

مقالة مرجعية مختصرة عن أشباه قلويات الكينازولينون مجالب تشبيد بعض المشتقات الجديدة منها*

حسن بن عبد القادر البار^{*}، سوزان محمد بتسرجي، محمد ذكي العسولي
و فسوزية فالح البلوي

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الملك عبد العزيز

ص.ب. ٩٠٢٨٩ - جدة ٢١٥٨٩ - المملكة العربية السعودية

*Hassanaibar@hotmail.com
(Received 21st May 2000; Accepted 22nd April 2001)

تم تجميع أغلب مشتقات أشباه قلويات الكينازولينون المعزولة من أنواع مختلفة من الكائنات الحية مع ذكر نبذة عن تشبيد بعضها معملياً وحيوياً وعن تطبيقاتها الطبية والبيولوجية. كما تم توضيح كيفية تشبيد بعض مشتقات جديدة من أشباه قلويات الكينازولينون (>95%) باستخدام متحارثات نقية من حمض (S)-برولين وميثيل انثرانيلات للحصول على كينلوولينون ملتحم ثلثة ساعية غير متخالسة مثل 4 و 12 عن طريق هدرجة أزيدينات جديدة ذات انتقائية فراغية عالية (>95%).

This is a review of the quinazoline alkaloids which have been isolated from the plants and animals; during the years 1981 to 1999. In addition to these isolated alkaloids, biosynthesis and synthesis of some quinazolinones since 1970 were also included. The uses of these quinazolinones in medical, pharmaceutical and folklore-medical fields were discussed. The biosynthesis of some quinazolinones was emphasized. Also, this review includes preparation of some new quinazolinones (e.g. >95%) by using (S)-proline and methyl anthranilate, and synthesis of new oxadiazepyl-quinazolinone 4 and triazipenyl quinazolinone 12 through the hydrogenation of enantiopure azetidines (>95%).

الفصائل التالية: Zygophyllaceae (خاصة من

نباتات Malvaceae - [2] (*Peganum harmala* L

(خاصة من نباتات *Sida rhomboides*) [3] -

Acanthaceae (خاصة من نباتات *Adhatoda vasica*)

[4]. أما شبه القلويين H و I فيعتبران من

الكواشف الدفاعية لدى حشرات ذوات الألف

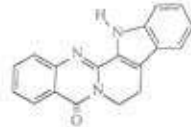
مقدمة

يُوجد القليل من أشباه القلويونات الكينازولينون التي عُولت من نباتات المملوكة النباتية، ومن بعض أنواع الحشرات والكتريسا والفطريات حتى بداية الثمانينات [1] (شكل ١). أشباه القلويونات G-A عُولت من بعض نباتات

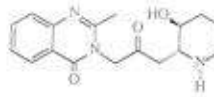
* ظهر جزء من هذا العمل في كتاب المؤتمر السعودي الأول للعلوم (أبريل-٢٠٠١)

٢٧٠- حسن بن عبد القادر اليسار، سوزان محمد بنرجي، محمد ذكي العسولي و فوزية قالح البلوي

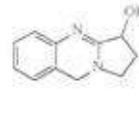
رجل (Diplopda or millipede) [1]، حيث عُزلت
 من الحشرة *Glomeris marginata*. كما وُجد أن
 البكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* [1] تنتج شبه القلوي J.



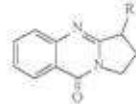
A: Rutaccarpine



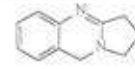
B: Febrifugine



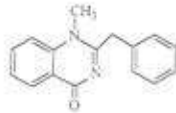
C: Vasicine



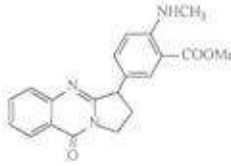
C': Deoxyvasicinone, R = H
 vasicinone, R = OH



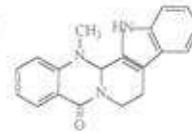
C'': Deoxyvasicinone



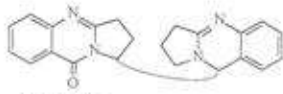
D: Arborescine



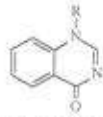
E: Anisotine



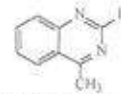
F: Evodiamine



G: Dipepine

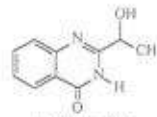


H: R = CH₃, Glomerine



J: 4-Methylquinazoline

F: R = CH₂CH₃, Homoglomerine



K: Chrysogine

شكل ١

مجلة الجمعية الكيميائية السعودية، المجلد ٥، العدد ٢

ن
 ال
 الأ
 ش
 من
 أن
 مر
 zific
 المحل
 10.9)
 إلا
 المحل
 الكيناز
 مجلة

استخدامها بشكل مكثف في العديد من المجالات التطبيقية والتي سوف يتم إبرازها في هذه المقالة. بجانب ذكر الأنواع القليلة من أشباه قلويات الكينازولين التي تم عزلها حديثاً، وتوضيح كيفية تشييد بعضها معملياً وحيوياً في مزارع الأنسجة. كما سيتم الإشارة إلى كيفية تشييد بعض المشتقات غير الطبيعية التي تم تشييدها معملياً حديثاً، وذلك لمقارنة فعاليتها مع أشباه القلويات المعزولة من الطبيعة.

وتتضمن هذه المقالة كيفية التشييد العضوي لبعض أشباه قلويات الكينازولين الجديدة 9-7، والتي تم تشييدها في معاملا باستخدام S-برولين مع الميثل الثرائيلات. وقد استخدم كل من k و 7 كعوامل أزرده في تحضير بعض مركبات الأزيديدن الثمالية (95% > d.e) 3 و 10، واستخدمت كمواد وسطية أولية لتشييد مشتقين جديدين عبارة عن كينازولين ملتحم مع حلقة سباعية غير متجانسة هما كينازولينوأكسادابازيين 4 وكينازولينوترايبازيين 12.

ووجد أن التشييد الحيوي Biosynthesis للكينازولين في النباتات يختلف عنه في البكتيريا حيث تبين أن الكينازولين يتكون في النبات عبر مسار الشيكيمات Shikimate pathway، وفي البكتيريا يتكون من الحمض الأميني تريبتوفان Tryptophan [1].

عُزل شبه القلوي K من فطر *Penicillium chrysogenum*، ووجد أن محصلة ناتج هذا الكينازولين تزداد عند إضافة استر حمض الأترانيلك إلى وسط نمو هذا الفطر [6,5,1]. كمثل شيد شبه القلوي K عام 1996 معملياً في صورة متمازي S نقى (>97% e.e) [7]، وأستخدم كعامل أزرده Aziridinating agent لتشييد العديد من مركبات الأزيديدن الثمالية مسار فراغسي stereospecific [8]، بالإضافة إلى استخدامه في المجالات التطبيقية خلال العشرة أعوام المنصرمة [10,9].

أما خلال العشرين عاماً الأخيرة فلم يعزل إلا القليل من أشباه القلويات استناداً لما نُشر في المجالات العلمية. وتبين أن أغلب أشباه قلويات الكينازولين المعزولة والموضحة في الشكل ١ قد تم

٢٧٢ حسن بن عميد القادر البشار، سوزان محمّد بترجي، محمد دكي العسولي و فسوزية فالح البلوي

العزل والتعرف على أشباه قلوبات الكينازولين وإستخداماتها الطبية والفارماكولوجية

عُزل شبه قلوي الروتاكربين A Rutaecarpine مع عدة مركبات أخرى من نبات *Hottiaregia* [11]. وعُزل كذلك من نبات *Zanthoxylum budringa* [12]. وتم عزل ثلاثة أشباه قلوبية معروفة من ضمنها شبه قلوي الروتاكربين A من أوراق نبات *Tetradiumgöbrifolium*. وتم التعرف عليهم بالمقارنة مع النتائج الطيفية المدونة في الأبحاث العلمية [13] كما تم تجميع فواكه ناشجة وغير ناشجة من نبات *Evodia rutaecarpa* Var. *officinalis* من محل عطارة بتايوان ووجد أنها تحتوي على ١٥ شبه قلوي و ٢ لافرونويد وتربويد واحد. وقد تم التعرف عليهم عن طريق استخدام جهاز HPLC حيث وُجد أن الفواكه الناشجة تحتوي نسبة عالية من أشباه قلوبات إيفوديامين Evodiamine F وديهدروإفوديامين Dehydroevodiamine وإفوكربين Evocarpine وروتاكربين A Rutaecarpine [14]. أما الفواكه غير الناشجة فوجد أنها تحتوي على نسبة من أشباه قلوبات دايهدروإفوديامين Dihydroevodiamine وإيميدوسيد Epimedeside وإفوكربين وإفوديامين. وعموماً وُجد أن نسبة

