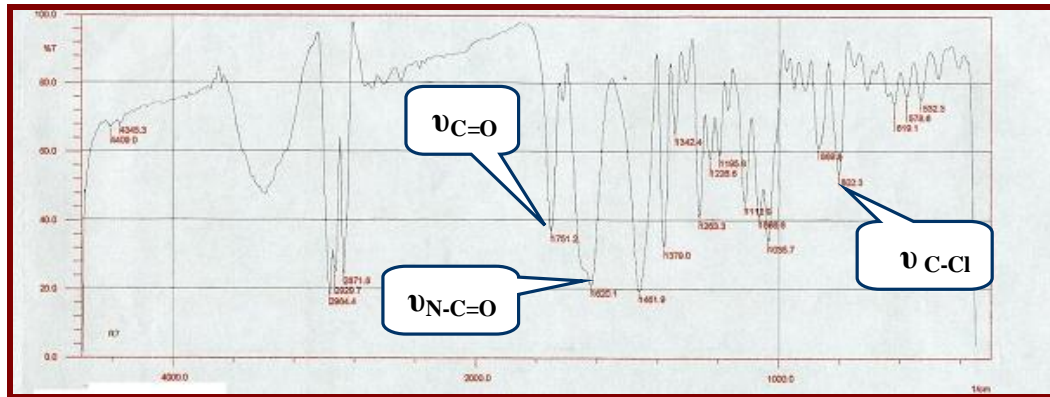
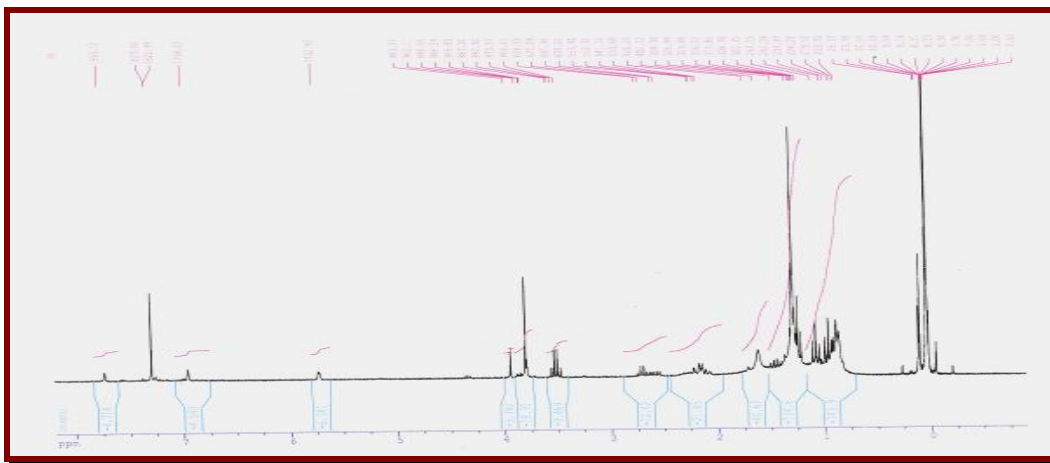
المردود : 45,87 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) U (cm ⁻¹)	1620,1 N-C=O / 1751,0 C=O / 2964,4 C-H 802,3 C-Cl
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,87 [CH ₃ ; t; 3H-10; J=6,7;5,8] 0,95-0,70 [CH ₂ ; m; 2H-3;2H-4;2H-5;2H-9] 2,13-2,20 [CH ₂ -C=O; m; 2H-7] 2,55 [CH ₂ -C=O; (H-81; d; J=7,72)] 2,69 [CH ₂ -C=O; (H-82; d; J=7,61)] 3,5 [CH-N; dd; J= 6,85; 6,92] 3,83 [CH ₂ -Cl; s; 2 H] 4,35 [CH ₂ -N; t; 1H-8a]

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

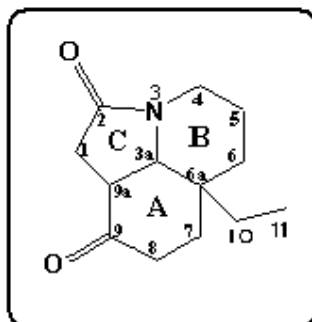
Spectre RMN H^1 . et Spectre IR
المركب 28



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

✓ تحضير (±) 6 a - إيثيل 2، 9- دي أوكسو ديكاهايدرو- H4 بيرولو
[3-2-1] كينولين

29



• المواد الأولية :

(±) 1 كلورو أستيل 4-إيثيل-7-أوكسو ديكاهايدروكينولين { 0,92 غ - 0,004 مول }
ترسيو بيتوكسيد البوتاسيوم (t-BUO⁻ K⁺) { 1,27 غ - 0,011 مول }
حمض كلور الماء { 11 مل - 1 ع }
إيثر (3 × 10 مل)
طوليان مقطر 65 مل

• طريقة العمل :

في دورق سعته 100 مل نضع { 0,92 غ } من (±) 1 كلورو أستيل 4-إيثيل-7-أوكسو ديكاهايدروكينولين مع { 65 مل } طوليان مقطرو ترسيو بيتوكسيد البوتاسيوم { 1,27 غ } مع التحريك المغناطيسي لمدة 15 ساعة في درجة حرارة الغرفة بعدها يسخن الخليط لمدة ساعة ثم نضيف { 11 مل } من حمض كلور الماء المخفف (1 ع) حيث يبخر المذيب ويغسل الناتج بالإيثر (3 × 10 مل) ثم بالماء المقطر، ثم يجفف المحلول الناتج بكبريتات الصوديوم و يرشح ثم نبخر المذيب.

