



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](mailto: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 لصقاً 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 :

الاصطناع العضوي لقلويد المينوفين  
*La Synthèse organique de l'alcaloïde minovine*

إعداد الطالبة : زواوي نسيمة حرم برغوث

لجنة المناقشة :

السيد : العيفة العدوي	أستاذ	محاضر بجامعة قسنطينة	رئيسا
السيد : بلعطار عبد الحميد	أستاذ	بجامعة قسنطينة	مشرفا
السيد : عكال صالح	أستاذ	بجامعة قسنطينة	ممتحنا
السيد : طبجون عباس	أستاذ	محاضر بجامعة قسنطينة	ممتحنا

تاريخ المناقشة: 25 جوان 2008

# تشكرات

الشكر لله أولا وأخيرا الذي أنعم علي ووفقني لإتمام هذا البحث .

أتقدم بالشكر والتقدير إلى الأستاذ محمد الحميد وأعطار علي ما بذله من مساعدات علمية أثناء قيامي بهذا البحث فله مني كل الإحترام و التقدير.

كما أتوجه بخالص تشكراتي وإحتراماتي للأستاذ لعيفة العدوي أستاذ محاضر بجامعة قسنطينة علي تفضله برئاسة لجنة مناقشة هذه الرسالة .

أشكر الأستاذ محال صالح أستاذ بجامعة قسنطينة علي قبوله مناقشة هاته المذكرة و حضوره كممتحنا في لجنة المناقشة.

أشكر الأستاذ طهجون عباس أستاذ محاضر بجامعة قسنطينة علي قبوله مناقشة هاته المذكرة و حضوره كممتحنا في لجنة المناقشة.

أشكر الأستاذة سوزان اللبابيدي من سوريا و كل زميلاتي في المخبر علي الدعم المعنوي و المساعدات التي قدموها لي خلال هذا البحث.

وأخيرا لا أنسى تقديم الشكر إلى كل من ساهم في مساعدتي و تشجيعي من قريب أو من بعيد.

# إهداء

إلى من سمرنا من أجلي و أطفلا عزيمتي \* والدائي الكريمين حفظهما الله \*

إلى من ساندني بوقتته و جمدته و صبره لتحقيق هذا البحث \* زوجي صديق \*

إلى زينة حياتي \* ابنتي حنين هبة الرحمان \*

إلى أختي و اخوتي الأعتزاء \* أسماء . فاتح . عصام . عبد الجبار \*

إلى من جاورتني في كل خطوة من خطوات بحثي ولم تبخل علي بدعمها المعنوي و مساعداتها المخبرية

صديقتي \* لامية \*

إلى زميلاتي \* ليندة . سامية . أمال . سعاد . واطف . ليلي . رتيبة . نصيرة . سعيدة . آسيا . نريمان . فيروز . منيرة .  
أحلام \*

و أخيرا الى من أحبهم في الله و أكن لهم كل مشاعر الود و الاحترام \* صافية . اسماعيل . لمياء . فراح .  
عواطف . زهرة . وحاد . دلال \*

6.....	مدخل
	1. الفصل الأول
8.....	1.1 . مقدمة
11.....	2.1 . الاصطناع الحيوي للقلويدات
14.....	3.1 . الأعمال السابقة
14.....	1.3.1 . مقدمة
14.....	2.3.1 . أهم طرق اصطناع جزيئة الفينكاديفورمين
25.....	3.3.1 . أهم طرق اصطناع جزيئة المينوفين
	2. الفصل الثاني * الأعمال الخاصة *
32.....	1.2 . مقدمة
34.....	2.2 . اصطناع كاربوميتوكسي -1-ميتيل-1.2.3.4-تيتراهيدرو- $\beta$ -كاربونيل
36.....	3.2 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال
36.....	1.3.2 . تحضير الألامين
37.....	2.3.2 . تحضير ليثيوم ثنائي ايثيل أميد
38.....	3.3.2 . تحضير ملح الليثيوم للألامين
39.....	4.3.2 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال
41.....	4.2 . اصطناع الفينكاديفورمين
42.....	5.2 . اصطناع المينوفين
43.....	6.2 . خاتمة
	3 . الفصل الثالث * القسم التجريبي *
46.....	1.3 . مقدمة القسم التجريبي

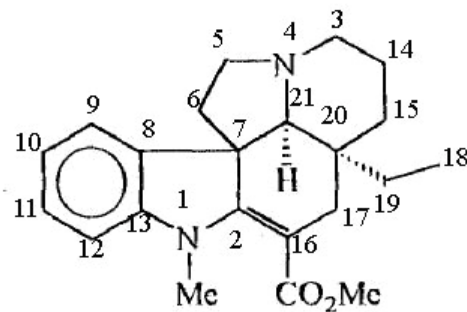
47.....	2.3 . اصطناع كاربوميتوكسي -1-ميتيل-1.2.3.4-تيتراهدرو-β-كاربونيل
49.....	3.3 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال
49.....	1.3.3 . تحضير الأدمين
	2.3.3 . تحضير ليثيوم ثنائي ايثيل
50.....	أميد
	3.3.3 . تحضير ملح الليثيوم
51.....	للأدمين
52.....	4.3 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال
54.....	5.3 . اصطناع الفينكاديفورمين
56.....	6.3 . اصطناع المينوفين
58.....	ملحق
64.....	المختصرات
65.....	المراجع
70.....	الملخص

## مدخل

الهدف المنشود من هذه المذكرة هو اصطناع القلويدات الاندولية خماسية الحلقة من نوع « أسبيدوسبارما » , بالأخص « La Minovine » 1 هذا القلويد الذي فصل من نبات "القضاب الصغير" « *Vinca Minor* » من عائلة الدفليات « Apocynaceae » ذو الشهرة الكبيرة في الطب الشعبي لمعالجة الكثير من الأمراض بسبب خواصه العلاجية<sup>1</sup> "فهو موسع للشرايين ومخفض للضغط" ونجده في أوروبا أو شمال أفريقيا والكثير من الأبحاث العلمية في طور الانجاز للبحث عن فعاليات جديدة لهذا النبات أو من أجل اصطناع جزيئات لها فعالية مشابهة و خواص صيدلانية هامة.



« *Vinca Minor* »



الفصل الأول



## الفصل الأول

### 1.1 مقدمة

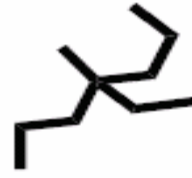
تعتبر مجموعة القلويدات "القلويدات الاندولية" اكثر القلويدات الموجودة في الطبيعة و تزيد عن 3000 مركب معروف منتشر في اكثر من ثلاثين فصيلة<sup>2</sup>، و مهم ان نذكر 99.8 % من المركبات عزلت فقط من ثلاث فصائل فقط :

Apocynaceae	• الفصيلة الدفلية
Loganiaceae	• الفصيلة اللوقانية
Rubiaceae	• الفصيلة الغوبية

هذه الاخيرة تعتبر من افضل المصادر للقلويدات الاندولية من ناحية التعقيد الهيكلي، ويعتبر نوع *plumerane*<sup>3</sup> الأغنى من حيث الوفرة للقلويدات الأندولية .

و تتميز "القلويدات الاندولية" بثلاث انواع رئيسية:

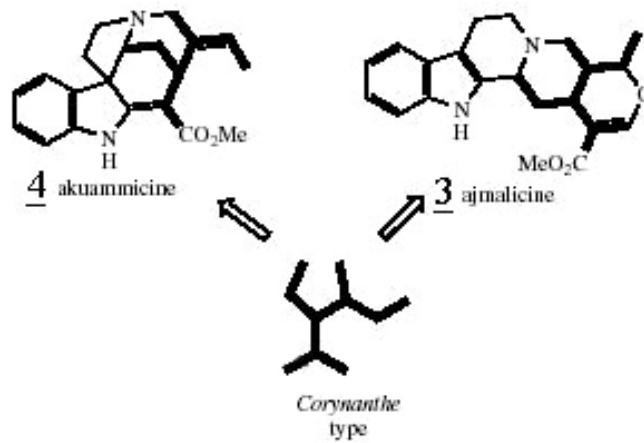
- نوع *Aspidosperma* مثل *Tabersonine*<sub>2</sub>



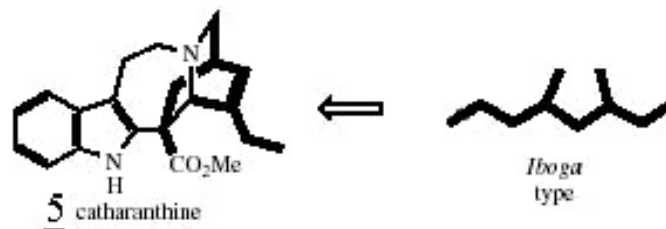
**type Aspidoasperma**

## الفصل الأول

- نوع Corynanth مثل **3** Ajmalicine و **4** Akuammicine



- نوع Iboga مثل **5** Catharanthine



في هذا البحث نهتم فقط بدراسة مجموعة « *Aspidosperma* » و التي تحوي على اكثر من 250 قلويد ، و يعتبر نبات *Catharanthus roseus* او « *Pervanche de madagascar* » اهم مصدر لهذه المجموعة (اكثر من 70% من القلويدات الاندولية عزلت من هذه النبتة)<sup>4</sup> و هي شجيرة

---

## الفصل الأول

---

صغيرة طولها 80 سم أزهارها بيضاء او بنفسجية منشؤها الجغرافي في جزيرة "مدغشقر" كما تنتشر الان في المناطق المعتدلة و تستعمل للزينة و لتجميل الحدائق .  
بداية الاستعمال الشعبي لهذه النبتة هو استخدامها لخفض السكر في الدم ومن خلال الدراسات العلمية التي حظيت بها خلال 30 عاما الاخيرة اكتشف ان لها خواص علاجية لبعض انواع السرطانات .



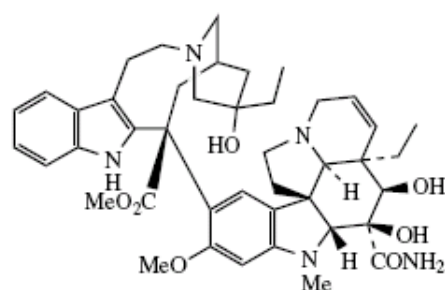
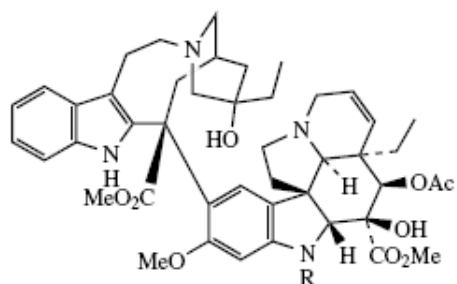
### **Catharanthus roseus**

ومن بين القلويدات التي تم عزلها من هذه الشجيرة :

**6** Vindesine مفيد في معالجة لوكيميا الأطفال .

**7** Vincristine ,Vinblastine و **8** Vinorelbine **9** تستعمل ضد الأورام السرطانية .

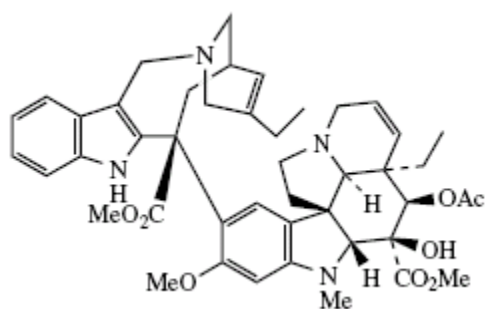
## الفصل الأول



**6** Vindesine

**8** Vincristine R=CHO

**7** Vinblastine R=CH<sub>3</sub>



**9** Vinorelbine

### 2.1 . الاصطناع الحيوي للقلويدات :

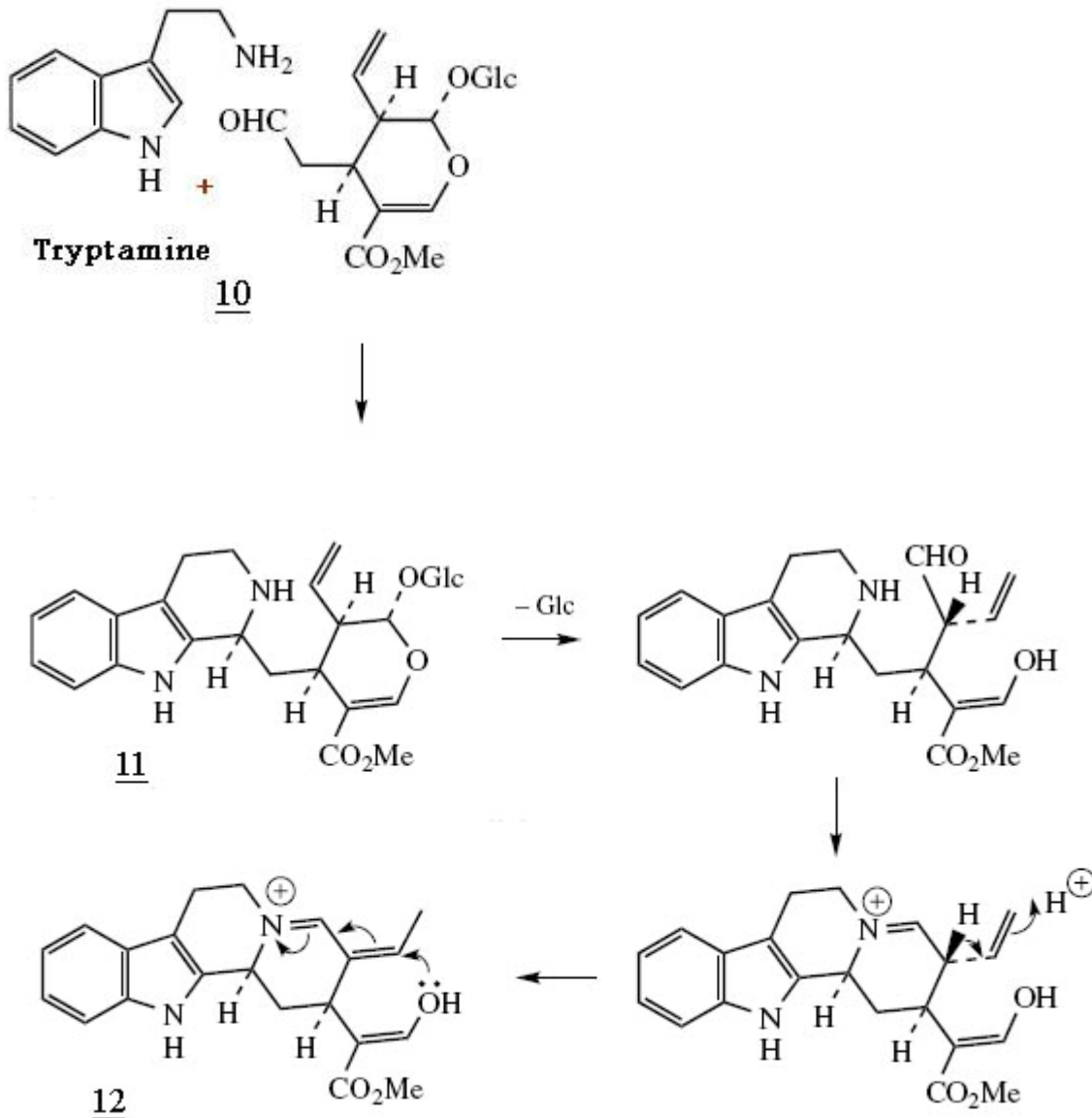
لقد أصبح من الواضح إن الأحماض الأمينية و التي تعتبر كوسائط و تسمى « Précurors »<sup>5</sup> هي المركبات الأم في الاصطناع الحيوي للعديد من المركبات القلويدية<sup>6</sup> . حيث تشتق بعض القلويدات الأندولية من الحمض الأميني تريبتوفان فمثلا القلويدات من نوع Aspidosperma<sup>7</sup> يتم الحصول

عليها من تكثيف سيكولوفانين "Secologenin" **10** مع تربتامين مشتق التربتوفان في تفاعل مانيخ فنتحصل على ستريكوزيديين "Strictosidine" **11** ، ومن تمييه وظيفة الجليكوزيد تسمح بفتح نصف الأسيال ، و أكسدة الكحول إلى ألدهيد حيث هذا الأخير يتفاعل مع الأمين الثانوي ليعطي

## الفصل الأول

قاعدة شيف و بتغيير في مكان الرابطة الثنائية لمجموعة الأليل بخروج الهيدروجين نتحصل على

