

اصطناع S-(+) كيتوبروفن عبر برتنة انتقائية لمزيجه الراسمي

الدكتور شعبان عباس*

الدكتور أحمد حنونة*

(قبل للنشر في 2002/6/30)

□ الملخص □

تتم عملية تحويل المزيج الراسمي للكيتوبروفن إلى الشكل الفعال ضوئياً S-(+) كيتوبروفن وفق مرحلتين:
الأولى: يتفاعل المزيج الراسمي للكيتوبروفن مع محرض الكيرال R-(-) بنتولاكتون، وبمفاعلة الاستر الناتج مع LDA (ثنائي ايزوبروبيل أميد الليثيوم) تتشكل ركازة بروكيرال (اينولات الليثيوم) كمركب وسطي، حيث يتحول الكربون الراسمي للمركب الأساسي من نمط تهجين sp^3 إلى التهجين sp^2 .

الثانية: تتضمن تفاعل برتنة انتقائي للحالة الوسطية البروكيرال (اينولات الليثيوم) بواسطة كل من H_2O و $COOH$ و CH_3 و $TMSiCl/MeOH$ (كلورو تري ميثيل السيلان والميتانول)، وتنتهي بتفاعل نزع المحرض الكيرالي بواسطة كربونات الصوديوم في الميتانول حيث يتشكل S-(+) كيتوبروفن.

*مدرس في قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا

Synthese S-(+) Ketoprofene En Phase Liquide Partant De Son Melange Racemique

Dr Shaaban Abbas*
Dr.Ahmad Hanouneh*

(Accepted 30/6/2002)

□ Résumé □

La réaction de déracémisation se déroule en deux étapes: la première repose sur la formation d'un substrat prochiral où le carbone racémique du produit initial passe d'une hybridation sp^3 à une hybridation sp^2 . La deuxième étape consiste en une protonation stéréosélective de cet état intermédiaire prochiral en l'une des énantiomères.

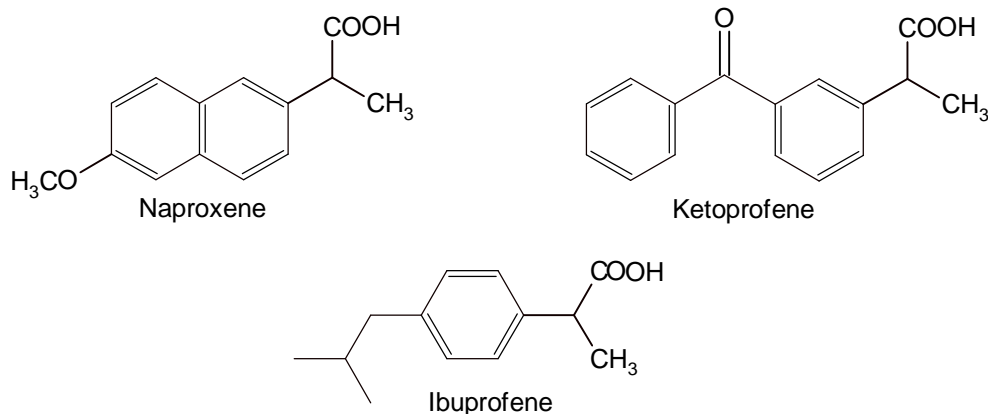
La déracémisation par protonation asymétrique d'énolate de lithium, consiste en une déprotonation du carbone racémique, suivie d'une protonation énantiomère ou diastéréosélective. L'induction asymétrique est apportée, dans notre cas par un inducteur chiral R-(-) pantolactone lié de manière covalente au Kétoprofène racémique.

* Enseignant du Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Tichrine, Lattaquié, Syrie.

مقدمة:

تعتبر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من الأدوية المهمة جدا والتي يمكن أن تصنف بحسب بنيتها الكيميائية إلى ثلاثة مجموعات:

- 1 - مشتقات حمض البنزويك ذات الصيغة العامة $X-ArCOOH$
- 2 - أحماض أريل حمض الخل ذات الصيغة العامة $ArCH_2COOH$ ،مثل: indomethacin,sulindac,ibufenac,diclofenac
- 3- أحماض 2-أريل -بريبونيك ذات الصيغة العامة $ArCH(CH_3)COOH$ ،مثل: الايبوبروفن (Ibuprofène) والنابروكسين (Naproxène) والكيثوبروفن (Kétoprofène)



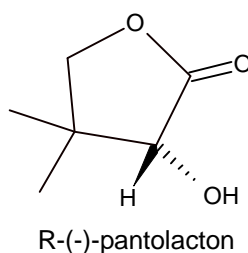
نظرا لكون المجموعة الثالثة تتمتع بأهمية خاصة جدا وذلك بسبب وجود مجموعة الميثيل على الكربون البنزيلي للأحماض 2-أريل بريبونيك والتي تزيد فعاليتها كمضادات للالتهاب بشكل كبير [1] ، فإن عدداً كبيراً من الباحثين اهتموا بهذه المركبات التي تحتوي على كربون كيرالي [2-5] وهي تتميز بتشكيلها الراسمي. كما تنحصر الفعالية البيولوجية لهذه المركبات عند الانسان بالمماكب من التشكيل (+)S فقط ، بينما عند الحيوان لا يوجد أية فروق ملحوظة بالفعالية البيولوجية سواء استخدم المزيج الراسمي للكيثوبروفن أو كل مماكب على حدى [6].