تتم تنقية المركب الناتج بكروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحلل كان هكسان / أسيتات الإيثيل (10/90).

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون

الوزن : 0,49 غ

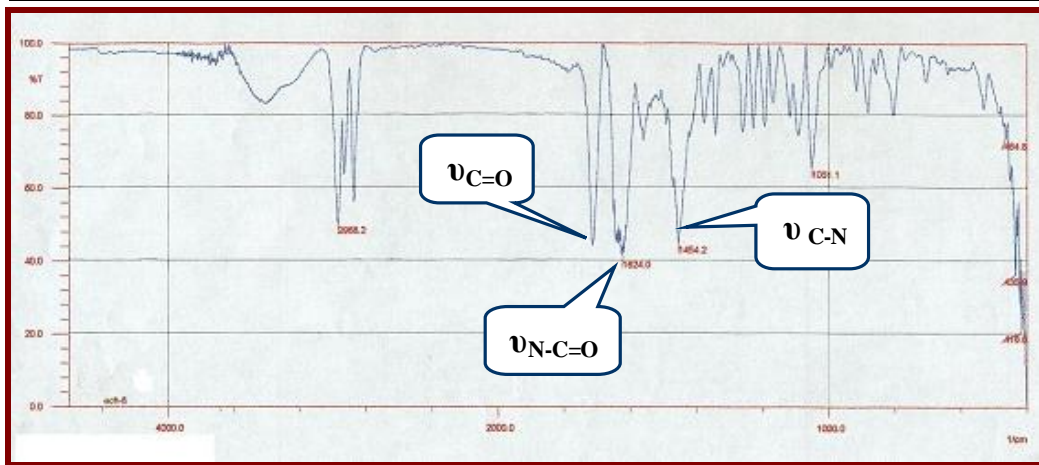
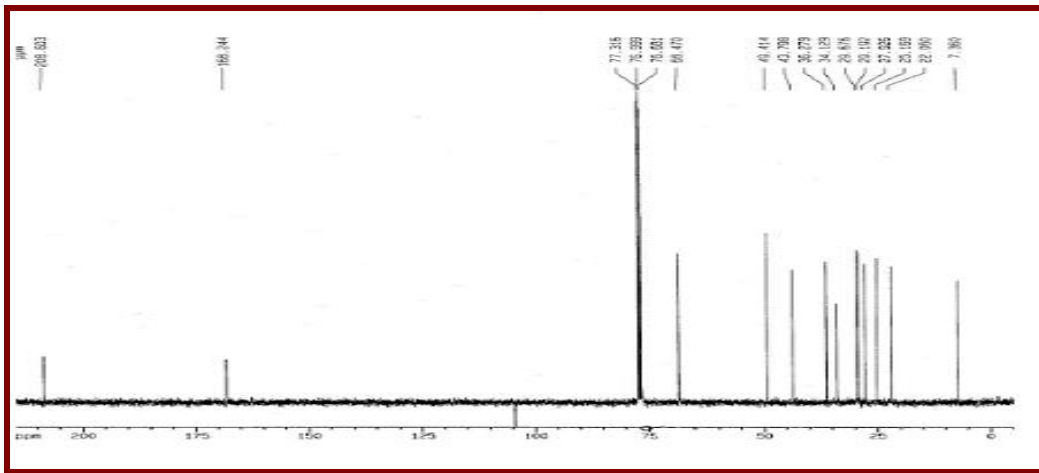
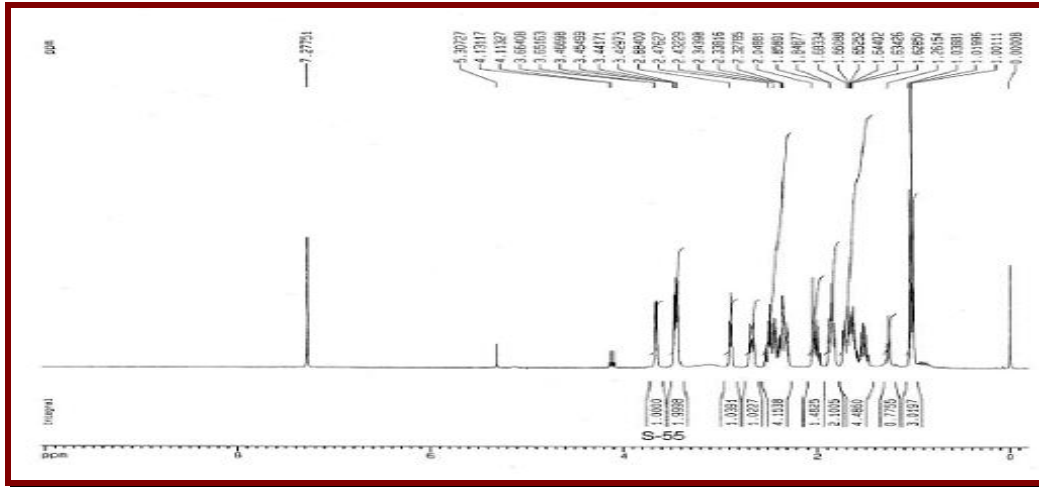
المردود : 45,78 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1700 C=O / 1624,0 N-C=O / 2933,5 C-H 1454,2 C-N
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	1,01 [CH ₃ ; t ; 3 H-11 ; J = 7,33] 1,26-2,45 [CH ₂ ; m ; 13H] 2,70 [CH ; dt ; H-9a] 2,88 [CH ; t ; H-4 ; J = 6,60] 3,45 [CH ₂ ; dd ; H-8] 3,65 [CH ; d ; H-1]
طيف ¹³ C (CDCl ₃) d (ppm)	7,36 C-11 / 22,60 C-5 / 25,16 C-6 / 27,92 C-10 29,19 C-1 / 29, 67 C-7 / 34,12 C-6a / 36,27 C-8 43,79 C-4 / 49,41 C-9a / 68,47 C-3a / 163,24 C-2 / 203,60 C-9

