

الفصل الثاني

اصطناع المركبات القائدة والمتشابهات البنيوية

مقدمة

في البداية يجب تحديد البنية الكيميائية للمركب القائد ثم البدء بوضع خطة لاصطناع هذه المركبات كيميائياً .

يوجد نمطين أساسيين
لاصطناع هذه المركبات

الاصطناع
الكلي

الاصطناع
الجزئي

الاصطناع الجزئي Partial Synthesis

يستخدم الاصطناع الجزئي في الانتاج واسع النطاق للأدوية ذات الفعالية المثبتة وسنقوم بتوضيح عدد من الخطط المستخدمة والتحديات المرافقة لهذا النمط من الاصطناع.

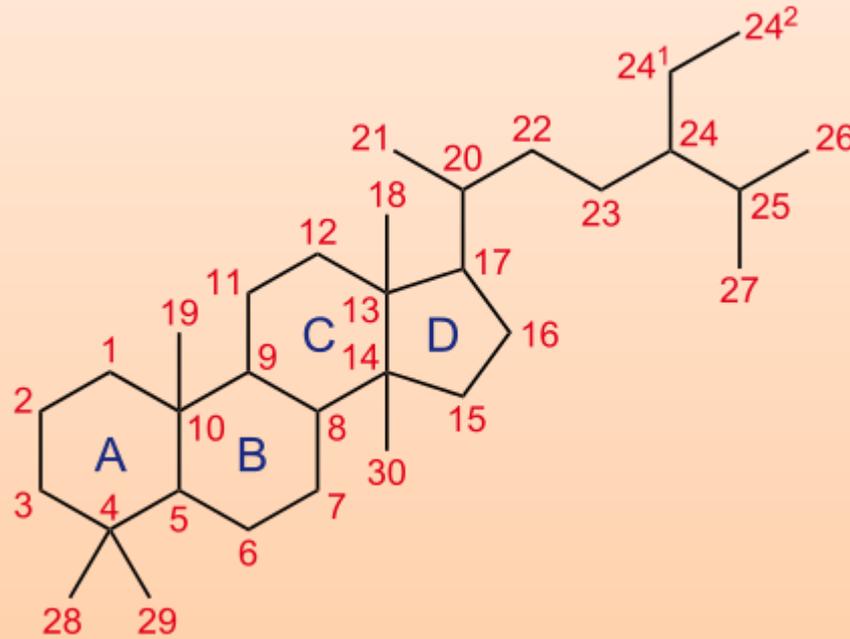
تعتمد خطط الاصطناع الجزئي على استخدام طرق الكيمياء الحيوية المواد الأولية اللازمة للاصطناع ومن ثم نقوم باستخدام الاصطناع العضوي التقليدي لتحويلها إلى المركبات المطلوبة

إن استخدام الطرق الكيميائية الحيوية يفيد في تقليل التكلفة اللازمة لتحضير المواد الأولية اللازمة للاصطناع بشكل كبير مقارنة مع التكلفة اللازمة لتحضيرها بالطرق التقليدية ، كما يفيد أيضاً في الحصول على مركبات ذات بنى كيميائية تملك توضعات فراغية محددة (مراكز عدم تناظر فراغي)

على سبيل المثال :

يعتبر اصطناع الأدوية الستيرويدية صعباً جداً وذلك لتعدد مراكز عدم التناظر الفراغي الموجود في بنيتها الكيميائية ، لذلك فإن الاصطناع الجزئي هو الطريق الأمثل لاصطناع الأدوية الستيرويدية واصطناع مشتقات بنوية لها .

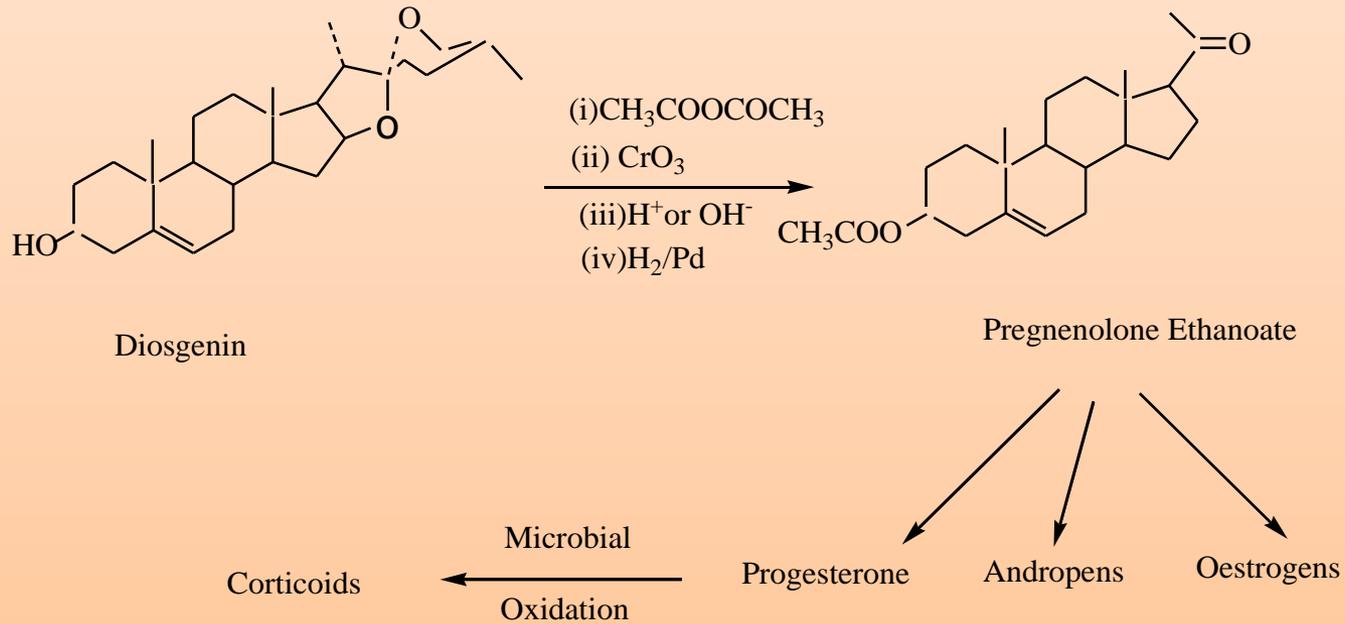
والستيرويد (Steroid) : هو نوع من المركبات العضوية التي تحتوي على ترتيبات محددة من اربع حلقات التي انضمت إلى بعضها البعض .



نظام حلقة الستيرويد:

نظام حلقة الستيرويد الأصل ABCD هيكل هيدروكربوني يظهر بحسب طريقة الكتابة وترتيب حروف الحلقة وترقيم الذرات .

مثال : يتم الحصول على مركب **Diosgenin** (المادة الأولية لتحضير البروجسترون) من مصدر نباتي (**Dioscorea Specie**). يمكن تحويل المركب السابق إلى إيتانوات البريغنينولون عبر سلسلة من المراحل



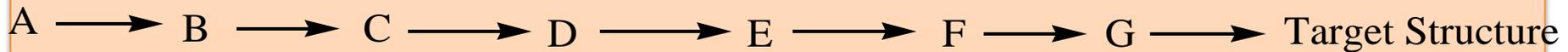
تستخدم ايتانوات البريغنينولون كمادة أولية في اصطناع عدد من الأدوية الستيروئيدية مثل البروجسترون البروجستيرون هو هرمون أنثوي يفرزه الجسم الأصفر في المبيض خلال المرحلة البروجستيرونية اي في اخر اسبوعين من الدورة الشهرية لأنثى بعد الإباضة، وهو من الهرمونات الستيروئيدية. الكورتيكوئيد : معالجات الالتهابات الجلدية

الاصطناع الكلي Total Synthesis

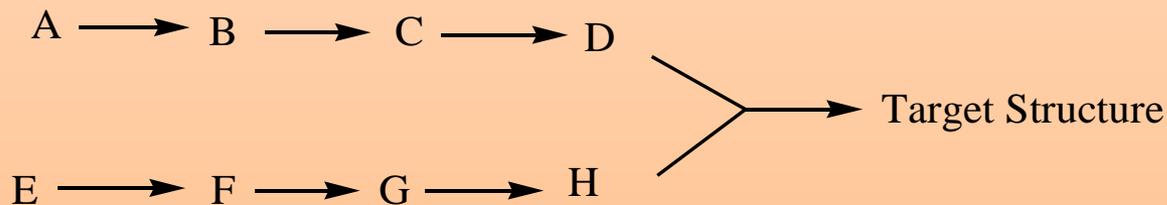
يتم في طرق الاصطناع الكلي وضع مخططات لاصطناع مركبات موجودة مسبقاً (من مصدر طبيعي أو صناعي) اعتماداً على الاصطناع العضوي التقليدي بشكل كامل وسنقوم لاحقاً بشرحها و توضيحها تحتاج جميع طرق الاصطناع المذكورة سابقاً معرفة جيدة بكيمياء الهيكل الكربوني والمجموعات الوظيفية المرتبطة به .

يمكن تصميم مخططات لاصطناع المركبات الدوائية وفق نمطين أساسيين هما :

١- الاصطناع الخطي (Linear Synthesis) : يتم فيه اصطناع المركب خطوة تلو خطوة.



٢- الاصطناع المتشعب (Convergent Synthesis) :



يتضمن كلا النمطين السابقين للاصطناع مراحل يتطلب بعضها استخدام مجموعات الحماية

وهي عبارة عن مجموعات وظيفية ترتبط مع واحدة أو أكثر من المجموعات الوظيفية الموجودة في بنية المركب بقصد حمايتها من التأثير خلال إجراء تفاعل ما على هذا المركب .

وظيفة أو دور مجموعة الحماية

تقتصر هذه الوظيفة على حماية مجموعة وظيفية معينة أثناء اجراء تفاعل معين وتتم إزالتها بعد انتهاء التفاعل ويجب عند اختيار مجموعة الحماية مراعاة امتلاكها الشروط التالية:

١- نوعية تجاه المجموعة الوظيفية المراد حمايتها.

٢- يمكن ربطها بسهولة إلى المجموعة المراد حمايتها.

٣- ثابتة في شروط التفاعل الرئيسي

٤- سهلة الازالة بعد انتهاء التفاعل الرئيسي

٥- رخيصة الثمن

يفترض المنطق السليم أن يتم اختيار المواد الأولية بحيث تعطي الفرصة الأفضل للحصول على المركب المطلوب من جهة وأن تكون رخيصة الثمن ومتوافرة تجارياً .

مقاربة التقطيع (Disconnection)

تستخدم لتحديد المواد الأولية اللازمة للاصطناع من جهة ولتحديد الخطوات اللازم اتباعها في هذا الاصطناع ومن أجل تحديد الطريق الأمثل و المواد الأولية الأفضل لاصطناع مركب ما من خلال إجراء تعديلات بنيوية على طريق معروف سابقاً لاصطناع مركب مشابه بنيوياً للمركب المطلوب.

تصميم اصطناع عضوي

ننطلق عادةً في عملية الاصطناع الكيميائي لمركب دوائي أو مشابه بنيوي من مواد أولية متوفرة تجارياً ورخيصة الثمن ثم نقوم بتحويلها عبر سلسلة من التفاعلات غير المكلفة إلى المركب الهدف .

لا يوجد طرق موحدة لاصطناع جميع المركبات وتصنيع كل مركب يعتبر تحدٍ بحد ذاته

تعتمد المقاربة العامة لوضع مخطط لاصطناع مركب دوائي على الخطف خلفاً انطلاقاً من البنية الكيميائية للمركب النهائي وفق سلسلة من المراحل حتى الوصول إلى مواد أولية متوفرة تجارياً ورخيصة الثمن .