**12** Dehydrogeissoschizine مخطط (1) .

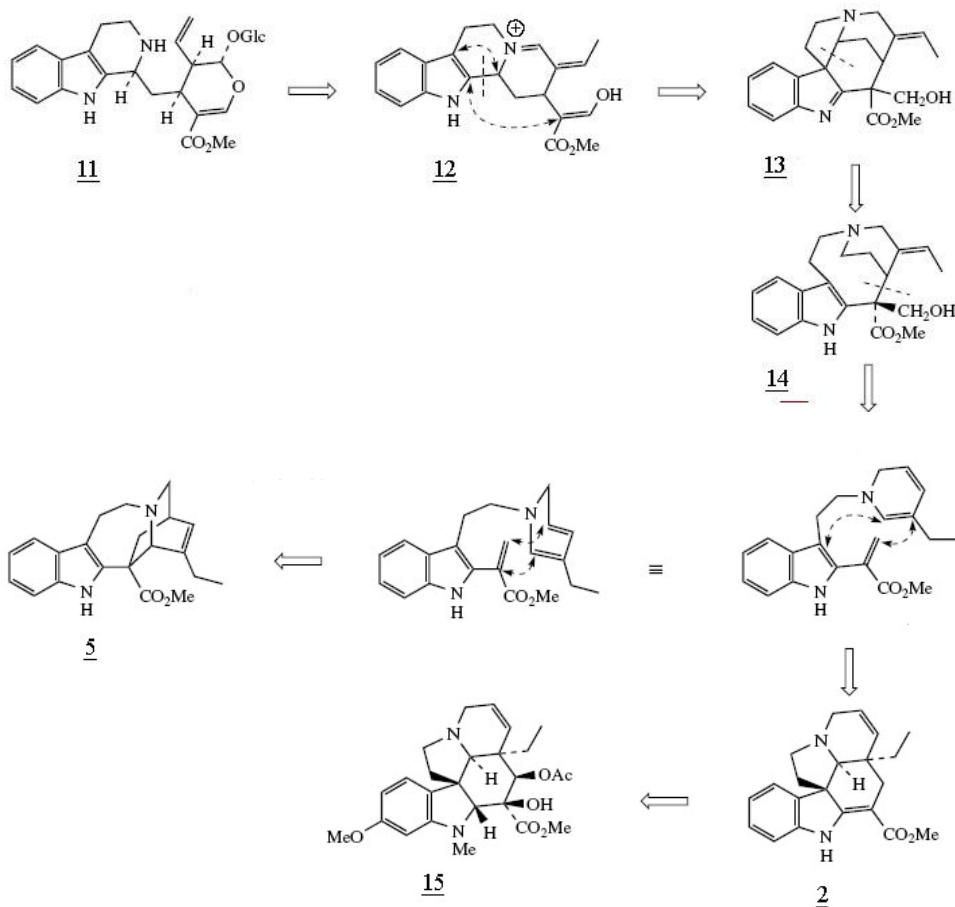


مخطط (1)

## الفصل الأول

و من المتغيرات الهيكلية على 12 Dehydrogeissoschizine نتحصل على 13 Stemmadenine، Preakuammicine 14 ومنه الحصول على المركب الوسيط المهم في الاصطناع الحيوي للقلويدات من نوع « Iboga » مثل 5 Catharantine ،

أو من نوع « Aspidosperma » مثل 2 Tabersonine و 15 Vindoline . مخطط (2)



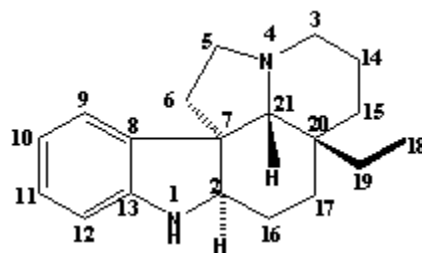
مخطط (2)

## الفصل الأول

3.1 . الأعمال السابقة:

1.3.1 . مقدمة :

عرفت عائلة *Apocynaceae* كمصدر غني بالقلويدات الأندولية المعقدة و بشكل خاص الانتشار الواسع لقلويدات « *Aspidospermine* » **16** ، و قد جلبت القلويدات انتباه العديد من العلماء منذ العقود الماضية Saxton 1983 بسبب هيكلها الفريد و فعاليتها الصيدلانية <sup>10-8</sup> .

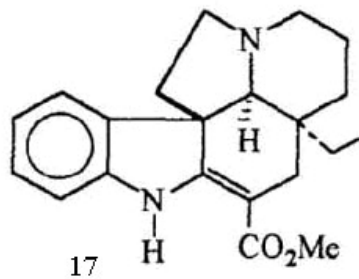


**16**

وقبل التطرق الى شرح العمل الذي قمنا به فانه لمن المهم جدا ان نلقي نظرة على بعض الطرق المستخدمة سابقا و المتعلقة بهذا المجال .

2.3.1 . أهم طرق اصطناع جزيئة الفينكاديفورمين:

يعتبر الفينكاديفورمين **17** مركب بارز في مجموعة قلويدات لاسبيدوسبارما <sup>13-11</sup> و قد جمع هذا المركب كل ما يميز نوع Aspidospermine من حيث التغيرات الهيكلية ،



و قد تم اصطناعه عدة مرات في السنوات 20 الماضية .

## الفصل الأول

التأليفات الأولى للفينكاديفورمين اعتمدت على تحولات الأندول أزيبين للوصول الى المركب الوسطي **18** La secondine و تحلقه <sup>15,14</sup> للوصول الى الفينكاديفورمين **17** مخطط (3) .



مخطط (3)

حيث كانت التأليفات الأولية في هذه السلسلة تلك التي وضعت من طرف Kuehne <sup>18-16</sup> و الذي استعمل **19** N<sub>b</sub>- benzyltetrahydroβcarboline كمركب انطلاق و بألكرة هذا الأخير في وجود triethylamine و t-butylhypochlorite نحصل على كلورو أندولينين **20** و باضافة

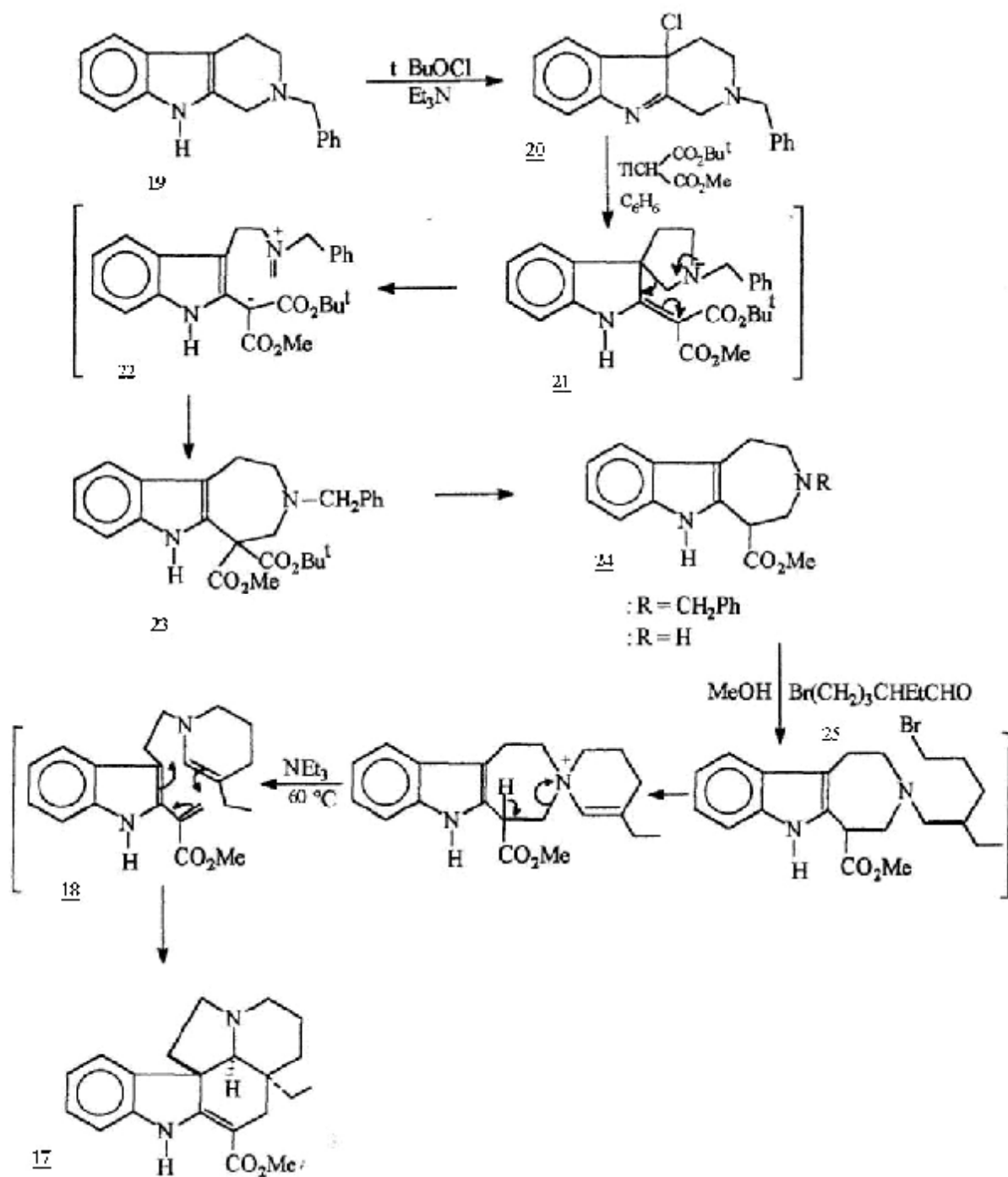


t-butyl méthyl malonate du talliumt ينتج ثنائي الأستر للأندول أزيبين **23** و المسبوق  
بالمركب الوسطي سبيرو الحلقي **21** و ايمونيوميه Zwitterionique malonate **22** .  
ان اماهة الأندول أزيبين **23** تؤدي الى نزع ثاني أكسيد الكربون من الأستر t-butyl للمركب  
أندول ازيبين **23** متبوع ببنزلة تحفيزية في وسط حمضي (حمض الخل) لينتج اندول أزيبين أحادي  
الأستر **24** و بتكاتفه مع بروموألديهيد **25** ليعطي الفينكاديفورمين **17** مخطط (4) .

---

## الفصل الأول

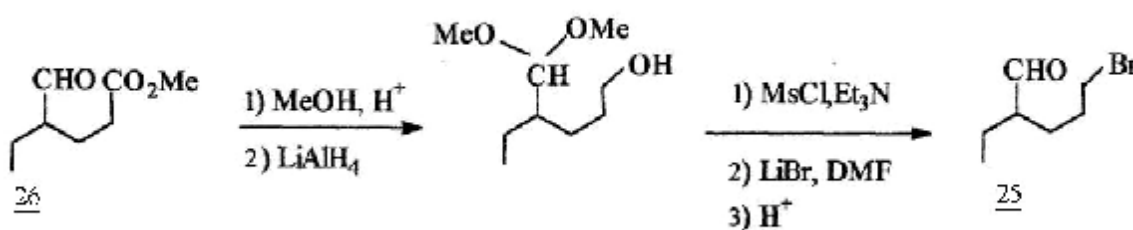
---



مخطط (4)

## الفصل الأول

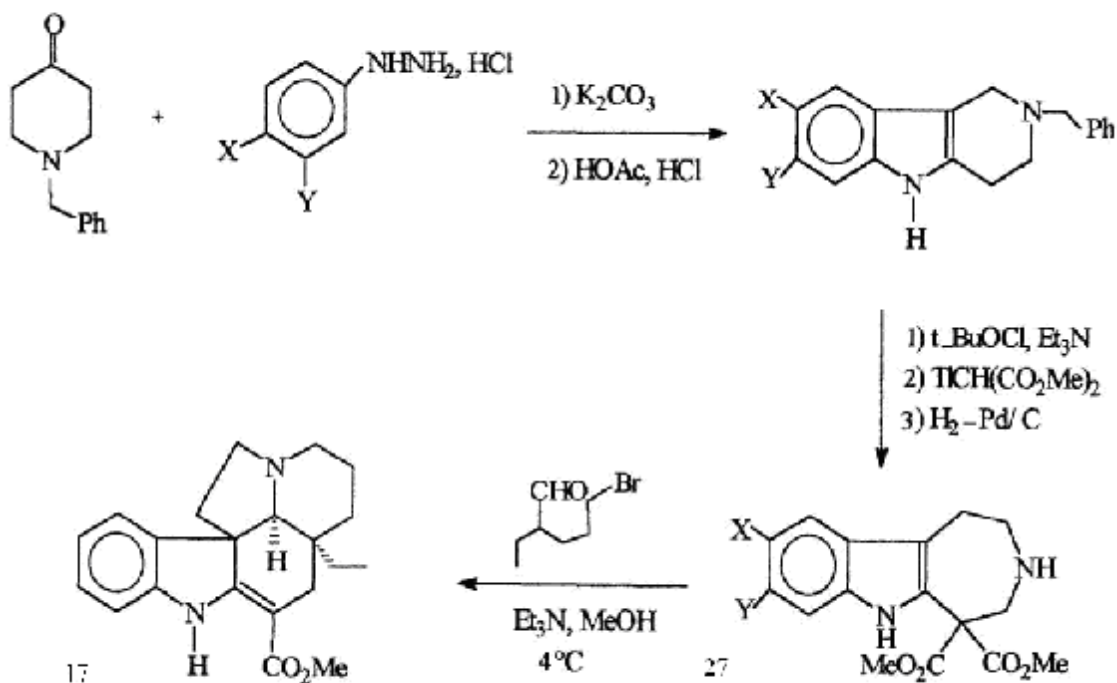
برموألديهيد **25** نتج من <sup>19</sup> فورميل-4 هيكسانوات الميثيل **26** بمردود عالي 72% تبعا للمخطط (5) .



مخطط (5)

اقتراح آخر من طرف Laronze و مساعديه <sup>20</sup> يسمح بالوصول مباشرة الى هيكل أسبيدوسبارما ابتداء من الاندول أزيبين ثنائي الأستر **27** مع بروموألديهيد في وجود ثلاثي ايثيل أمين عند 20 °م مخطط (6) .

## الفصل الأول



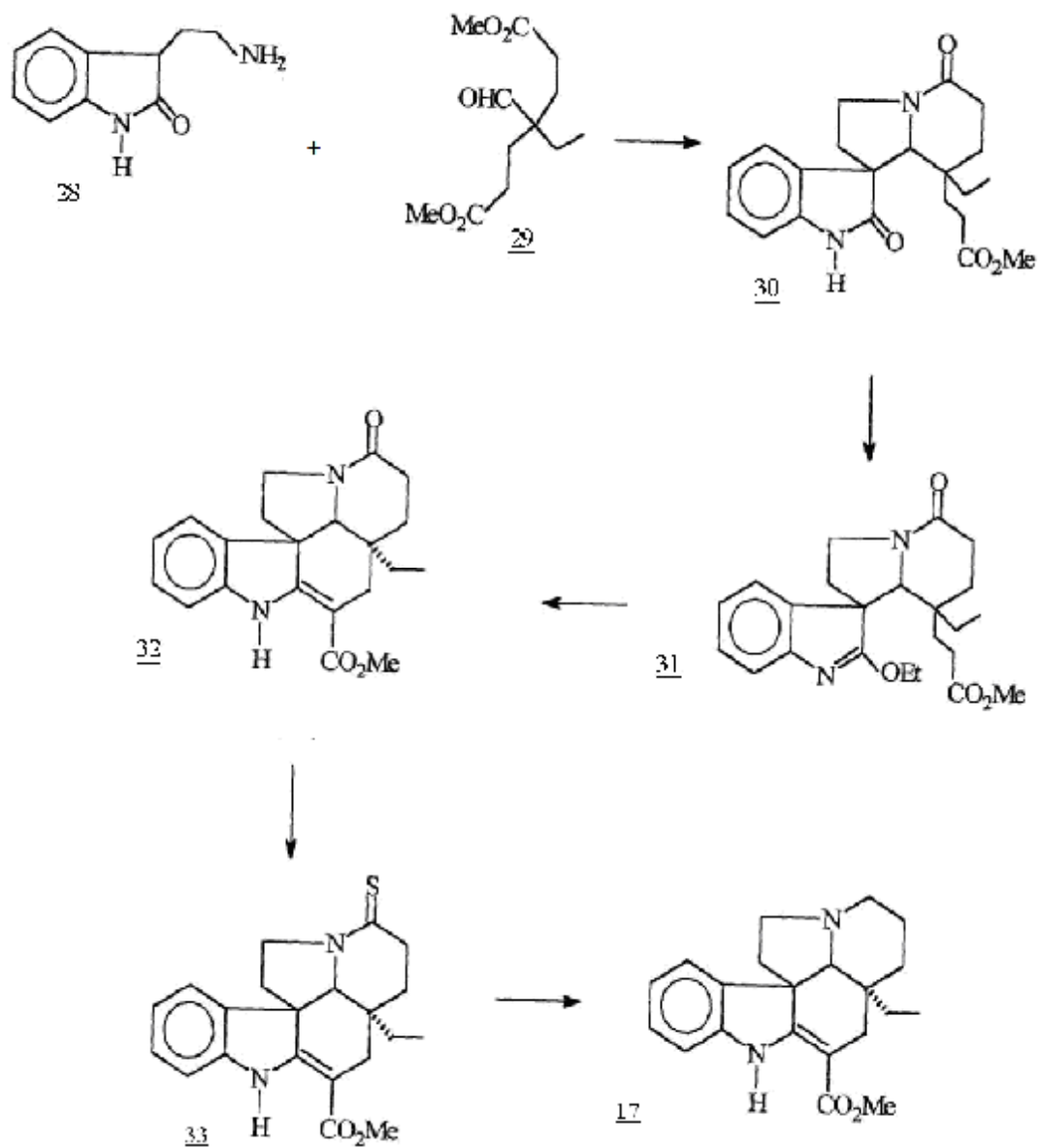
### مخطط (6)

Lévy و مساعديه <sup>23-21</sup> حصلوا على الفينكاديفورمين **17** عبر 5 مراحل تتلخص في :

تكاتف أوكسو-2-تريبتامين **28** مع ألديهيد ثنائي الاستر **29** ليعطي أوكسي أندول **30** ، و في وجود بولي فوسفات الايثيل يتحول الى ايمين الأيثر **31** و بمعالجته بخليط من ثنائي ميثيل سيلفوكسيد و هيدريد الصوديوم ينتج أوكسو فينكاديفورمين **32** و الذي يتحول ليعطي الفينكاديفورمين **17** و ذلك بتشكل الثيولاكتام **33** في وجود خماسي الكبريت الفسفوري و نزع الفوسفور عن طريق نيكل

Raney مخطط (7).

