

الرقم التسلسلي.....
THE.CH/07/135

جامعة قاصدي مرباح ورقلة
كلية العلوم والعلوم الهندسية
قسم هندسة الطرائق



مذكرة

مقدمة لنيل شهادة الماجستير

تخصص : تحضير عضوي و فيتوكيمياء

اختصاص: كيمياء

من إعداد الطالب : نجيمي محمد السعيد

العنوان

الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام
العامل المرجع PMHS والمحفز TBAF وخميرة الخباز

نوقشت الرسالة بتاريخ 2008/04/07

اللجنة المناقشة مكونة من السادة :

- | | | |
|-------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| رئيس اللجنة | أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة | ◆ الأستاذ دندوقي حسين |
| ممتحنا | أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة | ◆ الأستاذ سقني لعجال |
| ممتحنا | أستاذ محاضر بجامعة قاصدي مرباح ورقلة | ◆ الأستاذ غراف نور الدين |
| موطرا | أستاذ تعليم عالي بجامعة قاصدي مرباح ورقلة | ◆ الأستاذ صخري لخضر |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي

رَبِّي أَوْزَعْنِي لَهُ أَتَسْكُرُ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى

وَالِدِي وَإِلَى مُحَمَّدٍ صَاحِبِ قُرْضَاهُ وَأَعْلَمُ بِكَ فِي ذُرِّيَّتِي

إِنِّي قَبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ ﴿﴾

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَإِنْ جَارَ هَذِهِ الرَّسَالَةَ

الإهداء

اهدي هذا العمل المتواضع إلى كل طالب علم يكد و يجتهد على طريق العلم المضني ويرجو من وراء علمه رضا الله وفائدة البشرية.

- والى كل أستاذ لم يذخر جهدا لمساعدة هذا الطالب بالنصح والإرشاد و الأخذ بيده
- والى من أوصى الله بهما إحسانا ومن كان لهما الفضل بعد الله في تربيته ورعايته والداي العزيزين أطال الله في عمرهما.
- والى رفيقة دربي زوجتي .وبناتي سارة و وصال مصدر سعادتني.
- والى زملائي في طريق العلم الشاق .
- والى أساتذة جامعة قاصدي مرباح ورقلة وأخص بالذكر أساتذة الكيمياء.

شكرات

إن الشكر الأول والأخير لله سبحانه وتعالى الذي أعانني وانعم علي بإتمام هذا العمل. وأتقدم بجزيل الشكر وكبير الامتنان للأستاذ الفاضل صخري لخضر الذي لم يدخر جهداً في نصحي و إرشادي ومساعدتي في إتمام هذا العمل. كما أتفضل بالشكر إلى الأستاذ المحترم دندوقي حسين على مساعدته ومساندته لنا من ناحية وقبوله رئاسة لجنة المناقشة من ناحية أخرى. وأوجه شكري الخالص والجزيل إلى الأستاذ الدكتور سقني لعجال والدكتور غراف نور الدين والدكتور وهراني محمد رضا والأستاذ العائز التهامي على الجهود الكبيرة والنصائح القيمة التي قدموها لنا خلال فترة دراستنا النظرية والعملية. كما لا أنسى أن أتقدم بالشكر الكبير إلى الأخ بن فرج الله السعيد والأخت رحيم أم الخير والأخ بوحجة مراد على مساعدتهم ومؤازرتهم لي خلال إنجاز هذا العمل. و أتوجه بالشكر إلى كل زملائي بدفعة 2006/2005 ماجستير تخصص تحضير عضوي وفيتو كيمياء. وفقهم الله وسدد خطاهم. و أخيراً أتقدم بجزيل الشكر إلى كل من ساعدني في إنجاز هذا العمل من قريب أو من بعيد ولو بدعوة بظهر الغيب.

قائمة الرموز

Ar	Aryl group
CSA	Canphorsulfonic acid
de	Diastereoisomeric excess
DMF	N,N- DiMethyl Formamide
DMSO	DiMethyl Sulfoxide
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
DOPA	Dihydroxy phenyl Alanine
ee	Enantiomeric excess
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gaz Chromatography
HMPA	Hexa Methyl phosphor Amide
HPLC	High Performance Liquid chromatography
iPr	Isopropyl group
L-HPA	L- homophenyl alaine
Me	Methyl group
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
oTf	Triflate (OSO_2CF_3) ₂
ph	Phenyl group
PMHS	Poly Methyl Hydro Siloxane
RAS	(R) – Albuterol sulfate
RNA	Ribonucleic Acid
SFC	supercritical Fluid chromatography
SMB	Simulated moving bed chromatographic
TBAF	tetrabutylammoniumfluoride
THF	Tetra Hydro Furan
TpL	Tyrosine phenol-Lyase
UV	Ultraviolet

المقدمة

خلال القرن العشرين التصنيع العضوي وصل إلى مستوى من التطور لم يكن بالإمكان تصوره قبل مائة عام. حيث إن العديد من المنتجات الصيدلانية المستعملة حاليا هي نتاج البحث الكيميائي خلال قرن ونصف. وان تطبيق التصنيع العضوي الحديث لم يكن مقتصرًا على الصناعات الصيدلانية بل تعداه إلى مجالات عدة مهمة في حياتنا اليومية مثل صناعة البولوميرات ، صناعة النسيج ، والمبيدات الحشرية، والصناعات الفلاحية ، ، ، ----الخ.

والتطور الكبير جدا في العقود الأخيرة بين أن أغلب المواد الصيدلانية تم تحضيرها بواسطة التصنيع العضوي ، على سبيل المثال صناعة مضادات للالتهاب وكذلك المبيدات المستخدمة في مكافحة الحشرات والأعشاب الضارة مثل (Triazoles- Pyrethroids - Acylanilides) [2-1] علما بان التصنيع العضوي يتطلب معرفة دقيقة وواسعة، حيث أن الطرق الكيميائية المستخدمة في هذا المجال تطورت ببطئي من الفضول الأكاديمي المجرد إلى تقنيات الإنتاج النطبيقي المقبول جدا. والمجالات والاختصاصات الكيميائية مازالت تتجه وتتطور بدرجة اكبر اتجاه التعقيد ، وحقل التصنيع الكيميائي العضوي بقي حقلًا أساسيا للبحث الأكاديمي .

و خلال الفترة الثانية من القرن العشرين تكونت درجة عالية من الفهم حول الموضوع . حيث أصبحت هناك طرق تحليلية مهمة مثل (طيف NMR وطيف الكتلة؛ وطيف UV..... الخ) التي تعتبر طرق حساسة جدا تدعم البحث العلمي الأكاديمي بالمعلومات الميكليية والميكانيكية . واصبح اليوم البحث العلمي أكثر تطورا وتنوعا من أي وقت مضى حيث أن العلوم الحديثة مثل علم الأحياء وعلم المادة ساهمت في تطوير هذا الحقل بمفاهيم جديدة ودقيقة إذ استخدمت على سبيل المثال الإنزيمات والبكتيريا في إرجاع العديد من المركبات العضوية وخاصة الكيتونات [3- 5]. ودخل التصنيع العضوي إلى عصر جديد فأصبح بالإمكان تصنيع مركبات معقدة التركيب ونقية لدرجة كبيرة مثل المضادات الحيوية والعقاقير المخدرة التي تم تصنيعها بطرق نصف تحويلية (Vitamine A - Cortison - Toxol - Morphine -Pénicilline G) [6] .

وفي الحقيقة فان العديد من العقاقير و المركبات الحيوية توجد في الطبيعة على شكل ايزوميرات ضوئية (متخايلات) (Enantiomers) .وعادة أحد هذه الأيزوميرات يكون فعالا حيويا والأخر لا يكون فعالا(عدم الفائدة) أو قد يتسبب في بعض النتائج المرعبة غير المرغوب فيها. كما حدث بالنسبة للعقار (Thalidomide) في الستينات . حيث وصف للعديد من النساء الحوامل فتسبب في تشوهات خلقية للأجنة حيث دلت الأبحاث على أن الاینانتیومر (S) له هو المسؤول عن ذلك .وسحب العقار من الأسواق[6]. وفي عام1987 أصدرت هيئة الأدوية والصناعات الغذائية الأمريكية(FDA) تعليمات تؤكد على ضرورة أن يكون المنتج الصيدلاني إينانتیومر منفردا ونقيا بشكل مميز [7] .

و إهتم الصيادلة و الكيميائيون بهذا الموضوع ، وأصبح تحليل الجزئيات والحصول عليها بشكل متخايل نقى ضوئيا ضروري وبالغ الأهمية في البحث الأساسي بسبب ارتباط الفاعلية البيولوجية للجزئيات العضوية بالبنية الفراغية (كيمياء فراغية الجزئيات). وتزايد الطلب على المواد النقية ضوئيا في المجال الطبي والفيلاحي ومواد التجميل ،حيث بلغت مبيعات الأدوية الكيرالية عام 2003م مثلا 146بليون دولارا أمريكيا [8] . و من هنا نفهم أهمية فصل الأنانتیومرات(المتخايلات) الضوئية من المزيج الراسمي أوتحضيرها عن طريق التصنيع العضوي اللاتناظري أو الانتقائي بطرق مختلفة. وبالتالي فان تطوير طرق التصنيع العضوي وفهمها جيدا أكثر ضرورة و أهمية اليوم من أي وقت مضى، وهذا ما نصبو ونتطلع إليه في بحثنا هذا حيث قمنا بإرجاع لاتناظري لكتونات بروكيرالية (prochiral ketones) تعطي كحولات نقية ضوئيا و التي جلبت الكثير من الانتباه بحيث توجد في بعض المركبات الطبيعية الفعالة حيويا و مواد مثل البلورات السائلة كما تعتبر مركبات وسطية في تصنيع العديد من الوظائف المختلفة مثل الهاليدات ،الأمينات،الأسترات ،الإثيرات ،الثيولات و ذات أهمية كبيرة جدا في الصناعات الصيدلية وغيرها [9-11]. كما تستخدم ككاشف كيرالي في تحديد نقاوة الأنانتیومر وفصل الأحماض من المزيج الراسمي[12] ،وفي الفتح اللاتناظري لحلقات الأهميدريد والأبيوكسيد [13-15].واستخدمنا مركباتtetra butyl ammonium fluoride(TBAF) والعامل المرجع (PMHS) polymethylhydrosiloxane غير المضرة بالبيئة وخميرة الخباز كعامل مساعد .

بحيث تضمن عملنا هذا في بحثنا ثلاثة فصول

الفصل الأول وهو فصل نظري ويتضمن مفاهيم أساسية في الكيمياء الفراغية والفاعلية البيولوجية والحيوية للمركبات النقية ضوئيا وكذلك الطرق المختلفة المستخدمة في تحضير هذه الأخيرة أما الفصل الثاني فتناولنا فيه مفهوم الإرجاع بشكل عام والإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية بشكل خاص. والفصل الثالث يتكون من جزئين الجزء الأول تناولنا فيه ضبط الشروط المثلى للتجربة والجزء الثاني قمنا فيه بتطبيق هذه الشروط وتحليل النتائج المتوصل إليها ولأطراف و طريقة العمل والأجهزة المستخدمة .

واختتمنا عملنا هذا بملخص عامة وشاملة مع ملحق والمراجع

الفصل الأول

مفاهيم في الكيمياء الفراغية وطرق تحضير وتحليل
المركبات النقية ضوئيا

الإهداء

أهدي هذا العمل المتواضع إلى كل طالب علم يكاد و يجتهد على طريق العلم المضني ويرجو من وراء علمه رضا الله وفائدة البشرية.

- والى كل أستاذ لم يذخر جهدا لمساعدة هذا الطالب بالنصح والإرشاد و الأخذ بيده
- والى من أوصى الله بهما إحسانا ومن كان لهما الفضل بعد الله في تربيته ورعايته والداي العزيزين أطال الله في عمرهما.
- والى رفيقة دربي زوجتي . وبناتي سارة و وصال مصدر سعادتي.
- والى زملائي في طريق العلم الشاق .
- والى أساتذة جامعة قاصدي مرباح ورقلة وأخص بالذكر أساتذة الكيمياء.

شكرات

إن الشكر الأول والأخير لله سبحانه وتعالى الذي أعانني وانعم علي بإتمام هذا العمل. وأتقدم بجزيل الشكر وكبير الامتنان للأستاذ الفاضل صخري لخضر الذي لم يدخر جهدا في نصحي و إرشادي ومساعدتي في إتمام هذا العمل. كما أتفضل بالشكر إلى الأستاذ المحترم دندوقي حسين على مساعدته ومساندته لنا من ناحية وقبوله رئاسة لجنة المناقشة من ناحية أخرى. وأوجه شكري الخالص والجزيل إلى الأستاذ الدكتور سقني لعجال والدكتور غراف نور الدين والدكتور وهراني محمد رضا والأستاذ العائز التهامي على الجهود الكبيرة والنصائح القيمة التي قدموها لنا خلال فترة دراستنا النظرية والعملية. كما لا أنسى أن أتقدم بالشكر الكبير إلى الأخ بن فرج الله السعيد والأخت رحيم أم الخير والأخ بوحجة مراد على مساعدتهم ومؤازرتهم لي خلال إنجاز هذا العمل. و أتوجه بالشكر إلى كل زملائي بدفعة 2006/2005 ماجستير تخصص تحضير عضوي وفيتو كيمياء. وفقهم الله وسدد خطاهم. و أخيرا أتقدم بجزيل الشكر إلى كل من ساعدني في إنجاز هذا العمل من قريب أو من بعيد ولو بدعوة بظهر الغيب.

Abstract :

In 1997 N. J. Lawrence and co-workers reported the convenient procedure for the symmetric reduction for carbonyl group in esters, carboxylic acids, ketones and aldehydes to the corresponding alcohols using PMHS and TBAF since PMHS is cheap and THF considerably less toxic than HMPA.

In this new project we are particularly interested to see whether this new reagent TBAF with bread leaven or one of chiral catalysts like oxazaborolidine can be used to reduce carbonyl group of prochiral ketones (like acetophenone) to corresponding chiral alcohol.

Key words : TBAF , PMHS , Reduction , Asymmetric , Chiral , Ketones.

ملخص:

في عام 1997 نشر N.J.Lawrence وزملاؤه تقريرا في مجلات علمية عن طريقة ملائمة للإرجاع المتناظر لمجموعات الكربونيل في الأسترات والأحماض الكربوكسيلية و الكيتونات و الألدهيدات إلى الكحولات المقابلة باستخدام العامل المرجع PMHS و المحفز TBAF حيث أن PMHS رخيص الثمن ووسط التفاعل THF اقل سمية من HMPA .

وفي مشروعنا هذا نريد معرفة إذا كانت هذه العوامل و المحفزات مع خميرة الخبز أو أحد العوامل المساعدة الكيرالية مثل مركبات او كزابروليدين (oxazaborolidines) يمكن أن تستخدم في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية مثل (الأستوفينون) إلى الكحول الكيرالي المقابل

الكلمات الدالة : TBAF، PMHS، إرجاع، لاتناظري، كيرال، كيتون .

Résumé :

En 1997 N. J. Lawrence et ces collègues ont publié dans des revues scientifiques un rapport sur les procédures commodes de la réduction symétrique des groupes carbonyles des esters, acides carboxyliques, cétones et aldéhydes aux alcools correspondants en utilisant le réactif réducteur PMHS et le catalyseur TBAF parce que PMHS est moins cher et dans le milieu réactionnel THF est moins toxique que HMPA.

Dans notre projet nous voulons connaître si ces réactifs et le catalyseur TBAF avec la levure de boulanger ou l'un des facteurs chiraux comme les oxazaborolidine peut être utilisé dans la réduction asymétrique des cétones prochiraux comme l'acetophenone aux alcools chiraux correspondant.

Mots clés : TBAF , PMHS , Réduction , Asymétrique , Chiral , Cétones.