أشباه قلوبات الكينازولين تختلف حسب درجة نضج هذه الفواكه [14]. كما وُجد لمستخلص الميثانول ٧٠% من فواكه النبات الجاف *Fruite of Evodia rutaecarpa* Var. *bodiniieri* تأثير مضاد لمستقبلات الألم Antinociceptive activities في الحي *(In vivo)*. ويُقترح أن لأشباه قلوبات الكينازولين في هذا المستخلص تأثيراً حثياً مضاداً لمستقبلات الألم [15]. كما اختبرت ثلاثة من أشباه قلوبات الكينازولين المفصولة من نبات *Evodia rutaecarpa* هي ديهيدروإفوديامين وإفوديامين F وروتاكربين A على مقدرتهم في التأثير على اتساع الأوعية الدموية Vasodilatory effects [17,16]. ووجد أن شبه قلوي الروتاكربين A يعمل على إرتخاء الأوعية الدموية. وله تأثير خافض لضغط الدم في الأنيوب (أي في الظروف العملية) *(In vitro)*، وكذلك على نماذج من فتران التجارب (أي في الحي *In vivo*). كما تمت دراسات فارماكولوجية على نفس شبه القلوي ومستخلص النبات الطبي *Evodia fruit* الذي يسمى في اليابان باسم Goshuyu-to [21,20]. كما تم الكشف عن وجود شبه قلوي الأربورين Arborine D في مستخلص خلاصات الإيثانول من أوراق نبات *Glycosmis penta Phylla* والذي وُجد

مجلة الجمعية الكيميائية السعودية؛ المجلد ٥، العدد ٢

مجلة الجمعية

مشتمقات الفاسيسين C وهي 9,3,2,1-	له تأثير على نوع البعوض <i>Culex quinquefasciatus</i> [22].	ة
تراهيدروبيرولو- [2,1b]-كينازولي-9- ون-3R-	عزل مشتقان جديديان من أشباه قلوبات الكينازولين Quinazolidine بجانب عزل شبيه	ص
هيدروكسي -273-داي ميثل أمينوفيسليل) و-7-	القلوي فيبريفوجين B Febrifugine والأيزوفيريفوجين من نباتات	Fr
ميثوكسي-3R-هيدروكسي-9,3,2,1-	<i>ichroa febrifuga</i> و <i>Lour.</i> ويسمى هذا النبات في الصين باسم <i>Chang shan</i> وتوجد لأشياء القلوبات هذه تأثير ضد	ساد
تراهيدروبيرولو- [2,1b]-كينازولي-9- ون (7-)	مرض الملاريا من نوع <i>Plasmodium malariae</i> بدرجة أعلى من تأثير دواء الملاريا Choroquine المتوفر في الأسواق [23]. وعند حقن الفئران بالجزئية المحتوية على أعلى نسبة من أشباه القلوبات (وخاصة شبه القلوي B) المستخلصة من نبات <i>Dichroa febrifuga</i> وجد أن هذه الجزئية تعتبر دواء خاما مضادا للملاريا Antimalaria crude drug فعند إعطاء كمية (ملح/كجم/يوم	ا في
ميثوكسي الفاسيسينون) [4] مع عدة أشباه قلوبية أخرى معروفة.	للفئران المصابة بالملاريا عن طريق الفم تبين أن عدد وفيات الفئران أقل بكثير من عدد وفيات الفئران المصابة بالملاريا والتي لم تعط هذه الجرعة من الجرئية [24].	سات
ودلت الدراسات على أنه كلما زاد قدم أوراق نبات <i>Adhatoda vasica</i> Nees كلما زادت نسبة أشباه القلوبات فيها وخاصة نسبة الفاسيسين C. كما وجد مؤخراً أنه ليس لمستخلص أوراق هذا النبات أي تأثيرات إجهاضية للفئران الحوامل Nonabortive effect المحتوي على حوالي 85, % من الفاسيسين في بلازما الحوامل [28]. ومنذ عام 1980 أعرف أن لشبه القلوي الفاسيسين المقدرة على تقوية الرحم Uterotonic [29]. وتمت دراسات فارماكولوجية وبيولوجية عديدة لاختبار شبه القلوي الفاسيسين C ومشتقاته الطبيعية والشديدة عضوياً في الأنسب (الظروف المعملية <i>in vitro</i>) وعلى الفئران والأرانب (في الحي <i>in vivo</i>) [30-38].	تعتبر دواء خاما مضادا للملاريا Antimalaria crude drug فعند إعطاء كمية (ملح/كجم/يوم	نفاذاً
عُزل كسل من 1-فاسيسين C (البيرولو) [20b]-كينازولين) و 1-فاسيسينون وأيسوتين E Anisotine و 3-هيدروكسي	للفئران المصابة بالملاريا عن طريق الفم تبين أن عدد وفيات الفئران أقل بكثير من عدد وفيات الفئران المصابة بالملاريا والتي لم تعط هذه الجرعة من الجرئية [24].	من
	وقد تم عزل كسل من أشباه قلوبات الفاسيسينول Vasicol [25] والأدهافاسيسينون Adhavasinsonone [26]. كما عُزل من أوراق نبات <i>Adhatoda vasica</i> Nees	سات
		ايامين
		سم في
		Vasod
		ماكربين
		تأثير
		تسيوف
		ن فئران
		با تمت
		قلوي
		في الذي
		[2]. كسل
		ر بورين
		ليل من
		الذي وجد

بجانب فصل ثمانية مركبات أخرى [42]. وقد استخدمت إحدى التقنيات في مجال الكروماتوجرافيا (الفصل اللوني) وهي الفصل الكروماتوجرافي الشعري لميسيلار إلكتروحركي Micellar electrokinetic capillary chromatography [43] (MECC) في فصل عشرة من أشباه قلويات الكينازولين عن بعضها البعض. وتم التعرف على ثلاثة منها وهي إيفوديامين F و وروتاكربين A و كربوكسي إيفوديامين Carboxyevodiamine. أما السبعة الأخرى فتم التعرف عليها بأسمائها أشباه قلويات كينازولين وهي 1-ميثل-2-نوسايل-4-(IH) - كينازولين و 1-ميثل-2-(Z)-6-أنديكابيل-4-(IH) - كينازولين و 1-ميثل-2-أنديكابيل-4-(IH) - كينازولين وأفوكريسين و 1-ميثل-9,6-(z9,z6)-بينتاديكادانسايل-4-(IH) - كينازولين وإفوديامين وداي هيلدروإفوديامين [43]. كما صُممت طريقة مناسبة باستخدام تقنية HPLC لدراسة حركية الدواء الصيدلانية Pharmacokinetic study للتعرف وتقدير تركيز شبه قلوي الروتاكربين A في بلازما القُرْبَل [45,44]. وباستخدام التقنيات المختلفة في أجهزة الكروماتوجرافيا HPLC,GC يمكن فصل شبه قلوي الفاسيسين ومشتقاته في صورة نقية [49,46]. والتعرف على تركيزها خلال الدراسات

أيسوتين وشبه قلوي جديد فامسيتين Vasnetine من أوراق نبات *Adhatoda vasica*. وجرى التعرف على التركيب البنائي من تحاليل تقنيات مختلفة في جهاز NMR [39]. وتؤكد من صحة التشكيل الفراغي لشبه القلوي (-) - الفاسيسين C Vasicine في الموقع 3 بأنه S, وذلك بمقارنته مع مشتق شبه القلوي (-) - الفاسيسينون عند تفاعلها مع كواشف كيرالية متوفرة في شركات الكيماويات حالياً منها كلوريد حمض موشير *R- and S- Mosher acid chloride* [40] ، ومن تحليل الأشعة السينية تم إثبات صحة التركيب البنائي والتشكيل الفراغي لمركب الحارصين شبه قلوي الديوكسي الفاسيسين [41].

