الفصل الثاني: اصطناع المركبات القائدة والمشابهات البنيوية

❖ مقدمة:

يتم، بعد تحديد البنية الكيميائية للمركب القائد، وضع خطة لاصطناعه كيميائياً حيث يتم الاصطناع الكيميائي لهذه المركبات وفق نمطين أساسيين هما: الاصطناع الكلي والاصطناع الجزئي.

الاصطناع الجزئي (Partial Synthesis):

نميل لاستخدامه في الإنتاج واسع النطاق للأدوية ذات الفعالية المثبتة أكثر منه في اصطناع المركبات القائدة وسنقوم فيما يلي بتوضيح عدد من الخطط المستخدمة والتحديات المرافقة في هذا النمط من الاصطناع.

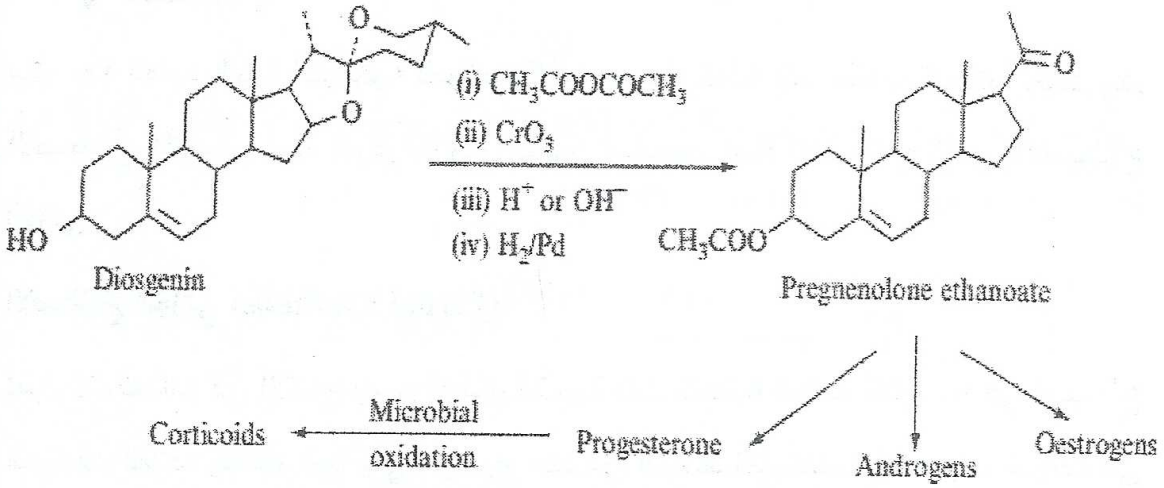
تعتمد خطط الاصطناع الجزئي على استخدام طرق الكيمياء الحيوية في إنتاج المواد الأولية اللازمة للاصطناع ومن ثم تقوم باستخدام الاصطناع العضوي التقليدي لتحويلها إلى المركبات المطلوبة.

يفيد استخدام طرق الكيمياء الحيوية في تقليل التكلفة اللازمة لتحضير المواد الأولية اللازمة للاصطناع بشكل كبير مقارنةً مع التكلفة اللازمة فيما لو تم تحضيرها بالطرق التقليدية، كما يفيد أيضاً في تحضير مركبات ذات بنى كيميائية تملك توضعات فراغية محددة (مراكز عدم تناظر فراغي).

يعتبر اصطناع الأدوية الستيروئيدية، على سبيل المثال، صعباً جداً بسبب تعدد مراكز عدم التناظر الفراغي الموجودة في بنيتها الكيميائية.

يعتبر، بالتالي، الاصطناع الجزئي الطريق الأمثل لاصطناع الأدوية الستيروئيدية وتحضير مشابهات بنيوية لها.

مثال: يتم الحصول على مركب diosgenin (المادة الأولية لتحضير البروجسترون) من مصدر نباتي (Dioscorea specie). يمكن تحويل المركب السابق إلى ايتانوات البريغنينولون عبر سلسلة من المراحل (شكل ١).



شكل ١: الاصطناع النصفي للهرمونات القشرية.

تستخدم ايتانوات البريغنينولون كمادة أولية في اصطناع عدد من الأدوية الستيروئيدية مثل البروجسترون.

الاصطناع الكلي (Total Synthesis):

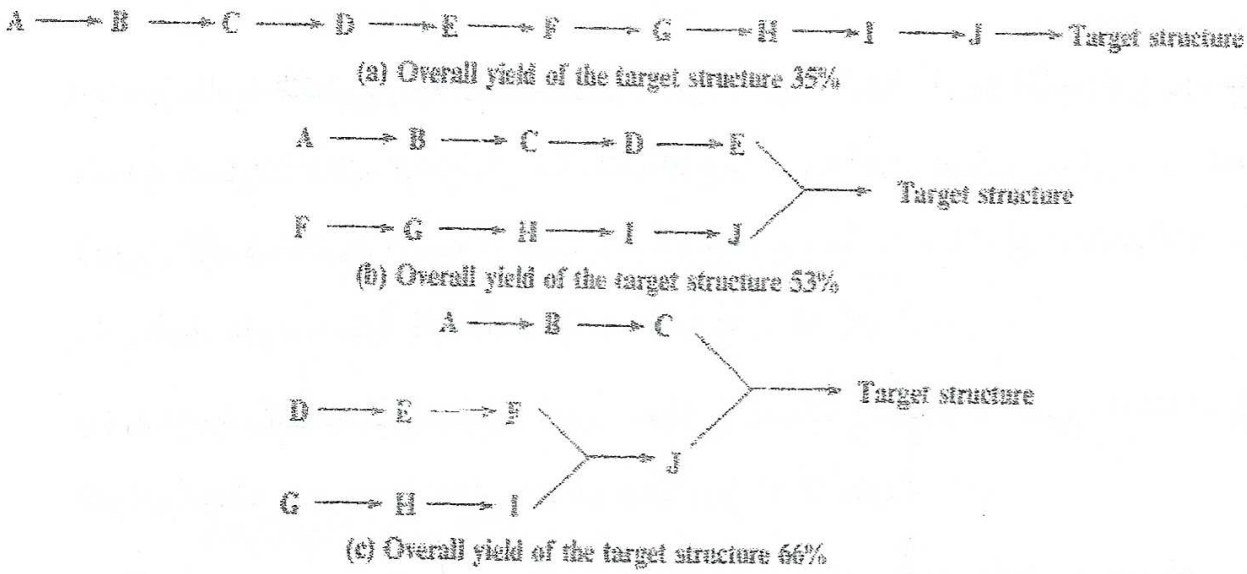
يتم في طرق الاصطناع الكلي وضع مخططات لاصطناع مركبات موجودة مسبقاً (من مصدر طبيعي أو صنعي) اعتماداً على الاصطناع العضوي التقليدي بشكل كامل وسنقوم لاحقاً بشرحها وتوضيحها.

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

يمكن تصميم مخططات لاصطناع المركبات الدوائية وفق نمطين أساسيين هما:

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

الاصطناع المتشعب (*Convergent Synthesis*): يتم فيه تحضير جزأين أو أكثر من المركب النهائي في وقت واحد قبل أن يتم تجميع هذه الأجزاء المحضرة لتعطي المركب النهائي المطلوب (شكل ٢).



شكل ٢: a) الاصطناع الخطي. b) الاصطناع المتشعب. c) الاصطناع المتشعب.

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.

تقتصر وظيفة مجموعة الحماية على حماية مجموعة وظيفية معينة أثناء إجراء تفاعل معين وتتم إزالتها بعد انتهاء هذا التفاعل لذلك يجب عند اختيار مجموعة الحماية مراعاة امتلاكها الشروط التالية:

- نوعية تجاه المجموعة الوظيفية المراد حمايتها.
- يمكن ربطها بسهولة إلى المجموعة المراد حمايتها.
- ثابتة في شروط التفاعل الرئيسي.
- سهلة الإزالة بعد انتهاء التفاعل الرئيسي.
- رخيصة الثمن.

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

تستخدم مقاربة التقطيع (*disconnection*) لتحديد المواد الأولية اللازمة للاصطناع من جهة ولتحديد الخطوات اللازم اتباعها في هذا الاصطناع من جهة أخرى. يمكن، بمعنى آخر، تحديد الطريق الأنسب والمواد الأولية الأفضل لاصطناع مركب ما من خلال إجراء تعديلات بنيوية على طريق معروف سابقاً لاصطناع مركب مشابه بنيوياً للمركب المطلوب.

يعتمد اختيار التفاعلات الكيميائية المستخدمة في اصطناع مركب ما على البنية الكيميائية للمركب الهدف ويجب عند اختيار هذه التفاعلات مراعاة الاعتبارات التالية:

- التفاعل ذو مردود عالي جداً، خاصةً بالنسبة لطرق الاصطناع المؤلفة من عدد كبير من المراحل.
- نواتج التفاعل سهلة الفصل والتنقية ويمكن تحديد بنيتها الكيميائية بسهولة أيضاً.
- تفاعلات انتقائية فراغياً (*Stereoselective*): أي أنها تنتج أحد المماكبات الفراغية المحتملة بشكل مفضل ويعتبر ذلك مفيداً نظراً لصعوبة فصل المماكبات الفراغية عن بعضها البعض ولتحسين المردود من المركب المطلوب.
- يجب على التفاعلات المستخدمة في مرحلة البحث العلمي أن تكون ملائمة أيضاً للتطبيق في مرحلة الإنتاج التجاري للمركب (تحضير كميات كبيرة).

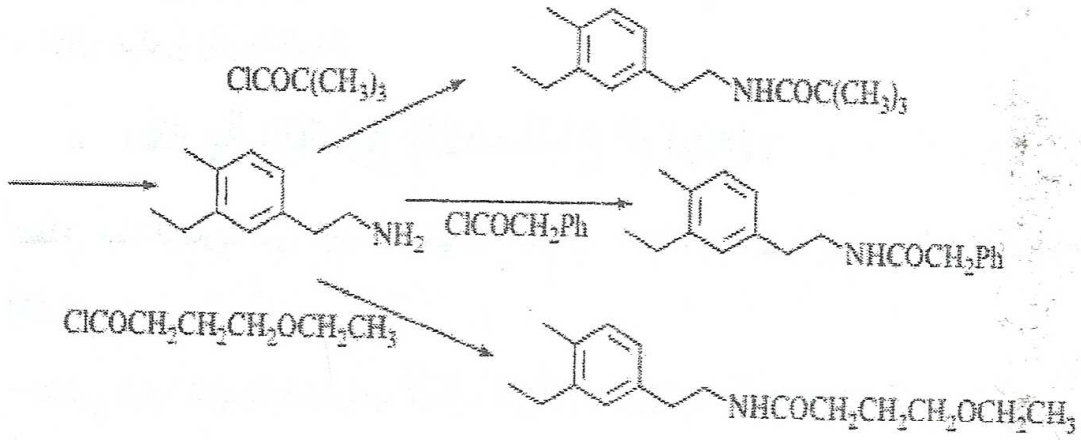
يعتبر التنوع أو التشعب من الميزات الهامة في تصميم اصطناع دوائي في الكيمياء الدوائية لذلك يجب على طريقة الاصطناع المختارة أن تتمتع بإمكانية إجراء تعديلات على البنية الكيميائية للمركب القائد بسهولة كبيرة وذلك إما بشكل مباشر على المركب النهائي أو أثناء عملية اصطناعه الكيميائي.

تعتبر هذه الميزة طريقة اقتصادية لإنتاج أكبر عدد من المشابهات البنيوية بقصد اختبار فعاليتها الحيوية وبالتالي زيادة فرصة اكتشاف مركبات فعالة جديدة.

تتمثل التعديلات البنيوية المذكورة، بشكل أولي، في تغيير طبيعة سلسلة جانبية أو في إدخال متبادلات جديدة على مواقع لا تملك متبادلات أصلا.

يجب، بالتالي، على طريق الاصطناع المقترح أن يتضمن مراحل يمكن خلالها إدخال هذه السلاسل الجانبية أو المتبادلات الجديدة.

يتيح وجود مجموعة أمينية، على سبيل المثال، إمكانية إدخال سلاسل جانبية متنوعة باستخدام تفاعل الأسيلة (N-acylation) (شكل ٣).



شكل ٣: دور المجموعة الامينية في تعديل البنية الكيميائية

❖ تصميم اصطناع عضوي:

ينطلق، عادةً، الاصطناع الكيميائي لمركب دوائي أو لمشابه بنيوي من مواد أولية متوافرة تجارياً ورخيصة الثمن ثم يقوم بتحويلها عبر سلسلة من التفاعلات غير المكلفة إلى المركب الهدف.

يعتبر اصطناع كل مركب دوائي تحدياً بحد ذاته فلا توجد طرق موحدة لاصطناع جميع المركبات.

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 متوافرة تجارياً ورخيصة.

تم تطوير هذه المقاربة من قبل العالم S. Warren والذي وضع لها أسسا وقام بدراستها وجعلها أكثر منهجية حتى باتت تعرف باسم **مقاربة التقطيع** (*Disconnection approach*) أو تحليل **الاصطناع الراجع** (*Retrosynthetic analysis*).

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

- أن يتضمن أقل عدد ممكن من المراحل.

- أقصى مردود نهائي ممكن.

- أن يتضمن التفاعلات الأسهل والأقل كلفةً والأكثر مردوداً.

- الأقل خطورةً وتلويثاً للبيئة.

▪ مقاربة التقطيع (الاصطناع الراجع):

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

- تقطيع البنية الكيميائية للمركب الهدف إلى أجزاء تعرف باسم ***Synthons***.

ملاحظة: يتم، في مخطط الاصطناع الراجع، تمثيل كل مرحلة من المراحل بسهم مضاعف، بينما يشار إلى الرابط الذي سيتم عنده التقطيع بوضع خط متعرج بشكل عمودي عليه.

- تتحول، على الورق، كل واحدة من الأجزاء الناتجة (*Synthons*) إلى مركب حقيقي يعرف باسم **الكاشف** (***Reagent***) والذي يكون ذو بنية كيميائية مطابقة لبنية الجزء الموافق.

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

- يتم إعادة الخطوات السابقة على الكواشف الناتجة من كل عملية تقطيع حتى الوصول إلى مواد أولية متوافرة تجارياً.

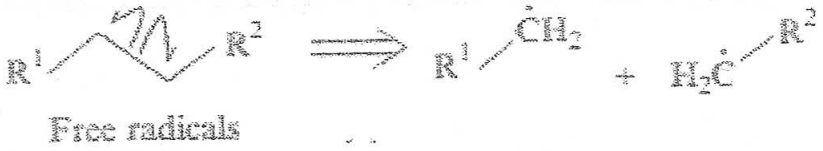
ملاحظة: يجب الأخذ بعين الاعتبار جميع احتمالات وإمكانيات إجراء القطع.

ملاحظة: يتطلب اختيار الكواشف وتفاعلات إعادة ربطها مع بعضها البعض الكثير من القراءة للمقالات والمراجع العلمية ذات الصلة.

- أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع:

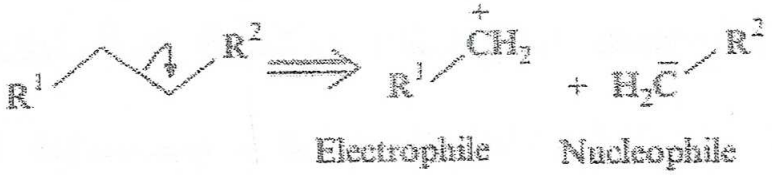
يمكن إجراء التقطيع وفق طريقتين:

- قطع متجانس (***Homolytic***)



Free radicals

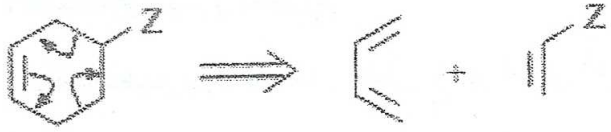
- قطع غير متجانس (*Heterolytic*)



Electrophile Nucleophile

ملاحظة: إجراء التقطيع وفق القطع المتجانس غير مفضل عادةً وذلك بسبب صعوبة توقع تفاعلات إعادة الربط.