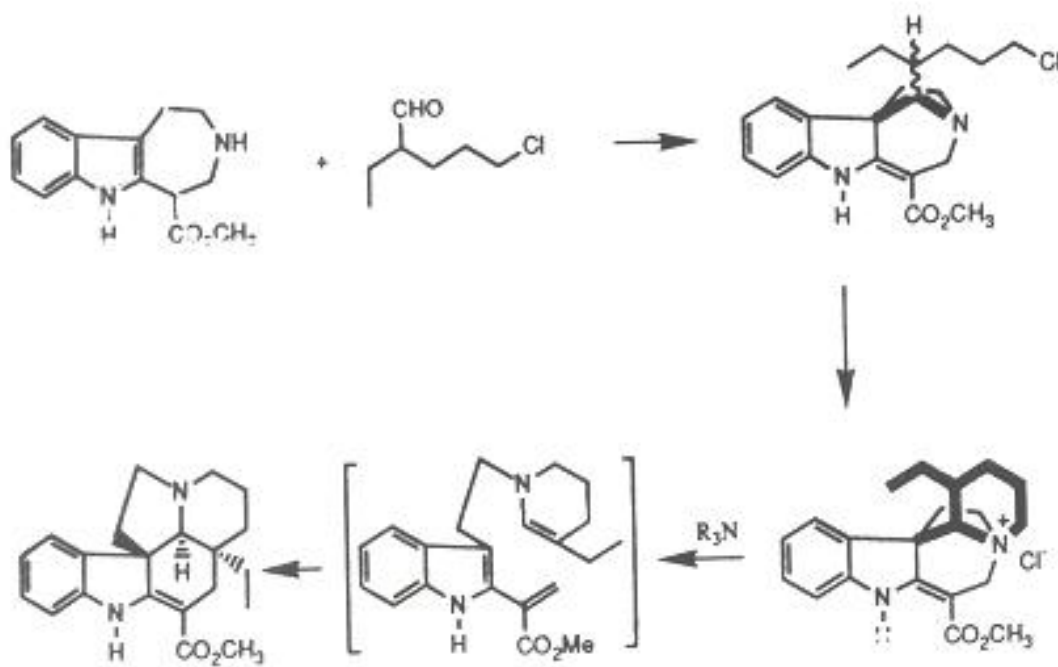
## الفصل الأول



المخطط (7)

## الفصل الأول

كما يوجد اصطناع تشبيهي يتلخص في مرحلتين تحويليتين للأندول أزيبين المونو أستر الى هيكل الأسيديوسبارما خماسي الحلقة و التي تحدث في سلسلة من التحولات من أجل تشكيل الفينكاديفورمين **17** <sup>24</sup> مخطط (8) .



مخطط (8)

## الفصل الأول

كما يقترح تأليف كلي بسيط للفينكاديفورمين عن طريق المركب الوسطي **34** حيث استخدم Zigler<sup>25</sup> سيانو ألدهيد **35** كمركب انطلاق فبعد حماية وظيفة الألدهيد باستعمال  $\text{CH}(\text{OMe})_3$  ينتج ثنائي ميثيل الأسيتال **36** .

ثم هدرجة النتريل بنيكل Raney تحت ضغط مرتفع ( $\text{H}_2, 1500\text{psi}$ ) متبوع بمعالجة الأمين الأولي الناتج باستعمال 2,4 dinitrobenzenesulfonyl chloryde فينتج سيلفون أميد **37**<sup>27,26</sup> هذا الأخير نضيفه الى الكحول الأندولي **34**<sup>28,29</sup> فيعطي **38** بمردود عالي 91 % .

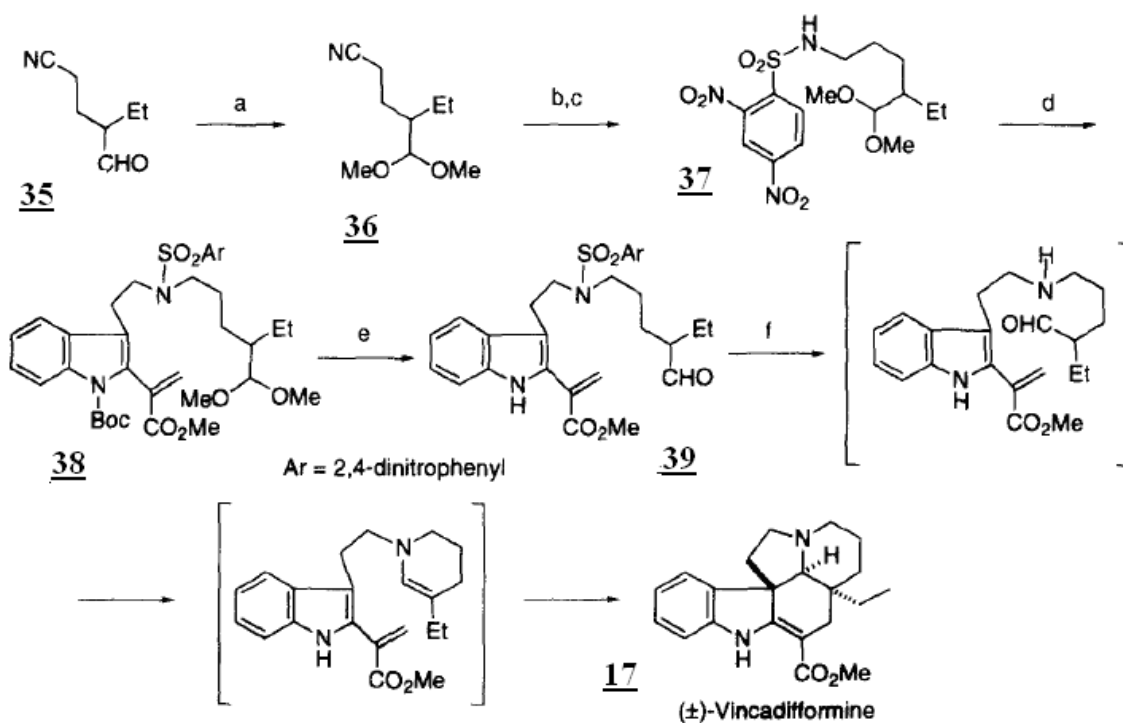
ولتحقيق التحلق التشبيهي نقوم بوضع الحماية لثنائي ميثيل الأسيتال و مجموعة ال BOC للمركب **38** بمعالجته بحمض ثلاثي فلور أسيتيك في ثنائي كلور الميثان لينتج الألدهيد **39** .

2,4 dinitrobenzenesulfonyl amide يمكن نزع هذه الحماية بسهولة بمعالجة المركب **39** باستعمال  $\text{phSH-Et}_3$  أو  $\text{n-prNH}_2$  عند درجة حرارة الغرفة في وجود phenoxide potassium في  $\text{CN}$  وبالتالي نزع الحماية والتعلق للوصول الى Vincadifformine ( $\pm$ ) **17** بمردود 67 % . مخطط (9).

---

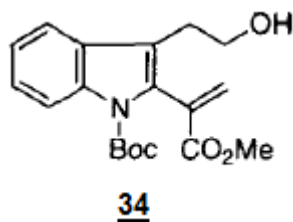
## الفصل الأول

---



(9) *خطه*

- (a)  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , CSA, MeOH  
 (b)  $\text{H}_2$  (1500 psi), Raney-Ni),  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -EtOH, 80 °C, 4 h.  
 (c) 2,4-dinitrobenzenesulfonyl chloride, pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
 (d) **34**, diethyl azodicarboxylate (40% In toluene),  $\text{PPh}_3$ , benzene, 40 min  
 (e) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15 min.  
 (f) PhOK, MeCN, 4 h, 67% from 15.





## الفصل الأول

تحقيق اخر من طرف Saxton و مساعديه<sup>30</sup> أنتج اصطناع أنيلين أوكريلات دي أستر **46** والذي يستعمل في اصطناع عدة قلويدات من نوع أسيدوسبارما .

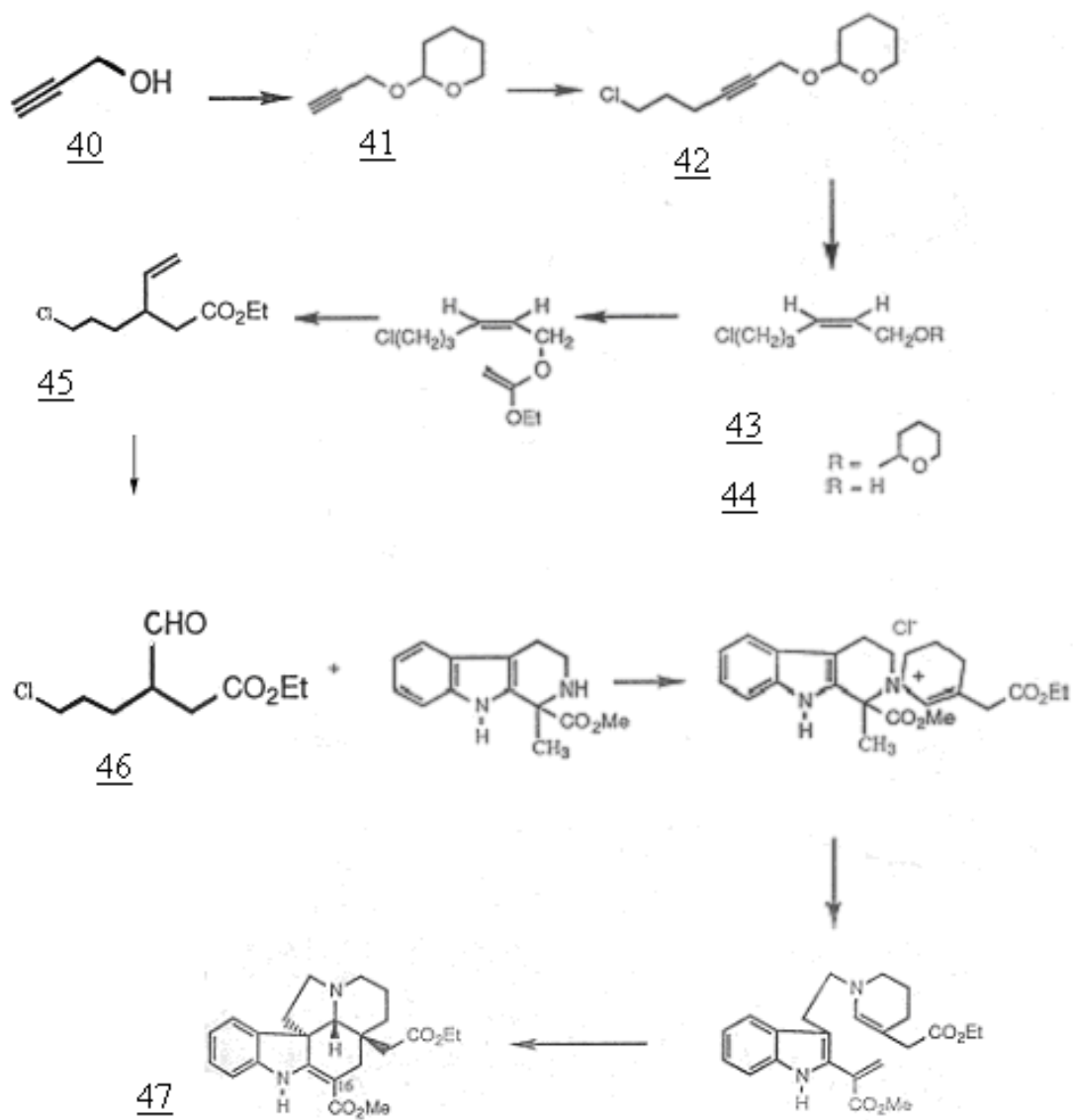
و هو يتضمن استعمال كلورو الدهيد والذي نتحصل عليه من الكحول البروبارجيلي **40** حيث أن الأعمال السابقة عرضت أن ادخال مجموعة الايثر لهذا الكحول مع دي هيدرو بيران ليعطي **41** متبوع بألكلة مع 1\_برومو 3-كلوروبروبان باستعمال n - بيوتيل ليثيوم كقاعدة يعطي كلورو ألكين **42** بمردود عالي .

ان الهدرجة التحفيزية لهذا الألكين **42** عن طريق محفز Lindlar يعطي Cis\_Alkene **43** و هو غير مفصول لكنه يتحول مباشرة الى كحول كلورو أليل **44** في وجود TsOH

في وجود propionique acide كمحفز يسخن **44** مع triethyl orthoacetate وباعادة ترتيب Claisen يتكون **45** .

أخيرا اضافة الأوزون لمحلول **45** في وجود الميثانول يعطي كلورو ألدهيد أستر **46** ، وبتأليف Khuehne الذي ينص على اضافة **46** الى tetrahydro-β-carboline ester في الطوليان تحت التسخين المرتد ليعطي بعد 110 ساعة ثنائي الأستر **47** بمردود 45 % مخطط (10) .

## الفصل الأول

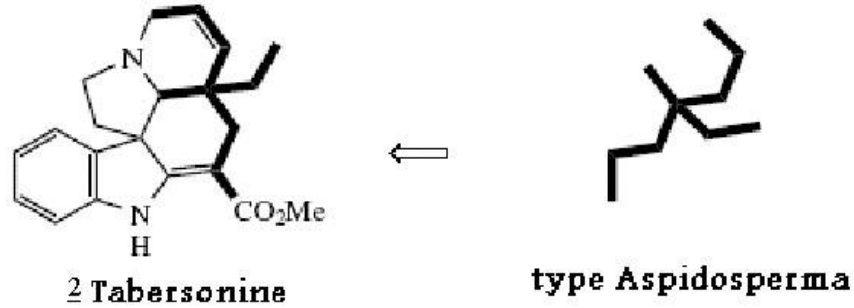


مخطط (10)

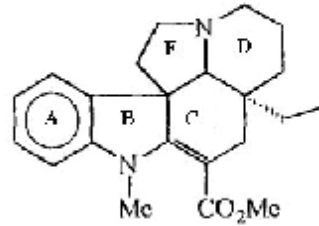
## الفصل الأول

### 3.3.1 . أهم طرق اصطناع جزيئة المينوفين :

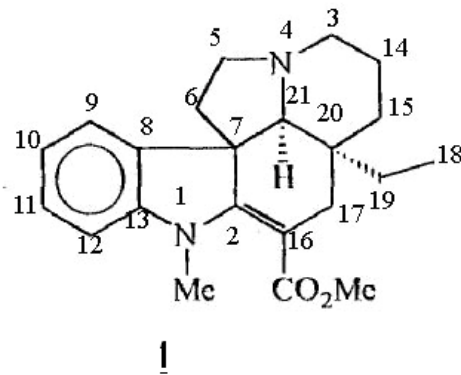
1 Minovine قلويد طبيعي من نوع أسبيدوسبارما



عزل من نبات *vinca minor* و يحمل هيكل الفينكاديفورمين خماسي الحلقة



ويتميز بالترقيم التالي :



---

## الفصل الأول

---

بسبب تعقيده الهيكلي و البنية خماسية الحلقة المميزة للأسبيدوسبارما جذب اهتمام العديد من العلماء عبر السنوات ، وقد تمكن Zigler<sup>31</sup> من اصطناع مركب المينوفين **1** وفق طريقة جديدة للحصول على هيكل خماسي حلقي .

