

تشييد ودراسة خصائص نكلوزيدات نافث [1,2-d] إيميدازول

Synthesis and Property Studies of Naphth
[1,2-d]imidazole Ribonucleosides

فاطمة الزهراء البيه*, ليلى بريك أبو-الاعلا و عبدالله بن عبدالله حجازي

Fatma Elzahra El-Baih, Layla Brek Abu-El-Ela, and Abdulah Abdulah Hijazi

* قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الملك سعود - أقسام العلوم والدراسات الطبية

ص.ب 22452 الرياض - 11495 - المملكة العربية السعودية

المستخلص: أدى تفاعل الصهر بين 9 Trimethylsilylnaphth[1,2-d]imidazole و 11 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-bromo-D-ribofuranose إلى تكوين خليط أنوميري يتألف من:

12 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1- α -D-ribofuranosylnaphth[1,2-d]imidazole14 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1- β -D-ribofuranosylnaphth[1,2-d]imidazole

وقد تم تحضير الخليط الأنوميري السابق باتباع طريقة أخرى وذلك بمعاملة القاعدة المسيلة: 9 1-Trimethylsilylnaphth[1,2-d]imidazole مع السكر المحمي 10 1-O-acetyl-2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose وبإضافة Triflate. يلجأ في فصل الخليط الأنوميري هذا إلى استخدام طريقة الفصل اللوني (Chromatography). ويانتزاع مجموعة البنزويل يحصل على النكلوزيدين المنشودين 13 و 15. وقد تؤكد من التركيب البنائي عن طريق تحليل عناصر CHN وبواسطة الأطياف الأطياف (UV, ^1H & $^{13}\text{CNMR}$).

كلمات مدخلة: خليط أنوميري، نكلوزيدات، إيميدازول، الفصل اللوني.

Abstract: The fusion reaction between 1-Trimethylsilylnaphth[1,2-d]imidazole 9 and 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-bromo-D-ribofuranose 11 lead to an anomeric mixture of 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1- α -D-ribofuranosylnaphth[1,2-d]imidazole 12 and 2',3',5'-Tri-O-benzoyl-1- β -D-ribofuranosylnaphth[1,2-d]imidazole 14.

The previous anomeric mixture was also prepared with another method i.e., by treating 1-Trimethylsilylnaphth[1,2-d]imidazole 9 with 1-O-acetyl-2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose 10 in the presence of Triflate. Separation of the anomers was achieved by chromatographical means and debenzoylation yielded the corresponding nucleosides 13 and 15. Structural proofs are based on elemental analysis, UV, ^1H and $^{13}\text{CNMR}$.

Keywords: Anomeric mixture, nucleosides, imidazole, chromatography.

طريقة العمل

المقدمة

تم أخذ أطياف الأشعة فوق البنفسجية وذلك باستخدام جهاز Model 1118, Appl. Physics Corp. UV-Spectrophotometer وأخذت أطياف الطنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون-13 باستخدام جهاز الطنين النووي المغناطيسي ذي النوع Bruker WM 250 and Jeol JNM-MH-100 high resolution spectrometer وبإستخدام المرجع الداخلي Tetramethylsilane وعُبر عن مواقع خطوط الطيف باستخدام تدرج دلتا δ (ppm).

أما فيما يتعلق بالفصل اللوني فقد أجرى على شرائح Silica gel من نوع F 1550 LS 254 of Schleicher & Schull وكذلك شرائح الفصل اللوني الزجاجية المعدة على ألواح زجاج 2040 cm. مغطاة بطبقة من Merck/Darmstadt Silica gel PF₂₅₄ سمكها 0.2 cm. أما عمود الفصل اللوني فقد تم إستخدام Merck silica gel 60 ذات الحجم الجسيمي (0.063 - 0.2mm) تم أخذ درجات إنصهار المركبات المشيدة على جهاز Tottoli وهي غير مصححة.

