مقدمة عامة

يعتبر الاصطناع الدوائي أحد فروع الكيمياء العضوية والغاية منه معرفة كيفية تحضير مركب ما فعال دوائياً بشكل كيميائي انطلاقا من مركبات كيميائية بسيطة وموجودة بشكل تجاري، إضافة إلى إجراء تغييرات بنيوية في بنية مركب فعال دوائياً بقصد دراسة علاقة البنية بالتأثير.

للاصطناع الدوائي عدة أنواع:

الاصطناع الكلي: يتم فيه تحضير المركب الهدف كاملاً انطلاقاً من مركبات كيميائية بسيطة ومتوافرة تجارياً وذلك باستخدام مجموعة من التفاعلات الكيميائية خلال عدة مراحل.

الاصطناع النصفي: يتم فيه تحضير جزء من المركب الهدف بشكل كيميائي (انطلاقاً من مركبات كيميائية بسيطة ومتوافرة تجارياً وذلك باستخدام مجموعة من التفاعلات الكيميائية خلال عدة مراحل) في حين يتم تحضير الجزء الآخر طبيعياً (باستخدام الفطور، الجراثيم، ...الخ) ثم نقوم بربط الجزأين للحصول على المركب الهدف.

الاصطناع الحيوي: يتم فيه تحضير المركب الهدف كاملاً بواسطة العضويات الحية ومن ثم استخلاصه.

❖ أهمية علم الاصطناع الدوائي:

يتم الحصول على معظم المركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية باستخلاصها من مصادرها الطبيعية (نباتات، فطور، ....الخ) وغالباً ما تكون الكميات المستخلصة قليلة جداً وغير كافية لتلبية الاحتياجات المتزايدة للمواد الدوائية. يتطلب، على سبيل المثال، الحصول على 1ملغ من الامفياستيرين (مركب مستخلص من اسفنج بحري له تأثيرات مضادة لانقسام الخلايا) استخدام 1طن من الاسفنج البحري.

تكمن، بالتالي، أهمية الاصطناع الدوائي في أنه يمكننا من تحضير المركبات ذات المنشأ الطبيعي بطريقة كيميائية وبكميات كبيرة دون الحاجة إلى استهلاك كميات كبيرة من المصادر الطبيعية لتلك المركبات والذي قد يهدد باختفاء تلك المصادر مما قد يترك آثاراً بيئية مدمرة.

تزايدت، من جهة أخرى، الحاجة لاكتشاف وتطوير مركبات دوائية جديدة ذات فعالية دوائية أقوى وآثار جانبية أقل وقادرة على مواجهة الأمراض المكتشفة أو الأمراض المعروفة والمستعصية على المعالجات المعروفة.

يتبين، انطلاقاً من ذلك، الدور الكبير والمهم لعلم الاصطناع الدوائي في تحضير مركبات جديدة ذات بنية كيميائية محددة وتحضير مشابهات بنيوية للمركبات الدوائية المعروفة بغية دراسة علاقة البنية بالتأثير.

نلاحظ، مما سبق، أن أهمية علم الاصطناع الدوائي تتلخص بصورة أساسية بالأمور التالية:

- **تحضير المركبات الدوائية الطبيعية كيميائياً:** الاصطناع الكيميائي للمركبات الدوائية المستخلصة من مصادر طبيعية بغية الحصول عليها بكميات أكبر وبكلفة أقل.

- **اكتشاف وتطوير المركبات الدوائية:** تحضير مجموعة من المشابهات البنيوية للمركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية ودراستها بغية الحصول على مركبات جديدة ذات فعالية دوائية أقوى وآثار جانبية أقل.

- **أهداف بيئية:** يتطلب استخلاص كميات كبيرة من المركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية استهلاك كميات ضخمة من المصادر الطبيعية لهذه المركبات مما يهدد تلك المصادر بالانقراض ويترك آثاراً بيئية مدمرة الأمر الذي من شأنه تهديد النظام البيئي في منطقة محددة.

❖دور الاصطناع الدوائي في اكتشاف أدوية جديدة:

ينطلق دور الاصطناع الدوائي في اكتشاف دواء جديد من حقيقة أن أي دراسة حيوية لمركب ما لا يمكن إجراؤها إلا بعد اصطناع هذا المركب.

يعتمد تصميم مركبات دوائية جديدة على تقييم الفعالية الحيوية والخصائص الفيزيائية الواجب توافرها في الأدوية المطلوبة وحالما يتم تصميم هذه المركبات الجديدة يجب إيجاد وتطوير طريقة لاصطناع هذه المركبات.

يجب، لأجل ذلك و بشكل مبكر، تحديد البنى الكيميائية الممكن تحضيرها عملياً. ينظم، بالتالي، الصيادلة الكيميائيون، بعد تحليل المعطيات والخصائص للمركب المراد تحضيره، قائمة بالأجزاء البنيوية المألوفة والتي يعلمون مسبقاً طريقة أو أكثر لتحضيرها. يتم، بذلك،

توجيه التصميم للحصول على مكتبة من المركبات القابلة للاصطناع عملياً مما يمكن من التوجه مباشرة للمرحلة التالية وهي مرحلة الفحوص الحيوية.

سهلت التطورات الحديثة في مجالين أساسيين عمل الصيادلة الكيميائيين في اصطناع وتحليل وتنقية المركبات الكيميائية.

تسمح ، في المجال الأول، تقنيات الرنين النووي المغناطيسي الإشعاعية بتحديد طيف البروتون ^{1}H و الكربون ^{13}C لكميات صغيرة (أقل من ١٠ملغ) من المركبات العضوية، كما تسمح تقنية:

Liquid–Chromatography/Mass Spectroscopy (LC/MS)

وغيرها من تقنيات التحليل السريع بالمشاركة مع تقنيات التفريق اللوني السريع عالي ومتوسط الضغط، بإجراء فصل سريع وجيد للمزيج الناتج عن التفاعلات الكيميائية.

ساهم، في المجال الثاني، تقدمان أساسيان في الكيمياء بإحداث ثورة في طرق الاصطناع العضوي:

الأول هو تفاعلات الربط المتصالب بوساطة المعادن الانتقالية

Transition–metal catalyzed cross–coupling reactions (Nicolaou et al. 2005)

الثاني هو تقنية أوليفين–متاتز Olefin–metathesis technology (Grubbs,2004).

لا بد لمعرفة أهمية هذين التقدمين من الإشارة إلى أن تشكيل الرابط كربون– كربون يعتبر من أكثر التفاعلات أهمية في الاصطناع العضوي.

اعتمد هذا التفاعل خلال العقود الأولى من القرن العشرين على استبدال زمرة مغادرة (Leaving Group) بشاردة الاينولات (أو الاينامين) أو إضافة كواشف معدنية عضوية (organometallic reagents).

أحدث ظهور تفاعل الارتباط بوساطة البالاديوم (palladium–catalyzed coupling) بين مشتقات أكثر ثباتاً مثل الاوليفينات والاسيتيلينات بتغيير هذه الصورة البسيطة لهذا

التفاعل. ساهم ، في نفس الوقت، تطوير وسطاء ثابتة في الهواء في إنتاج هياكل كربونية معقدة باستخدام المتانز، وبالتالي في تطوير و تحسين القدرة على الاصطناع.

سمحت هذه الطرق بحركية أكبر وتحمل أفضل للمجموعات الوظيفية الحساسة وبالتالي ساهم ذلك في توفير الوقت والكلفة كما ساهم في اصطناع هياكل كربونية أكثر تعقيداً.

سمحت المشاركة بين هذه الطريقة والطرق التي تم تطويرها خلال القرن الماضي، واستخدام كل ذلك في اصطناع مكتبة من المركبات، في تحضير عدد كبير من المركبات المؤهلة لإجراء بحوث حيوية عليها لتصبح مركبات قائدة (Lead Compound) و ذلك باستخدام المسح عالي المردود (HTS) High-Throughput Screening.

ساهمت التطورات التي تم تحقيقها في تقنية استخدام الأذرع الآلية وفي اصطناع البيبتيدات في الطور الصلب، في زيادة سهولة الكيمياء التوافقية نظراً لزيادة سهولة وسرعة تحضير المركبات ودراستها.

سمح، مثلاً، كل من الاصطناع في الطور السائل والاصطناع في الطور الصلب بتحضير واصطناع عدد كبير من المكتبات الكيميائية.

يمكن، بتعبير آخر، القول بأن طرق الاصطناع تؤمن المجال الكيميائي القابل للبحث والاستقصاء مما يجعلها تؤثر بشكل عميق في اكتشاف الأدوية البشرية.

يلعب الاصطناع الدوائي إلى جانب الكيمياء الدوائية، كما يظهر في المحاضرات القادمة والتي سنتناول فيها طرق الاصطناع للعديد من المركبات الدوائية، دوراً مميزاً في عملية اكتشاف أدوية جديدة.

الباب الأول: طرق أساسية في الاصطناع الدوائي

الفصل الأول: أهم الطرق المستخدمة في الاصطناع الدوائي

❖ طرق الأسيلة (Acetylation Methods):

▪ المقدمة:

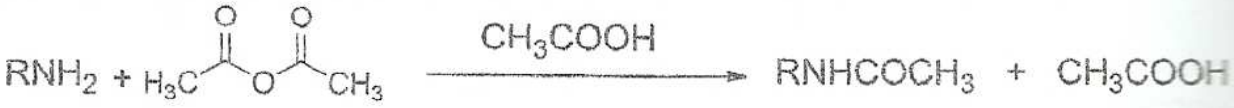
تعرف عملية الأسيلة بأنها استبدال الهيدروجين الفعال بوظيفة أستيل في مركبات تنتمي إلى زمرة الأغوال أو الفينولات (ROH) بالإضافة إلى مركبات من زمرة الأمينات (RNH_2، R_2NH).

تعتبر أسيلة الأغوال والفينولات عملية أسترة حيث أن الأستيل الناتج هو استر لحمض الخل، وتعتبر أسيلة الأمينات الأولية والثانوية عملية أميدة تؤدي إلى تشكل مشتقات أحادية أو ثنائية للأسيت أميد. يمكن أن تتم الأسيلة بطريقتين أساسيتين:

الطريقة الأولى: تسخين مزيج من بلا ماء حمض الخل وحمض الخل.

تبين بالتجربة أن الأمين الأولي والثانوي يتفاعل مع حمض الخل الثلجي بالتسخين معطياً مشتقات أستيلية، وعلى كل حال فإن التفاعل المثالي يكون دائماً بطيئاً.

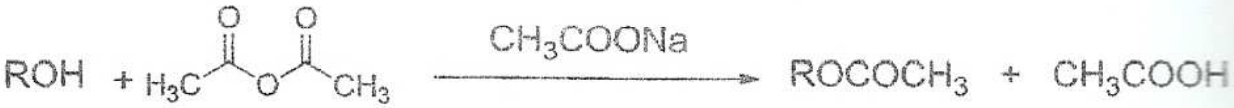
تجري عملية الأسيلة بسرعة ملحوظة إذا تم مزج حمض الخل الثلجي مع بلا ماء حمض الخل بنسب متساوية أي ١:١، (معادلة 1).



معادلة 1: أسيلة الأمينات باستخدام بلاماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي.

يفسر ذلك بأن بلا ماء حمض الخل أكثر نشاطاً من حمض الخل الثلجي بمفرده، وأن وجود هذا الأخير يساعد التفاعل في الحدوث في الاتجاه المباشر والتفاعل مع مول من حمض الخل.

ينتج، أيضاً، عن معاملة الغول الأولي مع بلا ماء حمض الخل بوجود خلات الصوديوم مشتق أستيلي (استر) مع مول من حمض الخل، (معادلة 2).



معادلة 2: أسيلة الأغوال باستخدام بلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي.

يتمثل دور خلات الصوديوم في تقديم أيونات خلات كافية للانحلال كي تقود التفاعل بالاتجاه المباشر وتشكيل المشتق الأسيتيلي وحمض الخل.

ملاحظة: لوحظ وجود سيئتان لاستخدام بلا ماء حمض الخل كعامل مؤسيل وهما:

١- تشكل آثار من مركبات الدي أستيل:

يؤدي استخدام الأمينات الأولية إلى تشكل آثار من مركبات الدي أستيل وعلى أية حال فإن احتمالية هذه الأسيلة الثانوية نادرة بشكل ملحوظ ويمكن ضبطها.

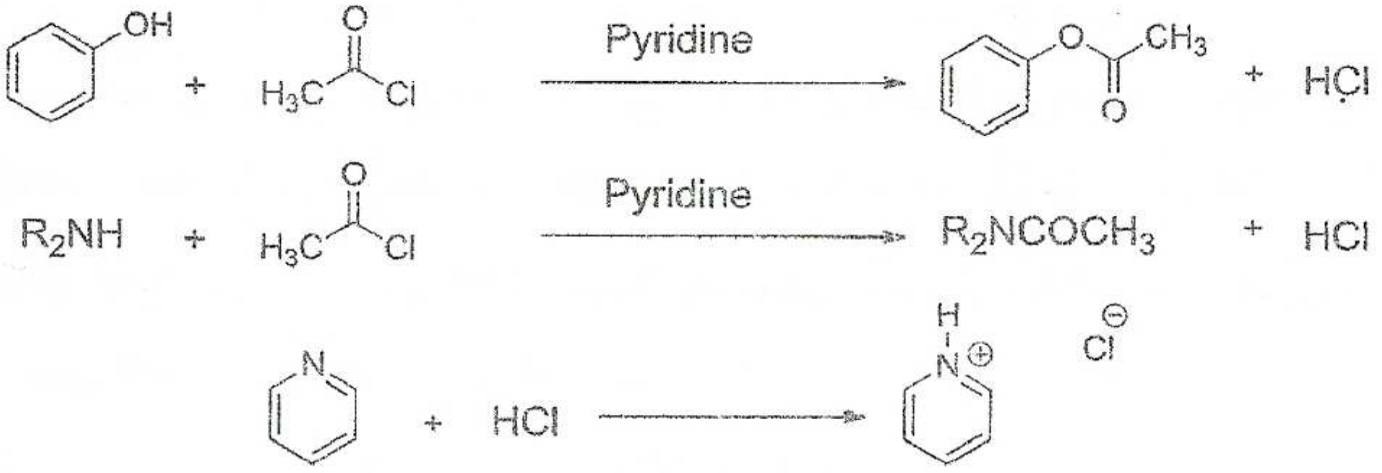
تقوم إعادة البلورة النهائية للمركب الخام من وسط مائي بحلمهة مشتقات الدي أستيل إلى مشتقات أستيل أحادي بسرعة كبيرة.