يحضر المركب الوسطي **50** انطلاقا من N - ميثيل أندول **48** حيث أن اضافة ميثيلية بواسطة ديازو ميثان يؤدي الى الأستر **49** .

تفاعل Wittig مع المركب ميثيلين ثلاثي فينيل فوسورات يعطي الأستر الأكريليكي **50** الذي يتكاثف مع الاينامين **51** ليعطي خليط من الأستر **52** .

بعد نزع مجموعة البنزيل من المتماكين ثم معالجتهما بثنائي برومير الايثيلين في وجود DMF الذي يحتوي على كربونات الصوديوم نتحصل على مركب Minovine **1** مخطط (11) .



## الفصل الأول

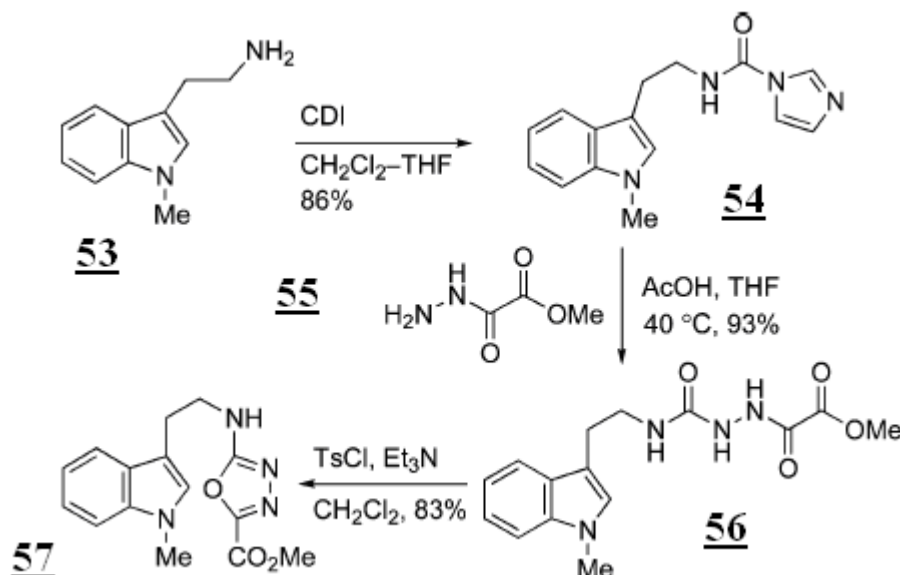
كما نحصل على المينوفين **1** بمثالة <sup>32</sup> للفينكاديفورمين **17** وذلك بالكلية بهيدريد الصوديوم وميثيل يوديد في DMF يعطي مردود عالي من المينوفين **1** مخطط (12) .



مخطط (12)

وأخيرا نذكر تأليف جديد من طرف Zhong Qing Yuan ومساعديه <sup>33</sup> و هو كالتالي :  
نبدأ أولا باصطناع **57** 2-amino-1,3,4-oxadiazole من **53** N-methyl tryptamine المعالج ب CDI معطيا **54** والذي يتحول الى المركب الوسطي oxadiazole **56** بمعالجته مع **55** methyloxalylhydrazide <sup>34</sup> في وجود AcOH ومنه تعلق **56** للوصول الى **57** في وجود Et<sub>3</sub>N و TsCl بمردود 83 % مخطط (13) .

## الفصل الأول



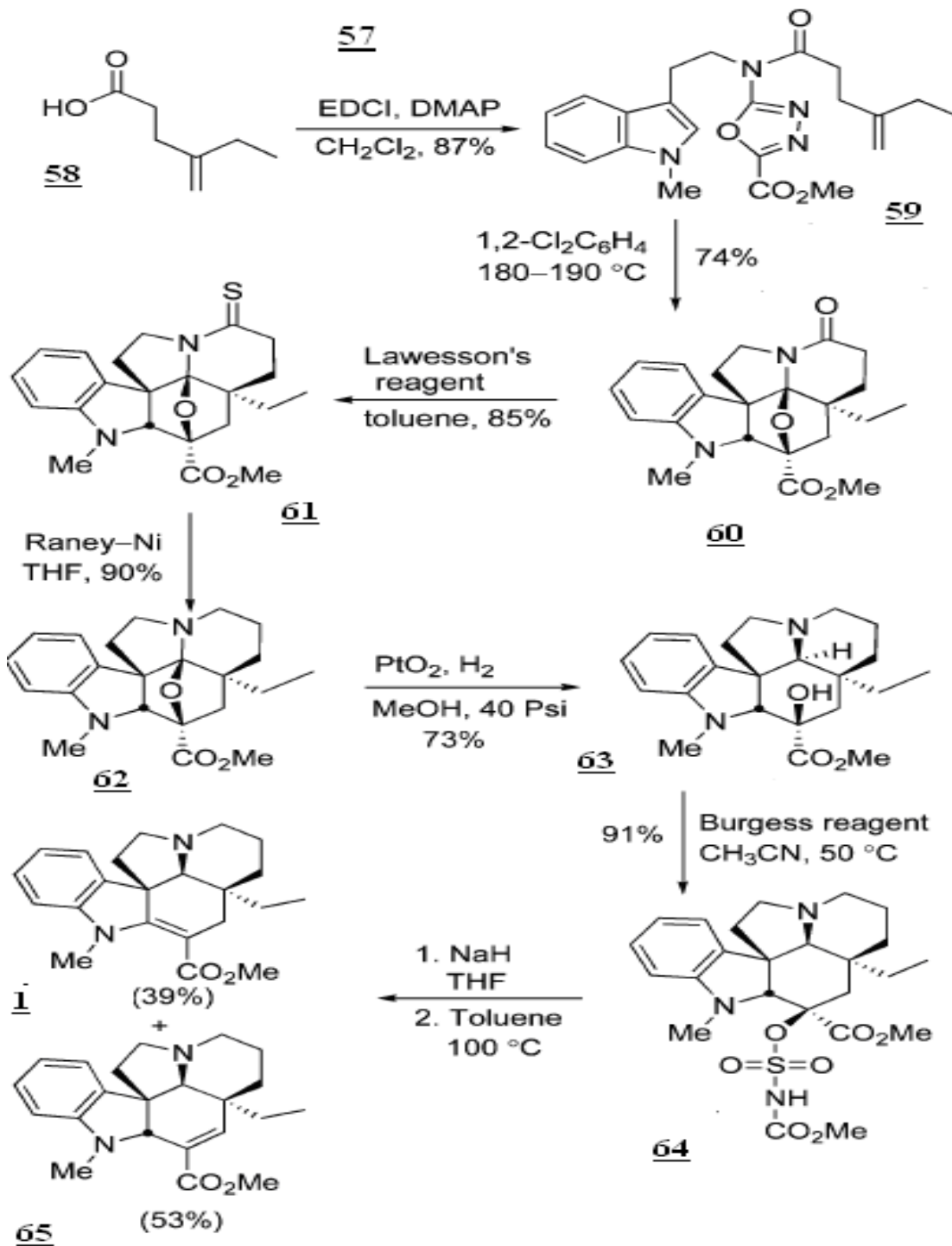
مخطط (13)

تأخذ **57** ونضيفه الى الحمض **58** 4-ethyl-4-pentenoique<sup>37-35</sup> في وجود EDCI و DMAP للوصول الى المركب **59**.

وبتسخينه عند  $180^\circ\text{C}$  في O-1,2dichlorobenzene لمدة 24 ساعة يعطينا المركب **60** وبمعالجته باستعمال Lawesson's reagent<sup>38</sup> يقودنا الى النيولاكتام **61** باستعمال 85 % كمردود وبنزع الفوسفور بنيكل Raney للوصول الى المركب **62** ب 90 % و بفتح جسر الأوكسيد بالمحفز الهيدروجيني  $\text{PtO}_2$ <sup>39</sup> فنحصل على 4-desacetoxy-6,7- dihydrovindorosine **63** بمردود 73 %<sup>41,40</sup>

ان معالجة **63** مع Burgess reagent<sup>43,42</sup> في  $\text{CH}_3\text{CN}$  يعطينا أولا **64** Sulfamate بمردود 91 % الذي يفصل ويسخن في الطوليان عند  $100^\circ\text{C}$  في وجود NaH ليعطينا المينوفين **1** وايزوميره **65** مخطط (14).

# الفصل الأول



مخطط (14)

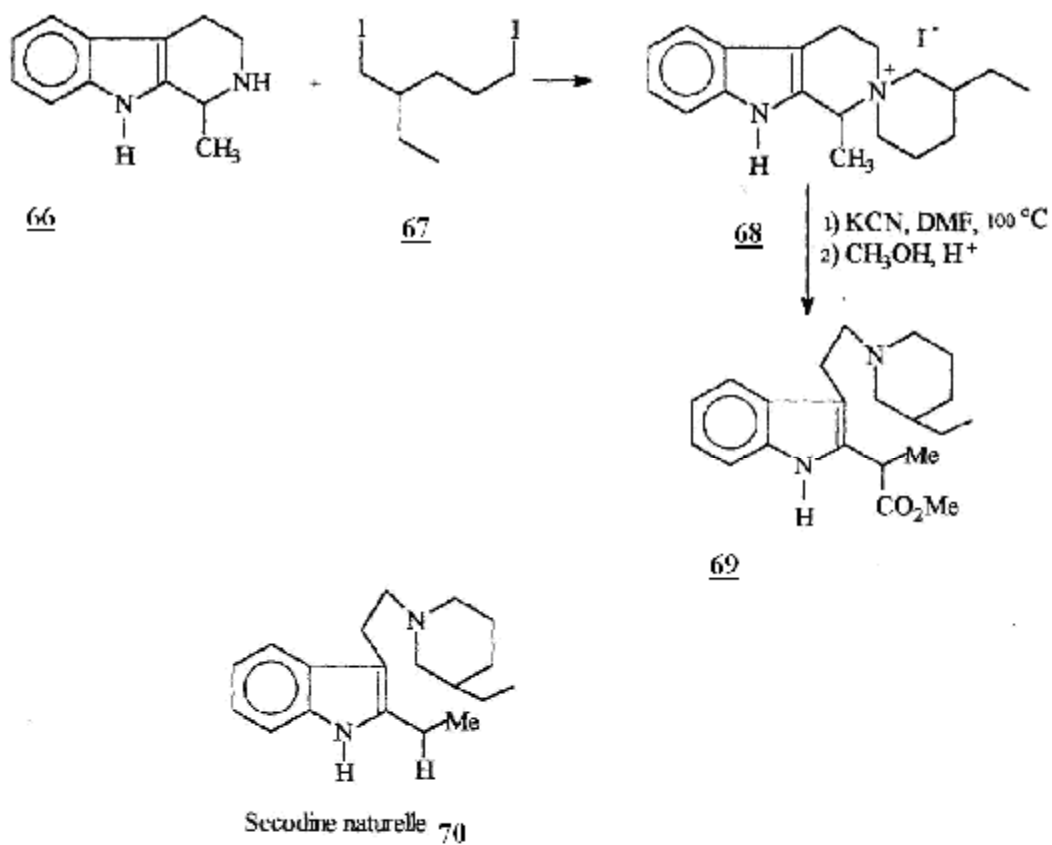


# الفصل الثاني الأعمال الخفية

## الفصل الثاني

### 1.2 . مقدمة :

الهدف من هذا البحث هو اصطناع مركب المينوفين<sup>1</sup> مرورا بالمركب الوسيطى **18** La Secundine و قد بينا انفا الدور المهم الذي يلعبه هذا الأخير في الاصطناع الحيوي للقلويدات من نوع أسبيدوسبارما ان أول اصطناع لمشتق السوكوندين<sup>18</sup> حقق من طرف **Brown**<sup>44</sup> ومساعديه في 1970 بتكاتف **66** مع ثنائي ايودو-5,1-ايثيل-2-بنتان **67** ينتج ملح سبيروأمونيوم **68** و بمعالجته ب KCN متبوع باماهة النتريل المحصل عليه و الأسترة ينتج المركب **69** الذي يحمل نفس هيكل تيتراهيدروسوكوندين الطبيعى **70** مخطط(15)



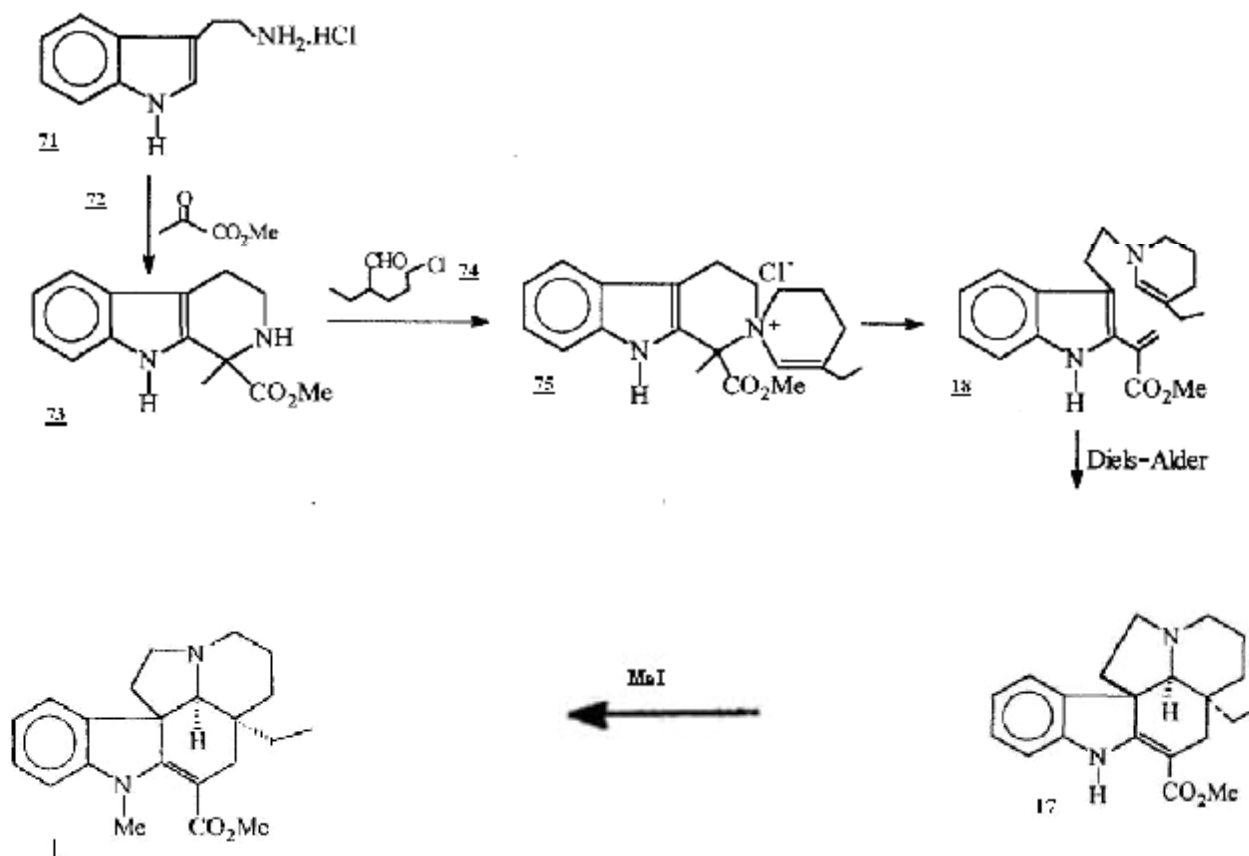
مخطط (15)

## الفصل الثاني

وقد حققت تآليفات متعددة بالاعتماد على مركب السوكوندين **18** مثل : vincadifformine , l'ervinceine, minovine , Na-methylervinceine ويمكن الوصول الى السوكوندين **18** انطلاقا من  $\beta$ -كربولين أو الأندول أزيبين في حالتنا من الأسهل تحضير  $\beta$ -كربونيل انطلاقا من كلوهيدرات التريبتامين **71** و بيريفات الميثيل **72** حيث تحتوي هذه الطريقة خطوات أقل من تلك الموجودة في طريق الأندول أزيبين .