لقد اخترنا التعمق في دراسة حمض 2-(3-بنزويل فينيل)بريبونيك (الكيثوبروفن) ، لأن جزيئته تعتبر واحدة من أهم جزيئات هذه المجموعة. كما انه يوجد في أكثر من 20 صنف دوائي ومنها البروفينيد. وترتبط صعوبة الحصول على مماكبات الكيتوبروفن ببنيته الكيميائية وذلك بسبب وجود مجموعة البنزويل في الموقع ميتا للحمض 2-فينيل بريبونيك. وهذا ما يجعله مختلفا عن الأيبوبروفن والنابروكسين، وجعله موضع اهتمام الباحثين.

تنتج معظم طرائق الاصطناع اللاتناظري المنشورة بالطور السائل عن تفاعلات متيلة أو برتنة انتقائية لإينولات الليتيوم [7] والتي استخدمت في اصطناع الأحماض الأمينية الفعالة ضوئيا [8-9].

استخدم R-(-)-pantolacton محرضاً كيرالياً منذ عشرات السنين في تفاعل الضم الحلقي ديلز-ألدر [10] وأيضاً من قبل Hunig et coll [11] كمنبع كيرال في تفاعل برتة اينولات الليثيوم، وكذلك كعامل برتة في اصطناع حمض -2- أريل بريونيك وحتى الأيبورفن [12].

لقد وقع إختيارنا على R-(-)- بانتولاكتون لاستخدامه في اصطناع S-(+)- كيتوروفن لأنه لم يستعمل حتى الآن حسب معرفتنا في تفاعل تحويل المزيج الراسمي لاينولات الليثيوم إلى الشكل الفعال ضوئياً ، وكذلك لأنه متوفر تجارياً وبثمن رخيص ، ويمكن إعادة استخدامه مرة ثانية.



النتائج التجريبية والمناقشة:

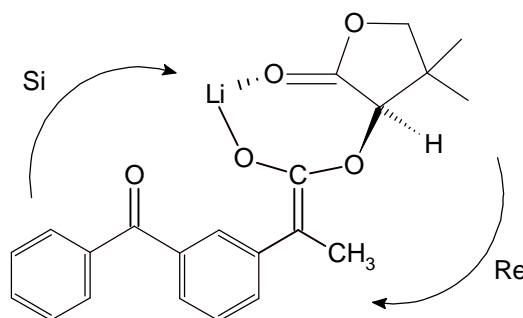
يتفاعل المزيج الراسمي للكيتوروفن مع R-(-)- بانتولاكتون باستخدام عامل الربط (agent de couplage) ثنائي حلقي هكسيل كربوثنائي أميد (DCC) و N,N-4 ثنائي ميثيل أمينو بيريدين (DMAP) بدرجة الحرارة العادية حيث يتشكل لدينا الأستر (I) ، ومن ثم ينزع البروتون من المركب الناتج بواسطة ثنائي ايزو بروبييل أميد الليثيوم (LDA) وبوجود THF بالدرجة -30 مئوية حيث تتشكل اينولات الليثيوم (II) ، وبعد ذلك يبرتن المركب (II) باستخدام كل من H₂O أو CH₃ COOH و TMSiCl/MeOH كميرتنات ، فيتشكل المركب (III) ، وفي المرحلة الأخيرة ينزع المحرض الكيرالي باستخدام كربونات الصوديوم في الميثانول فنحصل على (S) -(+)-كيتوروفن (IV) وفق الخطط التالي:

-لوحظ عند استعمال الماء كمانح للبروتون أن تفاعل تصبن الرابطة الأستيرية قد حصل بنسبة 20% لذلك لا بد من استخدام وسط قلوي قوي من أجل فصم جزئي للرابطة الأستيرية.

-أما في حالة برتنة اينولات الليثيوم (II) بحمض الخل فيصبح الوسط حمضياً، مما يضمن البقاء في شروط غير مرسمة بفضل تشكل اسيتات الليثيوم، وبالتالي لم نلاحظ أي تصبن للرابطة الأستيرية وهذا يعلل ارتفاع مردود التفاعل وازدياد الفعالية الضوئية انظر الجدول (1).

-إن سيلنة Silylation اينولات الليثيوم (II) بواسطة ClSiMe_3 (كلور ثلاثي ميتيل السيلان) المتبوعة بمعالجة بواسطة الميتانول، يؤمن البقاء في وسط معتدل. ومن خلال المراقبة تبين انه لا يوجد أي تبادل أسترة (transésterfication) ويعود السبب في ذلك لاستخدام الميتانول انظر الجدول (1).