٢- إضافة محفز:

يعد استخدام بلا ماء حمض الخل في عملية الأسيلة الكاملة للمركبات الكيميائية عديدة الأغوال مثل الغلوكوز والمانيتول غير فعال تماماً، نحتاج لذلك إلى مركب ثالث مثل خلات الصوديوم اللامائية.

الطريقة الثانية: المعالجة بكلوريد الأستيل:

قد تتم عملية الأسيلة بمساعدة كلوريد الأستيل وتجري بشكل سلس بوجود البيريدين الذي يلتقط بشكل آني تقريباً أيونات كلوريد الهيدروجين المتشكلة خلال دورة التفاعل، (معادلة 3).



معادلة 3: الأسيلة باستخدام كلور حمض الخل

▪ استخدامات الأسيلة:

تستخدم تفاعلات الأسيلة بشكل رئيسي فيما يلي:

١- الكشف والتعرف على خواص مركبات الهيدروكسي والأمينات الأولية والثانوية بتحضير بلورات مشتقات الأستيل الخاصة بها.

ملاحظة: إن العمليات المذكورة سابقاً قابلة للتطبيق بشكل خاص على المركبات العطرية وذلك لأن المركبات الأليفاتية سائلة بطبيعتها وقابلة للامتزاج في الوسط المائي.

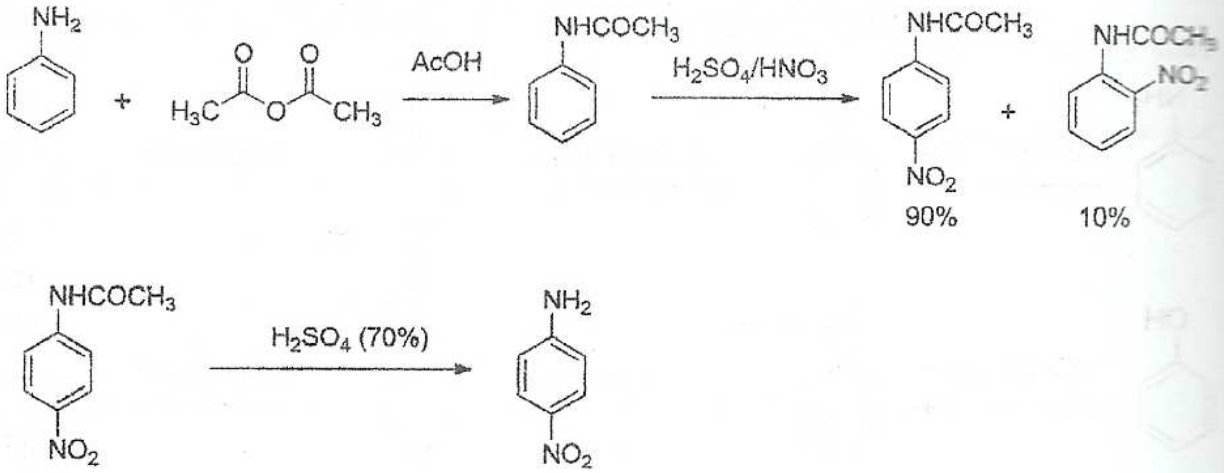
٢- حماية الأمينات الأولية أو الثانوية أثناء سير التفاعل.

مثال: تحضير بارا نترو أنيلين.

تتم حماية الوظيفة الأمينية الفعالة الموجودة في الأنيلين، بشكل مناسب، بعملية الأسيلة مع بلا ماء حمض الخل وذلك للحصول على الأسيت أنيليد وإزالة مول من حمض الخل.

يتم بعدها نترجة الأسيت أنيليد بواسطة حمض الكبريت المركز وحمض الآزوت المدخن للحصول على مركبين اثنين هما: بارا- نترو أسيت أنيليد (٩٠%) وأورتو- نترو أسيت أنيليد (١٠%).

يتم، في النهاية، الحصول على بارا- نترو أنيلين من خلال إجراء عملية حلمهة لبارا- نترو أسيت أنيليد باستخدام حمض الكبريت، (معادلة 4).



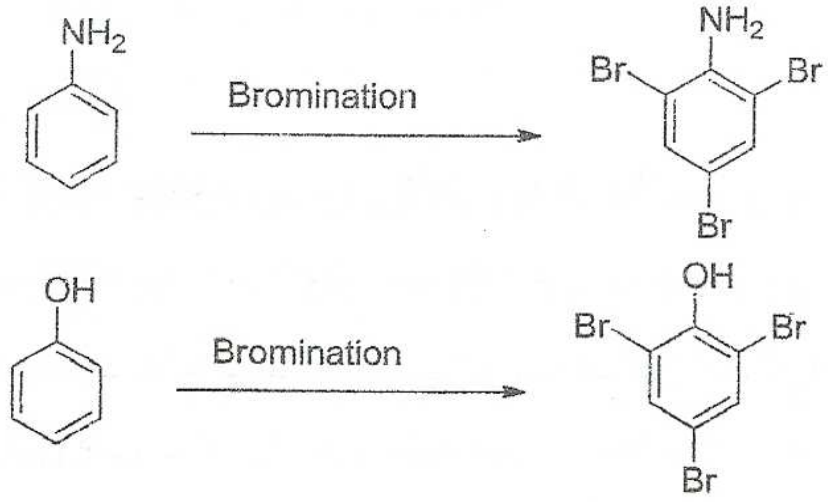
معادلة 4: تحضير بارا نترو الانيلين

٣- تحضير المشتقات أحادية التبادل من الأمينات العطرية أو الفينولات.

لا يمكن تحضير المشتقات أحادية التبادل لهذه المركبات مباشرة بتفاعلها مع كاشف مناسب وذلك بسبب التأثير المحفز الشديد لهذه المجموعات الوظيفية.

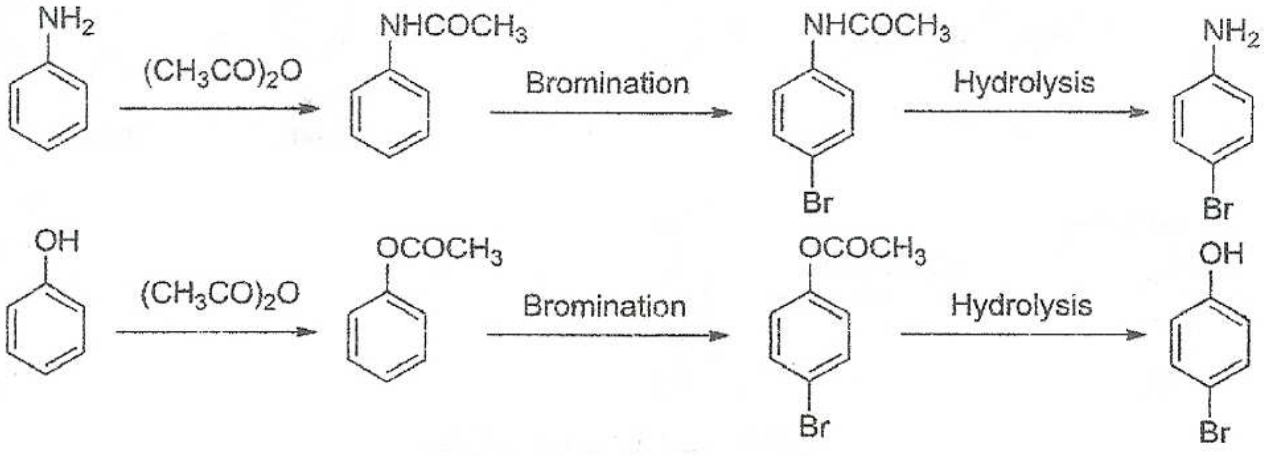
أمثلة: نذكر المثالين التاليين لتوضيح الملاحظة السابقة:

يتم عند استخدام البرومة المباشرة للأنيلين أو الفينول الحصول على ثلاثي برومو أنيلين أو ثلاثي برومو فينول، (معادلة 5).



معادلة 5: البرومة المباشرة للانيلين والفينول.

يؤدي تحويل مجموعة الأمين الحرة للأنيلين أو وظيفة الهيدروكسيل الحرة للفينول إلى أميد (بواسطة الأسيلة) إلى تقليل تفاعلية هذه المجموعة مما يمكن الحصول على مشتقات البروم أحادية التبادل بدلاً من ثلاثية التبادل وذلك بعد حلمهة المركب الناتج، (معادلة 6).



معادلة 6: البرومة الأحادية للانيلين والفينول.

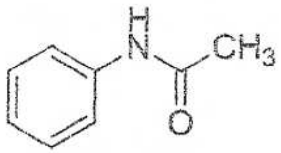
ملاحظة: يتم الحصول على مشتقات الأستيل لمعظم الأمينات والفينولات بشكل بلورات يمكن تحديد درجات انصهارها. يمكن، بالتالي، استخدامها للتعرف على المركبات الأم.

▪ أمثلة حول اصطناع بعض المركبات الدوائية:

تستخدم طرق الأسيلة في اصطناع العديد من المركبات الدوائية مثل الأسيت أنيليد وأستيل حمض ساليسيليك (الأسبرين) والأستيل أمينون والفيناستين والأستيل سيستئين والباراسيتامول.

• الأسيت أنيليد:

- البنية الكيميائية:



- الاصطناع:

يمكن تحضير الأسيت أنيليد بإحدى الطريقتين التاليتين:

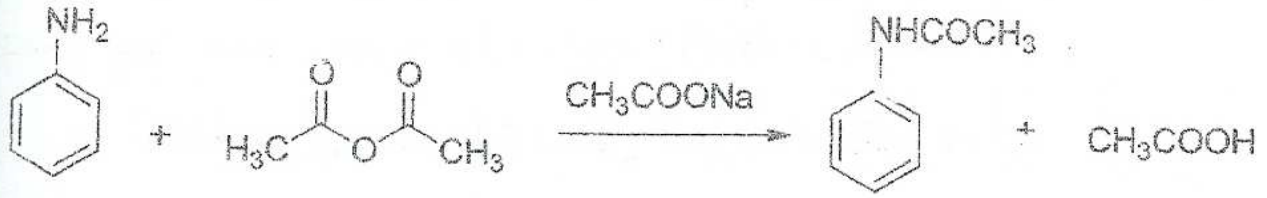
الطريقة الأولى:

يحضر من الأنيلين وبلا ماء حمض الخل وخلات الصوديوم وحمض كلور الماء المركز.

الأنيلين المعاد تقطيره حديثاً عبارة عن سائل زيتي عديم اللون غير منحل في الماء ولذلك قبل إجراء عملية الأسيلة يجب أن يُحل الأنيلين في وسط مائي، ويمكن القيام بذلك عن طريق تحويله إلى ملح أمونيوم منحل بالماء وذلك عبر إضافة كميات من حمض كلور الماء المركز حيث أن الوظيفة الأمينية الفعالة بشدة تكسب بروتون بسهولة من حمض كلور الماء مما يعطي ملح هيدروكلوريد الأنيلين المنحل في الماء، (معادلة 7).

معادلة 7: تفاعل حل الأنيلين في الماء.

يتفاعل الأنيلين المنحل مع بلاماء حمض الخل بوجود خلات الصوديوم (معادلة 8).

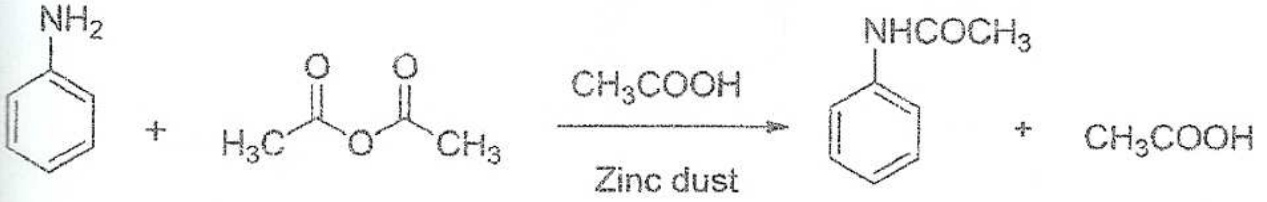


معادلة 8: تفاعل تحضير الأست أنيليد.

ملاحظة: تساعد شاردة الخلات التي نحصل عليها من حلمهة ملح خلات الصوديوم في الحفاظ على تفاعل الأسيلة بالاتجاه المباشر حتى الحصول على الأسيت أنيليد بشكل كامل.

الطريقة الثانية:

يحضر من الأنيلين وبلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي وغبار الزنك، (معادلة 9).

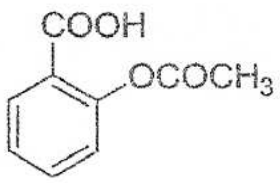


معادلة 9: اصطناع الاستانيليد.

يقدم مزيج بلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي بنسبة ١:١ عاملاً مؤستلاً بديلا بوجود غبار الزنك كمحفز. يتشارد حمض الخل معطياً أيون الخلات الذي يساعد في شطر جزيء بلا ماء حمض الخل الذي يساهم في تشكل الأسيت أنيليد محرراً جزيئاً آخر من حمض الخل الذي يعاد استخدامه مرة أخرى في التفاعل من جديد.

- **الأسبرين:**

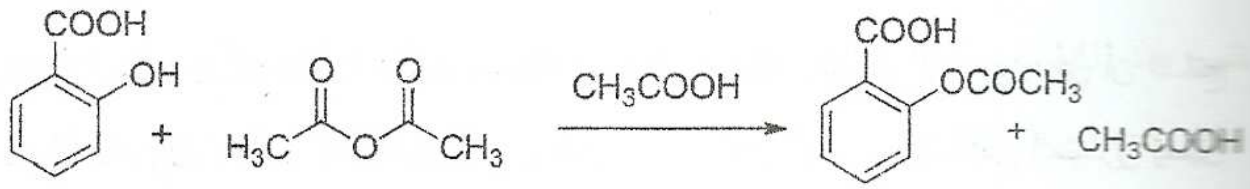
- **البنية الكيميائية:**



- **الاصطناع:**

يمكن تحضير الأسبرين بواحدة من الطرق الثلاثة التالية:

الطريقة الأولى: يحضر من حمض الصفصاف وبلا ماء حمض الخل وحمض الخل الثلجي (معادلة 10).



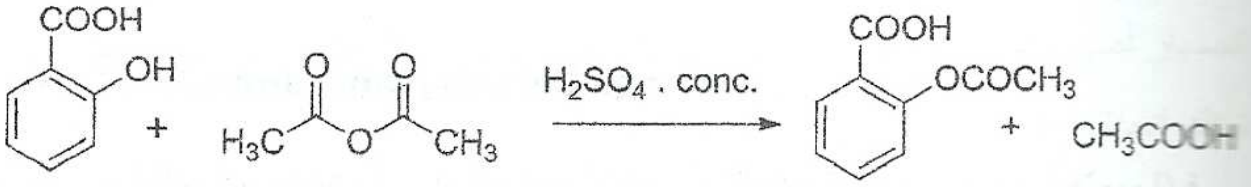
معادلة 10: اصطناع الاسبرين.

