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 الجزئي

الاصطناع الكلي

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.

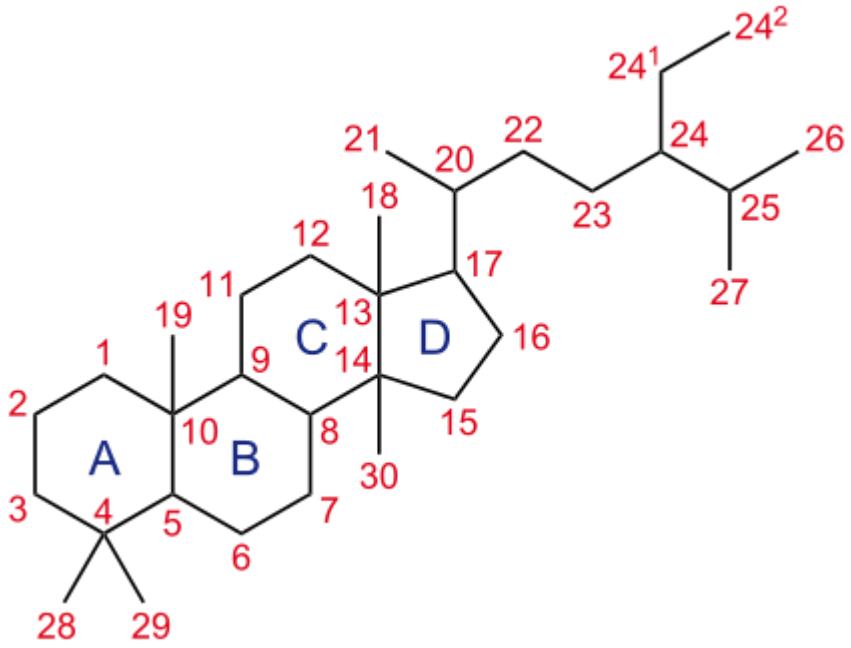
تعتمد خطط الاصطناع الجزئي على استخدام طرق الكيمياء الحيوية المواد الأولية اللازمة للاصطناع ومن ثم نقوم باستخدام الاصطناع العضوي التقليدي لتحويلها إلى المركبات المطلوبة

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 الستيروئيدية صعبا جداً وذلك لتعدد مراكز عدم التناظر الفراغي الموجود في بنيتها الكيميائية ، لذلك فإن الاصطناع الجزئي هو الطريق الأمثل لاصطناع الأدوية الستيروئيدية واصطناع مشابهات بنيوية لها .

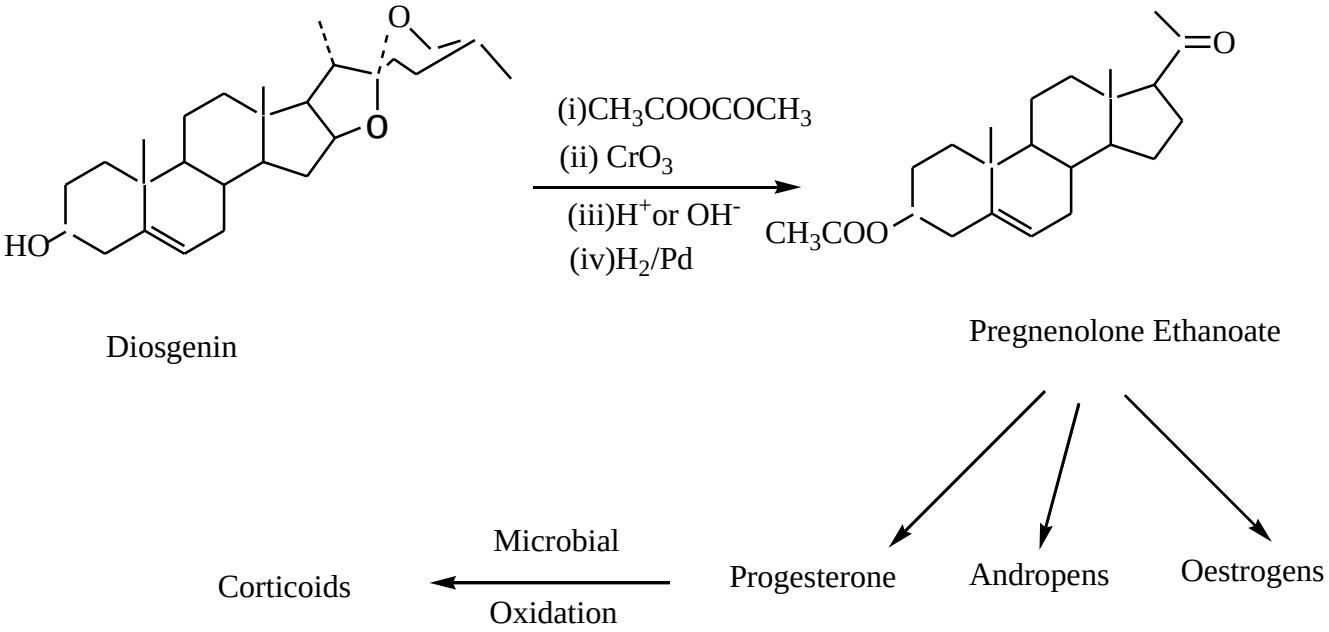
والستيرويد(Steroid): هو نوع من المركبات العضوية التي تحتوي على ترتيبات محددة من اربع حلقات التي انضمت إلى بعضها البعض.