احتلت النكلوزيدات والنكلوتيدات مكانة طبية مرموقة في مكافحة بعض الأمراض السرطانية (Dziewiszek et al, 1994) (Fox et al, 1966) (Frame et al, 1996) (Secrist III et al, 1999) كما أنه وجد لبعضها تأثيراً مضاداً للفيروسات وبالأخص نكلوزيدات مشتقات الإيميدازول ومشتقات البنز إيميدازول (Seghal and Tamm, 1978) (Egyhazi, 1974). لذا كان الهدف من البحث تشييد ودراسة خواص نكلوزيدات تقوم على القاعدة Naphth[1,2-d]imidazole وذلك امتداداً لدراسات سابقة أجريت على:

Naphth[2,3-d]imidazole ribonucleosides

(Hijazi, 1986), (Hijazi, 1988), (Hijazi and Pfeleiderer, 1984) (Hijazi and Pfeleiderer, 1986) ولتابعة فيما إذا كان للنكلوزيدين α و β (أثر طبي أم لا).

المركب 5 2-Nitro-1-naphthylamine

بخار المحلول الناتج حتى الجفاف وأذيب المتبقي في 100 مل من ماء مغلي وبه فحم منشط (activated charcoal) ثم رشح. عوملت الرشاحة الساخنة بمحلول النشادر المركز وبالتبريد ترسب المركب 8. رشح ثم أعيدت بلورته من الماء، فحصلنا على مادة بلورية يميل لونها إلى اللون الرمادي الفاتح (2.2 جم) بمردود وصل إلى 56% ودرجة انصهار 177 م، بينما كانت 179 م وفقاً لما ذكر (Dellweg *et al*, 1956) وتظهر بيانات طيف ¹HNMR لهذا المركب في جدول 2.

هذا ولقد استخدم هيدرازين هيدرات (H₂NNH₂.H₂O) بوجود نيكسل رنسي (Raney Nickel) في الحصول على 1,2-7-Diaminonaphthalene وذلك باتباع ما يأتي:

أذيب 14 جم (0.074 مول) من المركب 5 في 140 مل إيثانول ثم أضيف إلى المحلول 18 مل هيدرازين هيدرات (80%)، سخن المحلول على حمام مائي مابين 30-40 م تحت مكثف راد وبعد ذلك أضيف لهذا المزيج 7 جم نيكسل رنسي معلق في 15 مل إيثانول وعلى أجزاء. سخن المحلول حتى الغليان لمدة ساعة ثم رشح الوسيط. قطر الإيثانول فتبقى مادة لزجة سوداء من المركب 7. (Schwetlick *et al*, 1990) عوملت بـ 50 مل من حمض النمل كما في الطريقة السابقة وفي النهاية حصلنا على المركب 8 بنفس المردود السابق.

المركب 9 1-Trimethylsilylnaphth[1,2-d]imidazole

تم أخذ 0.084 جم (0.53 مل مول) من المركب 8 و 15 مل من Hexamethyldisilazane (HMDS) ووضع بلورات من كبريتات الأمونيوم، سخن المزيج تحت مكثف راد مع التحريك لمدة 30 دقيقة حتى أصبح المحلول رائقاً. قطر الفائض من HMDS تماماً تحت ضغط منخفض، وتبقت القاعدة المسيللة 9 وكانت بمردود كامل ونقية فاستخدمت مباشرة في الحصول على:

1-(2',3',5'-Tri-O- α -benzoyl- α -D-ribofuranosyl)naphth[1,2-d]imidazole 12

1-(2',3',5'-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)naphth[1,2-d]imidazole 14

ولقد حصل على 12 و 14 بطريقتين:
الطريقة الأولى

أذيب 2.5 جم (0.41 مول) من:

1-O-Acetyl-2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranose 10

في 60 مل من ثنائي كلوروميثان (CH₂Cl₂) ثم سُخِّب المحلول المبرد إلى درجة الصفر بغاز بروميد الهيدروجين خلال 15 دقيقة ثم ترك المحلول (مع التحريك باستخدام محرك مغناطيسي) مدة 15 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، بخار المحلول حتى النهاية، أضيف إلى الباقي 25 مل من (CH₂Cl₂) جاف و 25 مل تولوين جاف ثم قطر هذا

أضيف 83 مل من حمض الخل بلا ماء إلى خليط من 100 جم (0.7 مول) 1-Naphthylamine و 500 مل من حمض الخل الجليدي. حُرك الخليط بسرعة بواسطة المحرك المغناطيسي عند درجة حرارة الغرفة ولمدة 15 دقيقة. وبمجرد ظهور المادة المؤسلة على هيئة راسب أبيض. أضيف 53 مل من حمض النتروجين (كثافة 1.4) وذلك بالتقيط. وبعد الانتهاء من إضافة حمض النتروجين حُرك المحلول لمدة نصف ساعة ثم أضيف إليه 12 جم من كربونات الناتريوم ببطء. تم حُفظ المحلول الناتج في التلاجة لمدة ليلة. رشح الخليط وغسل بمحلول حمض الخل (50%) وجفف في مجفف تحت ضغط منخفض فوق خماسي أكسيد الفسفور. يتكون هذا الناتج من خليط (46 جم) من:

- 4-Nitro-1-acetylamino-naphthalene 2
- 2-Nitro-1-acetylamino-naphthalene 1

أضيف 125 مل من الإيثانول و 125 مل من حمض الكبريت (50%) إلى الخليط السابق وسخن تحت مكثف راد لمدة 18 ساعة حيث حصلت عملية حلمهة تامة Complete Hydrolysis. (Hodgson and Walk, 1933)

أضيف الماء فترسب هيدروكلوريد الأمين الحر 3 و 4 ثم بعد ذلك عولج المحلول الناتج بمركب نيتروبنزين (7 جم لكل 100 مل) وبغاز كلوريد الهيدروجين الجاف إلى أن تكونت عجينة وبدأ الخليط في التدخين. فصل المركب 4 بالترشيح. وغسل بنيتروبنزين وأضيف الغسول إلى الرشاحة. عولجت الرشاحة بحمض الكبريت المركز (1 مل من الحمض لكل 70 مل من نيتروبنزين).

ثم رشح 2-Nitro-1-naphthylamine sulfate وغسل جيداً بنيتروبنزين وبالبنزين وجفف ثم أضيف إليه قليل من الماء وعولج بهيدروكسيد الناتريوم إلى أن أصبح الوسط قاعدياً فأعطى المركب 5 (5.1 جم)، درجة الانصهار 137 - 138 م، بينما كانت درجة الانصهار 143 - 144 م كما ذكر (Hodgson and Walker, 1933).

هذا ولقد تم فصل خليط 2-Nitro-1-naphthylamine و 4-Nitro-1-naphthylamine أيضاً باستخدام عمود الفصل على السليكا جل وبجملة (eluant) مكونة من كلوروفورم وإثيل أسيتات بنسبة 20:1 فحصلنا على المركب المنشود 5.

المركب 8 Naphth [1,2-d] imidazole

أذيب 4.7 جم (0.025 مول) من المركب 5 في 160 مل من الميثانول وفي وجود 80 جم من Pd/C (10 %) وتحت جو من غاز الهيدروجين ولمدة 20 ساعة. رشح المحلول وبخار حتى الجفاف. أضيف 20 مل من حمض النمل (formic acid) وسُخن الخليط تحت مكثف راد لمدة 14 ساعة.

اتبعت الطريقة السابقة لانتزاع مجموعة البنزويل من 1 جم (1.6 مل مول) من المركب 14 فأعطى 0.3 جم من المركب 15 بمرودود 16% درجة الانصهار 190-192° م.

تحليل العناصر لـ $(300.3) C_{16}H_{16}N_2O_4$

	N	H	C
حسابياً	63.99	5.37	9.33
عملياً	9.31	5.27	63.85

الطريقة الثانية

أضيف 10 مل من 2.1- ثنائي كلوروايثان إلى القاعدة المسيلة 9 و 15 جم (0.063 مول) من السكر 10 و 2.3 مل من Trimethylsilyltrifluoromethane sulfonate (Triflate) مذابة في 10 مل 1.2- ثنائي كلوروايثان ثم حرك المزيج على البارد ليوم كامل. غسل هذا الخليط النكلوزيدي بمحلول مشبع من بيكربونات الناتريوم في قمع الفصل حيث استخلصت الأملاح السيليسيومينية الموجودة في الخليط بذوبانها في الطبقة المائية. ثم غسل المحلول بالماء عدة مرات. فصلت الطبقة العضوية ثم جففت فوق كبريتات الناتريوم ثم قطرت حتى الجفاف تحت ضغط منخفض، حينذاك نشأت مادة رغوية هي مزيج يمثل خليطاً أنوميرياً من 12 و 14 حيث فصلنا كما في الطريقة الأولى وانتزعت مجموعات البنزويل الواقية لنحصل على المتماكين 13 و 15 وكانت نتائج التحليل الدقيق للعناصر CHN مطابقة لما تم الحصول عليه من الطريقة الأولى كذلك أطياف UV و $^1H, ^{13}C$ NMR.