يمكن إجراء التقطيع في بعض الروابط داخل الحلقات وذلك اعتماداً على تفاعلات تشكيل الحلقات.



Z = An electron withdrawing group

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

يتم، عادةً، إجراء التقطيع عند أجزاء البنية الكيميائية المرتبطة مع بعضها البعض بواسطة مجموعات وظيفية مثل: الاسترات والاميدات والأسيتالات وذلك بسبب سهولة إيجاد تفاعلات لإعادة ربطها مع بعضها البعض.

يعطي، عادةً، القطع غير المتجانس المقاربة الأكثر فائدةً لتصميم اصطناع دوائي لأنه يقسم الجزيئة بسهولة إلى أجزاء محبة للالكترونات وأجزاء محبة للنواة والتي يمكن تحويلها بسهولة

كبيرة إلى الكواشف المحبة للالكترونات والكواشف المحبة للنواة الموافقة والضرورية لإعادة ربط هذه الأجزاء.

تعتبر طرق القطع غير المتجانس الأكثر استخداماً تلك التي تعطي أنماط ثابتة أو تلك التي يمكن إجراؤها بآلية تقطيع سهلة (الحلمهة مثلاً) لأن إمكانية إعادة ربطها أسهل بكثير.

يتم، في كل مرحلة من مراحل التقطيع، الاعتماد على الأجزاء الناتجة (*Synthons*) كدليل لاختيار الكاشف الموافق لاستخدامه في الاصطناع الفعلي (*Reconversion Synthesis*).

تكون هذه الكواشف عبارة عن المركبات الكيميائية التي تمتلك مراكز التفاعل المناسبة المحبة للنواة أو المحبة للالكترونات.

يمكن، على سبيل المثال، لجزء الكاربانيون ($R - CH_2^-$) أن يكون الكاشف المقابل لها هو كاشف غرينيارد ($R-CH_2 - MgBr$) كما يمكن، بشكل مشابه، لجزء محب للألكترونات مثل ($R-CO^+$) أن يكون الكاشف المقابل له هو كلور الحمض (RCOCl) أو الأستر (RCOOR`).

- **مثال تطبيقي (اصطناع البنزوكائين):**

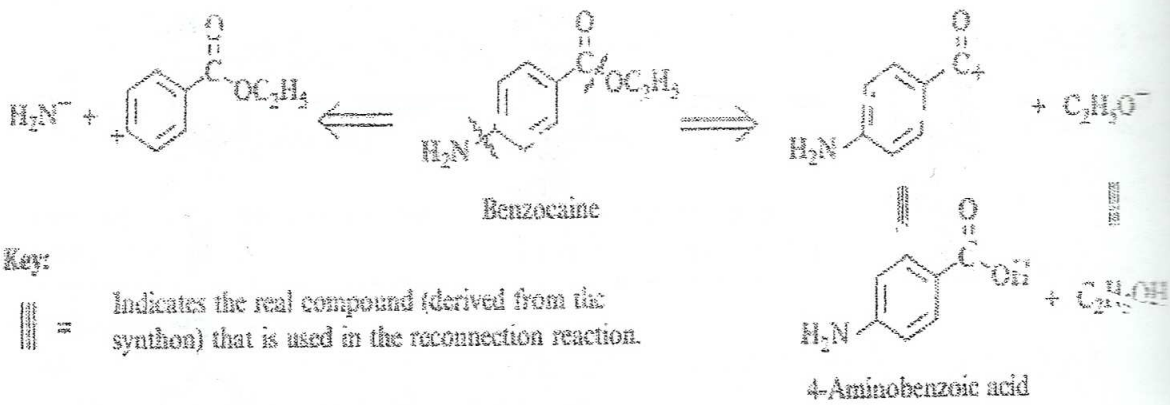
يمكن توضيح أساسيات تقنية التقطيع بدراسة مثال عملي وهو اصطناع البنزوكائين (مخدر موضعي).

تعتبر مجموعات الاستر والأمين الأماكن الأكثر ملاءمةً لإجراء التقطيع وهنا يعتمد اختيار الطريق المتبع في التقطيع على خبرة الباحث.

تعتمد المقاربة المنطقية على اختيار الأجزاء المقابلة للكواشف التي يمكن إعادة ربطها بسهولة لاصطناع المركب المطلوب.

يظهر، في حالتنا هذه، أن إجراء التقطيع عند الاستر هو الطريق الأفضل لأن تشكيل الاستر سهل نسبياً في حين أنه من غير السهل إدخال مجموعة أمينية محبة للنواة على حلقة بنزن (شكل 4).

يعتبر الايتانول مادة أولية متوافرة تجارياً في حين أن حمض ٤-أمينو البنزوئيك ليس كذلك.



شكل 4: عملية التقطيع لمركب البنزوكائين

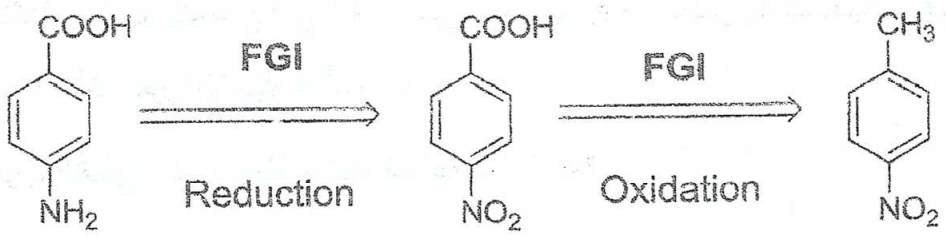
تمثل الخطوة التالية، بناءً على ذلك، في تحديد مكان التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لحمض ٤-أمينو البنزوئيك. لا توجد تفاعلات بسيطة وغير مكلفة لربط هذه المجموعات الوظيفية مع حلقة البنزن وبالتالي ستكون المرحلة التالية هي مرحلة **التحويل بين المجموعات الوظيفية** (FGI) *Functional Group Inter Conversion*.

ملاحظة: يمكن استخدام سهم التقطيع للدلالة إلى مرحلة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI) ولكن بما أنه لا توجد الأجزاء الناتجة عن التقطيع على شكل بنى كيميائية لذلك يفضل استخدام البنى الكيميائية الحقيقية في العلاقة.

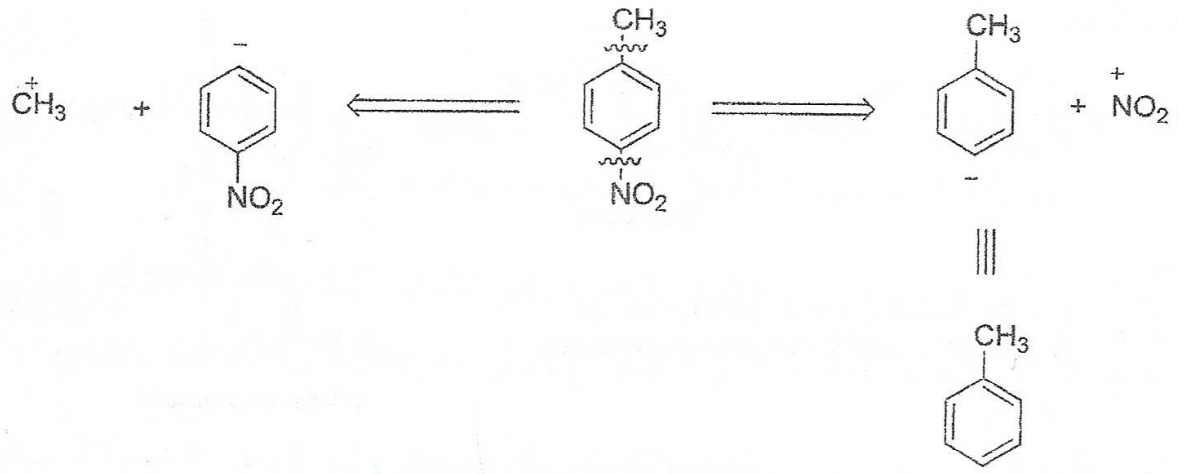
يتم إيجاد طرق التحويل بين المجموعات الوظيفية بالبحث في المراجع العلمية للتفاعلات الملائمة. أظهر البحث في المراجع العلمية، في مثالنا الحالي، أن مجموعات الحموض الكربوكسيلية العطرية يمكن إنتاجها بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية في حين أن مجموعة الأمين العطرية يمكن الحصول عليها بإرجاع مجموعة نترو الموافقة.

ملاحظة: يجب مراعاة حقيقة أن مجموعة الأمين حساسة لعملية الأكسدة.

يتم، بناءً على ما سبق، التقطيع وفق الترتيب التالي:

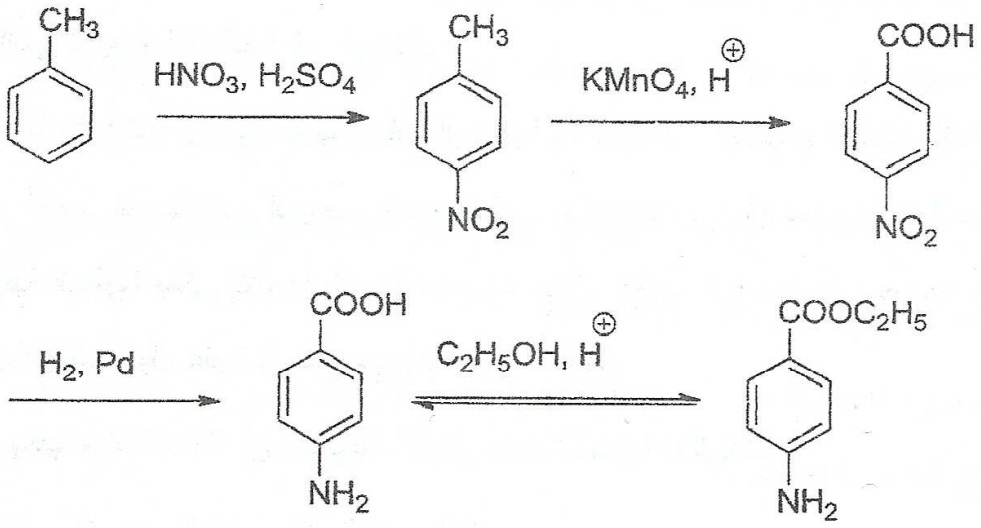


تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميتيل والنترو (شكل 5).



شكل 5: اصطناع البنزوكائين

يعتبر التولوين مركب متوافر تجارياً لذلك يفضل إجراء التقطيع عند مجموعة النترو، كما أن هذا الخيار مدعوم بحقيقة أن تحضير ٤-نترو التولوين أسهل بإضافة مجموعة نترو إلى التولوين منه بإضافة مجموعة ميتيل إلى نترو البنزن كما أن نتروالبنزن توجه متبادل الميتيل نحو الموقع ميتا في أن زمرة الميتيل في التولوين توجه مجموعة النترو نحو الموقع بارا. يتمثل، بالنتيجة، الاصطناع الكامل للبنزوكائين كما يلي:



يمكن استخدام مقاربة التقطيع في كلا نمطي الاصطناع (الخطي والمتشعب) و في كلتا الحالتين يجب الأخذ بعين الاعتبار الأمور التالية:

- يؤثر ترتيب التقطيع على سهولة واتجاه التفاعلات اللاحقة.

- الحاجة في بعض الحالات لحماية مجموعة فعالة في مركب ما باستخدام مجموعات حماية مناسبة.

- الحاجة لإنشاء أو إدخال مراكز غير متناظرة فراغياً (*Chiral*) في البنية الكيميائية.

يوجد مجال واسع من إجراءات التقطيع التي يقابلها تفاعلات إعادة ربط مناسبة (جدول 1).

Disconnections	Examples of reconnection reactions

Functional group disconnections:

Ether:

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

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

$R^1\text{-}OH$: Source of the nucleophile; $R^2\text{-}I$: Source of the electrophile

For methyl ethers use dimethyl sulphate instead of R^2I

Amide:

$R^1NH\text{-}COR^2 \Longrightarrow R^1\text{—}\ddot{N}H + R^2\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}^+$

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

R^1NH_2: Source of the nucleophile; R^2COCl: Source of the electrophile

All types of amines; Suitable acid derivatives

Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.

Ester:

$R^1CO\text{-}OR^2 \Longrightarrow R^1\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}^+ + R^2\text{—}O^-$

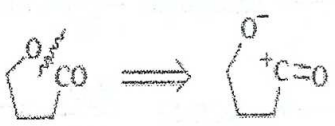
$R^1COCl + R^2OH \longrightarrow R^1CO\text{-}OR^2$

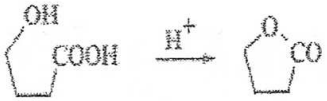
R^1COCl: Source of the electrophile; R^2OH: Source of the nucleophile

Suitable acid derivatives; All types of alcohol and phenol

Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.

Lactone:





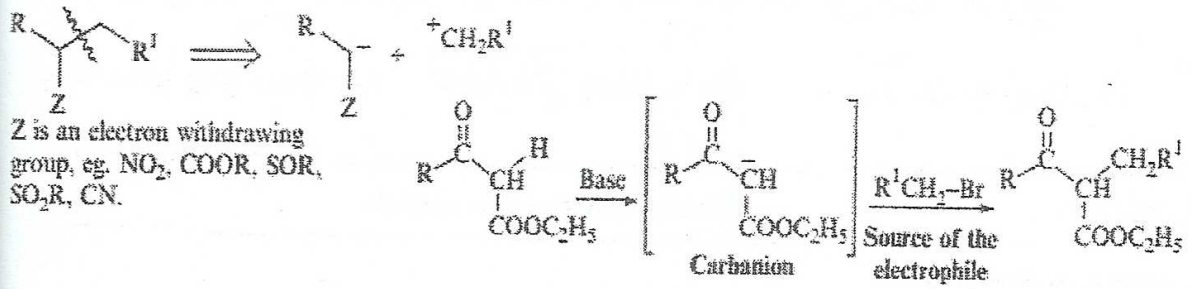
Source of both the nucleophile and electrophile

جدول 1: أمثلة حول إجراءات التقطيع وتفاعلات إعادة الربط المقابلة لها

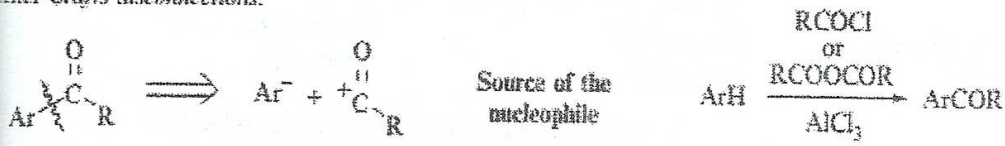
- **التقطيع عند الرابطة كربون – كربون:**

يتوجب، عادةً، إجراء التقطيع بالقرب من مجموعة مانحة للالكترونات 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 للالكترونات.

يكون، بالتالي، إعادة الربط بين الأجزاء هو عبارة عن تفاعل استبدال على شاردة الكاربانيون الموافق أو تفاعل التكاثف الموافق (جدول 2).



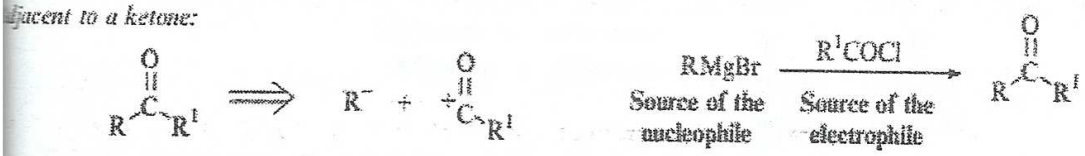
Friedel-Crafts disconnections:



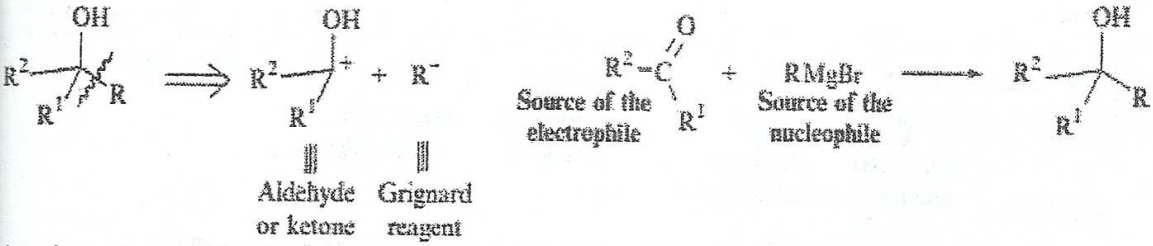
Ar = an aromatic system.