يتفاعل حمض الصفصاف مع بلا ماء حمض الخل بوجود حمض الخل الثلجي حيث أن الشطار بلا ماء حمض الخل تؤدي إلى تشكل الأسبرين ومول من حمض الخل.

ملاحظة: يساعد حمض الخل الثلجي على توليد فائض من أيون الخلات الذي يقود التفاعل في الاتجاه المباشر كما يعاد استخدام حمض الخل الناتج في التفاعل من جديد.

الطريقة الثانية:

يحضر الأسبرين أيضاً من حمض الصفصاف وبلا ماء حمض الخل وبضع قطرات من حمض الكبريت المركز، (معادلة 11).

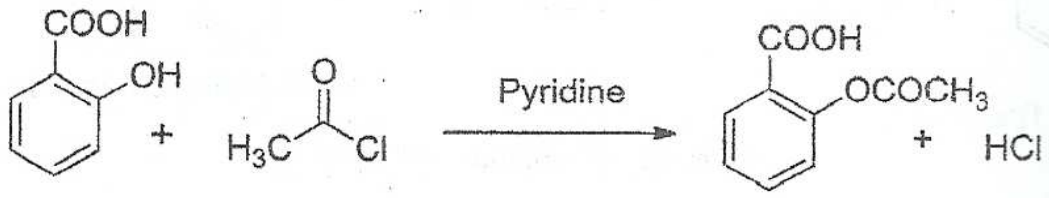


معادلة 11: اصطناع الاسبرين.

يتفاعل حمض الصفصاف مع بلا ماء حمض الخل بوجود قطرات من حمض الكبريت المركز ليعطي الأسبرين ومول من حمض الخل.

يفيد حمض الكبريت في زيادة عملية نزع أيون الخلات من بلا ماء حمض الخل الذي يرتبط مع أيون الهيدروجين من المجموعة الفينولية في حمض الصفصاف لتتم إزالة مول من حمض الخل.

الطريقة الثالثة: يمكن تحضير الأسبرين من التفاعل بين حمض الصفصاف وكلوريد الأستيل بوجود البيريدين الذي يعتبر أساساً ضعيفاً يشكل فوراً ملحاً مع الحمض القوي، (معادلة 12).



معادلة 12: اصطناع الاسبرين.

يؤدي التفاعل بين حمض الصفصاف وكلوريد الأستيل إلى تشكل الأسبرين، أي أن الناتج المؤستل يتم بإزالة مول واحد من حمض كلور الماء، وإن الحمض المعدني المتحرر يعمل كحمض قوي يتفاعل مباشرة مع البيريدين (أساس ضعيف) في مزيج التفاعل ليعطي الملح الموافق أي هيدروكلوريد البيريدين.

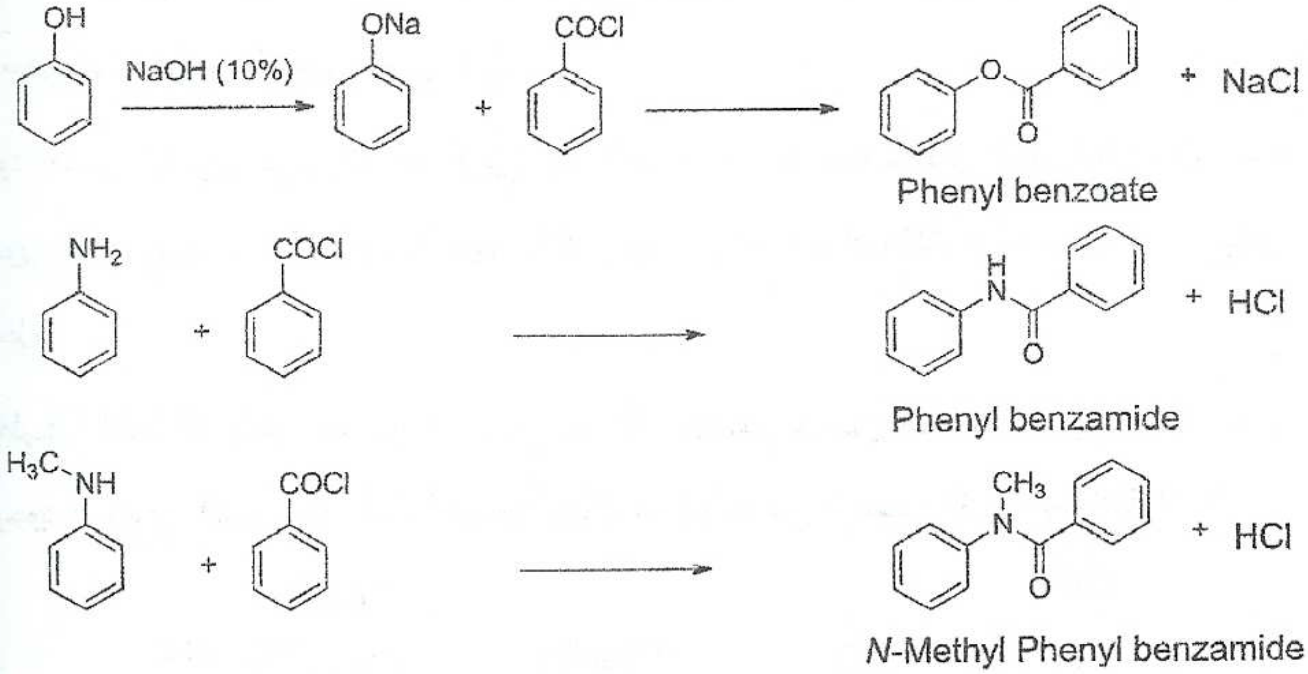
❖ طرق إضافة البنزوئيل (Benzoylation methods):

▪ المقدمة:

يتم في هذا التفاعل إدخال جذر البنزوئيل (C_6H_5CO-) بدلاً من ذرة الهيدروجين الفعال الموجود في زمرة الهيدروكسيل أو الأمين الأولي أو الثانوي. يمتلك هذا التفاعل تشابه كبير مع تفاعل الأستلة باستثناء ان الكاشف المستخدم هو كلور البنزوئيل الذي يتفاعل بوجود البيريدين أو هيدروكسيد الصوديوم (ليس بلا ماء حمض البنزوئيك كما هو الحال في تفاعل الاستلة).

▪ تفاعل Schotten-Baumann :

نقوم، في هذا التفاعل، بتعليق أو حل المركب الأميني أو الهيدروكسيلي (أو أحد أملاحهما) في زيادة من محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي ١٠% (وزن/حجم) المحضر حديثاً (معادلة 13).



معادلة 13: تفاعل Schotten-Baumann

تقوم، بعد ذلك، بإضافة زيادة طفيفة من كلور البنزوئيل (تقريباً ١٠% زيادة) ويتم رج المزيج الناتج بشدة في الشروط الطبيعية لنحصل على ناتج البنزلة بشكل راسب غير منحل في الماء.

يقوم محلول هيدروكسيد الصوديوم بحلمهة الزيادة من كلور البنزوئيل معطياً ملحي كلور الصوديوم وبنزوات الصوديوم المنحلين بشدة في الماء مما يسهل فصلهما عن ناتج التفاعل غير المنحل في الماء (معادلة 14).

معادلة 14: تفاعل حلمهة كلور البنزوئيل

يتميز تفاعل إضافة البنزوئيل عن تفاعل الأسلة بميزتين أساسيتين هما:

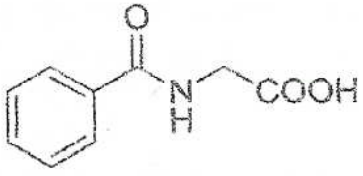
- تكون المشتقات الناتجة عن تفاعل إضافة البنزوئيل مركبات صلبة بلورية ذات درجات انصهار أعلى من درجات انصهار المركبات المقابلة لها والناتجة عن عملية الأسلة كما أنها تملك انحلالية أقل في مجال واسع من المحلات.

- يتم تحضير مشتقات تفاعل إضافة البنزوئيل بشكل أسرع وأفضل في الأوساط المائية مقارنة مع عملية الأسلة التي تتم في بلا ماء حمض الخل وكلور الاستيل وحمض الخل الثلجي. إضافة إلى أن كلور البنزوئيل يخضع لعملية الحلمهة بشكل أبطأ بكثير.

▪ أمثلة حول اصطناع بعض المركبات الدوائية:

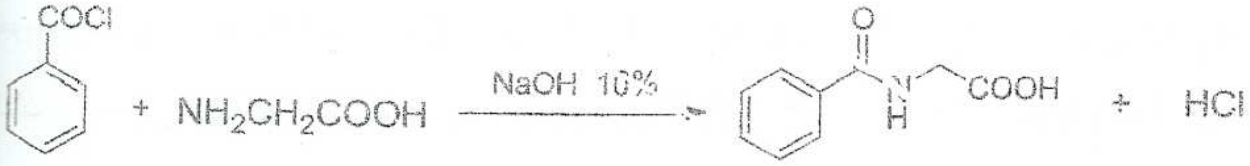
• بنزوئيل غليسين (Benzoyl Glycine):

- البنية الكيميائية:



- الاصطناع:

يتفاعل الغليسين مع مول من كلور البنزوئيل بوجود محلول هيدروكسيد الصوديوم ١٠% (وزن/حجم) معطياً بنزوئيل غليسين وجزيئة حمض كلور الماء (معادلة 15).



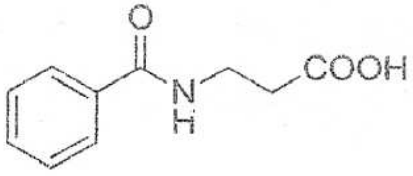
معادلة 15: اصطناع بنزوئيل الغليسين

- ملاحظات:

تفيد الزيادة من محلول هيدروكسيد الصوديوم في التخلص من كلٍ من كلور البنزوئيل غير المتفاعل وحمض كلور الماء الناتج وذلك بتشكيل ملحي بنزوات الصوديوم وكلور الصوديوم المنحلين في الماء (بعكس بنزوئيل الغليسين غير المنحل في الماء).

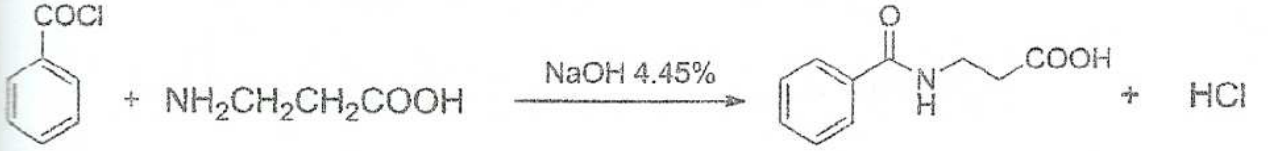
- **اصطناع *N*-Benzoyl-*β*-Alanine:**

- **الصيغة الكيميائية:**



- **الاصطناع:**

يتفاعل مركب *β*-Alanine مع كلورو البنزوئيل بوجود هيدروكسيد الصوديوم معطياً مركب *N*-Benzoyl-*β*-Alanine وجزيئة حمض كلور الماء (معادلة 16).



معادلة 16: اصطناع بنزوئيل ألانين.

ملاحظات:

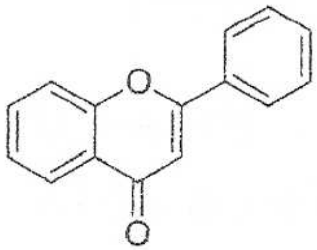
يتم التخلص من كلورو البنزوئيل غير المتفاعل بتحويله، بتاثير محلول هيدروكسيد الصوديوم، إلى ملح بنزوات الصوديوم المنحل في الماء.

يتفاعل حمض كلور الماء الناتج مع هيدروكسيد الصوديوم معطياً ملح كلور الصوديوم المنحل في الماء.

يكون الناتج المطلوب عبارة عن راسب غير منحل في الماء البارد.

- **اصطناع الفلافون (Flavone):**

- **البنية الكيميائية:**



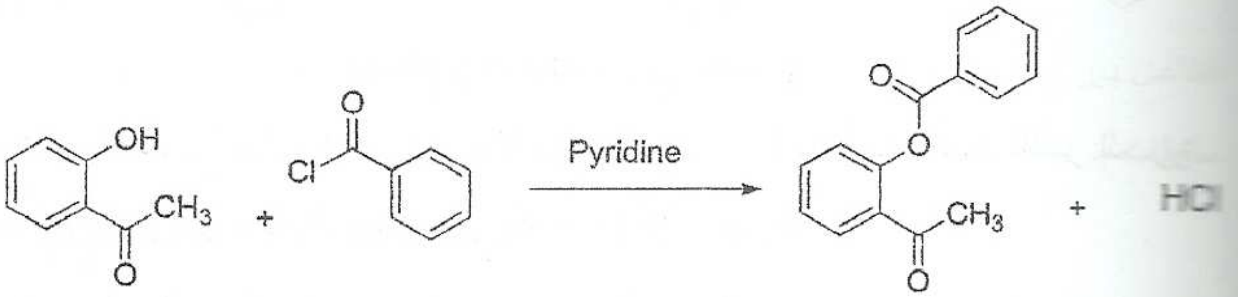
- **الاصطناع:**

يوجد طريقتان لتحضير الفلافونات :

تنطلق الأولى من أورتو- بنزوئيل أوكسي أسيتوفينون بتحويله إلى فلافون بالتسخين بوجود الغليسيرول المقطر حديثاً (اصطناع خلال مرحلتين).

تنطلق الثانية من أورتوبنزوئيل أوكسي أسيتوفينون بتحويله إلى أورتوهيدروكسي بنزوئيل متان ثم إلى فلافون بمعالجته مع حمض السلفوريك (اصطناع خلال ثلاث مراحل).

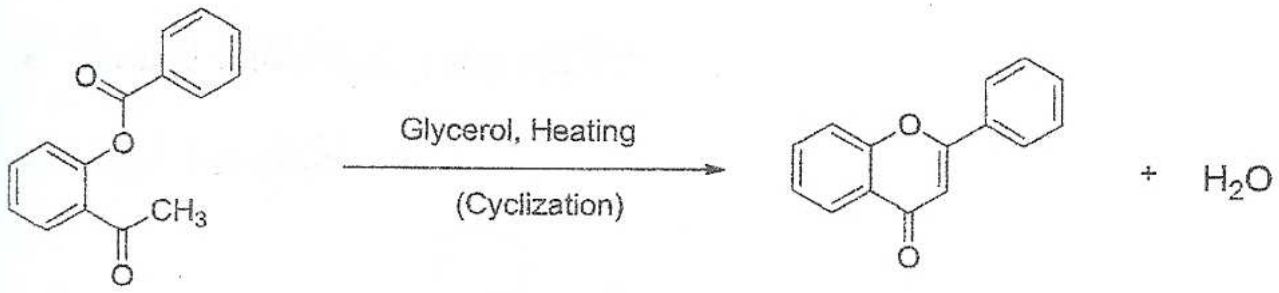
سنقوم هنا بشرح الطريقة الأولى: يتم إجراء تفاعل إضافة البنزوئيل إلى مركب اورتو هيدروكسي الاسيتوفينون باستخدام كلور البنزوئيل بوجود البيريدين (وسط قلوي). ينتج عن هذه المرحلة مركب أورتو بنزوئيل أوكسي أسيتوفينون ومول من حمض كلور الماء (معادلة 17).