-يمكن أن نفسر دور المحرض الكيرال R-(-)-بنتولاكتون في تحويل المزيج الراسمي للكيتو بروفن إلى الماكب S- (+) ، وذلك عن طريق تشكل معقد لذرة الليثيوم مع الوظيفة الكربونيلية لبنتولاكتون ، مما يؤدي إلى تشكل حلقة سباعية في المرحلة الإنتقالية، هذا المعقد يضع حلقة البنتولاكتون من جانب الوجه Si للينولات وبالتالي يؤمن اقتراب البروتون من الوجه Re، كما هو مبين في الشكل (1). ويمكننا من الحصول على S- (+)-كيتوبرفن بفعالية ضوئية قيمتها 55% ويمردود 90%.



الشكل (1) مخطط اينولات الليثيوم

القسم العملي:

1-اصطناع الأستر (I)

يضاف إلى محلول مبرد حتى الدرجة 10- مئوية يحوي 1.016 غ (4 ميلي مول) من الكيتوبروفن و 1.06 غ (1.2 M (4.8 ملي مول) من R-(-)-بنتولاكتون وكمية صغيرة من 4 N,N -DMAP ثنائي ميتيل أمينوبيريدين) في 10 مل من THF (رباعي هيدرو فوران) 0.824 غ (1.2 M (4.8 ميلي مول)، من عامل الارتباط DCC (ثنائي حلقي هكسيل كربوثنائي أميد) بعد حلها في 10 مل من THF. نحرك المحلول الناتج في الدرجة 10- مئوية لمدة 30 دقيقة. يترسب DCU (ثنائي حلقي هكسيل البولة) نحرك لمدة 10 دقائق. نستمر بعدها في التحريك لمدة 10 ساعات

في الدرجة العادية من الحرارة. نبرد بعد ذلك ومن ثم نرشح ونبخر. نحل الزيت الناتج بالايتر الإيثيلي ونغسله بمحلول من HCl (1N) (مرة واحدة 20مل) وكذلك بمحلول بيكربونات الصوديوم (ثلاث مرات 20مل) وأخيرا بالماء (مرة واحدة 20مل). يجفف الطور العضوي بواسطة $MgSO_4$ ، وبعد الترشيح نبخر المحل نحصل على المركب الناتج (زيتي القوام) الذي ينقى بالكروماتوغرافيا العمودية (ايتر إيثيلي/هكسان 1:1).
المردود: 90%

R_f : 0.25 (ايتر/هكسان 1:1)

RMN $^1H(CDC1_3)$ δ (ppm): 0.95 (s, J=58 Hz, 6H, $C(CH_3)_2$) ; 1.1 (d, J=35 Hz, 3H, CH_3) ; 1.6 (s, 2H, $-CH_2-$) ; 4.0 (q, 1H, Ar-CH) ; 5035 (s, 1H, -COO-CH-COO-) ; 7.25-7.65 (m, 9H, H aromatiques).

تحضير محلول 1N من الـ LDA (ثنائي ايزو بروبييل أميد الليثيوم) نضيف [8.8 مل من محلول nBuLi (n بوتيل الليثيوم) المنحل في الهكسان (22ملي مول)] على محلول مبرد حتى الدرجة 10- مئوية يحوي 20 ميلي مول من ثنائي ايزو بروبييل أمين المقطر حديثا بعد حله في 11.2 مل من THF المقطر، نحرك لمدة 20 دقيقة بالدرجة 10- مئوية. نستعمل الناتج مباشرة في التفاعل اللاحق

2- نزع الرسمزة (déracémisation) وهي تتم على مرحلتين:

المرحلة الأولى: اصطناع المركب (II)

نضيف 3مل من محلول الـ LDA المحضر حديثا على محلول مبرد حتى الدرجة 30- مئوية يحوي 730مغ (2ميلي مول) من المركب (I). نلاحظ اسوداد المحلول خلال الإضافة، نستمر بعد ذلك بالتحريك في درجة الحرارة العادية لمدة ساعتين.

المرحلة الثانية: اصطناع المركب (III)

a- استخدام الماء كمانح للبروتون

نضيف 5مل ماء في THF قطرة قطرة على المحلول (II) المتشكل في المرحلة الأولى ذلك في الدرجة 30- مئوية، فيتحول اللون تدريجيا حتى يصبح أصفر. نحرك لمدة ساعتين مع ترك درجة الحرارة ترتفع حتى 10- مئوية، نضيف بعد ها 1مل من حمض الخل ونبخر المحلول فيتشكل مركب هلامي القوام (جل).

نحل الجل الناتج بالايتر ونغسله بمحلول مشبع من بيكربونات الصوديوم (ثلاث مرات 20مل) ومرة واحدة بالماء (20مل). نجتمع الأطوار المائية ونحمضها بحمض كلور الماء (2N) حتى pH=1 ، نستخلص بواسطة أسيتات الايتيل (ثلاث مرات 20 مل)، نجفف الطور العضوي المستخلص بواسطة $MgSO_4$.
نبخر فنحصل على المركب (III) زيتي القوام أصفر اللون.