تم تطوير هذه المقاربة من قبل العالم S.WARREN الذي وضع لها أسساً وقام بدراستها وجعلها أكثر منهجية حتى باتت تعرف بمقاربة التقطيع (Disconnection Approach) أو تحليل الاصطناع الراجع (Retrosynthetic analysis)

في جميع الحالات يفترض أن يتمتع المخطط النهائي للاصطناع الدوائي لمركب ما بمجموعة من الميزات من أهمها :

١- أن يتضمن أقل عدد ممكن من المراحل

٢- أقصى مردود نهائي ممكن

٣- أن يتضمن التفاعلات الأسهل و الأقل كلفة

٤- الأقل خطورة وتلويث للبيئة

مقاربة التقطيع (الاصطناع الراجع)

هذه المقاربة تنطلق من البنية الكيميائية للمركب الهدف وتعمل على تبسيطها وفق الخطوات التالية :

- ١- تقطيع البنية الكيميائية للمركب الهدف إلى أجزاء تعرف باسم Synthons .
- ٢- تتحول على الورق كل واحدة من الأجزاء الناتجة (synthons) إلى مركب حقيقي يعرف باسم الكاشف (reagent) والذي تكون بنيته الكيميائية مطابقة للجزء الموافق .
- ٣- يتم اختيار مكان التقطيع بحيث نحصل على الكاشف الأمثل لإجراء تفاعل إعادة الربط أثناء اصطناع المركب .
- ٤- يتم إعادة الخطوات السابقة على الكواشف الناتجة من كل عملية تقطيع حتى الوصول إلى مواد أولية متوفرة تجارياً

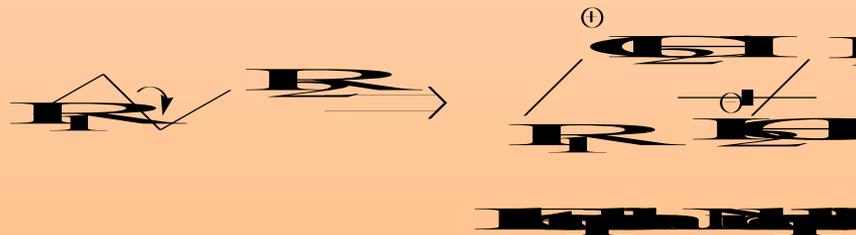
أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع

يمكن إجراء عملية التقطيع وفق طريقتين :

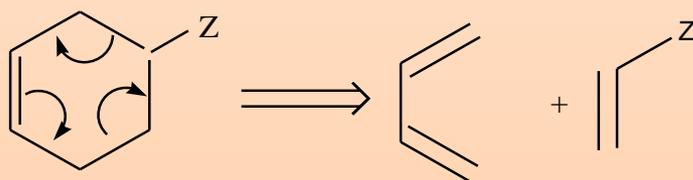
١- قطع متجانس (Homolytic) :



٢- قطع غير متجانس (Heterolytic) :



يمكن إجراء التقطيع في بعض الروابط داخل الحلقات
وذلك اعتماداً على تفاعلات تشكل الحلقات
تفاعل ديلس ألدِر (Diels Alder)



يمكن إجراء التقطيع على الهيكل الكربوني الرئيسي أو عند المجموعات الوظيفية الموجودة في بنية المركب
الهدف

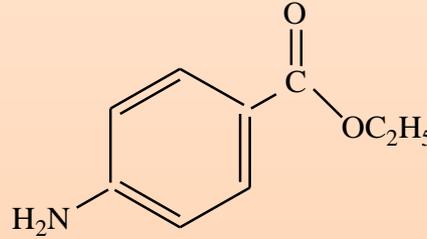
كيف يتم التقطيع في البنية الكيميائية الرئيسية

يتم عادةً إجراء التقطيع عند أجزاء البنية الكيميائية المرتبطة مع بعضها البعض بواسطة مجموعات وظيفية مثل :

الاسترات ، الأميدات ، الأسيطات وذلك بسبب سهولة إيجاد تفاعلات لإعادة ربطها مع بعضها البعض .

يعطي عادةً القطع غير المتجانس المقاربة الأكثر فائدة لتصميم اصطناع دوائي لأنه يقسم الجزيئة بسهولة إلى أجزاء محبة للإلكترونات و أجزاء محبة للنواة والتي يمكن تحويلها بسهولة كبيرة إلى الكواشف المحبة للإلكترونات وكواشف محبة للنواة الموافقة لإعادة ربط هذه الأجزاء .

مثال تطبيقي اصطناع البنزوكائين

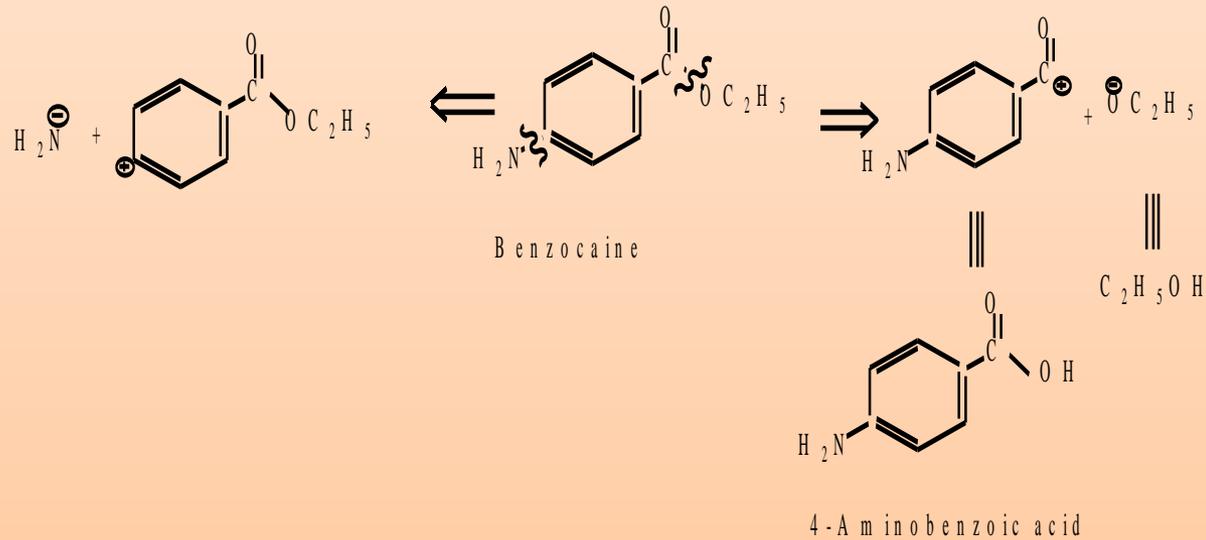


تعتبر مجموعات الاستر و الأمين الأماكن الأكثر ملائمةً لإجراء التقطيع لإجراء التقطيع ويعتمد اختيار الطريق المتبع في عملية التقطيع على خبرة الباحث إن المقارب المنطقية لاختيار الأجزاء المقابلة للكواشف التي يمكن إعادة ربطها بسهولة لاصطناع المركب المطلوب .

في هذه الحالة إن إجراء التقطيع عند الاستر أكثر منطقية وذلك لسهولة تشكل الاستر .

ولكن من غير السهل ادخال مجموعة أمينية محبة للنواة إلى حلقة بنزينية

عملية التقطيع لمركب البنزوكائين



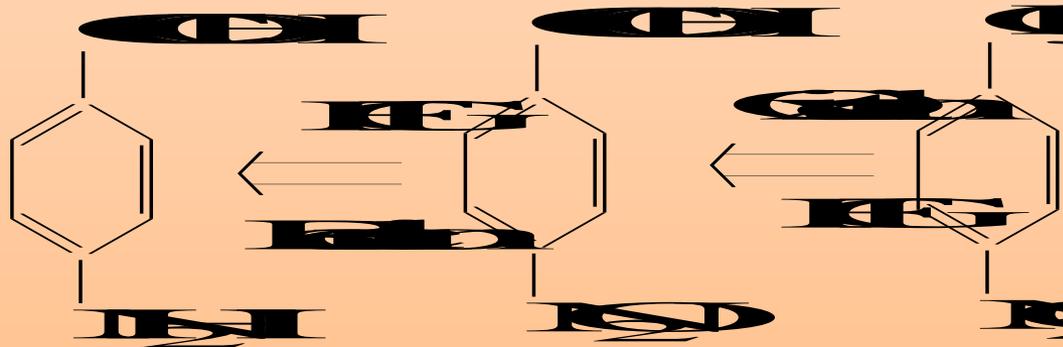
||| = indicates the real compound (derived from the synthon) that is used in the reconnection reaction

الخطوة التالية هي مكان تحديد التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لـ ٤-حمض أمينو البنزويك لا توجد تفاعلات بسيطة و غير مكلفة لربط هذه المجموعات الوظيفية مع حلقة البنزن لذلك لابد من محاولة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI) *Functional Group Inter Conversion* .

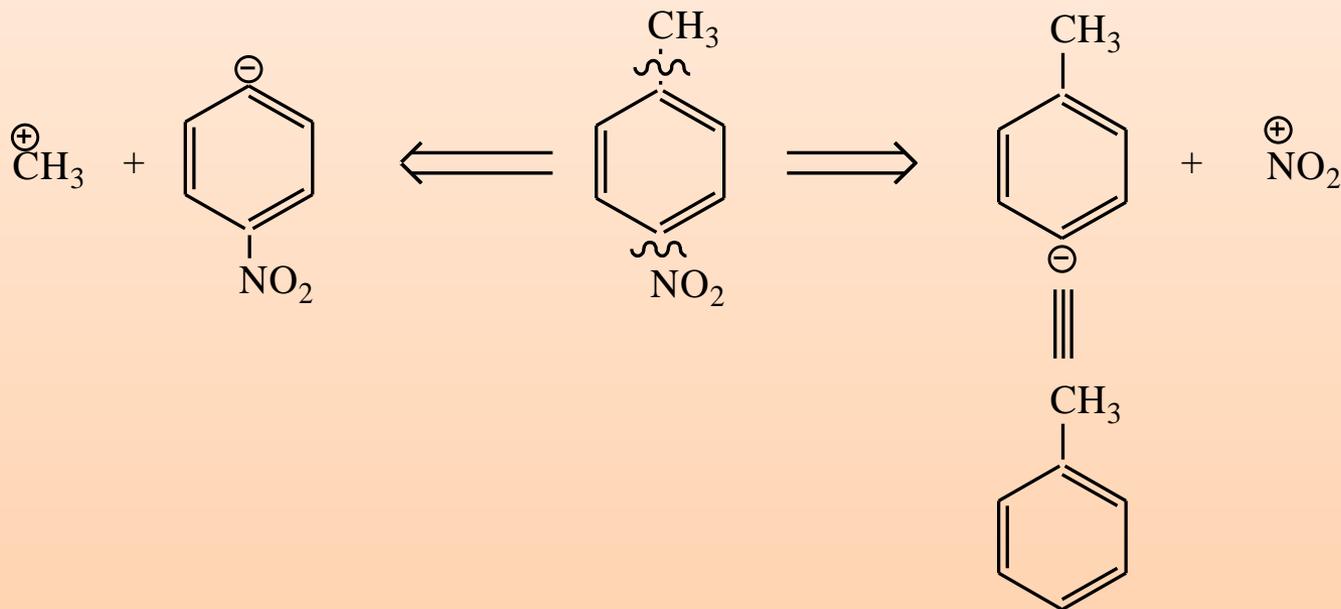
ملاحظة : يمكن استخدام سهم التقطيع للدلالة على مرحلة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI) .

أظهر البحث في المراجع العلمية في مثالنا هذا أن :

- ١- الحموض الكربوكسيلية العطرية يمكن إنتاجها بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية
- ٢- الأمينات العطرية يمكن الحصول عليها بإرجاع مجموعة النترو الموافقة

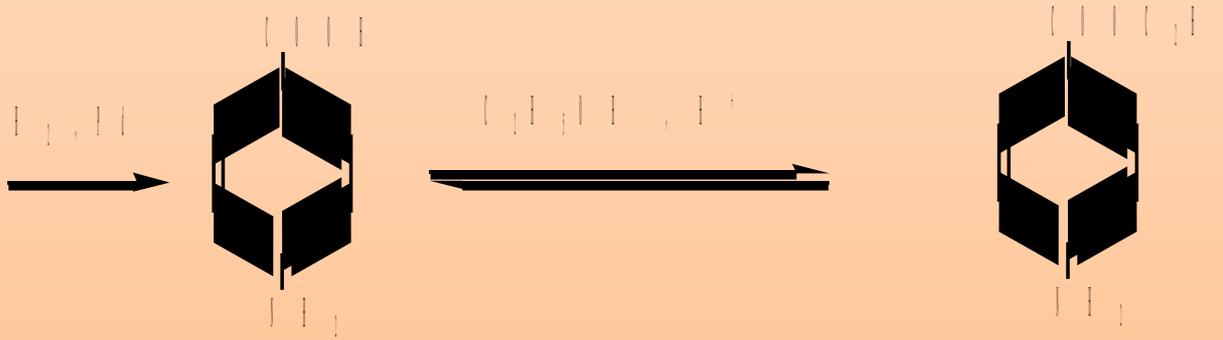
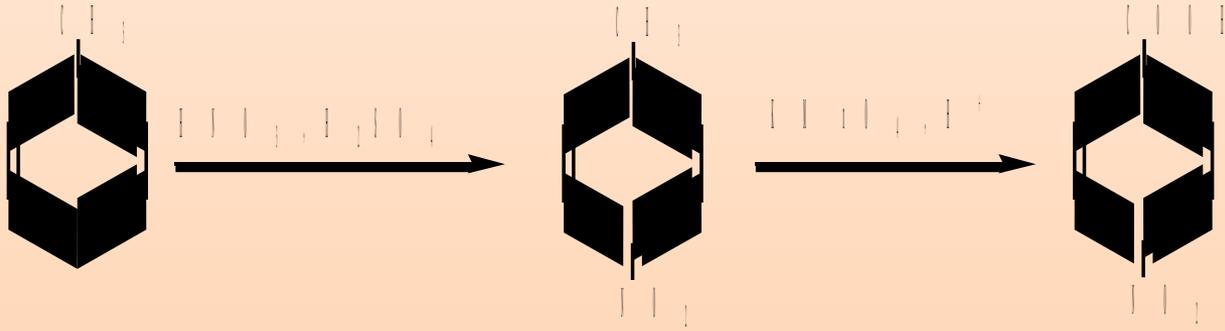


تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميثيل و النترو



يعتبر التولوين مركب متوفر تجارياً لذلك يفضل إجراء التقطيع عند مجموعة النترو كما أن هذا الخيار مدعوم بحقيقة أن تحضير ٤-نترو تولوين أسهل بإضافة مجموعة نترو إلى التولوين من إضافة مجموعة ميثيل إلى نترو البنزن وأن نترو البنزن توجه متبادل الميثيل نحو الموقع ميتا ولكن زمرة الميثيل في التولوين توجه مجموعة النترو نحو الموقع بارا .