معادلة 17: تفاعل بنزلة مركب اورتو هيدروكسي الاسيتوفينون

ملاحظة: يرتبط حمض كلور الماء مع البيريدين الموجود في الوسط معطياً ملح كلور البيريدينيوم.

يعطي مركب أورتو بنزوئيل أوكسي أسيتوفينون بالتسخين مع الغليسيرول اللامائي المقطر حديثاً وفي جو خامل كيميائياً تفاعل تحلقن حيث يفقد جزيء ماء معطياً الفلافون (معادلة 18).

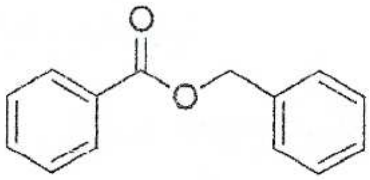


معادلة 18: تحضير الفلافون.

ملاحظة: يجب أن يكون البيريدين جافاً تماماً (لا يحوي ماء) كما يجب القيام بالمرحلة الأولى في وسط خال تماماً من الماء.

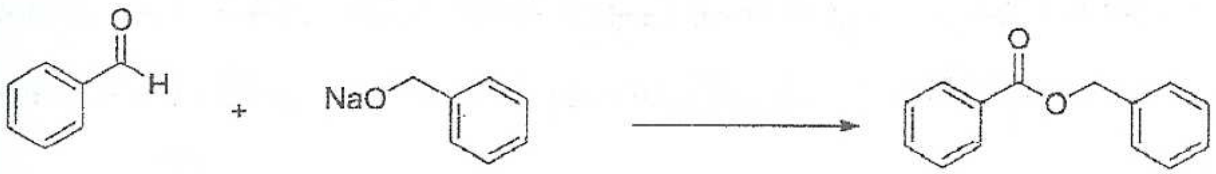
- **اصطناع بنزوات البنزيل (Benzyl Benzoate):**

- **البنية الكيميائية:**



- **الاصطناع:**

يمكن تحضيره بالتفاعل بين البنزألدهيد المقطر حديثاً وبنزيلات الصوديوم (معادلة 19).



معادلة 19: تفاعل تحضير بنزوات البنزيل

لا يعتبر التفاعل السابق تفاعل إضافة بنزويل مباشر، كما أنه تفاعل ناشر للحرارة (Exothermic) ويجب ضبط حرارته بين ٥٠ – ٦٠ درجة مئوية.

يتم الحصول على الناتج النهائي بالتقطير تحت الضغط المنخفض ويتم جمع القطارة الناتجة عند الدرجة ١٨٤ – ١٨٥ درجة مئوية.

❖ طرق السلفنة (Sulphonylation methods):

▪ المقدمة:

هناك وجه آخر لتفاعل Schotten-Baumann وهو تفاعل السلفنة حيث يتم توظيف كلوريد سلفونيل البنزن (أي كلور الحمض المقابل لحمض سلفونيك البنزن $C_6H_4SO_3OH$) بدلاً من كلوريد البنزوئيل ونحصل على مشابه بنيوي بشكل كبير.

ثبت تجريبياً أن السلفنة بتفاعل Schotten-Baumann طريقة جيدة لنوعين مختلفين من المركبات العضوية وهما: الفينولات والأنيلين.

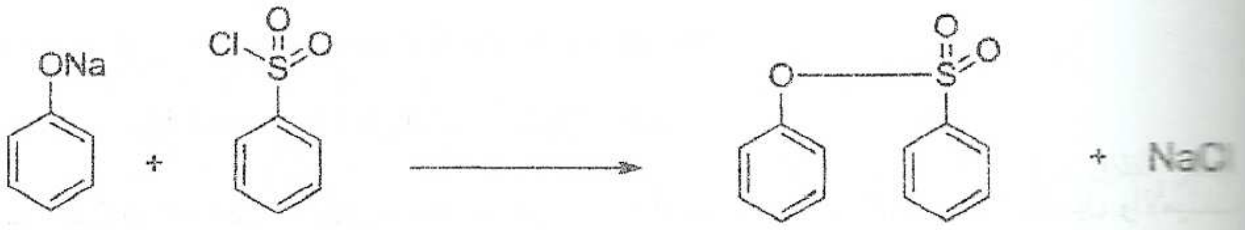
▪ السلفنة مع الفينول:

تحدث السلفنة مع الفينول بخطوتين أساسيتين هما:

تشكل فينولات الصوديوم بتفاعل الفينول مع فائض من محلول هيدروكسيد الصوديوم ١٠ % وزن/حجم (معادلة 20).

معادلة 20

التفاعل بين فينولات الصوديوم وفائض بسيط من كلوريد سلفونيل البنزن ما يؤدي إلى تشكل سلفونات بنزن الفينيل (معادلة 21).

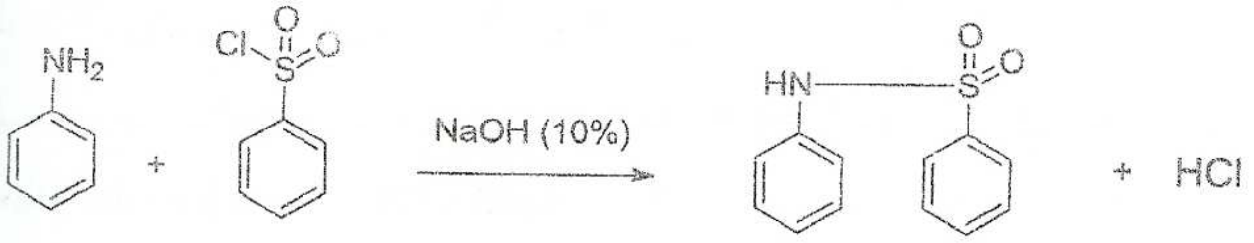


معادلة 21

يحلل الاستر المتبلور ويتحلمه فائض سلفونيل البنزن بتأثير القلوي ما يؤدي إلى إنتاج سلفونات بنزن الصوديوم المنحلة.

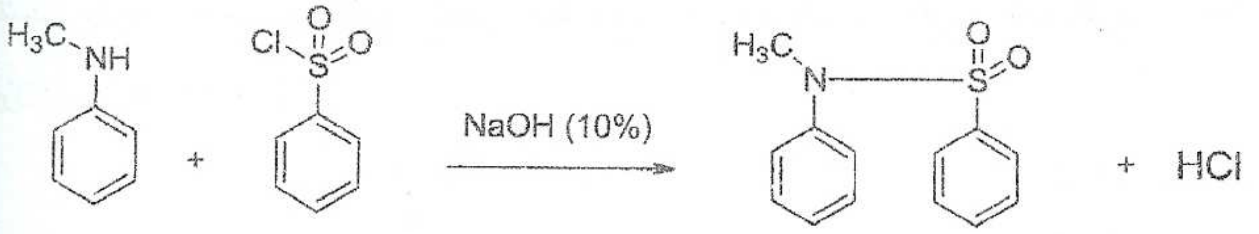
▪ السلفنة مع الأنيلين أو أحادي ميتيل الأمين:

يعطي معلق الأنيلين المقطر حديثاً (سائل أصفر بلون القش) في محلول هيدروكسيد الصوديوم (١٠% وزن/حجم) عند معالجته بنفس الطريقة مع كلوريد سلفونيل البنزن، بنزن سلفونيل أنيلين (معادلة 22).



معادلة 22

يعطي، بشكل مشابه، أحادي ميتيل الأنيلين (مشابه متبادل للأنيلين) عند معالجته مع كلوريد سلفونيل البنزن بوجود محلول هيدروكسيد الصوديوم، بنزن سلفونيل ميتيل أنيلين (معادلة 23).



معادلة 23

يمكن، بكلمات أخرى، اعتبار الناتجين السابقين المتبادلان الأحادي والثنائي المقابلان لبنزن سلفون أميد وبالتالي يطلق عليهما التسمية التالية:

- بنزن سلفون فينيل أميد benzenesulphonphenylamide .
- بنزن سلفون ميتيل أميد benzenesulphonmethylamide .

- التشابه مع تفاعل إضافة البنزوئيل:

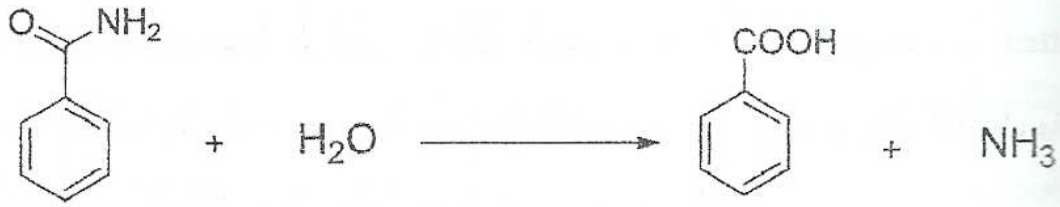
تستخدم كلا العمليتين لتشكيل مشتقات بلورية معرفة بشكل جيد لمركبات الهيدروكسيل والأمينات الأولية والثانوية.

ملاحظة: لا تخضع الأمينات الثالثية لعملية سلفنة بسبب غياب الهيدروجين الفعال ضمن بنيتها.

- **الاختلاف مع تفاعل إضافة البنزوئيل:**

تم ملاحظة وجود اختلاف مهم بين مشتقات البنزوئيل ومشتقات السلفونيل للأمينات، حيث يؤدي تفاعل الأمينات الأولية والثانوية مع كلوريد البنزوئيل إلى تحضير مشابهات بنيوية أحادية وثنائية التبادل للبنزأميد، في حين أنه يعطي عند المعالجة مع كلوريد سلفونيل البنزن مشتقات مشابهة لسلفون أميد البنزن.

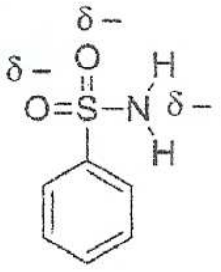
البنزأميد هو أميد حمض كربوكسيلي يملك خصائص مذبذبة ضعيفة وذلك كونه يعطي بالحلمهة الحمض المرافق والأمونيا (معادلة 24).



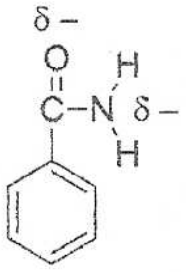
معادلة 24

يعتبر، بالتالي، البنزأميد معتدل عملياً في خصائصه ومشتقاته فعلياً غير منحلة في محاليل مائية مخففة للحموض أو الأسس.

يعتبر البنزن سلفون أميد، أميد حمض سلفوني وعلى العكس فإنه مجرد من الخصائص القلوية وخصائصه الحمضية معززة بشكل مهم وملحوظ.



Benzene sulphonamide



Benzamide

يعتبر البنزن سلفوناميد أكثر حمضية من أميد الحمض الكربوكسيلي العطري مثل البنزأميد بسبب تموضع الشحنات السالبة على ذرتي أوكسجين بالإضافة إلى ذرة نتروجين بدلاً من ذرة أوكسجين واحدة وذرة نتروجين واحدة.

لذلك، بالتالي، كلاً من ذرتي الهيدروجين في مجموعة $-NH_2$ خصائص حمضية مهمة.

تمتلك السلفونياميدات ومشتقاتها وحيدة التبادل خصائص حمضية بشكل مؤكد لذلك تكون منحلة بحرية أكبر في محاليل هيدروكسيد الصوديوم على الرغم من أنها غير منحلة في الحموض.

لا تملك، بالمقابل، مشتقاتها ثنائية التبادل أية هيدروجينات حمضية متوفرة مما يجعلها معتدلة في خصائصها وبالتالي غير منحلة في الحموض أو في الأسس على السواء.

استخدم كلوريد سلفونيل البنزن كمثال في مناقشة ما ذكر سابقاً ولكن يستخدم كلوريد سلفونيل بارا التولوين [$H_3C-C_6H_4-SO_2Cl$] بشكل أوسع في تفاعلات الاصطناع في المخبر وذلك بسبب الكلفة القليلة نسبياً كونه ناتج ثانوي من تفاعل التحضير التجاري للسكرين.

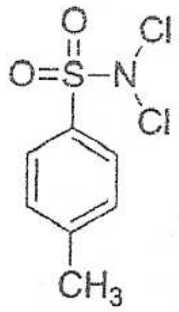
يتفاعل كلوريد سلفونيل بارا التولوين، بشكل رئيسي، مع الأمينات في تفاعل Schotten-Baumann، كما أنه لا يتفاعل بسرعة مع الكحولات ولكن يمكن تسريع هذا التفاعل وتحفيزه بحل كلوريد الحمض أولاً في محل خامل منحل في الماء مثل الأسيتون.

تستخدم طريقة السلفنة في اصطناع ثنائي كلور الأمين-T والكلور أمين- T بدءاً من تولوين بارا سلفون أميد وثنائي كلور الأمين- T على الترتيب.

▪ أمثلة حول اصطناع بعض المركبات الدوائية:

• ثنائي كلور أمين-T:

- البنية الكيميائية:



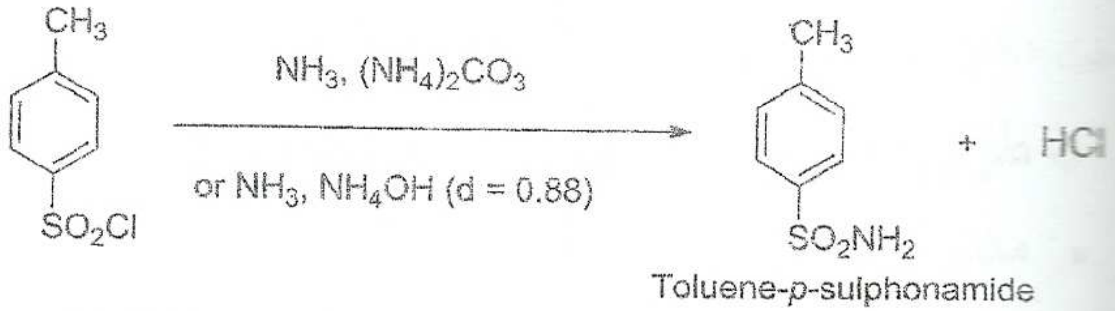
- الاصطناع:

يتم تحضير ثنائي كلور أمين-T على خطوتين:

الخطوة الأولى: تحضير سلفون أميد بارا تولوين.