المردود: 60%

$R_f = 0.25$ (إيثر إيثيلي/هكسان 1:1)

b- استخدام حمض الخل كمانح للبروتون

نضيف 5مل من محلول يحوي 0.2 مل من حمض الخل الثلجي و3.8مل من THF قطرة قطرة على المحلول (II) المتشكل في المرحلة الأولى وذلك في الدرجة 30- مئوية، فيتحول اللون تدريجياً خلال الإضافة حتى يصبح أصفر برتقالي. نحرك لمدة ساعتين مع ترك درجة الحرارة ترتفع حتى 10- مئوية. نحل الجل الناتج بالإيثر ونغسله بمحلول مشبع من بيكربونات الصوديوم (ثلاث مرات 20مل) بالماء (مرة واحدة 20مل). نحمض الأطوار المائية بعد جمعها بحمض كلور الماء (2N) حتى $pH=1$ ونستخلص بواسطة أسيتات الإيثيل (ثلاث مرات 20 مل)، نجفف الطور العضوي المستخلص بواسطة $MgSO_4$ ، ونبخر فنحصل على مركب زيتي القوام أصفر اللون (III).

مردود التفاعل = 90%

$R_f = 0.25$ (إيثر إيثيلي/هكسان 1:1)

c- استخدام (TMSiCl/MeOH)

نضيف (1) مل من TMSiCl، على المحلول (II) المتشكل في المرحلة الأولى وذلك في الدرجة 30- مئوية، يتحول اللون تدريجياً خلال الإضافة حتى يصبح أحمر أ. نحرك لمدة 90 دقيقة في الدرجة 30- مئوية، نضيف بعد ذلك محلول يحوي 0.5 مل من الميثانول في 4 مل من THF، يتحول المحلول إلى اللون الأصفر. نترك المزيج ساعة كاملة مع السماح لدرجة الحرارة أن ترتفع حتى 10- مئوية، نحل الجل الناتج بالإيثر ونغسله بمحلول مشبع من بيكربونات الصوديوم (ثلاث مرات 20مل) وبالماء (مرة واحدة 20مل). نحمض الأطوار المائية بحمض كلور الماء (2N) حتى $pH=1$ ، ونستخلص بواسطة أسيتات الإيثيل (ثلاث مرات 20 مل)، نجفف الطور العضوي المستخلص بواسطة $MgSO_4$.

نبخر فنحصل على المركب (III) زيتي القوام أصفر اللون.

مردود التفاعل = 60%

$R_f = 0.25$ (إيثر/هكسان 1:1)

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.95 (s, J=58 Hz, 6H, C(CH_3) $_2$) ; 1.4 (d, J=35 Hz, 3H, CH_3) ; 1.6 (s, 2H, - CH_2 -) ; 4.0 (q, 1H, Ar- CH) ; 5.35 (s, 1H, -COO- CH -COO-) ; 7.25-7.65 (m, 9H, H aromatiques).

نلاحظ انزياح قمة CH_3 عن 1,1ppm و ظهورها عند 1,4ppm، ويعود السبب حسب اعتقادنا إلى نزع الرسمزة (CH_3) تقع خلف مستوى الحلقة العطرية) والحصول على المماكب (S)-(+)-كيتوبروفن.

3-تحضير (S)-(+)-كيتوبروفن(IV)

نحل الزيت الأصفر الناتج في 50 مل من الميثانول، ونضيف في درجة الحرارة العادية مزيج من 4 ميلي مول من Na_2CO_3 (كربونات الصوديوم) في 50 مل من الماء المقطر. نحرك مزيج التفاعل بدرجة الحرارة العادية حتى اختفاء المواد الأولية على ورقة الكروماتوغرافيا (إيتر إيثيلي/هكسان 1:3)، نبخر الميثانول ونحمض المحلول المتبقي بحمض كلور الماء (2N) حتى $\text{pH}=1$ ونستخلص بواسطة الإيتر (مرتين 50 مل)، نجفف الطور العضوي المستخلص بواسطة MgSO_4 . ونترك الناتج ليلة كاملة في البراد نلاحظ ترسب S (+) كيتوبرفن.

مردود التفاعل = 95%

درجة الانصهار = 118 درجة مئوية

الفعالية الضوئية (ee) = 55%

$[\alpha]_D = +22^\circ (\text{C}=1 ; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$

$\text{RMN}^1\text{H} (\text{CDCl}_3)\delta (\text{ppm}): 1.7 (\text{d}, 3\text{H}, -\text{CH}_3) ; 3.7 (\text{q}, 1\text{H}, -\text{CH}) ; 7.25-$

$7.65 (\text{m}, 9\text{H}, \text{H aromatiques}) ; 7.89 (\text{s}, 1\text{H}, -\text{COOH}).$