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

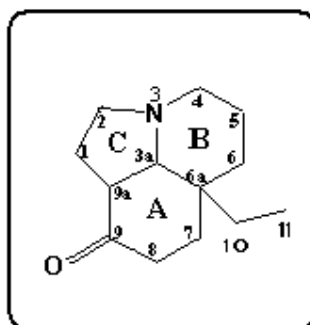
Speetre RMN H^1 . C^{13} et Speetre IR المركب 29



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

V تحضير ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام

30



• المواد الأولية :

6a (±) إثيل 2، 9 دي أوكسو ديكاهيدرو-4 H بيرول [3-2-1] كينولين

{0,78 غ - 0,003 مول}

{0,94 غ - 0,025 مول}

{0,10 غ - 0,0006 مول}

{1,24 غ - 0,025 مول}

{ 4 مل - 1 ع }

{ 4 مل - 1 ع }

(3 × 30 مل)

80 مل

25 مل

ليثيوم ألومنيوم هديد

حمض بارا طوليان سيلفونيك

إثيلان جليكول

هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)

حمض كلور الماء

إيثر

طوليان مقطر

THF جاف

• طريقة العمل :

المرحلة الأولى : حماية الوظيفة الكيتونية

في ورق سعته 100 مل نضع {0,78 غ} من (±) 6 إثيل 2، 9 دي أوكسو ديكاهيدرو-4 H بيرول [3-2-1] كينولين مع { 80 مل } طوليان مقطر، و { 1,24 غ } إثيلان جليكول و { 0,10 غ } من حمض بارا طوليان سيلفونيك مع التحريك المغناطيسي ويسخن تسخين مرتد بوجود Dean Stark لمدة 3 ساعات مع التحريك المستمر . وبعد أن يبرد المحلول نعدله بيكربونات الصوديوم ثم يغسل بالإيثر (3 × 30 مل) وأخيرا نبخر المذيب.

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

المرحلة الثانية : إرجاع وظيفة الأמיד

نضيف للمركب الناتج من المرحلة الأولى { 15 مل } THF جاف ثم إضافة خليط من لیتیوم أليمنيوم هديرید { 0,94 غ } مع { 10 مل } من THF جاف قطرة قطرة حيث يوضع الدورق في حوض مائي بارد في جو من الأزوت مع التحريك المستمر لمدة 4 ساعات .
بعدها نضيف { 7,5 مل } (NaOH) 15 % ثم نرشح المحلول بغسله بالإيثر و يجفف بکبريتات الصوديوم و يرشح مرة أخرى ثم نبخر المذيب.

المرحلة الثالثة : نزع الحماية عن الوظيفة الكيتونية

نضيف للمركب الناتج كمية من THF جاف لإذابته ثم { 4 مل } حمض كلور الماء المخفف (1 ع) و { 4 مل } هيدروكسيد الصوديوم المخفف (1 ع) مع التحريك لمدة 15 دقيقة ،
المحلول الناتج يجفف بکبريتات الصوديوم و يرشح ثم نبخر المذيب.
تتم تنقية المركب الناتج بکروماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحل كان هكسان / أسيتات الإثيل (10/90).