الفهرس

I.....	ملخص
II.....	قائمة الأشكال والجداول
VII.....	قائمة الرموز
1.....	مقدمة
	الفصل الأول : مفاهيم في الكيمياء الفراغية وطرق تحضير وتحليل المركبات النقية بصريا
5.....	1- تاريخ الكيمياء الفراغية
7.....	2- مفهوم الكيرالية والمماكبات الضوئية
11.....	3- الكيرالية والفاعلية البيولوجية
16.....	4- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية
16.....	4-1. النقاوة الضوئية. (optical purity)
16.....	4-2. الانتقائية الأناثيوميرية (Enantiosélective)
16.....	4-3. الانتقائية الداياستروايزوميرية (Diastéréosélectivity)
17.....	5- طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئيا
19.....	5-1. التحضير انطلاقا من مخزون كيرالي طبيعي (chiral pool)
21.....	5-2. التحضير انطلاقا من مركبات بروكيرالي (prochiral substrats)
21.....	5-2-1. استخدام عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxilliaris)
24.....	5-2-2. التحضير باستخدام محفزات حيوية (Biocatalytic)
25.....	5-2-3. التحضير باستخدام محفزات كيميائية (chemocatalytic)

- 26.....3-5 التحضير بفصل المزيغ الرسيمي (resolution of racemates).....
- 26.....1-3-5 الفصل الكروماتوغرافي (chromatographic resolution).....
- 28.....2-3-5 الفصل بالإحاطة على شكل معقد (inclusion résolution).....
- 29.....3-3-5 الفصل بتشكيل أملاح دياستيروايزوميرية.....
- 33.....4-3-5 الفصل بالترسيب الانتقائي (التفضيلي) (Preferential Crystallization).....
- 38.....5-3-5 الفصل بالاعتماد على حركية التفاعل (Kinetic résolution).....
- 43.....6- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية.....
- 43.....1-6 الطريقة البولارومترية (Polarimetric methods).....
- 44.....2-6 طرق الكروماتوغرافيا الغازية (Gas chromatographic methods).....
- 44.....3-6 طريقة الكروماتوغرافيا السائلة (Liquid chromatographic methods).....
- 45.....4-6 طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$).....
- الفصل الثاني: مفهوم الإرجاع والإرجاع اللاتناظري للكيتونات بروكيرالية**
- 48.....1-عموميات حول الإرجاع.....
- 48.....1-1 تعريف الإرجاع.....
- 48.....2-1 أهم طرق تفاعلات الإرجاع.....
- 49.....1-2-1 تفاعلات الإرجاع بالهيدروجين الغازي (المدرجة).....
- 49.....2-2-1 تفاعلات الإرجاع بالهيدريدات المعقدة.....

- 51.....2. بعض الدراسات السابقة حول استخدامات العامل المرجع (PMHS).....
- 51.....1-2. عند استعمال مركبات القصدير كمحفزات.....
- 54.....2-2. عند استخدام مركبات الزنك كمحفزات.....
- 56.....3-2. عند استخدام مركبات البلاديوم كمحفزات.....
- 57.....4-2. عند استخدام أيون الفلوريد كعامل محفز.....
- 62.....3- الإرجاع اللاتناظري للكيتونات بروكيرالية (prochiral ketones).....
- 65.....1-3. أهم عوامل الكيرالية المساعدة في الإرجاع اللاتناظري لمجموعة الكربونيل.....
- 65.....1-1-3. العامل هيدريد الألمنيوم BINAL-H.....
- 66.....2-1-3. مركبات البورون العضوية.....
- 66.....3-1-2-أ. مركبات 3,2,1-أوكزابورولدين (1,2,3-oxazaborolidines) الكيرالية.....
- 70.....3-1-2-ب. العامل $[(-)Ipc_2BCl](-)-B$ -chlorodiisopinocampheyl borane.....

الفصل الثالث : نتائج ومناقشات

الجزء الأول: ضبط الشروط المثلى للتجربة

- 77.....الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون.....
- 77.....1- مقدمة.....
- 78.....2- نتائج ومناقشات.....
- 79.....3- طريقة العمل العامة.....
- 88.....الخلاصة.....

الجزء الثاني: تطبيق الشروط المثلى للتجربة

90	1 - الإرجاع اللاتناظري لـ بارا كلوروأستوفينون
92	2 - الإرجاع اللاتناظري لـ بارا نثروأستوفينون
94	3 - الإرجاع اللاتناظري للكيتون 2-بيوتانول
97	4 - الأجهزة والتقنيات المستخدمة
100	الخلاصة العامة
101	المراجع
110	الملحق

قائمة الأشكال:

- الشكل 1: رسم تخطيطي لبلورات الكوارتز 6
- الشكل 2: رسم تخطيطي لبلورات ملح صديوم أمونيوم طرطرات 6
- الشكل 3: راحة اليد وصورتها في المرآة..... 7
- الشكل 4: رسم يوضح عدم تطابق راحة اليد وصورتها في المرآة..... 7
- الشكل 5: الجزيئات الكيرالية لـ 2-بيوتانول وحمض اللاكتيك..... 7
- الشكل 6: مخطط يوضح أنواع التماكبات للمركبات العضوية 9
- الشكل 7: أمثلة لمركبات كيرالية مع عدم وجود ذرة كربون كيرالية 10
- الشكل 8: العلاقة بين أيزوميرات Limonène وcarvone الضوئية والرائحة..... 11
- الشكل 9: الفاعلية البيولوجية لأيزوميرات مييد الأعشاب dichlorprop الضوئية..... 12
- الشكل 10: صيغة جزئي الأيزومر الفعّال لـ Faranal عند ثمة الفرعون 12
- الشكل 11: الأيزوميرات الضوئية لـ Thalidomide 13
- الشكل 12: نسبة الأنانتيومر المنفرد في 500 دواء مشهور 14
- الشكل 13: تطور مبيعات الأدوية بين عام 1983 وعام 2002م..... 15
- الشكل 14: الطرق المختلفة لتصنيع المركبات النقية ضوئيا..... 18
- الشكل 15: تحضير (R)-flamprop- iPr انطلاقا من ((S)-lactic acid) 19
- الشكل 16: إستراتيجية التحضير اللاتناظري باستخدام مركبات مساعدة كيرالية..... 22
- الشكل 17: الإرجاع اللاتناظري الأستيوفينون باستخدام كحولات أمينية كعوامل كيرالية..... 23
- الشكل 18: تحضير L-DOPA باستخدام إنزيم TpL 24
- الشكل 19: مثال لاستخدام خميرة الخبز في الإرجاع اللاتناظري 24
- الشكل 20: تحضير مييد الأعشاب (R)-Metolachlor 25
- الشكل 21: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام (S)-BINOL 26

- الشكل 22: تحضير (R)-Miconazole (R) بطريقة الكروماتوغرافيا (SMB)..... 27
- الشكل 23: فصل أنانتيوميرات المركب SBIFOL (±)..... 28
- الشكل 24: استراتيجية فصل المزيغ الراسمي بتشكيل أملاح دياستروميرية..... 29
- الشكل 25: فصل المركب D-phenylglycine بطريقة تشكيل أملاح دياستروميرية..... 30
- الشكل 26: أمثلة لعوامل مساعدة كيرالية ذات طبيعة أساسية..... 31
- الشكل 27: أمثلة لعوامل مساعدة كيرالية ذات طبيعة حمضية..... 32
- الشكل 28: فصل المركب 2-Benzoylamino-2-benzyl-3-hydroxypropanoic Acid بطريقة الترسيب التفضيلي..... 33
- الشكل 29: الطريقة التجريبية لفصل المزيغ الراسمي بطريقة الترسيب التفضيلي..... 36
- الشكل 30: صيغة المركب (R)-Albuterol sulfate (RAS)..... 37
- الشكل 31: مبدا طريقة الفصل الحركي kinetic resolution..... 38
- الشكل 32: الفصل بالطريقة الحركية للمزيغ الراسمي لـ 1-(2-naphthyl)ethano..... 39
- الشكل 33: فصل حركي إنزيمي لـ Acetyl-HPA (±) وتحضير Benzepril..... 40
- الشكل 34: طريقة الفصل الحركي الديناميكي Dynamic Kinetic Resolution..... 41
- الشكل 35: الفصل الحركي الديناميكي لـ N-phthaloyl amino acids..... 42
- الشكل 36: مثال لطور ثابت في تقنية (GC) التحليلية..... 44
- الشكل 37: الصيغة المفصلة لجزئي PMHS..... 50
- الشكل 38: إرجاع هاليدات الأريل والألكيل بـ (PMHS) في وجود $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ 51
- الشكل 39: إرجاع تنائي برومو حلقي البروبان بـ (PMHS) في وجود $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ 52
- الشكل 40: إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) في وجود Bu_2SnO 52
- الشكل 41: إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) في وجود $(\text{tBu}_2\text{SnOAc})_2\text{O}$ 52

- الشكل 42: الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون—: (PMHS) في وجود المركب tin(II)triflate و الليكاند الكيرالي pybox.....53
- الشكل 43: إرجاع الإمينات بـ (PMHS) والمحفز n -butyltin tris(2-ethylhexanoate).....53
- الشكل 44: إرجاع الإمينات والكيتونات بـ (PMHS) والمحفز المعقد [Et₂Zn-dbea].....53
- الشكل 45: الإرجاع اللاتناظري للإمينات بـ (PMHS) والمحفز المعقد (Zn(Otf)₂).....55
- الشكل 46: الإرجاع اللاتناظري لمشتقات البتروفينون بـ (PMHS) والمحفز (diamine-Zn).....56
- الشكل 47: فتح الأزيدينات الحلقية باستخدام PMHS في وجود المحفز (Pd-C).....56
- الشكل 48: إرجاع الهالو أرينات بـ PMHS في وجود خلاصات البلاديوم أو (Ph₃P)₄Pd.....56
- الشكل 49: إرجاع المركبات الكربونولية باستخدام PMHS في وجود KF.....58
- الشكل 50: إرجاع المركبات الكربونولية بـ PMHS في وجود TBAF أو Triton[®]B.....58
- الشكل 51: آلية تفاعل إرجاع المركبات الكربونولية PMHS في وجود النيكلوفيل F⁻.....60
- الشكل 52: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات بـ PMHS في وجود ملح فلوريد الأمونيوم.....60
- الشكل 53: بنية مجموعة الكربونيل في الكيتونات.....61
- الشكل 54: إضافة الهيدروجين إلى الأسيتوفينون من كلا الوجهين الخلفي والأمامي.....63
- الشكل 55: تحضير العامل (R)-BINAL-H.....65
- الشكل 56: الحالة الانتقالية لـ (S)-BINAL-H عند إرجاع الأسيتوفينون.....66
- الشكل 57: تحضير المركب bis(trifluoroethyl)alkylboronates.....68
- الشكل 58: تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات (تفاعلات CBS).....68
- الشكل 59: الحالة الانتقالية لـ oxazaborolidine عند الإرجاع اللاتناظري للكيتونات.....69
- الشكل 60: الحالة الانتقالية لـ [Ipc₂BCl(-)] عند الإرجاع اللاتناظري للكيتونات.....72

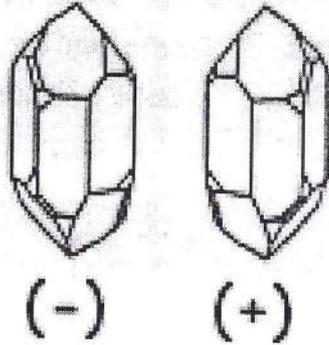
- الشكل 61: طيف IR للأستوفينون..... 110
- الشكل 62: طيف IR للكحول فنييل الايثانول..... 111
- الشكل 63: طيف IR باراكلوروأستوفينون..... 112
- الشكل 64: طيف IR باراكلورو فنييل الايثانول..... 113
- الشكل 65: طيف IR بارانتروأستوفينون..... 114
- الشكل 66: طيف IR بارانترو فنييل الايثانول..... 115
- الشكل 67: طيف IR للمركب ايثيل مثيل كيتون..... 116
- الشكل 68: طيف IR للكحول بيوتانول - 2 - 117

قائمة الجداول:

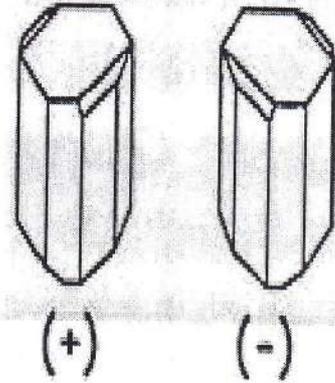
- الجدول 1: الخواص الفيزيائية لمركبات 2-بيوتانول الضوئية 8
- الجدول 2: أمثلة لمركبات كيرالية ذات أصل طبيعي (chiral pool) 20
- الجدول 3: الفصل بالترسيب التفضيلي للأنانتيومر (S) من المزيغ العنقودي للمركب
2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid 35
- الجدول 4: الفصل المتتالي بطريقة الترسيب التفضيلي للمزيغ العنقودي للمركب
2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid 36
- الجدول 5: مردود تفاعل إرجاع مشتقات الأستوفينون والبيزالدريد بـ PMHS 59
- الجدول 6: مردود تفاعل إرجاع الكيتونات الحلقية بـ PMHS 59
- الجدول 7: ناتج الإرجاع اللاتناظري للكيتونات محفز بالعامل الكيرالي oxazaboroldine 67
- الجدول 8: ناتج إرجاع الكيتونات بمحفزات CBS 69
- الجدول 9: تأثير كمية العامل المرجع PMHS على مردود التفاعل والنسبة (ee %) 80
- الجدول 10: تأثير كمية المحفز TBAF على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) 81
- الجدول 11: تأثير زمن إجراء التجربة على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) 82
- الجدول 12: تأثير كمية الخميرة على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) 83
- الجدول 13: تأثير تغير درجة الحرارة على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) 84
- الجدول 14: تأثير كمية حجم الوسط THF على مردود التفاعل والنسبة (ee %) 85
- الجدول 15: خلاصة نتائج تجارب ضبط الشروط المثلي للتجربة 86
- الجدول 16: نتائج الإرجاع اللاتناظري للمركب بارا كلورو أستوفينون 91
- الجدول 17: نتائج الإرجاع اللاتناظري للمركب بارا نترو أستوفينون 92
- الجدول 18: نتائج الإرجاع اللاتناظري للمركب ايثيل ميثيل كيتون 94
- الجدول 19: ملخص نتائج الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية 95

1- تاريخ الكيمياء الفراغية (Stereochemistry) :

الكيمياء البنائية التركيبية بينت واقتُرحت صيغ يمكن كتابتها وفق أشكال عدة (تماكب بنيوي، تماكب وظيفي) حيث اقتصرَت على دراسة كيفية ترابط الذرات داخل الجزيء ولم تراع كيفية ترتيبها و توضعها في الفراغ علماً بأنه العامل المهم في الفهم الصحيح لخواص الكثير من المركبات العضوية لكن عام 1811م لاحظ العالم الفرنسي (Francois-Arago) المختص في المعادن أن بلورات الكوارتز (شكل 1) تقوم بتدوير مستوى الضوء المستقطب وفي عام 1812م لاحظ العالم الفرنسي بيوت (Jean-Baptiste-Biot) وجود هذه الفاعلية الضوئية في محاليل بعض المركبات العضوية ذات أصل طبيعي [16]. واندعش العلماء في ذلك الوقت وتعجبوا كيف يمكن للمركبات العضوية أن تؤثر في الضوء المستقطب وتزيجه في اتجاهات مختلفة وفسرت عندئذ الظاهرة بان هذه المركبات ذات أصل طبيعي وتم إنتاجها من قبل الكائنات الحية. وفي عام 1849م درس العالم لويس باستور بلورات ملح صد يوم أمونيوم طرطرات ولاحظ أنها تتكون من خليط لنوعين من البلورات بحيث يكون كل نوع صورة للنوع الآخر (شكل 2). وقام بفصلها يدوياً وذلك باستخدام عدسة وملقط وعندما أذاهما في الماء لاحظ أن محاليلها تزيح الضوء المستقطب في اتجاهات متعاكسة [17]. وفسر باستور هذه الظاهرة وأرجع سببها إلى امتلاك بلورات ملح الطرطريك جزيئات ذات خصائص كيرالية (غير متناظرة) وفي عام 1874م كانت استنتاجات باستور دافعا قويا للعالم الهولندي فانتهوف (Van't Hoff) الذي استنتج أن ترتيب الذرات في الفراغ حول ذرة الكربون المشبعة ترتيب هرم رباعي [18] وهذه الاستنتاجات توصل إليها في نفس الوقت العالم الفرنسي لوبل (LeBel) [19] وكانت هذه الاستنتاجات حجر الزاوية في دراسة التركيب الثلاثي الأبعاد للمركبات العضوية والذي يعرف حالياً بالكيمياء الفراغية. وكعرفان بقيمة إسهاماته كان فانتهوف أول من نال جائزة نوبل للكيمياء عام 1901م.