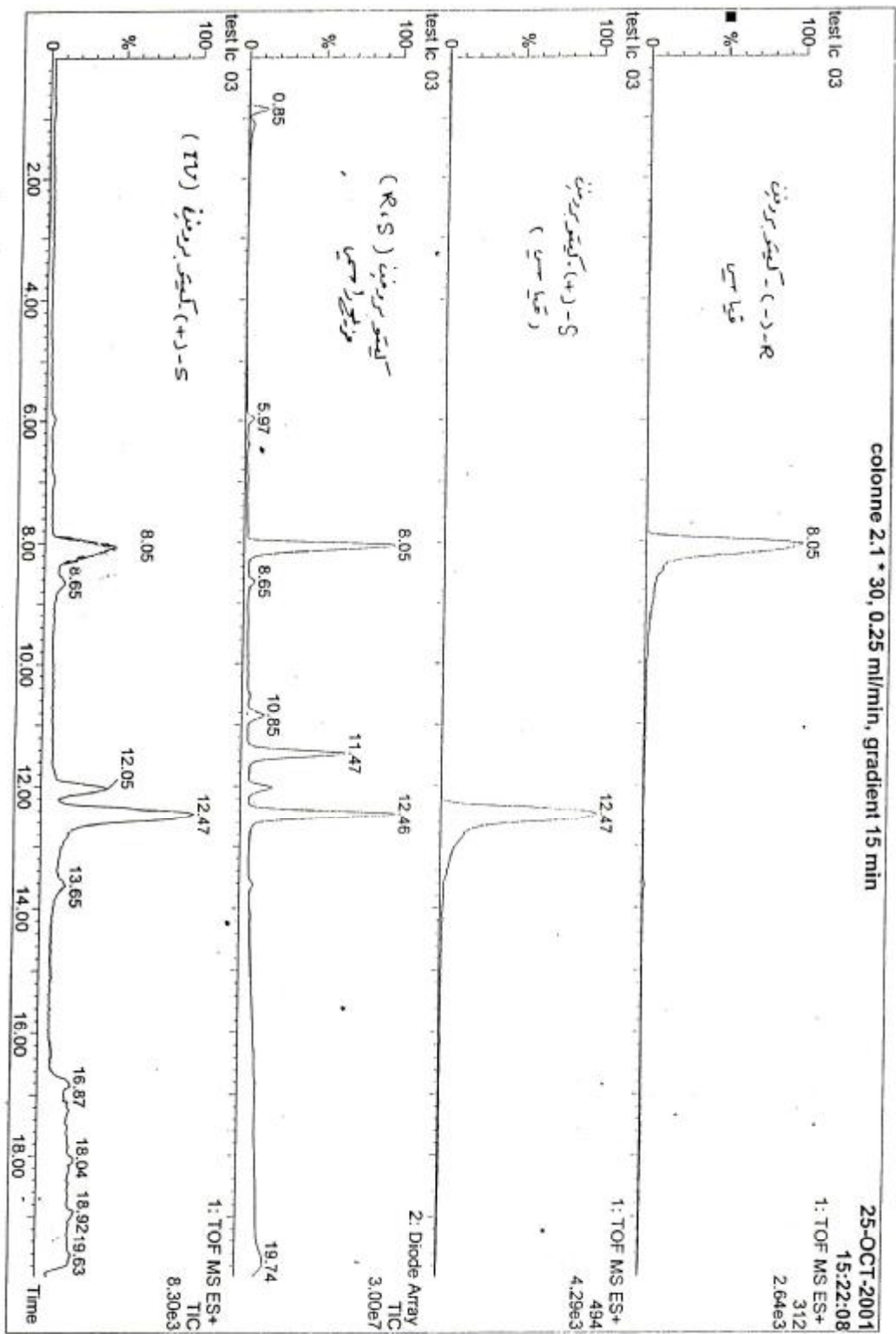
تم اجراء الفصل الكروماتوغرافي على جهاز الكورماتوغرافيا السائلة ويطور متحرك (ميتانول-بيركلورات الصوديوم) $\text{pH}=2.2$ على عمود من نمط C_{18} (20ml) بتدفق تدريجي Gradient متصاعد بدأ من 0.25 (1m/دقيقة) خلال 15 دقيقة الأولى ومن ثم يزيد التدفق وقد لاحظنا ظهور المركبات خلال هذه الفترة حيث ظهر متماكبين للكيتوبروفين على التوالي الشكل R- (-) في الدقيقة 8.05 والمماكب S- (+) في الدقيقة 12.47 حافظنا على الشروط الكروماتوغرافية نفسها وعلى التراكيز المحقونة نفسها بحيث يمكن مقارنة النتائج. وأعدنا حقن المزيج الراسمي (R,S) وبالتركيز نفسه فحصنا على القمتين الكروماتوغرافية معا (8.05-12.47) على الترتيب.

عند حقن ناتج التفاعل S- (+) كيتوبروفين (IV) والمحافظة على التركيب النهائي نفسه حصل تغير واضح في كروماتوغرام الناتج إذ لوحظ نقص في سطح القمة العائدة للشكل R- (-) مترافقة مع زيادة في سطح قمة S- (+) الأمر الذي يوجه نحو احتمال تحول الشكل R- (-) إلى الشكل S- (+) وهذه نتيجة تتوافق تماما مع نتائج قياس الفعالية الضوئية.