• النتائج

المركب الناتج : مركب زيتي بني اللون

الوزن : 0,44 غ

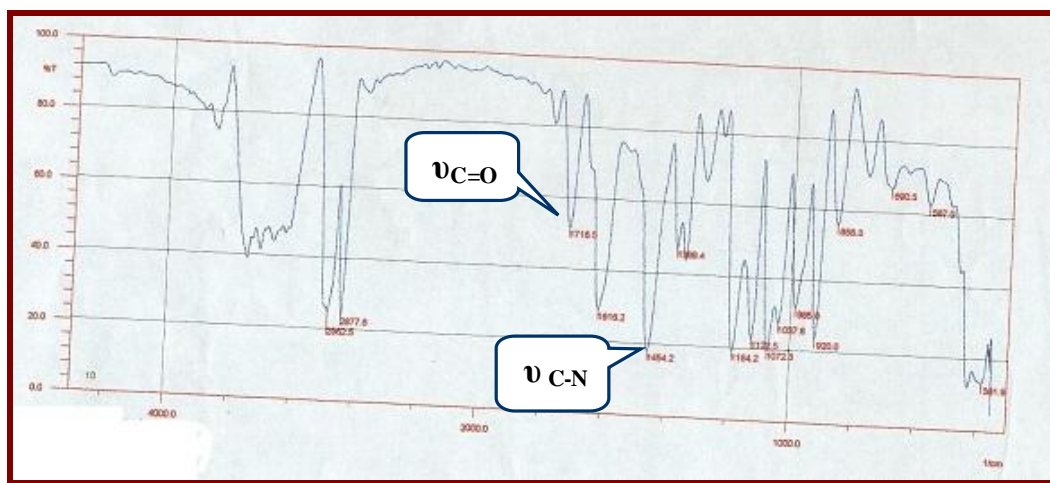
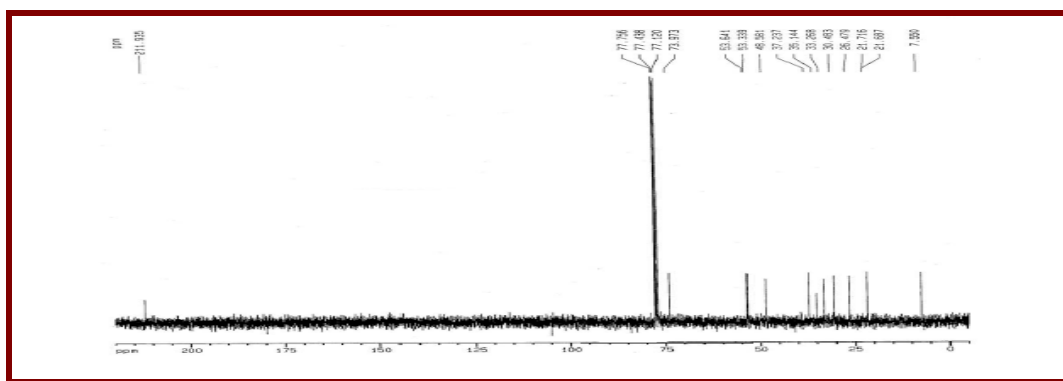
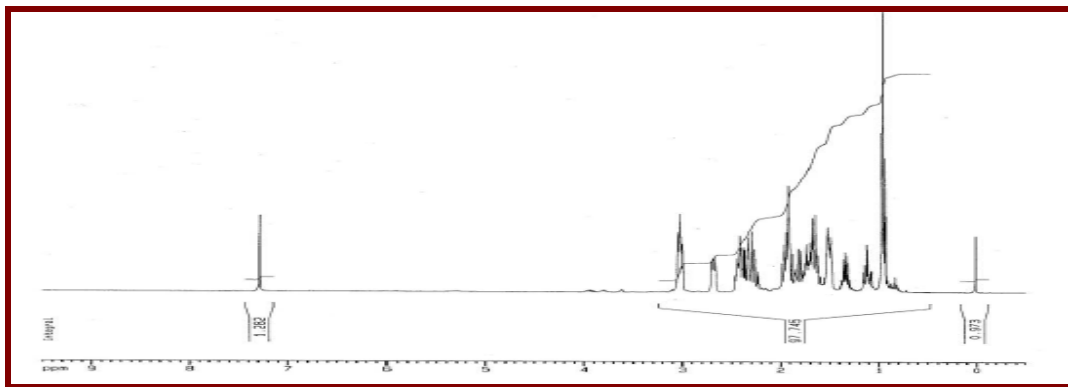
المردود : 53 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1454,2 C-N / 1716,5 C=O / 2962,5 C-H
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,98 [CH ₃ ; t ; 3 H-11; J=7,72] 1,10-2,6 [CH ₂ ; m ; 14H] 1,82 [CH ; d ; H-3a; J=4,40] 2,71 [CH ; dt ; H-9a ; J=1,84 ; 5,12] 3,04 [CH ₂ ; t ; H-2; J=8,96]
طيف ¹³ C (CDCl ₃) d (ppm)	7,55 C-11 / 21,58 C-5 / 21,71 C-1 / 25,47 C-6 30,48 C-10 / 33,26 C-7 / 35,14 C-6a / 37,23 C-8 48,58 C-9a / 53,33 C-2 / 53,64 C-4 / 73,97 C-3a / 211,93 C-9

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

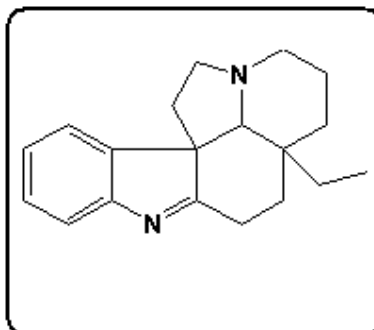
Spectre RMN H^1 . C^{13} et Spectre IR
المركب 30



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

٧ تحضير ديهيدروأسبيدوسبرمدين

31



• المواد الأولية :

{ 1,50 غ - 0,007 مول }	ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام
{ 1,17 غ - 0,008 مول }	فنيل هدرارزين
{ 15 % - 50 مل }	هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)
60 مل	حمض الخل
(3 × 20 مل)	ثنائي كلورو ميثان

• طريقة العمل :

في دورق سعته 100 مل نضع { 1,50 غ } من ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام مع { 20 مل } حمض الخل، حيث يضاف له خليط من فنيل هدرارزين { 1,17 غ } مع { 40 مل } حمض الخل مع التحريك المغناطيسي المستمر لمدة 8 ساعات في درجة حرارة 95 °م ، بعدها نعدل الوسط بهيدروكسيد الصوديوم (NaOH - 15 %) { 50 مل } ثم عملية الاستخلاص بثنائي كلورو ميثان (3 × 20 مل) .
المحلول الناتج يجفف بكبريتات الصوديوم و يرشح ثم نبخر المذيب.