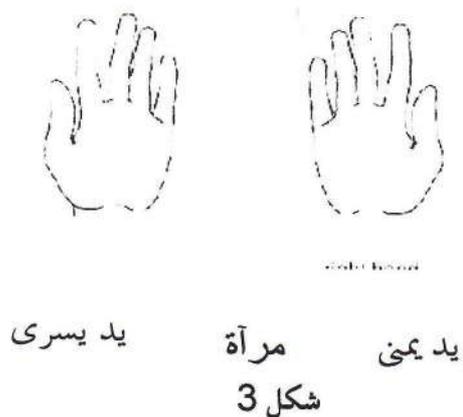
شكل (1): بلورات الكوارتز



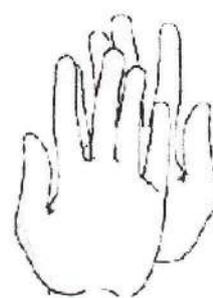
شكل (2): بلورات ملح صوديوم أمونيوم طرطرات

2- مفهوم الكيرالية (chirality) والمماكبات الضوئية:

الكيرالية كلمة أصلها يوناني وتعني راحة اليد ، وفي الكيمياء نقول عن مركبات بأنها كيرالية إذا كانت تمتاز بخاصية عدم التطابق مع صورتها في المرآة ، مثل اليد اليمنى باليد اليسرى حيث عندما نتطلع إلى صورة اليد اليمنى في المرآة فإننا نلاحظ يدا يسرى (شكل 3) . واليد اليمنى لا تتطابق مع اليد اليسرى (شكل 4) وتكون هذه الميزة بارزة بوضوح إذا حاولت أن تضع يدك اليمنى في قفاز أيسر أو العكس .

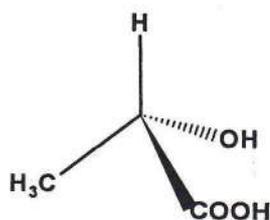


شكل 3

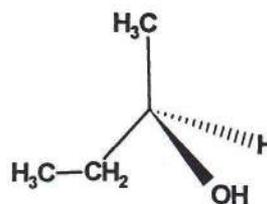


شكل 4

وتسمى كذلك المركبات الكيرالية بالمركبات غير المتناظرة وهي تحتوي على كربون غير متناظر به أربعة مستبدلات مختلفة كما في جزيء 2 - بيوتانول و جزيء حمض اللاكتيك (شكل 5)، أو مركز آخر لعدم التناظر مثل نتروجين ،فسفور أو تطلق على مركبات لا تحتوي على أحد عناصر التناظر (مركز تناظر ،مستوي تناظر ،محور تناظر) وكلمة كيرالية قد اقترحت عام 1966م من قبل العلماء (Cahn,Ingold et Prelog) [20] واستخدمت عام 1904م من قبل العالم (Kelin) [21]. ونصادف خاصية الكيرالية في حياتنا اليومية وحين في أجسامنا فالأحماض الأمينية في البروتينات تكون كيرالية (ماعدا الجللايسين) وكذلك كل السكريات في RNA و DNA كيرالية.



حمض اللاكتيك



جزيء 2-بيوتانول

شكل 5

والمركبات التي تملك هذه الخاصية تكون ذات نشاط ضوئي و إذا كانت لها نفس الصيغة الجلملة واختلفت في شكلها في الفراغ فقط تسمى ايزوميرات ضوئية [22] .
 إذن هناك بالإضافة إلى الأيزوميرات البنائية والهندسية ايزوميرات ضوئية نلخصها في (الشكل 6) وهي نوعان ايزوميرات أينايتيومرية (أينايتيوميرات) وهي مركبات كральية يكون إحداها صورة مرآة للأخر وتكون لها نفس الخصائص الفيزيائية (درجة الغليان ،درجة الانصهار،الكثافة.....الخ) كما في الأيزوميرات الضوئية لجزء -2- بيوتانول (جدول 1). [23] وتختلف فقط في إزاحة مستوي الضوء المستقطب .فمنها من يزيح الضوء المستقطب ما جاتا عقارب الساعة يسمى بيميني الدوران (dextrorotatory) ويرمز له بـ d أو (+) والأخر يزيح مستوي الضوء المستقطب عكس اتجاه عقارب الساعة يسمى يساري الدوران (levorotatory) ويرمز له بـ l أو (-). وإذا كان المحلول يحوي 50% من مركب يميني الدوران و 50% مركب يساري الدوران يسم مزيج راسيمي (racemate) ولا يزيح مستوي الضوء المستقطب ويرمز له بـ dl (±).

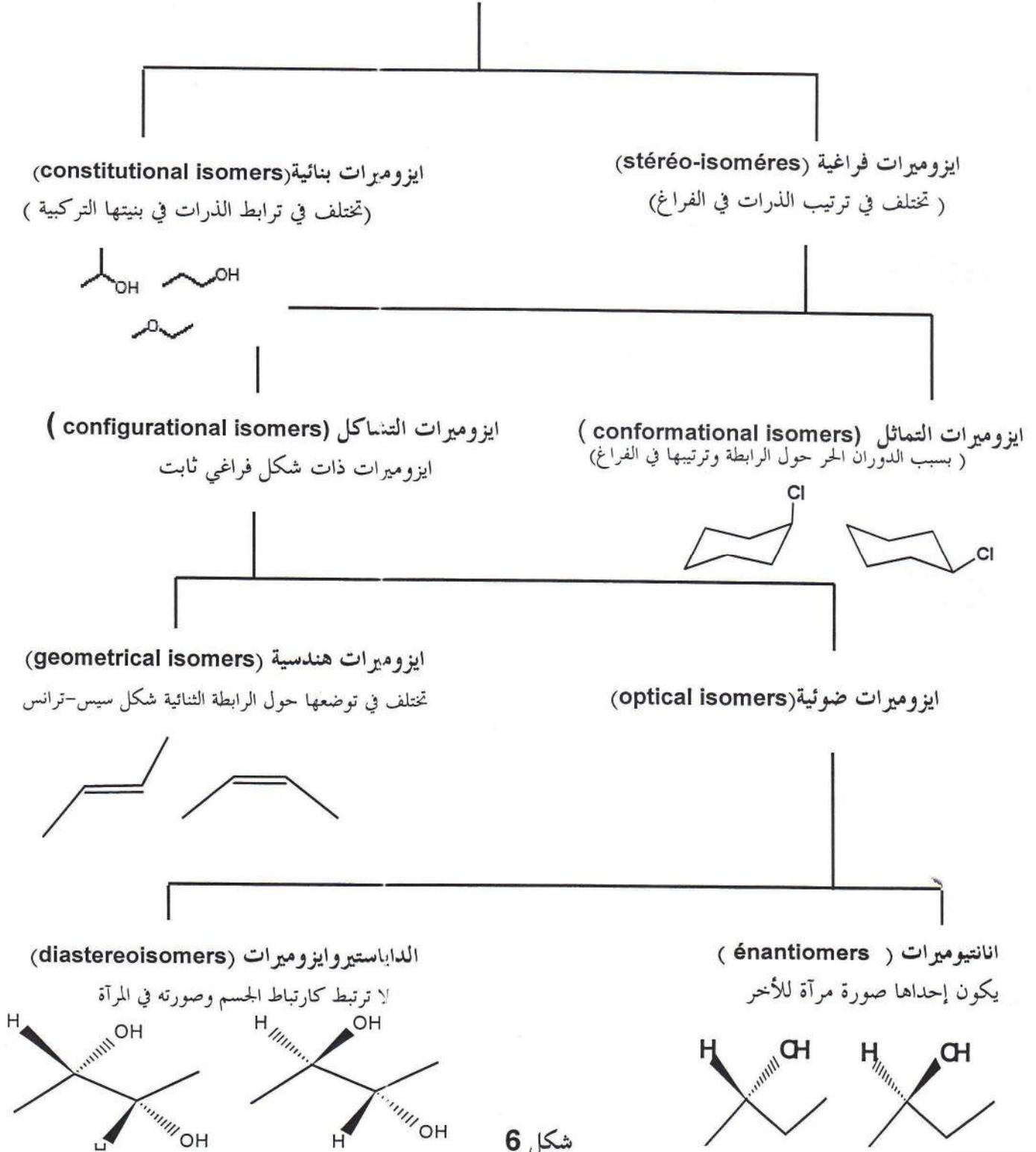
جدول : 1 الخواص الفيزيائية للمركبات -2-بيوتانول

الكحول	الكثافة d	رقم الانكسار n_D^{20}	درجة الغليان C^0	الدوران النوعي $[\alpha]_D^{20}$
(+)-2-بيوتانول	0.803	1.397	99 — 100 ⁰	+13.5 ⁰
(-)-2-بيوتانول	0.803	1.397	99 — 100 ⁰	-13.5 ⁰
(±)-2-بيوتانول	0.808	1.397	98 ⁰	0 ⁰

وهناك مركبات تصنف كذلك كأيزوميرات ضوئية وتحتوي على أكثر من مركز كيرالي واحد ولا ترتبط كارتباط الجسم وصورته في المرآة وتسمى الداياستيروميرات وتكون مختلفة في خواصها الفيزيائية (درجة الغليان ،درجة الانصهار،الكثافة.....الخ).

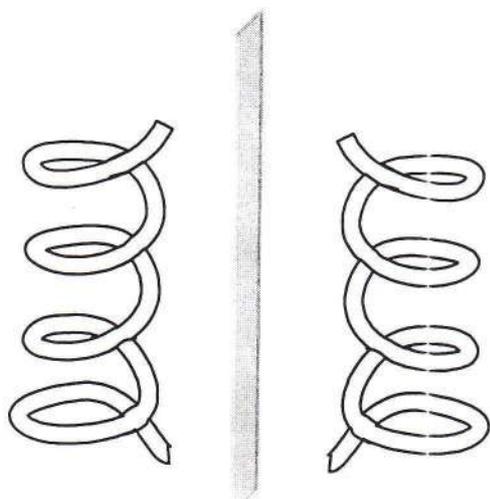
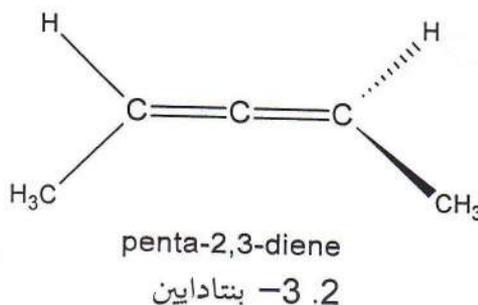
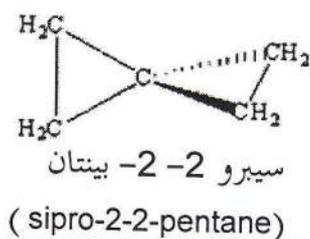
الأيزوميرات (المماكبات)

(مركبات لها نفس الصيغة الجزيئية وتختلف في الصيغ المنشورة)

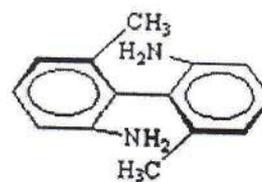


شكل 6

وان وجود ذرة كربون كيرالية في الجزيء هو أحد دواعي ظهور الكيرالية الجزيئية إلا أن هناك الكثير من الجزيئات التي تعتبر كيرالية (لا تتطابق مع صورتها في المرآة) والتي تفتقر لمثل هذه الذرات بسبب وجود عائق فراغي لا يسمح بحرية الدوران ومن أمثلتها سبيرينات (spiranes) والمركبات الأليلية (allylic compounds) والمركبات ثنائية الفينيل (Biphenyles) والمركبات ذات البناء الحلزوني مثل RNA و DNA . (شكل 7) [24].



البنية الحلزونية



R-(-)-2,2'-diamino-6,6'-diméthylbiphenyl

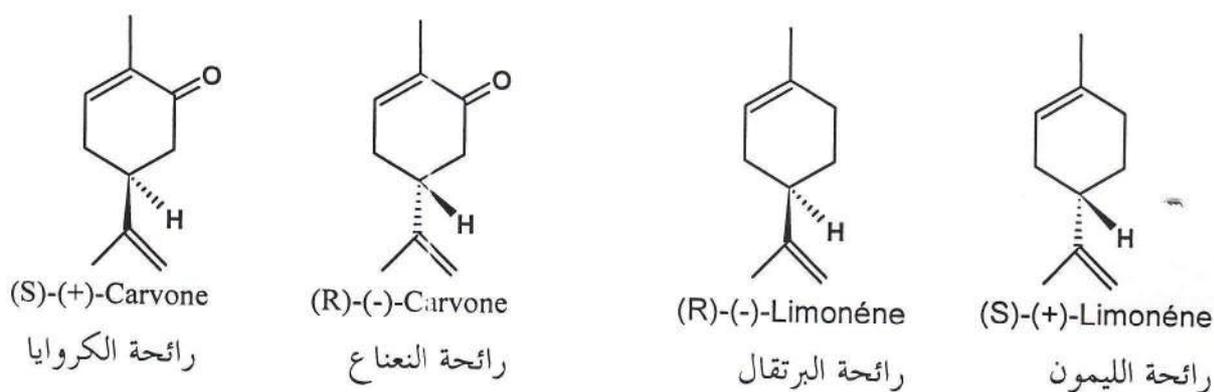
2، 2 - ثنائي امينوا - 6، 6 / ثنائي مثيل ثنائي فينيل

شكل 7: بعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون لامتناظرة

3-الكيرالية والفاعلية البيولوجية

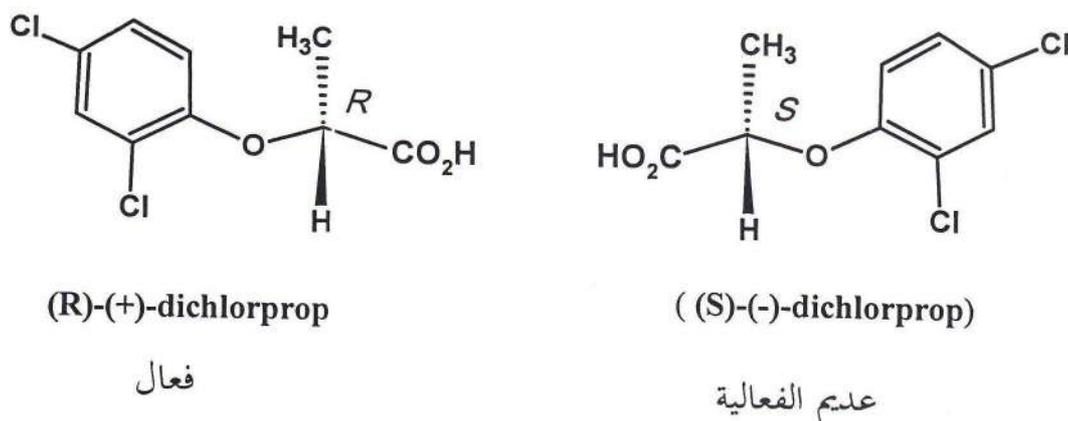
إن الكثير من مرقا—علا الطبية والمركبات الحيوية تكون في الطبيعة كيرالية—جوتو على شكل ايزوميرات ضوئية (optical isomers) وأن هذه الأنحيرة تكون لها نفس الخواص—يئلا—يزيفلا وتختلف في اتجاه إزاحتها للضوء ورغم ذلك يمكن ملاحظة خواص كيميائية مختلفة . بسبب انه يمكن تمييزها بواسطة مستقبلات مثل الإنزيمات تكون في حد ذاتها كيرالية أو تحتوي على مواقع كيرالية [25].