نظام حلقة الستيرويد:

نظام حلقة الستيرويد الأصل ABCDهيكل 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 للأنثى بعد الإباضة، وهو من الهرمونات الستيروئيدية. الكورتيكوئيد : معالجات الالتهابات الجلدية

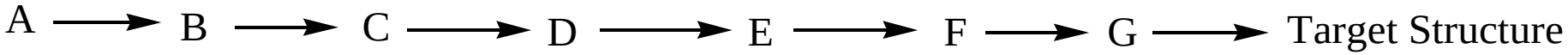
الاصطناع الكلي
Total Synthesis

يتم في طرق الاصطناع الكلي وضع مخططات لاصطناع مركبات موجودة مسبقاً (من مصدر طبيعي أو صنعي) اعتماداً على الاصطناع العضوي التقليدي بشكل كامل وسنقوم لاحقاً بشرحها و توضيحها

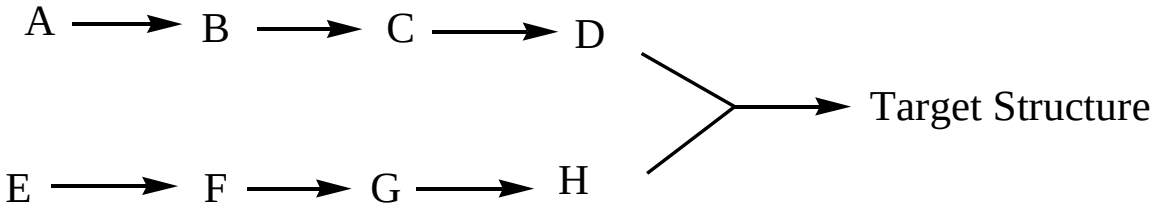
تحتاج جميع طرق الاصطناع المذكورة سابقاً معرفة جيدة بكيمياء الهيكل الكربوني والمجموعات الوظيفية المرتبطة به .

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 التأثر 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 بـ مقاربة 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 .

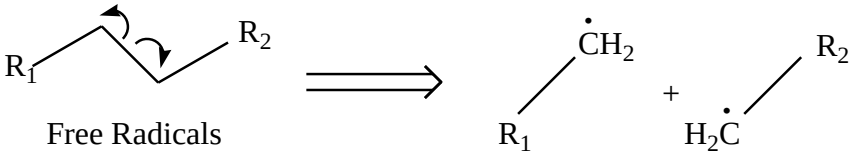
٣- يتم اختيار مكان التقطيع بحيث نحصل على الكاشف الأمثل لإجراء تفاعل اعادة الربط أثناء اصطناع المركب .