النتائج والمناقشة

لقد شيدت القاعدة (الأجليكون) 8 لدى معاملة المركب 7 بحمض النمل (Dellweg *et al*, 1956) أما المركب 7 فقد شيد بمعاملة 1-Naphthylamine بحمض النيتروجين بعد حماية مجموعة الأمين عن طريق الأسيلة (حمض الخل بلا ماء) (Saunders and Hamilton, 1932), (Hodgson and Walker, 1933) ومن ثم اختزال الحاصل باستخدام $H_2, Pd/C$ (Dellweg *et al*, 1956) وكذلك باستخدام NH_2, H_2O في وجود نيكول رني (Schwetlick *et al*, 1990) (مخطط 1). أما متماكباً ما قبل النكلوزيد لهذه القاعدة 12 و 14 فقد شيدا بتطبيق طريقتين، أولاهما طريقة الصهر المعدلة (Revankar and Townsend, 1968) والمستخدم في تشييد نكلوزيد Benzimidazole وذلك بسيلة القاعدة المشيدة باستخدام HMDS من ثم بصهر ناتج السيلة هذا 9 (عند درجة 130° م) مع 11 حديث الإعداد (Stevens *et al*, 1968) وقد حل الهالوجين في السكر محل الأستيل وذلك بإمرار غاز HBr في CH_2Cl_2 المذاب به 10. وبوجود بضع بلورات من KI فتكون خليط من متماكين ألفا (α) وبيتا (β) 12 و 14 فصل المتماكين عند بعضهما بواسطة عمود الفصل اللوني (سليكاجل) وباستخدام جملة مكونة من 2.1- ثنائي كلوروايثان وإيثيل أسيتات بنسبة 1:20.

أما الطريقة الثانية التي حضر بها 12 و 14 فكانت بمعاملة القاعدة

المزيج حيث تكون المركب 11 الذي أذيب في 30 مل بنزين جاف (المزيج الأول). أما المركب 9 فأذيب في 30 مل بنزين جاف (المزيج الآخر)، أضيف المزيج الأول إلى الآخر، ثم بخر البنزين حتى النهاية، فتبقى مادة غليظة القوام، أضيف إليها 30 جم من يوديد الكاليوم (KI) ثم سخن لمدة ساعة عند درجة حرارة 130° م وتحت ضغط منخفض 200 mmHg مع استمرار التحريك بالمحرك المغناطيسي، أذيب الحاصل بعد التبريد في 250 مل كلوروفورم دافئ ثم رشح راسب ضئيل من المادة الأم 8 لم يدخل التفاعل، عُوملت الرشاحة بـ 30 مل من محلول بيكربونات الناتريوم $(IN, NaHCO_3)$ ، ثلاث مرات ثم غسلت الرشاحة مرتين بالماء ومن ثم فصلت الطبقة العضوية وجففت فوق كبريتات الناتريوم (Na_2SO_4) رشحت الطبقة العضوية ثم بخرت إلى الجفاف ومن ثم أضيف إلى المتبقي 100 مل ميثانول وقطر الميثانول ثانية مخلطاً مادة رغوية (amorphous foam) وزن 2.7 جم بمرودود 88% تتكون من صنوين (أنوميرين) 12 و 14 فصل هذا المزيج بعمود فصل (Column chromatography) باستعمال جملة مكونة من 2.1- ثنائي كلوروايثان وإيثيل أسيتات بنسبة 1:20 حيث فصل 0.55 جم من الصنوبتا (β- anomer) 14 أولاً بمرودود 27.5% درجة الانصهار 110° م وعلى هيئة مادة صلبة غير بلورية.

تحليل العناصر لـ $(612.6) C_{37}H_{28}N_2O_7$

	N	H	C
حسابياً	4.57	4.61	72.54
عملياً	4.33	4.75	72.49

جُمع الصنوبتا (α-anomer) 12 فكان مادة رغوية وزن 1.2 جم بمرودود 60% درجة الانصهار 100° م.