وبالتالي ليس من المفاجئ أن تكون للأيزوميرات الضوئية (تايروموية—نا—نا ، تايروموية—سا—ياد) تأثيرات بيولوجية مختلفة ومن بين الأمثلة الكلاسيكية التي توضح هذه—ي—صا—لحا المركب كارفون (carvone) ومركب الليمونين (Limonéne) (شكل 8) . التي تكون—له—روائح مختلفة بسبب بنيتها في الفراغ والتي يتم—هزبيته—من قبل مستقبلات الرائحة [26] . حيث نجد الأيزومر الضوئي ((S)-(+)-Carvone) كتون طبيعي يوجد في بذور الكروايا وله رائحة الكروايا—ما—مأ الأيزومر ((R)-(-)-Carvone) يوجد في أوراق النعناع الأخضر وله رائحة النعناع [27] . وكذلك بالنسبة الليمونين نجد الأيزومر الضوئي ((R)-(-)-Limonéne) يوجد في قشور البرتقال وله رائحة البرتقال أما الأيزومر ((S)-(+)-Limonéne) يوجد في قشور الليمون وله رائحة الليمون .



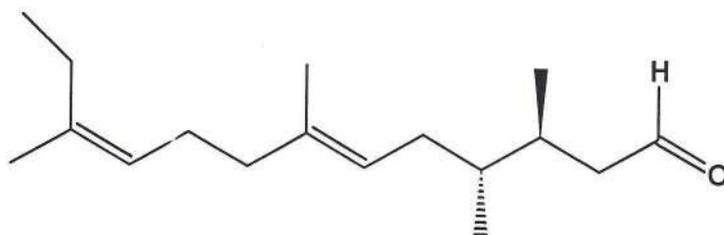
شكل (8)

مع ملاحظة أن أكثر من 285 أزواج أنانتيومرية (570 أنانتيومر) لها روائح مختلفة [26]. وكذا مبيدات الأعشاب والحشرات تحتوي على مراكز كيرالية فعلى سبيل المثال الأيزومر الضوئي ((R)-(+)-dichlorprop) يكون فعالا في قتل الأعشاب الضارة بينما ((S)-(-)-dichlorprop) يكون عدم الفاعلية (شكل 9).



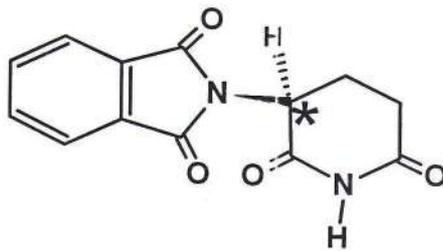
شكل 9

ولتفادي التأثيرات المضادة نتيجة الأنانتيومر غير الضروري شددت عدة دول أوربية مؤخرا على أن يكون مبيد الأعشاب والحشرات المستعمل نقياً ضوئياً [28]. وابعد من ذلك هناك مادة تفرزها نملة الفرعون والتي تؤثر وتكون جذابة للنملات الأخر من جنسها والتي تسمى فرانال حيث يكون الأيزومر ((3S,4R)-(+)-Faranal) (شكل 10) هو الفعال من بين أربعة ايزوميرات أخرى [29].

**(3S,4R)-(+)-Faranal**

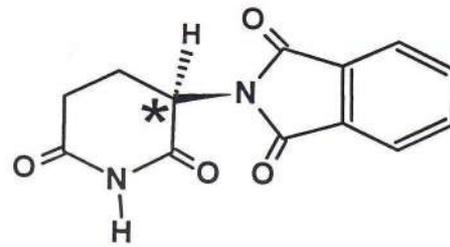
شكل 10

وفي مجال الأدوية فان الاختلاف في الفاعلية البيولوجية والحيوية للأنتيوميرات له أهمية قصوى في صناعة المواد والعقاقير الصيدلانية . بحيث يسمى الأنتيومر الفعال (eutomer) وغير الفعال أو له تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها أو مختلفة يسمى (distomer) [30،31]. وأحسن مثال على ذلك عقار التاليدوميد (thalidomide) الراسيمي في الستينات (شكل 11) الذي وصف للنساء الحوامل كمهدئ ومعالج للقي المصاحب للحمل في فترات الصباح حيث تسبب في كارثة أدت إلى إحداث تشوهات خلقية للأطفال المولودين . ودلت الدراسات بعد ذلك أن المتسبب في هذه الأخيرة هو الأنتيومر (S) بينما الأنتيومر (R) للتاليدوميد هو الفعال حيويًا كمهدئ [6،32].



(S)- Thalidomide

له تأثيرات مشوهة للأجنة



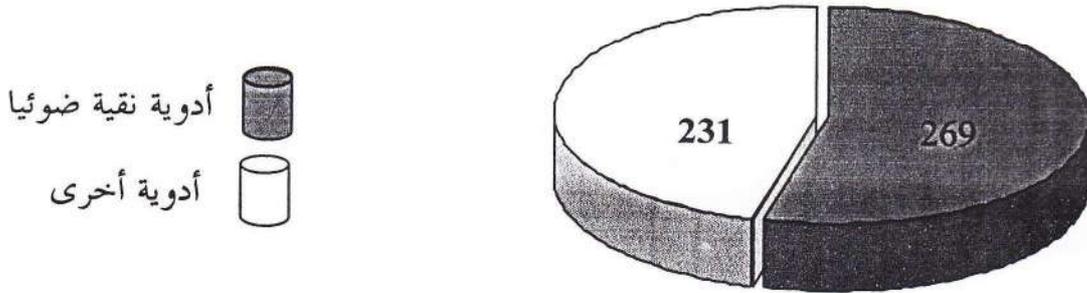
(R)-Thalidomide

مهدئ

شكل 11 الايزوميرات الضوئية للتاليدوميد

ومنذ سنة 1992م وضعت إدارة الأدوية والأغذية الأمريكية (FDA) قوانين صارمة في مجال صناعة الأدوية حيث يتطلب من كل مؤسسة تريد وضع عقار راسيمي جديد في السوق أن تميز وتحدد الفاعلية الحيوية لكل أنتيومر بشكل منفرد والتأكد على أن الأنتيومر غير المرغوب فيه ليس له تأثيرات جانبية وغير سام، وهكذا أصبح من بين عشرة أدوية مباعة تسعة تحتوي على مبدأ الفاعلية الكيرالية . وكان حجم مبيعات الأدوية التي سوتت على شكل أنتيومر منفرد نقي عام 2004م قريب من 9 مليار دولار أمريكي ومن المتوقع أن تصل إلى 15 مليار دولار خلال عام 2009م أي ما يعادل نسبة نمو 11% كل عام [33].

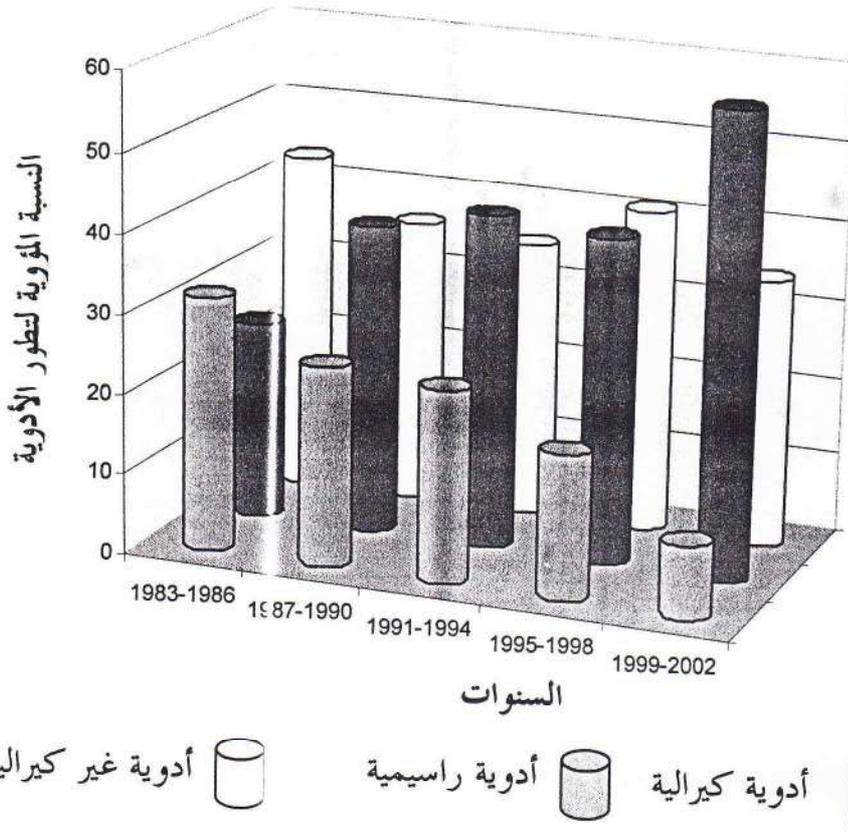
ومن بين 500 دواء راقى 269 دواء سوق على شكل أنانتيومر نقبي (شكل 12) [34].



شكل 12: نسبة أنانتيومر المفرد في 500 دواء مشهور

والبحث الذي يركز على اكتشاف الأدوية بدأ يتراح من الأمراض الحادة والعابرة الى الأمراض المزمنة مثل السرطان والقلق و الأيدز والتهاب المفاصل والأمراض العصبية حيث أن الكميات الكبيرة من الأدوية المستعملة في علاجها تحتوي على مركز كيرالي أو أكثر . وحيث أن هناك مجموعة من الأدوية العلاجية والتي تطلبت نقاوة عالية للمتخايل وصفت في السنوات الماضية كعلاج لبعض الأمراض كتصلب الشرايين،الجملة العصبية المركزية،مضادات الفيروسات والأدوية المضادة للسرطان. [35]

يعتبر مجال الأدوية الكيرالية مجالا للتحدي و الاستثمار والبحث. ومبيعات الأدوية النقية كيميائيا وفراغيا تتطور باستمرار وبمرور الزمن (شكل13)[36]



شكل 13 : تطور مبيعات الأدوية بين عام 1983 م وعام 2002 م

وكان هذا دافعا قويا لإهتمام الكيميائيين والصيدالة بتحضير مركبات نقية ضوئيا والعمل على التحسينات التكنولوجية التي لها علاقة بالموضوع وتطوير طرق مختلفة لتحقيق ذلك واعتماد متغيرات لقياس النقاوة الضوئية

4- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية :

1-4 النقاوة الضوئية : optical purity

هي تعبير يستخدم لوصف أنانتيومر واحد أو مخلوط من أنانتيومورين . فإذا كانت عينة ما نشيطة ضوئياً مؤلفة من أنانتيومر واحد قيل أنها نقية بنسبة 100% إما إذا احتوت العينة علي كمية من الأنانتيومر الأخر لا تكافئها مولياً فإنها تظهر دوراناً يختلف عن الدوران الذي يظهره الأنانتيومر النقي . لكن لا يساوي الصفر . فانه يمتلك نقاوة اقل من 100% ويعبر عن النقاوة الضوئية بالعلاقة التالية [37].

$$pe = \frac{\alpha}{[\alpha]_D'} \times 100 \dots\dots\dots 1.1$$

optical purity : Pe (النقاوة الضوئية)

زاوية الدوران المقاسة للنتاج: α

زاوية الدوران النوعي للأنانتيومر النقي: $[\alpha]_D'$

4 - 2 الانتقائية الأنانتيوميرية (Enantioselective)

عندما يكون التحضير العضوي له علاقة بالكيرالية فان إنتاج أنانتيومر معين بشكل مفضل مرهون (مرتبط) ببيئة التفاعل مثل الكواشف المستعملة (مذيب ، محفز) ويعتمد على قدرة الكاشف على مهاجمة أحد الجهتين (أمام front face أو خلف back face) . ونحصل على أنانتيومر يتم تحديد تشكيله المطلقة بدقة وبشكل مؤكد . وان الانتقائية الأنانتيوميرية في هذه الحالة تقاس بالزيادة في الأنانتيومر (enantiomeric excess) (ee%) المعطاة بالعلاقة التالية

$$\left. \begin{aligned} ee_S(\%) &= \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \times 100 \\ ee_R(\%) &= \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 \end{aligned} \right\} \dots\dots\dots 1.2$$

[R] و [S] تركيز الأنانتيومر ذو الهيئة المطلقة R و S على الترتيب

R و S تمثل الترتيب المطلق للذرة الغير متناظرة (كيرالية) في الفراغ ، علما أنه ليس لها علاقة باتجاه الدوران ولا يمكن تحديدها باستخدام جهاز مقياس دوران مستوي الاستقطاب polarimetre بل تحدد حديثا باستخدام أشعة X (علم البلورات) [37].

3-4 الانتقائية الداياستيريوميرية: (Diastéréosélectivity)

إن تحضير الند المفضل يتعلق بالتأثيرات الفراغية و الإلكترونية التي تسببها المجموعات المتصلة بالمركز المتفاعل ، كما تتأثر بالكاشف أو المذيب المستخدم والتفاعل المؤدي إلى إنتاج رمويرتسا-ياد معين بشكل مفضل دون الآخر يقال انه ذو انتقائية داياستيريوميرية ويعبر عنها بالزيادة في رمويرتسا-ياد (diastereoisomeric excess) (de%) وفق العلاقة التالية

$$de\% = \frac{[X] - [Y]}{[X] + [Y]} \times 100 \dots\dots\dots 1.3$$

تركيز الداياستيريومر الموجود بنسبة اكبر [X]

تركيز الداياستيريومر الموجود بنسبة اقل [Y]

و الداياستيريومرات لها خواص فيزيائية مختلفة ولهذا يمكن فصلها بالطرق الفيزيائية التقليدية مثل البلورة ،التقطير التجزئي الخ [24].

5- طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئياً :

نظرا لأهمية تال-بكرلما النقية ضوئياً في المجالات المختلفة (الصيدلي ، الفلاحي ، صناعة المبيدات وغيرها) والاختلاف في الفاعلية الحيوية والبيولوجية كما ذكرنا سابقا فان الكيميائيين والصيدالة اهتموا بتطوير طرق الحصول عليها .وهناك ثلاث طرائق أساسية لتحضيرها [38،39].وهي

✓ التحضير انطلاقا من مركبات كيرالية ذات اصل طبيعي (chiral pool)

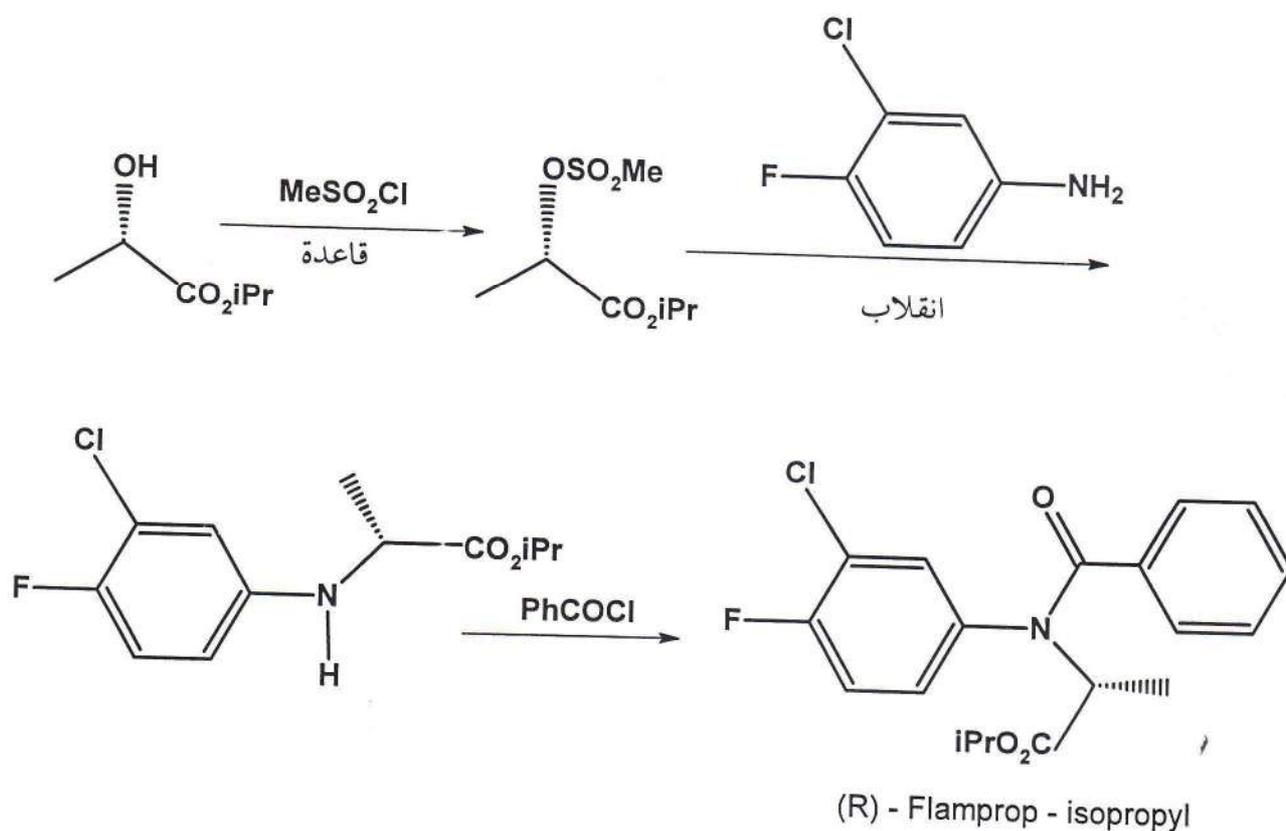
✓ التحضير بفصل المزيج الراسيمي (Resolution of racemate)

✓ التحضير اللاتناظري انطلاقا من مركبات بروكيرال (prochiral substrates).