٤- يتم اعادة الخطوات السابقة على الكواشف الناتجة من كل عملية تقطيع حتى الوصول إلى مواد أولية متوفرة تجارياً

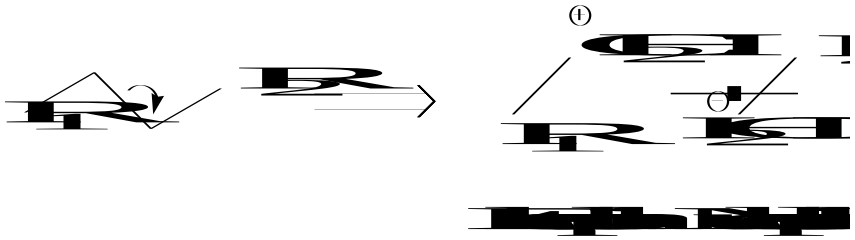
أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع

يمكن إجراء عملية التقطيع وفق طريقتين :

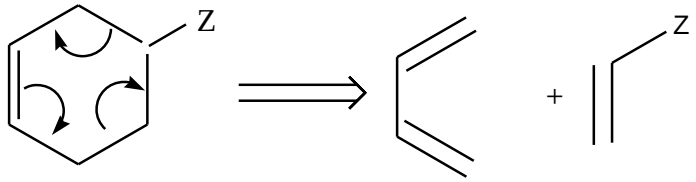
١- قطع متجانس (Homolytic):



٢- قطع غير متجانس (Heterolytic) :



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



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

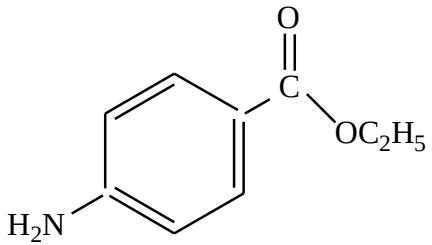
كيف يتم التقطيع في البنية الكيميائية الرئيسية

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

الاسترت ، الأميدات ، الأسيتالات 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 للالكترونات وكواشف محبة للنواة الموافقة لإعادة ربط هذه الأجزاء .

مثال تطبيقي
اصطناع البنزوكائين



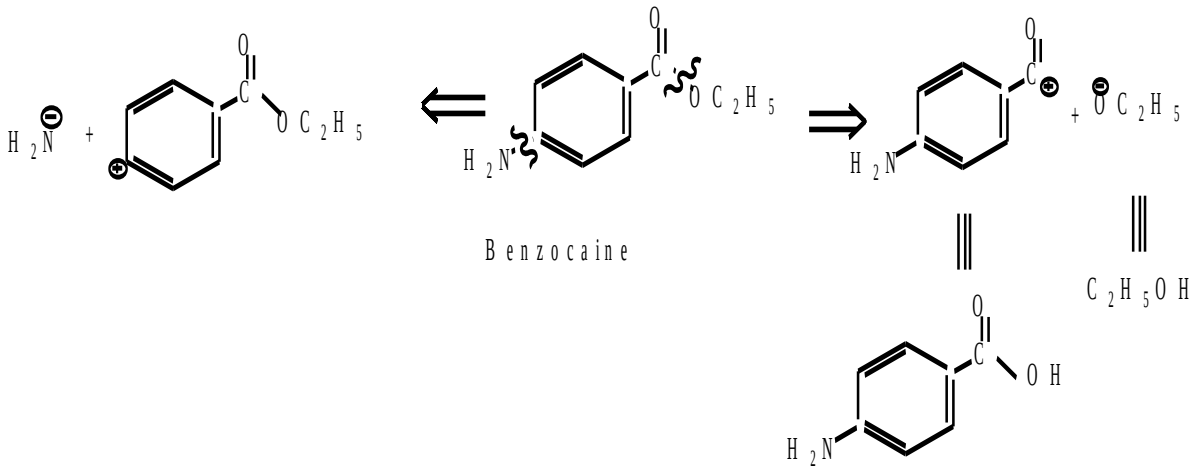
تعتبر مجموعات الاستر و الأمين الأماكن الأكثر ملائمةً لإجراء التقطيع لإجراء التقطيع ويعتمد اختيار الطريق المتبع في عملية التقطيع على خبرة الباحث

إن المقارب المنطقية لاختيار الأجزاء المقابلة للكواشف التي يمكن إعادة ربطها بسهولة لاصطناع المركب المطلوب .