$\beta$ -كربولين **73** يتفاعل مع كلورو ألدهيد **74** ليعطي بعد سلسلة التحولات الى قلويد الفينكاديفورمين و بمتثلة هذا الأخير نحصل على مركب المينوفين **1**.

ومخطط التفاعل الكلي هو كما موضح في المخطط (16)

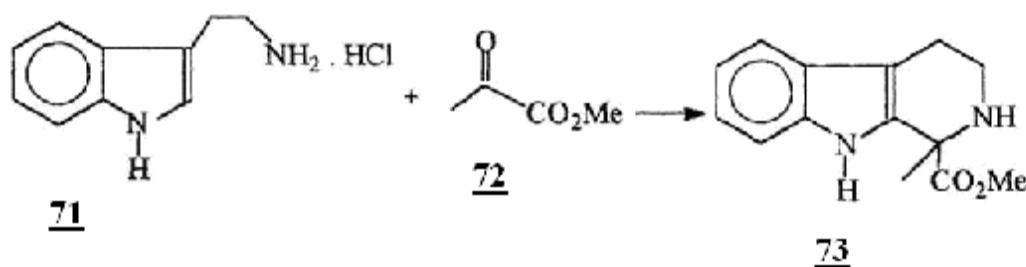


مخطط (16)

## الفصل الثاني

### 2.2 . اصطناع كاربوميوكسي-1-ميثيل-1.2.3.4-تيتراهيدرو- $\beta$ -كاربولين 73: ( methoxy-1-methyl-1.2.3.4-tetrahydro- $\beta$ -carboline )

إن تفاعل كلوريدات تريبتامين 71 مع بيريفات الميثيل 72 في وجود الميثانول و جو من الأزوت يؤدي بعد 22 ساعة من التسخين المرتد إلى المركب 73 .



المركب صلب و لونه أصفر بمرود 42.03 %

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

× طيف IR :

وجود عصابة امتصاص عند  $3400\text{ cm}^{-1}$  موافقة لمجموعة  $\text{N}_a\text{H}$  و عند  $1730\text{ cm}^{-1}$  موافقة لمجموعة الأستر  $\text{CO}_2\text{Me}$  .

وأیضا عند  $705.57, 896.5, 1500\text{ cm}^{-1}$  موافقة لكربنات  $\text{C}=\text{C}$ .benzene

× طيف  $^1\text{H}$  RMN :

وجود اشارة أحادية عند 8.3ppm خاصة ببروتون الأزوت  $\text{N}_a\text{H}$  .

وجود اشارة متعددة في المجال 7.6-7.1ppm خاصة ببروتونات الحلقة البنزيلية .

وجود اشارة أحادية عند 3.9ppm خاصة ببروتونات مجموعة الأستر .

وجود اشارة أحادية 2.4ppm خاصة ببروتون الأزوت  $\text{N}_b\text{H}$  .

وجود اشارة أحادية 1.8 ppm خاصة ببروتونات مجموعة الميثيل .

---

## الفصل الثاني

---

× طيف  $^{13}\text{C}$ -RMN :

وجود اشارة ما بين 110.364-135.999 ppm خاصة بكاربونات الحلقة العطرية .

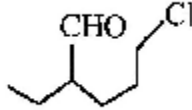
وجود اشارة عند 174.824 ppm خاصة بكاربون الأستر  $-\text{CO}_2\text{Me}$  .

وجود اشارة عند 27.212 ppm خاصة بكاربون الميثيل  $\text{CH}_3$  .

وجود اشارة عند 52.873 ppm خاصة بكاربون الميثيل  $\text{OCH}_3$  .

## الفصل الثاني

### 3.2 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال 74 : ( 5-chloro-2-ethyl pentanal )

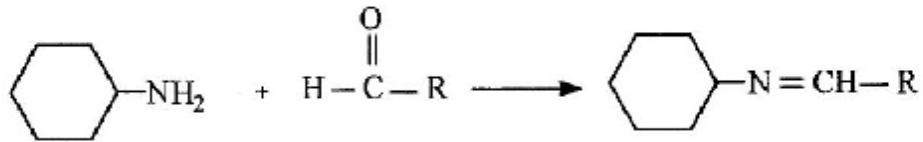


74

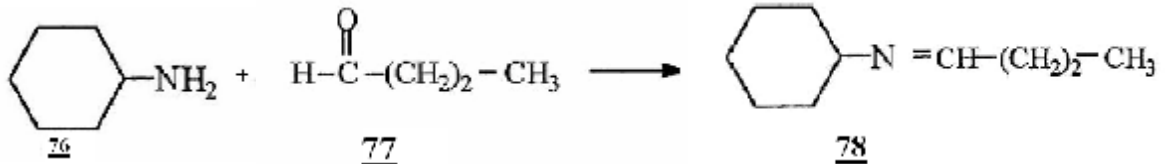
ان مركبات  $\beta$  كربولين و مشتقاته المستبدلة يمكن استخدامها كمركبات أساسية لاصطناع مركبات قلويدية أندولية من نوع أسيدوسبارما وهذا بالتفاعل مع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال 74 .  
وقد حضرنا المركب بألكلة لملاح الليثيوم للألدمين المشتق من البيترألدهيد و ذلك عبر الخطوات التالية:

### 1.3.2 . تحضير الألدمين 78 : ( Aldimine )

يمكن تحضير الألدمين باستعمال طريقة Thiollais<sup>45</sup> و هذا بتكاتف حلقي الهكسيل أمين 76 مع مركب ألدهيدي يختار بحسب الألدمين المنشود تحقيقه .



وقد استعملنا هنا بيوتالدهيد 77



## الفصل الثاني

المركب زيتي عديم اللون و المرذود 84.82 %

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

× طيف IR

وجود عصابة امتصاص عند  $1645\text{ cm}^{-1}$  موافقة لوظيفة اليمين  $\text{N}=\text{CH}$

وجود عصابة امتصاص عند  $1450, 2854, 2927\text{ cm}^{-1}$  موافقة لمجموعة  $(\text{CH}_2)$  حلقة السيكلوهكسان

× طيف  $\text{RMN-H}^1$

وجود اشارة ثلاثية عند  $7.7\text{ ppm}$  خاصة ببروتون  $\text{CH}=\text{N}$

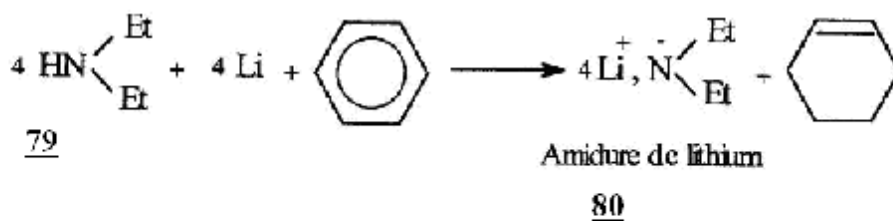
وجود اشارة متعددة ما بين  $1.2$  و  $3\text{ ppm}$  خاصة ببروتونات الحلقة وبروتونات المجموعة  $(\text{CH}_2)_2$ -

وجود اشارة ثلاثية عند  $0.96\text{ ppm}$  خاصة ببروتونات الميثيل:

### 2.3.2 . تحضير ليثيوم ثنائي ايثيل أميد 80:

( amidure de lithium )

حيث نفاعل ثنائي ايثيل أمين 79 مع الليثيوم بوجود HMPA المقطر الجاف وكذلك البنزن المقطر الجاف حسب المعادلة:



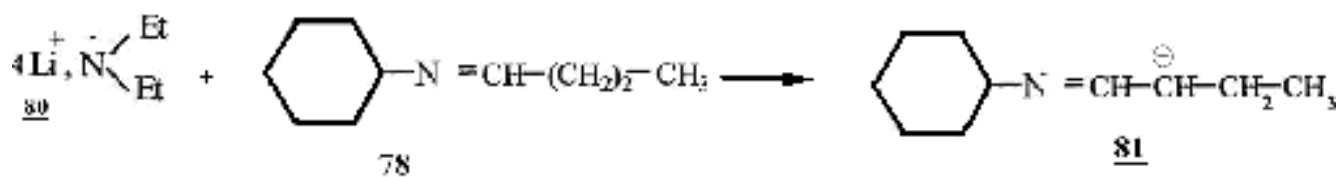
ينقى الناتج بكروماتوغرافيا العمود فنحصل على المركب 80 .

المركب زيتي بني اللون والمرذود 75.9 %

## الفصل الثاني

### 3.3.2 . تحضير ملح الليثيوم للأدمين **81**:

يحضر ملح الليثيوم للأدمين **81** بتبريد محلول الليثيوم تنائي ايثيل أميد **80** حتى الدرجة -60°م وهذا باستعمال الأزوت السائل و الايثانول ثم نضيف له قطرة قطرة الأدمين **78** مع المحافظة على درجة الحرارة أقل من -60°م طيلة فترة الإضافة حيث أن القاعدة القوية تقوم على نزع البروتونات من الموضع  $\alpha$  لمجموعة الأزوميتين للأدمين.



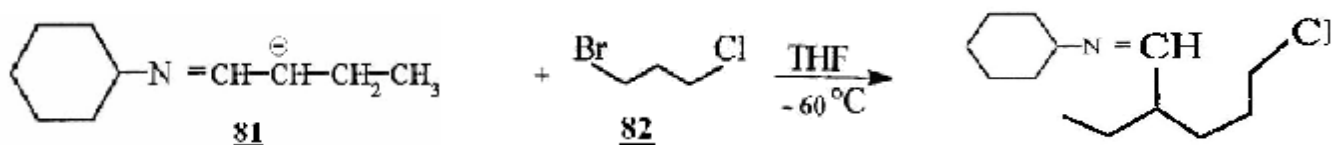
المركب زيتي بني اللون والمردود 50 %.



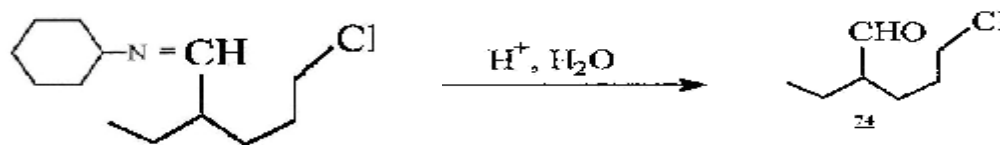
## الفصل الثاني

### 4.3.2 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال 74 :

يبرد محلول مكون من 1- برومو-3- كلورو بروبان 82 و THF المقطر الى -70°م ثم يضاف تدريجيا محلول ملح الليثيوم للأدمين 81 مع المحافظة على درجة الحرارة أقل من -60°م طيلة فترة الاضافة، بعدها نرفع الى درجة حرارة الغرفة و منه نقوم بألكلة الأدمين و نحقق التكاثف.



ان كلورو برومو ألكان 82 يحتوي نهايتين نشيبتين، لكن في حالتنا ينتج باضافته الى الأدمين أدهيد كلوري فقط لأنه في درجة الحرارة (-60°م) الألكيلات البرومية اكثر فاعلية من الألكيلات الكلورية لاماهاة الأدمين المؤكل نستعمل محلول حمض الكلور (3N) الذي ينتج 5- كلورو-2-ايثيل بنتانال 74



المركب زيتي أصفر اللون بمرودود 40 % .

## الفصل الثاني

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

× طيف IR :

وجود عصابة امتصاص عند  $1723\text{cm}^{-1}$  موافقة لوظيفة الألكايد.

وجود عصابة امتصاص عند  $650\text{cm}^{-1}$  موافقة لوظيفة C-Cl

× طيف  $^1\text{H}$ -RMN :

وجود بروتون مجموعة الألكايد ممثلة باشارة أحادية عند 9.5 ppm .

وجود اشارة متعددة عند 3.5 ppm خاصة ببروتونات (-CH<sub>2</sub>-Cl) .

وجود اشارة متعددة عند 2.3 ppm خاصة بالبروتون المرتبط بالكربون الغير متناظر .

وجود اشارة متعددة عند 1.8 ppm خاصة بالبروتونات -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C\* .

وجود اشارة متعددة عند 1.6 ppm خاصة بالبروتونات CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> .

وجود اشارة ثلاثية عند 0.9 ppm خاصة ببروتونات مجموعة الميثيل .

× طيف  $^{13}\text{C}$ -RMN :

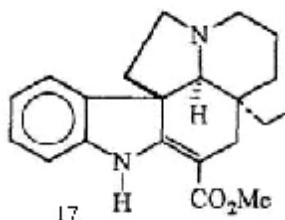
الاشارة الخاصة بكربون الألكايد كانت عند 194.222 ppm .

وجود اشارة عند 42.356 ppm خاصة بكربون الكلور CH<sub>2</sub>-Cl .

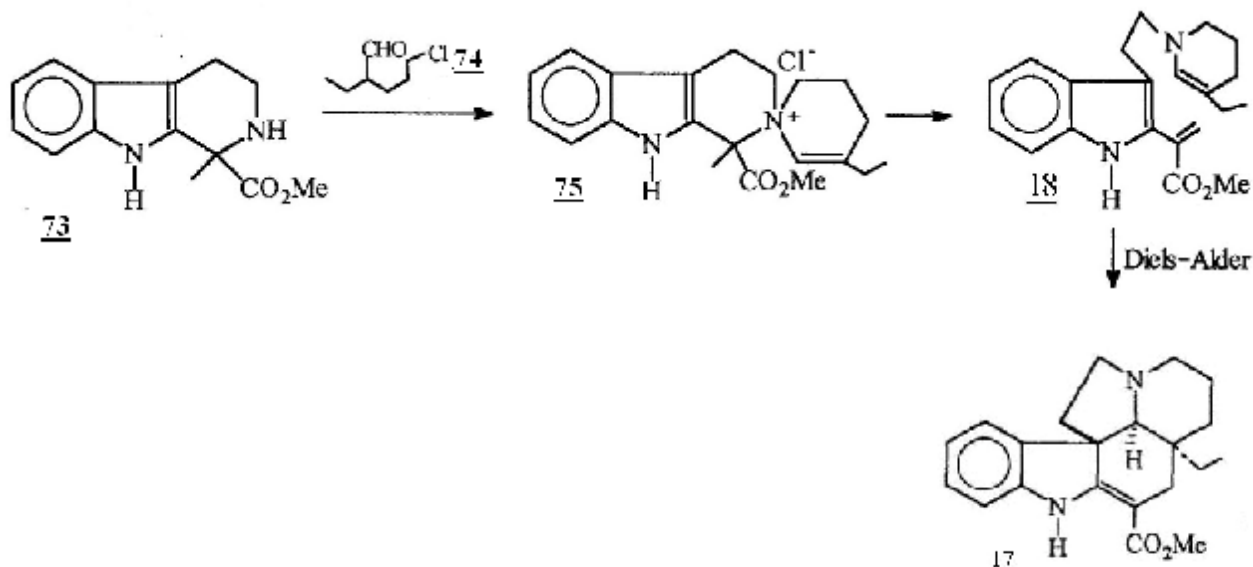
وجود اشارة عند 13.051 ppm خاصة بكربون الميثيل .

## الفصل الثاني

### 4.2 . اصطناع الفينكاديفورمين 17: ( vincadifformine )



يتكاثف  $\beta$ -Carboline 73 مع كلورو بروبان 74 في الطوليان بوجود حمض الباراطوليان سيلفونيك (TSOH) كمحفز و في جو من الأزوت لينتج بعد 100 ساعة من التسخين المرتد ملح سبيروأمونيوم ثم اضافة القاعدة DBU مع مواصلة التسخين المرتد مدة 22 ساعة.



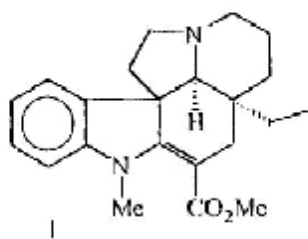
ينقى الناتج بكروماتوغرافيا العمود فنتحصل على المركب على شكل صلب بني اللون .  
بمردود 50.45 % . وقد تم استعمال طريقة التحليل الطيفي ( IR ) .

× طيف IR:

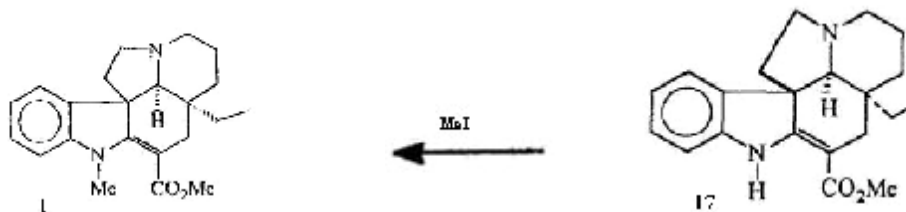
وجود عصابة امتصاص عند  $3380\text{cm}^{-1}$  تمثل مجموعة  $\text{N}_\text{a}\text{H}$  الأندولي و  $1730\text{cm}^{-1}$  تمثل مجموعة الأستر (CO<sub>2</sub>Me) .