The position of substitution will depend on the nature of the substituents on the aromatic (Ar) ring system

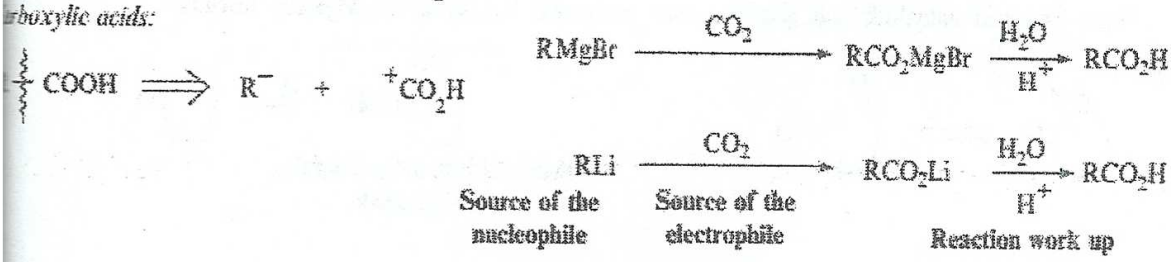
Adjacent to a ketone:



Adjacent to an alcohol:



Carboxylic acids:

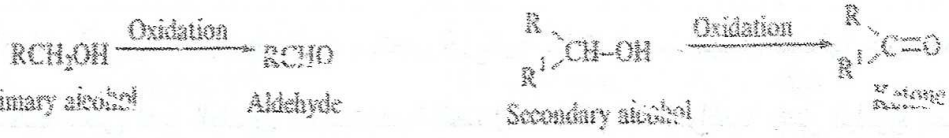


جدول 2: أمثلة لعمليات التقطيع عند الرابطة كربون – كربون وتفاعلات إعادة الربط الموافقة لها.

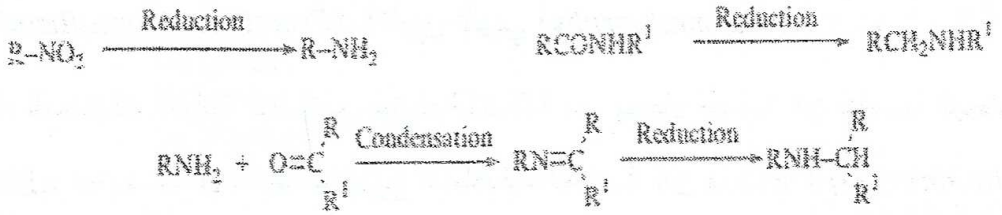
يتم الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية في بنية المركب المطلوب باستخدام طريقة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI) (جدول 3).

Alkenes: By elimination of alcohols and halides.

Aldehydes and ketones: By oxidation of the appropriate alcohol.



Amines:



Useful one carbon additions to aromatic ring systems:

جدول 3: أمثلة حول الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية باستخدام طريقة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI).

يجب، في النهاية، التذكير أن الاستخدام الأمثل للتقنيات السابقة والحصول على مخططات اصطناع مناسبة يعتمد بصورة كبيرة على الخبرة التي يمتلكها الباحث والتي تتعزز بالممارسة والزمن.

❖ اصطناع المراكز غير المتناظرة:

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

– استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً (*non–stereoselective reactions*) من ثم فصل المماكبات الفراغية الناتجة.

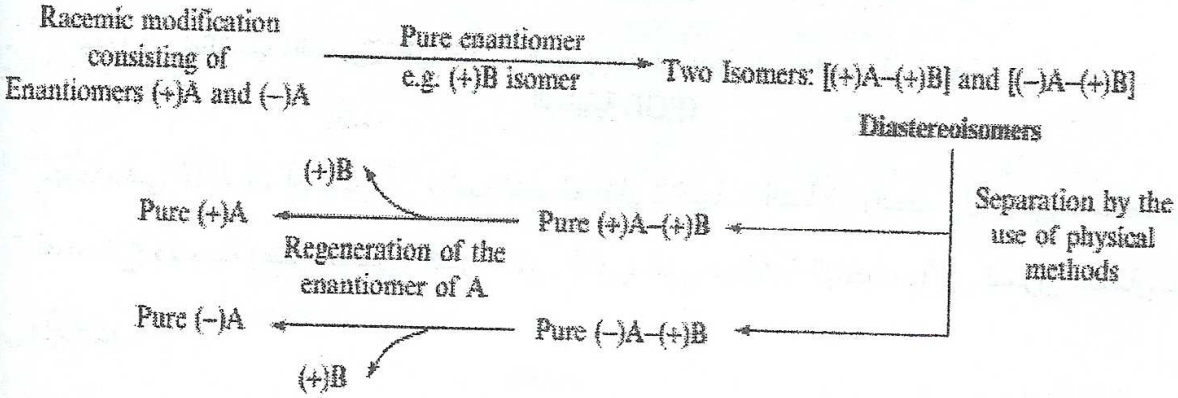
– استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (*stereoselective reactions*) والتي تعطي، بشكل رئيسي، واحد فقط من المماكبات الفراغية المحتملة.

▪ استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً:

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

تبدي المماكبات الفراغية الدياسيترية خصائص فيزيائية مختلفة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض ممكناً ومن أهم الطرق المستخدمة لفصل المماكبات الفراغية هي البلورة المجزأة (*Fractional Crystallization*) والتفريق اللوني (*Chromatogrphy*).

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 دياسترية وذلك من خلال تفاعلها مع مماكب مرآتي نقي (شكل 6).



شكل 6: 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 (جدول 4).

ملاحظة: يمكن فصل المزيج الراسيمي للمركبات المعتدلة بتحويلها إلى حموض أو أسس موافقة.

يتم فصل مزيج المماكبات الفراغية الناتجة بالاعتماد على الاختلاف في خصائصها الفيزيائية، ويتم الحصول على المماكب المرآتي المطلوب انطلاقاً من المماكب الفراغي الموافق باستخدام التفاعلات المناسبة.

يؤدي استخدام هذه الطريقة في الاصطناع الدوائي إلى انخفاض في المردود لأن النسبة النظرية القصوى لمماكب مرآتي هي ٥٠ % مع وجود إمكانية لأن يعود هذا المماكب المرآتي لتشكيل مزيج راسيمي من جديد مما ينقص المردود بشكل أكبر.

Functional group	Enantiomers used (resolving agents)	Diastereoisomers	Regeneration
Carboxylic and other acids	A suitable base, e.g.	Salts	Treatment with a suitable acid, e.g. HCl
	(−) Brucine (−) Strychnine (−) Morphine		
Amines and other bases	A suitable acid, e.g.	Salts	Treatment with a suitable base, e.g. NaOH
	(+) Tartaric acid (−) Malic acid (+) Camphorsulphonic acid		
Alcohols	A suitable acid (see above)	Esters	Acid or base hydrolysis

جدول 4: أمثلة حول بعض المركبات المستخدمة في فصل المماكبات المرآتية.

▪ استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً:

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

يمكن تحديد مدى الانتقائية لتفاعل انتقائي فراغياً يعطي عدداً من المماكبات الفراغية الدياسيترية بحساب المردود لهذه المماكبات الفراغية الدياسيترية (*diastereoisomeric excess*) والذي يرمز له اختصاراً d.e.، كما يمكن تحديد مدى الانتقائية لتفاعل انتقائي فراغياً يعطي عدداً من المماكبات المرآتية بحساب المردود لهذه المماكبات (*enantiomeric excess*) والذي يرمز له اختصاراً e.e. ويتم حساب هذه القيم بالعلاقة التالية:

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

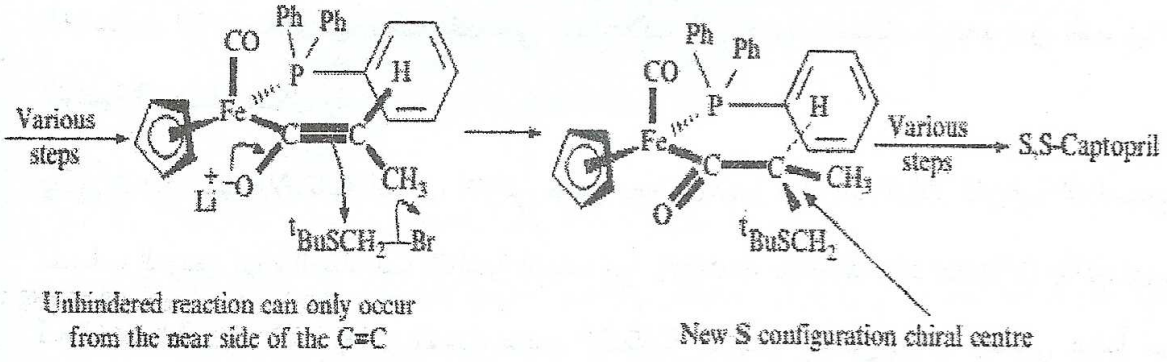
تدل قيم e.e. و d.e. المساوية للصفر (٠%) على أن التفاعل يعطي جميع المماكبات الفراغية المحتملة بنسب متساوية و في هذه الحالة يكون المزيج الناتج راسيمياً إذا كانت المماكبات الناتجة مرآتية.

تشير، بالمقابل، قيم e.e. و d.e. المساوية للمئة (١٠٠%) إلى أن التفاعل قد أعطى مماكباً فراغياً واحداً من المماكبات المحتملة وهو ما يكون نادر الحدوث عملياً لأن معظم التفاعلات تعطي مزيجاً من المماكبات الفراغية ولكن بنسب متفاوتة.

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.

يتم، على سبيل المثال، في إحدى مراحل اصطناع الكابتوبريل إجراء تفاعل ألكلة للانولات باستخدام مركب t-BuSCH$_2$-Br (شكل 7).



شكل 7: اصطناع الكابتوبريل

يتم، في هذه المرحلة، اقتراب الكاشف من أحد جوانب الاينولات في معقد الحديد بسبب الإعاقة الفراغية من الجانب الآخر. يحدث، بالتالي، التفاعل بشكل أساسي من هذا الجانب من المعقد مما يقود إلى تشكيل ناتج يمتلك توضع فراغي من النمط S بشكل أساسي.

يمكن علاوة على ذلك استخدام وسطاء أنزيمية أو غير أنزيمية لإدخال مراكز عدم تناظر فراغية إلى البنية الكيميائية للمركب الهدف.

تعتمد نسبة المماكبات الفراغية الناتجة إلى بعضها البعض، في التفاعلات التي تعطي مماكبات فراغية، على القيم النسبية لطاقات التنشيط الخاصة بطرق تشكل هذه المماكبات الفراغية. كلما كان الفرق في طاقات التنشيط أكبر كلما زادت امكانية حدوث تفاعل انتقائي فراغياً ويكون المماكب ذو طاقة التنشيط الأقل هو الأكثر نسبةً في المزيج المتشكل.

يؤدي، بالنتيجة، خفض حرارة التفاعل إلى تفضيل تشكل المماكب ذو طاقة التنشيط الأقل.

❖ 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 حدى ويعتمد النجاح، في جميع الحالات، على مهارة وإبداع الباحث.

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

سنقوم هنا بدراسة هذه الطرق وتصنيفها إلى:

- طرق تعتمد تفاعلاتها في انتقائيتها الفراغية على وجود وسطاء.
- طرق غير معتمدة في انتقائيتها الفراغية على وجود الوسطاء.

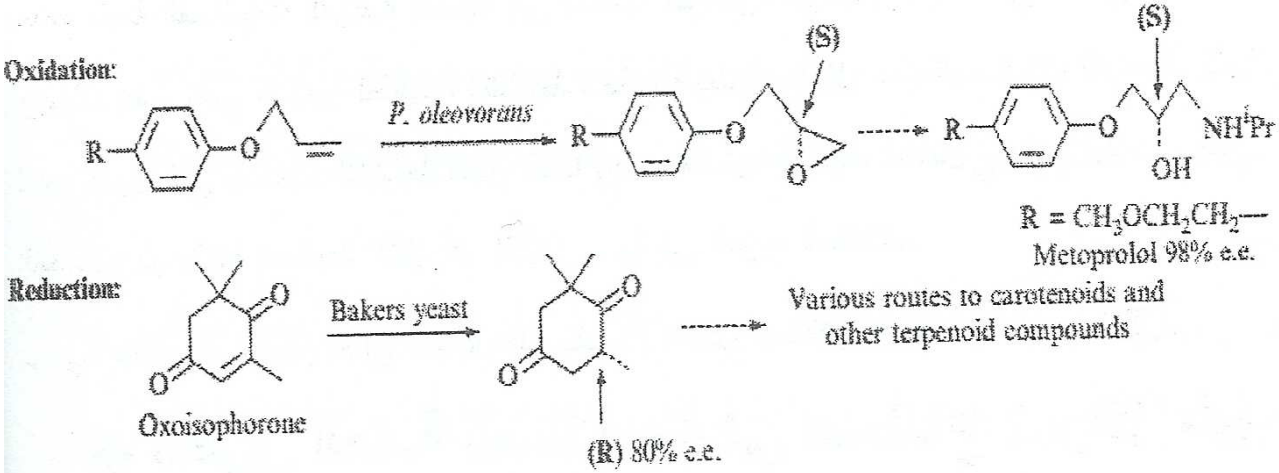
▪ الطرق المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية:

يمكن، في هذه الطرق، استخدام وسطاء أنزيمية أو غير أنزيمية.

يوجد، حالياً، عدد كبير ومتنوع من الأنزيمات القادرة على ضبط التحولات الفراغية والتحكم فيها.

تتضمن هذه التحولات تفاعلات الأكسدة والإرجاع، إضافة الأمونيا، نقل الأمين، وتفاعلات الحلمهة حيث يعتمد التوضع الفراغي (*Configuration*) للمركز غير المتناظر على البنية الكيميائية للركيزة (شكل 8).

تعطي الركائز التي تملك مراكز تفاعل ذات بنية كيميائية متشابهة مراكز غير متناظرة فراغياً ذات توضع فراغي متشابه.

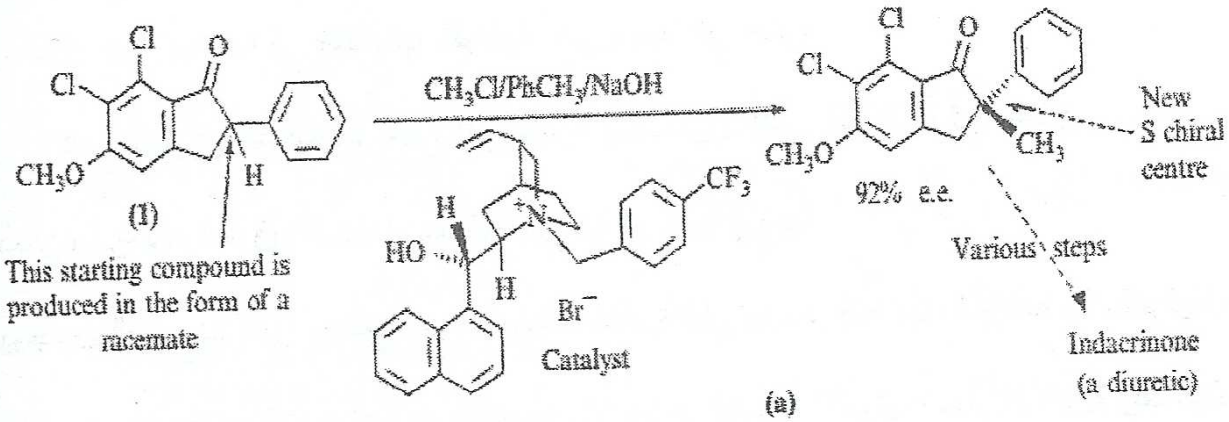


شكل 8: تفاعلات انتقائية فراغياً معتمدة على وسطاء أنزيمية

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.