في هذه الحالة إن اجراء 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



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

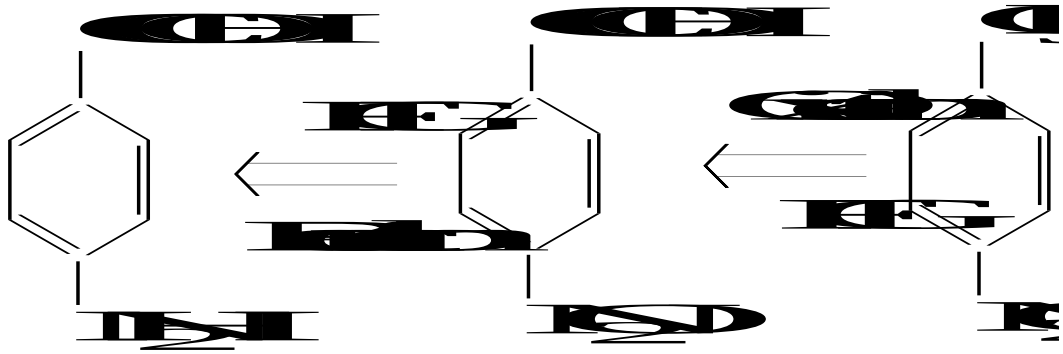
الخطوة التالية هي مكان تحديد التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لـ ٤-حمض أمينو البنزوئيك لا توجد تفاعلات بسيطة و غير مكلفة لربط هذه المجموعات الوظيفية مع حلقة البنزن لذلك لابد من محاولة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI) *Functional Group Inter Conversion* .

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

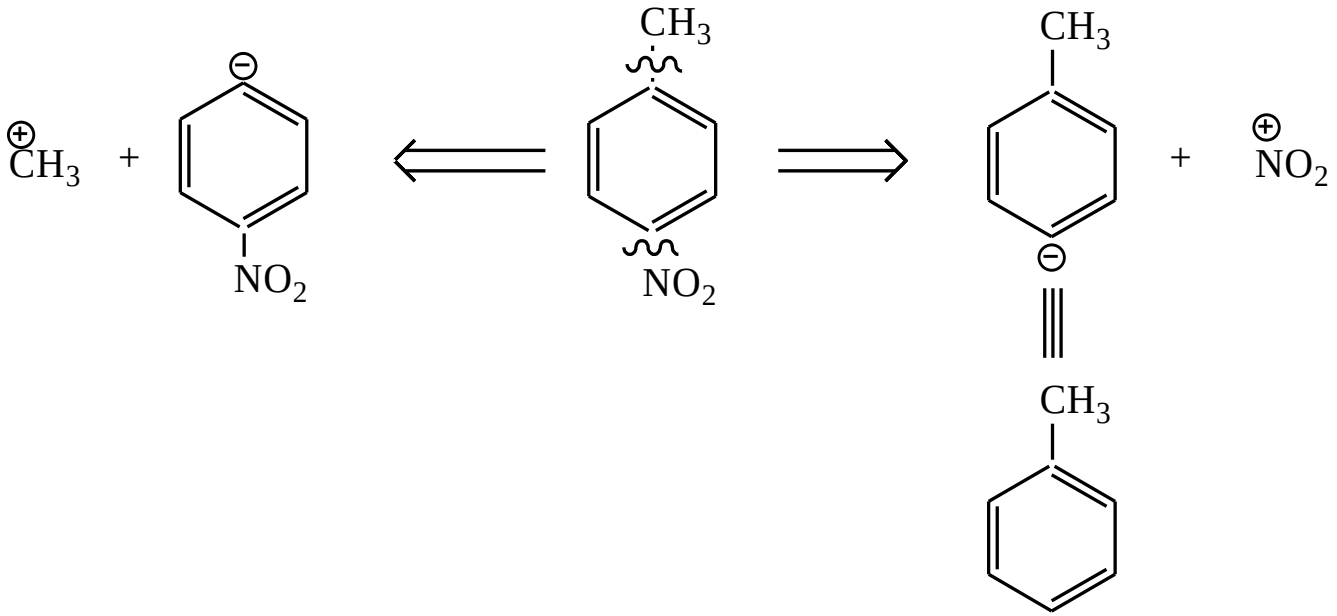
أظهر البحث في المراجع العلمية في مثالنا هذا أن :