## الفصل الثاني

### 5.2 . اصطناع المينوفين **1**: ( Minovine )



نحصل على مركب المينوفين **1** عن طريق مثالة الفينكاديفورمين **17** و هذا باضافة محلول مكون من الفينكاديفورمين و DMF الى خليط من الزيت المعدني NaH و DMF بعد 20 دقيقة من التحريك نضيف ميثيل اليوديد ثم اضافة الماء بعد 5 دقائق فينتج المينوفين بغسل المذيب و اضافة الايثر . المركب صلب أصفر اللون المرود 36.7 % .



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

× طيف IR:

وجود عصابة امتصاص عند  $1730\text{cm}^{-1}$  تمثل مجموعة الأستر (CO<sub>2</sub>Me) و غياب عصابة H الأندولي عند  $3380\text{cm}^{-1}$ .

× طيف  $^1\text{H RMN}$ :

ظهور اشارة أحادية عند 3.24 ppm خاصة ببروتونات مجموعة الميثيل N-CH<sub>3</sub>.  
ظهور اشارة متعددة في المجال 6.92-7.19 ppm خاصة ببروتونات الحلقة العطرية.  
ظهور اشارة أحادية عند 3.75 ppm خاصة ببروتونات (O-CH<sub>3</sub>).

## الفصل الثاني

### 6.2 . خاتمة :

هذا العمل سمح لنا بتحضير الفينكاديفورمين (**17**(Synthon) ، الذي يلعب دور كبير ليس

فقط من أجل تحضير قلويد المينوفين **1** بل كذلك لأنه يسمح لنا بتشكيل عدة مركبات

طبيعية أخرى و قد بينا أنفا في القسم النظري أن الفينكاديفورمين **17** حصل على اهتمام و

دراسة عدد كبير من الباحثين و كان هدف بحوثهم سواء اصطناعه و استعماله لانتاج

قلويدات ذات فعالية طبية و صيدلانية.

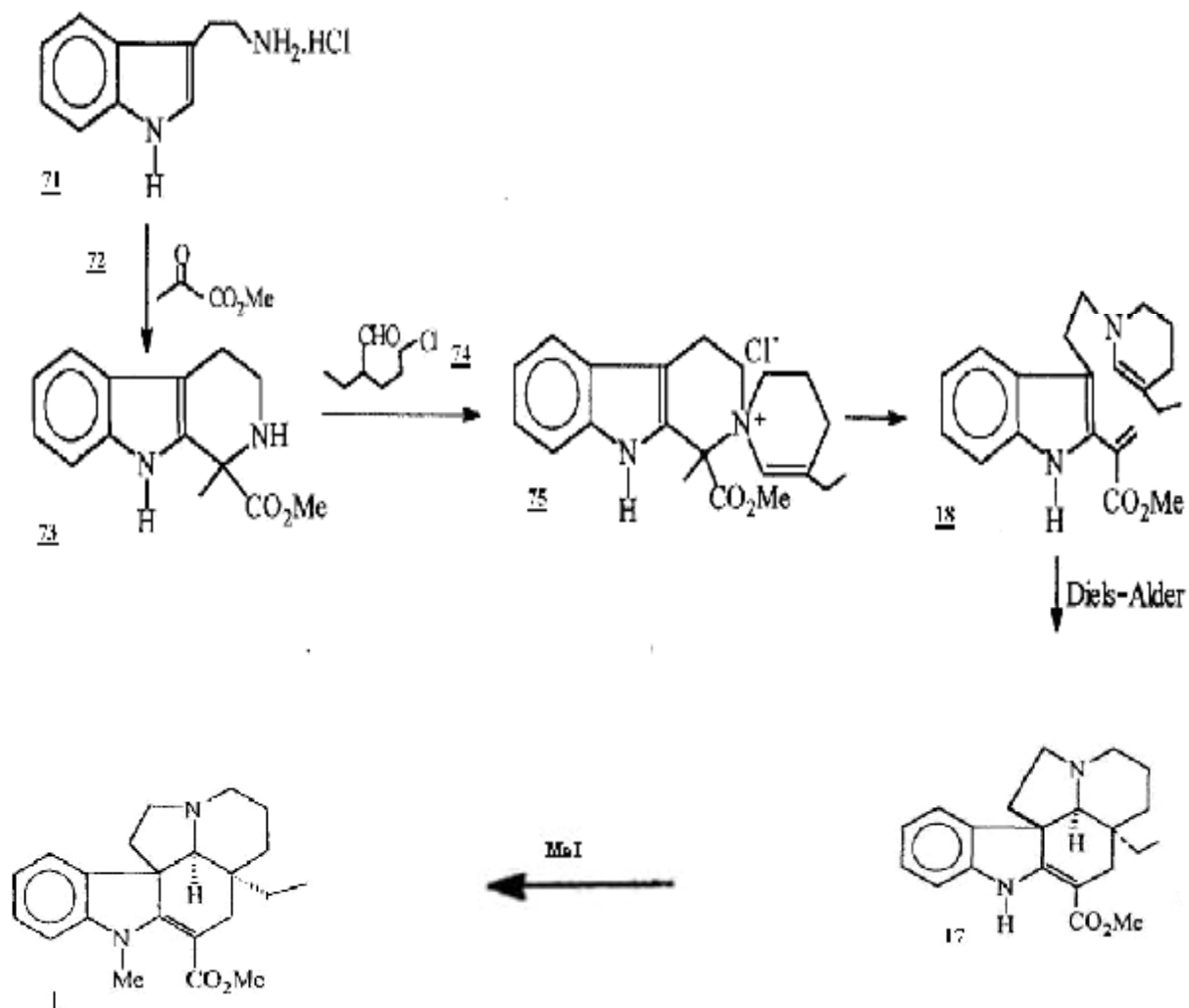
عملنا يتركز حول اصطناع قلويد المينوفين **1** بالمرور عبر عدة مراحل:

تكاثف التريبتامين **71** مع ميثيل البيريفات **72** ينتج  $\beta$  - كربولين **73** الذي يتفاعل مع

كلورو ألديهيد **74** ليعطي بعد سلسلة التحولات الى قلويد الفينكاديفورمين **17** و بمثابة هذا

الأخير نحصل على مركب المينوفين **1** و التفاعل الكلي ممثل بالمخطط (17)

## الفصل الثاني



المخطط (17)



## الفصل الثالث

### 1.3 مقدمة القسم التجريبي :

- أهم طرق التجفيف المستعملة:

1. يجفف الإيثر فوق  $\text{CaCl}_2$  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  $\text{P}_2\text{O}_5$
5. يقطر الميثانول فوق المغنزيوم و اليود ويحفظ فوق Tamis moleculaires

- قيست أطيف الأشعة تحت الحمراء IR بواسطة جهاز:

Infrared Spectrometer , Shimadzu FT-8201 PC

- قيست أطيف 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

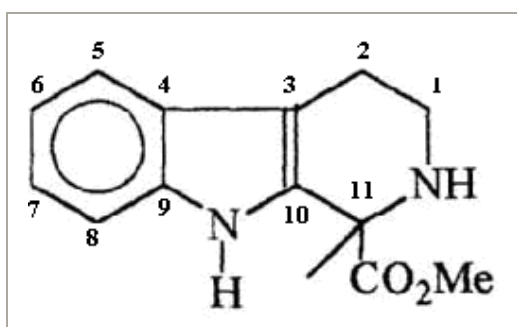
- مفتاح لمختصرات أطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون  $^1\text{H}$  :

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



## الفصل الثالث

### 2.3 . اصطناع كاربوميوكسي -1-ميتيل-1.2.3.4-تيتراهيدرو-β-كاربولين 73 :



× المواد الاولية:

كلوريدات تريبتامين ( 8 غ , 40مل )

ميتيل البيريفات (4 مل , 44 ميلي مول)

الميتانول المقطر (160مل)

× طريقة العمل:

في دورق سعته 250مل مزود بمكثف نضع 8غ من كلوريدات تريبتامين و 4مل من ميتيل البيريفات و 160مل ميتانول مقطر. يسخن الخليط تسخيناً مرتداً في جو من الازوت لمدة 23ساعة. ثم نبخر المحل ونذيب المركب الناتج في الماء الساخن ثم يرشح. نضيف بعدها 6مل من هيدروكسيد الأمونيوم الى المحلول.

وبعد تركه لمدة يوم في الثلاجة يعاد بلورة الناتج الصلب في (ايتانول,ماء)(3,5)

× النتائج:

المركب الناتج مركب صلب أصفر اللون

الوزن 4.17 غ

المرود 42.03 %

---

## الفصل الثالث

---

× الطرق التحليلية :

IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1730(-CO<sub>2</sub>Me) , 3400(N<sub>a</sub>H),

705.57,896.5,1500(C=C.benzene)

RMN<sup>1</sup>H (δ ppm) : 1.8(3H,s, CH<sub>3</sub>), 2.4(1H, s,N<sub>b</sub>H), 2.8(2H,m,-CH<sub>2</sub>-),

3.3(2H,m,-CH<sub>2</sub>-),3.9(3H,s,CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

7.1-7.6 (4H,m,H aromatique), 8.3(1H,s,NHa)

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> , δppm) : 22.252(C-2) , 27.212(C<sub>H</sub>3), 40.992(C-1),

52.873(O<sub>C</sub>H<sub>3</sub>), 58.912(C-11),110.364(C-3),

110.991(C-8), 118.556(C-5),119.505(C-7),

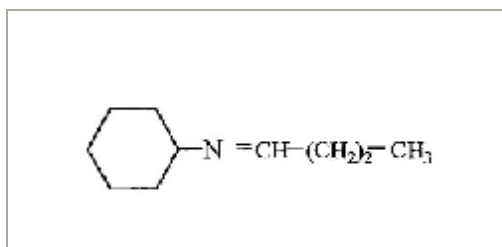
122.231(C-6),126.817(C-4),132.953(C-10),

135.999(C-9) ,174.824(-C<sub>O</sub>2Me)

## الفصل الثالث

3.3 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال 74 :

1. 3. 3 تحضير الأدمين 78 :



× المواد الأولية:

سيكلوهيكسيل أمين (49.59 غ , 0.5 ميلي مول)

بيوتالدهيد (36 غ, 0.5 مول)

× طريقة العمل:

داخل دورق سعته 500مل مزود بمقياس لدرجة الحرارة و محرك مغناطيسي نبرد 49.59 غ من سيكلوهيكسيل أمين الى الدرجة - 5 درجة .ثم نضيف تدريجيا 36.05 غ من البيوتالدهيد.مع المحافظة على درجة الحرارة أقل من 5 درجة.نستمر في عملية التحريك لمدة 30 دقيقة .ثم نترك الخليط يأخذ درجة حرارة الغرفة.الماء الناتج عن هذا التفاعل يمكن نزعها بواسطة عملية الفصل ثم نضيف الى المحلول 16 غ من كاربونات البوتاسيوم و 16 غ من هيدروكسيد البوتاسيوم ونتركه لمدة 24 ساعة .في الأخير نقوم بعملية الترشيح ثم التقطير .

× النتائج:

المركب زيتي عديم اللون

الوزن 42.06 غ

المردود 84.82 %

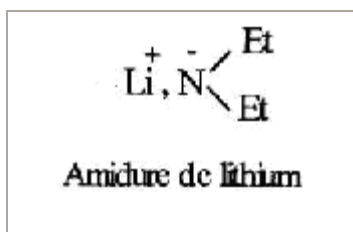
× الطرق التحليلية:

IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1645( N=CH ), 1450,2854,2927(CH<sub>2</sub> de cyclohexane)

RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm) : 0.96(3H,t,CH<sub>3</sub>),7.7(H,t,CH=)

## الفصل الثالث

### 2.3.3 . تحضير ليثيوم ثنائي ايثيل أميد 80 :



× المواد الاولية:

ثنائي ايثيل أمين (7.31 غ، 0.1 مول)

HMPA مقطر (17.92 غ، 0.1 مول)

البنزن المقطر (20 مل)

الليثيوم (0.69 غ، 0.1 دغ)

× طريقة العمل:

داخل دورق سعته 250 مل مزود بمحرك مغناطيسي نضع 7.31 غ من ثنائي ايثيل أمين 17.92 غ من HMPA مقطر. 20 مل بنزن مقطرو 0.69 غ من الليثيوم.

يترك الخليط تحت التحريك المغناطيسي حتى الذوبان الكلي لليثيوم في درجة تتراوح ما بين 20-25 °م

× النتائج:

المركب زيتي ذو لون بني

الوزن 5.5 غ

المردود 75.9 %

## الفصل الثالث

### 3.3.3. تحضير ملح الليثيوم للأدمين 81 :

(Sel lithié de l'aldimine)

× المواد الأولية:

محلول ثنائي ايثيل أميد

THF مقطرو جاف 30مل

الأدمين 30.6غ

× طريقة العمل:

في دورق سعته 100مل مزود بمحرك مغناطيسي و مقياس لدرجة الحرارة يبرد محلول ليثيوم ثنائي ايثيل أميد مع 30مل من (THF) مقطر و جاف حتى الدرجة -60°م و هذا باستعمال الازوت السائل و الايتانول .بعدها بواسطة قمع بروم نضيف 30.6غ من الأدمين تدريجيا و هذا للمحافظة على درجة الحرارة ما بين -60 و -65°م طيلة فترة الاضافة.

يترك الخليط مدة 30دقيقة تحت التحريك الميغناطيسي ثم ترفع درجة حرارة الخليط الى -10°م لمدة ساعتين. ثم يحفظ هذا الخليط في الثلاجة

× النتائج:

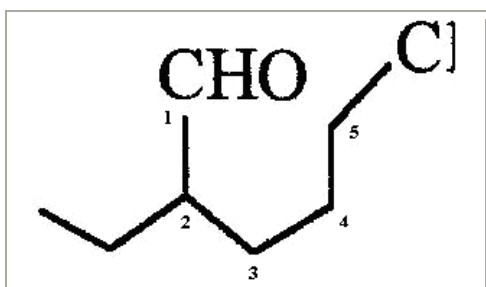
المركب زيتي بني اللون

الوزن 15.33غ

المردود 50%

## الفصل الثالث

### 4.3 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال 74 :



× المواد الاولية:

1-برومو-3-كلوروبروبان (31.48غ)

مقطر وجاف (400 مل) THF

ملح الليثيوم للالدمين

× طريقة العمل:

في دورق سعته 1000مل مزود بمقياس لدرجة الحرارة. ومحرك مغناطيسي نقوم بتبريد محلول متكون من 31.48غ من 1-برومو-3-كلوروبروبان و 400مل من (THF) مقطر و جاف الى الدرجة -70 ° م وهذا باستعمال الأزوت السائل و الايثانول .نضيف بعد ذلك و بواسطة قمع بروم محلول ملح الليثيوم للالدمين تدريجيا للمحافظة على درجة الحرارة ما بين (-60 و -65 ° م) .

عند الانتهاء من الاضافة ترفع درجة حرارة الخليط الى (-10 ° م) لمدة ساعتين ثم نتركه يأخذ درجة حرارة الغرفة مع التحريك الميغناطيسي ليلة كاملة. نبرد بعدها الخليط الى الدرجة (-20 ° م) و نضيف له 375مل من (HCl)(3N) للحصول على وسط حامضي ثم يترك الخليط يأخذ درجة حرارة الغرفة لمدة 5 ساعات تحت التحريك المغناطيسي .

الطبقة العضوية تستخلص بواسطة الايثر (3×150مل) و تغسل ب 150مل من (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (2N) تجفف باستعمال (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ثم نرشح وبيخر المذيب .