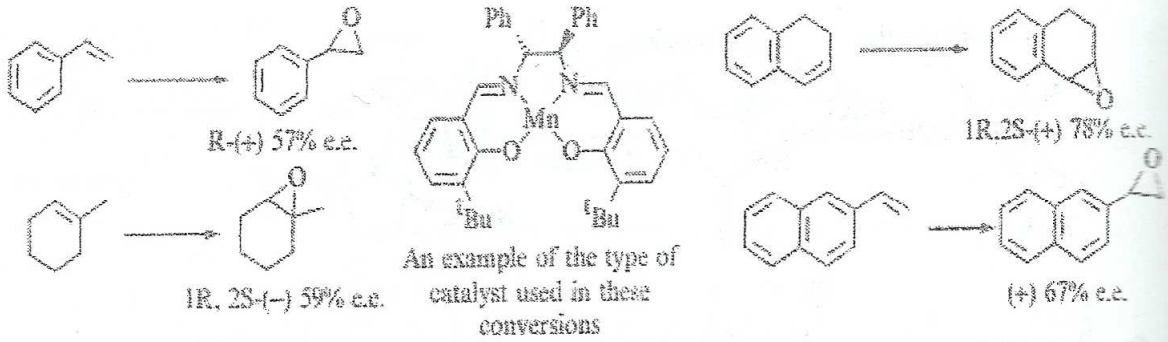
تم تطوير عدد من الوسطاء غير الأنزيمية المستخدمة في التفاعلات الانتقائية فراغياً والتي تقوم بتحويل ركازة تملك مركزاً غير متناظر فراغياً إلى منتج يملك مركزاً غير متناظر فراغياً.

تتضمن هذه الوسطاء، كما ورد في الأمثلة السابقة، معقدات عضوية غير معدنية (شكل 9) أو مركبات عضوية معدنية.



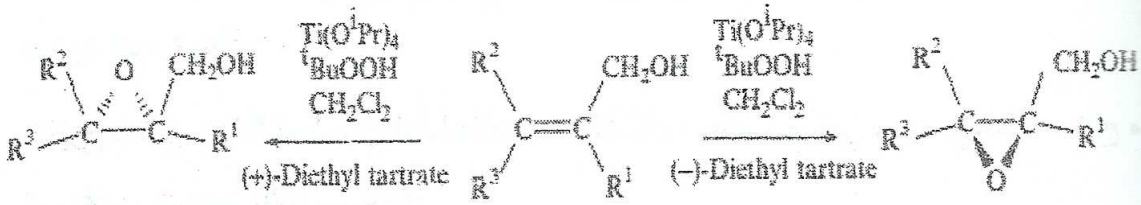
شكل 9: مثال حول استخدام معقد عضوي غير معدني كوسيط للحصول على انتقائية فراغية.

تكون الوسطاء العضوية المعدنية، عادةً، معقدات فعالة ضوئياً تتضمن بنيتها الكيميائية واحداً أو أكثر من المراكز غير المتناظرة فراغياً (شكل 10).



شكل 10: مثال حول استخدام معقد عضوي معدني كوسيط للحصول على انتقائية فراغية.

يوجد استثناء لهذه الحالة هو تفاعل Sharpless – Katsuki لتشكيل الايبوكسيد (epoxidation) والذي يستخدم مزيج من معقد التيتانيوم غير المتناظر فراغياً ومماكب مرآتي ثنائي ايتيل الطرطرات (شكل 11).



شكل 11: تفاعل Sharpless – Katsuki لتشكيل الايبوكسيد.

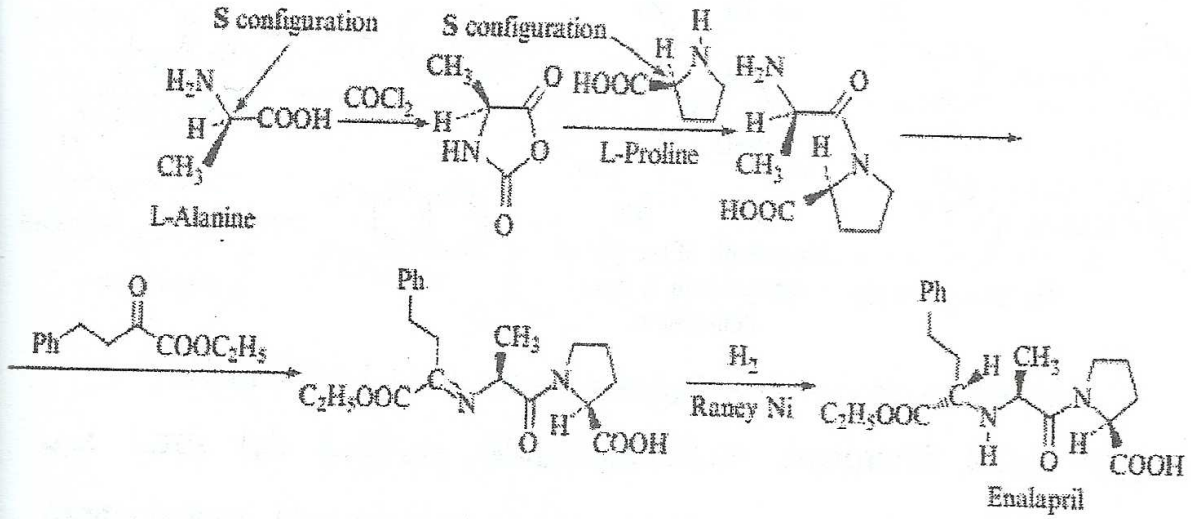
▪ الطرق غير المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية:

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 الركازة المناسبة لإعطاء مركز عدم التناظر المطلوب في المركب الهدف.

مثال: يعتبر اصطناع الانالابريل (أحد مثبطات ACE) أحد الأمثلة على ذلك حيث يتم استخدام كواشف تملك مركز عدم تناظر فراغي (L-alanine, L-proline)، للحصول على المركب النهائي الذي يمتلك التوضع الفراغي المطلوب (شكل 12).



شكل 12: اصطناع الانالابريل

تفاعل الإرجاع في المثال السابق هو تفاعل انتقائي فراغياً حيث نحصل على المماكب S,S,S بمردود قدره ٨٧%.

تتراوح نتائج هذا النمط من التفاعلات بين تشكل مماكب مرآتي وحيد وتشكل مزيج من المماكبات الفراغية (الايزوميرات).

يمكن، على أية حال، استخدامها في التفاعلات النموذجية التي تسبب انقلاب في التوضع الفراغي.

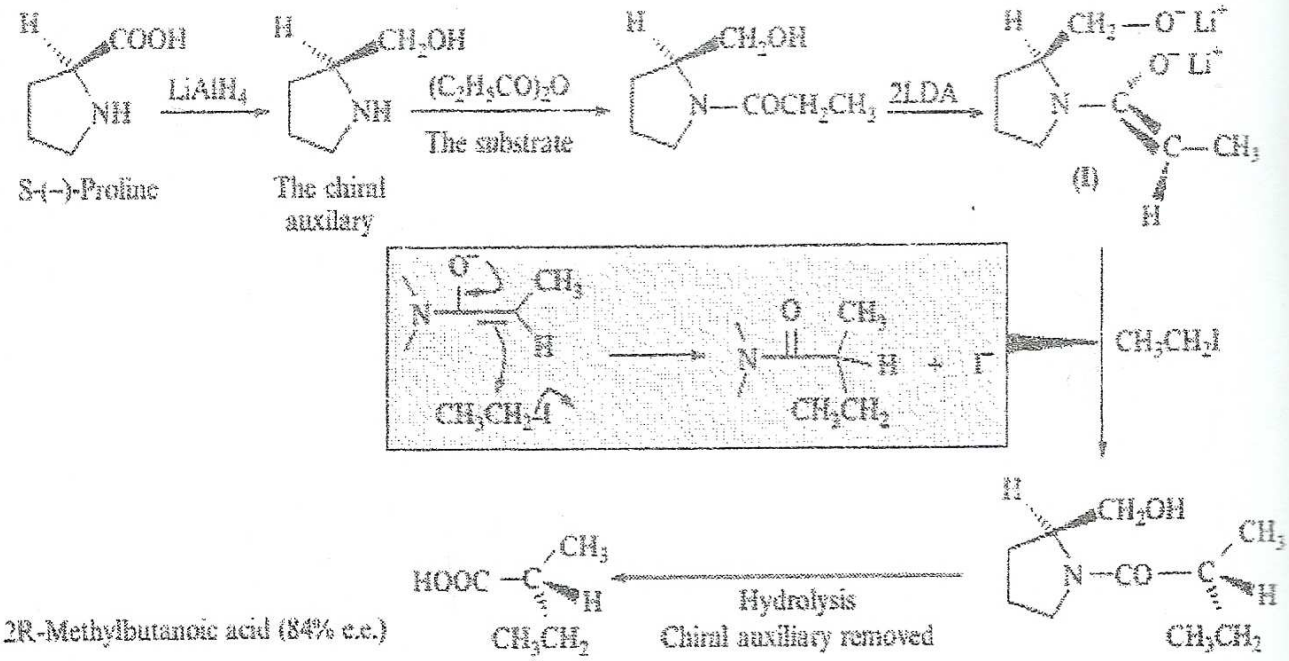
- **استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً (Chiral auxiliary):**

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

تقود المجموعة المساعدة إلى تشكيل أحد المماكبات 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 (شكل 13).

تتميز هذه المقاربة بأنه تعطي مماكبات فراغية من الممكن فصلها باستخدام البلورة أو التفريق اللوني ويتم بعد ذلك التخلص من المماكب الفراغي غير المطلوب.



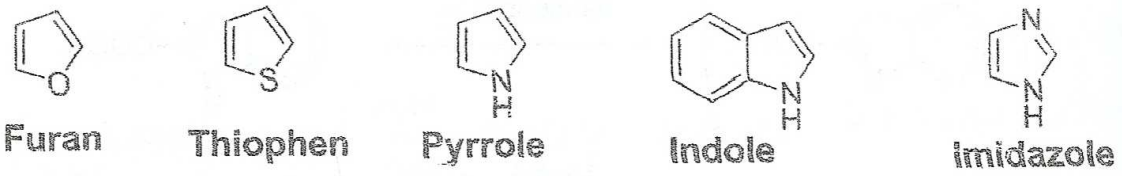
شكل 13: استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً

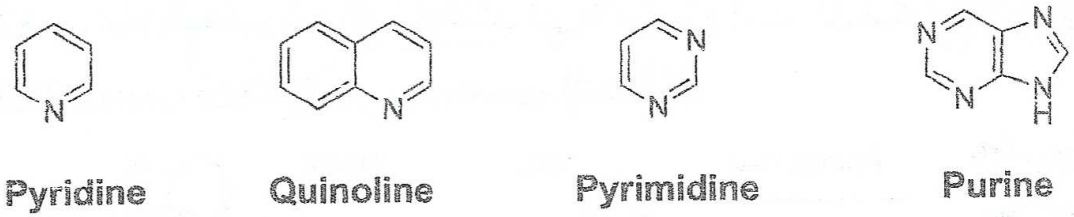
الباب الثاني: اصطناع الحلقات غير المتجانسة

اصطناع الحلقات غير المتجانسة

❖ مقدمة:

تضم البنى الكيميائية للمركبات الدوائية عدداً من النوى المؤلفة من واحدة أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة (شكل 14).





شكل 14: أهم النوى الحاوية حلقات غير متجانسة

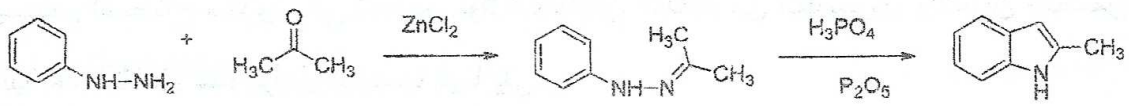
سنقوم، نظراً لأهمية هذه النوى، بدراسة أهم خصائصها و طرق اصطناعها و لكن قبل ذلك سوف نقوم بذكر بعض طرق الاصطناع الشائعة المستخدمة في تحضير بعض من هذه النوى.

❖ اصطناع فيشر (Synthesis of Fisher):

يعتبر هذا الاصطناع طريقة صناعية لتحضير الإندولات ويتضمن مرحلتين أساسيتين:

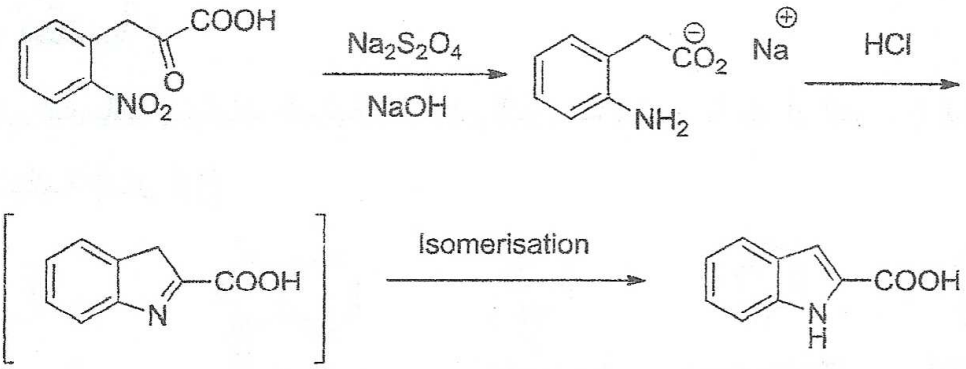
- يتم، في المرحلة الأولى، تسخين أحد مشتقات الفنيل هيدرازون مع أحد الألدهيدات أو الكيتونات بحضور أحد حموض لويس (كلور الزنك) معطياً بذلك الهيدرازين الموافق.

- يتحلقن، في المرحلة الثانية، الهيدرازين الناتج بوجود حمض الفوسفور أو حمض الكبريت معطياً الإندول الموافق (شكل 15).



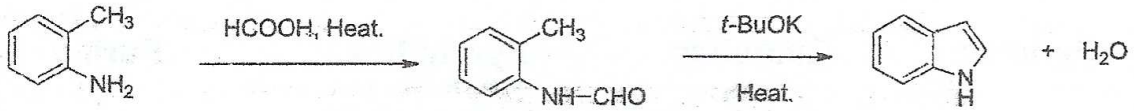
شكل 15: اصطناع فيشر

يمكن تطبيق اصطناع فيشر بطريقة أخرى على المركبات الحاوية في بنيتها على مجموعة أمين و مجموعة كيتون معاً حيث يتم التحلقن في وسط حمضي (شكل 16).



شكل 16

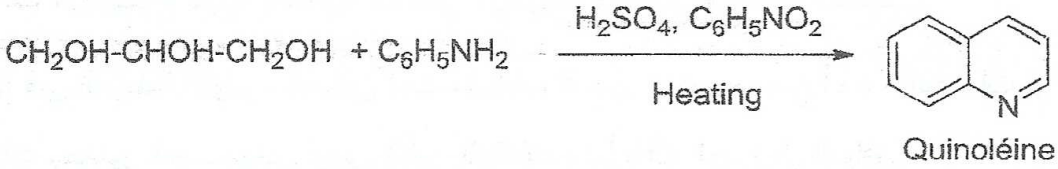
يستخدم اصطناع فيشر لاصطناع الاندولات إلا أنه لابد من التنويه إلى أن الطريقة الأفضل والأرخص ثمناً لتحضير نواة الاندول تتمثل في تفاعل نزع الماء من مركب *N*– فورميل أورتوتوليدين بوجود بوتيلات البوتاسيوم وبالتسخين (شكل 17).