تم تحديد درجات الأنصهار بواسطة جهاز Buchi

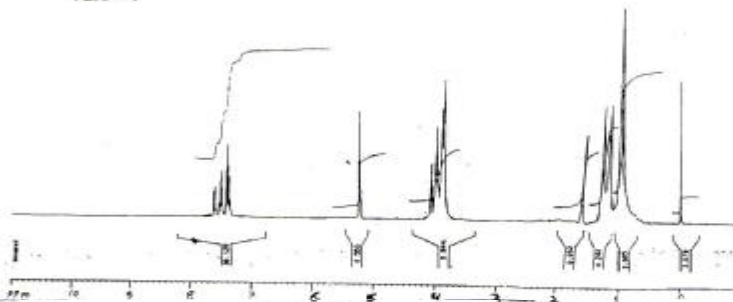
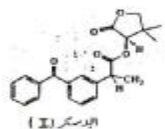
- تم حساب R_f باستخدام صفائح زجاجية قياس 10 x 5 سم
- تمت دراسات ال HPLC باستخدام جهاز WATERS ASSOCIATED مع مراقبة على برنامج خاص على الحاسوب. في مخبر الأحماض الأمينية والبيبتيدات والبروتين /جامعة مونبيلية II فرنسا/ انظر الملحق رقم (1).

- تمت قراءة الأرقام $[\alpha]_D$ في مخبر الأحماض الأمينية والبيبتيدات والبروتين /جامعة مونبيلية II فرنسا/
- تم أخذ طيوف RMN على جهاز $\text{RMN}(250)$ في مخبر الأحماض الأمينية والبيبتيدات والبروتين /جامعة مونبيلية II فرنسا/. انظر الملحق رقم (2)



الملحق رقم (1) طيوف HPLC

R.A. 15-11, 6/CCDL3



Current Data Parameters

NAME	None
EXPNO	30
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	200909
Time	23.40
INSTRUM	nmr1
PROBHD	5 mm BBO 1H
TD	65536
SF	500.13
WDW	EM
SSB	0
LB	3.00
GB	0
PC	1.00
RG	327.500
ACQ	0.20000000
RG2	327.500
RG3	327.500
RG4	327.500
RG5	327.500
RG6	327.500
RG7	327.500
RG8	327.500
RG9	327.500
RG10	327.500
RG11	327.500
RG12	327.500
RG13	327.500
RG14	327.500
RG15	327.500
RG16	327.500
RG17	327.500
RG18	327.500
RG19	327.500
RG20	327.500
RG21	327.500
RG22	327.500
RG23	327.500
RG24	327.500
RG25	327.500
RG26	327.500
RG27	327.500
RG28	327.500
RG29	327.500
RG30	327.500
RG31	327.500
RG32	327.500
RG33	327.500
RG34	327.500
RG35	327.500
RG36	327.500
RG37	327.500
RG38	327.500
RG39	327.500
RG40	327.500
RG41	327.500
RG42	327.500
RG43	327.500
RG44	327.500
RG45	327.500
RG46	327.500
RG47	327.500
RG48	327.500
RG49	327.500
RG50	327.500
RG51	327.500
RG52	327.500
RG53	327.500
RG54	327.500
RG55	327.500
RG56	327.500
RG57	327.500
RG58	327.500
RG59	327.500
RG60	327.500
RG61	327.500
RG62	327.500
RG63	327.500
RG64	327.500
RG65	327.500
RG66	327.500
RG67	327.500
RG68	327.500
RG69	327.500
RG70	327.500
RG71	327.500
RG72	327.500
RG73	327.500
RG74	327.500
RG75	327.500
RG76	327.500
RG77	327.500
RG78	327.500
RG79	327.500
RG80	327.500
RG81	327.500
RG82	327.500
RG83	327.500
RG84	327.500
RG85	327.500
RG86	327.500
RG87	327.500
RG88	327.500
RG89	327.500
RG90	327.500
RG91	327.500
RG92	327.500
RG93	327.500
RG94	327.500
RG95	327.500
RG96	327.500
RG97	327.500
RG98	327.500
RG99	327.500
RG100	327.500

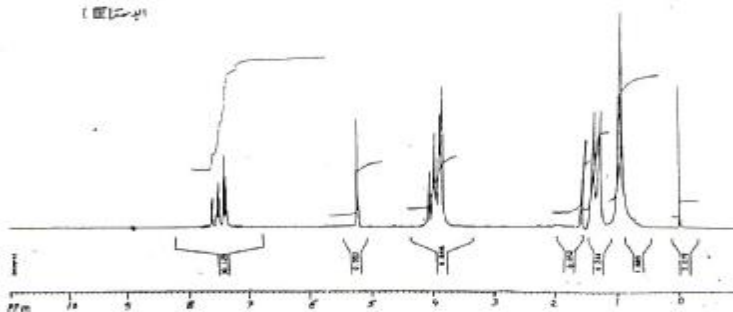
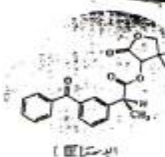
F2 - Processing parameters