تقنيات فصل أشباه قلويات الكينازولين

باستخدام HPLC

تم فصل أربعة من أشباه قلويات الإندولو كينازولين عن بعضها البعض في صورة نقية من مستخلص نبات *Evodia fructus* باستخدام جهاز HPLC (عمود الفصل المستخدم Capcell C-18 SG-120 column) وهي كربوكسي إيفوديامين Carboxyevodiamine وديهدروإفوديامين وإفوديامين وروتاكربين

المقا
القلوي
mes)
إندول
arpine
هذا م
النبات
والرؤتا
بجانب
إستراية
جديدة ،
والفرو
هدان البر
مزرعة الإ
إمكانية ت
نبات لا ت
إلا بمشبية ا
مجلة الجمعية ا

تشبيد عضوي لبعض أشباه قلوبات الكينازولين الطبيعية وغير الطبيعية

توجد أربع مقالات مرجعية [56-53] تشمل الفصل والتعرف والتشبيد العضوي وكذلك التشبيد الحيوي لأشباه قلوبات الكينازولين حتى نهاية السبعينات. أما طريقة التشبيد العضوي لثبات قنوي الفاسيسين Vasicine C فهي موضحة في المقالين [58,57]. وتم توضيح تشبيد شبه القلوي روتاكرين A وفودايامين F في المقالة [39]. كذلك شُيد شبه القلوي روتاكرين A معملياً ومركبات مشابهة لثبات قلوي الكينازولين وهي بيتا-كربولين (أشباه قلوبات الإندول) موضحة في المرجع [60]. كما شُيد كل من الروتاكرين A وفاسيسولينون Vasicinolone وفقاً للإستراتيجية الإندولية لفيشر Fisher indolization لمركب 3- (فينيل هيدرازونوميثيل) بيرولو كينازولينون في وسط حمضي بالتسخين الأرتنادي [61]. وشُيد بعض مشتقات غير طبيعية من شبه قلوي الروتاكرين A ووُجد لها علاقة بالسمية الخلووية Cytotoxic analogs. وأظهرت بعض هذه المشتقات تأثيرات مضادة للعديد من أنواع الخلايا السرطانية كان تأثيرها أعلى من شبه قلوي الروتاكرين نفسه (in vitro). وتم إدراج هذه المشتقات ضمن شبه القلوي كينازولينون كربونولين

الصيدلانية (الأفريازينية أو الفارماكولوجية) على الفتران [28].

تشبيد حيوي لبعض أشباه قلوبات الكينازولين

تم التعرف على بعض مميزات التشبيد الحيوي لبعض أشباه قلوبات الكينازولين في المقالين [51,50]. وعُزلت عدة أنواع من أشباه قلوبات الكينازولين من مزرعة أنسجة نبات *(Phellodendron amurense callus tissues)* هي إندولويدوكينازولين 7.8- Dehydrorutaecarpine (لم يتم عزل شبه القلوي هذا من أي نبات في السابق وتكون خلال نمو النبات في مزرعة أنسجة النبات المشار إليه أعلاه) والروتاكرين A Rutaecarpine وفوروكينازولينون بجانب عزل عدة أشباه قلوبية أخرى. وتعد إستراتيجية استخدام هذه المزرعة لهذا النبات جديدة من ناحية إنتاج شبه القلوي A والفوروكينازولينون، ذلك أنه لم يحصل أن أفضل هذان النوعان من هذا النبات إلا عن طريق مزرعة الأنسجة [52]. ويُستدل من هذا على إمكانية تشبيد أشباه قلوبية معينة في مزارع أنسجة نبات لا تتكون في الطبيعة، وبالطبع هذا لا يحدث إلا بمشينة الخالق.

سد
بال
لل
كبي
Mic
سات
على
A و
أما
شاه
سابل-
6-2-
عل-2-
ين و 1-
4-(OH)-
دايامين
بدم تقنية
يدلانية
تركيب
الفتران
في أجهزة
لل شبه
سورة تقنية
الدراسات

٢٧٦ حسن بن عبد القاهر السار، سوزان محمد بشرحي، محمد ذكي العنولي و فوسوزة فالح البلوي

Quiazolinocarboline alkaloid [62]. وفي عام ١٩٩٨ سُيد العديد من مشتقات أشباه قلوبسات الكينازولين غير الطبيعية وذلك بالتفاعل التكتلتي للأثر انيلاميد Anthranilamide مع بيتا- داي كيتون [63]. كما تم تشييد 3- هيدروكسي - 2- مستبدل البيريدين كمادة أولية لتشييد كلسي لشبه القلوي فيريفوجين B الذي يُعتبر له تأثيرات علاجية لمرض الملاريا [64].

كما تم التعرف على هيكلت (conformation) التركيب البنائي لشبه القلوي فيريفوجين B والالوفوجيون Halofuginone باستخدام درامات متعددة في مذيبات عضوية مختلفة على جهاز NMR وحسابات نظرية الأتلاك الحزيبية MOT(AMI) [65]. وعلى ضوء هذه النتيجة تم تشييد عضوي لكل من شبه القلوي فيريفوجين B والأيزوفريفوجين (الذان هما تأثير على مرض الملاريا) باستخدام استرتيجية شائعة لإعادة ترتيب كلزين Claisen rearrangement لمركب ألاليل إينول إثير والاختزال بمسار انتقائي فراغسي عالي لـ 2- ألاليل بيريدين 3-ون [67,66]. كذلك تم تحضيرها باستخدام التشييد الحفزي اللامتسائل (أو اللامتساظر) Catalytic asymmetric synthesis [70-68].

جدو

1
1
2
3
4

تم تشييد عضوي لكل من الدااي أوكسي فاسيسين والدااي أوكسي فاسيسينون من شبه قلوي الفاسيسين C [71]. كما تم تشييد جليكوسيدات شبه قلوي الفاسيسين والفاسيسينون عام ١٩٨٧ [72]. وتم تشييد شبه قلوي الفاسيسين في صورة خليط راسيمي بطريقة بسيطة وذلك بتفاعل 2- أمينو بتريل أمين مع الإلكتروليل فانيل ترابي كربونيل التواسم Vinyl [73] vicinal tricarbonyl. كما تم تشييد عضوي لكل من البرومهيكسين Bromohexine وأميروكسول Ambroxol من شبه قلوي الفاسيسين C المنعزل من النبات الهندي *Adhatoda vasica*. ووُجد لكتبيهما تأثير مشابه للبريل أمين (المستخدم على نطاق واسع) والذي يُستخدم كمادة مذبية للمخاط Mucolytics. كما ووُجد لهما تأثير منبط لنمو البكتريا العسوية الفطرية لمرض الدرن (مرض السل) *Mycobacterium tuberculosis* في الأتيوب *in vitro*. كما تم تشييد العديد من مستبدلات الكينازولينون في الموقع 2 مثل 2- ميثل و 2- إيثايل و 2- أيزوبروبايل كينازولينون [7].

مقالة مرجمية مختصرة عن أشباه قلوبات الكينازولين بجانب تشييد بعض المشتقات الجديدة منها ٢٧٧

جدول ١: يوضح أشباه قلوبات الكينازولين المعزلة من النباتات واستخداماتها.

المرجع	استخداماته	اسم النبات	شبه الكينازولين	الرقم
11		Hotiaregia	روتاكربين A	1
12		Zanthoxylum budrunga	روتاكربين A	2
13		Tetradium globrifolium	روتاكربين A	3
14		Evodia rutaecarpa Var. officinalis	روتاكربين A وأشباه قلوبات كينازولين أخرى	4
15	تأثير مضاد لمستقبلات الألم	Evodia rutaecarpa Var. bodinieri	مستخلص أشباه قلوبات الكينازولين	5
17,16	لهم فعالية في اتساع الأوعية	Evodia rutaecarpa	ديهيدروإيفوديامين إفوديامين F روتاكربين A	6
21,20	ارتشاء الأوعية وحافض لضغط الدم	Evodia fruit (Goshuyu-to)	روتاكربين A	7
22	تأثير على نوع من البعوض <i>Culex quinquefasciatus</i>	Glycosmis penta Phylla	اربورين D	8
23	تأثير ضد مرض الملاريا من نوع Plasmodium malaria	Dichroa febrifuga Lour. Chang shan	فبريفوجين B أيزوفبريفوجين	9
24	دواء مخلوط ضد الملاريا	Dichroa febrifuga Lour.	مستخلص من أشباه قلوبات فبريفوجين B	10
25		Adhatoda vasica	فاسيكول Vasicol	11

ي
هـ
سيد
ين
شبه
عظيفة
ع
Vinyl
وي
Bromol
وي
Adhate
أمين
تخدم
ك
رربة
Mycoba
تشييد
وقع 2
روسابيل

تابع جدول ١:

26		<i>Adhatoda vasica</i>	ادهافاسيون Adhavasione	12
29-27	ليس له تأثيرات إجهاضية للقرن الخواصل ومقنوي للرحم	<i>Adhatoda vasica</i> Nees.	الفاسيسين C	13
36	ضما تأثير منبسط لنبسو البكتيريا العسوية المفترية لمرض الدرن وتأثير مذيب للمخاط	<i>Adhatoda vasica</i> Nees.	المثقفين Ambroxol و Bromhexine من الفاسيسين C	14
39		<i>Adhatoda vasica</i>	الفاسيسين C بنزولو- [2.1b]-كينازولين و 1- الفاسيسيون وأنيستون E وفاستين و 3- هيدروكسي أنيسونين	15

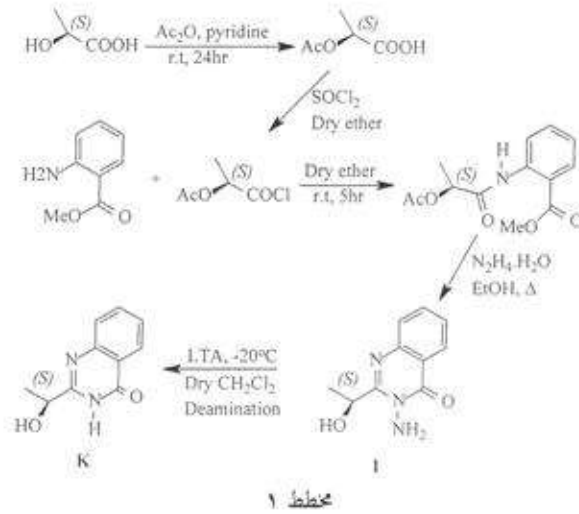
النتائج والمناقشة

على التشكيل النباتي لها عن طريق الأشعة السينية
[76,75].

قما بأزرده الـ 2- بتريليدين
سايلكلوهكسانون بشبه القلوي 2- [(S)-1-
هيدروكسي إيثايل - 3-] أمينو - 4 (IH)-
كينازولينون 1 فوجد الناتج عبارة عن خليط من
زوج من دياستريومرات الأيزومرين 3b/3a (بنسبة
٦:٤) بحسب شبه القلوي كينازولينون
أكسودايازين 4 وشبه القلوي K كناتج جانبية
خلال عملية الأزده.

تم التثبيد العضوي لشبه القلوي K 2-(2-(S)-
(Chrysogine hydroxyethyl)-4(1H)-quinazolinone
alkaloid) معاملة على نفس سياق الإستراتيجية
المخضّر بها في المرجع [7] (المحطط 1). كما
حُضرت مشتقات من 2- ميشل (2- إيثايل)
الكينازولينون (غير الكيرالية) [7] كعوامل أزده
للـ 2- بتريليدين سايلكلوهكسانون وذلك
لتثبيد العديد من مركبات الإسمير وأيزومرين في
صورة مخاليط راسمية [76,74]. كما تم التعرف

مقالة مرجعية مختصرة عن أشباه قلوبات الكينازولينون بجانب تشبيدها بعض المشتقات الجديدة منها ٢٧٩

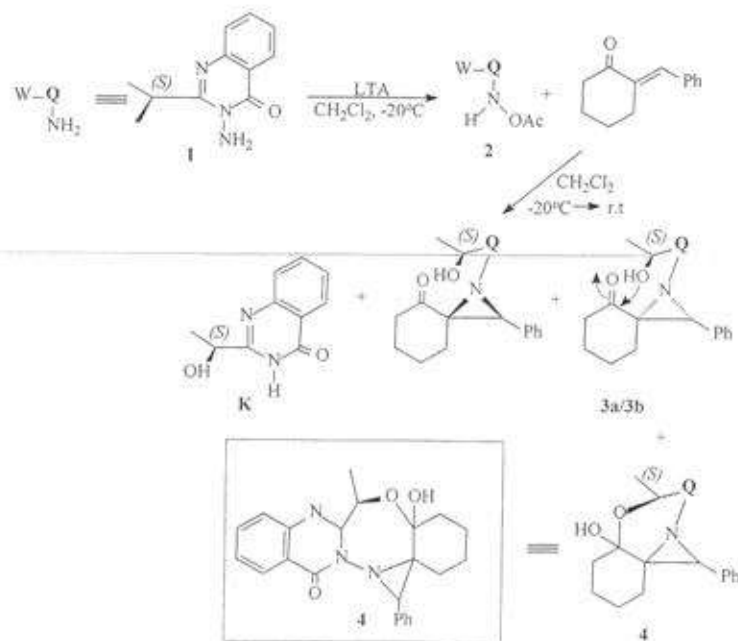


فصل كل من شبه قلوي الكينازولينون الجديد 4 (محصلة ١٥%) ، وشبه قلوي K في صورة نقية من خليط نواتج تفاعل الأزردة باستخدام عمود الفصل اللوني (الكروماتوجرافي) الخليط التفاعل. وتم التعرف على التركيب لكل منهما، ويتكون شبه القلوي 4 خلال تفاعل الأزردة نتيجة الإضافة النيوكليوفيلية الداخلة حربية على مجموعة الكربونيل في السايكلوهكسانون للأزيردين 3، والتي أدت لحدوث عملية تخليق وتكوين حلقة سباعية غير متجانسة ملتصقة بالكينازولينون.

حيث يتكون شبه القلوي K نتيجة تحلل جزئى لوسيط N- أمينوكسي كينازولينون 2 المتكون نتيجة تفاعل كاشف الأزردة 1 مع رباعي حلقات الرصاص عند ٢٠٠م خلال تفاعل الأزردة (مخطط ٢).
كما يفصل زوج الدياستريومر 3a/3b في صورة نقية من خليط التفاعل بالفصل فلاش اللوني Flash chromatography باستخدام خليط بتروليم إيثر/ حلقات الإيثانيل بنسبة ٢:٨ (ح/ح). حيث يعتبر كل منهما في صورة ثمانية نقية (أي أن كلا منهما في صورة دياستريومر منفرد) ولم يتم فصل كل دياستريومر على حدة ، يتم تم

نتيجة
يدين
-1-
-1/
من
سبة
نون
سبة

٢٨٠ حسن بن عبد القادر السارد، سوزان محمد بشرحي، محمد ذكي العمولي و قسوية فالح البلوي



مخطط ٢

شبه القلوي الفيبي كينال 4 من الأزيريدن 3 استراتيجية تسير بانتقائية فراغية عالية حيث يحدث هجوم مجموعة الهيدروكسي من جهة واحدة على الكربونيل. وهذا على غرار تكوين اللاكتون خلال هجوم مجموعة الهيدروكسي على مجموعة الأستر المرتبطة بخلفنة الأزيريدن [177].

وتعود محصلة شبه القلوي (الفيبي كينال) 4 (مخطط ٢) الضعيفة نتيجة حدوث حالة إستران فيما بينه وبين الأزيريدن 3 بالرغم من استخدام الهكساميثايل داي سيلازين HMDS لمعادلة الوسط الحمضي الناتج من تحرير جزيئين من حمض الخليك خلال حدوث الأزردة. ويعتبر تكوين

مجلة الجمعية الكيميائية السعودية، المجلد ١٥، العدد ٢



مع الهيدرازين هيدرايت في إيثانول لمدة ٤٨ ساعة عند ١٢٠ °م تحت ضغط منخفض. وحُضِر الأמיד 5 عن طريق تفاعل كلوريد سد (S)-2-حمض البرولين مع ميثيل الستراتات في الإستر الخاف عند درجة حرارة الغرفة مع التحريك لمدة ٥ ساعات. وتمكننا من فصل وتنقية الهيدرازيد 6a/6b خلال عملية التحلل لتكوين الكينازولينون 7a/7b. كما وجد أن تفاعل شبه القلوي 7a/7b مع رباعي حلالت الرصاص LTA في الميثيلين كلوريد الخاف والمقطر عند ٢٠ °م يعطي شبه القلوي 8a/8b (مخطط ٣).

تم استبدال المجموعة الحامضية (الواقية) benzyl oxy carbonyl (Z) (Protected group) في المركب 7a/7b بذرة الهيدروجين وذلك عن طريق تفاعل المداخلة للمركب 7a/7b. ووجد أن الناتج عبارة عن متمارئ S نقي في صورة دوران واحدة فقط (e.e > 98%) من شبه قلوي الكينازولينون 9 (مخطط ٤). والشكل ٢ يوضح قيم الـ DEPT له.