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

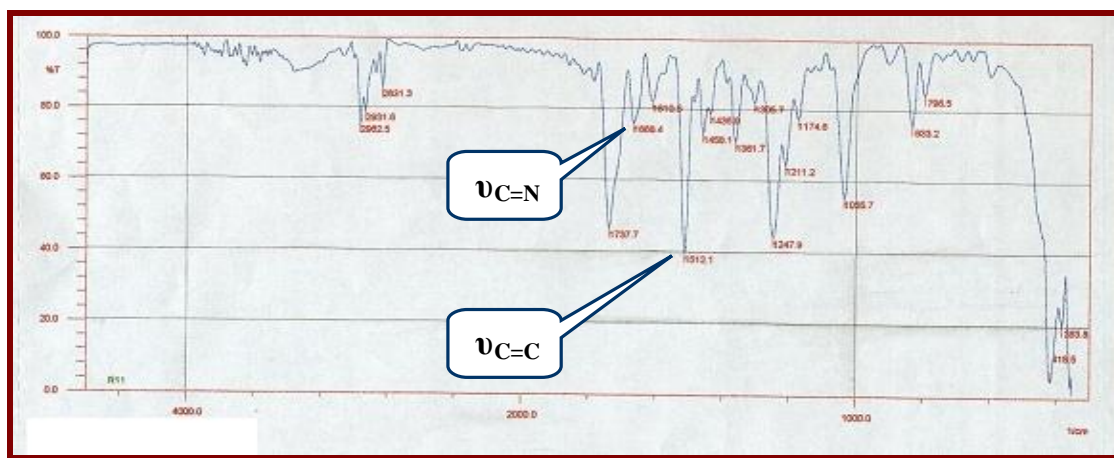
المركب الناتج : مركب زيتي أصفر اللون

الوزن : 1,26 غ

المردود : 56,25 %

• الطرق التحليلية :

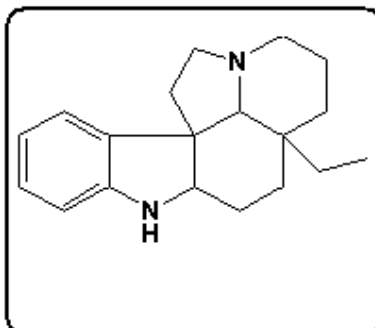
طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1666,4 C=N / 1512,1 C=C / 2962,5 C-H
---	--------------------------------------



الفصل الثالث * القسم التجريبي *

٧ تحضير أسبيدوسبيرمدين

9



• المواد الأولية :

1-2 ديهدروأسبيدوسبيرمدين { 1,26 غ - 0,004 مول }

بورهدريد الصوديوم NaBH_4 { 0,8 غ - 0,021 مول }

ميثانول مقطر 21 مل

• طريقة العمل :

نضع { 1,26 غ } من 1-2 ديهدروأسبيدوسبيرمدين في ورق سعته 100 مل مع { 21 مل } ميثانول مقطر ، وبورهدريدالصوديوم { 0,8 غ } مع التحريك المغناطيسي لمدة ساعة في درجة 0° م ، بعدها ساعة أخرى في درجة حرارة الغرفة، يرشح المحلول الناتج و يغسل بالإيثر ثم بالماء البارد مرتين و في الأخير نجفف بكميئات الصوديوم ثم نبخر المذيب .
تتم تنقية المركب الناتج بكماتوغرافيا العمود (silica gel) والمحلل كان كلوروفورم / ميثانول (10/90).

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

• النتائج :

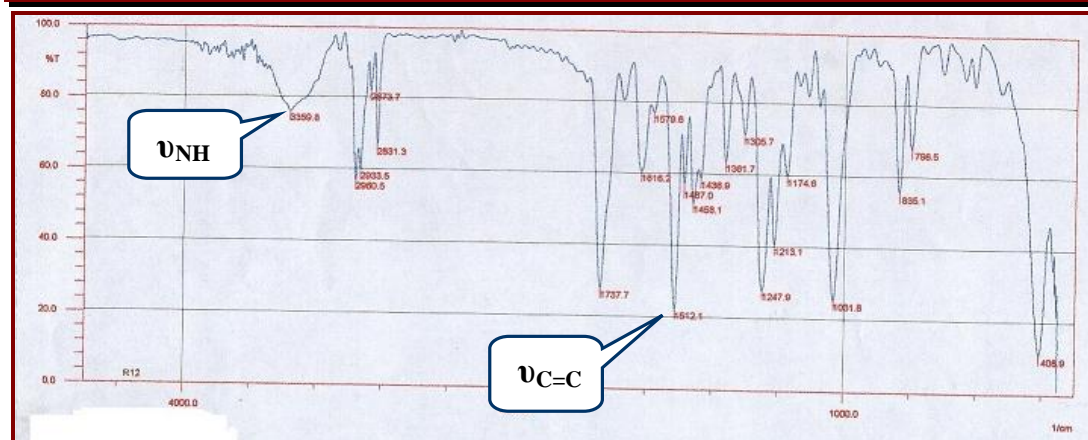
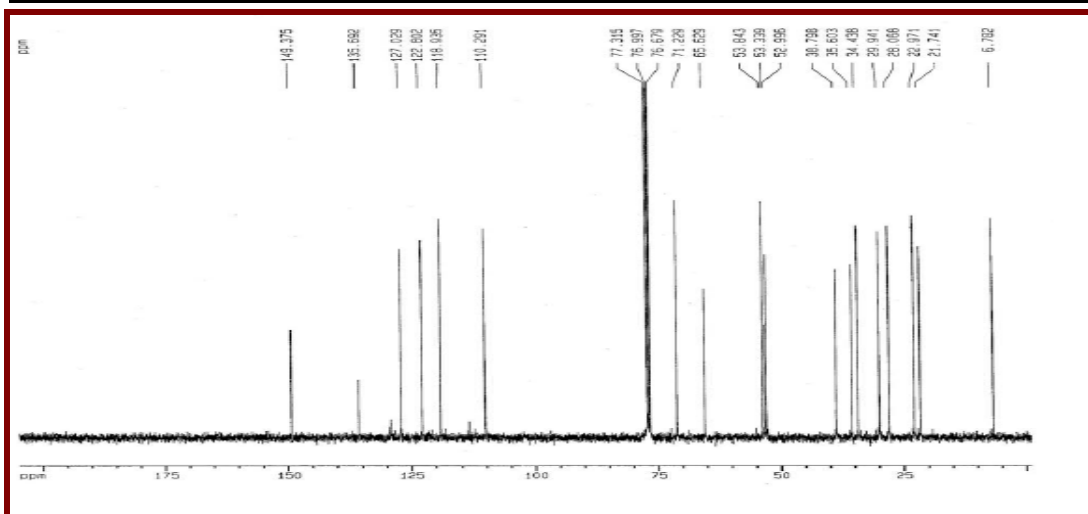
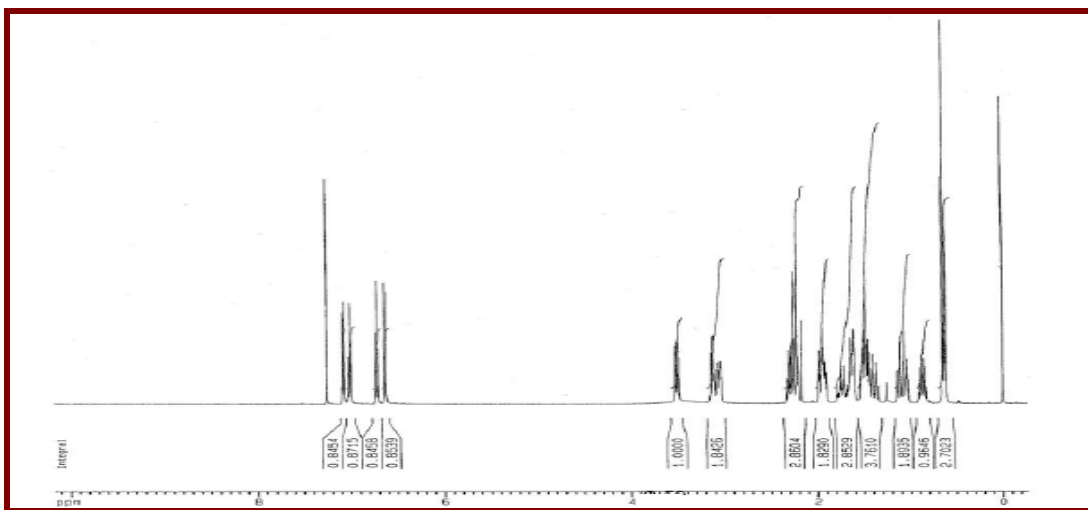
المركب الناتج : مركب زيتي أصفر اللون
الوزن : 0,61 غ
المردود : 49,2 %