تتلخص بالنتيجة التصنيع الكامل للبنزوكائين كما يلي :

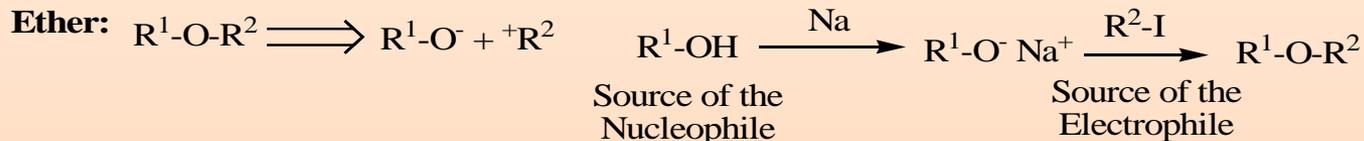


أمثلة حول عمليات التقطيع وتفاعلات إعادة الربط المقابلة لها

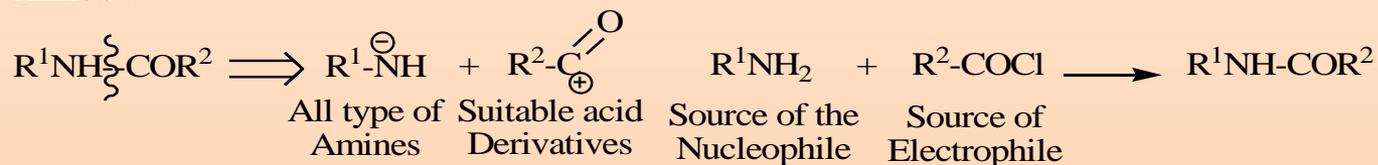
Disconnection

Exemples of reconnection reaction

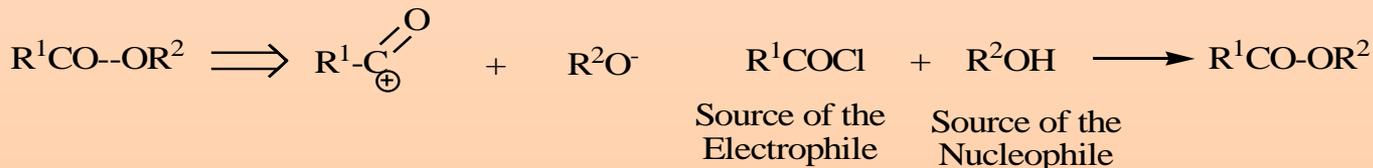
Functional group disconnection



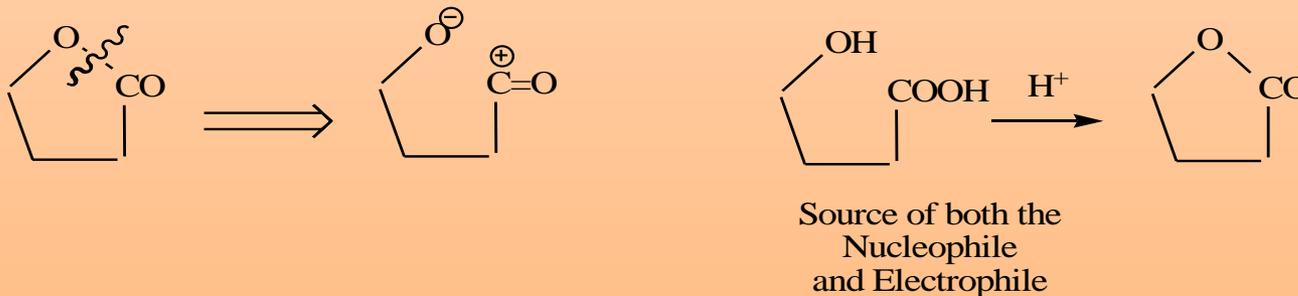
Amide :



Ester :



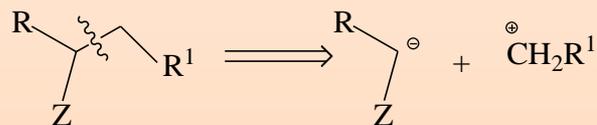
Lactone :



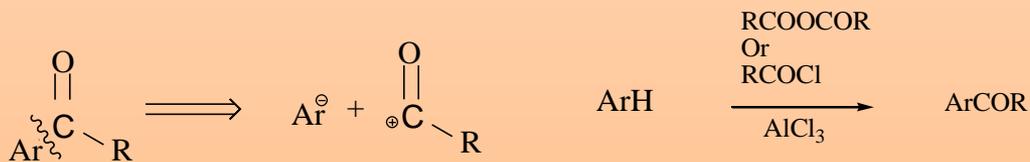
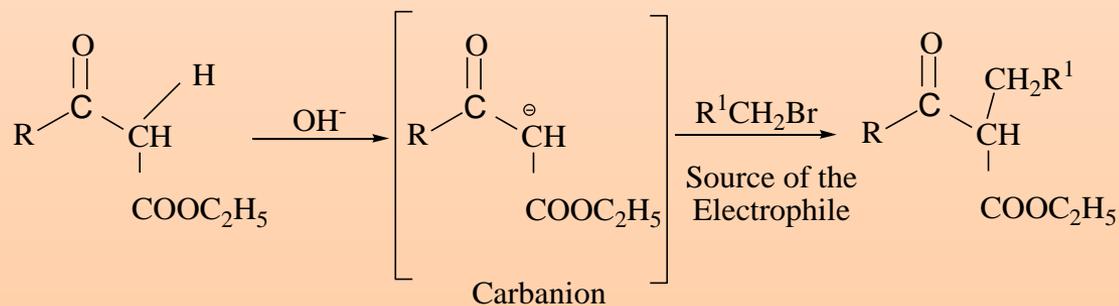
التقطيع عند الرابطة كربون-كربون

يتوجب عادةً إجراء التقطيع بالقرب من مجموعة مانحة للإلكترونات ولكن في جميع الحالات لابد عند إجراء التقطيع من أن يكون أحد المركبات المقابلة لأحد الأجزاء الناتجة عن التقطيع (Synthon) قادراً على تشكيل شاردة كربون سالبة (كاربانيون) في حين أن المركب الثاني المقابل للجزء الآخر يجب أن يحتوي على مركز محب للإلكترون.

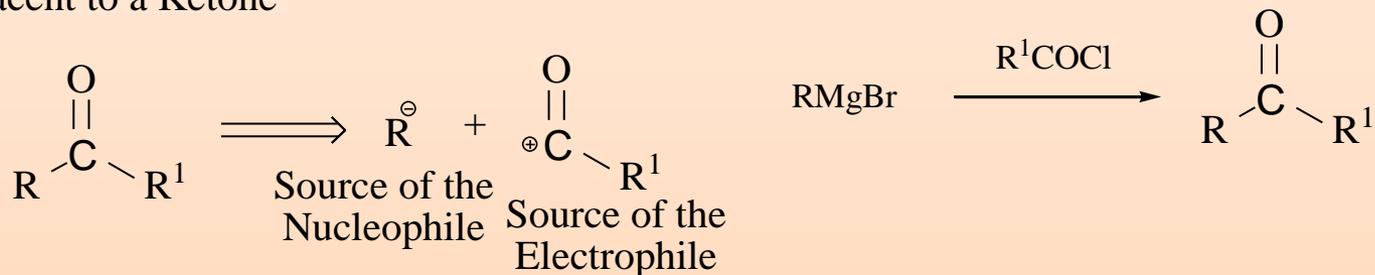
أمثلة عن عمليات التقطيع عند الرابطة كربون-كربون وتفاعلات إعادة الربط الموافقة



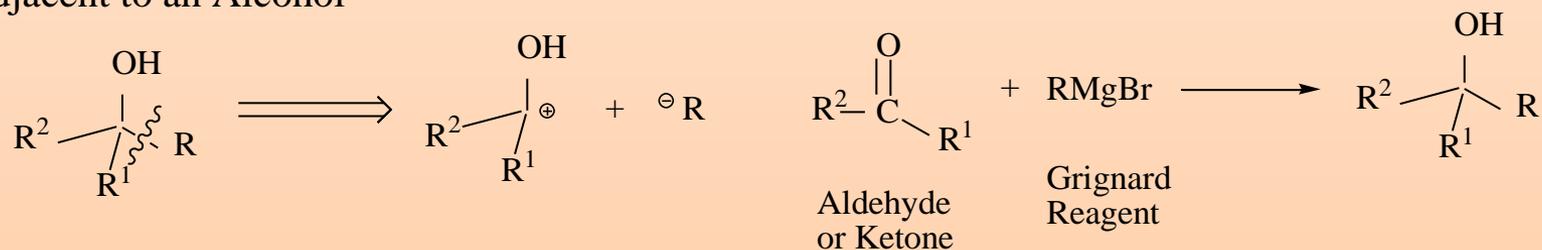
Z is an electron withdrawing group eg : NO₂, COOR , SO₂R, SO₂R, CN .



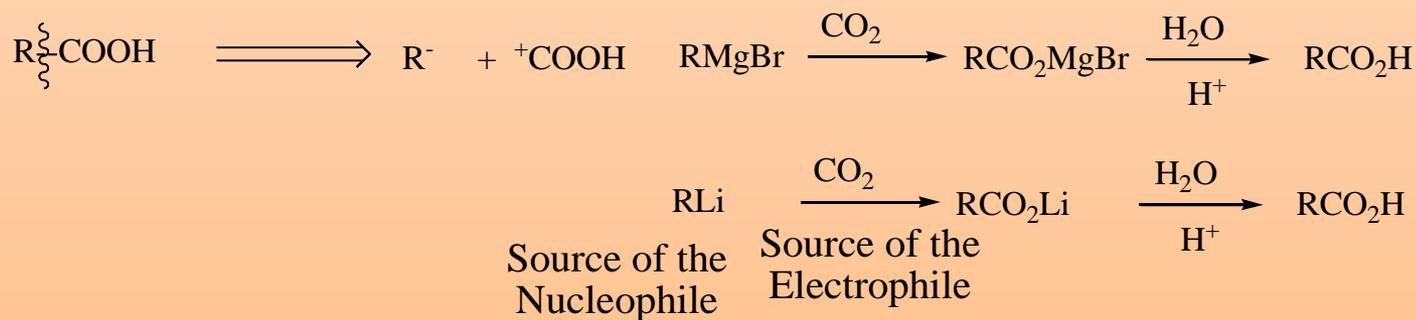
Adjacent to a Ketone



Adjacent to an Alcohol



Carboxylic acid

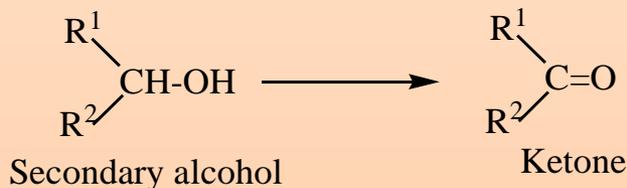
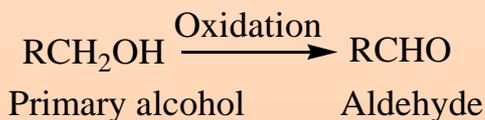


يتم الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية في بنية المركب المطلوب باستخدام طريقة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI)

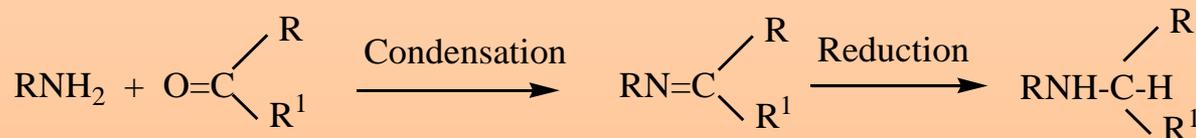
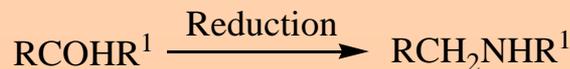
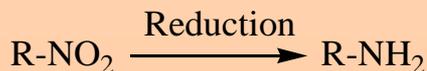
Alkenes : By elimination of alcohols and halids



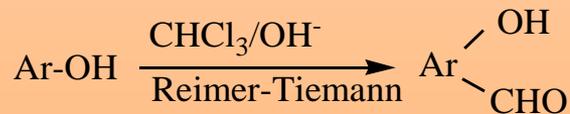
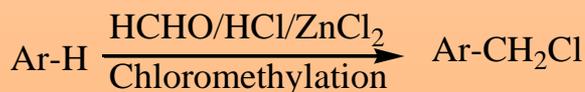
Aldehydes and Ketones:By oxidation of the appropriate alcohol



Amines :



Useful one Carbon Addition to Aromatic Ring Systems



اصطناع المراكز غير المتناظرة

يتطلب وجود مركز أو مراكز عدم تناظر في بنية المركب الهدف استخدام إحدى الطريقتين لاصطناعه:

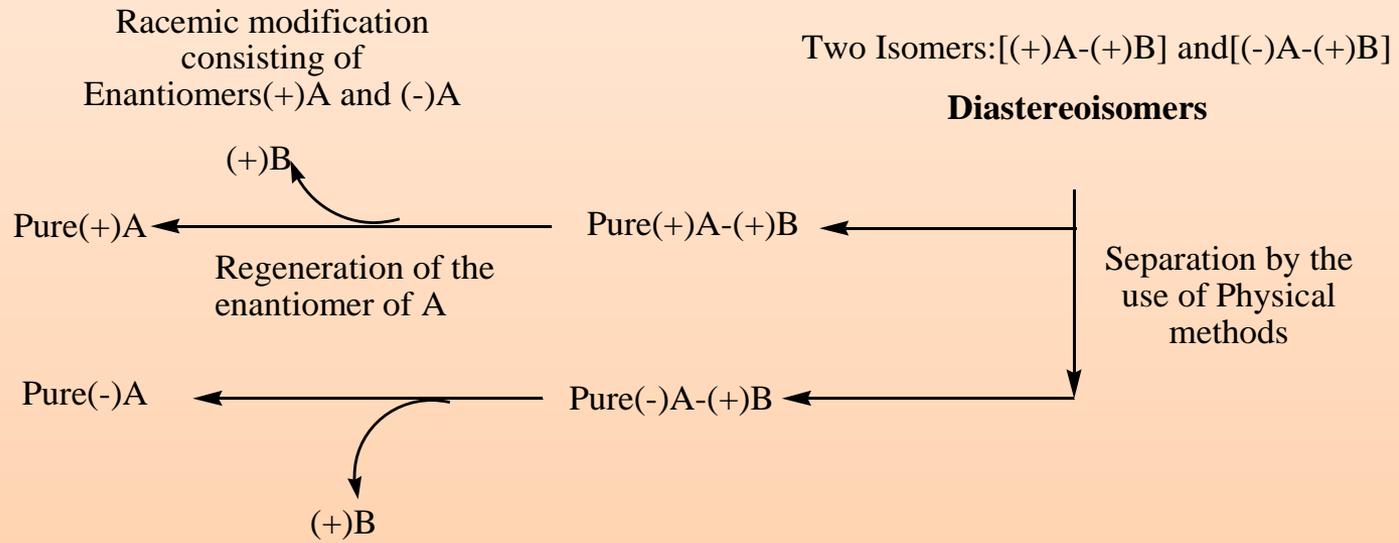
- ١- استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً (non-stereoselective reactions) من ثم فصل المماكبات الفراغية الناتجة .
- ٢- استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective reactions) والتي تعطي بشكل رئيسي واحد فقط من المماكبات الفراغية المحتملة .

استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً

ينتج عن التفاعلات غير الانتقائية فراغياً إما مزيج من المماكبات الفراغية الدياستيرية (*diastereoisomers*) أو مزيج من المركبات المرآتية (*enantiomers*).

* تبدي المماكبات الفراغية الدياستيرية خصائص فيزيائية مختلفة مما يجعل فصل بعضها عن بعض ممكناً ومن أهم الطرق المستخدمة لفصل المماكبات الفراغية البلورة المجزأة (*fractional Crystallization*) والتفريق اللوني (*Chromatography*)

* تمتلك المماكبات المرآتية خصائص فيزيائية متماثلة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض شبه مستحيل . يعتمد فصل مكونات مزيج المماكبات المرآتية عن بعضها البعض (*Resolution*) على تحويلها من مماكبات مرآتية إلى مماكبات فراغية دياستيرية وذلك من خلال تفاعلها مع مماكبات مرآتي نقي.



طريقة فصل المزيج الراسيمي

يتم عادةً استخدام مآكب مرآتي حمضي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات القلوية بينما يتم استخدام مآكب مرآتي قلوي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات الحمضية. ملاحظة: يمكن فصل المزيج الراسيمي للمركبات المعتدلة بتحويلها إلى حموض أو أسس موافقة .

Functional group	Enantiomers used resolving Agent	Diastereoisomers	Regeneration
Carboxylic and other acid	suitable base (-)-Brucine (-)-Strychine (-)-Morphine	Salt	Treatment with a suitable acid e.g.HCl
Amine and other Bases	Suitable Acid (+) Tartaric acid (-) Maleic Acid (+) Camphorsulphonic Acid	Salt	Treatment with a suitable Base e.g.NaOH
Alcohol	A suitable acid (see above	Ester	Acid or Base hydrolysis

استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً

التفاعلات الانتقائية فراغياً بالتعريف : هي التفاعلات التي تعطي مماكب واحد من المماكبات الفراغية المحتملة بشكل رئيسي.

إن الانتقائية لتفاعل انتقائي فراغي يعطي عدداً من المماكبات الفراغية الدياستيرية بحساب المردود لهذه المماكبات الفراغية الدياستيرية والذي يرمز له بالرمز d.e

(diastereoisomeric excess) كما يمكن تحديد مدى الانتقائية لتفاعل انتقائي فراغي يعطي عدداً من المماكبات المرآتية بحساب المردود لهذه المماكبات

(enantiomeric excess) والذي يرمز له اختصاراً e.e. ويتم حساب هذه القيمة بالعلاقة :

$$e.e.Or.d.e = \frac{(\text{yield of the major Stereoisomer} - \text{yield of the min or Stereoisomer})}{(\text{yield of the major Stereoisomer} + \text{yield of the min or Stereoisomer})} \times 100$$

تدل قيم e.e و d.e المساوية للصفر 0% على أن التفاعل يعطي جميع المماكبات الفراغية المحتملة بنسب متساوية والمزيج الناتج يكون راسيمي إذا كانت المماكبات الناتجة مرآتية

ولكن عندما تكون قيم e.e و d.e 100% تدل على أن التفاعل يعطي مماكباً فراغياً واحداً من المماكبات المحتملة.

يتأثر التوضع الفراغي لناتج التفاعل بالبنية الكيميائية للمواد المتفاعلة والكواشف المستخدمة وآلية التفاعل بين هذه المواد .

يميل التفاعل الانتقائي فراغياً للحدوث عند وجود إعاقة فراغية في مكان حدوث التفاعل تعيق اقتراب الكاشف من أحد الاتجاهات .

الطرق العامة المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً

لا توجد طريقة عامة ومحددة لتصميم اصطناع مركز غير متناظر فراغياً بل لابد من معالجة ودراسة كل اصطناع على حدة ويعتمد النجاح ، في جميع الحالات على مهارة وابداع الباحث .

يوجد مجال واسع جداً من التفاعلات المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً ولذلك من الصعب تصنيفها .

١- طرق تعتمد تفاعلاتها في انتقائيتها الفراغية على وجود وسطاء.

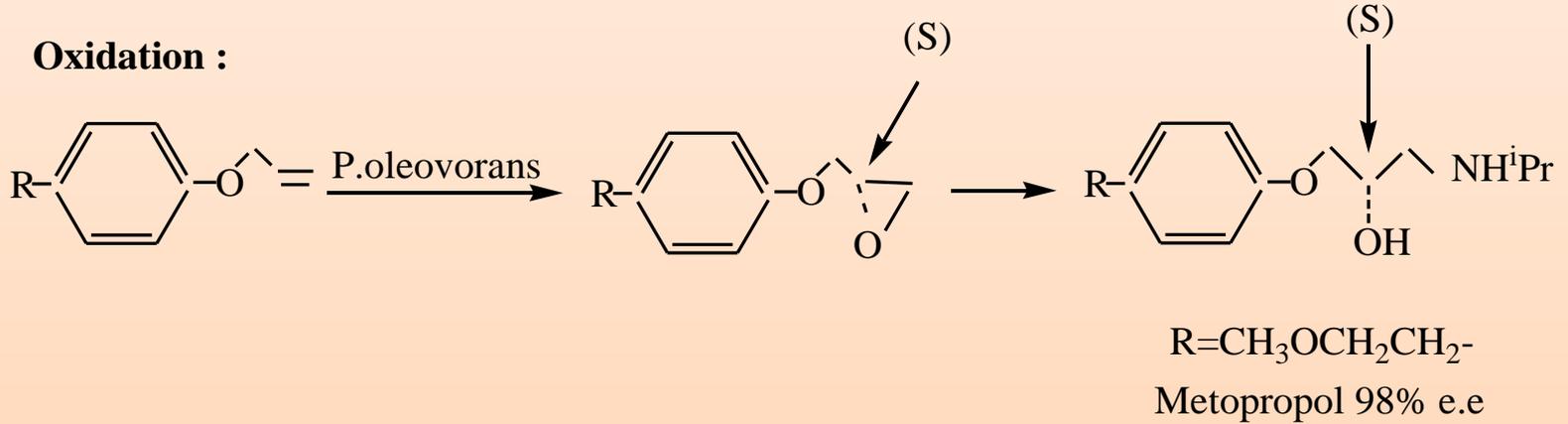
٢- طرق غير معتمدة في انتقائيتها الفراغية على وجود الوسطاء .

الطرق المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية

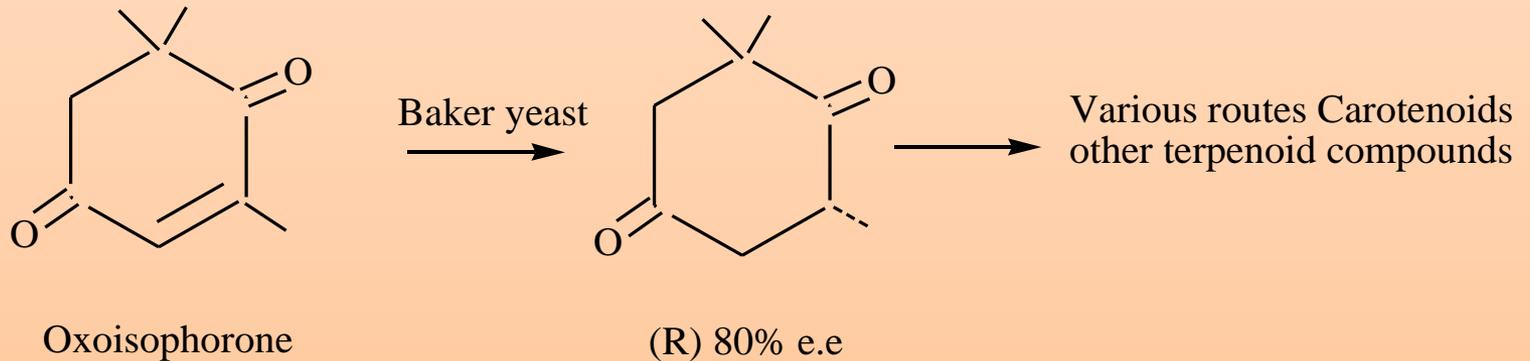
يمكن استخدام وسطاء أنزيمية أو غير أنزيمية
يوجد حالياً عدد كبير و متنوع من الأنزيمات القادرة على ضبط التحويلات الفراغية
و التحكم فيها . تتضمن هذه التحويلات تفاعلات الأكسدة والإرجاع ، إضافة
الأمونيا ، نقل الأمين وتفاعلات الحلمهة حيث يعتمد التوضع الفراغي
(configuration) للمركز غير المتناظر على البنية الكيميائية للركيزة.
تعطي الركائز التي تملك مراكز تفاعل ذات بنية كيميائية متشابهة مراكز غير
متناظرة فراغياً ذات توضع فراغي متشابه .

تفاعلات انتقائية فراغياً معتمدة على وسطاء أنزيمية

Oxidation :



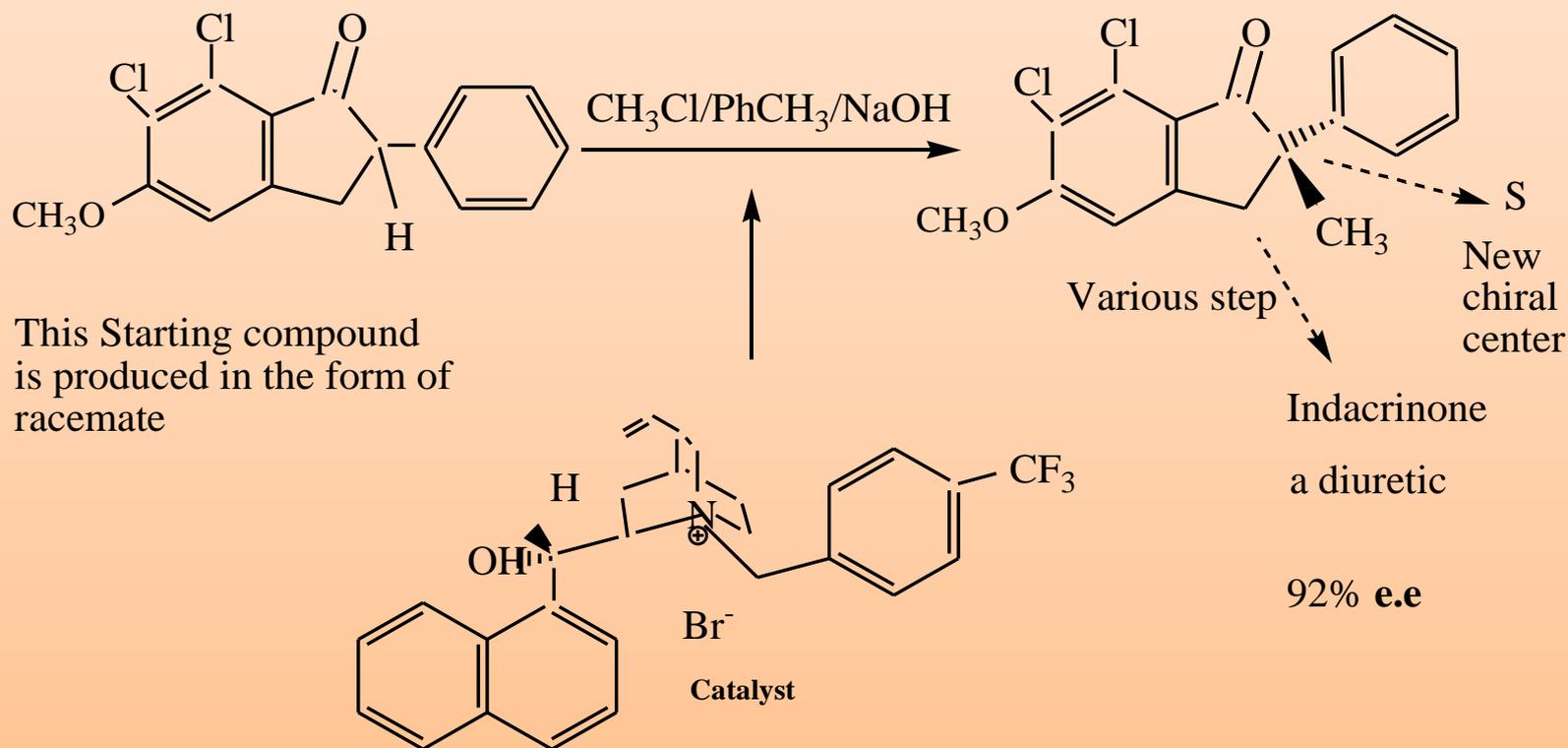
Reduction:



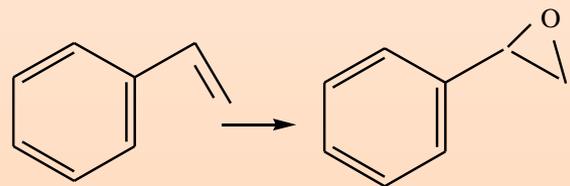
تتميز الطرق الأنزيمية بأنها اقتصادية من ناحية استخدام المادة غير المتناظرة فراغياً (Chiral) ولكنها قد تحتاج كميات كبيرة من الأنزيم لإنتاج كميات وفيرة من المادة الدوائية.

تم تطوير عدد من الوسطاء غير الانزيمية المستخدمة في التفاعلات الانتقائية فراغياً والتي تقوم بتحويل ركازة تملك مركز غير متناظر فراغياً إلى منتج يملك مركزاً غير متناظر فراغياً .

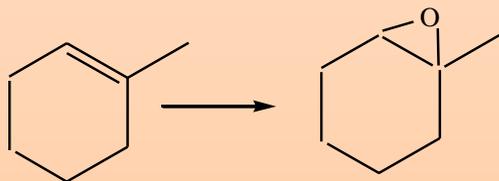
تتضمن هذه الوسطاء معقدات عضوية غير معدنية مثل :



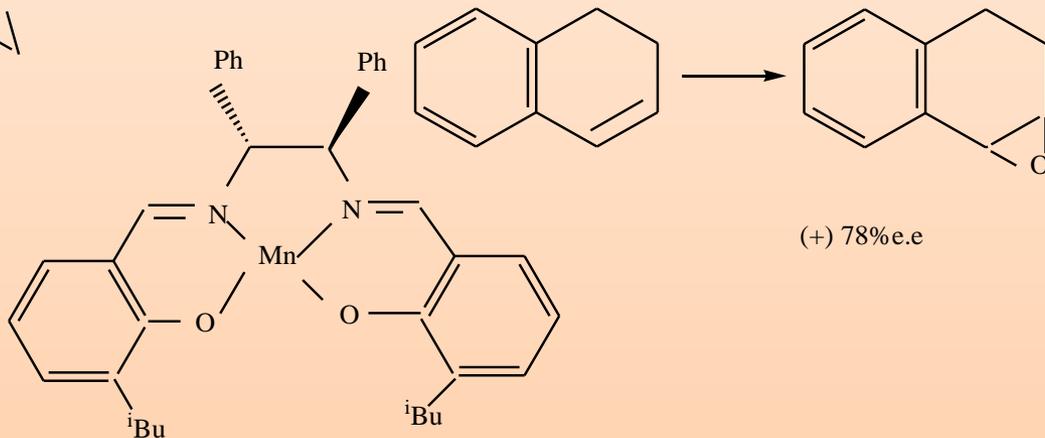
تكون الوسطاء العضوية المعدنية عادةً معقدات فعالة ضوئياً تتضمن بنيتها واحداً أو أكثر من المراكز غير المتناظرة فراغياً .



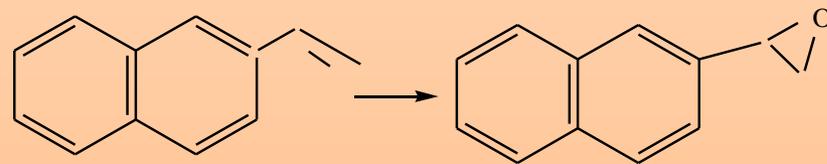
(+) 57% e.e



(-)59% e.e



An example of the type of catalyst used in these Conversion

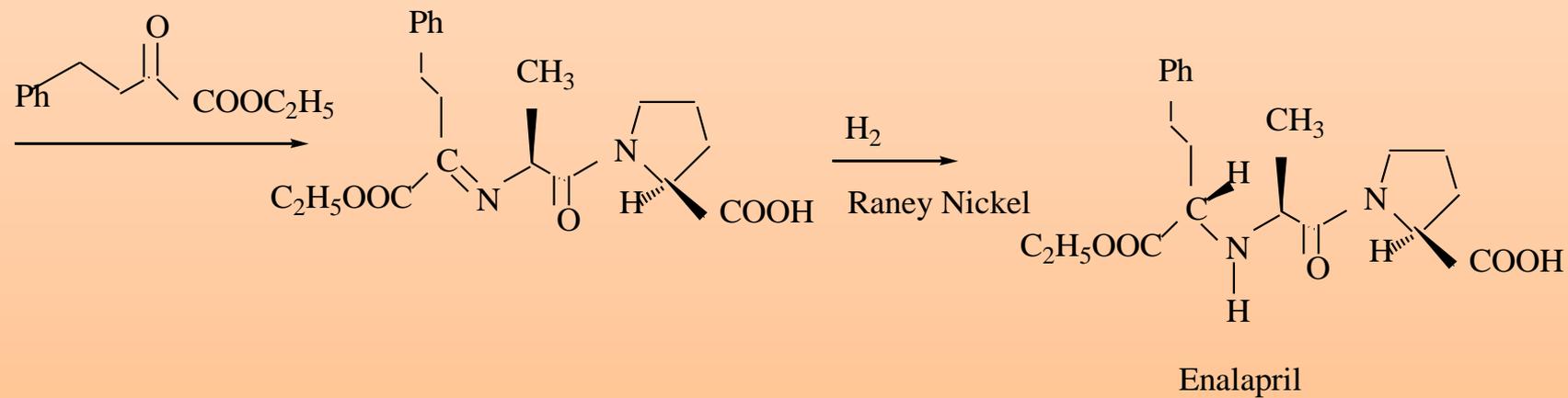
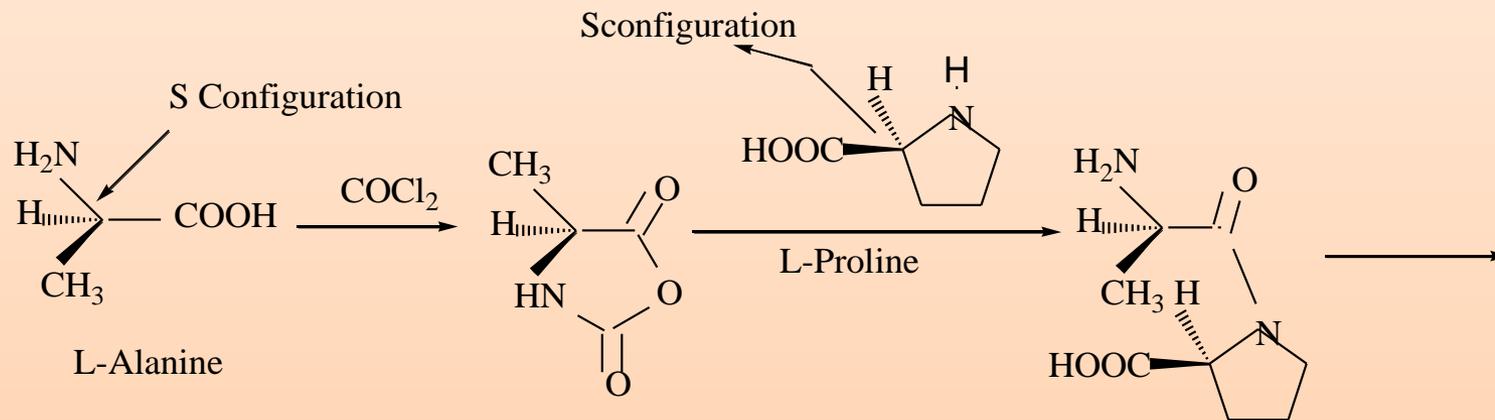


(+)67% e.e

الطرق غير المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية :
يمكن تصنيف هذه الطرق إلى :

استخدام كتل بنيوية غير متناظرة فراغياً (Chiral building blocks) :
تعتمد هذه الطريقة على استخدام كتل بنيوية تملك التوضع الفراغي المطلوب والتي تتفاعل بدورها مع الركيزة المناسبة لإعطاء مركز عدم التناظر المطلوب في المركب الهدف .

مثال: يعتبر اصطناع الانالابريل أحد (مثبطات الأنزيم ACE) خافض للضغط حيث يتم استخدام كواشف تملك مركز عدم تناظر فراغي (L-alanine L-Proline) للحصول على المركب النهائي الذي يمتلك التوضع الفراغي المطلوب . تفاعل الارجاع هذا هو تفاعل انتقائي فراغياً حيث نحصل على المماكب S,S,S بمردود قدره 87% .
تتراوح نتائج هذا النمط من التفاعلات بين تشكل مماكب مرآتي وحيد وتشكل مزيج من المماكبات الفراغية ، يمكن على اية حال استخدامها في التفاعلات النموذجية التي تسبب انقلاب في التوضع الفراغي .

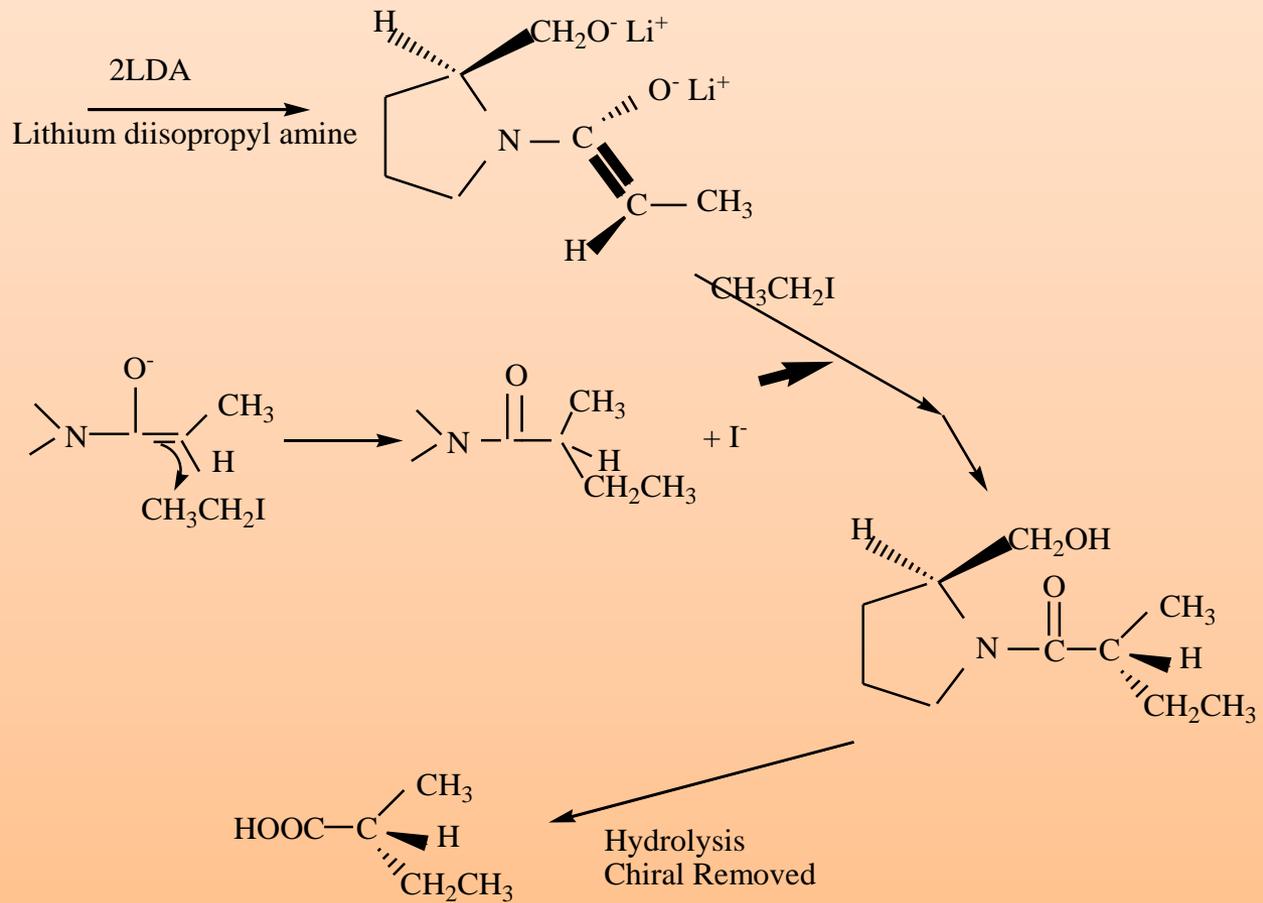
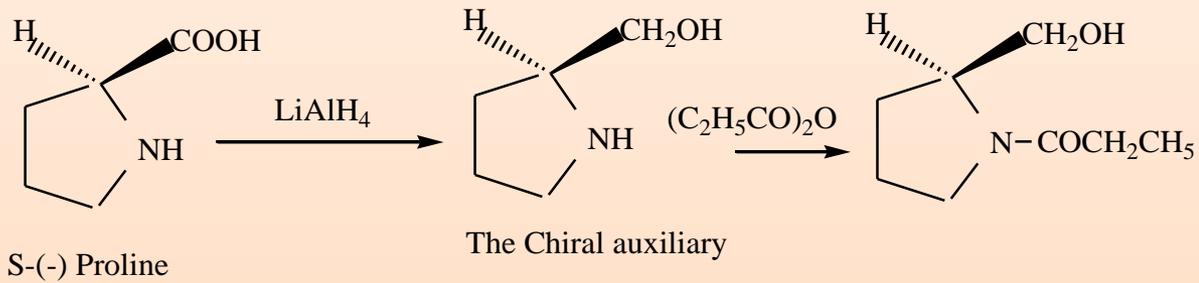


استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً (Chiral auxiliary) :

يتم في هذه الحالة ، ربط ركازة متناظرة فراغياً مع نظير مرآتي نقي (Chiral auxiliary) لتشكل مركب وسيطي يملك مركز عدم تناظر فراغي . تؤدي معالجة المركب الوسيطي السابق مع كواشف مناسبة إلى الحصول على مركز عدم تناظر جديد .

تقوم المجموعات المساعدة إلى تشكيل أحد المراكز الفراغية بشكل مفضل على غيره . يتم استكمال التفاعل ، في هذه الحالة ، بإزالة المجموعة المساعدة والتي يمكن ، أحياناً استردادها وإعادة استخدامها مما يقلل من التكلفة المادية .

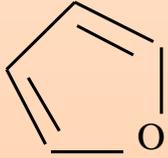
هذا التفاعل يعطي مراكز فراغية من الممكن فصلها باستخدام البلورة أو التفريق اللوني ويتم بعد ذلك التخلص من المراكز الفراغية غير المطلوب .



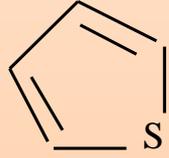
2R-Methylbutanoic acid (84% e.e) **ننن**

اصطناع الحلقات غير المتجانسة

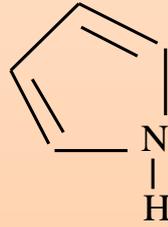
تضم البنى الكيميائية للمركبات الدوائية عدداً من النوى المؤلفة من واحدة أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة



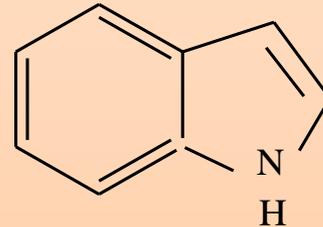
Furan



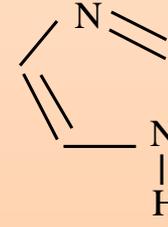
Thiophen



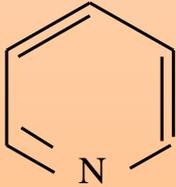
Pyrrole



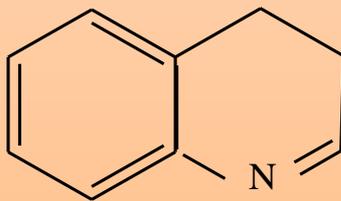
Indole



Imidazole



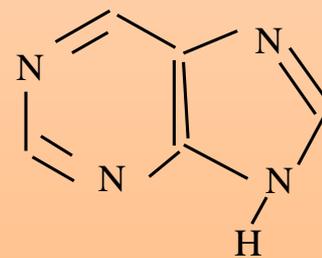
Pyridine



Quinoline



Pyrimidine



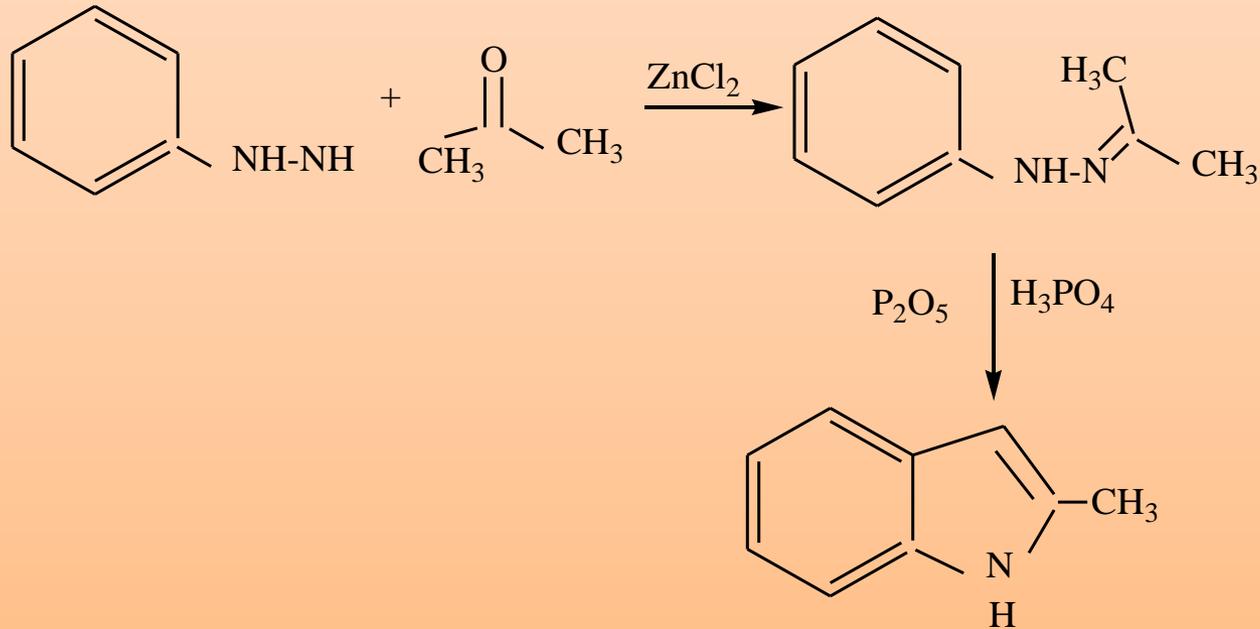
Purine

نظراً لأهمية هذه النوى سنقوم بدراسة أهم خصائصها وطرق اصطناعها .

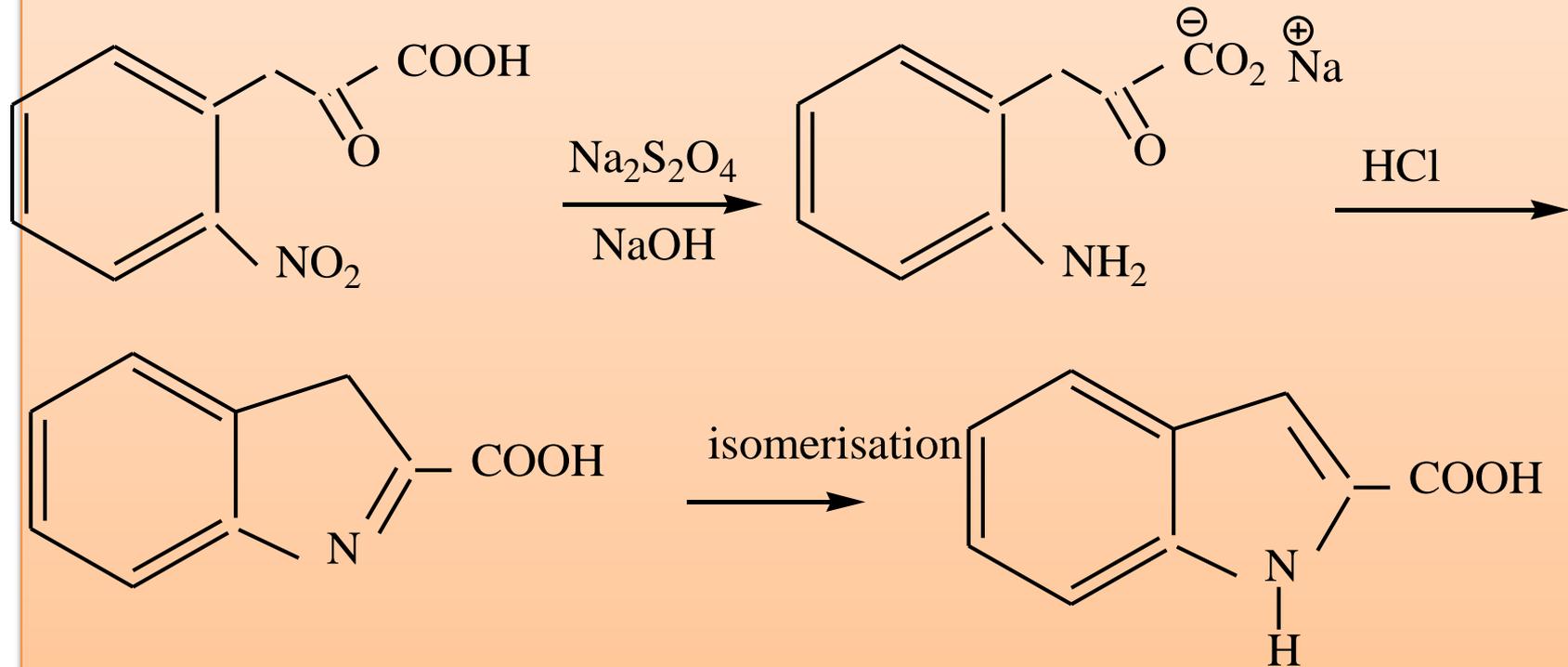
اصطناع فيشر (Synthesis of fisher) :

يعتبر هذا الاصطناع طريقة صناعية لتحضير الاندولات ويتضمن مرحلتين أساسيتين :

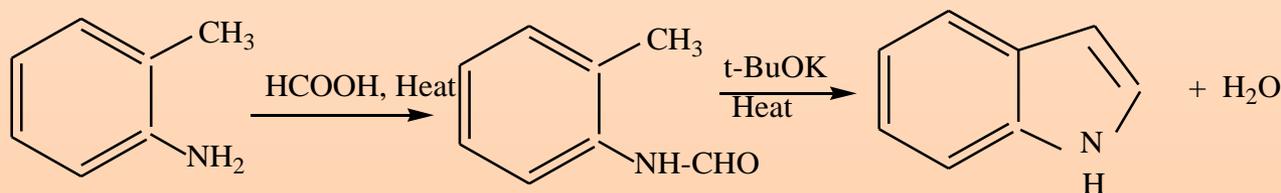
- يتم في المرحلة الأولى أحد مشتقات الفينيل هيدرازين مع أحد الألكهيدات أو الكيتونات بحضور أحد حموض لويس (كلور الزنك) معطياً الهيدرازين الموافق .
- يتحفز في المرحلة الثانية الهيدرازين الناتج بوجود حمض الفوسفور أو حمض الكبريت معطياً الأندول الموافق .



يمكن تطبيق اصطناع فيشر بطريقة أخرى على المركبات في بنيتها على مجموعة أمين و مجموعة كيتون معاً حيث يتم التحلق في وسط حمضي .