وَدُلَّت الدراسات الطيفية ¹³C NMR للمركبات 8-5 إلى أن كلاً منها يوجد في صورتين

يتضح من طيف ¹³C NMR للأزيريدين 3 وجود إشارة رنين لذرة كربون رباعية واحدة فقط عند 199.1 δ لذرة الكربون الكربونيلية في السايكلوهكسانون (انظر شكل ٢). أما طيف ¹³C NMR للهمي كيتال 4 فهو يحتوي على إشارتي رنين لرنين كربون رباعية ولا توجد إشارة رنين عند 200.1 δ مما يدل على حدوث التحلل ، وعدم ظهور إشارة رنين جديدة لمجموعة ميثيلين جديدة يدل على أنه لم يحدث فتح حلقة الأزيريدين (انظر شكل ٢). كما أن عصابة امتصاص مجموعة الكربونيل في حلقة السيكلوهكسانون ظاهرة في طيف الـ IR للأزيريدين 3، ومختفية في طيف الهمي كيتال 4 مع ظهور عصابة امتصاص عريضة لمجموعة الهيدروكسي. والشكل ٢ يوضح قيم الـ DEPT لكل من 3a/3b و 4، فيما يوضح الشكل ٣ قيم ¹H & ¹³C NMR لشبه القلوي 4. كما قُمتا بتشبيد كينازولينون جديد 7a/7b 3-Amino-2-(N-benzyloxy carbonylpyrrolidine-2-yl)-4(1H)-quinazolinone ذو تشكيل فراغسي S (e.e > 98%) (مخطط ٣) ، وذلك بالتسخين الارتدادي للأמיד 5

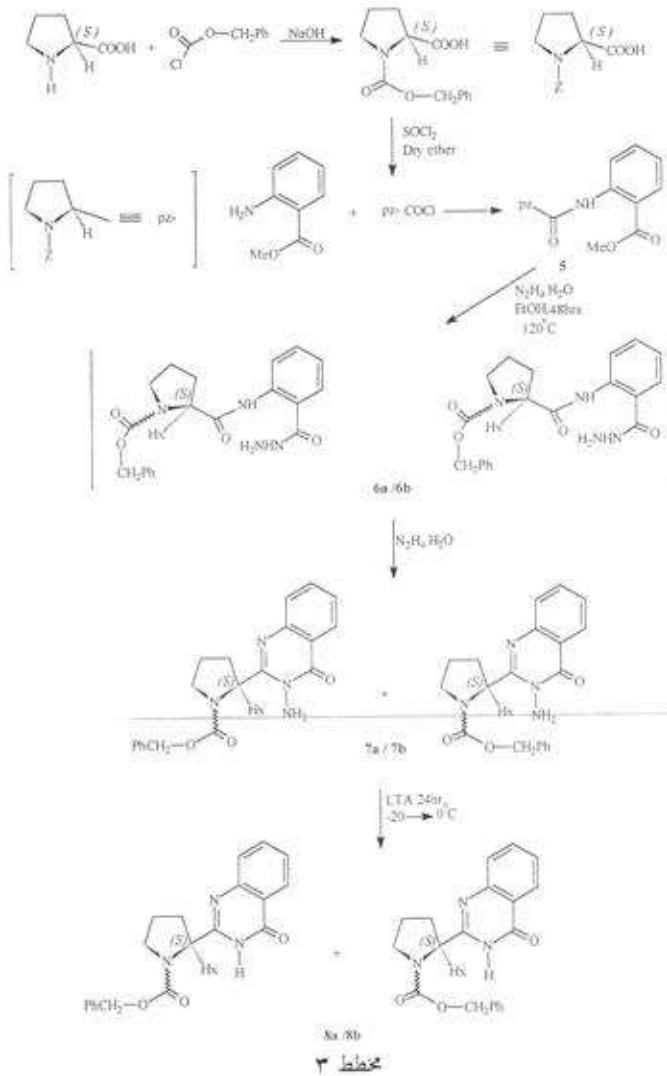
من
ميت
جهة
نويين
با على
-17

ولقد قمنا بتقنية الدياتريومر الرئيسي 10a وعمود الفصل اللوني. وأجري له تفاعل هدرجة لمدة ثلاثة أيام باستخدام حافز البالديم في الفحم (Pd/C10%) عند درجة حرارة الغرفة، مما أدى إلى تكوين ناتج واحد (استناداً لنتيجة الـ NMR تحليط المدرجة) وهو عبارة عن شبه القلوي ترازيبينو كينازوليتون 12. حيث يُفترض لتكوين شبه القلوي هذا حدوث هدرجة لثلاث مجاميع في الدياتريومر 10a استناداً لنتائج التحليل الطيفية الحديثة وهي:

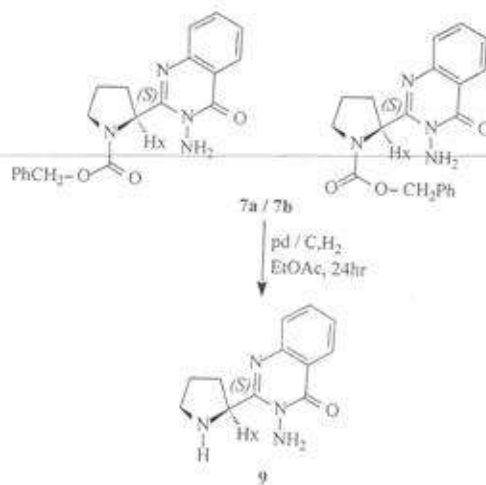
- ١- نزع المجموعة الحامية (Z).
- ٢- كسر حلقة الأزيدين من ناحية واحدة | هذا يدل على أن عملية الهدرجة في هذه الحالة تعتبر ذات انتقائية موضعية عالية (Regiospecific Hydrogenation).
- ٣- اختزال مجموعة الكربونيل في حلقة السايكلوهكسانون، ويُفترض في هذه الحالة أن يتم الاختزال بانتقائية فراغية عالية للحصول على دهاستريومر واحد. يلي ذلك عملية استبدال نيوكليوفيلي داخل حلقة حريسي مصحوبة بعملية تحلل، وذلك باتصال مجموعة الـ NH في حلقة البيروليدين بسدرة الكربون، ومغادرة مجموعة الهيدروكسيد المتصلة بها.

دوران Two invertomers (مخطط ٣) نتيجة صعوبة دوران المجموعة الحامية (Z) المرتبطة بذرة النيتروجين في حلقة البيروليدين. والمجدول ٢ يوضح قيم ^1H & ^{13}C NMR. كما يوضح الشكل ٢ قيم الـ DEPT لكل من أشباه القبوليت 7a/7b و 8a/8b و 9.

عند أزردة 2- بيروليدين سايكلوهكسانون بعامل الأزردة 7a/7b وجد أن النواتج عبارة عن زوج الدياتريومر 10a/10b كل منهما في صورة ديامتريومر منفرد (d.e > 96%) ونسبة ١:٩ وكمية ضئيلة من شبه القلوي 8a/8b (مخطط ٥). أما نسبة زوج الدياتريومر 3a/3b (مخطط ٦) فقد وجدت ٦:٤ في وجود أو عدم وجود النيتروجين تتراموت أكسيد كعامل مساعد بنحكم في المسار الفراغي لحدوث الأزردة خلال المرحلة الانتقالية لحدوث الإضافة الحلقية. وهذا يدل على أن مجموعة البيروليدين المتصلة بالمجموعة الحامية (Z) لها تأثير واضح على اتجاه إضافة N-ألكوكسي كينازوليتون 2 على الرابطة المزدوجة في 2- بيروليدين سايكلوهكسانون. وهذه النتيجة تكون قد وصلنا لمرحلة متقدمة في كيفية التحكم في المسار الفراغي لتكوين مركبات الإسيرو مسن حلقة أزيدين متصلة بحلقة السايكلوهكسانون وذلك لإنتاج نسبة عالية جداً من أحد الدياتريومرين المنفردة المتكونة نتيجة الإضافة من أعلى أو أسفل الرابطة المزدوجة.