• الطرق التحليلية :

طيف IR (CHCl ₃) u (cm ⁻¹)	1512,1 C=C / 2960,5 C-H / 3359, 8 NH
طيف ¹ H (CDCl ₃) d (ppm) J (Hz)	0,6 [CH ₃ ; t ; 3H-18;J=7,33] 0,85 [CH ₂ ; q ; H-19] 1- 2,5 [CH ₂ ; m ; 15H] 2,20 [CH-N ; s ; H-21] 3 - 3,20 [NH ; s et H-5 ; br] 3,5 [CH ; dd; H-2] 6,6 [CH ; d ; H-12;J=7,70] 6,8 [CH ; t ; H-10;J=7,33] 7 [CH ; t ; H-11;J=7,70] 7,1 [CH ; d ; H-9;J=7,33]
طيف ¹³ C (CDCl ₃) d (ppm)	5,78 C-18 / 21,74 C-15 / 22,97 C-14/ 28,06 C-16 29,94 C-19 / 34,43 C-17 / 35,60 C-20/38,79 C-6 / 53,33 C-7/ 65,62 C-2 / 71,22 C-21 / 110,29 C-12 118,93 C-10 / 122,80 C-9 / 127,02 C-11 / 135,69 C-8 /149, 37 C-13

الفصل الثالث * القسم التجريبي *

Spectre RMN H^1 C^{13} et Spectre IR المركب 9



المختصرات

ABBREVIATIONS

APTS	Para toluene sulphonic acid
Boc	Ter-butyloxycarbonyl
DCM	Methylene Chloride
DEAD	Diethylazodicarboxylate
KHMDS	Potassium hexamethyl disilazide
DIBALH	Diisobutylaluminium hydride
mCPBA	m-chloroperoxybenzoic acid
MsCl	Methyl silyl chloride
NOBF₄	Tetra fluoroborate
PCC	Pyridinium chlorochromate
PDC	Pyridiniumdichromate
Rh	Rhodium
TFA	Trifluoroacetic acid
TfOAg	Triflate d'argent
TFAA	Trifluoroacetic anhydride
TiCl₃	Trichloro titane
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Trimethyl silyl chloride
TMSI	Trimethyl silyl iodide
TsCl	Tosyl chloride
TsOH	p-Toluene sulphonic
UPH	Urea – hydrogen peroxide
IR	Infra-red
NMR	Nuclear magnetic resonance