SI	32768
SF	500.130000000
WDW	EM
SSB	0
LB	3.00 Hz
GB	0
PC	1.00

1D NMR data parameters

SI	32768
SI2	32768
SI3	32768
SI4	32768
SI5	32768
SI6	32768
SI7	32768
SI8	32768
SI9	32768
SI10	32768
SI11	32768
SI12	32768
SI13	32768
SI14	32768
SI15	32768
SI16	32768
SI17	32768
SI18	32768
SI19	32768
SI20	32768
SI21	32768
SI22	32768
SI23	32768
SI24	32768
SI25	32768
SI26	32768
SI27	32768
SI28	32768
SI29	32768
SI30	32768
SI31	32768
SI32	32768
SI33	32768
SI34	32768
SI35	32768
SI36	32768
SI37	32768
SI38	32768
SI39	32768
SI40	32768
SI41	32768
SI42	32768
SI43	32768
SI44	32768
SI45	32768
SI46	32768
SI47	32768
SI48	32768
SI49	32768
SI50	32768
SI51	32768
SI52	32768
SI53	32768
SI54	32768
SI55	32768
SI56	32768
SI57	32768
SI58	32768
SI59	32768
SI60	32768
SI61	32768
SI62	32768
SI63	32768
SI64	32768
SI65	32768
SI66	32768
SI67	32768
SI68	32768
SI69	32768
SI70	32768
SI71	32768
SI72	32768
SI73	32768
SI74	32768
SI75	32768
SI76	32768
SI77	32768
SI78	32768
SI79	32768
SI80	32768
SI81	32768
SI82	32768
SI83	32768
SI84	32768
SI85	32768
SI86	32768
SI87	32768
SI88	32768
SI89	32768
SI90	32768
SI91	32768
SI92	32768
SI93	32768
SI94	32768
SI95	32768
SI96	32768
SI97	32768
SI98	32768
SI99	32768
SI100	32768

R.A. 15-11, 6/CCDL3



Current Data Parameters

NAME	None
EXPNO	30
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

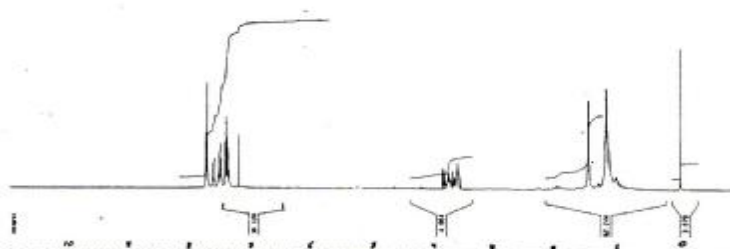
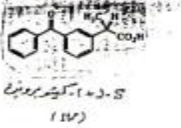
Date_	200909
Time	23.40
INSTRUM	nmr1
PROBHD	5 mm BBO 1H
TD	65536
SF	500.13
WDW	EM
SSB	0
LB	3.00
GB	0
PC	1.00
RG	327.500
ACQ	0.20000000
RG2	327.500
RG3	327.500
RG4	327.500
RG5	327.500
RG6	327.500
RG7	327.500
RG8	327.500
RG9	327.500
RG10	327.500
RG11	327.500
RG12	327.500
RG13	327.500
RG14	327.500
RG15	327.500
RG16	327.500
RG17	327.500
RG18	327.500
RG19	327.500
RG20	327.500
RG21	327.500
RG22	327.500
RG23	327.500
RG24	327.500
RG25	327.500
RG26	327.500
RG27	327.500
RG28	327.500
RG29	327.500
RG30	327.500
RG31	327.500
RG32	327.500
RG33	327.500
RG34	327.500
RG35	327.500
RG36	327.500
RG37	327.500
RG38	327.500
RG39	327.500
RG40	327.500
RG41	327.500
RG42	327.500
RG43	327.500
RG44	327.500
RG45	327.500
RG46	327.500
RG47	327.500
RG48	327.500
RG49	327.500
RG50	327.500
RG51	327.500
RG52	327.500
RG53	327.500
RG54	327.500
RG55	327.500
RG56	327.500
RG57	327.500
RG58	327.500
RG59	327.500
RG60	327.500
RG61	327.500
RG62	327.500
RG63	327.500
RG64	327.500
RG65	327.500
RG66	327.500
RG67	327.500
RG68	327.500
RG69	327.500
RG70	327.500
RG71	327.500
RG72	327.500
RG73	327.500
RG74	327.500
RG75	327.500
RG76	327.500
RG77	327.500
RG78	327.500
RG79	327.500
RG80	327.500
RG81	327.500
RG82	327.500
RG83	327.500
RG84	327.500
RG85	327.500
RG86	327.500
RG87	327.500
RG88	327.500
RG89	327.500
RG90	327.500
RG91	327.500
RG92	327.500
RG93	327.500
RG94	327.500
RG95	327.500
RG96	327.500
RG97	327.500
RG98	327.500
RG99	327.500
RG100	327.500