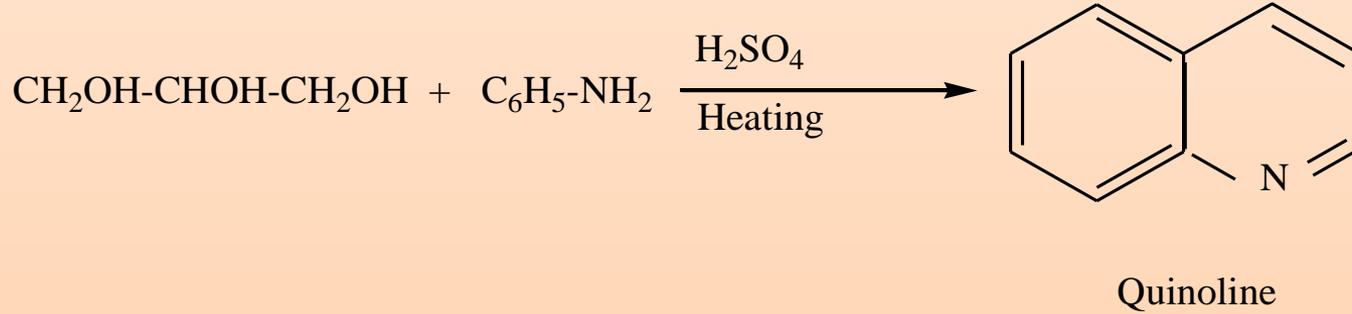
يستخدم اصطناع فيشر لتحضير لاصطناع الأندولات إلا أنه لا بد من التتويه إلى أن الطريقة الأفضل و الأرخص ثمناً لتحضير نواة الأندول تتمثل في تفاعل نزع الماء من مركب N-فورميل أورتوليدين بوجود بوتيلات البوتاسيوم و بالتسخين



الطريقة الصناعية لتحضير نواة الأندول

اصطناع سكروب (Synthesis of Skraup) :

يشمل هذا الاصطناع تفاعل الغليسول مع الأنيلين بالتسخين بوجود حمض الكبريت ومؤكسد لطيف (نتروبنزن أو خامس أكسيد الزرنيخ):



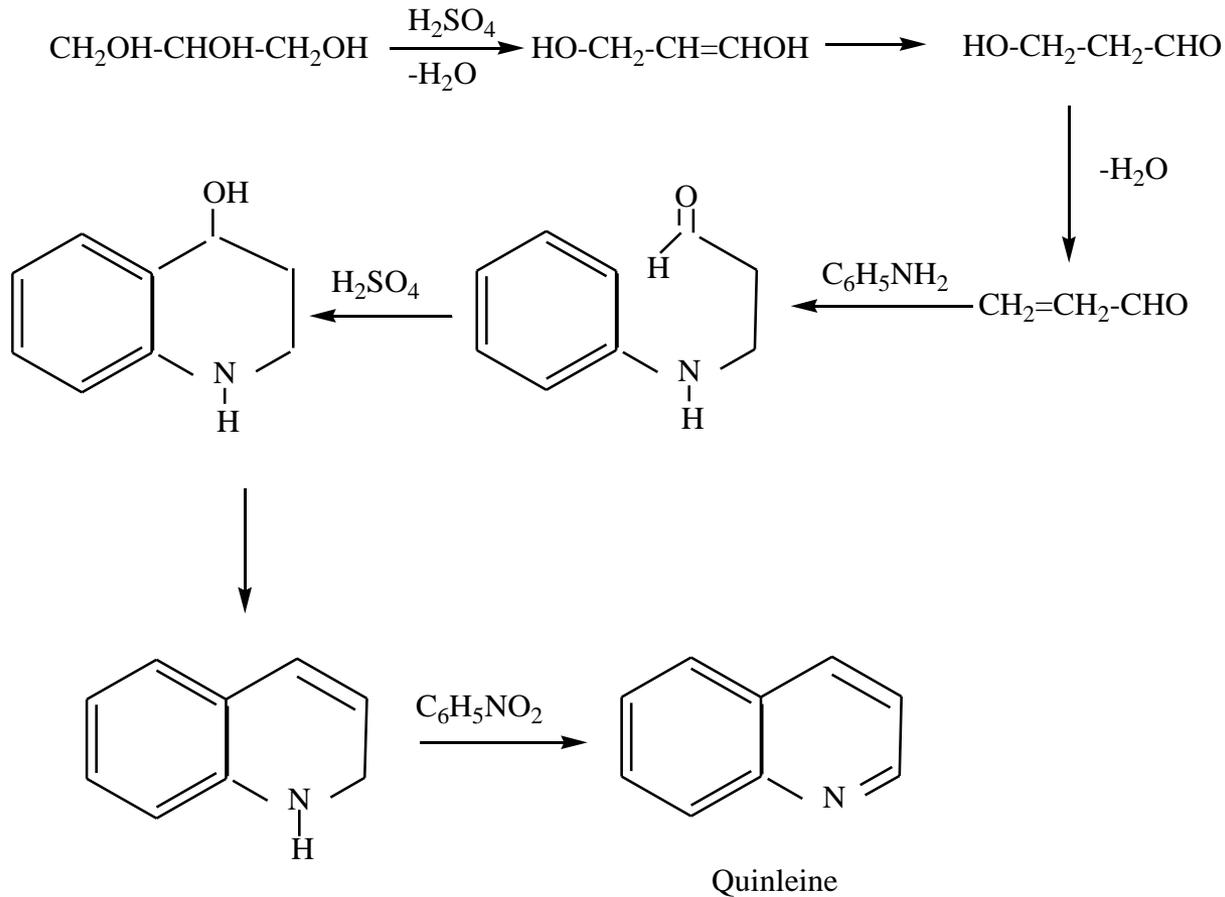
آلية التفاعل :

يستخدم اصطناع سكروب في تحضير نواة الكينولئين انطلاقاً من الغليسول و الأنيلين وتتضمن آلية هذا التفاعل عدة مراحل نلخصها فيما يلي :

- المرحلة الأولى : بلمهة الغليسول في وسط حمضي متحولاً إلى أكرولئين على مرحلتين

المرحلة الثانية : هجوم محب للنواة يقوم به الزوج الالكتروني الحر للآزوت الأنيلين على مجموعة الميثيلين في الأكرولئين.

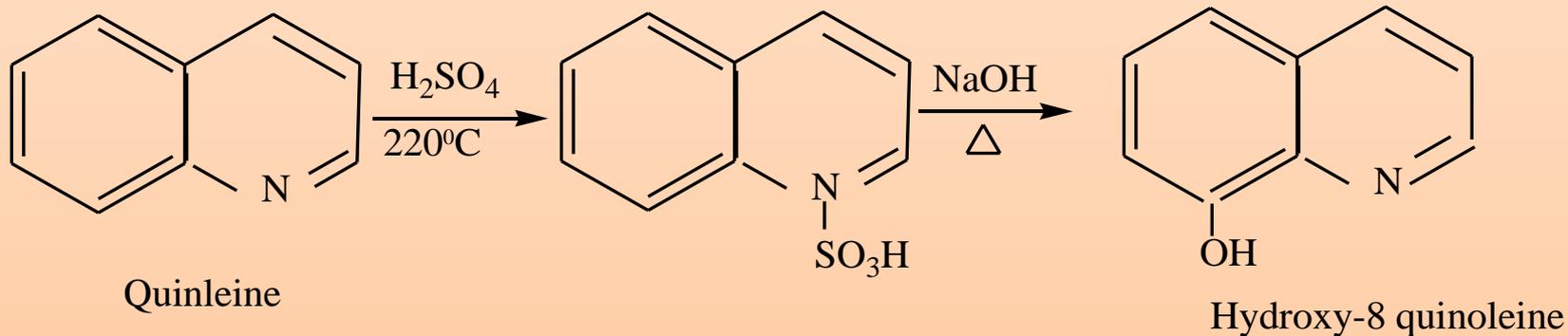
- المرحلة الثالثة : تحلق مركب المرحلة الثانية في وسط حمضي معطياً ١, ٢- دي هيدروكينولين .
- يتأكسد المركب السابق بوجود النتروبنزن معطياً الكينولئين في حين يتم إرجاع النتروبنزن إلى الأنيلين .



لكينولئين أهمية كبيرة في تحضير عدة مركبات ذات أهمية كبيرة نذكر منها :
مركب الكاربوستيريل الذي يتم تحضيره بمعالجة الكينولئين بأמידور الصوديوم
وبالتسخين فنحصل بذلك على ٢- أمينو الكينولئين الذي يعطي بدوره مركب
الكاربوستيريل بتفاعل ديازرة في وسط حمضي

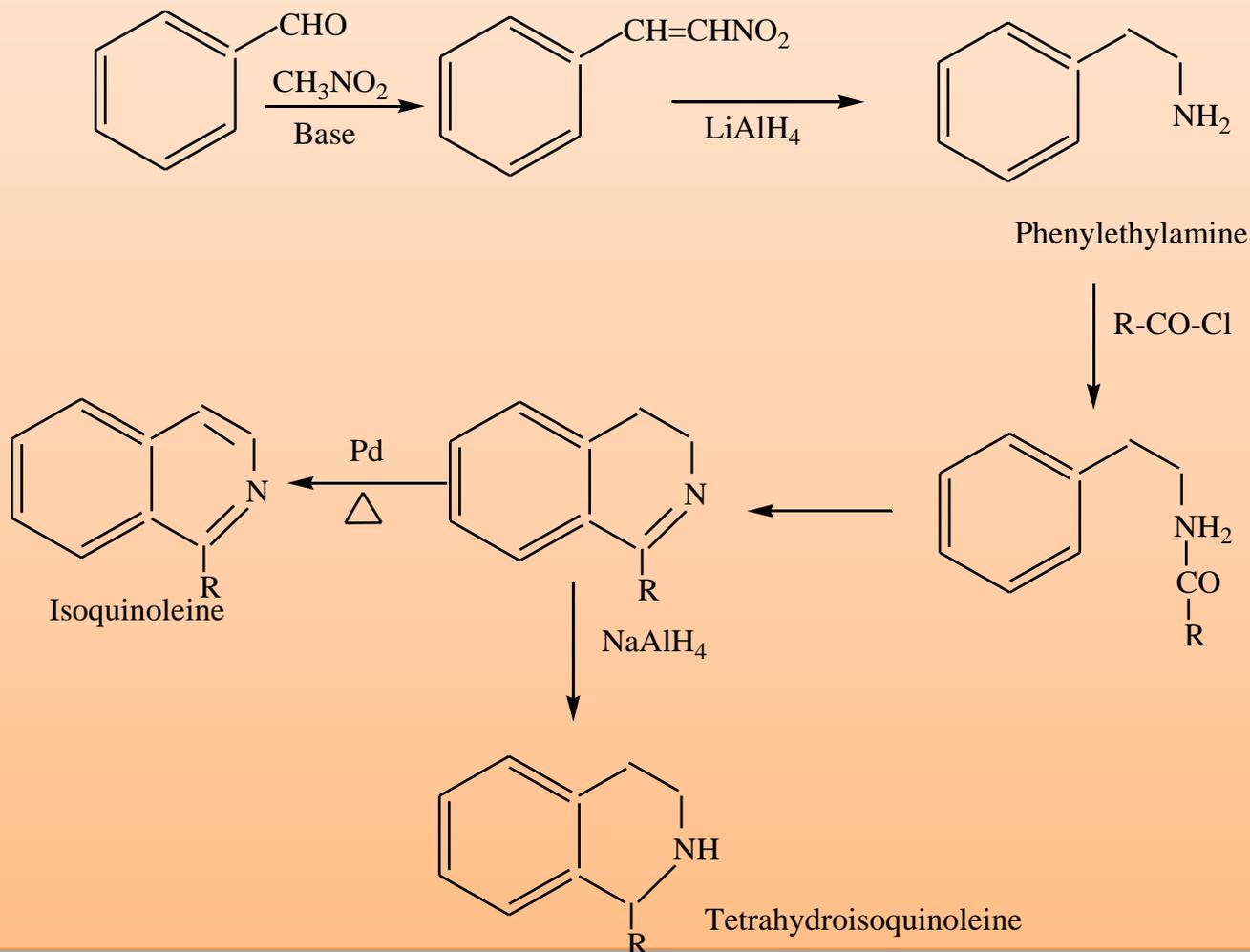


يمكن أيضاً تحضير مشتقات ٨-هيدروكسي كينولئين بسلفنة الكينولئين بدرجة حرارة ٢٢٠ درجة مئوية فنحصل بذلك على الحمض السلفوني المرافق الذي يتحول بواسطة ماءات الصوديوم والحرارة إلى المركب المطلوب



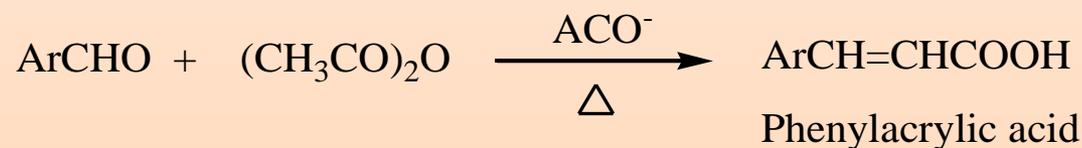
اصطناع بيشلر-نابيرالسكي (Bishler-Napieralski) :

يستخدم هذا التفاعل لتحضير مشتقات الايزوكينولين ورباعي هيدرو الايزوكينولين التي تحمل متبادلاً على الموقع رقم ١ وذلك انطلاقاً من البنزالدهيد وكلورات الحمض العضوي