نلخصها في المخطط التالي شكل 14 و سنقوم بالتطرق لبعض الأمثلة لهذه الطرق الرئيسية وطرقها الثانوية.

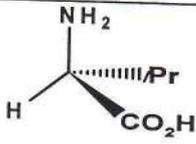
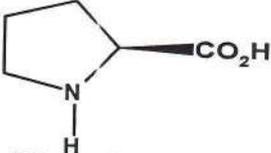
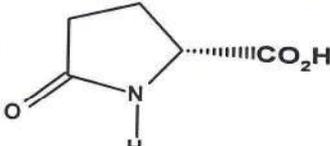
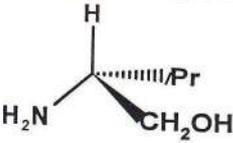
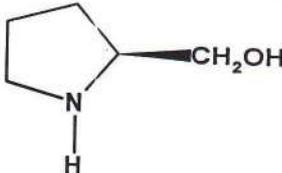
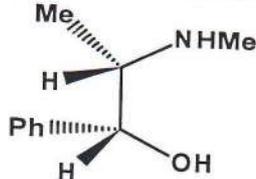
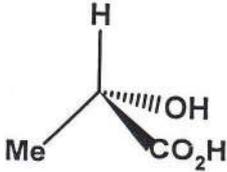
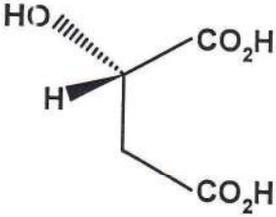
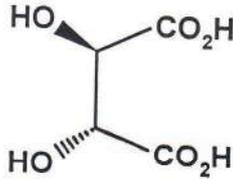
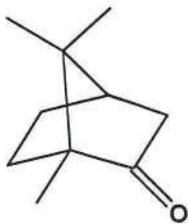
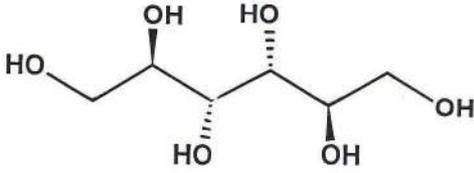
1-5 التحضير انطلاقاً من مخزون كيرالي طبيعي (chiral pool):

هناك العديد من المركبات الكيرالية ذات أصل طبيعي ومن أمثلتها (الأحماض الأمينية، الكربوهيدرات، أحماض هيدروكسيلية، قلويدات، تيربينات. كحولات أمينية) (جدول 2) والتي يتم منها صناعة مركبات نقية ضوئياً بواسطة تحضير عضوي [40]. مثل تحضير (R)-flamprop-isopropyl الذي يستخدم كمبيد للأعشاب انطلاقاً من مشتقات أكثر الأحماض الهيدروكسيلية شهرة وهو حمض اللاكتيك (S)-Lactic Acid. (شكل 15)

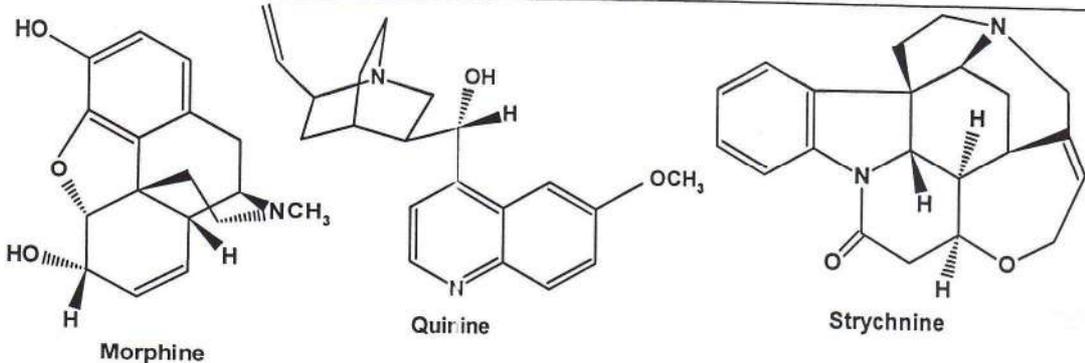


شكل 15 : تحضير R-flamprop- iPr انطلاقاً من (S)-lactic acid

جدول 2 : أمثلة لمركبات كيرالية من اصل طبيعي

أمثلة			نوع المركبات
 <p>(S) -valine</p>	 <p>(S) -proline</p>	 <p>(R) -pyroglutamic</p>	أحماض أمينية Amino acids
 <p>(S) -valinol</p>	 <p>(S) -prolinol</p>	 <p>(1R,2S) - éphédrine</p>	كحولات أمينية Amino alcohols
 <p>(S) - lactic</p>	 <p>(S) -malic</p>	 <p>(R,R) -tartaric</p>	أحماض هيدروكسيدية Hydroxyacids
 <p>Camphre</p>	 <p>Me Limonène</p>	 <p>α - pinène</p>	تربينات Térpènes
 <p>(+) -mannitol</p>			كربوهيدرات Carbohydrates

تابع الجدول 2:

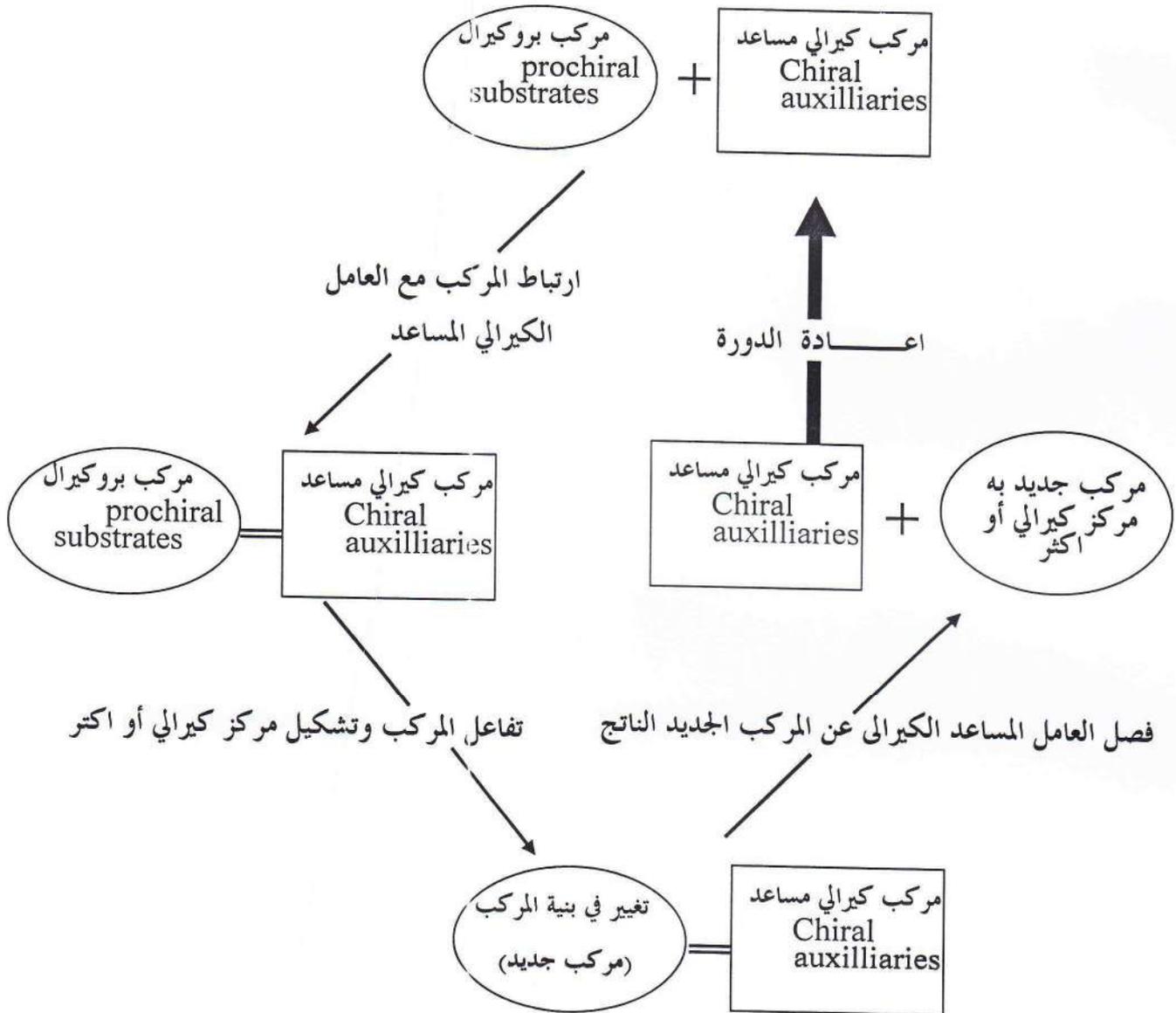
أمثلة	نوع المركبات
 <p>Morphine</p> <p>Quinine</p> <p>Strychnine</p>	<p>القلويدات</p> <p>Alkaloids</p>

5-2 التحضير انطلاقاً من مركبات بروكيرال (prochiral substrats)

مركبات بروكيرال هي مركبات غير كيرالية تعطي في خطوة واحدة أثناء التحضير العضوي مركبات بها مركز أو مراكز كيرالية جديدة. ويمكن أن يتخلل ذلك خطوات ثانوية (الاماهة مثلاً) ويسمى هذا التحضير بالتحضير اللاتناظري (asymmetric synthesis) ويكون مزيج الأيزوميرات الضوئية الناتج (أنانتيوميرات أو داياستيروميرات) بكميات ونسب غير متساوية وكمثال على ذلك الإضافة الغير متناظرة على الرابطة المزدوجة (C=C, C=O) وهناك عدة إستراتيجيات مستخدمة في التحضير اللاتناظري منها.

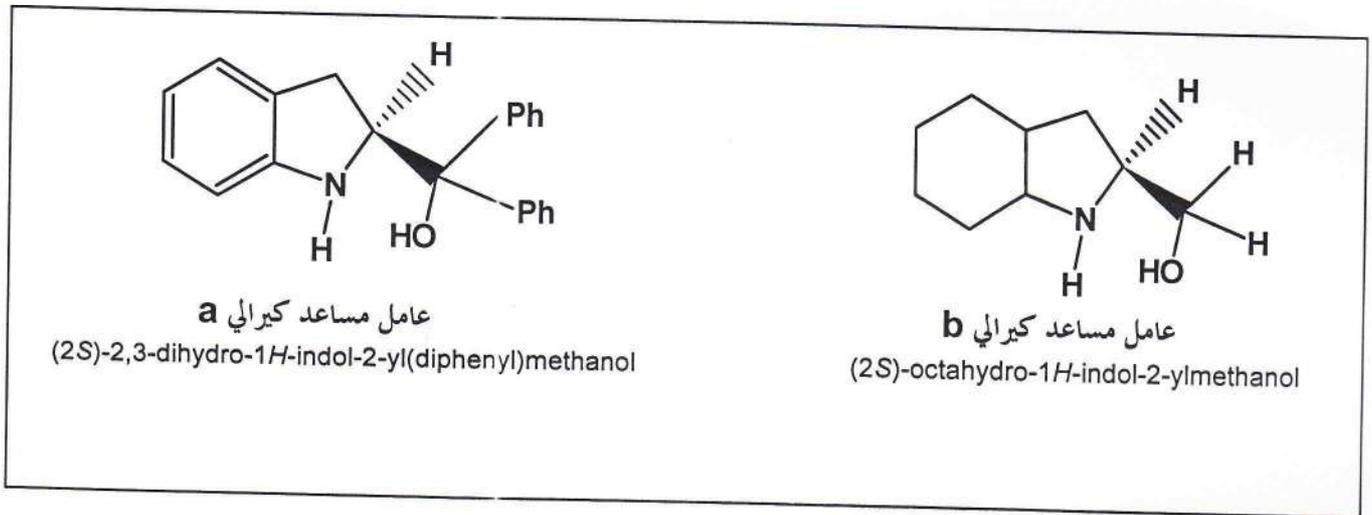
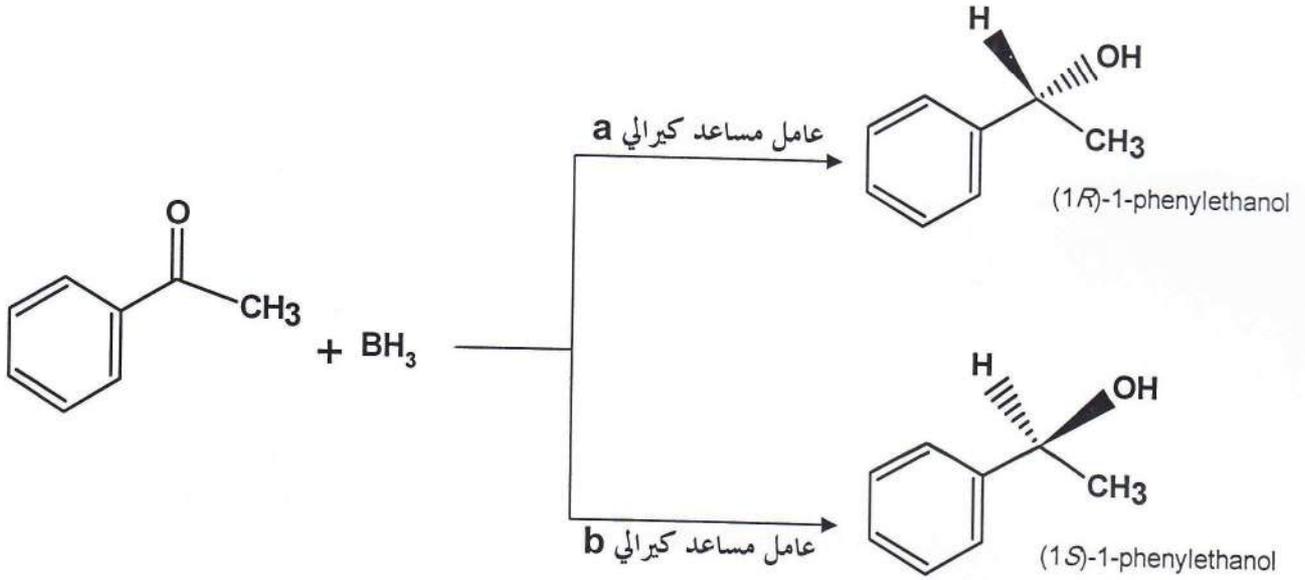
5-2-1 استخدام عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxiliaries) [41]