الخطوة الثانية: تحضير ثنائي كلور أمين-T من سلفون أميد بارا تولوين.

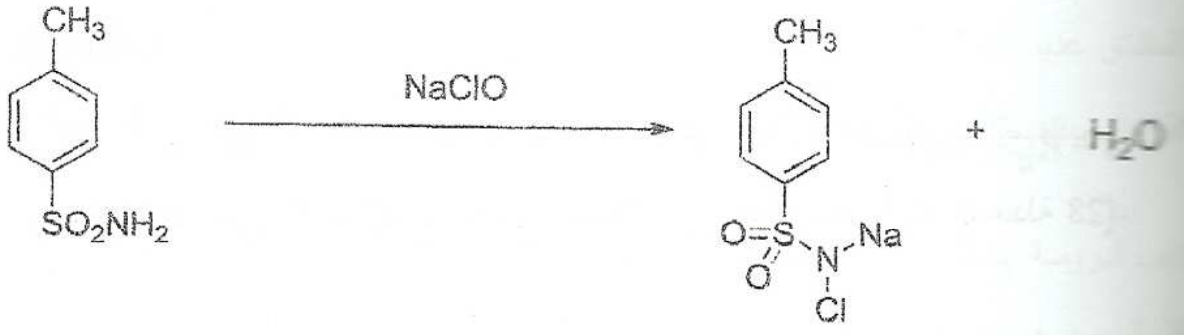
الخطوة الأولى: ينتج عن تسخين كلوريد سلفونيل بارا التولوين مع كربونات الأمونيوم أو مع الشادر المائل استبدال مجموعة الكلور مع مجموعة أمينية معطياً سلفون أميد بارا تولوين مع حذف جزيء من حمض كلور الماء HCl (معادلة 25).



Toluene-*p*-sulphonamide

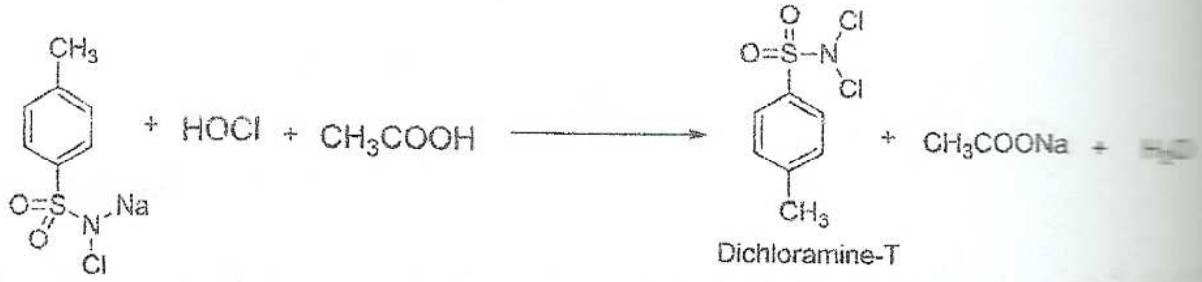
معادلة 25: تحضير سلفون أميد بارا تولوين

الخطوة الثانية: يعطي سلفون أميد بارا تولوين في محلول فائض من هيبوكلوريد الصوديوم مركب تولوين بارا سلفون كلورو صوديوم أميد والذي يكون منحلاً في الماء ولكنه لا يبدأ بعملية التأثير مباشرة حتى يتم استخدام محلول مركز بشكل كبير (معادلة 26).



معادلة 26

يتفاعل الناتج السابق، خاصة إذا تمت إضافة حمض ضعيف مثل حمض الخل، مباشرة مع حمض هيبوكلوريد ويعطي ثنائي كلور أمين-T (أو تولوين بارا سلفون ثنائي كلورو أميد) والذي يعد مركباً منحلاً في الماء يفصل بسرعة (معادلة 27).

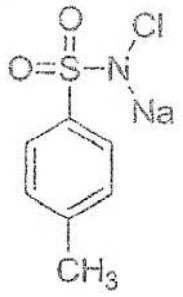


Dichloramine-T

معادلة 27

- **الكلورامين-T:**

- البنية الكيميائية



- الاصطناع:

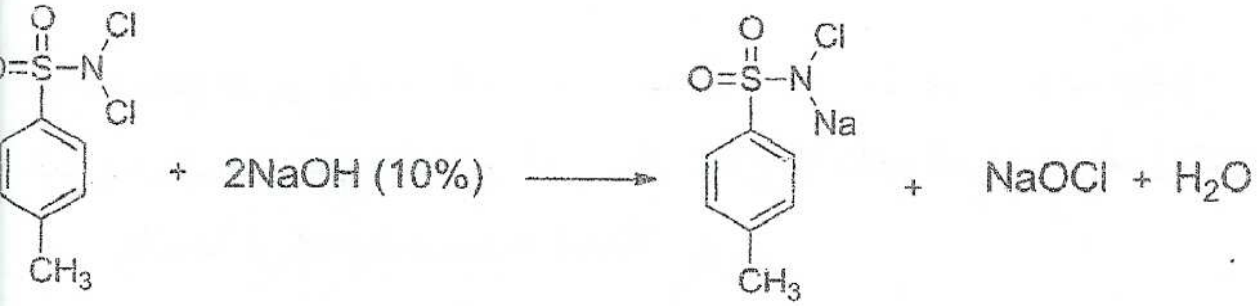
يمكن تحضير الكلور أمين-T بطريقتين اثنتين هما:

الطريقة الأولى: انطلاقاً من ثنائي كلور أمين-T.

الطريقة الثانية: مباشرة من سلفون أميد بارا تولوين.

الطريقة الأولى:

يعطي ثنائي كلور أمين-T عند تسخينه مع كمية كافية من محلول هيدروكسيد الصوديوم ١٠% (وزن/حجم) الكلور أمين-T وجزيئاً واحداً من تحت كلوريت الصوديوم والماء (معادلة 28).



معادلة 28

الطريقة الثانية:

يؤدي التفاعل بين التولوين بارا سلفوناميد ومحلول هيبو كلوريد الصوديوم المحضر حديثاً (2M) بوجود محلول هيدروكسيد الصوديوم ١٠% إلى تشكل الكلور أمين-T مع حذف جزيء ماء (معادلة 26).

- **الاستخدامات:**

يستخدم بشكل عام كمضاد تعفن ومطهر ولكنه أقل إحداثاً للتهيج. يطبق، أيضاً، بشكل ثابت على الأغشية المخاطية كمحلول مائي ٠,١%. يستخدم، كذلك، لغسل أو تغطية الجروح كمحلول ١% وزن/حجم.

❖ طرق البرومة (Bromination Methods):

▪ مقدمة:

يؤدي تفاعل الفحوم الهيدروجينية العطرية أو مشتقاتها المتبادلة مع البروم بغياب الضوء (في الظلام) وبوجود حامل هالوجيني مثل: الحديد أو اليود أو البيريدين أو أملغام الألمنيوم، إلى الحصول على مشتقات متبادلة بالبروم.

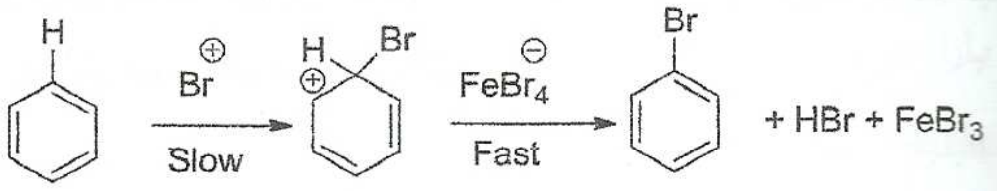
يتشكل، في المرحلة الأولى، مشتق أحادي البروم الذي يعطي نتيجة المعالجة التالية بالبروم المشتق عديد البروم الموافق.

▪ آلية البرومة:

تعد البرومة بشكل عام تفاعل تبادل محب للالكترونات حيث يكون الدور الأساسي لحامل الهالوجين هو توليد أيون البرومونيوم المحب للالكترون والذي سيهاجم بالنهاية موقع خاص محب للنوى ذو كثافة الكترونية عالية.

▪ أمثلة:

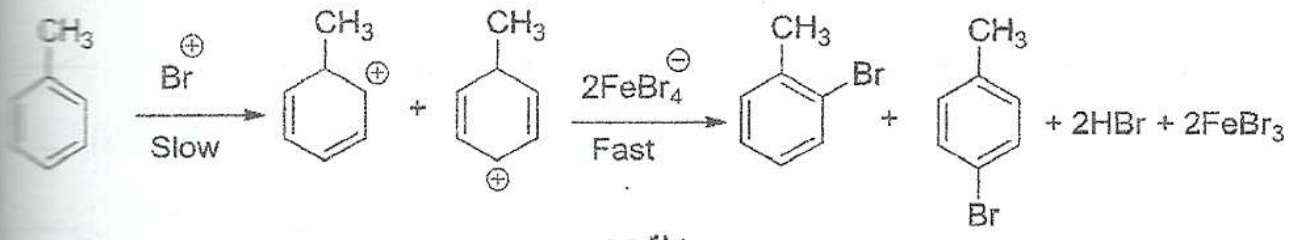
تؤدي برومة البنزن إلى تشكل برومو البنزن (معادلة 29).



$$Br_2 + FeBr_3 \longrightarrow Br^{\oplus} + FeBr_4^{\ominus}$$

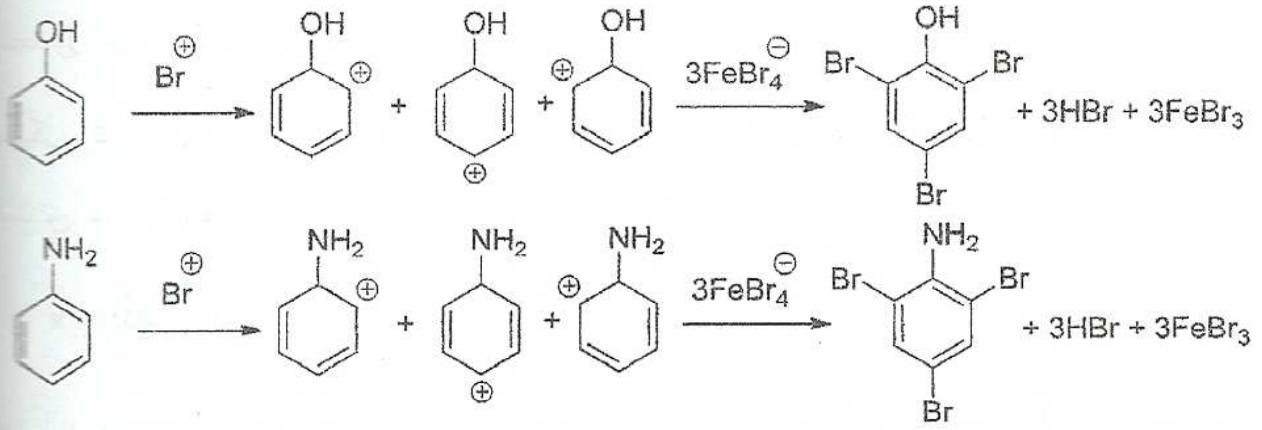
معادلة 29: برومة البنزن

تؤدي برومة التولوين إلى مزيج من أورتو وبارا برومو تولوين (معادلة 30).



معادلة 30

تتفاعل المركبات شديدة التفاعلية، مثل الفينول أو الأنيلين، بشكل سريع وكامل مع البروم في وسط من حمض الخل لتعطي المشتقات الموافقة ٢،٤،٦ ثلاثي البروم (معادلة 31).



معادلة 31: البرومة المتعددة للفينول والأنيلين

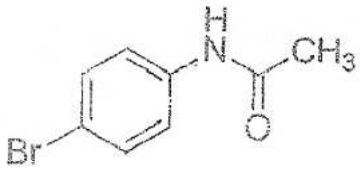
ملاحظة: يجب حماية الأنيلين قبل دخوله تفاعل فريدل – كرافت لأن الأنيلين قلوي وبالتالي يتفاعل مع حموض لويس تفاعل حمض – أساس وبالتالي يتشكل ملح وليس ناتج برومة.

▪ أمثلة لاصطناع بعض المركبات الدوائية:

تستخدم البرومة في تحضير عدد من المركبات الدوائية من أهمها: بارا برومو أسيت أنيليد وبارا برومو فينول ورباعي برومو فلوروسين (أو الأيوزين).

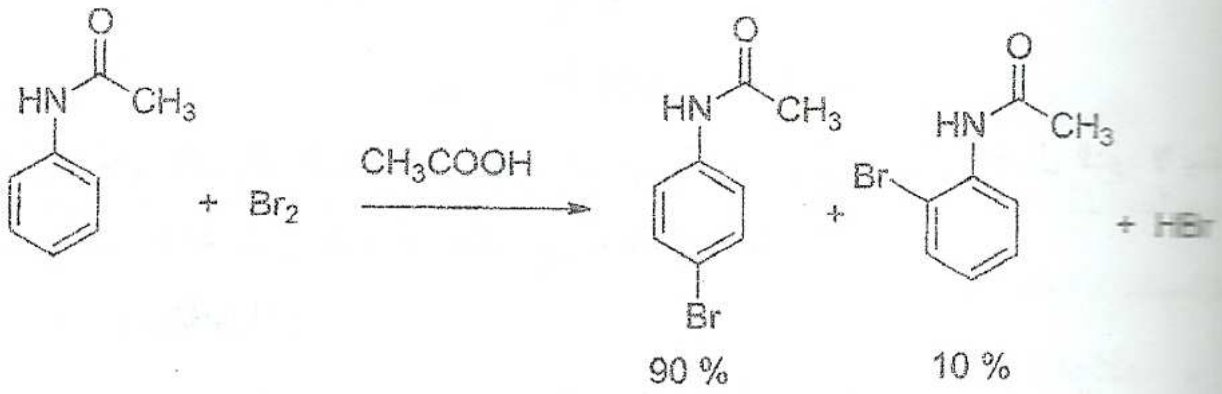
- **بارا بروموأسيت أنيليد:**

- **البنية الكيميائية:**



- **الاصطناع:**

يعطي الأسيت أنيليد (أي المشتق الأستيلي للأنيلين) عندما يخضع للبرومة (مع Br_2) في وسط من حمض الخل الثلجي، مركب بارا بروموأسيت أنيليد مع تحرر جزيء HBr (معادلة 32).



معادلة 32: اصطناع بارا بروموالاستانيليد

توجه مجموعة أسيت أميدو ($NHCOCH_3$) التفاعل نحو الموقعين أورتو و بارا مما يعني إمكانية الحصول على المماكبين أورتو وبارا.