شكل 17: الطريقة الصناعية لتحضير نواة الاندول

❖ اصطناع سكروب (Synthesis of Skraup):

يشمل هذا الاصطناع تفاعل الغليسيرول مع الأنيلين بالتسخين بوجود حمض الكبريت ومؤكسد لطيف (نترو البنزن أو خامس أوكسيد الزرنيخ) (شكل 18).



شكل 18: اصطناع سكروب

آلية التفاعل:

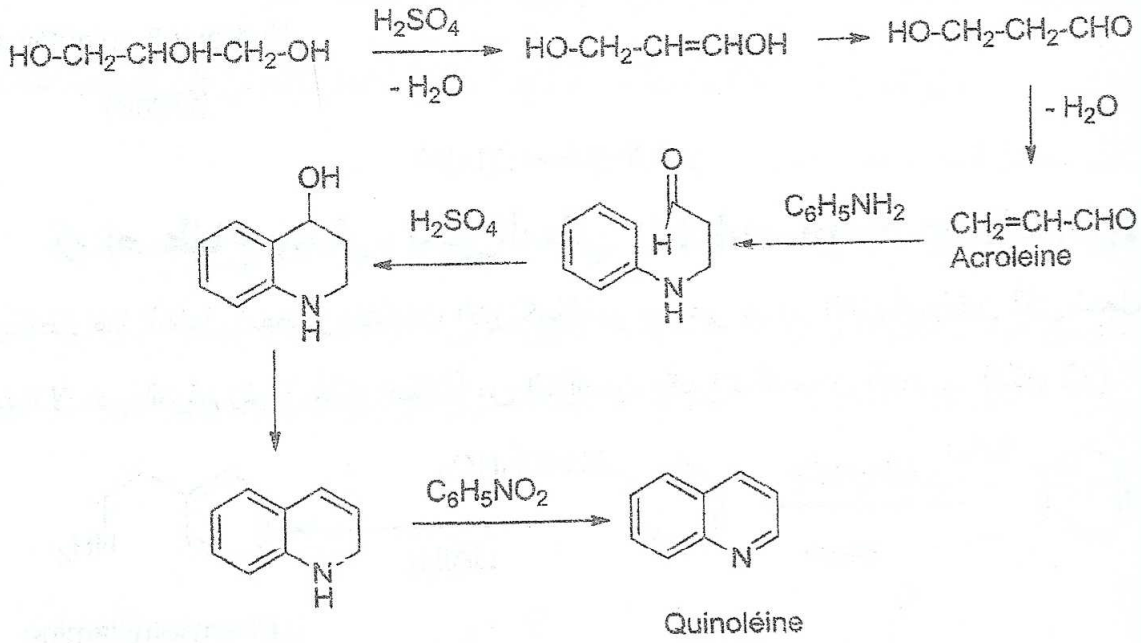
يستخدم اصطناع سكروب في تحضير نواة الكينولينين انطلاقاً من الغليسيرول والأنيلين وتتضمن آلية هذا التفاعل عدة مراحل نلخصها فيما يلي:

– يتبلمه الغليسيرول، في المرحلة الأولى، في الوسط الحمضي متحولاً إلى أكرولينين.

– يحدث، في المرحلة الثانية، هجوم محب للنواة يقوم به الزوج الالكتروني الحر لآزوت الأنيلين على مجموعة المتيلين في الأكروليئين.

– يتحلقن، المركب الناتج في المرحلة السابقة، في وسط حمضي متحولاً إلى ١، ٢– دي هيدروكينوليئين.

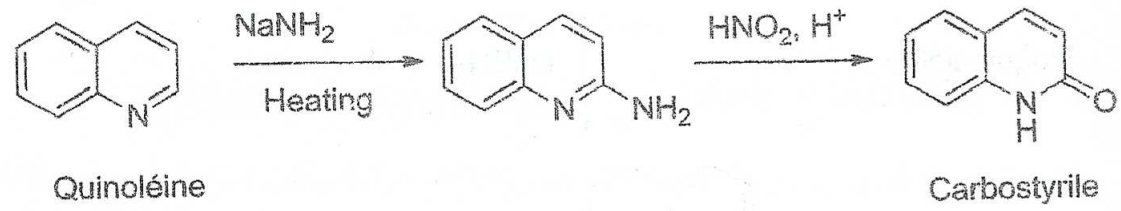
– يتأكسد، الناتج السابق، بوجود نتروالبنزن معطياً الكينوليئين في حين يتم إرجاع نتروالبنزن إلى أنيلين (شكل 19).



شكل 19: آلية اصطناع سكروب

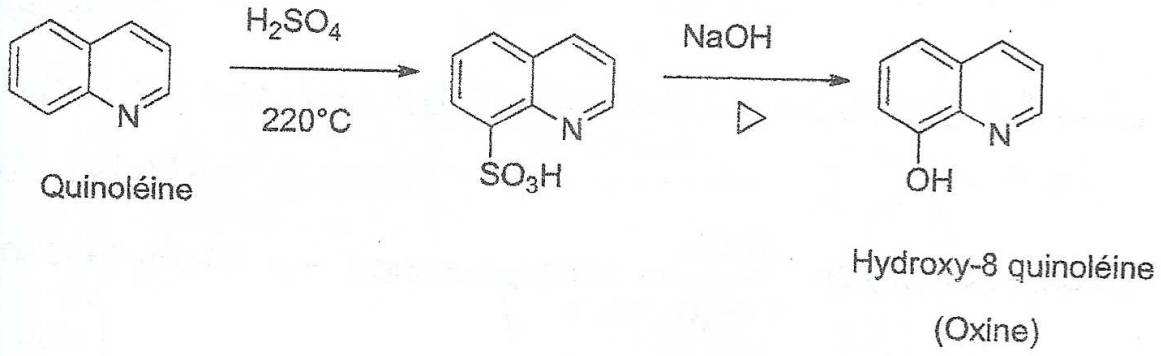
يمكن انطلاقاً من الكينوليئين تحضير عدة مركبات ذات أهمية نذكر منها:

مركب الكاربوستيريل الذي يتم تحضيره بمعالجة الكينوليئين بأميدور الصوديوم وبالتسخين فنحصل بذلك على ٢–أمينوالكينوليئين، الذي يعطي بدوره مركب الكاربوستيريل بتفاعل ديأزة في وسط حمضي (شكل 20).



شكل 20: اصطناع الكاربوستيريل

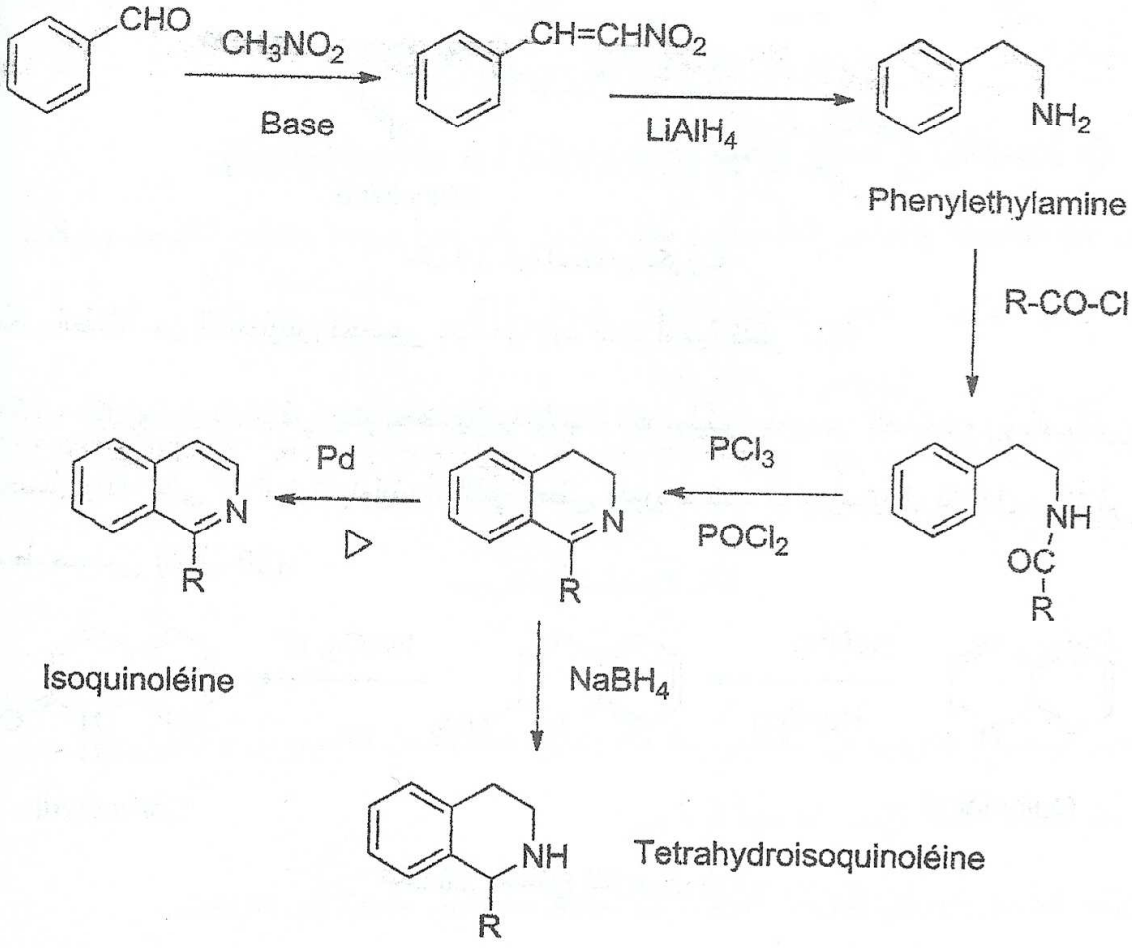
يمكن تحضير مشتقات ٨-هيدروكسي كينوليئين بسلفنة الكينوليئين بدرجة حرارة ٢٢٠° م فنحصل بذلك على الحمض السلفوني الموافق الذي يتحول بواسطة الصود والحرارة إلى مركب ٨-هيدروكسي كينوليئين (شكل 21).



شكل 21: اصطناع الأوكسين

❖ اصطناع بيشلر- نابيرالسكي (Bischler-Napieralski):

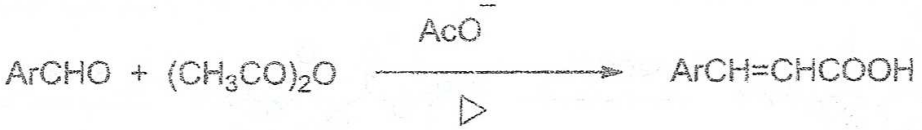
يستخدم هذا التفاعل لتحضير مشتقات الايزوكينوليئين ورباعي هيدرو الايزوكينوليئين التي تحمل متبادلاً على الموقع رقم ١ وذلك انطلاقاً من البنزألدهيد وكلورات الحمض العضوي (شكل 22).



شكل 22: اصطناع بيشلر نابيرالسكي

❖ تكاثف بيركن (Perkin Condensation):

هو تفاعل من النمط الألدولي بين بلاماء حمض الخل و ألدهيد عطري بحضور خلات الصوديوم كوسيط (شكل 23).



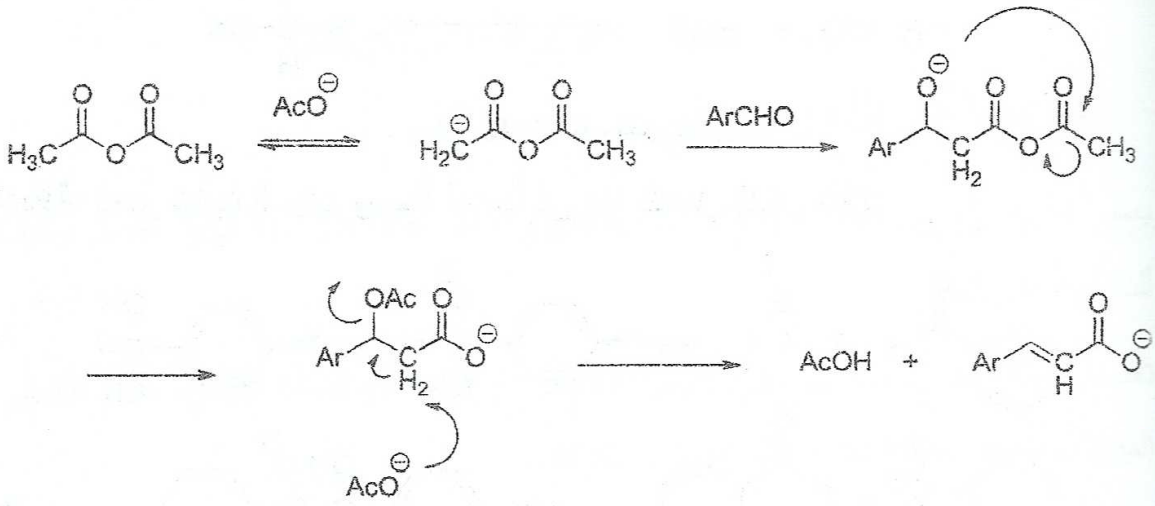
شكل 23: تكاثف بيركن

تفيد شاردة الاستات القلوية في تشكيل شاردة الانولات لبلاماء حمض الخل.

تقول عن التفاعل السابق أنه حالة خاصة من التفاعلات ذات النمط الألدولي لأن المركب الناتج عن التفاعل السابق ليس ألدول.

آلية التفاعل:

تتضمن آلية التفاعل الحصول، في المرحلة الأولى، على شاردة الإنولات بوجود شاردة الخلات والتي تتكاثف، في المرحلة الثانية، مع الألدهيد العطري ثم بإعادة ترتيب معينة نحصل على المركب المطلوب (شكل 24).



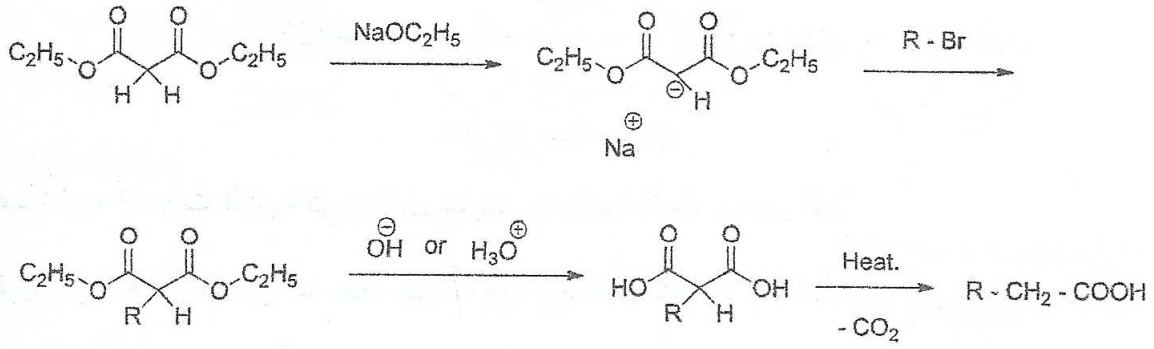
شكل 24: آلية تكاثف بيركن

❖ الاصطناع المالوني (Malonic Synthesis):

يملك الأستر المالوني واستر السيان استيك هيدروجينات حركية يمكن استبدالها بجذور الكيلية، مما يمكن من استخدامه في الكثير من التفاعلات.