١- الحموض الكربوكسيلية العطرية يمكن إنتاجها بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية

٢- الأمينات العطرية يمكن الحصول عليها بإرجاع مجموعة النترو الموافقة



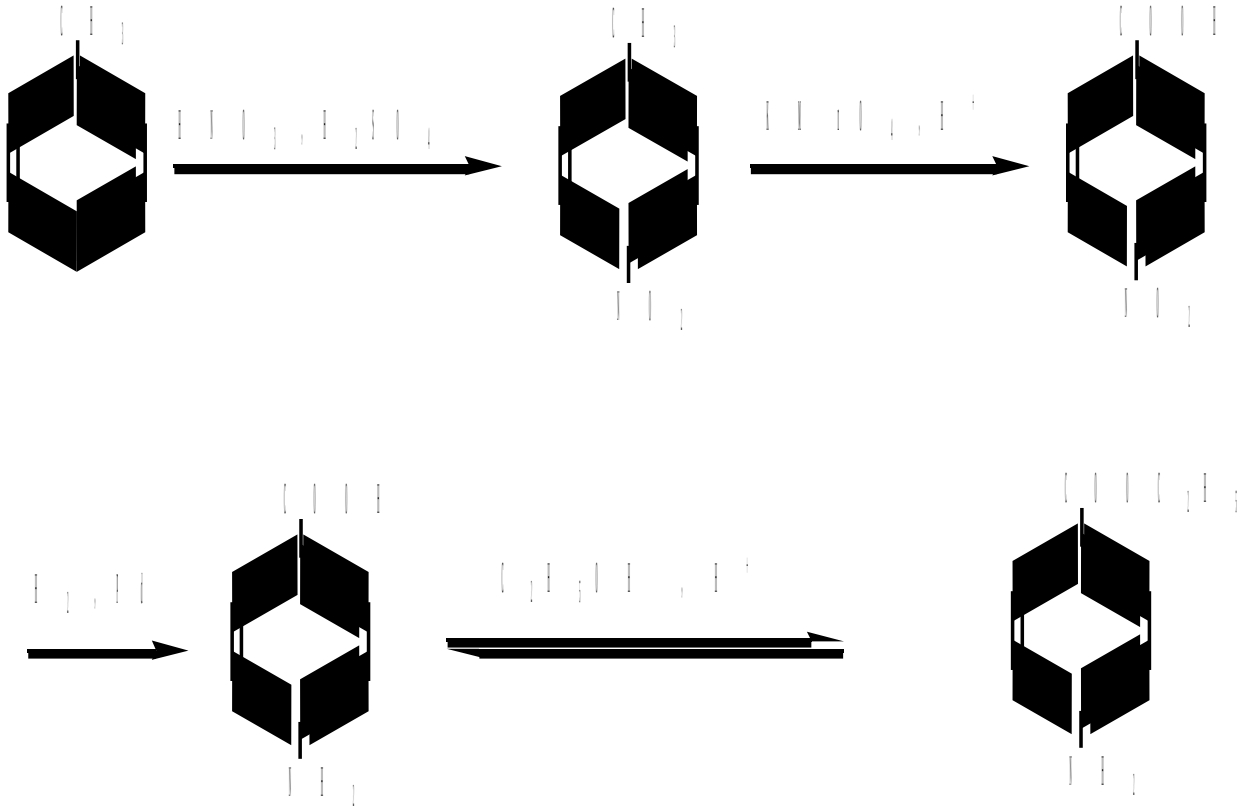
تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميتيل و النترو



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 ميتيل إلى نترو البنزن

وأن نترو البنزن توجه متبادل الميتيل نحو الموقع ميتا ولكن زمرة الميتيل 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

Ether: $R^1\text{-}O\text{-}R^2 \Longrightarrow R^1\text{-}O^- + {}^+R^2$

$R^1\text{-}OH \xrightarrow{Na} R^1\text{-}O^-\ Na^+ \xrightarrow{R^2\text{-}I} R^1\text{-}O\text{-}R^2$

Source of the Nucleophile — Source of the Electrophile

Amide :

$R^1NH\text{-}COR^2 \Longrightarrow R^1\text{-}\overset{\ominus}{N}H + R^2\text{-}\overset{\oplus}{C}(=O)$