الإستراتيجية الأولى في التحضير اللاتناظري هي استخدام مركبات كيرالية مساعدة حيث عند إضافة هذا الأخير إلى مركب بروكيرال فإنه يؤثر على نتيجة التفاعل ويعطي مركباً ذا مركز كيرالي جديد بشكل مفضل ثم يفصل المركب الكيرالي المساعد بسهولة دون أن يؤثر على النقاوة الضوئية للمركب الناتج كما يمكن استخدامه مرة أخرى ويمكن تمثيل هذه الإستراتيجية وفق الرسم التخطيطي التالي (شكل 16)



شكل 16 إستراتيجية التحضير اللاتناظري باستخدام مركبات كيرالية مساعدة

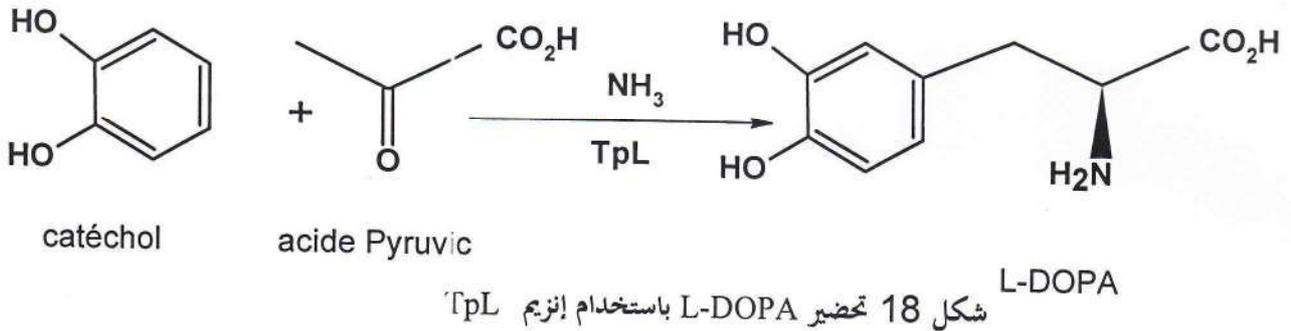
ومن بين الأمثلة على ذلك استخدام كحولات أمينية كعوامل مساعدة كيرالية في الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون [42]. وتحضير أنانتيوميرات نفية بنسبة جيدة (شكل 17).



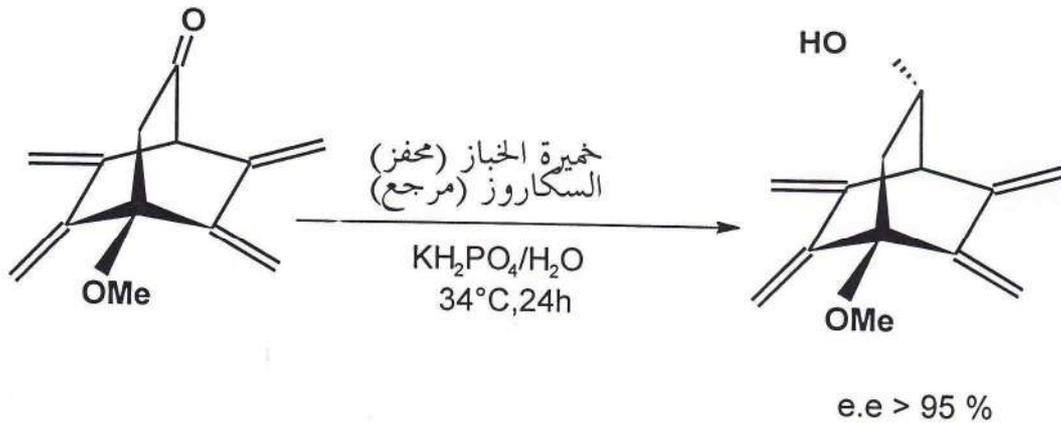
شكل 17 الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام كحولات أمينية كعوامل مساعدة كيرالية

5-2-2 التحضير باستخدام محفزات حيوية (Biocatalytic):

من المعروف أن العمليات الحيوية تنظم عادة بالإنزيمات، كهظم الغذاء مثلاً محفز بالإنزيمات. كما أن هذه الأخيرة استخدمت كذلك كمحفزات في الكيمياء العضوية الصناعية ويمكن أن تكون طبيعية المصدر (مصدر نباتي أو حيواني) أو صناعية. وتمتاز المحفزات الحيوية بمميزات خاصة مقارنة بالمحفزات الكيميائية فهي ذات انتقائية فراغية عالية جداً (بحيث يمكن تحقيق إرجاع انتقائي في الكيتونات الأليفاتية بطريقة سهلة مقارنة بالمحفزات الكيميائية) كما أنها آمنة وتتفسخ بسهولة في البيئة بعد الاستعمال [3]. ومن بين الأنزيمات المستخدمة إنزيمات Iyases [43]. المستخدمة بشكل واسع في تحضير الأحماض الأمينية (L-Aminoacides) المهمة في مجال الصناعة الصيدلانية. فمثلاً المركب (L-DOPA) ((S)-3,4-dihydroxyphenylalanine) المستخدم في علاج مرض Parkinson (الشلل الاهتزازي وتعظم العضلات) كما يعتبر مادة أولية في تصنيع مادة الدوبامين (dopamine) المعروفة طبيياً كمادة ناقلة عصبية تم تحضيره بمساعدة الإنزيم المسمى (TpL) (Tyrosine phenol-lyase) وفق التفاعل التالي (شكل 18) [44، 45].



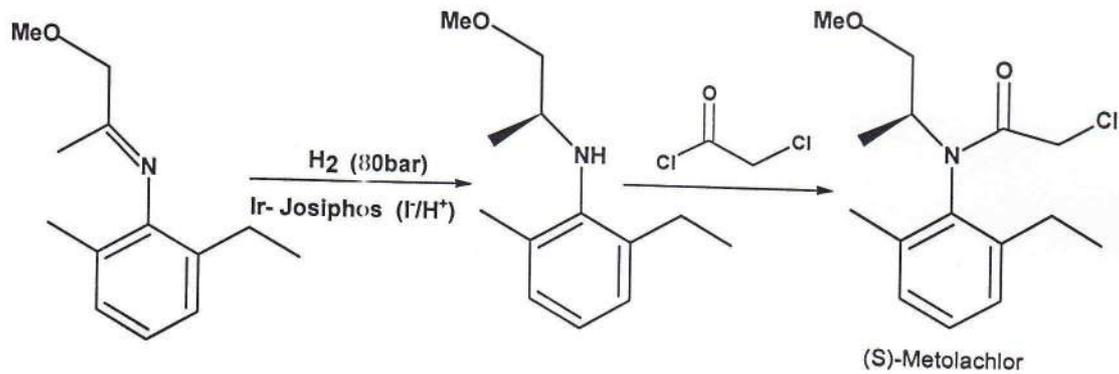
كما استخدمت خميرة الخباز كمحفز في إرجاع لاتناظري للكيتونات [46] (شكل 19)



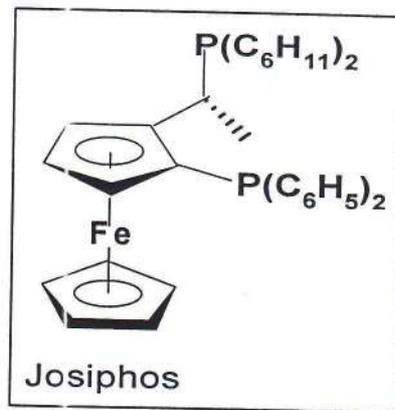
5-2-3 التحضير باستخدام محفزات كيميائية (chemocatalytic)

إن استخدام المحفزات الكيميائية في التحضير اللاتناظري يتنامى بسرعة ويعمل الباحثون بشكل مستمر على تصنيع مترابطات (ligands) جديدة كمحفزات ذات انتقائية فراغية عالية وفعالة ويمكن تطبيقها بشكل واسع .

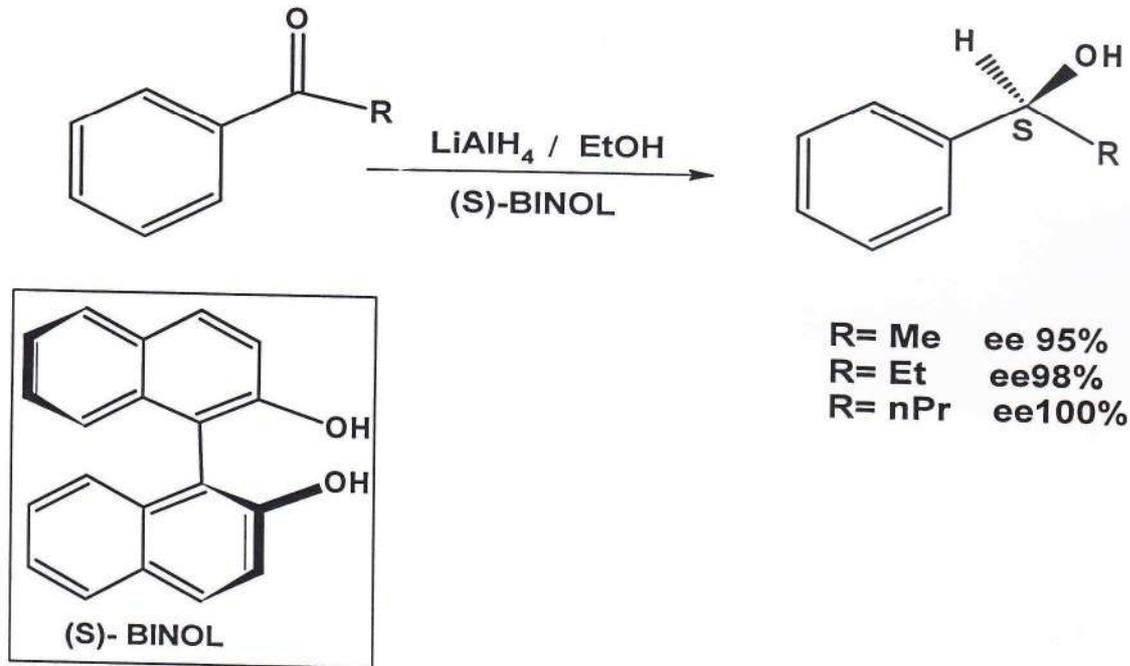
ومن بين أهم التطبيقات في التحضير اللاتناظري الانتقائي والأوسع انتشاراً باستخدام ليكاندات هو تحضير المركب ((S)-Metolachlor (شكل 20) المعروف كمبيد أعشاب فعال من بين ايزوميراته الأخرى وخاصة في المحاصيل الصيفية (ذرة ونبات الصويا) [47] حيث يتم ذلك بالإرجاع اللاتناظري للإمين باستخدام معقد اليريدوم مع ليكاند (ferroceny diphosphine) المعروف باسم (Josiphos) المتبوع بالتفاعل مع المركب (ClCH₂COCl) وهذا التفاعل يتم بكفاءة عالية جداً باستخدام غاز الهيدروجين (80 بار) وعند 50 درجة حرارة مئوية ويكون الناتج له ee = 79% وقد حقق مبيعات عالية في السوق [48].



شكل 20 تحضير مبيد الأعشاب ((S)-Metolachlor)



كما استخدم كذلك العالم الياباني Noyori عام 1979 م الليكاند (S)-BINOL في الأرجاع اللاتناظري للكيتونات وتحصل على أنانتيومرات نقية بنسب عالية (شكل 21). [49].



شكل 21 الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام (S)-BINOL

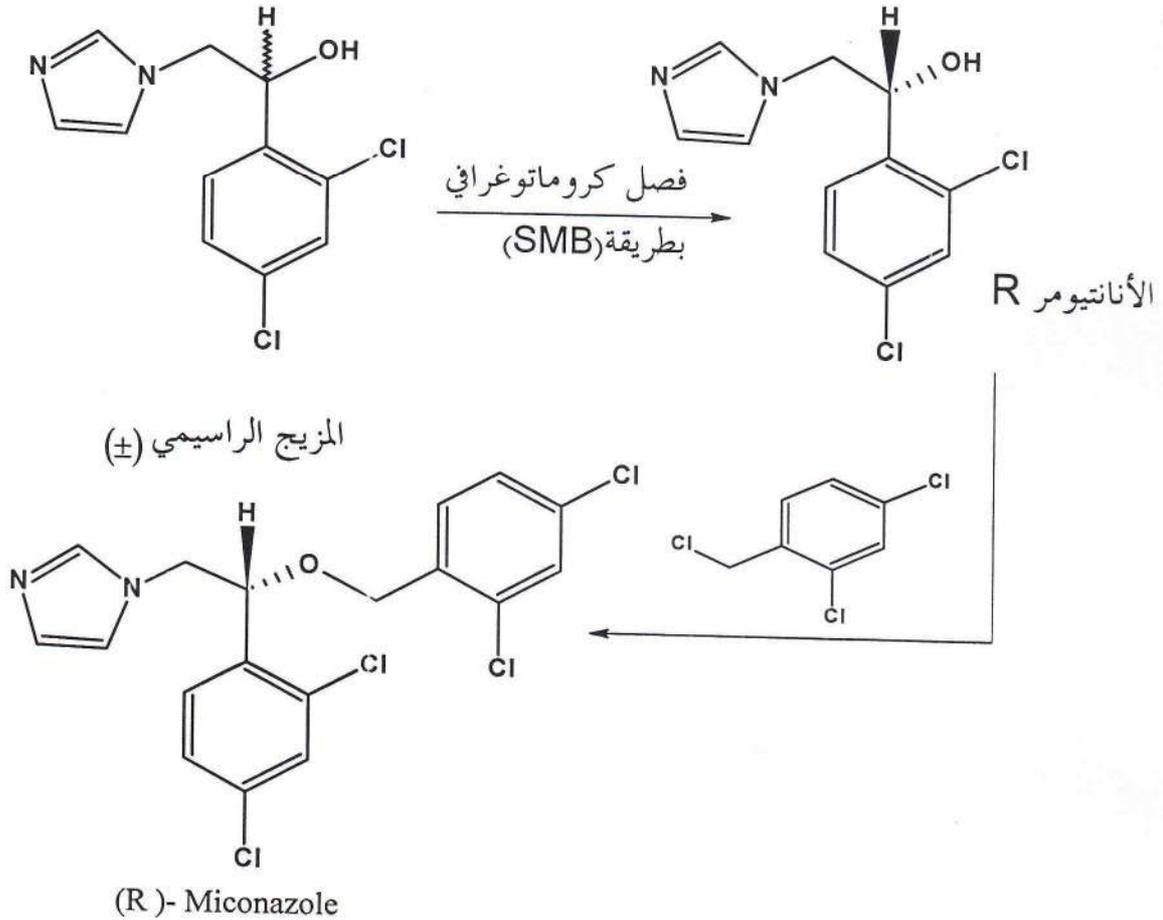
3-5 التحضير بفصل المزيج الراسيمي (resolution of racemates)

إن إجراء تفاعل كيميائي في المخبر على مركبات غير كيرالية فإنه يمكن أن ينتج مركبات كيرالية لكن تكون على شكل خليط راسيمي لأنانتيومورين وللحصول على أنانتيومر نقي عندئذ من الضروري فصل هذا المزيج وهناك طرق عدة للحصول على أنانتيومر نقي بفصل المزيج الراسيمي وهي :

1-3-5 الفصل الكروماتوغرافي (chromatographic resolution)

إن استخدام تقنيات الكروماتوغرافيا في فصل الأنانتيوميرات للحصول على كميات هامة من العقاقير والأدوية النقية ضوئياً أو المركبات التي تتوسط مراحل إنتاج هذه الأدوية أصبحت معتمدة ومهمة. وتعتمد تقنية الفصل الكروماتوغرافي على الاختلاف في زمن التملص للأنانتيومرات من الطور الثابت ومن بين أنواع التقنيات (SMB) (Simulated moving bed chromatography) وتكون مستمرة وتحتوي على عدة أعمدة (6 إلى 8 أعمدة) والكميات المفصولة بهذه الطريقة أصبحت في الآونة الأخيرة تقدر بالكيلو غرامات [51,50].