تحليل العناصر لـ $(612.6) C_{37}H_{28}N_2O_7$

	N	H	C
حسابياً	4.57	4.61	72.54
عملياً	4.57	4.69	72.00

المركب 13 $1-(\alpha-D-Ribofuranosyl)naphth[1,2-d]imidazole$

عُلِق 0.4 جم (0.7 مل مول) من المركب 12 في 200 مل من الميثانول المطلق ثم أضيف إليه 30 مجم ناتريوم فذاب المعلق مع الزمن وبالتحريك المستمر خلال 4 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. خفف المحلول بالماء وعودل بقطرات من حمض الخل ثم قطر حتى الجفاف. أذيب المتبقي في 10 مل ماء وقطر الماء ثانية (تكررت هذه العملية ثلاث مرات) ثم تكررت مرتين باستخدام 10 مل ميثانول عادي ليعطي 0.15 جم من المركب 13 بمرودود 76.5% درجة الانصهار 219-223° م.

تحليل العناصر لـ $(300.3) C_{16}H_{16}N_2O_4$

	N	H	C
حسابياً	9.33	5.37	63.99
عملياً	9.08	5.49	63.92

المركب 15 $1-(\beta-D-Ribofuranosyl)naphth[1,2-d]imidazole$

المسيلة 9 بالسكر 10 وبإضافة Triflate فتكون خليط من 12 و 14 فصل هذان المتماكان عن بعضهما كما في الطريقة الأولى. عوامل المتماكان α و β و 14 و 12 بمت أكسيد الناتريوم (NaOCH₃) في وسط المانول المطلق وفقا لطريقة Zemplen (Zemplen et al, 1936) فحصل على النكلوزيد α و β 13 و 15 (مخطلط 2). ولقد توثق من الصيغ الجزيئية التي يأخذها كل متماكب بوساطة تحليل العناصر (CHN). أما تحديد الصيغ البنائية والوضع الفراغي لكل منها فكان عن طريق طيف الأشعة فوق البنفسجية UV (جدول 1) وطيف الطنين النووي المغناطيسي ¹NMR (جدول 2) إضافة إلى ¹³NMR.

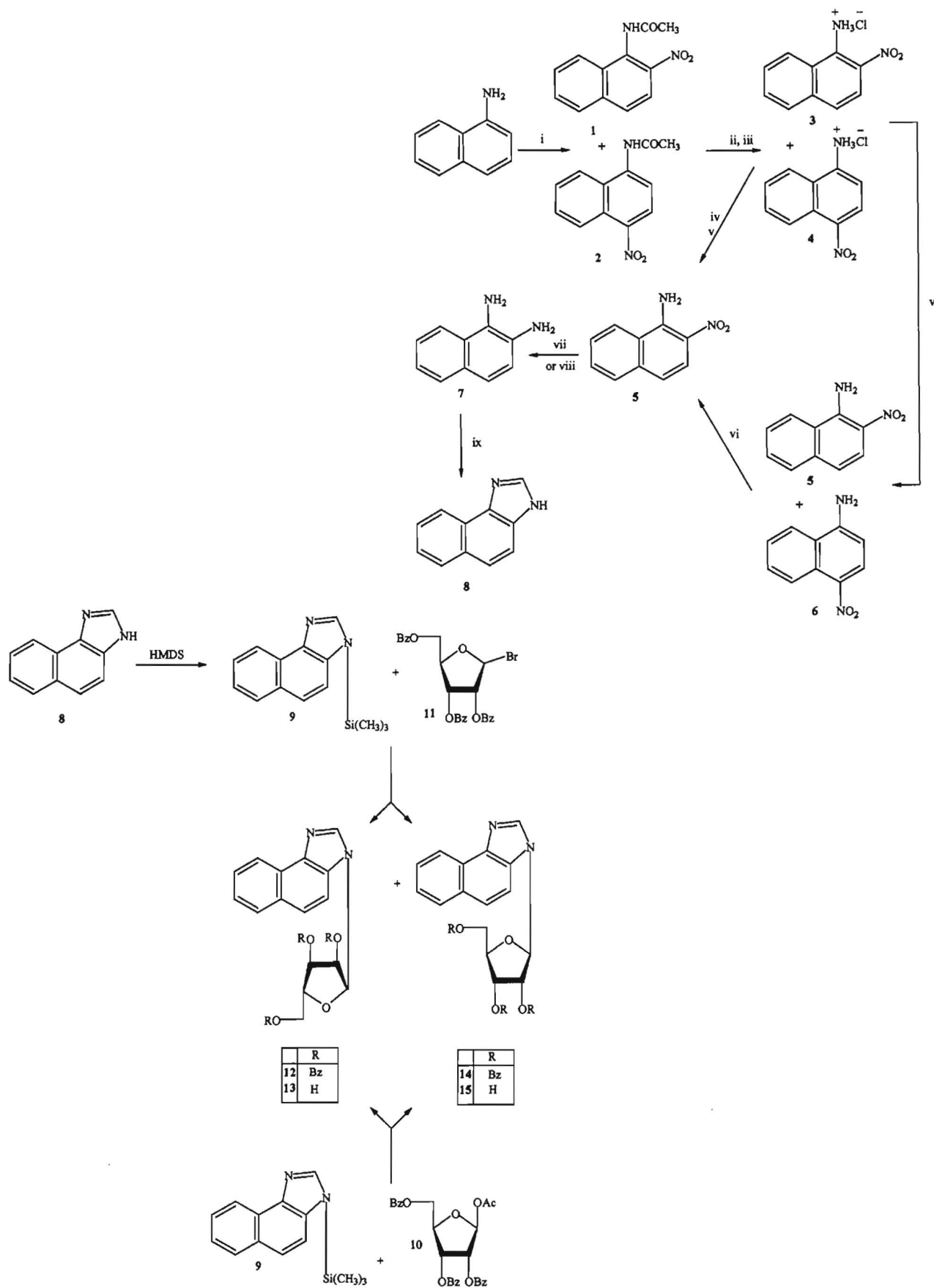
جدول (1) طيف امتصاص UV لمتشقات Naphth[1,2-d]imidazole في MeOH