$R^1NH_2 + R^2\text{-}COCl \longrightarrow R^1NH\text{-}COR^2$

All type of Amines — Suitable acid Derivatives — Source of the Nucleophile — Source of Electrophile

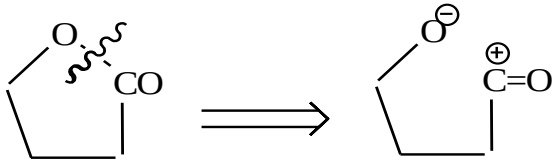
Ester :

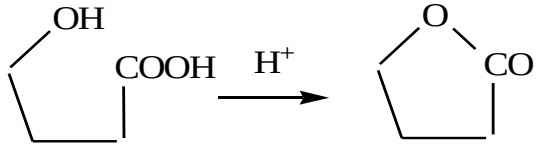
$R^1CO\text{--}OR^2 \Longrightarrow R^1\text{-}\overset{\oplus}{C}(=O) + R^2O^-$

$R^1COCl + R^2OH \longrightarrow R^1CO\text{-}OR^2$

Source of the Electrophile — Source of the Nucleophile

Lactone :



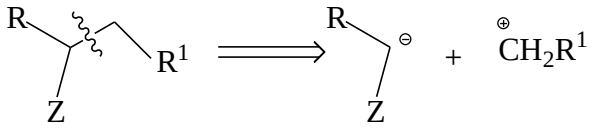


Source of both the Nucleophile and Electrophile

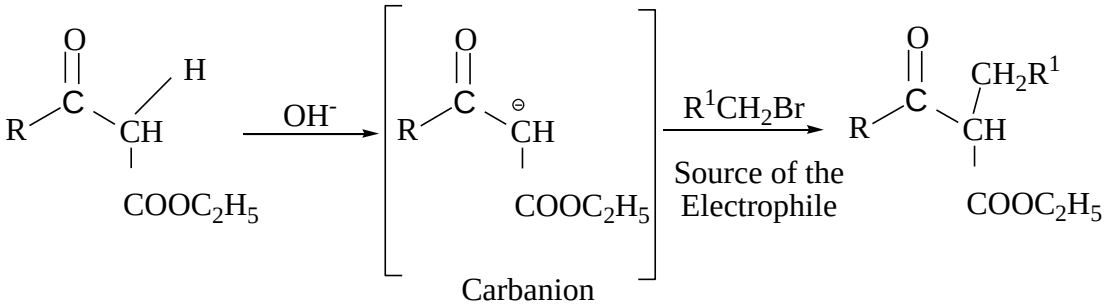
التقطيع عند الرابطة
كربون-كربون

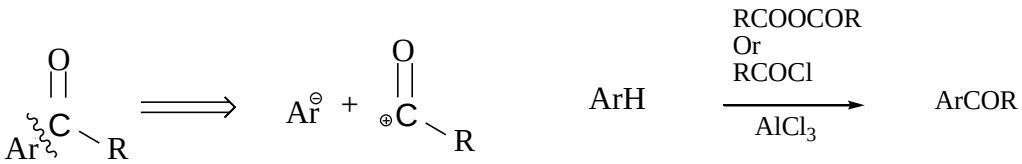
يتوجب عادةً إجراء التقطيع بالقرب من مجموعة مانحة للإلكترونات ولكن في جميع الحالات لابد عند إجراء التقطيع من أن يكون أحد المركبات المقابلة لأحد الأجزاء الناتجة عن التقطيع (Synthon) قادراً على تشكيل شاردة كربون سالبة (كاربانيون) في حين أن المركب الثاني المقابل للجزء الآخر يجب أن يحتوي على مركز محب للإلكترون.