يهدف الاصطناع المالوني إلى تحويل هالوجين الألكيل إلى ألكيل حمض الأستيك الموافق وبالتالي إطالة السلسلة (شكل 25).

$$R - Br \longrightarrow R - CH_2 - COOH$$



شكل 25: الاصطناع المالوني

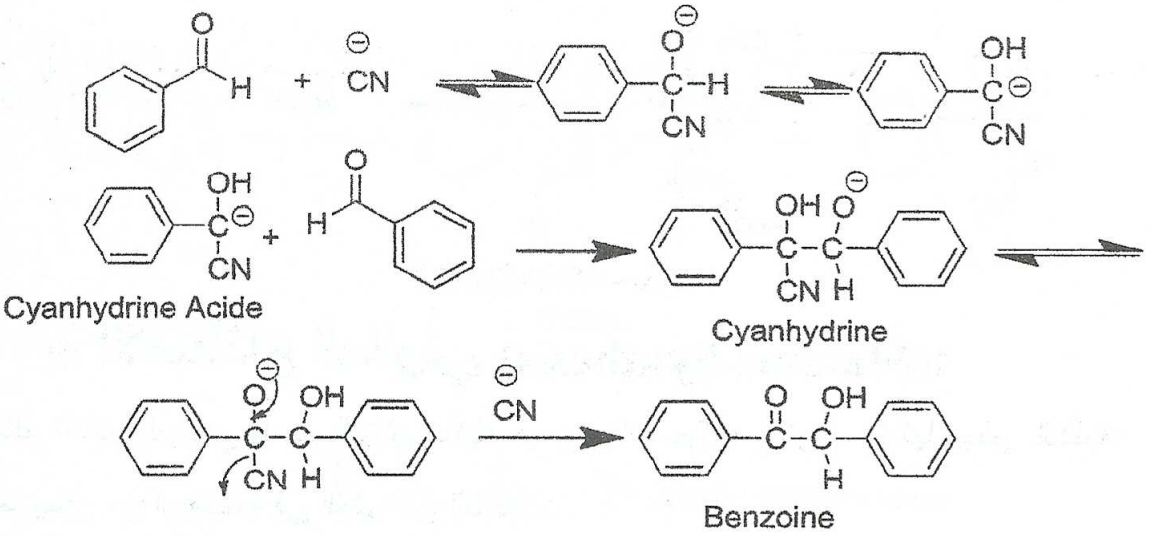
❖ التكاثف البنزوئيني (Benzoinic Condensation):

يقود انضمام حمض السيانهيدريك على المركبات الكاربونيلية ذات الاعاقة الفراغية القليلة إلى تكوين السيانهيدرينات (معادلة 46).

$$R - CO + HCN \xrightarrow{\ominus CN} R-\underset{H}{\overset{OH}{C}}-CN$$

معادلة 46: التكاثف البنزوئيني

ملاحظة: تعتبر شاردة السيانيد وسيطاً أساسياً في هذا التفاعل (شكل 26).



شكل 26: آلية التكاثف البنزوئيني

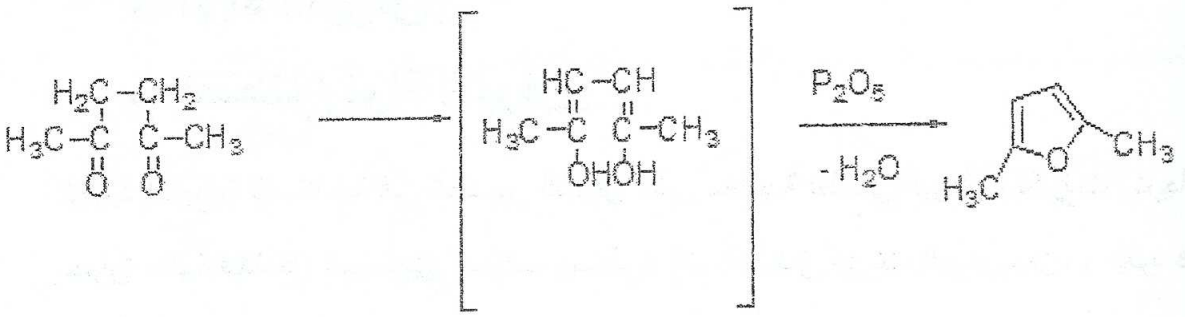
❖ نواة الفوران:

▪ اصطناع نواة الفوران:

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

ملاحظة: يمكن اعتبار هذا التفاعل كعملية نزع الماء من الشكل ثنائي الاينول لثنائيات الكيتون.

الفوران هو ناتج تحلقن مركبات تحوي مجموعتين كربونيليتين يفصل بينهما سلسلة كربونيلية مؤلفة من فحمين (معادلة 47).



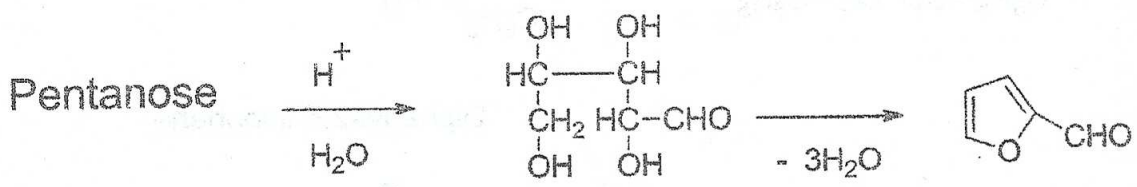
Hexanedione 2,5 enole — Diméthyl-2,5 furane

معادلة 47: تحضير نواة الفوران انطلاقاً من ثنائي الخلون

▪ 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 بحضور حمض الكبريت الممدد (معادلة 48).



un pentose — Furfural

معادلة 48: تحضير الفورفورال

يمكن تحضير الفوران انطلاقاً من الفوفورال و ذلك بتفاعل نزع الكاربونيل وسائطياً من مركب الفورفورال في الطور الغازي و بحضور أبخرة الماء.

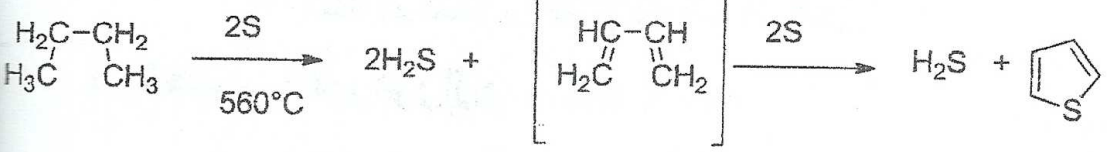
- **الخواص الكيميائية للفورفورال:**

الخواص الكيميائية للفورفورال مشابهة للخواص الكيميائية للبنزألدهيد وبالتالي فهو يعطي البنزوئين بوجود السيانيد (التكاثف البنزوئيني) كما يعطي تفاعل كانيزارو في وسط مائي بوجود أساس قوي معطياً الغول الفورفوريلي و ملح الحمض الموافق. كما يمكن إرجاعه للحصول على رباعي هيدرو الفوران *THF* .

❖ نواة التيوفن:

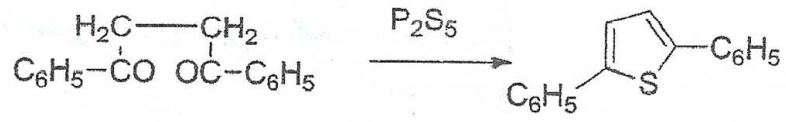
▪ اصطناع نواة التيوفن:

تعتمد الطريقة الصناعية في تحضير التيوفن على معالجة نظامي البوتان بالكبريت بدرجات حرارة عالية فيتشكل البوتاديين كمركب وسطي، إضافة لغاز كبريت الهيدروجين، و يقود في النهاية إلى التيوفن (معادلة 49).

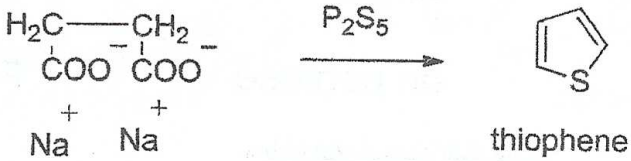


معادلة 49: تحضير نواة التيوفن

تعتبر الطريقة الصناعية رخيصة لكن الطريقة الأكثر شيوعاً لتحضير التيوفن تنطلق من تسخين مشتق ثنائي الكاربونيل-١,٤ مع خامس كبريت الفوسفور (معادلة 50).



Diphenyl-2,5 thiophene



thiophene

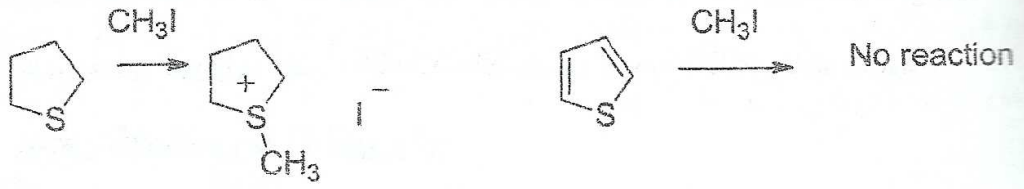
معادلة 50: تحضير نواة التيوفن

يحول المشتق ثنائي الكاربونيل إلى مشتق آخر على هيئة ثنائي الكاربوكسيلات، و الذي يرجع مجدداً أثناء التفاعل مع خامس كبريت الفوسفور، متحولاً إلى التيوفن. تم، بهذه الطريقة، تحضير التيوفن لأول مرة انطلاقاً من سوكسينات الصوديوم.

- **بعض خصائص التيوفن الكيميائية:**

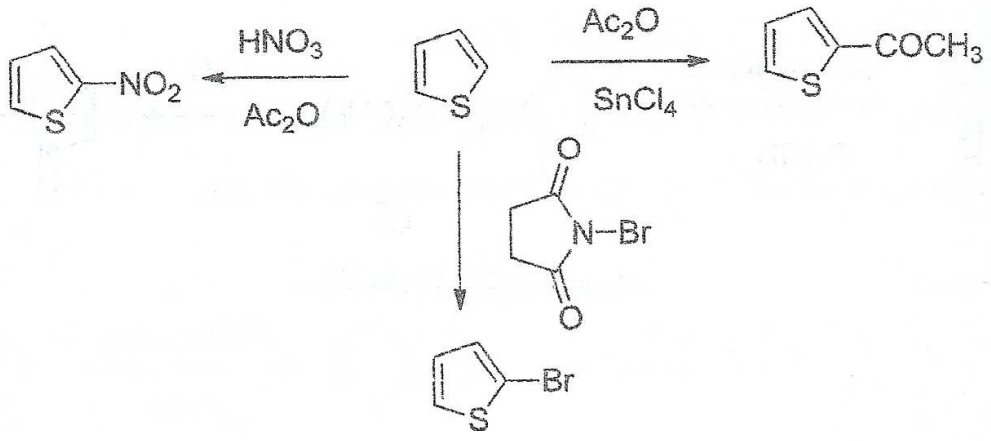
يعد التيوفن أكثر ثباتا تجاه الحموض من الفوران. يعطي، رغم ذلك، متماثرات مع الحموض القوية جدا كحمض الكبريت الكثيف وحمض HF السائل وكلور الألمنيوم.

يعتبر التيوفن محب ضعيف للنواة الأمر الذي يجعله لا يعطي تفاعل إمتال للكبريت خلال معالجته بيود الميتيل، على حين أن رباعي هيدرو التيوفن يعطي هذا التفاعل بسهولة ويسر وتستخدم هذه الخاصية للتمييز بين نواة التيوفن و نواة التتراهيدرو تيوفن (معادلة 51).



معادلة 51: تفاعل إمتال الكبريت

يعطي التيوفن تفاعلات الاستبدال المحبة للإلكترونات بسهولة أكبر من البنزن، وتعتبر القمم ألفا مفضلة لهذا النوع من التفاعلات. يتم التفاعل عادة ، في ظل شروط لطيفة بقصد تجنب تفاعلات تماثر التيوفن، وبهدف الحد من تفاعلات الاستبدال المتعددة للنواة وحصر ذلك في تفاعل استبدال وحيد (معادلة 52).

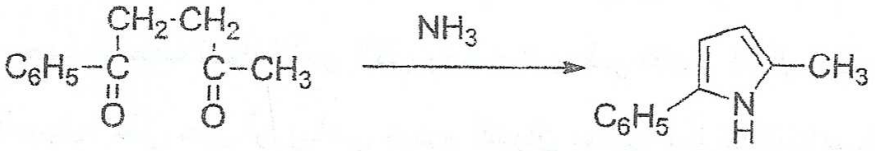


معادلة 52: تفاعلات الاستبدال المحبة للالكترونات على نواة التيوفن

❖ نواة البيرول:

▪ اصطناع نواة البيرول:

يحضر البيرول بطريقة صناعية بتسخين مزيج من الفوران و النشادر و أبخرة الماء بحضور وسيط من أوكسيد الألمنيوم (تفاعل يوربيف). أبسط طريقة لتحضير مشتقات البيرول المستبدلة هي تلك التي تعتمد على معالجة مشتق ثنائي الخلون-١,٤ بالنشادر (معادلة 53).

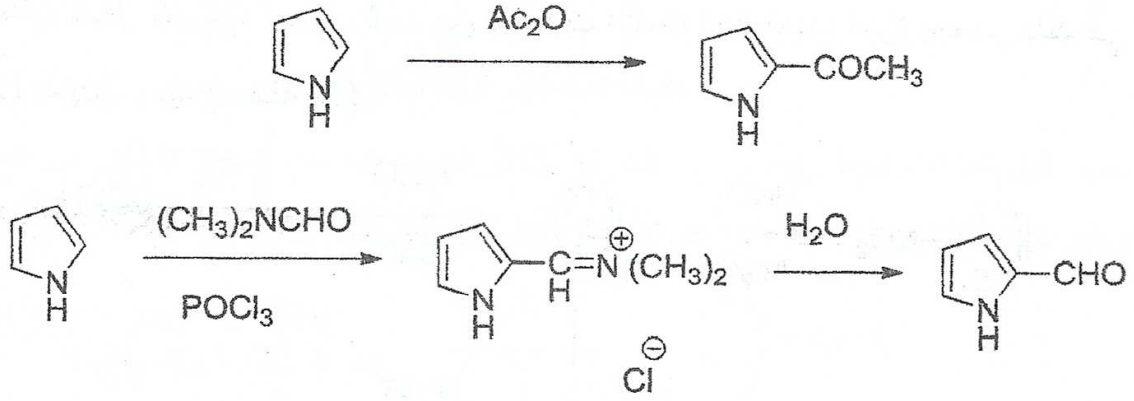


معادلة 53: تحضير نواة البيرول المستبدلة

يعتبر البيرول مركب مذبذب أي أنه يلعب دور أساس ضعيف أو حمض ضعيف و ذلك حسب وسط التفاعل. يعطي البيرول، أيضاً، تفاعلات الاستبدال المحبة للالكترونات بسهولة.

- بعض خصائص نواة البيرول:

تعطي نواة البيرول تفاعلات أسيلة فريدل كرافت باستعمال بلاماء حمض الخل و بدون وسيط كما يقوم بتفاعل إدخال مجموعة ألدهيدية على البيرول و التي تتم بصورة مفضلة على المواقع ألفا (معادلة 54).



معادلة 54: تفاعلات نواة البيرول

❖ نواة الإندول:

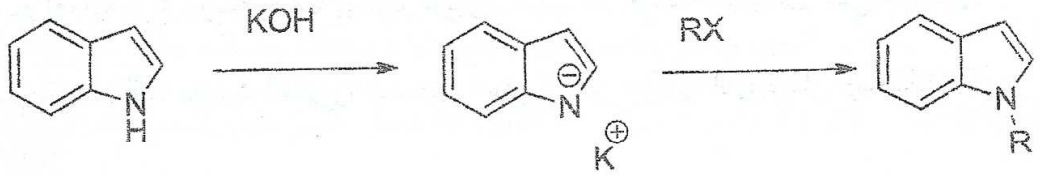
▪ اصطناع نواة الاندول:

تنتج نواة الإندول من انضمام نواة بنزنية على فحمين ألفا وبيتا للبيرول، وتتواجد نواة الاندول على هيئة بلورات عديمة اللون وذات رائحة لطيفة تشبه رائحة الأزهار مما يفسر استعمالها في صناعة العطور.

يتم تحضير نواة الإندول باستخدام اصطناع فيشر انطلاقاً من الفنيل هيدرازون وأحد الألدهيدات أو الخلونات مع حمض قوي بشروط مناسبة.