٢٨٤ حسن بن عبد القادر اليسار، سوزان محمد تسرحي، محمد ذكي العمولي، و فوزية فالح البلوي

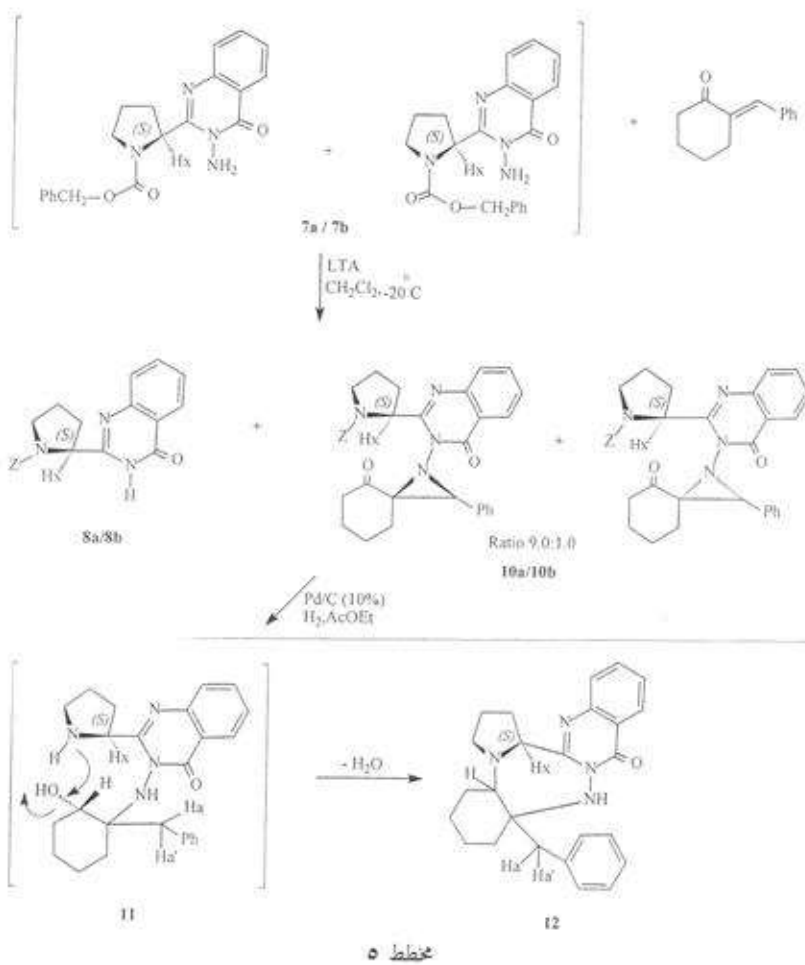


خطه ٤

التعرف أو عزل الكحول 11 للتأكد من آلية تكوين شبه القلوي 12 خلال المدرجة ، وللتعرف على التشكيل الفراغي للسدرات الكربانية المستحدثة فيه حيث يحتوي على ثلاثة مراكز كيرالية معروف منها واحد فقط.

وتدل نتائج الـ DEPT على احتواء شبه القلوي 12 على مجموعتين CH ومجموعة CH₂ جديدة بالمقارنة مع طيف الـ NMR للدياستريومر 10a شكل ٢ و ٣ ولا زال البحث مستمراً للتحكم في ظروف المدرجة لكي يتم

مقالة مرجمية مختصرة عن أشباه فلويات الكينازولينون بجانب تشبيد بعض المشتقات الجديدة منها ٢٨٥



آلية
مرجمية
خطا

تلى
٥١
لو
لر
الت
الم
ص
ad
2)
lc
ت
ب

(1H, s, CHPh in the aziridine ring), 4.65 (1H, d, J=7.8Hz, OH), 4.69 (1H, pentete, J=7.8Hz, CHOH), 7.26-7.75 (8H, m, Ar-H) and 8.23 (1h, d, J = 7.9 Hz, 5-CH).
3b: mp 202°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, d, J=6.4Hz, CH₃), 1.03-2.97 (8H, m, 4CH₂), 4.41 (1H, s, CHPh in the aziridine ring), 5.30 (1H, bs, OH), 5.34 (1H, q, J=6.3Hz, CHOH), 7.26-7.75 (8H, m Ar-H) and 8.21 (1H, d, J=7.9 Hz, 5-CH).
6a /6b: mb 149°C; [α]_D²⁰ - 133 (CHCl₃, 1.3); Found (M⁺+ 1H) 383.1719 C₂₂H₂₇N₃O₅, Calc. 383.1719. ¹H & ¹³C NMR (CDCl₃) δ 1.99 (m, 2H of pyrrolidene ring) (30.4,31.3), 2.25 (m, 2H of pyrrolidene ring) (23.7,24.3), 3.43-4.10 (m, 4H [2H of pyrrolidene ring + NH₂]) (47.0,47.4), 4.21 & 5.00 (m, 1H of pyrrolidene ring) (62.3), 5.24 (m, 2H, OCH₂ph) (66.9, 67.3), 7.05-7.54 & 7.75 (m, 8H, Ar-H), 8.59 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, Ar-H), 11.38 (d, 1H, J = 17.8 Hz, NH) and 169.3, 171.0, 17.7 for three carbonyl groups in the amide

تشييد ميثيل 2-N-كربونيل-N-بيزوكسي
كربونيل-2-يل انترانيلاات 5

Synthesis of Methyl 2-[N-carbonyl(N-benzoyloxycarbonyl-2-yl)

تم تخضير 5 بإضافة ثيونيل كلوريد
٠.٢ مول، ٢٠ مل) بالتدريج مع التحريك إلى
متماريء N (S) -N بيذوكسي كربونيل حمض
البيولين (٠.٢ مول، ٩.٨ جم) المذاب في إيثر
جاف (١٠٠ مل) في حمام ثلجي، ثم تسرك
التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات
مع استمرار التحريك، تلى ذلك تبخير الإيثر
باستخدام الخفف الدوار تحت ضغط منخفض
للحصول على حمام حامض الكلوريد المقابل
والذي أضيف إليه إيثر جاف جدا (٢٠٠ مل)،

التجارب العملية

تم التأكد من قراءات جهاز قياس نقطة
الإنصهار، كما تم استخدام الأجهزة التالية:
جهاز الأشعة تحت الحمراء Perkin - Elmer 298
spectrophotometer (KBr) وجهاز الرنين النووي
المغناطيسي DRX-400FT-NMR spectrometer
وجهاز الكتلة 1H Kratos concept (FAB) والمرتبط
بتقنية الكتلة الدقيقة (Accurate mass) الموجود
بجامعة ليستر.
كما جرى تأمين المواد الكيميائية التي استخدمت
كمواد أولية في هذا البحث من شركة ألديرش
للكيمويات.

1: mp 119-120°C [α]_D²⁰ -14.8 (CHCl₃, 2.7) [Lit. 7a
[α]_D²⁰ -14.8 (CHCl₃, 2.7) [7];) [Lit. 7b, mp 118-
120°C [α]_D²⁰ -29.3] and ¹H NMR (CDCl₃) δ
1.52 (3H, d, J=6.9Hz, CH₃), 5.15 (1H, bs, CH),
4.83 (2H, bs, NH₂), 7.31 (1H, dt, J=1.7Hz, 7-CH),
7.53 (1H, dd, J=1.4, 7Hz, 8-CH), 7.62 (1H, dt,
J=1.4, 7Hz, 6-CH) and 8.16 (1H, dd, J=1.7Hz, 5-
CH).
K: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (3H, d, J = 6.7Hz,
CH₃), 4.69 (1H, q, J=6.7Hz, CH), 5.53 (1H, bs,
OH), 7.45 (1H, dt, J = 1.7Hz, 7-CH), 7.64 (1H, dd,
J = 1.4, 7Hz, 8-CH), 7.74 (1H, dt, J = 1.4, 7Hz, 6-
CH), 8.18 (1H, dd J = 1.7 Hz, 5-CH) and 11.28
(1H, bs, NH).
3a/3b: mp 198-201°C; yield 59%, Found (M⁺
) 389.1740 C₂₂H₂₇N₃O₅, Calc. 389.1739; Found (M⁺+ 1H) 390.1817 C₂₂H₂₈N₃O₅, Calc. 390.1817;
MS (EI) m/z (%): 289 (M+, 9), 312 (15), 276 (12),
251 (12), 216 (24), 200 (96), 185 (59), 173 (35),
143 (17), 129 (33), 105 (31), 91 (100), 86 (35), 77
(23), 69 (13).
3a: mp 184-186°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, d,
J = 6.4Hz, CH₃), 1.03-2.97 (8H, m, 4CH₂), 4.28

نتائج التحاليل الطيفية ¹³C NMR 'H و 7a/7b موضحة في جدول ٢ وشكل ٢.