ينتج المماكب بارا بشكل أعظمي (يصل إلى ٩٠%) على شكل مادة صلبة بيضاء.

- **الاستخدامات:**

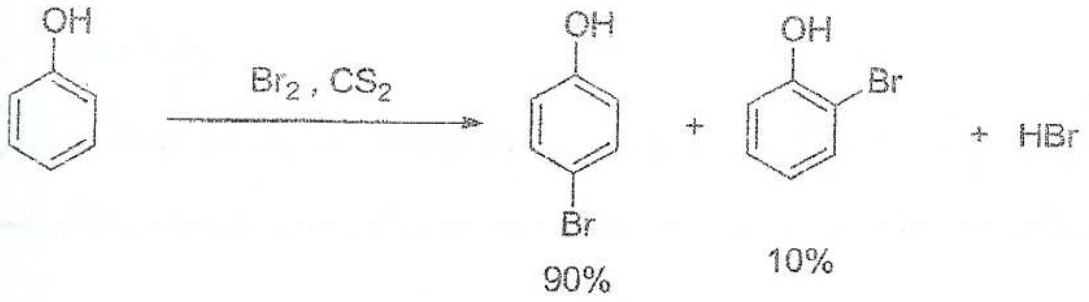
يستخدم كمسكن ألم وخافض حرارة.

- **بارا–بروموفينول:**

- **البنية الكيميائية:**

- الاصطناع:

يؤخذ الفينول في ثنائي كبريت الكربون الجاف (CS_2) وتفاعل في مرحلة لاحقة مع Br_2 المنحل في CS_2 بدرجة حرارة مضبوطة تتراوح بين ٠ – ٥ درجة مئوية مع التحريك الشديد المستمر والثابت في حاوية مناسبة (معادلة 33).



معادلة 33: اصطناع بارا برومو الفينول

يتم الحصول على بارا- برومو فينول كناتج رئيسي إضافة إلى أورثو برومو فينول الذي لا يمكن تجنب تشكله لكنه يكون بنسبة أقل بكثير من المماكب بارا.

- الاستخدامات:

يستخدم بارا برومو فينول كمطهر خاصة للتجهيزات أو الأسطح فضلاً عن تطهير الجسم.

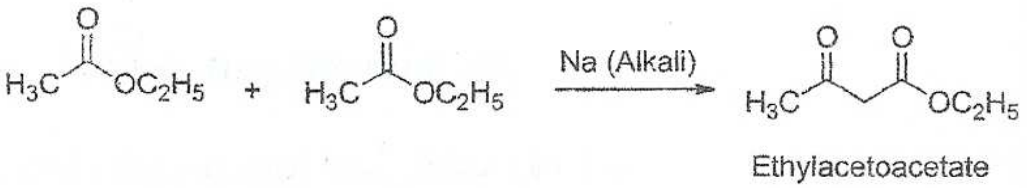
❖ تفاعلات التكاثف (Condensation Reactions):

يعتبر تفاعل التكاثف أحد أنواع التفاعلات التي يتم فيها تفاعل جزيئين أو أكثر، من المركب ذاته او من مركبين مختلفين، مع بعضهما لتشكيل مركب أثقل مع خصائص كيميائية مميزة ومختلفة. يوجد أنواع عديدة لتفاعلات التكاثف التي تحدث في الكيمياء العضوية.

سيتم، على أية حال، مناقشة ثلاثة أنواع من تفاعلات التكاثف مع الأمثلة النموذجية وهذه التفاعلات هي: تكاثف Claisen، تكاثف Knoevenagel، تكاثف Pechmann.

▪ تكاثف كلايزن:

يصطلح على تكاثف كلايزن اسم تكاثف استر أسيتو أسيتيك وهو بالأصل تفاعل تكاثف مطهر قلوياً لاستر يحتوي على ذرة هيدروجين ألفا مع جزيء من الاستر نفسه أو جزيء لاستر آخر ليعطي استرات بيتا-كيتو (معادلة 34).

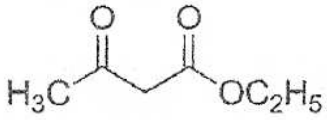


معادلة 34: تكاثف كلايزن

بالتالي، مركب ايتيل أسيتو أسيتات ناتج تكاثف كلايزن لجزيئين من خلات الايتيل بوجود قلوي معطياً مركب بيتا-كيتو.

- **ايتيل اسيتو اسيتات (Ethyl Acetoacetate):**

- **البنية الكيميائية**



- **الاصطناع:**

توضح المعادلة ٣٥ حدوث تكاثف جزيئين من خلات الايتيل بوجود مادة قلوية لإعطاء ايتيل اسيتواسيتات بالإضافة لحذف جزيء واحد من الايتانول.

- **ملاحظات:**

يجب إجراء التفاعل في ظروف جافة مطلقة وذلك لتجنب الانفجار حيث يستخدم سلك معدن الصوديوم ليوفر وسطاً قلوياً.

يجب إجراء تحميض مزيج التفاعل النهائي بحذر شديد باستخدام حمض الخل (٥٠%).

يتم إضافة كلوريد الصوديوم الصلب لامتصاص محتوى الماء ولتحرير المنتج المرغوب خاصة في الطبقات العليا.

بسبب الاستران، خلات الايتيل غير المتفاعل وأسيتو أسيتات الايتيل (المنتج المرغوب)، اختلافات كبيرة في نقطة غليانهما وبالتالي يمكن فصلهما بالتقطير بشكل سهل وتقليدي.

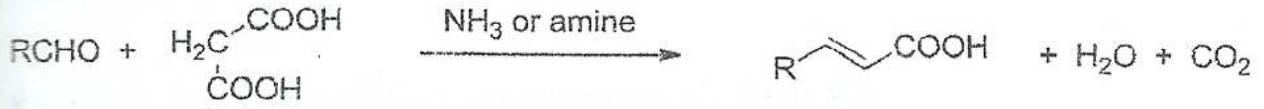
- **الاستخدامات:**

يستخدم كمساعد في الصناعة الصيدلانية (منكه)، كما يستخدم كأحد مكونات العطور.

▪ تكاثف (Knoevenagel):

يعرف تكاثف Knoevenagel أيضاً بتكاثف Doebner.

يحصل، في هذا النمط، تكاثف الألدهيدات أو الكيتونات مع مركبات ميتيلين نشطة بوجود إما الأمينات أو النشادر (معادلة 35).



معادلة 35

ملاحظة: يعرف استخدام حمض المالونيك والبيريدين بتعديل Doebner.

يستخدم تكاثف Knoevenagel ليشمل مشابهات حمض المالونيك مثل ثنائي ايتيل وأحادي ايتيل مالونات، ايتيل سيانو أسيتات ...الخ.

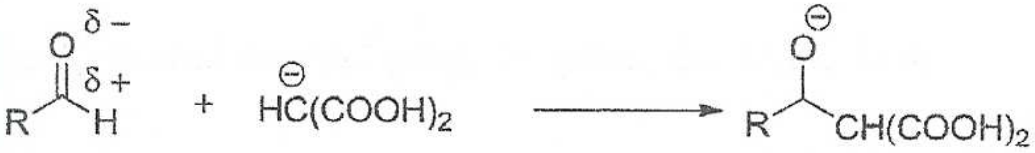
يمكن استخدام أحد الأمينات الثانوية ذات الحلقات غير متجانسة كمحفزات وأكثرها فعالية هو بيبريدين (هيكسا هيدرو بيريدين) إلى جانب استخدام مزيج من الببريدين والبيريدين أو البيريدين لوحده.

يتمثل الدور النوعي الذي يلعبه هذا الأمين الثانوي في نزع البروتون من مجموعة الميتيلين النشطة.

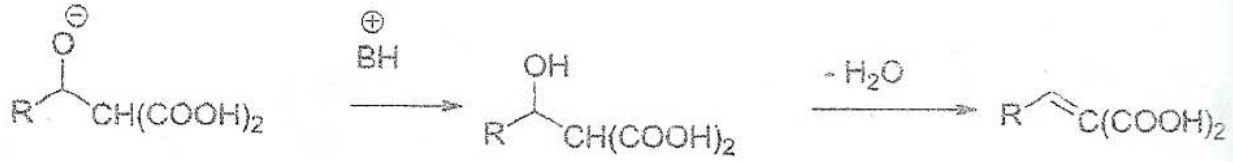
- الآلية:

لنفترض أن الأساس يمثل بحرف B فإن التفاعل الأول يعطي كاربانيون.

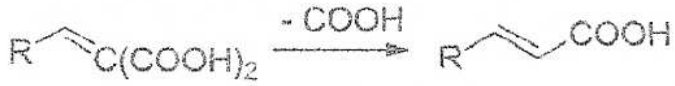
تتحد، في المرحلة التالية، شاردة الكاربانيون مع الكربون المشحون بشحنة إيجابية والموجود في مجموعة الكربونيل الموجودة في الألدهيد.



يكسب، الناتج السابق، بروتون ثم يخسر جزيء ماء.



يتبع ذلك نزع زمرة كربوكسيل واحدة من حمض المالونيك المرافق ما يؤدي إلى تشكل الحمض النهائي.



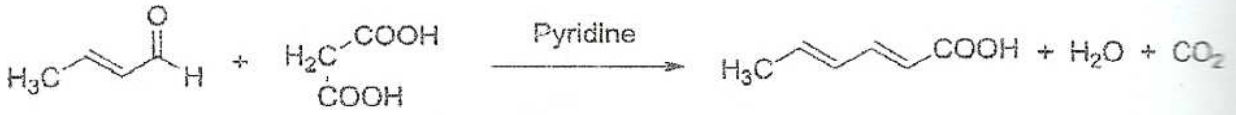
يمكن باختصار توضيح تكاثف Knoevenagel بوضوح باصطناع حمض السوربيك كما سيتم شرحه.

- **حمض السوربيك (Sorbic Acid):**

- **البنية الكيميائية:**

- **الاصطناع:**

يتفاعل ألدهيد كروتون وحمض المالونيك بوجود البيريدين (الأساس) لإعطاء حمض السوربيك مع جزيء من الماء وجزيء غاز ثنائي أكسيد الكربون (معادلة 36).



معادلة 36: اصطناع حمض السوربيك

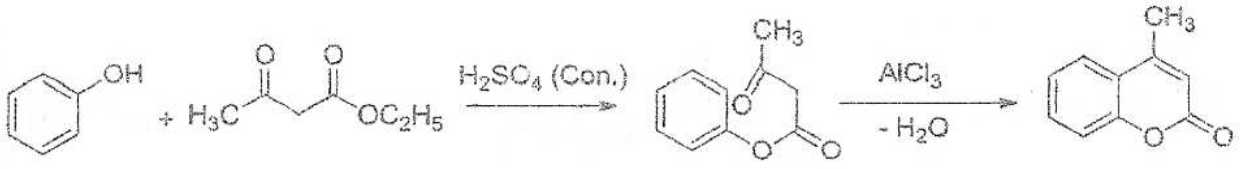
ملاحظة: يعمل البيريدين كمحفز لجعل التفاعل ينزاح في الاتجاه المباشر فقط.

- **الاستخدامات:**

يستخدم بشكل كبير كمثبط للخمائر والفطور في التحضيرات الصيدلانية كما يستخدم أيضاً كعامل مثبط للفطور في المنتجات الغذائية وخاصة الجبنة.

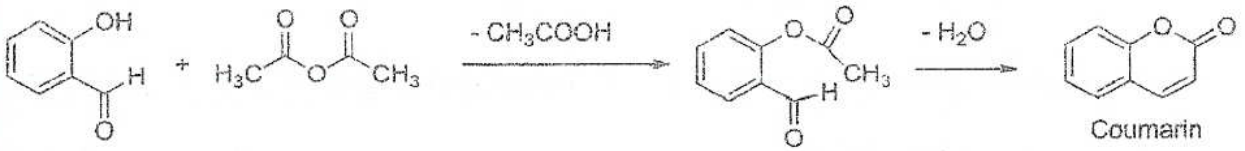
- **تكاثف Pechman:**

يستخدم تكاثف Pechman لاصطناع الكومارينات بتفاعل الفينولات مع ٣- كيتو الاستر بوجود حمض لويس كمحفز (معادلة 37).



معادلة 37: تكاثف بيكمان

يتم تحضير الكومارين البسيط، عادةً، بتسخين ألدهيد الصفصاف مع بلا ماء حمض الخل بوجود خلات الصوديوم ومعاملة المركب الناتج مع حمض الكبريت المركز (معادلة 38).

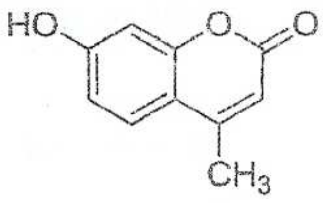


معادلة 38: اصطناع الكومارين

يعتبر اصطناع متبادلات ٤-كومارين مثالاً لتكاثف Pechman حيث يمكن أن يتكاثف ثنائي هيدروكسي الفينول (مثل ريزورسينول) مع أسيتو أسيتات الايتيل بوجود حمض الكبريت معطياً ٧-هيدروكسي-٤-متيل كومارين.

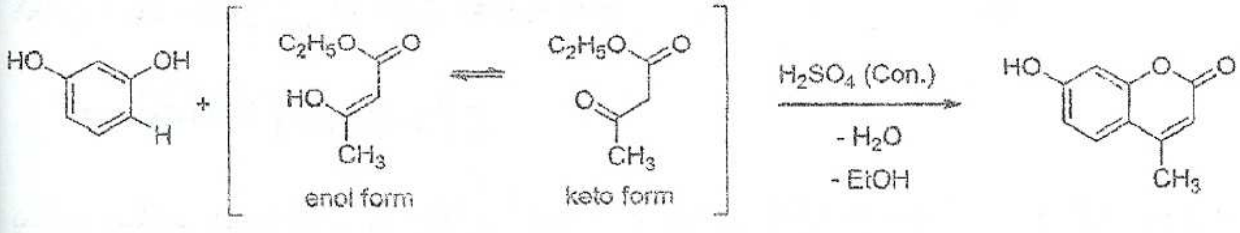
- **مركب ٧-هيدروكسي-٤-متيل كومارين:**

- **البنية الكيميائية:**



- **الاصطناع:**

يتفاعل الريزورسينول مع الشكل الاينولي لمركب ايتيل أسيتو أسيتات بوجود حمض الكبريت المركز معطياً مركب ٧-هيدروكسي-٤-متيل كومارين مع حذف جزيء واحد من الايتانول وجزيء ماء (معادلة 39).



معادلة 39: اصطناع ٧-هيدروكسي-٤-متيل كومارين

- **الاستخدامات:**

يستخدم بشكل كبير كمفرز للصفراء و كمضاد تشنج.