وكمثال على تحضير مركبات نقية ضوئياً باستخدام هذه الطريقة (SMB) تصنيع العقار الطبي و (R)-Miconazole المستخدم لمعالجة مرض السل بحيث يحضر مركب نقي ضوئياً ثم يفاعل مع 2-4 - ثنائى كلورو بتريل كلوريد [48]. (شكل 32).



شكل 22 تحضير (R)-Miconazole بطريقة الكروماتوغرافيا SMB

وهناك عدة طرق كروماتوغرافية أخرى استخدمت لفصل المزيج الراسيمي نذكر منها

❖ طريقة HPLC (high-performance liquid chromatography) [52]

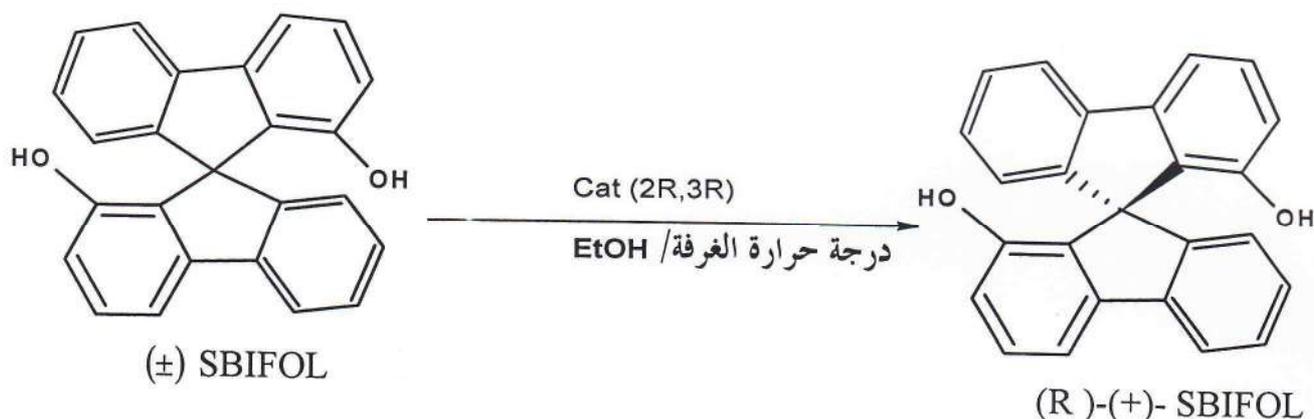
❖ طريقة SFC (supercritical Fluid chromatography) [53]

❖ طريقة GC (Gaz chromatography) [54].

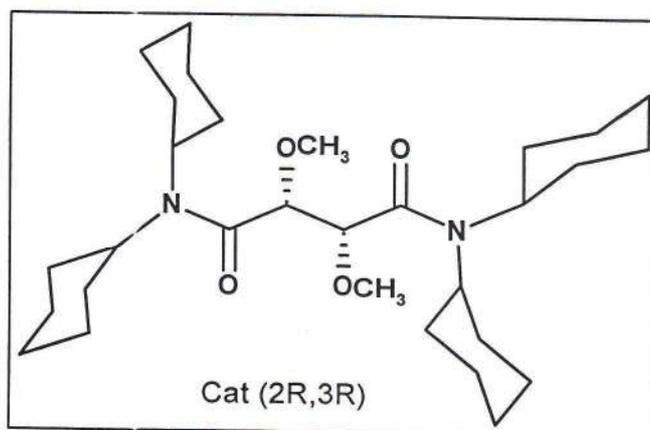
2-3-5 الفصل بالإحاطة على شكل معقد (inclusion résolution)

فصل المزيج الراسيمي بهذه الطريقة (inclusion résolution) هو عبارة عن حقل جديد نسبياً [55] والذي يعتمد على التمييز والتعرف على المركب الكيرالي في مرحلة التبلور. بحيث يشكل المركب الكيرالي المضيف بناء ترابطي مع الأنانتيومر المفضل بواسطة روابط هيدروجينية. والمركبات المستخدمة على نطاق واسع كمضيفات هي مشتقات حمض الطرطريك [57,56] ومشتقات حمض سكسيناميك [58] ومشتقات حمض اللاكتيك [55].

ومؤخراً تم فصل أنانتيوميرات المركب (9,9'-siprobifluorene-1,1- diol) المسمى (SBIFOL) بهذه الطريقة واستخدام المركب (2R,3R-dimethoxy-N,N,N,N-tetracyclohexylsuccinamide) كمركب مضيف [59] حيث مزج هذا الأخير مع المركب المتفاعل بنسب مولية 1:1 في الاتانول عند درجة حرارة الغرفة (شكل 23) وبعد تحرير المركب تم الحصول على الأنانتيومر R بمردود 50% ونسبة ee % 80 تقريبا وعند تكرار العملية تزداد هذه الأخيرة وتبلغ 99%.



شكل 23 فصل أنانتيوميرات المركب (±)SBIFOL



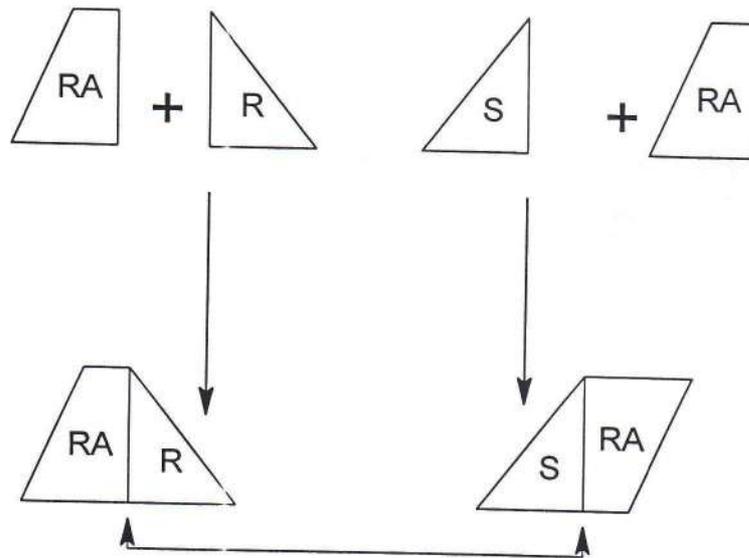
المركب (2R,3R-dimethoxy-N,N,N,N-tetracyclohexylsuccinamide)

5-3-3 الفصل بتشكيل أملاح داياستيروميرية

(Resolution by diastereomeric salt formation)

على الرغم من طرق الفصل المختلفة لمكونات المزيج الراسيمي (العنقودي) إلا أن الطريقة الكلاسيكية في الفصل بتشكيل أملاح داياستيروميرية مازالت تستعمل على نطاق واسع و إلى يومنا هذا في تحضير المركبات النقية ضوئياً [39، 60-62].

حيث أن إستراتيجية هذه الطريقة تعتمد على تفاعل حمض - أساس بين مكونات المزيج العنقودي والعامل المساعد للفصل حيث تتشكل أملاح داياستيروميرية تختلف في خواصها الفيزيائية وبالتالي يمكن فصلها بالطرق التقليدية (كروماتوغرافيا العمود ، التقطير ، الترشيح ... الخ) فمثلاً إذا كان هناك اختلاف واضح في الذوبانية فإن الأملاح يتم فصلها بالترشيح ثم يتحلل الملح بإضافة حمض أو أساس ويفصل العامل المساعد الذي يمكن أن يستخدم من جديد ويمكن تمثيل إستراتيجية هذه الطريقة كما في (الشكل 24) [63].

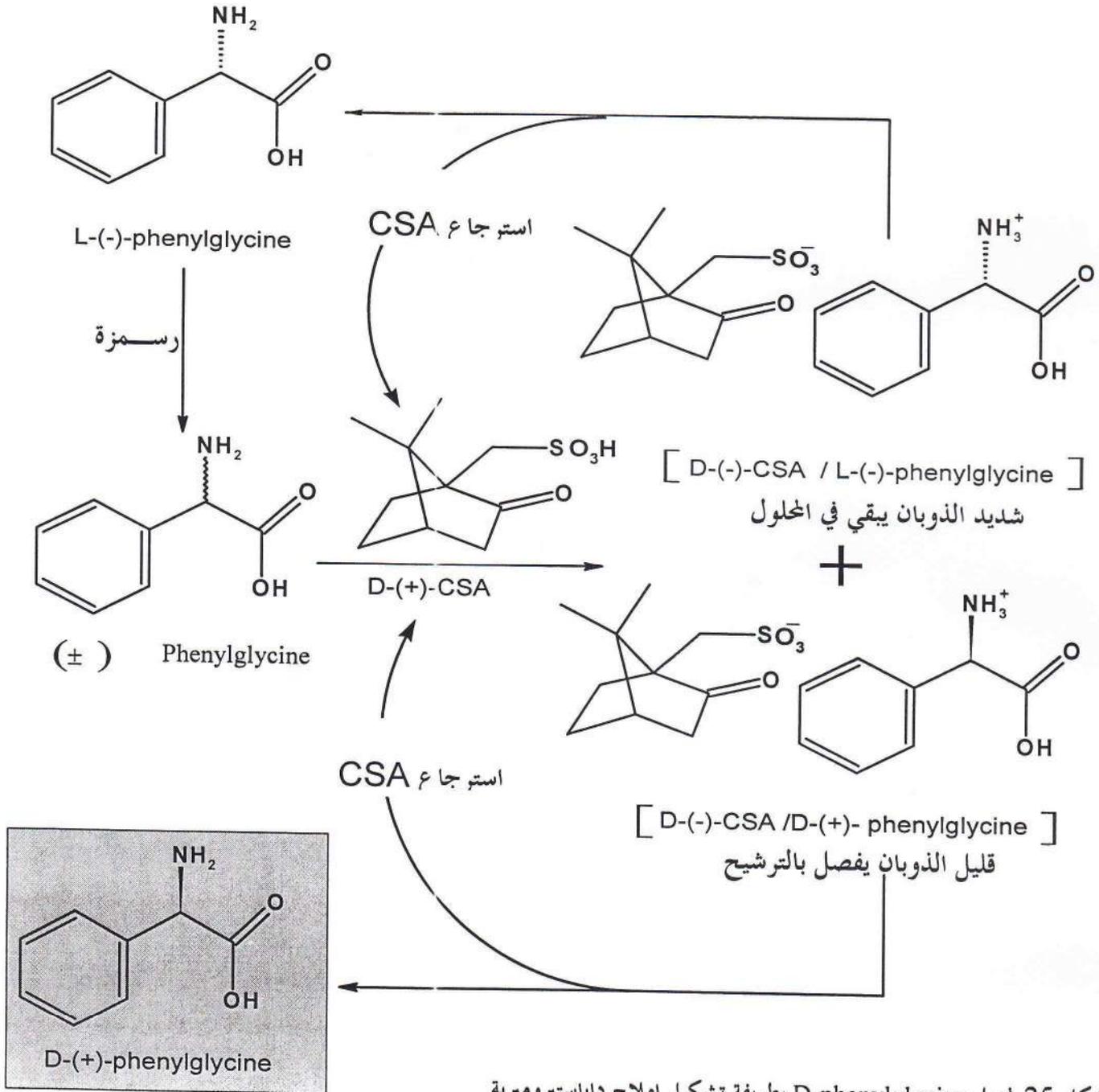


عدم تطابق الصورة في المرآة (داياستيروميرات)

مزيج راسيمي (عنقودي) S+R العامل المساعد في الفصل RA=

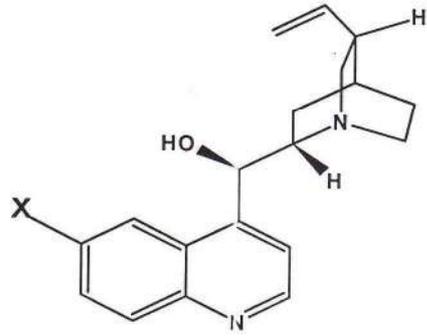
شكل 24 إستراتيجية الفصل بتشكيل أملاح داياستيروميرية

وكمثال لاستخدام هذه الطريقة فصل الأيزومر (D-phenylglycine) المستخدم في الصناعة النصف تحويلية للمضادات الحيوية β -lactam من المزيج العنقودي وذلك باستخدام المركب (CSA) المسمي كيميائيا (D-(+)-camphorsulfonic acid) كعامل مساعد في الفصل في الوسط المائي [64]. (شكل 25)

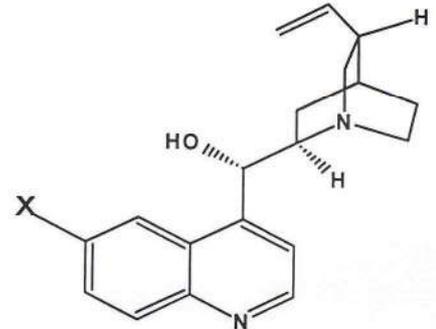


شكل 25 فصل D-phenylglycine بطريقة تشكيل املاح داياستيروميرية

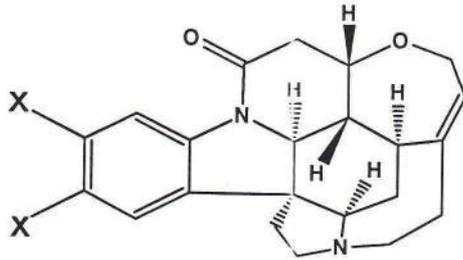
ولفصل المزيج العقودي للأحماض استعملت القلويدات ذات المصادر الطبيعية كما استخدمت كذلك قواعد محضرة صناعياً ، وفائدة هذه الأخيرة أنها متوفرة تجارياً وبأشكالها الأنانتيوميرية . (شكل 26) وفي حالة المزيج العقودي القاعدي استخدمت عوامل مساعدة ذات طبيعة حمضية طبيعية المصدر أو صناعية (شكل 27)



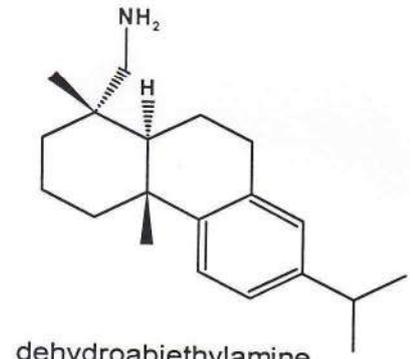
(X=H) : cinchonidine
(X=OMe) : quinidine
ط.المصدر



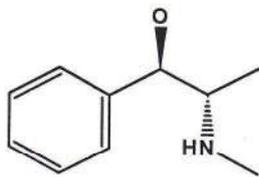
(X=H):cinchonine
(X=OMe):quinidine
ط.المصدر



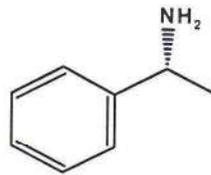
(X)=H:brucine
(X)= OMe :strychnine
ط.المصدر



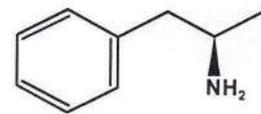
dehydroabiethylamine
ط.المصدر



ephedrine
ط.المصدر

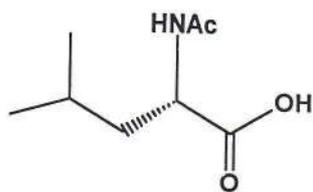


1-phenylethylamine
صناعية المصدر

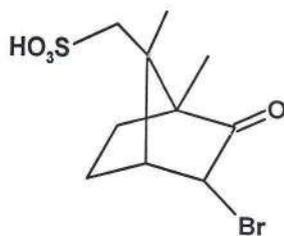


amphetamine
صناعية المصدر

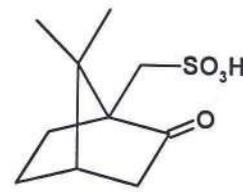
شكل 26 أمثلة لعوامل مساعدة كيرالية في الفصل ذات دلبيعة أساسية