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

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

تمت إذابة شبه القلوي 3-أمينو-2-يل -N]-2- بيروكسي كربونيل بيروليدين-2-يل [4(1H)- كينازولينون 7a/7b (٥٠ ملجم ، ١٣٧ ، ملمسول) في حالات الإيثانيل (١٠ مل) ، ثم إضافة البلاتينيوم Pd المخلوط بالفحم ، ١٠% (٥ ملجم) في دورق دائري سعة ٢٥٠ مل ، وتم إفراغ الهواء من الدورق وإخلال غاز الهيدروجين عن طريق تثبيت بالونة ممتلئة بغاز الهيدروجين الخاف. وتُرك الخليط مع التحريك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة ، مع تتبع اكتمال تفاعل الهدرجة بواسطة تقنية TLC باستخدام خليط من البنتونولوم إيثر (٤٠/٦٠) وحالات الإيثانيل بنسبة ٤:٦ (ح/ح) . بعد ذلك تم ترشيح الحافز باستخدام مادة سيلانيت ٢٥١ (celite251) والحصول على خام ناتج الهدرجة وبلورته بالإيثانول.

9: [α]_D -33.7(CHCl₃, 1.3)
نتائج التحاليل الطيفية ¹³C NMR 'H و 9 موضحة في جدول ٢

تلى ذلك إضافة ميثيل انثرانيلات (١٠مول) ، (١٥١جم) بالتدرج مع التحريك ، وأثناء ذلك لوحظ تكون راسب أبيض ، وبعد تمام الإضافة تُرك الخليط التفاعل لمدة ساعتين مع استمرار التحريك. بعد ذلك رُشح الراسب الأبيض المتكون ويُحر الإيثر للحصول على المشتق 3d في صورة سائل لزج شفاف.

5: Liquid, IR (KBr) ν: 3265 NH, 1703 broad peak for 3CO cm⁻¹; [α]_D -93.5(CHCl₃, 1.2); Found (M⁺ + 1H) 383.1606 C₂₁H₂₃N₃O₃, Calc. 383.1607

تشبيده 3-أمينو-2-يل -N]-2- بيروكسي كربونيل بيروليدين-2-يل [4(1H)- كينتزينولينون a/7bV

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

تمت مفاعلة الأميد 5 (٠.٠٤ مول) مع هيدرازين هيدريت (٢٠ مل) في وجود الإيثانول (٤٠ مل) بالنسخين الارتدادي ، وتصبح مسير التفاعل بواسطة تقنية الفصل اللوني بالطريقة الرقيقة (TLC) ، باستخدام خليط من البتر وليم إيثر (٤٠/٦٠) وحالات الإيثيل بنسبة ٤:٦ (ح/ح) . بعد انتهاء التفاعل بُرد الخليط وقُلب في ماء بارد (٥٠ مل) ، ثم رُشح الراسب المتكون ، وغُسل بالماء البارد وجُفف وُعُملت له بلورة بالإيثانول.

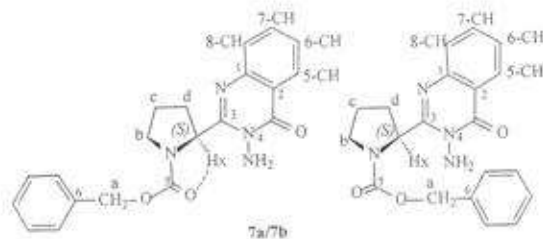
7a/7b: m.p 120-122°C. R_f 0.52 (6:4 Pet. ether 40:60:EtOAc); [α]_D -33.7(CHCl₃, 2.9); Found (M⁺ +1H) 365.1613 C₂₀H₂₁N₄O₃, Calc. 365.1614; Found C, 65.74; H, 5.78; N, 15.59 C₂₀H₂₀N₄O₃, Calc. C, 65.93; H, 5.53; N, 15.37.

(1H, J=7.8 CHO J=7. 3b; J=6.4 (1H, OH), (8H, 6a H Foun- 383.1 of py pyrrol [2H & 5.1 2H, 1 8H, / (d, 1 for th

سي
Syny benz;
سد
ل إلى
ض
يثر
سرك
إعات
يثر
ض
سائل
سل،

٢٠٠٨ حسن بن عبد القادر السار، سوزان محمد بشرحي، محمد ذكي العسولي و فوزية فالح البلوي

جدول ٢: نتائج التحليل الطيفي ^1H & ^{13}C NMR لأشياء قلوبات الكينازولينون 9-7

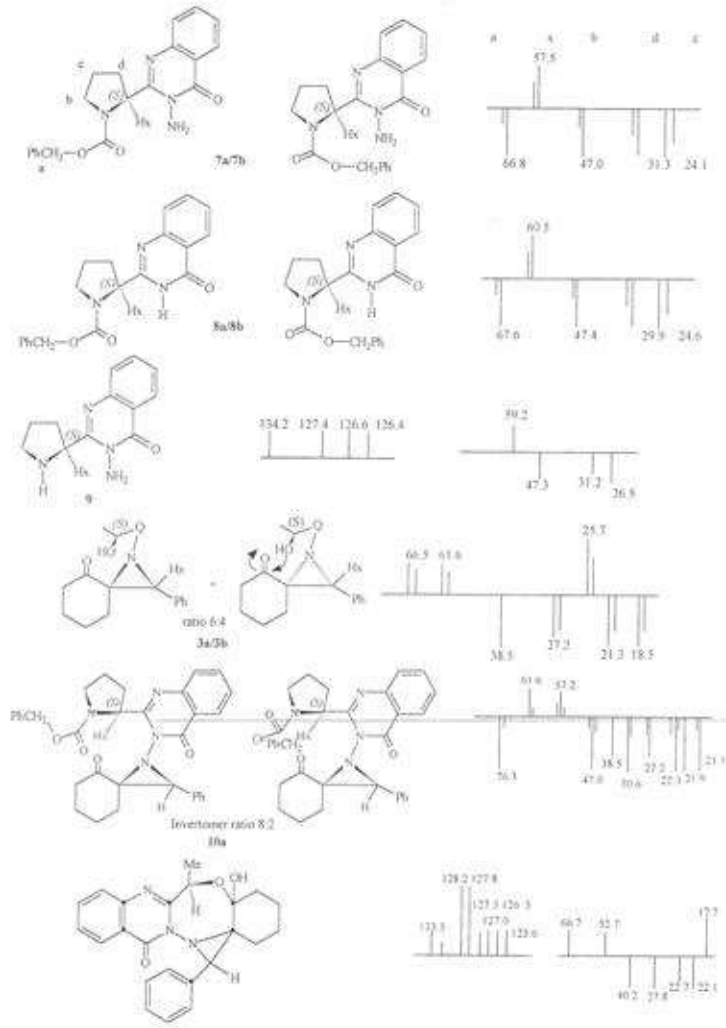


	7a	7b	8a	8b	9
a	5.12(s) (66.8)	4.85 ^f , 5.10 ^g (67.0)	5.10-5.29 (67.7)	5.10-5.29 (67.5)	
b	3.66, 3.82 (47.0)	3.82, 3.66 (47.3)	3.60-3.89 (47.4)	3.60-3.89 (47.6)	3.02, 3.26 (47.3)
c	1.84-2.47 (24.1)	1.84-2.47 (23.8)	1.90-2.58 (24.6)	1.90-2.5 (24.5)	1.85-1.97 (26.5)
d	1.84-2.47 (31.3)	1.84-2.47 (31.7)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

5.10(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$, HCH); e: (1Hx, dd, $J=2.8, 7.8\text{Hz}$); f: (d, $J=12.6, 9\text{Hz}$, 5-CH); g: (dt, $J=1.5, 7.0\text{Hz}$, 6-CH); h: (dt, $J=12.6, 9\text{Hz}$, 7-CH) and i: (d, $J=7.0\text{Hz}$).

^1H & ^{13}C NMR (CDCl_3) in 400MHz; a: (1Hx, dd, $J=3.7, 7.9\text{Hz}$); b: (6.93-7.48(8H, m, Ph-H & Quinazolinone protons); (e): Phenyl carbons signals overlapped with the quinazolinone carbons; d: 4.85(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$, HCH),

٢٨٩ مقالة مرصعة مختصرة عن أشباه القلوبات الكينازولينون بجانب تشييد بعض المشتقات الجديدة منها



شكل ٢: يوضح قيم ال-DEPT لبعض أشباه القلوبات المشيدة معملياً

5.10X
J=2.8
J=1.5
and i

مجلة الجمعية الكيميائية السعودية، المجلد ١٥، العدد ٢

الخلاصة

يتضح أن لأشياء قلوبات الكينازولين أهمية بيولوجية وطبية متعددة. ويمكن استغلالها كموارد وطنية. حيث ينمو في المنطقة الجنوبية بالملكة العربية السعودية نبات *Peganum Harmala L.* ويحتوي العديد من أشباه القلوبات الهامة (شكل ١) التي يمكن استخدامها كمسود أولية في التشبيبات العضوية وفي المجالات التطبيقية. كما يمكن إنتاج شبه القلوي K في صورة جارية عالية خلال وسط نمو الفطر في مزارع خاصة وقضله واستغلاله في العديد من التشبيبات العضوية ذات الانتقائية الفراغية العالية.