-naphth[1,2-d]imidazole	λ_{max} (nm)*			log ϵ		
1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- α -D-ribofuranosyl) 12	323	313.5	283	3.82	3.87	3.62
		275.5	237	3.60	4.96	
1-(2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl) 14	325	313.5	282	3.79	3.84	3.61
	274.5	236.5		3.60	4.95	
1- α -D-ribofuranosyl 1-13	324	317	310.5	3.88	3.66	3.79
	[290]	280	[271]	[4.02]	4.09	[4.03]
	[254]	236	[231]	[4.34]	4.99	[4.98]
	[223]			[4.88]		
1- β -D-ribofuranosyl-15	324	317	310.5	3.88	3.66	3.79
	290	280	[271]	4.03	4.12	[4.04]
UV القيم بين الأقواس [] تدل على قيم الأكتاف في امتصاص UV	[254]	236	231	[4.34]	4.99	4.98
	[224]			[4.90]		

جدول (2) طيف ¹H NMR لمتشقات Naphth[1,2-d]imidazole في D₆-DMSO و CDCl₃

	C ₂ -H	Other Aromatic Protons	C ₁ -H	C ₂ -H	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₂ -OH	C ₃ -OH
1	8.30 (s)	8.41 (1H, d, J=8.0) 7.98 (1H, d, J=8.0) 7.44-7.77(4H, m)							
5*	8.55	(s)8.63 (1H, d, J=7.3) 8.12 (2H, dd J=7.3, 1.8) 7.89 (2H, dd J=7.3, 1.8) 7.05-7.70 (16H,m)	6.79 (d, J=6.0)	6.20 (t, J=7.0)	6.05 (q, J=6.0)	5.05 (q, J=5.9)	4.78 (2H,dd, J=12, 3)		
7*	8.34 (s)	8.63 (1H, d, J=7.3) 8.12 (2H, dd J=7.3, 1.8) 7.98 (2H, dd J=7.3, 1.8) 7.30-7.94 (16H, m)	6.49 (d, J=6.0)	6.08 (t, J=6.1)	5.99 (q, J=5.9)	4.75-4.95 (3H, m)			
6	8.46 (s)	8.47 (1H, d, J=8.0) 7.99 (1H, d, J=8.0) 7.84 (1H, d, J=8.0) 7.73 (1H, d, J=8.0) 7.61 (1H, pt) 7.50 (1H, pt)	6.41 (q, J=4.3)	4.37 (q, J=6.1)	4.25 (q, J=5.9)	4.18 (bq)	3.49-3.72 (2H, m)	5.47 (d, J=6.0)	5.29 (d, J=6.0)
8	8.47	8.53 (1H, s) 8.01 (1H, d, J=8.0) 7.94 (1H, d, J=8.0) 7.75 (1H, d, J=8.0) 7.63 (1H, dd J=8.0, 1.8) 7.05 (1H, dd J=8.0, 1.8)	5.99 (d, J=6.1)	4.41 (q, J=6.1)	4.16 (q, J=5.9)	4.05 (q, J=5.9)	3.61-3.77 (2H, m)	5.51 (d, J=6.1)	5.25 (d, J=6.1)