❖ تفاعلات الديأزة والاقتران:

▪ تفاعلات الديأزة:

يوجد اختلاف واضح وملحوظ بين الأمينات الأليفاتية والأمينات الأولية العطرية حيث أن الأولى تتفاعل مع حمض النتروز المائي البارد معطيةً الكحول الأولي الموافق كمنتج رئيسي للتفاعل في حين أن الثانية، تحت الظروف التجريبية المثالية، تؤدي بشكل خاص إلى تشكل ملح كلوريد البنزن ديازونيوم والذي يدعى أحياناً بكلوريد ديازو البنزن.

تفاعل الايتيل امين (امين اليفاتي) مع حمض النتروز (معادلة 40).

$$C_2H_5NH_2 \cdot HCl + HONO \xrightarrow{0-5^oC} C_2H_5OH + N_2 + H_2O + HCl$$

معادلة 40: تفاعل الايتيل امين مع حمض النتروز

يتم تحضير حمض النتروز HNO_2 خلال التفاعل بتفاعل نترات الصوديوم مع حمض كلور الماء (معادلة 41).

$$NaNO_2 + HCl \xrightarrow{0-5^oC} HNO_2 + NaCl$$

معادلة 41: تحضير حمض النتروز

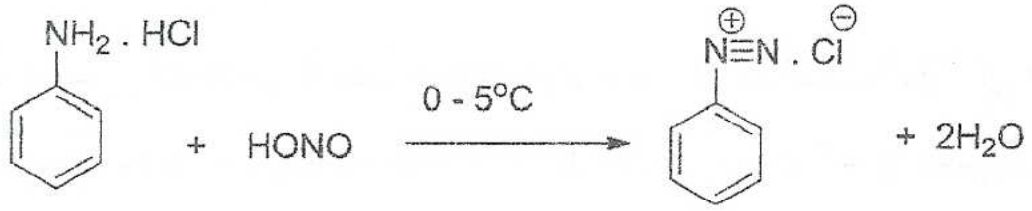
يعتبر حمض النتروز غير ثابت بشكل كبير وطيار بشدة بطبيعته.

يجري، بالتالي، التفاعل السابق بين درجتي الحرارة ٠ – ٥ درجة مئوية لضمان استخدام كامل حمض النتروز المتشكل في عملية الديأزة.

ينتج عن تفاعل الايتيل امين وحمض النتروز ذرتي آزوت على شكل غاز الأزوت وجزيء من الايتانول.

تفاعل الأنيلين (أمين أولي عطري) مع حمض النتروز:

يتم حل الانيلين في الوسط المائي بتحويله إلى هيدروكلوريد (أي هيدروكلوريد الأنيلين). يخضع، بعد ذلك، لتفاعل ديأزة مع حمض النتروز بدرجة ٠–٥ درجة مئوية معطياً ملح كلوريد ديازونيوم البنزن بالإضافة لتحرير جزيئتي ماء (معادلة 42).



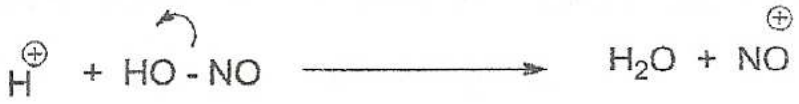
معادلة 42: تفاعل الانيلين مع حمض النتروز

تبقى الشحنة الموجبة، عادة، على ذرة الأزوت الأقرب إلى الحلقة العطرية لأنها تملك تكافؤ خماسي في حين تملك ذرة الأزوت البعيدة عن نواة البنزن تكافؤ ثلاثي.

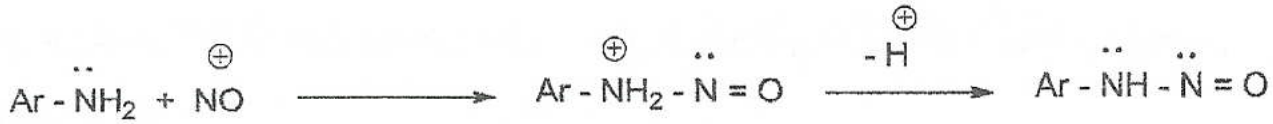
- **الآلية:**

يتشكل أيون الديازونيوم بتفاعل حمض النتروز مع أمين عطري أولي وفق الخطوات الأربعة المتتالية التالية:

يتفاعل ، في الخطوة الأولى، حمض النتروز مع البروتون H^+ من الحمض المعدني ليعطي أيون النتروزونيوم.

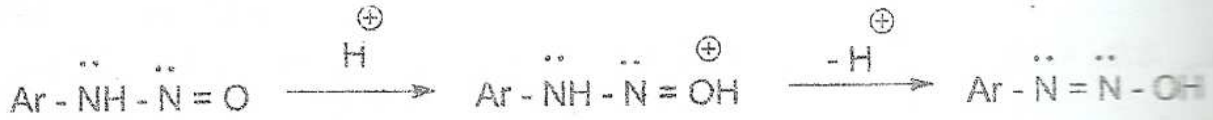


يهاجم، في الخطوة الثانية، أيون النتروزونيوم المتشكل الأزوت المحب للنواة الموجود في الأمين العطري الأولي ليعطي اقتراناً تكون فيه ذرة الأزوت N الأقرب إلى الحلقة العطرية حاملة للشحنة الموجبة ثم يحدث خسارة بروتون لنحصل على مركب أريل–ايمينو–نتروزو الموافق.

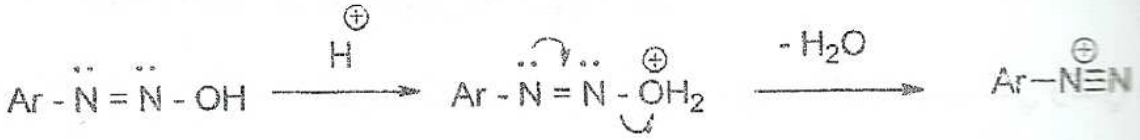


يأخذ، في الخطوة الثالثة، مشتق أريل–ايمينو–نتروزو بروتوناً بطريقة تصبح فيها ذرة الأوكسجين مبرتنة لتشكل مركباً حاملاً لشحنة موجبة على ذرة الأكسجين.

يساعد، بعد ذلك، فقد البروتون من ذرة الأزوت المجاورة للنواة الأريلية في انتقال الرابطة المزدوجة الموجودة بين ذرة الأوكسجين والأزوت الطرفيتين لتصبح بين ذرتي الأزوت الطرفيتين مما يؤدي لتشكيل مركب هيدروكسيد ديازو عطري.



يثبت، في الخطوة الرابعة، هيدروكسيد ديازو العطري بروتوناً ليعطي مركباً وسطياً تحمل فيه ذرة الأوكسجين الطرفية شحنة موجبة. يخضع هذا المركب الوسطي لفقد جزيء ماء معطياً أيون الديازونيوم العطري المطلوب.



يمكن، بفهم الخطوات المتعددة السابقة، تعريف تفاعل الديازة بأنه: تفاعل كيميائي يعطي فيه الأمين الأولي العطري (الذي يملك وظيفة أمينو $-NH_2$ مرتبطة مباشرة مع الحلقة العطرية) أملاح الديازونيوم وذلك عند معالجته بحمض النتروز في درجة حرارة ٠ – ٥ درجة مئوية.

▪ تفاعلات الاقتران (Coupling reactions):

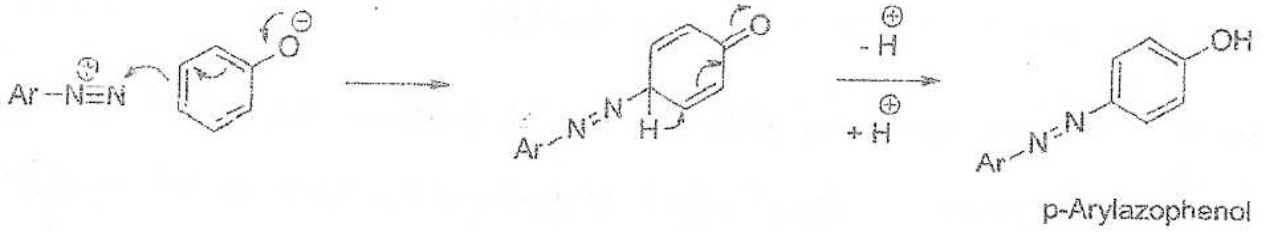
تعرف تفاعلات الاقتران بأنها: تفاعل تبادل محب للالكترونات يتضمن أيون الديازونيوم الذي يتفاعل في الموقع الأكثر غنى بالالكترونات (الموقع أورتو أو بارا بالنسبة للمجموعة الأمينية ومجموعة الفينوكسي).

نلاحظ أن ملح الديازونيوم يقترن بشكل اعتيادي في الموقع الشاغر بارا ولكن في حالة كان هذا الموقع غير متوفر فإن تفاعل الاقتران يحدث في الموقع أورتو. ينتج، في حال عدم توافر أي من هذين الموقعين شاغراً، إحدى حالتين: إما أنه لا يحدث تفاعل أو أنه يتم إزالة الجزء المرتبط في الموقع بارا كلياً.

نورد فيما يلي شرحاً لتفاعلات الاقتران مع مجموعة فينوكسي ومع مجموعة أمينية.

- **تفاعل الاقتران مع مجموعة فينوكسي:**

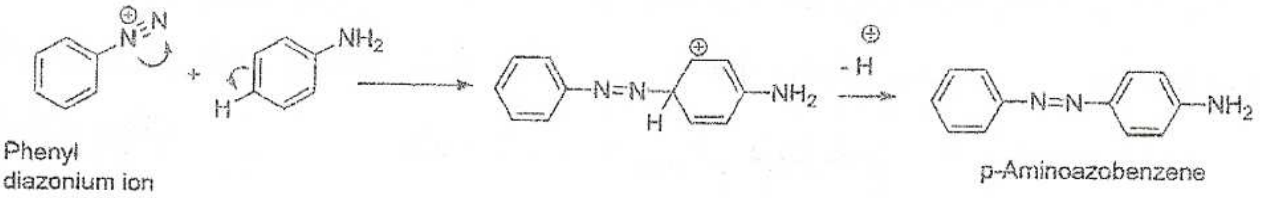
يخضع التفاعل بين أيون الديازونيوم العطري وأيون الفينوكسيد لعدة تنقلات بروتونية ليعطي منتجاً وسطياً مقترناً يخضع فيما بعد لإعادة ترتيب داخل جزيئية معطياً مركب بارا-أريل آزوفينول (معادلة 43).



معادلة 43: تفاعل الاقتران مع مجموعة الفينوكسي

- **تفاعل الاقتران مع مجموعة أمين عطري:**

يؤدي التفاعل بين أيون ديازونيوم الفينيل وبين الأنيلين إلى تشكل أيون وسطي والذي يفقد بروتوناً معطياً المركب المقترن بارا-أمينو آزوبنزن (معادلة 44).

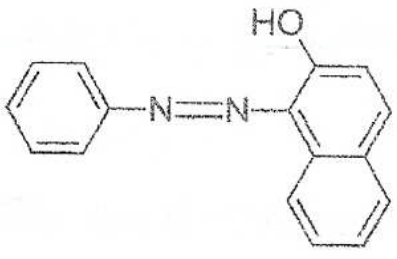


معادلة 44: تفاعل الاقتران مع مجموعة الأمين

نورد فيما يلي بعض الأمثلة النموذجية التي يتم فيها استخدام كل من تفاعل الديأزة وتفاعلات الاقتران لتحضير مركبات دوائية مهمة مثل: فينيل-آزو-بيتا-نافتول و٥-ديازو يوراسيل وثنائي ميتيل بارا-فينيلين ثنائي الأمين.

- **فينيل- آزو- بيتا- نافتول:**

- **البنية الكيميائية:**

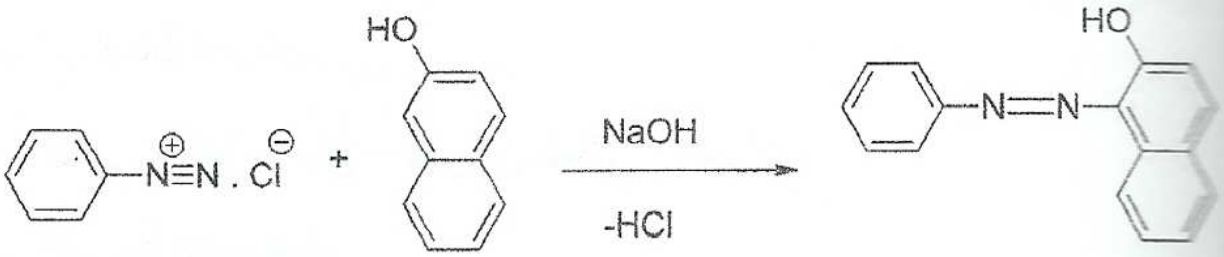


Phenyl-azo-β-naphthol

- **الاصطناع:**

يتم الحصول على كلوريد ديازونيوم فينيل أولاً بتفاعل ديأزة الأنيلين مع حمض النتروز.

يعطي الناتج السابق عند الاقتران مع بيتا-نافتول بوجود محلول هيدروكسيد الصوديوم مركب فينيل-آزو-بيتا-نافتول.



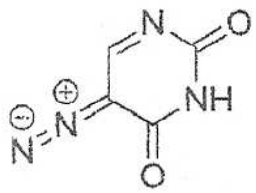
β-Naphthol

يتم في التفاعل السابق، حذف جزيء حمض كلور ماء والذي يتفاعل مباشرة مع هيدروكسيد الصوديوم مشكلاً ملح كلور الصوديوم والماء.

ملاحظة: من المهم أن يتم إجراء كل من تفاعلي الديأزة والاقتران بين الدرجتين ٠-٥ مئوية.

• مركب ٥- ديازو يوراسيل:

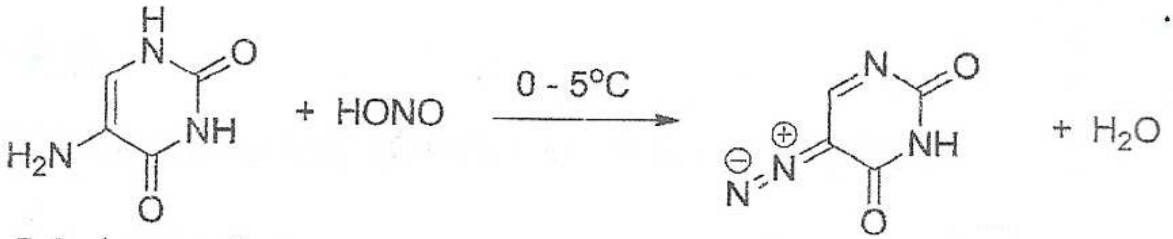
- **الصيغة الكيميائية:**



5-Diazouracil

- **الاصطناع:**

يتفاعل ٥-أمينو يوراسيل مع حمض النتروز (المتولد من نترات الصوديوم وحمض كلور الماء) في الدرجة ٠- ٥ مئوية ليعطي جزيئاً من ٥-ديازو يوراسيل وجزيئين من الماء (معادلة 45).