Références Bibliographiques

- [1] - G . Stork and J . E . Dolfini ; J . Am . Chem . Soc . ; **1963** , 85 , 2872.
- [2] - J . E . Saxton ; A . J . Smith ; and G . Lawton ; Tetrahedron Lett . ; **1977** , 33 , 1641.
- [3] - الدكتور حسن بن محمد الحازمي ; «المنتجات الطبيعية» جامعة الماك سعود ; الطبعة الأولى . **1990** . ص . 66.
- [4] - Paul M . Dewick ; « Medicinal Natural Products : a biosynthetic approach » ; 2nd ed . ; John Wiley & Sons , Ltd . ; **2002** , p . 350.
- [5] - J . E . Saxton ; Nat . Prod . Rev . ; **1996** , 14 , 559.
- [6] - V . E . Tyler ; Médicinal Plant Research ; **1985** , 1988.
- [7] - L . E . Overman ; M . Sworin ; «Alkaloids Chemical and Biological Perspectives» ; Ed . ; Wiley , New York ; **1985** , Vol . 3 .
- [8] - Paul M . Dewick ; « Medicinal Natural Products : a biosynthetic approach » 2nd ed . ; John Wiley & Sons , Ltd . ; **2002** , p . 346.
- [9] - Paul M . Dewick ; « Medicinal Natural Products : a biosynthetic approach » 2nd ed . ; John Wiley & Sons , Ltd . ; **2002** , p . 351.
- [10] - M . A . Toczko ; C . H . Heathcock ; J . Org . Chem . ; **2000** , 65 , 2645.
- [11] - a) T . Gallagher ; P . Magnus ; J . Am . Chem . Soc . ; **1982** , 104 , 1140.
b) T . Gallagher ; P . Magnus ; J . C . Huffman ; J . Am . Chem . Soc . ; **1983** , 105 , 4750.
- [12] - O . Lucchi , U . Miotti , G . Modena , Organic Reactions , **1991** , 40 , 157.

- [13] - O. Callaghan ; C. Lampard , A. R. Kennedy , J. A. Murphy ;
Tetrahedron Lett . ; **1999** , 40 , 161.
- [14] - R. Fletcher ; M. Kizil ; C. Lampard . ; J. A. Murphy ; S. J. Roome ;
J. Chem. Soc . ; Perkin Trans . I . ; **1998** , 2341.
- [15] - E. Piers ; J. Renaud ; J. Org. Chem . ; **1993** , 58 , 11
- [16] - M. M. Abelman ; T. Oh ; L. E. Overman ; J. Org. Chem . ; **1987** , 52 ,
4130.
- [17] - J. M. Hook ; L. N. Monder ; Nat. Prod. Rep . ; **1986** , 3 , 35.
- [18] - D. J. Hart ; J. Li ; W-L. Wu ; A. P. Kozikowski ; J. Org. Chem . ; **1997** ,
62 , 5023.
- [19] - S. A. Kozmin ; T. Iwama ; Y. Huang ; V. H. Rawal ; J. Am. Chem. Soc . ;
2002 , 124 , 4628.
- [20] - a) G. Wittig ; U. Schollkopf ; Ber . ; **1954** , 87 , 1318.
b) G. Wittig ; W. Haag ; Ber ; **1955** , 88 , 1654.
- [21] - J. P. Marino ; M. B. Rubio ; G. Cao ; A. de Dios ; J. Am. Chem. Soc . ;
2002 , 124 , 13398.
- [22] - D. A. Evans ; M. M. Faul ; L. Colombo ; J. Am. Chem. Soc . ; **1992** ,
114 , 5977.
- [23] - T. Saegusa ; S. Kobayashi ; and J. Furukawa ; *Macromolecules* . ; **1977** ,
9 , 728.
- [24] - A. G. Schultz ; L. Pettus ; J. Org. Chem . ; **1997** , 62 , 6855.
- [25] - Intrahnovsky « Oxidation in organic chemistry » . ; Academic Press:
New York ; **1978** , 254.
- [26] - J. Harley-Manson ; M. Kaplan ; J. Chem. Soc . ; Chem. Commun . ; **1967** ,
915.

[27] - For pioneering syntheses:

a) G. Buchi ; K. E. Matsumoto ; J. Am. Chem. Soc ; **1971** , 93 , 3299.

b) P. Le Ménez ; N. Kunesch ; S. Liu ; E. Wenkert ; J. Org. Chem . ; **1991** , 56 , 2915.

c) L. E. Overman ; M. Sworin ; R. M. Burk ; J. Org. Chem ; **1983** , 48 , 2685.

[28] - For most recent racemic syntheses:

a) B. Patro ; J. A. Murphy ; Org. Lett . ; **2000** , 2 , 3599.

b) A. Urrutia ; J. G. Rodriguez ; Tetrahedron Lett . ; **1999** , 55 , 11095.

c) S. A. Kozmin ; V. H. Rawal ; J. Am. Chem. Soc . ; **1998** , 120 , 13523.

d) J. F. Quinn ; M. E. Bos ; W. D. Wulff ; Org. Lett . ; **1999** , 1 , 164.

[29] - A. I. Meyers ; D. Berney ; J. Org. Chem . ; **1989** , 54 , 4673.

[30] - R. Iyengar ; Schildknecht ; Aubé J. Organic Letters ; **2000** , 2 , 1625.

[31] - D. Desmâle ; J. d'Angelo ; J. Org. Chem . ; **1994** , 59 , 2292.

[32] - Owen. Callaghan ; Christopher Lampard ; Alan R. Kennedy and John A. Murphy ; J. Chem. Soc . ; Perkin Trans. I ; **1999** , 995.

[33] - S. F. Martin ; S. R. Desai ; G. W. Phillips ; and A. C. Miller ; J. Am. Chem. Soc . ; **1980** , 102 , 3294.

[34] - S. F. Martin ; T. Chou and C. Tu ; Tetrahedron Lett . ; **1979** , 3823.

[35] - E. Fischer ; F. Jourdan ; Ber. **1883** , 16 , 2241.

Résumé

Les travaux entrepris dans cette thèse concerne les synthèses de , et l'approches synthétique des alcaloïdes pentacycliques de type *aspidosperma* .

Dans une approche de préparation d'alcaloïde d'aspidosperma oxygénés en C-18 , une modification apportée à la voie de Stork a été essayée par incorporation du groupe allyl .