يمكن، أيضاً، تحضير الإندول بتفاعل نزع الماء من مركب N-فورميل أورتوتولودين بالشروط المناسبة.

نقوم، في حال أردنا إدخال زمرة وظيفية على ذرة الأزوت، بتشريد الإندول أولاً ، ويسمى هذا التفاعل تفاعل الاحلال (معادلة 55).

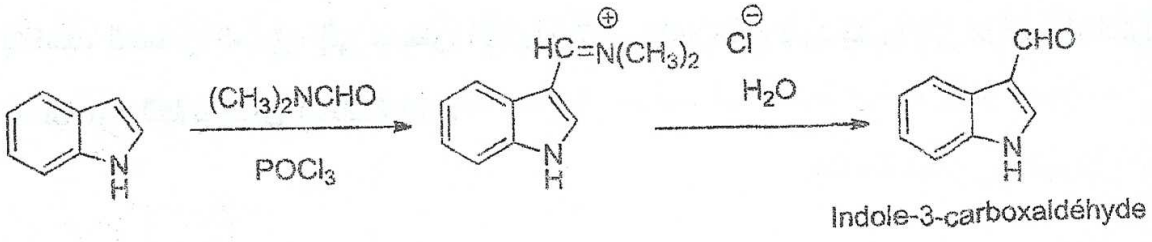


معادلة 55: تفاعل الاحلال

يمكن، بنفس الطريقة السابقة، إدخال وظيفة الأستيل وذلك باستخدام كلور الحمض بدلاً من كلور الألكيل.

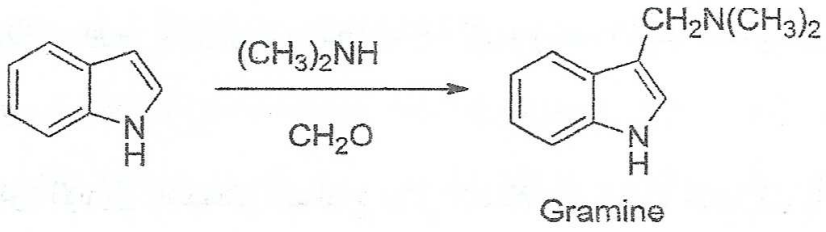
- الخصائص الكيميائية لنواة الإندول:

يعتبر الموقع بيتا موقعاً محباً للنواة مما يجعلنا قادرين على إدخال مجموعة الدهيدية في هذا الموقع ويسمى هذا التفاعل تفاعل Vilsmeier-Haack (معادلة 56).



معادلة 56: تفاعل Vilsmeier-Haack

يتفاعل الإندول مع ألدهيد النمل ودي ميتيل أمين في حمض الخل لإعطاء مركب ٣-(دي متيل أمينو – متيل) الإندول المعروف باسم الغرامين Gramine وهو أحد المكونات الطبيعية للشعير و يسمى هذا التفاعل بتفاعل مانيش (معادلة 57).



Gramine

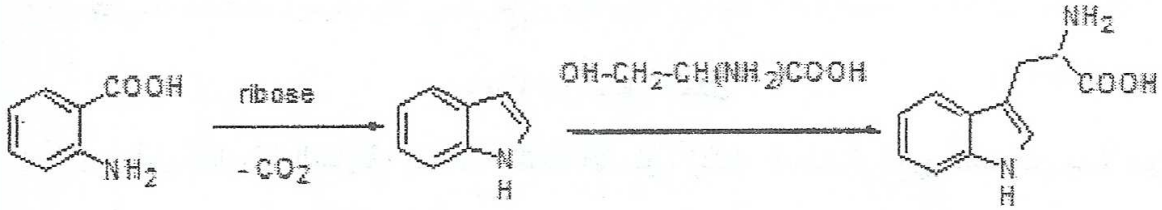
معادلة 57: تفاعل مانيش

- **بعض مشتقات الإندول:**

تم الكشف عن العديد من مشتقات الإندول الطبيعية والتي يلعب البعض منها دوراً كيميائياً-حيوياً هاماً، المركب الأبسط من بينها كان التريبتوفان Tryptophane.

يتم تصنيع التريبتوفان في الخلايا الحية انطلاقاً من مركب أورتو أمينو حمض البنزوئيك حيث يخضع لعملية نزع جزيئة CO_2 بوجود الريبوز حيث تتم حلقنته ونحصل على الإندول.

نحصل، بعد ذلك، بوجود السيرين (حمض أميني) على مركب التريبتوفان (معادلة 58).

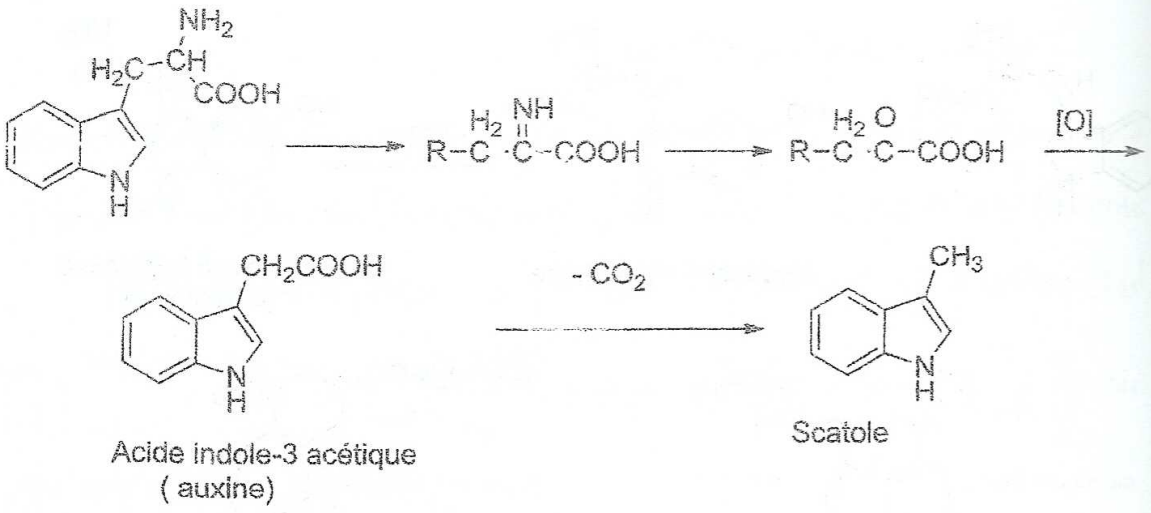


Tryptophane

معادلة 58: اصطناع التريبتوفان في الخلايا الحية

تستطيع العضويات الدقيقة أن تقوض السلسلة الجانبية للتريبتوفان حيث تقود عملية نزع الأمين التأكسدي إلى الحصول على حمض الإندول ٣-بيروفيك.

يتأكسد، الحمض السابق، إلى حمض الإندول ٣-أستيك، الذي يقود بدوره إلى مركب السكاتول بعملية نزع الكاربوكسيل (معادلة 59).



معادلة 59: استقلاب التريبتوفان

- **بعض مشتقات التريبتوفان:**

الأوكسين:

يتواجد حمض الإندول ٣-أستيك، المسمى أوكسين، في النباتات ويتصرف كهرمون نمو.

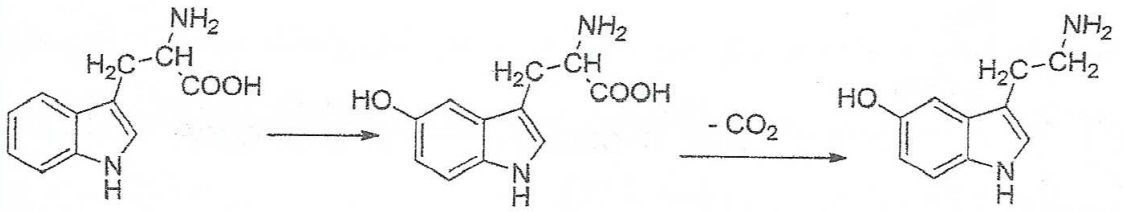
السيروتونين:

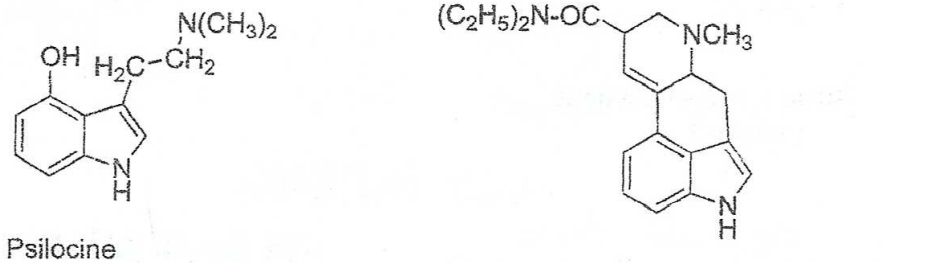
يمكن الحصول على السيروتونين بأكسدة حيوية للتريبتوفان حيث يضاف جذر هيدروكسيد على الموقع رقم ٥ ، متبوعة بعملية نزع كاربوكسيل فنحصل على هيدروكسي ٥- تريبتامين أو السيروتونين.

يلعب السيروتونين دوراً في عملية ضبط الضغط الشرياني كما يسرع الحركات الحوية المعوية ويحسن المزاج.

يوجد مشتقات أخرى للشكل منزوع الكاربوكسيل للتريبتوفان تتسبب بتأثيرات نفسية شديدة ومكثفة وتصنف ضمن مجموعة الأدوية المهلوسة منها البسيلوسين.

يدخل هيكل التريبتوفان في بنية عدد من المركبات مثل حمض الليزرجيك الموجود في فطر مهماز الشيلم بشكل دي ايتيل اميد حمض الليزرجيك والذي يعرف بشكل شائع ب LSD وهو المركب الأكثر فعالية كمادة مهلوسة ويدخل في تركيب بعض أدوية الشقيقة كالإندومتريل والإرغوتامين (معادلة 60).



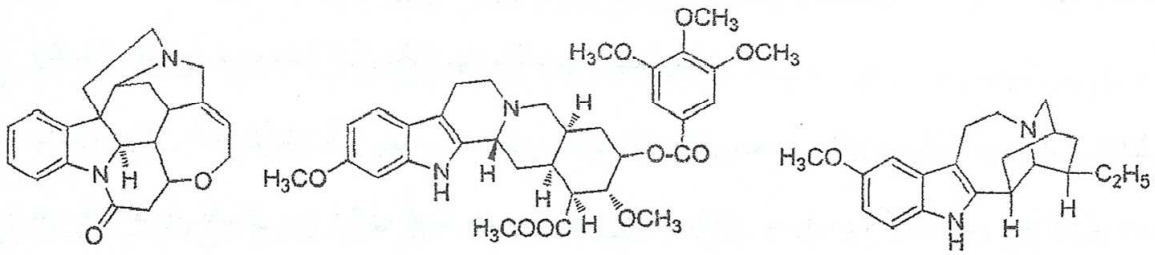


معادلة 60: صيغ بعض مشتقات التريبتوفان

تدخل نواة الإندول، أيضاً، في بنية العديد من القلوانيات Alkaloids. القلويد هو مركب عضوي (عبارة عن جزيئة كبيرة) يتمتع بخواص قلوية وإن كانت ضعيفة.

تؤلف القلوانيات مجموعة واسعة جداً أساسها معقدات من الحلقات اللامتجانسة، وهي شائعة الانتشار في المملكة النباتية.

أمكن، من بين آلاف القلوانيات المعزولة من النباتات، تحديد حوالي ٥٠٠ مركب يمكن تسميتها بالقلوانيات الاندولية ويمكن القول أنها تشتق اعتباراً من التريبتوفان، مروراً عبر التريبتامين، من أهمها الستريكنين (سم عصبي شديد)، الريزربين (مهدئ عصبي)، والايبوغامين (محرض ومحفز) (شكل 27).



شكل 27: صيغ بعض القلوانيات الحاوية نواة الاندول

- مشتقات هيدروكسي الإندول:

لا يعتبر مركب هيدروكسي ٢- إندول ثابتاً بشكله الإنولي بل إن مماكبه اللاكتامي الأوكسندول Oxindole هو الأكثر ثباتاً، والذي يمكن تحضيره اعتباراً من نزع الماء من مركب أورتوأمينوفينيل أستيك، الذي يحضر بدوره من إرجاع أورتونتروفينيل أستيك (معادلة 61).

o-Nitrophenyl acetique o-Aminophenyl acetique Oxindole 2-Hydroxy indole

معادلة 61: تحضير مركب ٢-هيدروكسي الاندول

ملاحظة: تعتبر مشتقات الهيدروكسي إندول مهمة جداً في الصناعة و الكيمياء الحيوية.

يتميز مركب هيدروكسي-٣ إندول المدعو بالأندوكسيل Indoxyle بخواص الشكل الإينولي والكيتوني معاً وهناك عدة طرق لتحضيره نذكر منها تفاعل الأنيلين مع حمض أحادي كلور الأستيك، و الذي يعطي مركب N-فينيل غليسين.

يتأكسد الإندوكسيل الناتج بسهولة بالهواء، في أوساط قلوية، معطياً ملوناً غير منحل معروفاً بلونه الأزرق الغامق، ويسمى الأنديغو Indigo.

يستخدم هذا المركب في صباغة الأقمشة ولذلك لا بد من إرجاعه أولاً بواسطة ثاني كبريتيت الصوديوم فيتشكل ملح منحل وعديم اللون يدعى Leucoindigo.

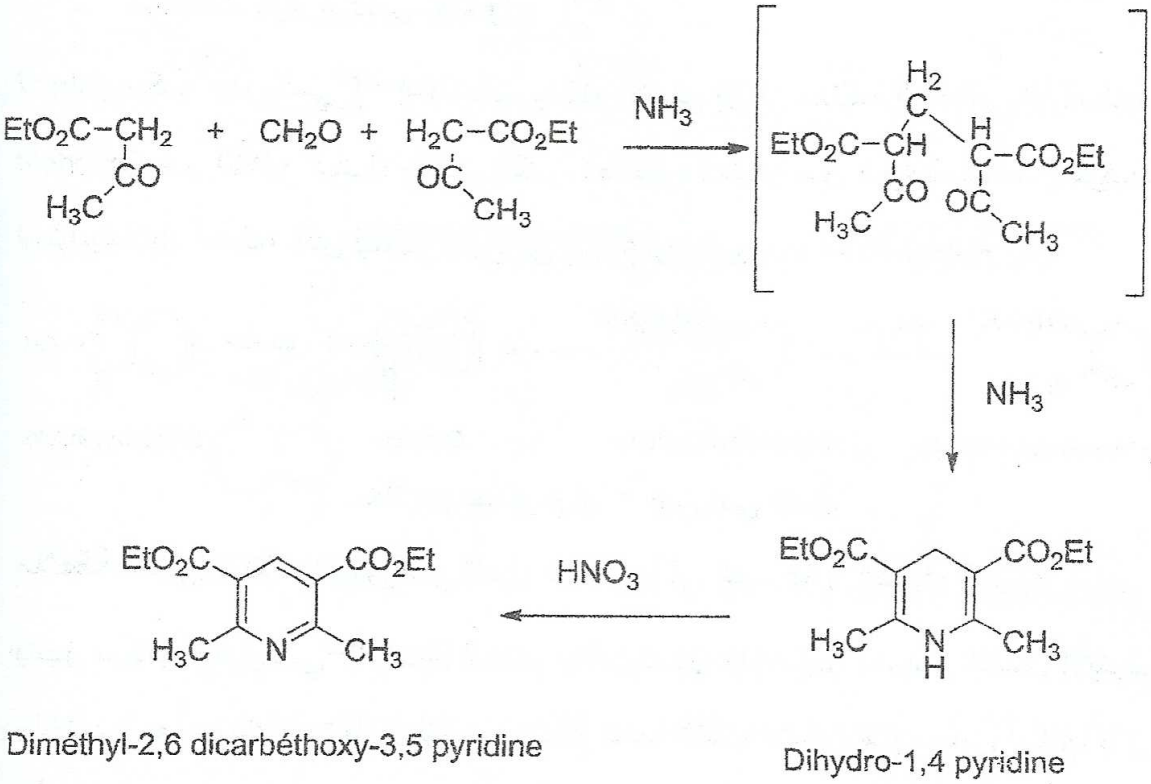
يغمر القماش أولاً بالمحلول المائي لهذا الملح ثم يعرض للهواء فيتأكسد الملح من جديد معطياً ملون الأنديغو الذي يترسب ضمن الألياف.