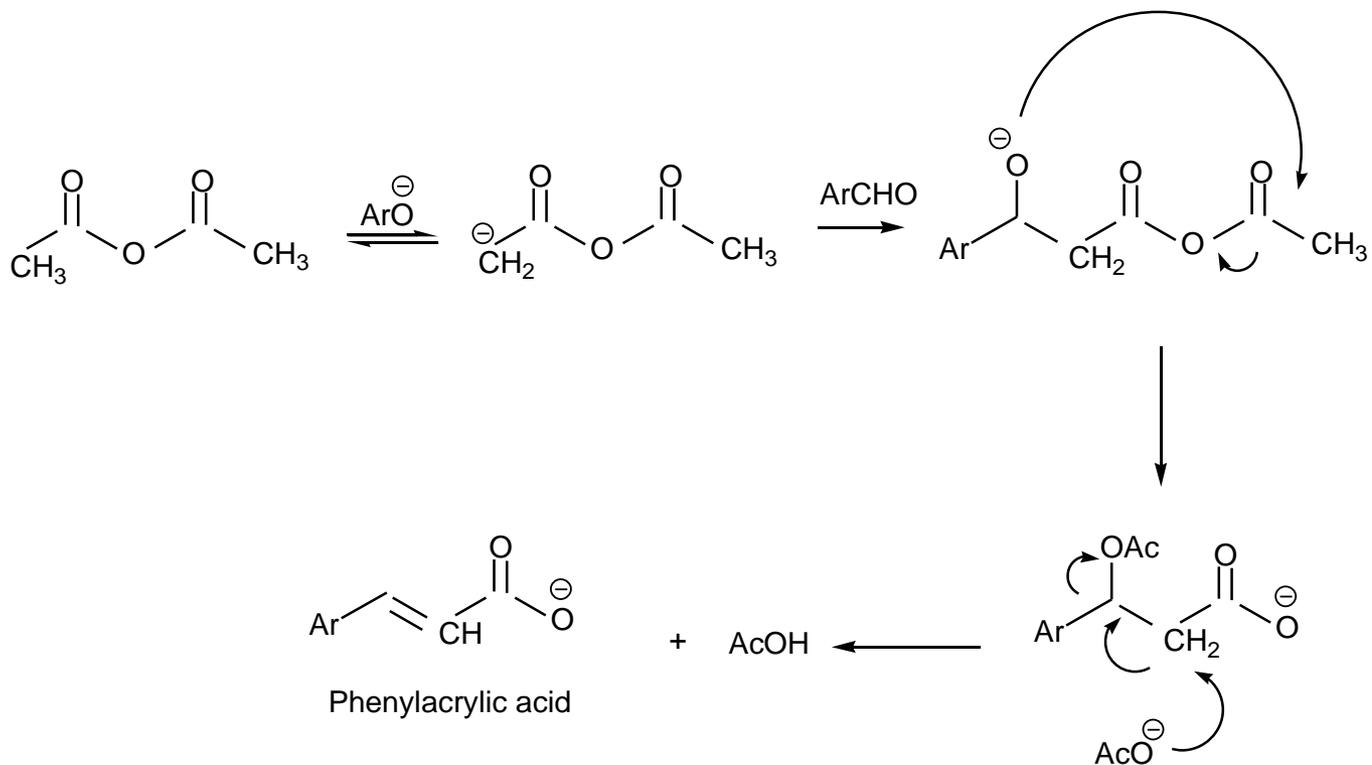
تكاثف بيركن (Perkin Condensation):

هو تفاعل من النمط الألدولي بين بلاماء حمض الخل و ألدهيد عطري بحضور خلات الصوديوم كوسيط .



تفيد شاردة الأستات القلوية في تشكيل الأنولات لبلاماء حمض الخل .
آلية التفاعل :

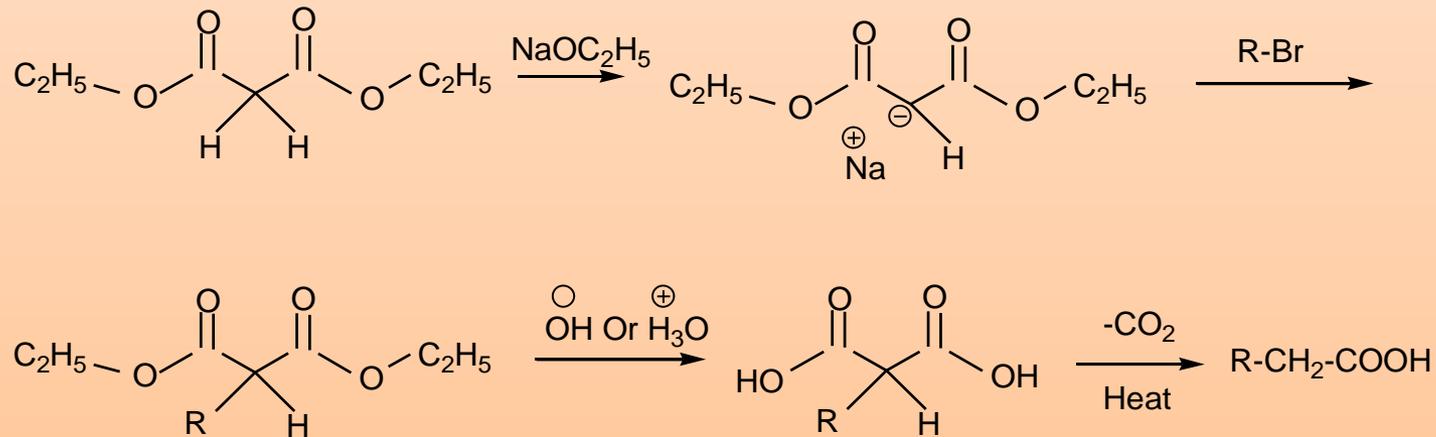
يتضمن في البداية الحصول على شاردة الإنولات بوجود شاردة الخلات والتي تتكاثف في المرحلة الثانية مع الأدهيد العطري.



الاصطناع المالوني (Malonic Synthesis):

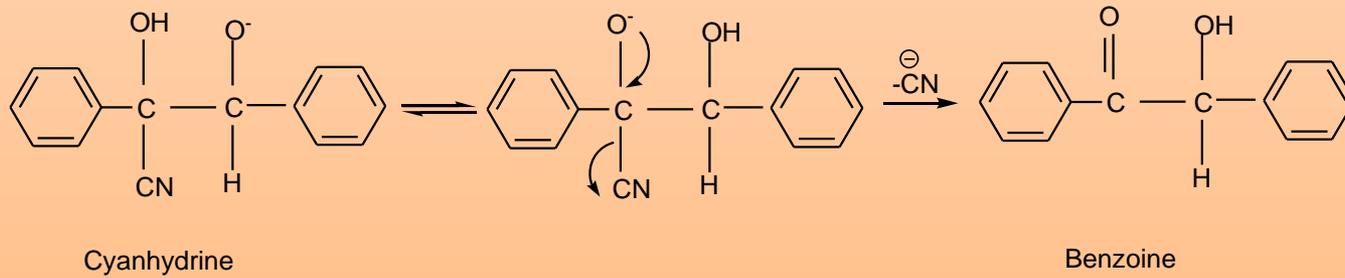
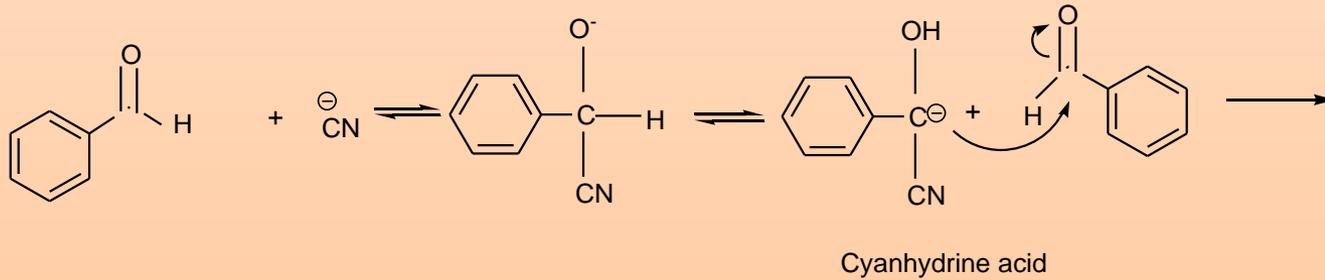
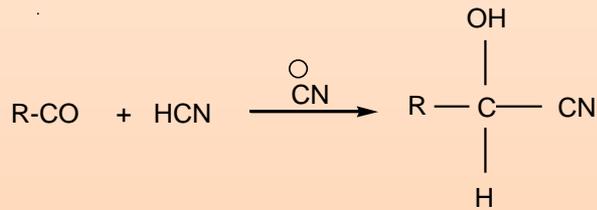
يملك الاستر المالوني واستر السيان اسيتيك هيدروجينات متحركة يمكن استبدالها بجذور الكيلية ، مما يمكن من استخدامه في الكثير من التفاعلات .

يهدف الاصطناع المالوني إلى تحويل هالوجين الألكيل إلى ألكيل حمض الأسيتيك الموافق وبالتالي إطالة السلسلة.



التكاثف البنزئيني (Benzoic Condensation) :

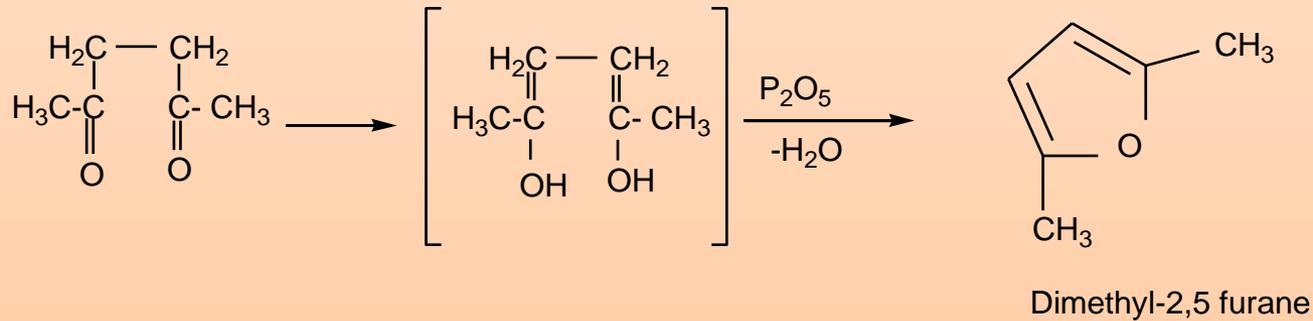
يقود انضمام حمض السيانهيدريد على المركبات الكربونيلية ذات الاعاقة الفراغية القليلة إلى تكوين السيانهيدريدات وتعتبر شاردة السيانيد وسيطاً أساسياً



نواة الفوران:

اصطناع نواة الفوران :

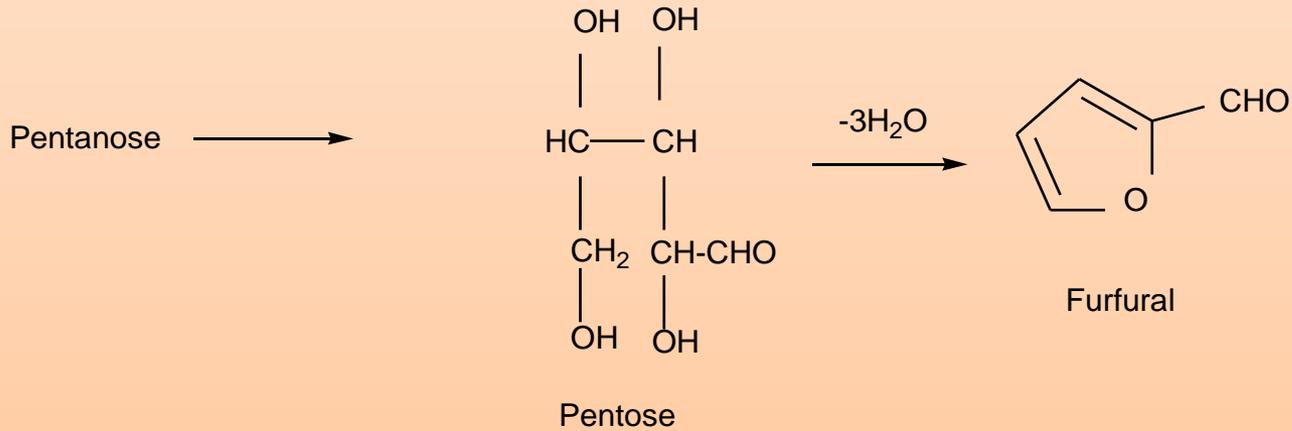
مشتقات الفوران المستبدلة هي الأكثر تحضيراً بتفاعلات نزع الماء من المشتقات ثنائية الكيتون بوجود كاشف حمضي كحمض الكبريت أو خامس أكسيد الفوسفور.



تحضير الفورفورال :

يعتبر الفورفورال من أهم المشتقات الشائعة للفوران وهو عبارة عن نواة فوران تحمل وظيفة ألدهيدية على الموقع ألفا .

تعتمد طريقة تحضيره صناعياً على تسخين النفايات الزراعية ذات المنشأ النباتي تحت التقطير المرتد بوجود حمض الكبريت الممدد



يمكن تحضير الفوران انطلاقاً من الفورفورال وذلك بنزع الكربونيل وسائطياً من مركب الفورفورال في الطور الغازي وبحضور أبخرة الماء .

الخواص الكيميائية للفورفورال :

الخواص الكيميائية للفورفورال مشابهة للخواص الكيميائية للبنزألدهيد وبالتالي فهو يعطي البنزوين بوجود السيانيد كما يعطي تفاعل كانيزارو في وسط مائي بوجود أساس قوي معطياً الغول الفورفوريلي وملح الحمض المرافق كما يمكن إرجاعه من أجل الحصول على رباعي هيدروفوران THF .