كذلك وحُد أن لشبه القلوي N - أمينوكينازولينون (7b/7a) وهو في صورة تشكيل S فقط خاصية هامة في التحكم في المسار الفراغي لتفاعلات الأزدة حيث تم استخدامه لتحضير العديد من مركبات الأيزيردين بمسار تحكيمي فراغي لإنتاج ديانسترومرات منفردة ونقية [78]. وأشياء قلوبات الكينازولينون الجديدة المشيدة معملياً 9-4 و 12 تعتبر مشتقات مرادفة لأشياء قلوبات الكينازولينون (المفصلة من المملكة النباتية والكائنات الدقيقة والموضحة في الشكل

١) قد يكون لها تأثيرات بيولوجية وطبية في المستقبل.

شكر

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

المراجع

- [1] G.A. Cordell, "Introduction to Alkaloids". A Biogenetic Approach, Wiley-Interscience publication 1981, p. 253-264.
- [2] P. Sathiyamoorthy, H. Lugasievgl, P. Schlesinger, I. Kedar, J. Gopas, Y. Pollask and A. GolanGoldhirsh, *Pharmaceutical Biology*, 37(3), 188 (1999).
- [3] S. Venkatesh, Y.S.R. Reddy, B. Suresh, B.M. Reddy and M. Ramesh, *J. of Ethnopharmacology*, 67(2), 229 (1999).
- [4] R.K. Thappa, S.G. Agarwal, K.L. Dhar, V.K. Gupt and K.N. Goswami, *Phytochemistry*, 42(5), 1485 (1996).
- [5] G. Bergman and A. Brynolf, *Tetrahedron*, 46(4), 1295 (1990).
- [6] J. Bergman, *J of Chem, Research- S*, 224 (1997).
- [7] (a) R.S. Atkinson, A.P. Ayscough, W.T. Gattrell and T.M. Raynham, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1935 (1996); (b) R.S. Atkinson, J.K. Brian and J. Williams, *tetrahedron*, 48, 7713 (1992).

- [25] K.L. Dhar, M.P. Jain, S.K. Koul and C.K. Atal, *Phytochemistry*, **20**(2), 319 (1981).
- [26] B.K. Chowdhury and P. Bhattacharyya, *Chemistry & Industry*, 35 (1987).
- [27] M. Rajani and K. Pundarikakshudu, *International J. of Pharmacognosy*, **34**(4), 308 (1996).
- [28] R. Burgos, M. Forcelledo, H. Wagner, A. Muller, J. Hancke and G. Wikman, *Phytomedicine*, **4**(2), 145 (1997).
- [29] U. Zutshi, P.G. Rao, A. Soni, O.P. Gupta and C.K. Atal, *Pianta Medica*, **40**(4), 373 (1980).
- [30] C.K. Atal, M.L. Sharma, A. Khajuria, A. Kaul and R.K. Arya, *Indian J. of Experimental Biology*, **20**(9), 704 (1982).
- [31] C.S. Gautam and P.L. Sharma, *Indian J. of Medical Research*, **76**, 107 (1982).
- [32] K. Pandita, M.S. Bhatia, R.K. Thappa, S.G. Agarwal, K.L. Dhar and C.K. Atal, *Plant Medica*, **48**(2), 81 (1983).
- [33] V.K. Gupta, J.B. Sriyastava, L.K. Chowdhury and A. Kaur, *National Academy Science Letters-India*, **6**(7), 239 (1983).
- [34] V. Amla, G. Bano, R.K. Johri, U. Zutshi and C.K. Atal, *Acta Pharmacologica Sinica*, **8**(2), 190 (1987).
- [35] G.S. Pahlwa, U. Zutshi and C.K. Atal, *Indian J. of Experimental Biology*, **25**(7), 467 (1987).
- [36] J.M. Grange and N.J.C. Snell, *J. of Ethnopharmacology*, **50**(1), 49 (1996).
- [37] W. Dorsch and H. Wagner, *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, **94**(1-4), 262 (1991).
- [38] J.N. Dhuley, *J. of Ethnopharmacology*, **67**(3), 361 (1999).
- [39] B.S. Joshi, Y.L. Bai, M.S. Puar, K.K. Dubose and S.W. Pelletier, *J. of Natural Products*, **57**(7), 955 (1994).
- [40] B.S. Joshi and S.W. Pelletier, *Heterocycles*, **51**(1), 183 (1999).
- [41] S.D. Sharma, V.K. Gupta, K.N. Goswami and V.M. Padmanabhan, *Crystal Research and Technology*, **28**(8), 1115 (1993).
- [42] W.C. Chuang, C.Y. Chu and S.J. Sheu, *J. of Chromatography A*, **727**(2), 317 (1996).
- [43] M.C. Lee, W.C. Chuang and S.J. Sheu, *J. of Chromatography A*, **755**(1), 113 (1996).
- [44] H.C. Ko, T.H. Tsai, C.J. Chou, S.Y. Hsu, S.Y. Li and C.F. Chen, *J. Chromatography*
- [8] A.H. Albar, unpublished results.
- [9] S.J. Anderson, Antonie Van Leeuwenhoek International J. of General and Molecular Microbiology, **68**(2), 165 (1995).
- [10] D. Niederer, C. Tamm and W. Zurcher, *Tetrahedron Letters*, **33**(28), 3997 (1992).
- [11] H. Jacobs, F. Ramadaya, S. Mclean, M. Perpichdumont, F. Puzzuoli and W.F. Reynolds, *J. of Natural Products*, **50**(3), 507 (1987).
- [12] H. Banerjee, S. Pal and N. Adityachaudhry, *Pianta Medica*, 403 (1989).
- [13] T.S. Wa, F.C. Xhang, P.L. Wu, C.S. Kuoh and I.S. Chen, *J. of the Chinese Chemical Society*, **42**(6), 926 (1995).
- [14] W.C. Chunang, C.M. Cheng, C.M. Cheng, H.C. Cheng, Y.P. Chen and S.J. Sheu, *Pianta Medica*, **65**(6), 567 (1999).
- [15] H. Matsuda, J.X. Wu, T. Tanaka, M. Iinuma and M. Kubo, *biological & amp; Pharmaceutical Bulletin*, **20**(3), 243 (1997).
- [16] W.F. Chiou, C.J. Chou, J.F. Liao, A.Y.C. Sham and C.F. Chen, *European J. of Pharmacology*, 257 (1-2), 59 (1994).
- [17] W.F. Chiou, J.F. Liao and C.F. Chen, *J. of Natural Products*, **59**(4), 374 (1996).
- [18] G.J. Whang, J. Shan, P.K.T. Pang, M.C.M. Yang, C.J. Chou and C.F. Chen, *J. of Pharmacology and Exp. Therapeutics*, **276**(3), 1016 (1996).
- [19] G.J. Wang, X.C. Wu, C.F. Chen, L.C. Lin, Y.T. Huang, J. Shan and P.K.T. Pang, *J. of Pharmacology and Exp. Therapeutics*, **289**(3), 1237 (1999).
- [20] M. Cillner, J. Bergman, C. Camiliau and J.A. Gustafsson, *Carcinogenesis*, **10**(4), 641 (1989).
- [21] Y. Kano, Q. Zong and K. Komatsu, *Chemical & amp; Pharmaceutical Bulletin*, **39**(3), 692 (1991).
- [22] J. Muthukrishnan, K. Seifert, K.H. Hoffmann and M.W. Lorenz, *Phytochemistry*, **50**(2), 249 (1999).
- [23] Y. Takaya, H. Takaya, T. Chiba, K. Uwai, M. Tanitsu, H.S. Kim, Y. Wataya, M. Miura, S.M. Take and Y. Oshima, *J. of Medicinal Chemistry*, **42**(16), 3163 (1999).
- [24] K. Murata, F. Takano, S. Fushiya and Y. Oshima, *Biochemical Pharmacology*, **58**(10), 1593 (1999).