pt = pseudotriplet; bq = broad quadruplet, *¹H NMR taken in CDCl₃, J in Hz



- 1: Ac_2O , AcOH , HNO_3 2: 50% H_2SO_4 , EtOH 3: HCl (g) 4: $\text{c.H}_2\text{SO}_4$ 5: NaOH
 6: column chromatography, CHCl_3 : ethylacetate (20:1) 7: H_2 / Pd / C 8: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Raney Ni
 9: HCOOH

- Hijazi, A** (1986) Nucleosides, III Synthesis and Properties of 2-trifluoromethyl-naphthimidazole-Ribonucleoside. *Nucleosides & Nucleotides*. **5**: 529-537.
- Hijazi, A** (1988) Nucleosides, IV Synthesis and Properties of 2-methylthio-naphthimidazole-Ribonucleoside. *Nucleosides & Nucleotides*. **4**: 537-547.
- Hijazi, A and Pfeleiderer, W** (1984) Nucleosides, XL Synthesis and Properties of lin-naphthimidazole-Ribonucleosides. *Nucleosides & Nucleotides*. **3**: 549-557.
- Hijazi, A and Pfeleiderer, W** (1986) Nucleosides, XLII Synthesis and Properties of lin-naphthotriazole-Ribosides. *Nucleosides & Nucleotides*. **5**: 243-525.
- Hodgson, HH and Walker, J** (1933) The nitration of Aceto- α -naphthalide, and the preparation of 2- and 4-Nitro-1-naphthylamines. *J. Chem. Soc.* 1205-1207.
- Lemieux, RU, Kulling, RX, Bernstein, HJ, and Schneider, WG** (1958) Configurational Effect on the Proton Magnetic Resonance Spectra of Six-membered Ring Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **80**: 6098-6105.
- Nishimura, T and Shimizu, B** (1965) Studies on synthetic nucleosides V. Anomeric pyrimidine nucleosides of D-arabinose and D-lyxose. *Chem. Pharm. Bull.* **13**: 803-810.
- Revankar, GR and Townsend, LB** (1968) The Synthesis of 2-Chloro-1(β -D-ribofuranosyl)benzimidazole and Certain Related Derivatives *J. Heterocycl. Chem.* **5**: 477-483.
- Robins, MJ and Robins, RK** (1965) Purine nucleosides. XI. The synthesis of 2'-deoxy-9- α -and- β -D-ribofuranosylpurines and the correlation of their anomeric structure with proton magnetic resonance spectra. *J. Am. Chem. Soc.* **87** (21): 4934-4940.
- Saunders, CR and Hamilton, CS** (1932) Isomeric Nitro-and Aminonaphthalene-arsonic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **54**: 636-640.
- Schwetlick, K. et al.** (1990) *Organikum*, Ed. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 18th Ed., p. 655.
- Secrist III, et al.** (1999) Gene Therapy of Cancer: Activation of Nucleoside Prodrugs with *E. Coli* Purine Nucleoside Phosphorylase. *Nucleosides & Nucleotides*. **18** (4, 5): 745-757.
- Seghal, PB and Tamm, I** (1978) Halogenated Benzimidazole Ribosides, Novel inhibitors of RNA synthesis. *Biochem. Pharmacology*. **27**: 2475-2485.
- Southon, IW and Pfeleiderer, W** (1978) Synthese und Eigenschaften von Benzimidazol-nucleosiden. *Chem. Ber.* **111**: 996-1005.
- Stevens, JD, Ness, RK, and Flechter, HG** (1968) Synthesis with partially benzylated sugars. XI. Studies on the synthesis of the anomeric 5,6-dimethyl-1-D-ribofuranosylbenzimidazoles (ribazoles). Comparison of the condensation of 2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribofuranosyl bromide and 2,3,5-tri-O-benzyl-D-ribofuranosyl chloride with 5,6-dimethylbenzimidazole. *J. Org. Chem.* **33**: 1806-1810.
- Zemplen, G, Gerecs, A, and Hadacsy, J** (1936) Ueber die Verseifung acetylierter Kohlenhydrate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**: 1827-1829.