---

## الفصل الثالث

---

× النتائج:

المركب الناتج زيتي برتقالي اللون

الوزن 25.36 غ

المردود 80.5 %

× الطرق التحليلية:

IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 650(C-Cl), 1723(CHO)

RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm) : 0.9(3H,t,-CH<sub>3</sub>), 1.6(2H,m,-CH<sub>2</sub>-), 1.8(4H,m,CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

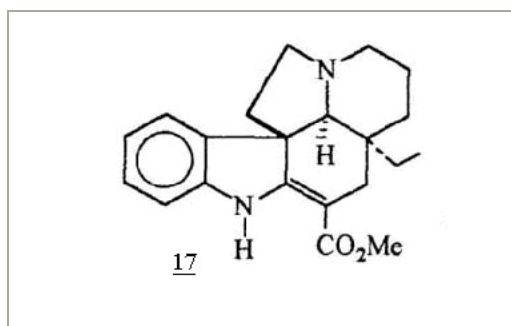
2.3(1H,m,C\*), 3.5(2H,m,CH<sub>2</sub>-Cl), 9.5(1H,s,CHO)

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ppm) : 13.051(CH<sub>3</sub>), 21.760(CH<sub>2</sub>), 25.367(C-3), 30.364(C-4),

42.356(C-5), 45.403(C-2), 194.222(CHO)

## الفصل الثالث

### 5.3 . اصطناع الفيكاديفورمين 17 :



× المواد الأولية:

β-كاربونيل (1.66 غ, 20.4 ميلي مول)

TSOH (6مغ)

5-كلورو-2-ايتيل بنتانال (1.22مل, 24.9 ميلي مول)

الطوليان (140مل)

DBU ( 2.11 مل , 49.9 ميلي مول)

× طريقة العمل:

في دورق سعته 250 مل مزود بمكثفة و Dean Stark نضع خليط من (1.66 غ) β -كاربولين و (6مغ) TsOH و كلوروالدهيد (1.22مل) في الطوليان (140مل) يسخن تسخيناً مرتداً في جو من الازوت مدة 100 ساعة.

بعدها نضيف DBU (2.11 مل) الى الخليط و نستمر في التسخين مدة 22 ساعة نترك الخليط يأخذ درجة حرارة الغرفة ثم ييخر المذيب.

و لتنقية المركب قمنا باستعمال كروماتوغرافيا العمود Silica gel والمحل كان CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ether

70/30



---

## الفصل الثالث

---

× النتائج:

المركب المحصل عليه صلب بني اللون

الوزن 1.11 غ

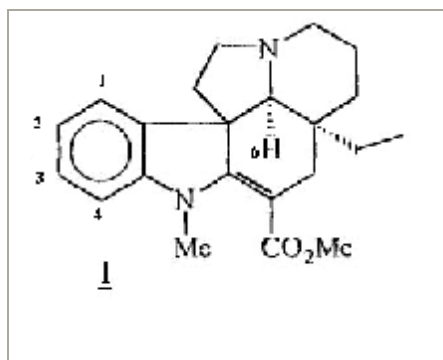
المردود 50.45

× طرق التحليل:

IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1730(CO<sub>2</sub>Me), 3380(N<sub>a</sub>H)

## الفصل الثالث

### 6.3 . اصطناع المينوفين 1:



× المواد الأولية:

الفينكاديفورمين (68مغ. 0.10ميلي مول)

DMF(4مل)

NaH معدني (20مغ, 0.2ميلي مول)

ميثيل ايوديد (20 ميكرو لتر)

الماء المقطر(10مل)

الايثر

× طريقة العمل:

داخل دورق سعته 100مل مزود بمحرك مغناطيسي نذيب (68مغ) من الفينكاديفورمين في (2مل) DMF تحت درجة 20 °م ونظيف الخليط الى (20مغ) (NaH) المذاب في (2مل) من DMF بعد 20دقيقة نضيف الى الخليط (20ميكرو لتر) من الميثيل ايوديد و بعد مرور 10دقائق نضيف الماء المقطر .

---

## الفصل الثالث

---

× النتائج:

المركب صلب أصفر اللون

الوزن 25مغ

المردود 36.7 %

× طرق التحليل:

IR (KBr) :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1730(CO<sub>2</sub>Me)

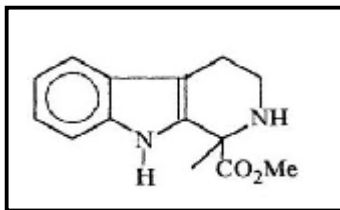
RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm) : 0.65(3H, t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.24(3H, s, N-CH<sub>3</sub>),

7.19-7.22(2H, m, H-1, H-3), 6.81(1H, d, H-4), 6.92(1H, t, H-2),

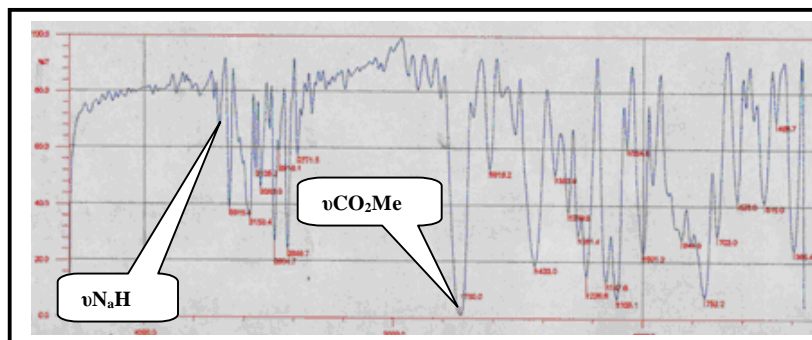
3.75(3H, s, OCH<sub>3</sub>),

2.5(H, s, H-6), 0.6-0.89(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),

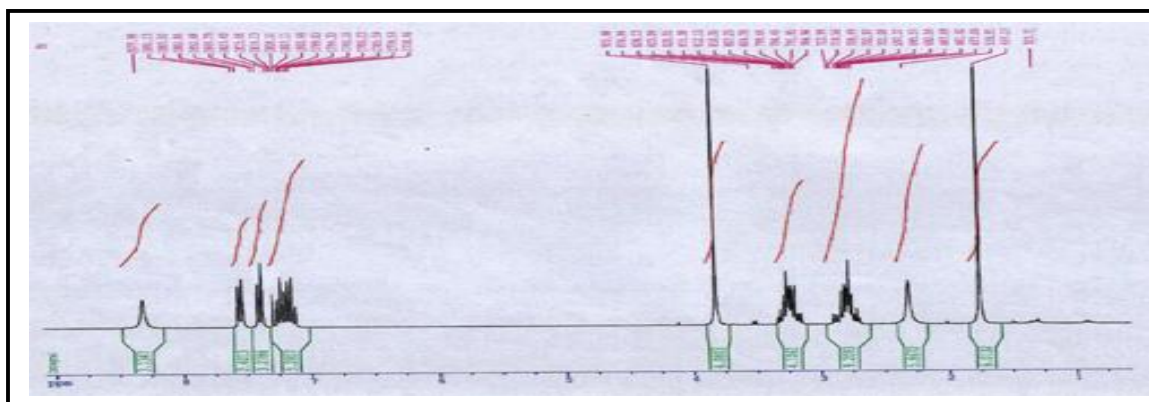




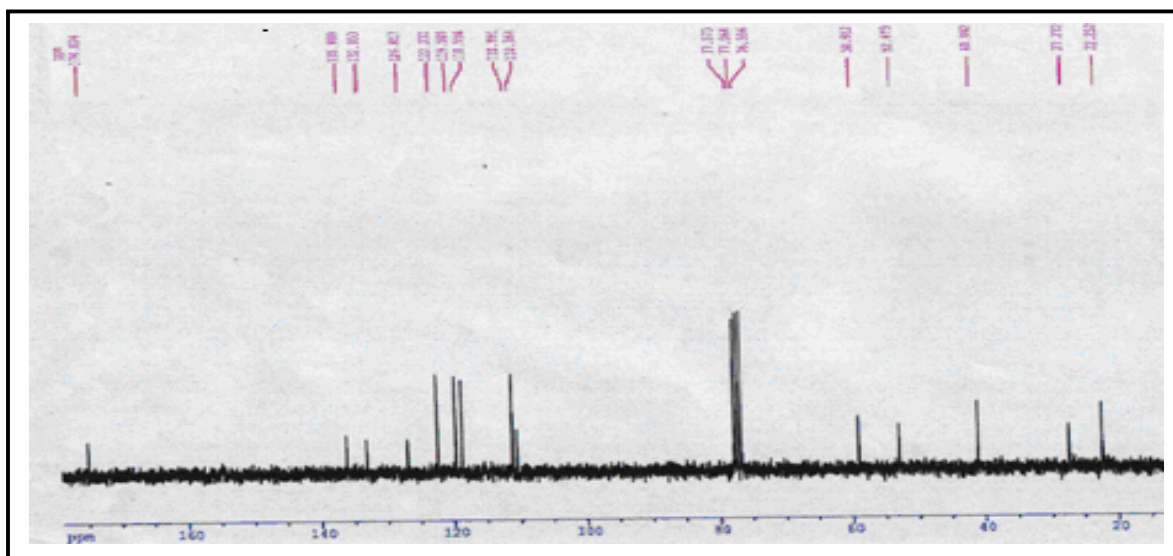
المركب 73



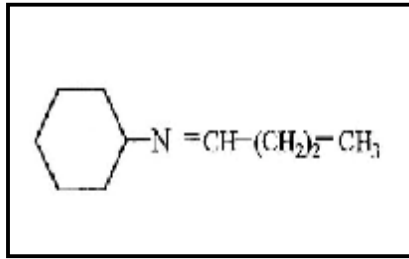
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 73



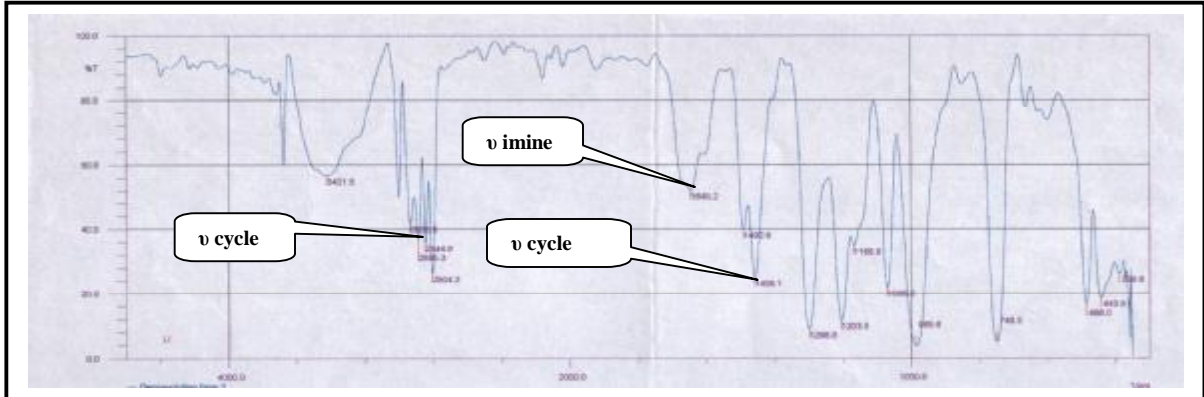
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 73



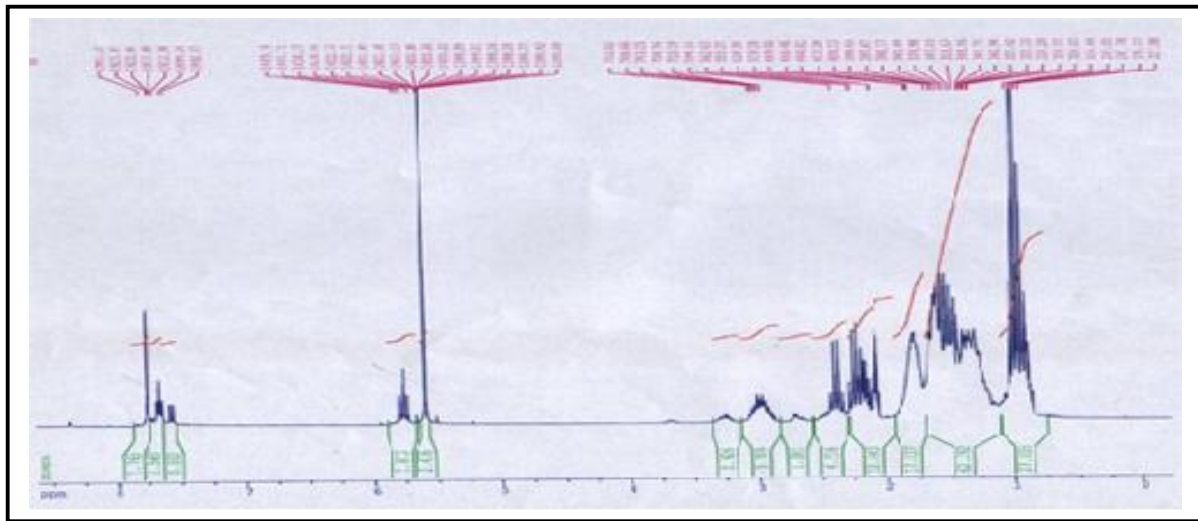
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركب 73



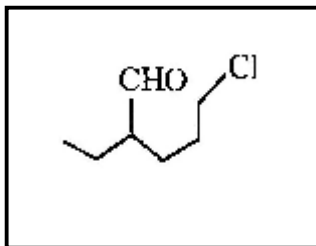
المركب 78



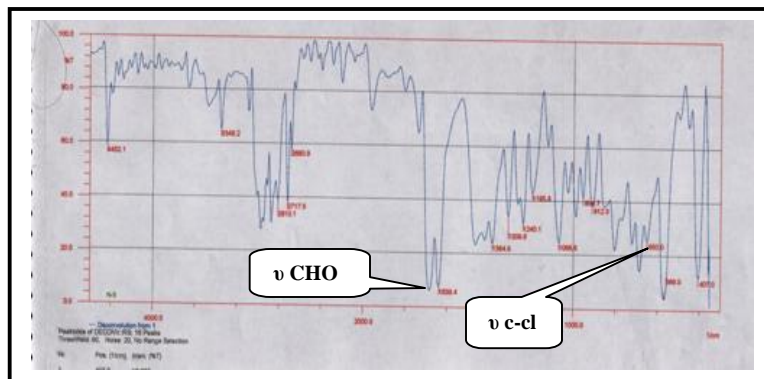
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 78



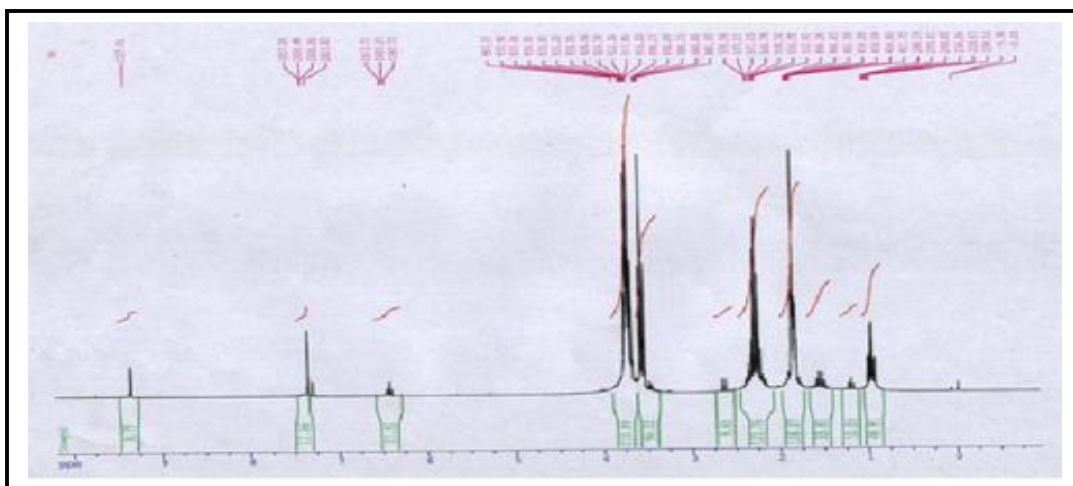
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 78



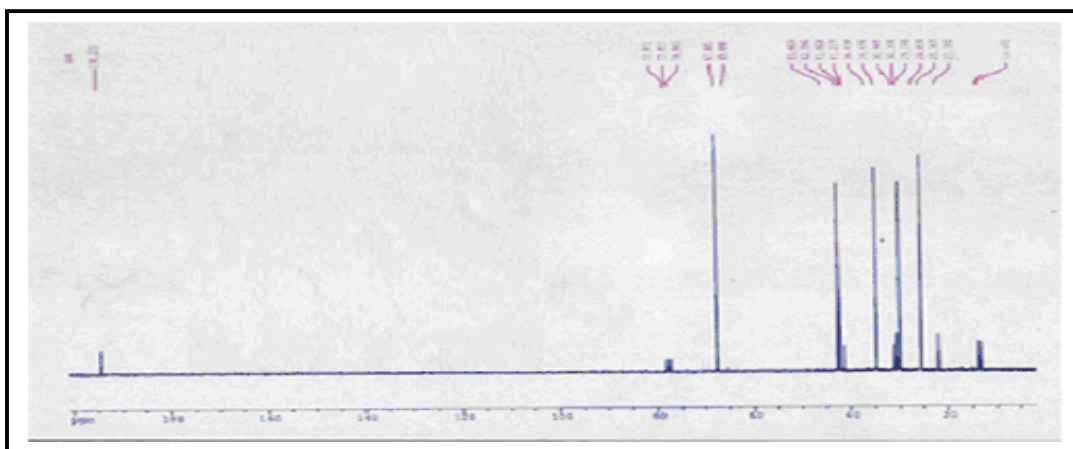
المركب 74



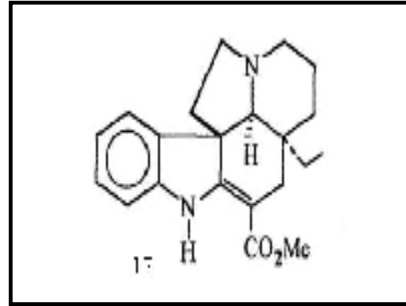
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 74