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

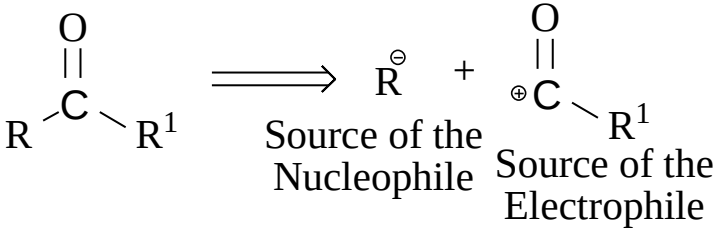


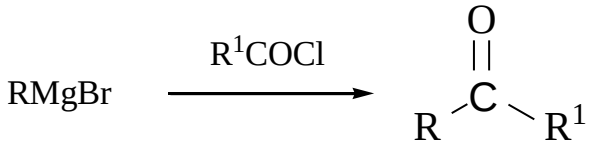
Z is an electron withdrawing group eg : NO_2,COOR , SOR SO_2R, CN .



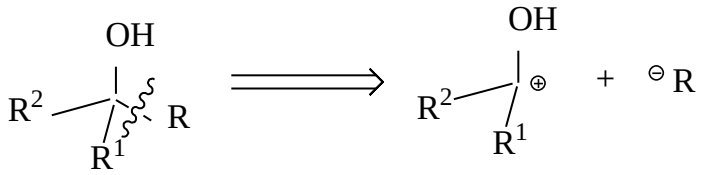


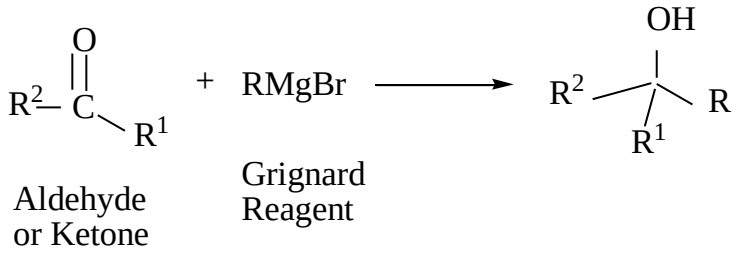
Adjacent to a Ketone





Adjacent to an Alcohol

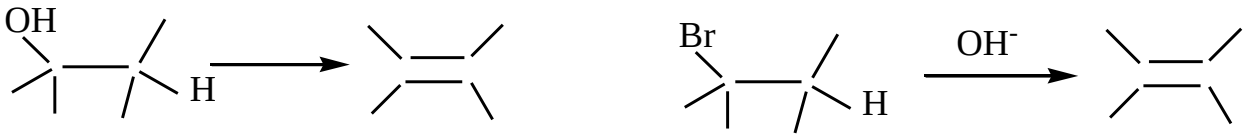




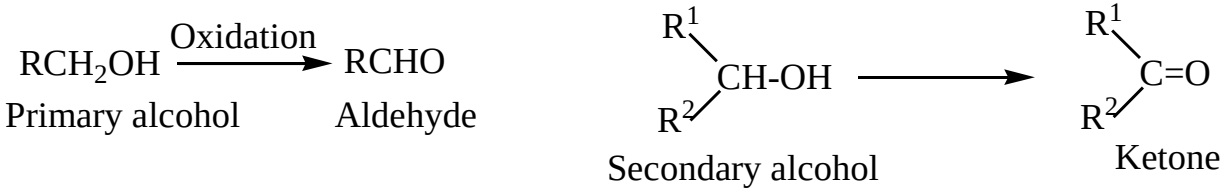
Carboxylic acid

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

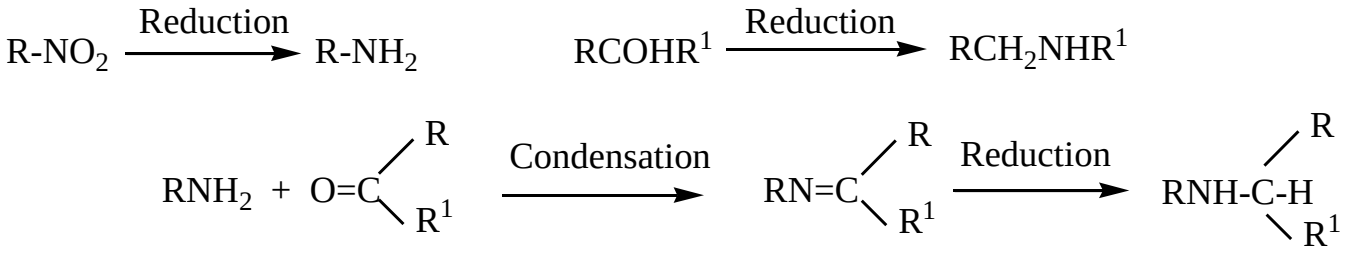
Alkenes : By elimination of alcohols and halids