❖ نواةالبيريدين:

▪ تحضير مشتقات البيريدين:

- اصطناع هانتز (Pyridinc Synthesis of Hantzsch):

ينطلق هذا الاصطناع من تسخين مجموعة من المركبات الأليفاتية مع بعضها البعض بوجود أبخرة النشادر مما يؤدي إلى ربطها ببعضها البعض للحصول على مركب وسيطي يتحلقن معطياً مركب دي هيدرو ١، ٤- البيريدين الذي يعطي نواة البيريدين بمعالجته بحمض الأزوت (معادلة 62).



Diméthyl-2,6 dicarbéthoxy-3,5 pyridine

Dihydro-1,4 pyridine

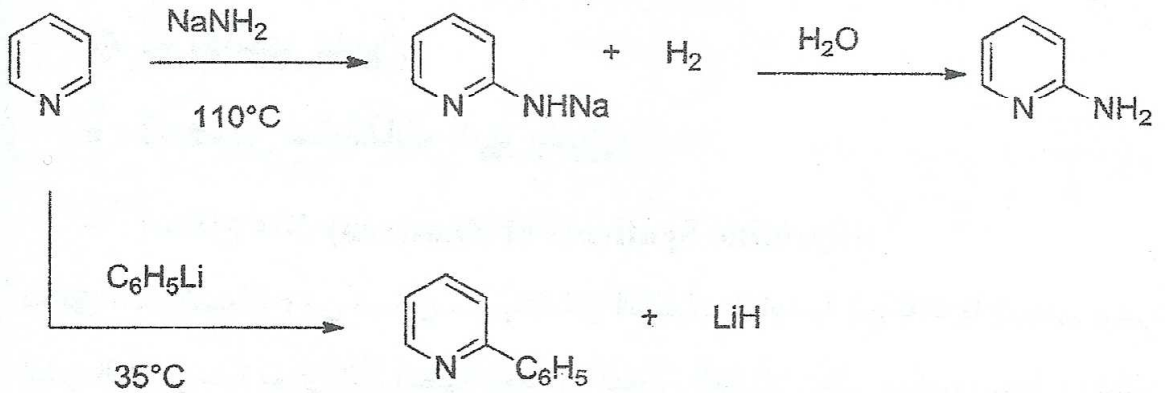
معادلة 62: اصطناع هانتز

- التفاعلات التي يتميز فيها البيريدين عن البيرول والبنزن:

يعطي البيريدين، بعكس البيرول والبنزن، بعض التفاعلات غير الاعتيادية مع الكواشف المحبة للنواة.

يعتبر تفاعل تشيتشي بابين Tchitchibabine من أمثلة هذا النمط من التفاعلات حيث يتم فيه إدخال مجموعات أمينية على نواة البيريدين باستعمال أميدور الصوديوم وبالتسخين.

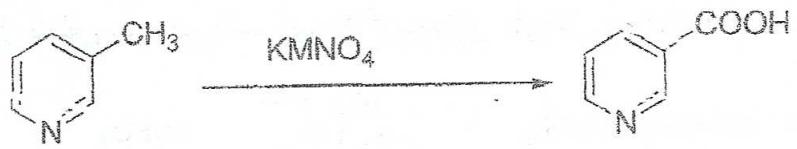
يمكن، في حال إدخال جذر أريل، استخدام فينيل الليثيوم (معادلة 63).



معادلة 63: تفاعل تشيتشي بابين

ملاحظة: تتم هذه التفاعلات على الموقع ٢ على نواة البيريدين.

يمكن استحصال الحموض البيريدينية الكاربوكسيلية بأكسدة السلاسل الأليفاتية للألكيل بيريدين الموافق (معادلة 64).

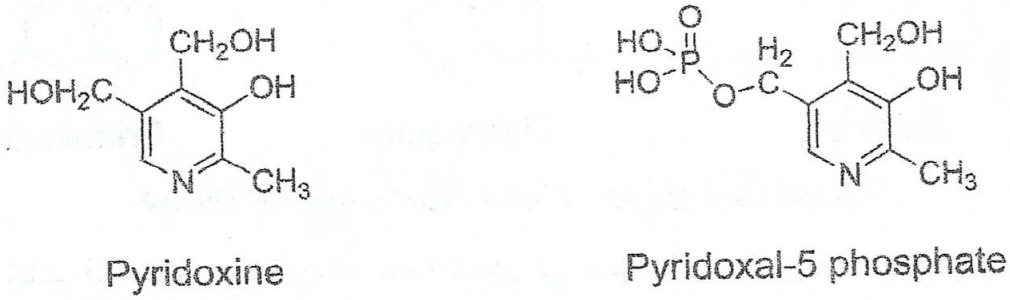


معادلة 64: تحضير حمض النيكوتينيك

- **مشتقات البيريدين الطبيعية:**

تلعب بعض الأملاح الرابعية المعقدة للنيكوتيناميد المسماة NAD (نيكوتينأميد أدنين دي نيكليوتيد) و NADP، دوراً أساسياً في انجاز مختلف تفاعلات الأكسدة والارجاع في العضوية الحية. تضم هذه التفاعلات: التفاعل الذي يسمح بالتنفس الخلوي، تفاعلات الاصطناع الحيوي للحموض الدسمة، تفاعلات الاصطناع الضوئي وتفاعلات عملية الرؤية.

يعد البيروديكسين (الفيتامين B_6) مشتقاً بيريدينياً يحمل جذر هيدروكسي على الموقع ٣، ويلعب الشكل المؤكسد لإيستره الفوسفوري (pyridoxal-5-phosphate) دوراً هاماً في العديد من التحولات الكيميائية الحيوية للحموض الأمينية، كتفاعلات نزع الكاربوكسيل وتفاعلات نزع الأمين المؤكسدة (شكل 28).



شكل 28: صيغة فيتامين B_6

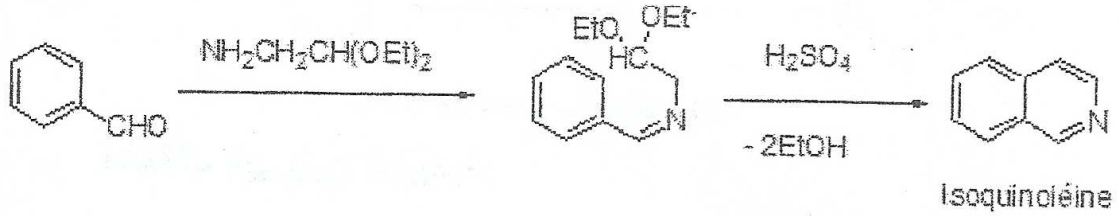
❖ نواة الكينولئين والايزوكينولئين:

▪ تحضير مشتقات الكينولئين والايزوكينولئين:

الكينولئين والايزوكينولئين هما قرينان للنفتالين، وينتجان نظريا من التحام نواة بنزينية مع نواة بيريدين ويتواجد هذان المركبان في قطران الفحم الحجري.

يستخدم الكينولئين كمذيب قلوي ذو نقطة غليان مرتفعة وكمادة مثبتة للحموض المعدنية .

يتم تحضير الكينولئين بسهولة باستخدام اصطناع سكروب انطلاقا من الأنيلين والغليسيرول، كما يتم تحضير الايزوكينولئين باستخدام اصطناع بيشلر–نابيرالسكي و يحضر أيضاً اعتباراً من البنزالدهيد بتفاعل تحلقن معروف باسم اصطناع بوميرانز وفريتش (معادلة 65).



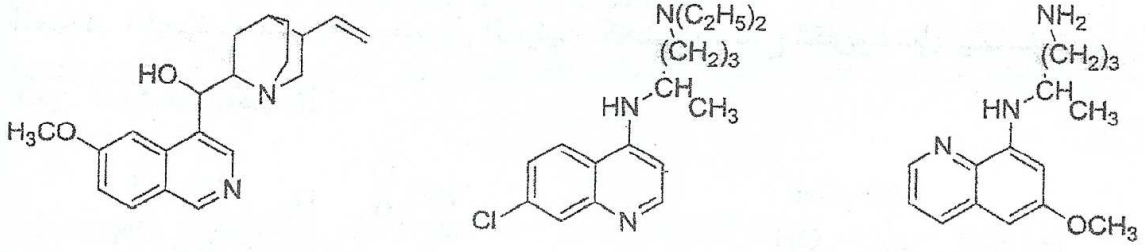
Isoquinoléine

معادلة 65: اصطناع بوميرانز وفريتش

يتم، في الاصطناع السابق، تحول البنزالدهيد إلى أساس شيف الموافق له بمعالجته بالأمينو أسيتال، يتحلقن هذا الأساس بواسطة حمض الكبريت معطيا الإيزوكينولئين.

- مشتقات الكينولئين والايزوكينولئين الطبيعية:

مشتقات الكينولئين والايزوكينولئين الطبيعية قليلة من أهمها الكينين وهو قلويد موجود في قشور نبات الكينا، وهو أقدم الأدوية التي استعملت لمعالجة الملاريا (شكل 29).

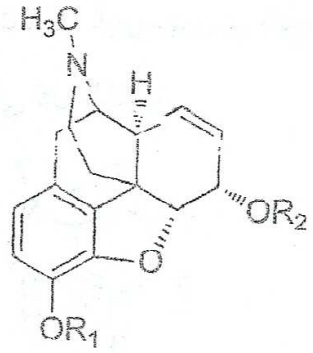


Quinine Chloroquine Primaquine

شكل 29: أهم القلويدات الطبيعية الحاوية نواة كينولينين أو ايزوكينولينين

يحوي نبات الخشخاش عدة قلويدات هامة تحوي في صيغتها نواة الايزوكينولئين ونواة الفوران، من أهمها:

- المورفين وهو قلويد ناركوتيني يسبب الادمان.
- الاستر ثنائي الاستيك للمورفين، المعروف باسم الهيروئين Heroine، وهو أكثر تسبباً للادمان من المورفين بحد ذاته.
- الايتر أحادي الايتيل للمورفين يدعى الكودئين Codeine، وهو أقل تسبباً للادمان من المورفين ويستخدم بشكل شائع كمسكن للألم ومسكن للسعال.



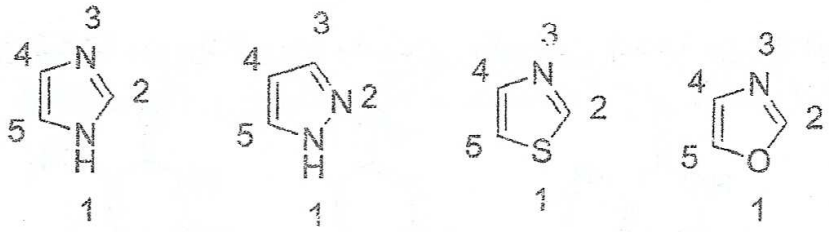
$R_1 = R_2 = H$ Morphine

$R_1 = R_2 = COCH_3$ Heroine

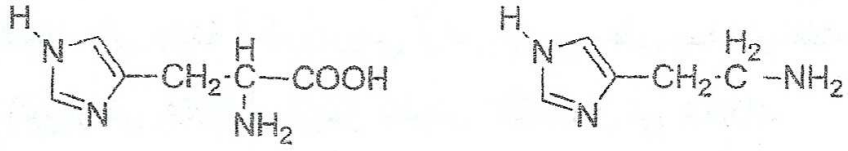
$R_1 + CH_3, R_2 = H$ Codeine

❖ نواة الإيميدازول:

نواة الايميدازول شبيهة بنواة البيرول ولكنها أكثر ثباتاً منها تجاه تفاعلات الأكسدة والإرجاع وتأثير الحموض، كما أن الايميدازول أكثر قلوية من البيرول والبيريدين.



يعد الهيستيدين Histidine المشتق الايميدازولي الأكثر شهرة، وهو حمض أميني طبيعي. تلعب النوى الايميدازولية في الهيستيدين دوراً حيوياً هاماً يتدخل في التفاعلات التي تتم في مستوى المواقع الفعالة لبعض الانزيمات.

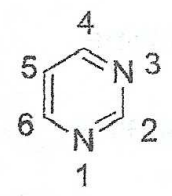


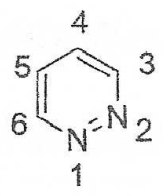
يدعى ناتج نزع الكاربوكسيل حيوياً من الهيستيدين باسم الهيستامين Histamine، الذي يبدي تأثيرات فارماكولوجية هامة من بينها توسع الأوعية الدموية.

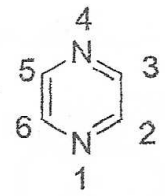
❖ نواة البيريميدين والبورين:

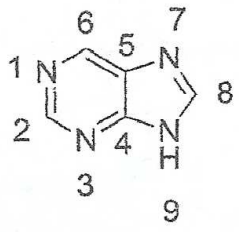
البيريميدين Pyrimidine نواة تملك ستة عناصر بينها ذرتي آزوت، والبورين نواة تملك حلقتين الأولى خماسية تحوي ذرتي آزوت (ايميدازول) و الثانية سداسية تحوي ذرتي آزوت (بيريميدين).

تملك مشتقات البيريميدين و البورين أهمية حيوية كبيرة جداً فهما المكونان الأساسيان للحموض النووية في كل الخلايا.

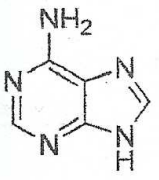

Pyrimidine

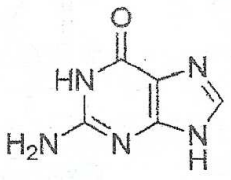

Pyridazine

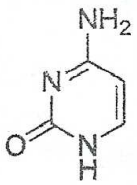

Pyrazine

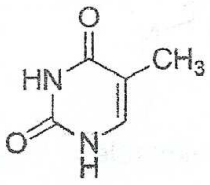

Purine

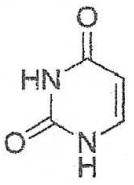
الأسس الرئيسية المكونة لبنية DNA هي الأدنين والغوانين (مشتقة من نواة البورين) والسيتوزين والتيمين (مشتقة من نواة البيريميدين)، في حين أن الأسس الرئيسية المكونة لبنية RNA هي الأدنين والغوانين (مشتقة من نواة البورين) والسيتوزين واليوراسيل (مشتقة من نواة البيريميدين).


Adénine


Guanine


Cytosine

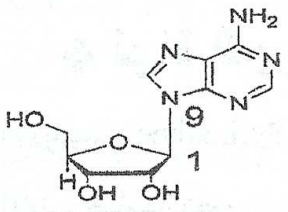

Thymine

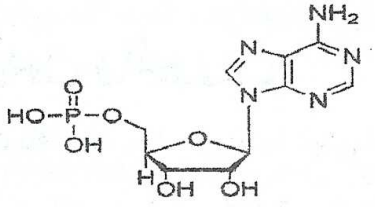

Uracile

تعطي الحلمهة المعتدلة لحمض نووي ما مزيجاً من الحموض المعروفة باسم النيكليوتيدات Nucleotides.

يحتوي كل نيكليوتيد على جزيئة أساس بوريني أو بيريميديني وعلى وحدة فوسفات، وعلى وحدة سكر خماسي (الريبوز في RNA أو الريبوز منقوص الأوكسجين في DNA).

يمكن فصل وحدة الفوسفات عن النيكليوتيد بشكل نوعي باتباع الحلمهة في شروط محددة بدقة، وبذلك ينقلب النيكليوتيد إلى نيكليوزيد (النيكليوزيد هو اتحاد سكر خماسي مع أساس بوريني أو بيريميديني).


Nucleoside


Nucleotide