Received 20th Aug. 2002.; in revised form 4th Dec. 2003

¹HNMR: طيف

يتضح تكون متماكي ما قبل النكلوزيد الصنويين α و β و 12 مقارنة طيف كل من بروتوناتها والمتماكين الصنويين 13 و 15 بطيف الأجليكون ، حيث ظهرت خطوط طيف بروتونات السكر في طيف هذه المتماكات. أما تحديد هيئة الرابطة الجليكوزيدية في هذه المتماكات فكانت عن طريق ملاحظة امتصاص بروتون السكر (1^1-H) ، إذ ثبت من خلال مقالات منشورة سابقاً أن الانزياح الكيميائي للبرتون الانوميري (1^1-H) للمتماك ألفا (α) أقرب في الظهور عند مجال أدنى Downfield مقارنة بالانزياح الكيميائي للمتماك بتا (β) (Lemieux *et al.*, 1958; Nishimura and Shimizu, 1965; Robins and Robins, 1965; Souton and Pfeleiderer, 1978) يتبين هذا إذا ما قورن خط طيف هذا البرتون ثنائي الانشطار Doublet في أطراف هذه المتماكات. ففي طيف المتماك (α -anomer) 12 يلاحظ أن امتصاص (1^1-H) يحصل عند δ 6.79 أما بالنسبة للمتماك (β -anomer) 14 فقد برز عند δ 6.49 ، وظهر خط طيف بروتون المتماك (α -anomer) 13 عند δ 6.41 و بروتون المتماك (β -anomer) 15 عند δ 99.5.

¹³CNMR: طيف

يتضح تكون المتماكين 12 و 14 من ملاحظة طيفيهما ¹³NMR ومقارنتهما بطيف الأجليكون 8 فقد ظهرت في طيفي 12 و 14 خطوط طيف ذرات فحم السكر عند (δ 88.5, 81.2, 74.2, 71.0, 63.5) ويؤكد هذا أيضاً ظهور ثلاثة خطوط طيف جديدة عند (δ 165.3, 165.0, 166.1) وهي تشير من خلال مواقعها في الطيف إلى امتصاص ذرات فحم مجموعات الكربونيل الثلاث الموجودة في مجموعات حماية السكر (البنزويل). أما بالنسبة للمتماكي النكلوزيد 13 و 15 فيتضح تكوينهما من خلال مقارنة طيف ¹³CNMR لهما مع طيفي المتماكين 12 و 14 حيث اختلفت في طيفيهما خطوط طيف ذرات الفحم الخاصة بمجموعات الكربونيل الثلاث مما يشير إلى انتزاع مجموعات البنزويل، يؤكد ذلك أن خطوط طيف ذرات الفحم العطرية في طيفيهما تمثل امتصاص ذرات فحم الأجليكون فقط، حيث اختلفت خطوط طيف ذرات فحم مجموعات البنزويل الثلاث التي كانت موجودة في طيفي 12 و 14.

المراجع الانجليزية

- Dellweg, H, Becher, E, and Bernhauer, UK** (1956) Biosynthesis in the cobalamin series. IV. Naphtho-2', 3',4,5-imidazol-cobalamin analogues. *Biochemische Zeitschrift*, Bd. **328** (2): 96-100.
- Dziewiszek, et al.** (1994) Derivatives of 1-(2-Deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-5-phenyluracil and 5-benzyluracil Synthesis and Biological Properties. *Nucleosides & Nucleotides*. **13** (1-3), 77-94.
- Egyhazi, E** (1974) A Tentative Initiation of Chromosomal Heterogeneous RNA Synthesis. *J. Molec. Biol.* **84**: 173-183.
- Fox, JJ, Watanab KA, and Bloch A** (1966) Nucleoside antibiotics. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **5**: 251-313.
- Frame, AS, Wightman, RH, and Mackenzie, G** (1996) Synthesis of 5-Amino-4-sulfonamidoimidazol Nucleosides as Potential Inhibitors of Purine Nucleotide Biosynthesis, and of an Imidazothiadiazine. Dioxide Analogue of Adenosine. *Tetrahedron*. **52** (27): 9219-9236.