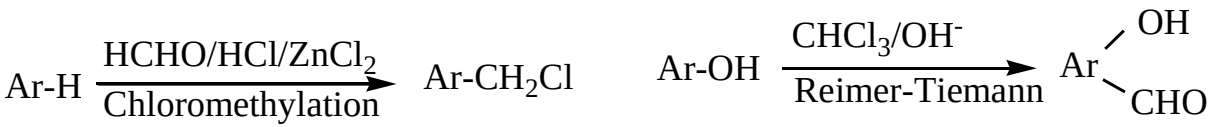
Aldehydes and Ketones:By oxidation of the appropriate alcohol



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 .

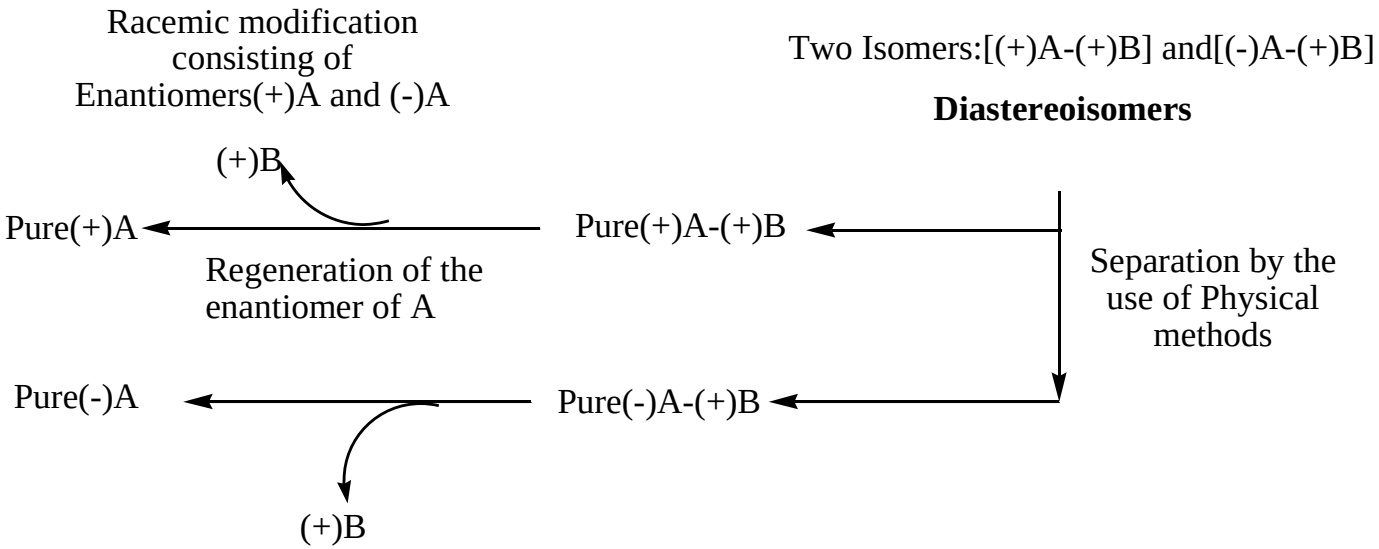
٢- استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective reactions) والتي تعطي بشكل رئيسي واحد فقط من المماكبات الفراغية المحتملة .

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 مماكب مرآتي نقي.



طريقة فصل المزيج الراسيمي

يتم عادةً استخدام مماكب مرآتي حمضي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات القلوية بينما يتم استخدام مماكب 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.gHCl
Amine and other Bases	Suitable Acid (+) Tartaric acid (-) Maleic Acid (+) Camphorsulphonic Acid	Salt	Treatment with a suitable Base e.gNaOH
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 :

$$e.e.Or.d.e = \frac{(yield\ .of\ .the.major.Stereoisomer - yield\ .of\ .the.\min or.Stereoisomer)}{(yield\ .of\ .the.major.Stereoisomer + yield\ .of\ .the.\min or.Stereoisomer)} x100$$

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