F2 - Processing parameters

SI	32768
SF	500.130000000
WDW	EM
SSB	0
LB	3.00 Hz
GB	0
PC	1.00

1D NMR data parameters

SI	32768
SI2	32768
SI3	32768
SI4	32768
SI5	32768
SI6	32768
SI7	32768
SI8	32768
SI9	32768
SI10	32768
SI11	32768
SI12	32768
SI13	32768
SI14	32768
SI15	32768
SI16	32768
SI17	32768
SI18	32768
SI19	32768
SI20	32768
SI21	32768
SI22	32768
SI23	32768
SI24	32768
SI25	32768
SI26	32768
SI27	32768
SI28	32768
SI29	32768
SI30	32768
SI31	32768
SI32	32768
SI33	32768
SI34	32768
SI35	32768
SI36	32768
SI37	32768
SI38	32768
SI39	32768
SI40	32768
SI41	32768
SI42	32768
SI43	32768
SI44	32768
SI45	32768
SI46	32768
SI47	32768
SI48	32768
SI49	32768
SI50	32768
SI51	32768
SI52	32768
SI53	32768
SI54	32768
SI55	32768
SI56	32768
SI57	32768
SI58	32768
SI59	32768
SI60	32768
SI61	32768
SI62	32768
SI63	32768
SI64	32768
SI65	32768
SI66	32768
SI67	32768
SI68	32768
SI69	32768
SI70	32768
SI71	32768
SI72	32768
SI73	32768
SI74	32768
SI75	32768
SI76	32768
SI77	32768
SI78	32768
SI79	32768
SI80	32768
SI81	32768
SI82	32768
SI83	32768
SI84	32768
SI85	32768
SI86	32768
SI87	32768
SI88	32768
SI89	32768
SI90	32768
SI91	32768
SI92	32768
SI93	32768
SI94	32768
SI95	32768
SI96	32768
SI97	32768
SI98	32768
SI99	32768
SI100	32768



Current Data Parameters

NAME	None
EXPNO	30
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	200909
Time	23.40
INSTRUM	nmr1
PROBHD	5 mm BBO 1H
TD	65536
SF	500.13
WDW	EM
SSB	0
LB	3.00
GB	0
PC	1.00
RG	327.500
ACQ	0.20000000
RG2	327.500
RG3	327.500
RG4	327.500
RG5	327.500
RG6	327.500
RG7	327.500
RG8	327.500
RG9	327.500
RG10	327.500
RG11	327.500
RG12	327.500
RG13	327.500
RG14	327.500
RG15	327.500
RG16	327.500
RG17	327.500
RG18	327.500
RG19	327.500
RG20	327.500
RG21	327.500
RG22	327.500
RG23	327.500
RG24	327.500
RG25	327.500
RG26	327.500
RG27	327.500
RG28	327.500

المراجع:

.....

- 1- Rieu J-P. ; Boucherle A. ; Cousse H. ; Mouzin G. ; Tetrahedron lett ; 1986, 24, 4095.
- 2- a) Salz U. ; Ruchardt C. ; Tetrahedron Lett. ; 1982, 23, b) Jahme J. ; Ruchardt C. ; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. ; 1981, 20, 885
- 3- a) Pracejus H. ; Justus Liebig's Ann. Chem. ; 1960, 634, 9. b) Pracejus H. ; Matje H. ; J. Prakt. Chem. ; 1964, 24, 195. c) Samtleben R. ; Pracejus H. ; Ibid. ; 1972, 314, 157. d) Pracejus H. ; Leska J. ; Z. Naturforsch. ; 1966, 21B, 30. e) Pracejus H. ; Fortshr. Chem. Forsch. ; 1967, 8, 493-553
- 4- Bellucci G. ; Berti G. ; Bianchini R. ; Vecchiani S. ; Gazz. Chem. Ital. ; 1988, 118, 451
- 5- A) Larsen R.D. ; Corley E.G. ; Davis P.J. ; Reider P.J. ; Grabowski E.J.J. ; J. Am. Chem. Soc. ; 1989, 111, 7650. B) Corley E.G. ; Larsen R.D. ; Grabowsky E.J.J. ; Rieder P. ; US 4,940,813 ; Chem. Abstra., 1990, 113, 33, 6799
- 6- Evans A.M. ; Eur. J. Clin. Pharmacol. ; 1992, 42, 237.
- 7- Nkusi G. ; These de Doctorat, USTL, Montpellier, 1987 et références citées.
- 8- Habimana J. B. ; Thèse de Doctorat, USTL, Montpellier, 1991 et références Citées.
- 9- Grosselin J-M.(Rhone poulenc Santé) ; FR 8911568
- 10- Gerlach U.; Hunig S.; Angew. Chem.Int. Ed.Engl.;1987,99,1323.
- 11- Larsen R.D. ; Corley E.G.; Reider P.J.; Grabowski E.J.J.; J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 7650.
- 12- Larsen R.D.; Corley E.G.; Davis P.; Grabowski E.J.J; J. Am. Chem. Soc., ; 1989, 111, 7650.