5-Amino uracil

5-Diazouracil

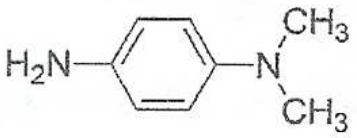
معادلة 45: اصطناع 5-ديأزويوراسيل

- **الاستخدامات:**

يملك فعالية ملحوظة ضد الجرائيم إيجابية وسلبية الغرام في العضوية الحية، كما وجد بأنه يؤدي دوراً مهماً في أبحاث السرطان.

• ثنائي ميتيل- بارا- فينيلين ثنائي الأمين:

- **الصيغة الكيميائية:**



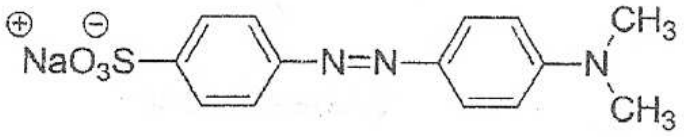
Dimethyl-*p*-phenylenediamine

- **الاصطناع:**

يتم اصطناع ثنائي ميتيل-بارا-فينيلين ثنائي الأمين على مرحلتين حيث يتم في المرحلة الأولى تحضير برتقالي الميتيل وفي المرحلة الثانية تحضير ثنائي ميتيل-بارا-فينيلين ثنائي الأمين.

المرحلة الأولى: تحضير برتقالي الميتيل

- **الصيغة الكيميائية:**

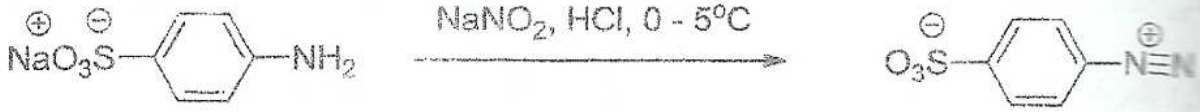


Metyl orange

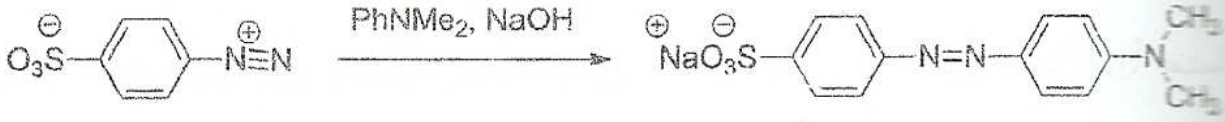
- **الاصطناع:**

يؤدي تفاعل حمض السلفانيليك مع كربونات الصوديوم إلى تشكل الملح الصودي لحمض السلفانيليك (منحل في الماء).

يعطي الملح السابق، عند دياَزته، مركب فينيل ديازونيوم سلفونات (مركب وسطي).



يعطي ملح الديازونيوم الناتج عند تفاعله مع ثنائي ميتيل الأنيلين وهيدروكسيد الصوديوم مركب برتقالي الميتيل المطلوب.

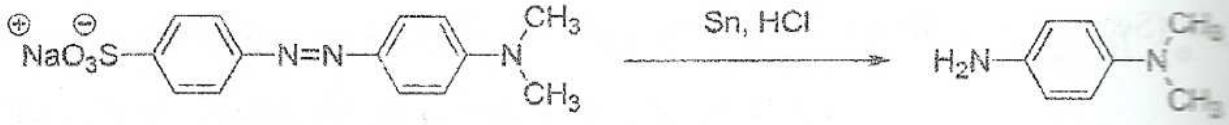


Metyl orange

ملاحظة: يستخدم بشكل شائع كمشعر (محلول مائي ٠,١%) يملك لوناً أحمر في درجة pH تساوي ٣,١ ولوناً أصفر في درجة pH تساوي ٤,٤.

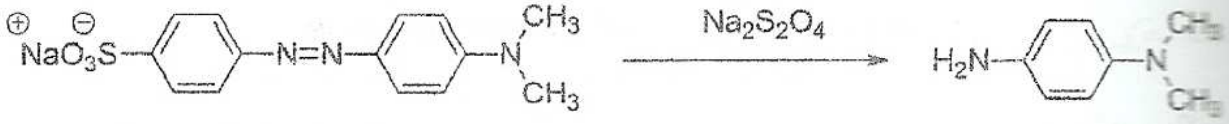
المرحلة الثانية: يتم تحضير ثنائي ميتيل- بارا- فينيلين ثنائي أمين انطلاقاً من برتقالي الميتيل بطريقتين:

- إرجاع برتقالي الميتيل إلى p-aminodimethylaniline.



Metyl orange

- المعالجة مع ثنائي ثيوسيانات الصوديوم.



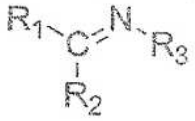
Metyl orange

- **الاستخدامات:**

يستخدم ملحه ثنائي هيدرو الكلوريد بشكل كبير في الفحص المجهري. يستخدم أيضاً في إجراء فحوصات الأسيتون وحمض البول في عينات البول.

❖ الإيمينات:

الايمين هو مجموعة وظيفية أو مركب كيميائي يحتوي على رابطة مضاعفة بين الكربون والازوت. يكون الازوت مرتبط بهيدروجين أو مجموعة عضوية (أساس شيف).



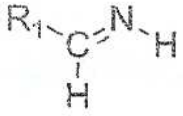
تحضر الايمينات انطلاقاً من كيتونات أو ألدهيدات باستبدال ذرة الاوكسجين بمجموعة NR، كما تمتلك الايمينات فعالية كبيرة ومتنوعة وهي شائعة جداً في الكيمياء.

يسمى الايمين ايميناً أولياً (Primary Imine) عندما تكون $R_3 = H$ و يسمى ايميناً ثانوياً عندما يكون R_3 سلسلة هيدروكربونية.

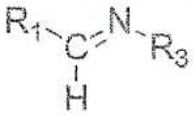
يطلق اسم ألديمين أولي (Primary aldimine) على الايمين الأولي المرتبط بذرة كربون تحمل هيدروجين وجذر هيدروكربوني.

يطلق اسم ألديمين ثانوي (Secondary aldimine) على الايمين الثانوي المرتبط بذرة كربون تحمل هيدروجين و جذر هيدروكربوني.

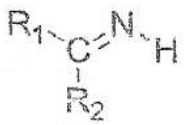
يطلق اسم كيتيمين أولي (Primary ketimine) على الايمين الأولي المرتبط بذرة كربون تحمل جذرين هيدروكربونيين في حين يطلق اسم كيتيمين ثانوي (Secondary ketimine) على الايمين الثانوي المرتبط بذرة كربون تحمل جذرين هيدروكربونيين.



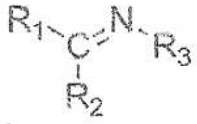
Primary aldimine



Secondary aldimine

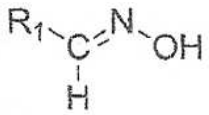


Primary ketimine



Secondary ketimine

يدعى الايمين أوكسيماً (Oxime) عندما يكون الجذر المرتبط بذرة الآزوت (R_3) عبارة عن مجموعة هيروكسيل.

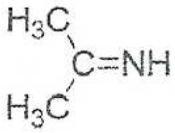


Oxime

تسمى الالديمينات بأخذ اسم الجذر R وحذف النهاية (e) و استبدالها باللاحقة (imine).

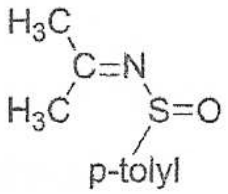
مثال: المركب التالي يسمى ethanimine $CH_3 - CH_2 - CH = NH$.

تسمى الايمينات، أيضاً، كمشتقات للمركبات الكربونيلية وذلك بإضافة اللاحقة (imine) إلى اسم المركب الكربونيلي الذي تم استبدال مجموعة أوكسو فيه بمجموعة ايمينو.



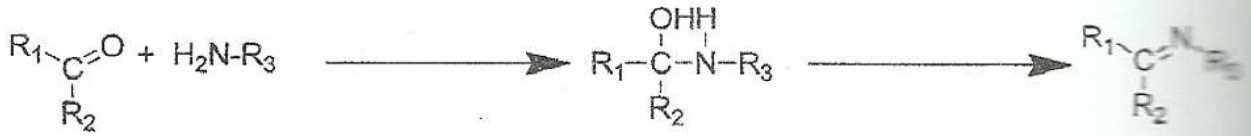
acetone imine

ملاحظة: تعتبر مشتقات N-sulfinylimine صفاً خاصاً من الايمينات يمتلك مجموعة sulfinyl مرتبطة مع ذرة الآزوت.



▪ اصطناع الايمينات:

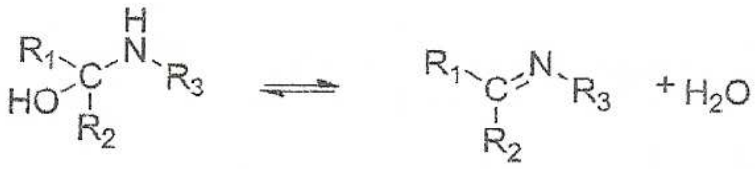
يتم تحضير الايمينات بتكاثف الامينات الأولية مع الالدهيدات و بشكل أقل شيوعاً مع الكيتونات. يحدث هذا التفاعل بإضافة نيكليوفيلية معطياً hemiaminal وسطي متبوعاً بتفاعل حذف لجزيء ماء لنحصل بذلك على الايمين المطلوب.



يطلق اسم Alkylimino–de–oxo-bisubstitution على التفاعل بين المجموعة الكربونيلية والمجموعة الأمينية لإعطاء الايمين (IUPAC nomenclature of transformation).

يتوسط هذا التفاعل وسيط حمضي وهو تفاعل إضافة نيكليوفيلية (Nucleophilic Addition) للأمين إلى مجموعة الكربونيل متبوعةً بانتقال للبروتون من ذرة الازوت إلى ذرة الأوكسجين للحصول على أمينال نصفي (hemiaminal) ثابت.

يتم، مع الأمينات الأولية، فقدان جزيء ماء بتفاعل حذف للحصول على الايمين.

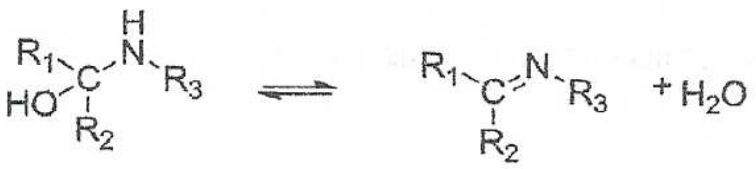


ملاحظة: جميع مراحل التفاعل عكوسة ويتم توجيه التفاعل بسحب الماء الناتج باستخدام إحدى الطرق التالية:

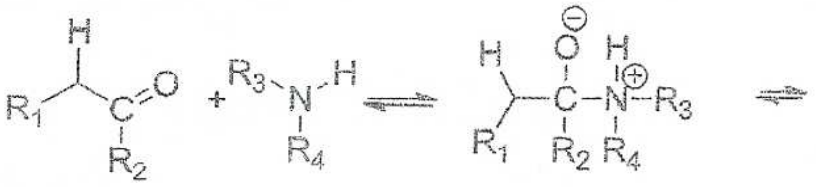
- التقطير Azeotropic distillation.
- مناخل جزيئية Molecular Sieves.
- رباعي كلور التيتانيوم Titanium tetrachloride.
- سلفات المغنزيوم.

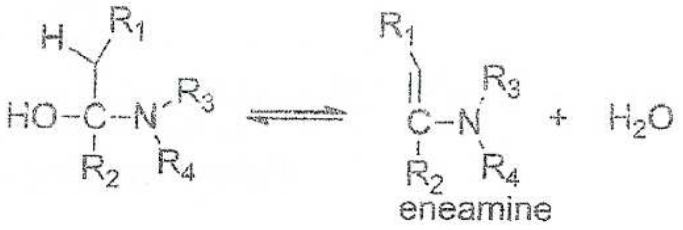
نحصل باستخدام الامينات العطرية على أساس شيف (Schiff bases).

لا يتم، في حالة الأمينات الثانوية، نزع الماء بسهولة لذلك يحدث تفاعل بين الأمينال النصفي وجزيئة أمين ثانية.



ملاحظة: عند وجود بروتون على ذرة الكربون α بالنسبة للكربونيل، نحصل على eneamine.





يتم اصطناع الايمينات بطرق أخرى عديدة من أهمها:

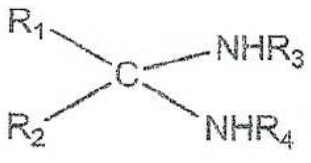
- تكاثف الحموض الكربونيلية مع مركبات النتروزو.
- إعادة ترتيب لمركبات trityl N-haloamines وفق إعادة ترتيب Stieglitz.
- نزع الماء من الأمينال النصفي (hemiaminals).

▪ تفاعلات المركبات الايمينية (أهمية هذه المركبات):

تعتبر حلمهة الايمينات للحصول على الأمين و المركب الكربونيلي الموافقين من أهم تفاعلات الايمينات.

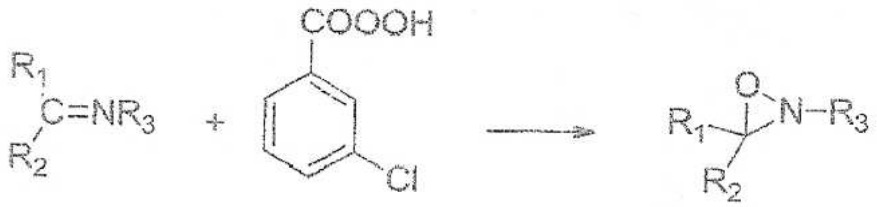
تشارك الايمينات، أيضاً، في العديد من التفاعلات كمشابهات للألدهيدات و الكيتونات وأهمها:

- يتفاعل الايمين مع الامين معطياً الأمينال (أمينو أسيتال).



- يتفاعل الايمين مع الدي اين (diene) في تفاعل diels-alder Aza معطياً مركب تترا هيدروالبيريدين.

- يتم أكسدة الايمين باستخدام حمض ميتا كلورو بيروكسي بنزوئيك (mCPBA) معطياً oxaziridine.



- يتفاعل الايمين العطري (أساس شيف) مع الايتر الاينولي معطياً نواة الكينولينين وفق تفاعل يسمى تفاعل بوفاروف Povarov reaction.