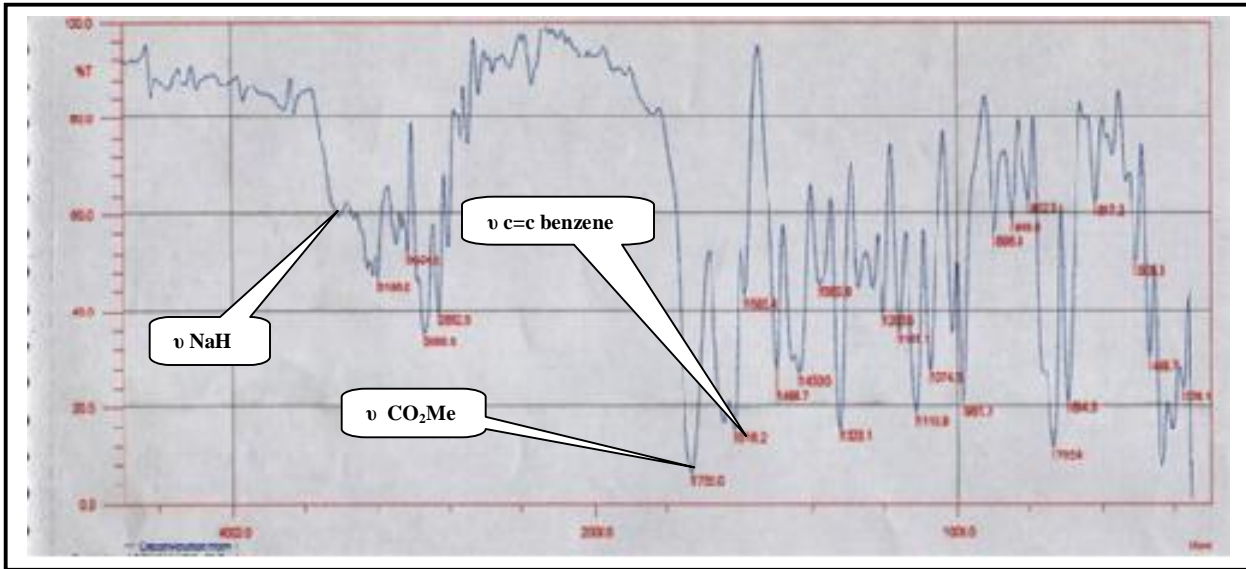
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 74



طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركب 74

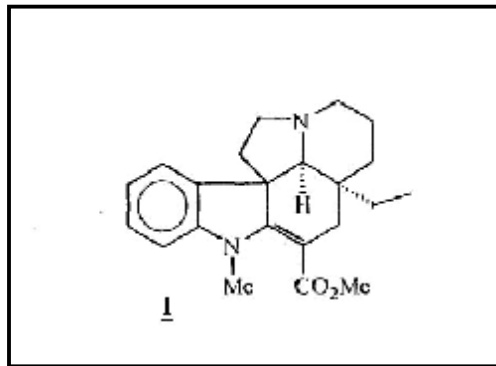


المركب 17

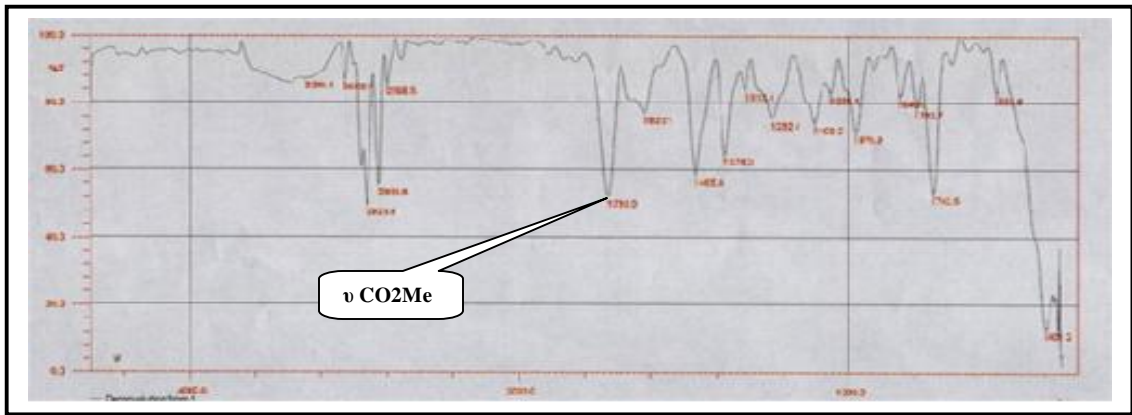


طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 17

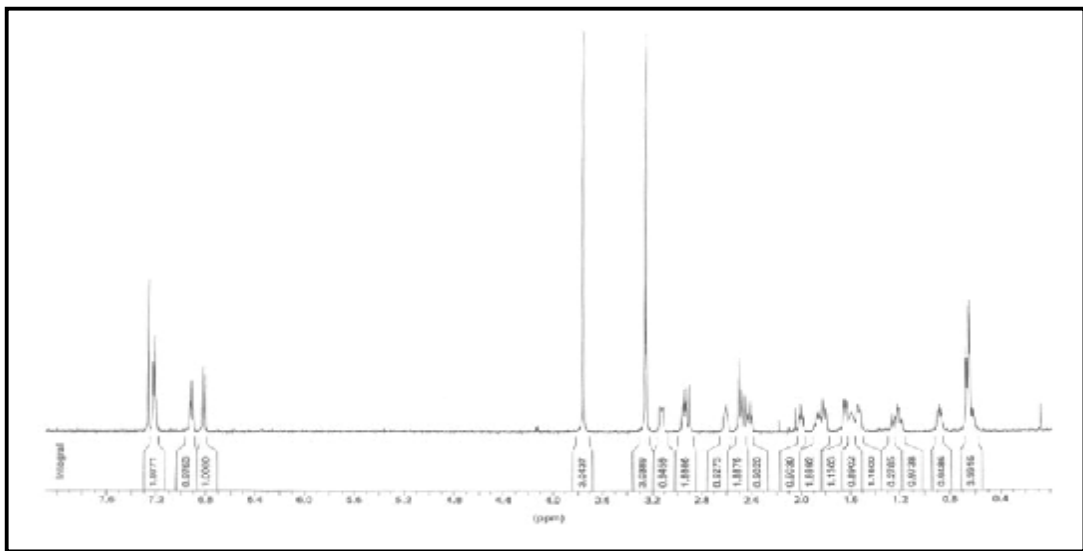




**المركب 1**



**طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 1**



**طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 1**

# معجم المختصرات

## Liste des abréviations

BOC : Ter-butyloxycarboxyl

C.C.M : Chromatographie sur couche mince

CDI : Carbonyldiimidazole

CSA : camphorsulfonique acide

DBU : 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec -7-ene

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : Diméthylformamide

EDCI : (1-[3-(diméthylamino)propyl]-3- ethylcarbodiimide hydrochloride)

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

IR : Infra rouge

MsCl : Methyl silyl chloride

LDA : Lithium diethylamide

RMN : Résonance magnétique nucléaire

THF : Tetrahydrofurane

TsCl : chlorure de tosyl

TsOH : p-Toluene sulphonique

TFA : Trifluoroacétique acide

# المراجع

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rondaux, J ., Dupont , M ., Eyraud , H ., Rondeaux , C ., and Aourousseau.,  
J. Pharmacol., **1972** , 3 , 289 .
2. Tesseris , J ., Roggen , G ., Caracalos , A ., and Triandofilon , D ., Europ.  
Neurol ., **1975** , 13 , 195.
3. Gauzinger , D . and Hesse , H ., LLoydia, **1976** , 39 , 326 .
4. V . E .Tyler ., Médicinal plant Research ; **1985** , 1988 .
5. Ericsson , H ., Sherris , M ., J . C .`Antimicrobial susceptibility testing´ ,  
Report of an international collaborative study´. Acta Pathol. Microbiol. Scand.,  
Sect . B . **1971**.
6. الدكتور حسن بن محمد الحازمي.المنتجات الطبيعية.جامعة الملك سعود.الطبعة  
الأولى.1990.ص66
7. Paul M . Dewick , ‘Medicinal Natural Products’: a biosynthetic approach 2<sup>nd</sup>  
ed ., John Wiley and Sons , Ltd ., **2002**, p . 346.
8. Kuehne , M . E ., Podhorez, D. E., J. Org. Chem. **1985**, 50, 924.
9. Kuehne, M. E., Wang, T., Seaton, P. J., J. Org. Chem ., **1996** , 61, 6001.

10. Kalaus, G ., Greiner, I ., Kajtir-Peredy, M., Brlik , J., Szabo, L ., Szantay, J. Org. Chem., **1993**, 58, 1434 and references cited there in .
11. J . E . Saxton , in` indole – The monoterpenoid Indole Alkaloid ´Ed . Wiley-interscience , New york , **1983** .
12. J . E .Saxton ,in Natural Product reports` ,**1984**,1,21,**1989**,6,433,**1990**,7,191
13. J .E .Saxton ,Cordell ,G .A ,`Dictionary of alkaloids´ Ed .I .W. Southon and J. BacKingham .London chapman and Hall , **1989** .
14. Kuehne , M . E ., Roland , D . M . and R . Hafter, R ., J. Org. Chem ., **1979**, 43 , 3705.
15. Kuehne, M . E ., Matsko , T . H ., Bohnert , J. C ., and Curtis Kirkemo , **1978** . J. Org. Chem ., **1979**, 44 , 1063 .
16. Kuehne , M . E ., Roland , D .M ., and Hafner , R ., J.org . Chem. **1978** , 43 , 3705-3710.
17. Kuehne, M. E., and Seaton, P.J., J. Org. Chem., **1985**, 50, 4790.
18. Kehne , M . E ., and Hafner , R ., J . Org . Chem ., **1978** , 43 , 3702.
19. Kuehne , M . E ., Matsko , T . H ., Bohnert , J. C ., and Kirkemo , C . L ., J . Org . Chem ., **1979** , 44 , 1063 .
20. Laronze, J. Y., Laronze-Fontaine J., Lévy, and Le Men, J., Tetrahedron lett ., **1974** , 491.

21. Mokry, J., Dubravkova , L ., Sefcovic , P., *Experientia* , **1962**, 18 , 564- 565.
22. Mokry , J ., Kompis , I ., Dubravkova , L ., Sefcovic , P., *Experientia*, **1963**,  
19, 311.
23. Zachystalova , D ., Strouf , O ., Trojanek , J. *Chem . Ind .* ,
24. balattar
25. Ziegler , F. E ., Kloek , J . A ., Zoretic , P . A . *J . Am . Chem . Soc .* **1969**, 91  
,2342 .
26. Fukuyama , T., Jow , C.-K ., C Cheung , M , *Tetrahedron Lett .* **1995** , 36,  
6373 .
27. Fukuyama , T ., Cheung , M ., Jow , C.-K ., Hidai , Y ., Kan , T. *Tetrahedron  
Tetrahedron Lett .* **1997**, 38, 5831 .
28. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1 .
29. Hughes , D. L . *Org . React.* **1992** , 42 , 335 .
30. J. P. Brennan and J. E . Saxton , *Tetrahedron***1986** , 42, 6719 .
31. Ziegler F. E ., and Spitzner, E . B ., *J. Am . Chem . Soc .* ,  
1970 , 92 ., 3492 ., *Ibid* **1973**, 95, 7146 .
32. M . E . Kuehne, J. A . Huebner, and T. H . Matsko, *J . Org . Chem .* , **1979** ,  
44 , 2477.
33. Zhong Qing Yuan , Hayato Ishikawa , and Dale L . Boger, *Org . Lett* ,  
**2005**,7, No .4,741-744 .

34. Christl , M ., Lanzendoerfer, U ., Groetsch , M. M ., Ditterich, E., Hegmann ,  
J. Chem . Ber . **1990**, 123, 2031-2037.
35. Yokoshima , S ., Ueda , T., Kobayashi , S ., Sato, A ., Kuboyama, T .,  
Tokuyama, H ., Fukuyama, T. J. Am . Chem . Soc . **2002**, 124, 2137-2139 .
36. Reinheckel , H ., Sonnek , G ., Gensike , R . J. Prakt . Chem . **1975**, 317, 273-  
283 .
37. McCaffery , E . L ., Shalaby, S . W . J. Organomet . Chem . **1967**, 8, 17- 27.
38. Yde , B ., Yousif , N. M ., Pedersen, U ., Thomsen , I ., Lawesson, S. O.
39. Padwa , A ., Price, A . T. J. Org . Chem . **1998**, 63, 556-565.
40. Enantiomerically pure **12** has been reported: Calabi , L ., Danieli, B ., Lesma ,  
G ., Palmisano, G. J. Chem . Soc ., Perkin Trans . I **1982** , 1371-1379
41. Hugel , G ., Levy, J. Tetrahedron **1984**, 40, 1067-1073.
42. Burgess, E . M ., Penton , H . R ., Jr ., Taylor, E . A . J. Org . Chem . **1973**,  
38, 26-31 .
43. Lamberth , C. J. Prakt . Chem . **2000** , 342, 518-522 .
44. Brown , R . T., Smith , G . F., Stapleford , K . S . J ., and Taylor , D. A ., J.  
Chem . Soc . Chem.Comm ., **1970**, 190.
45. R .Tiollais , Bull . Soc .Chem . Fr ., **1947** ,708 .

# RESUME

Ce travail a comme thème la synthèse totale de l'alcaloïde minovine 1, un alcaloïde en série aspidosperma. Cet alcaloïde a été isolé de vinca minor. Cette plante présente des propriétés pharmacologiques très intéressantes. Une nouvelle voie de synthèse rapide et convergente du dérivé pentacyclique est décrite en condensation de la tryptamine 71 sur le pyruvate de méthyle 72. Le dérivé tétrahydro  $\beta$ -carboline 73 formé réagit avec un chloroaldéhyde 74 adéquat pour donner après une série de transformations l'alcaloïde ( $\pm$ ) vincadifformine 17.

La N-méthylation de la vincadifformine en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide et de l'iodure de méthyle donnerait l'alcaloïde minovine 1.

**Mots-cles :** *Alcaloïdes, Aspidosperma, Apocynacée, MINOVINE*



# Abstract

The purpose of this work is the total synthesis of minovine 1 alkaloid , an aspidosperma alkaloid.

This alkaloid was isolated from vinca minor .This plant has a valuable therapeutic effect.

A novel, fast and convergent synthesis of the pentacyclic minovine 1 is described from the condensation of tryptamine hydrochloride 71 with the methyl pyruvate 72 The tetrahydro  $\beta$ -carboline 73 formed reacts with an appropriate chloroaldehyde 74 to form after a series of transformations the alkaloid ( $\pm$ ) vincadiformine 17 N-metylation of the latter with sodium hydride in dimethylformamid and iodide methyl gave minovine 1

**Key-word :** *Alcalioids, Aspidosperma , Apocynacée , MINOVINE*

# المُلخَص

1 وهو Minovine كان موضوع هذه الدراسة الاصطناع الكلي لقلويد

قلويد من نوع أسبيدوسبارما

و الذي يملك « *Vinca Minor* » استخلص من نبات القضاب الصغير

خصائص علاجية هامة

وصفنا في هذه الدراسة طريقة قصيرة للوصول الى هيكل ذي الخمس

حلقات

17 عن طريق تكاثف التريبتامين 71 مع بيريفات vincadifformine

الميثيل 72

مركب التيتراهدرو- $\beta$ -كاربولين 73 الناتج نفاعله مع كلورو أدهيد 74

مناسب لنتحصل بعد سلسلة من التغيرات على قلويد الفينكاديفورمين

17

و ميتيل ايوديد DMF و NaH مثالة الفينكاديفورمين 17 في وجود

نتحصل على

قلويد المينوفين 1

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

الكلمات المفتاحية :

القلويدات. أسبيدوسبارما. عائلة الدفليات. المينوفين