Ce dernier sera clivé par la suite pour fournir un précurseur aux alcaloïdes oxygéné en C-18 .

Initialement une série d'alkylation d'enamine a été effectuée sur le pent -4 enal pour donner 4(2- methoxycarbonyl ethyl) -4 allyl cyclohex -2 enone.

Malheureusement par manque du pent -4 enal c'est le n- butanal qui a été retenu comme produit de départ pour cette synthèse.

Alkylations successives du pyrrolidine enamine sur le butanal en présence de l'acrylate de méthyle puis le vinyl cétone fournit après hydrolyse suivie d'un cyclisation, le dérivé cyclohexénone 23 désiré avec un rendement moyen sous forme d'un mélange d'isomères. Cette cétone 23 est convertie ensuite pare une réaction avec l'ammoniaque en cétolactame bicyclique 24 (mélange d'isomères) .

Conversion du cétolactame en éthylène cet ale puis réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium pour donner l'aminocétale isométrique 29. Les cétones bicycliques sont convertis par acylation de l'azote suivie d'un traitement basique pour obtenir l'aminocétone tricyclique 30 .

Phenylhydrazine et tricyclique cétone ont été soumis à cyclisation indolique de type Fischer en présence d'acide acétique glaciale pour donner l'aspidospermine pentacyclique. Une élucidation structurale a été réalisée par spectroscopie RMN et IR pour confirmer toutes les transformations .

Mots-clés:

Alcaloïdes , Aspidosperma , Apocynacée , Aspidospermidine

Abstract

In the introduction to this thesis syntheses of , and synthetic approaches to the pentacyclic aspidospermine ring system are discussed.

In an approach to the preparation of C-18 oxygenated *aspidosperma* alkaloids, modification of stork's route to aspidospermine was attempted by incorporation of an allyl group. It was hoped that this allyl group could later be cleaved to afford a precursor to a C-18 oxygenated alkaloids .

Initially a serie of enamine alkylations was performed on pent-4 enal to provide 4(2- methoxy carbonyl ethyl)-4 allylcyclohex-2-enone. Infortunately by lack of pent-4-enal , it was the n-butanal which was taken instead as starting material for this synthesis.

Sucessive alkylation of the pyrrolidine enamine of butunal with methyl acrylate and methyl vinyl ketone gave, after hydrolysis and cyclisation , the desired cylohexenone derivative 23 in a moderate yield as a mixture of two isomers . This ketone 23 was converted by reaction with ammonia into the bicyclic keto lactame 24 as a mixture of isomers. Conversion of 24 into the corresponding ethylene ketal and reduction with lithium aluminum hydride then gave the isomeric aminoketals 29.

These bicyclic ketone were then converted into tricyclic ketone by acylation of the nitrogen followed by base treatment to afford the tricyclic aminoketone 30 . The phenylhydrazine and the tricyclic ketone were subjected to Fischer indole cyclisation using glacial acetic acid to produce the pentacyclic aspidospermine base . Structural elucidation was per formed by RMN and IR spectroscopy analysis to confirm the all transformation .

KEY- WORDS:

Alkaloids , Aspidosperma , Apocynaceae , Aspidospermidine

المأخص

يتضمن هذا البحث اصطناع القلويدات الأندولية خماسية الحلقة من نوع أسبيدوسبيرما "Aspidosperma" وبالأخص القلويدات الأوكسيجينية في C-18 .
ولاصطناع هذه القلويدات نعتمد على التغييرات التي قام بها Strok و مساعده على مجموعة الأليل في C-18.

الهدف الأساسي في البحث هو اصطناع أليل دي إثيل دي أسيتيل أسبيدوسبيرمين من الأكلة المتتابعة عبر الإينامين لينتا-4 إينال [pent-4 enal] للحصول على 4 (2- ميثوكسي كربونيل إثيل) -4 أليل حلقي-2 هكسينون ...
ولكن لعدم وجود [pent-4 enal] في المخبر استبدلناه بالبيتر أدهيد كمركب ابتدائي في هذا الاصطناع .

من أكلة متتابعة لبيتر أدهيد عبر الإينامين **21** بمثل الأكريلات ثم بمثل فنيل سيتون نتحصل على حلقي الهكسينون **23** .
معالجة هذا الإينون بواسطة محلول من الإيثانول و الأمونياك في درجة حرارة الغرفة ، تعطي بعد 5 أيام إلى ثنائي حلقي كيتو لاكتام **24** "خليط إيزوميري" .
وبعد حماية الوظيفة الكيتونية ثم إرجاع اللاكتام بواسطة $LiAlH_4$ ينتج المركب أمينوسيتال إيزوميري ، معالجة هذا الأخير بكلورو أستيل في وجود هيدروكسيد الصوديوم ليعطي المركب **27** الذي يعالج بحمض الكلور في محلول من الإيثانول لنزع الحماية عن الوظيفة الكيتونية ليعطي المركب **28** ، وبواسطة ترسيو بيتوكسيد البوتاسيوم و بحذف الكلور نتحصل على المركب **29** . وبعد حماية الوظيفة الكيتونية للمركب **29** ثم إرجاع اللاكتام بواسطة $LiAlH_4$ نتحصل على ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام **30** .
يتكاثف فنيل هيدرازين مع ثلاثي الحلقة كيتو لاكتام **30** في وجود حمض الخل من خلال تفاعل فيشر ، حيث نتحصل على **9** L'aspidospermidine .
ومن خلال طيف IR و RMN تأكدنا من صيغ المركبات الناتجة .

الكلمات المفتاحية :

Alcaloïdes , Aspidosperma , Apocynacée, Aspidospermidine.