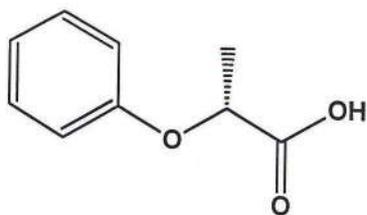
N-acetylleucine
ط. المصدر



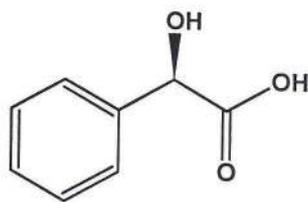
α - bromocamphor- π -sulphonic acid
ط. المصدر



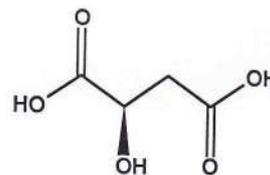
camphorsulfonic acid
ط. المصدر



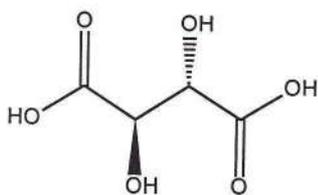
2-phenoxypropionic acid
ط. المصدر



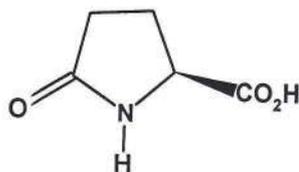
mandelic acid
ط. المصدر



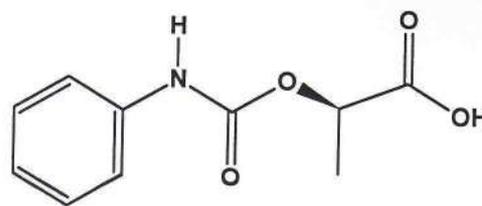
malic acid
ط. المصدر



tartaric acid
ط. المصدر



pyroglutamic acid
ط. المصدر



L- phenylcarbamoyllactic acid
صناعية المصدر

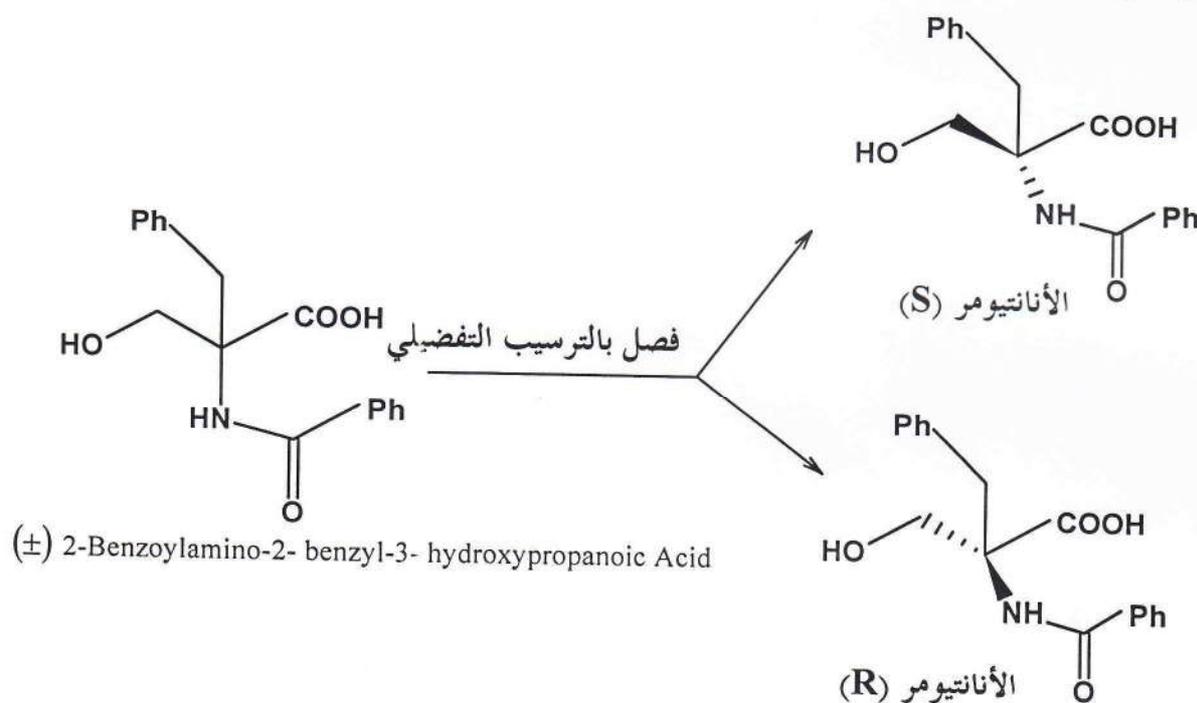
شكل 27 أمثلة لعوامل مساعدة في الفصل ذات طبيعة حمضية

وإن فكرة إيجاد عامل مناسب لفصل مزيج عنقودي معين ليست بديهية بل التجربة والملاحظة هي المنهج والطريق الأمثل لذلك [65، 66]. كما كان هناك ميل واتجاه نحو استخدام عوامل الفصل على شكل عائلات [67].

4-3-5 الفصل بالترسيب الانتقائي (التفضيلي)

(Resolution by Preferential Crystallization)

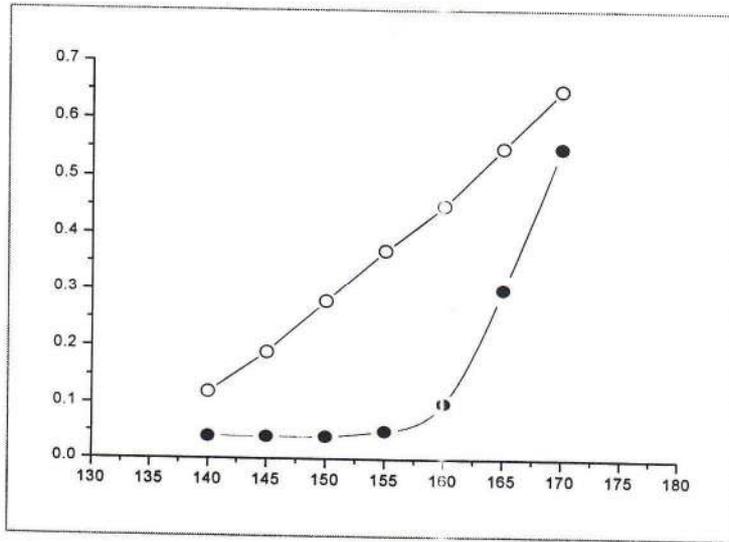
في محلول مشبع لمزيج عنقودي يمكن أن نقوم بترسيب تفضيلي واختباري لأحد الأنانتيوميرات بحيث نضيف للمحلول كمية قليلة (أثار) من هذا الأنانتيومر المراد فصله على شكل بلورات ونذيب المحلول بشكل جيد فتتشكل تكتلات [68] ونحصل على نظام غير متوازن ثم يبرد المحلول مع الرج لفترة زمنية فيترسب الأنانتيومر . علما بأن الترسيب يتعلق بدرجة تشبع المحلول ومدة الفصل وكمثال على ذلك فصل المزيج الراسيمي للمركب (2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid) (شكل 28) [69].



شكل 28 فصل المركب 2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid بطريقة الترسيب التفضيلي

بحيث تمت إذابة (3.016 – 3.663 غ) من المركب العنقودي في 20 ملل من الإيثانول عند 40 °م ثم نبرد المحلول إلى 10 °م لمدة ساعة بعد ذلك أضيف له 0.050 غ من الأنانتيومر (S) ثم رج المحلول لمدة 30 دقيقة عند 10 °م فتشكلت بلورات من الأنانتيومر (S) تم فصله بالترشيح تم جففت . ولوحظ أن الفصل يكون جيدا عند درجة فوق تشبع (Degree of supersaturation) تقدر بـ 155% أي (3.34 غ في 20 ملل إيثانول) وفي فترة زمنية بين 20 و 60 دقيقة عند 10 °م كما هو مبين في المنحني (1) والمنحني (2) والنتائج التي تم الحصول عليها مدونة في الجدول (3) [70].

الكمية المتبلورة بالغرام



شروط إنجاز المنحني (1):

كمية المركب العنقودي (3.016-3.663 غ)

درجة فوق تشبع (140-170 %) وكمية

الأنانتيومر (S) المضافة (0.050 غ) كمية

المذيب (20 ملل) إيثانول وزمن الفصل 30 دقيقة

عند 10 م.

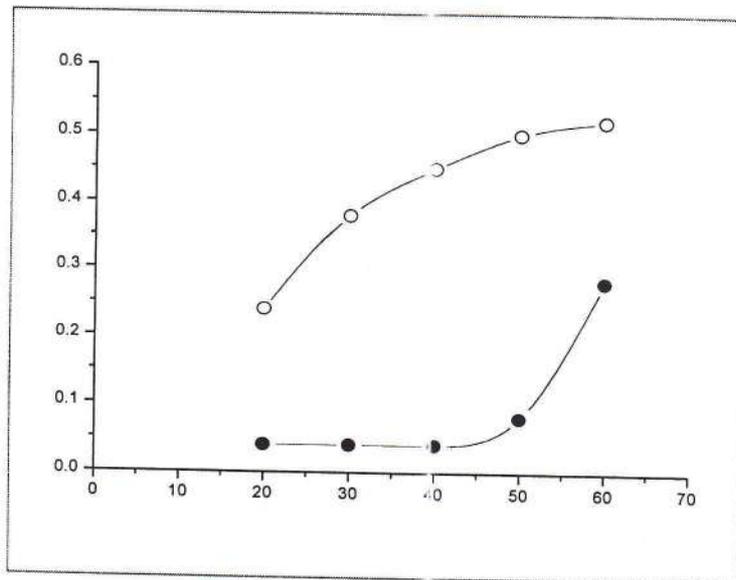
○ كمية تبلور الأنانتيومر (S)

● كمية تبلور الأنانتيومر (R)

درجة فوق التشبع %

منحني (1): العلاقة بين كمية التبلور ودرجة فوق التشبع عند فصل أنانتيومرات المركب (2-Benzoylamino-2-benzyl-3-hydroxypropanoic Acid)

الكمية المتبلورة بالغرام



شروط إنجاز المنحني (2):

كمية المركب العنقودي (3.340 غ) أي درجة

فوق التشبع (155 %) كمية الأنانتيومر (S)

المضافة (0.050 غ) وكمية المذيب (20 ملل)

من الإيثانول. الفصل عند 10 م.

○ كمية تبلور الأنانتيومر (S)

● كمية تبلور الأنانتيومر (R)

زمن الفصل بالدقيقة

منحني (2): العلاقة بين كمية التبلور وزمن الفصل عند فصل أنانتيومرات المركب (2-Benzoylamino-2-benzyl-3-hydroxypropanoic Acid)

الأنانتيومر (S)			زمن الفصل (دقيقة)	كمية المركب العنقودي (غ)	درجة فوق التشبع (%)
درجة الفصل (%)	الدوران النوعي ²	الناتج (غ) ¹			
26	-62.3	0.183	30	3.016	140
32	-53.2	0.267	30	3.124	145
47	-61.8	0.343	30	3.232	150
33	-57.0	0.302	20	3.340	155
58	-59.7	0.463	30	3.340	155
70	-62.0	0.527	40	3.340	155
68	-51.9	0.611	50	3.340	155
41	-25.3	0.823	60	3.340	155
51	-45.0	0.593	30	3.447	160
35	-22.6	0.916	30	3.555	165
14	-8.5	1.257	30	3.663	170

جدول 3: الفصل بالترسيب التفضيلي للأنانتيومر (S) من المزيج العنقودي للمركب

(2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid)

شروط التجربة : كمية الانانتيومر (S) المضافة 0.050 غ وكمية المذيب 20 ملل ايثانول عند 10م

(1) الناتج هو مجموع الكمية المتبلورة والكمية المضافة . (2) $[\alpha]_D^{20}$ (C = 1.00 ميثانول)

وبتحقيق فصل متتالي عند الشروط المثلي للتجربة بإذابة 3.340 غ من المزيج العنقودي في 20 ملل من الايثانول عند 40 م ثم التبريد إلى 10م وإضافة 0.050 غ من الأنانتيومر (S) ثم الرج لمدة 40 دقيقة عند 10م تترسب 0.527 غ من الأنانتيومر S تفصل بالترشيح ثم تجفف . بعد ذلك نضيف للرشاحة 0.480 غ من المركب العنقودي ونذيبها عند 40 م ثم يبرد المحلول إلى 10م ويضاف له 0.050 غ من الأنانتيومر (R) على شكل بلورات ويرج المحلول لمدة 40 دقيقة عند 10م فترسبت 0.733 غ من الانانتيومر (R) فصلت بالترشيح وجففت وكررت العملية بالنسبة للانانتيومر S ثم الانانتيومر R بشكل متتال وكانت النقاوة الضوئية للانانتيومر (S) 64% وبالنسبة للانانتيومر (R) 67% والنتائج مدونة في الجدول 4

درجة الفصل	الدوران النوعي ³	الناتج (غ) ²	زمن الفصل (دقيقة)	كميات (R) و (S) العملية (غ)		كمية المركب العنقودي المضافة (غ)	الدورة
				(R)	(S)		
70	-62.0	(S)0.527	40	1.670	1.670	3.340	1
79	+65.5	(R) 0.733	40	1.880	1.463	0.480	2
81	-63.1	(S)0.689	30	1.561	1.779	0.680	3
73	+62.8	(R)0.682	20	1.840	1.494	0.640	4

جدول 4. الفصل المتالي بطريقة الترسيب التفضيلي للمزيج العنقودي للمركب

(2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid)

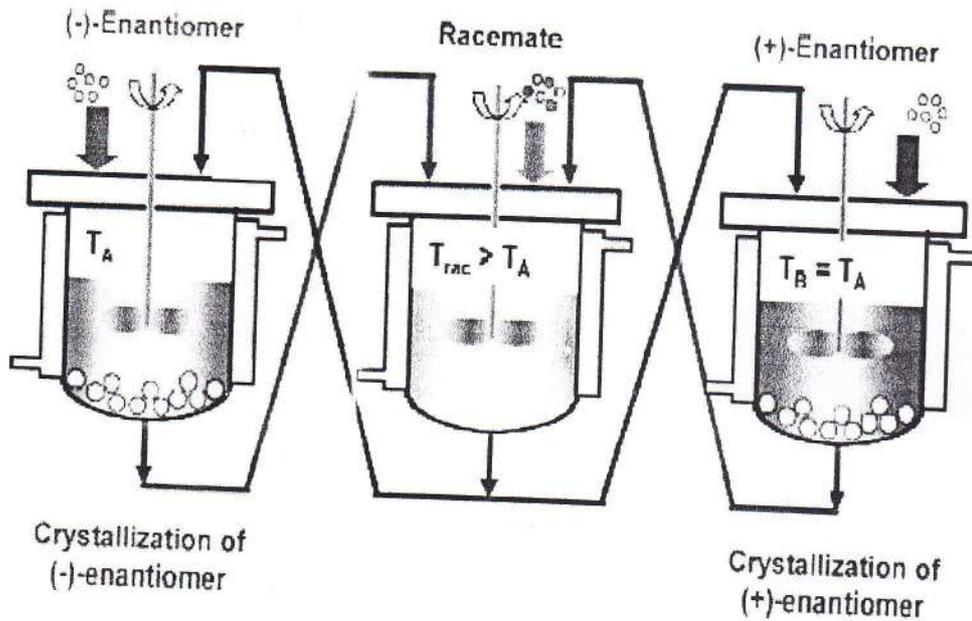
شروط التجربة : كمية الأناطيومر (S) أو (R) المضافة 0.050 غ والمذيب 20 ملل ايثانول ودرجة الحرارة 10م

1- الكميات في الدورة (2 و 4) حسب من النتائج في الدورات (1 و 3).

2- الناتج هو مجموع الكمية المتبلورة والكمية المضافة من الأناطيومر

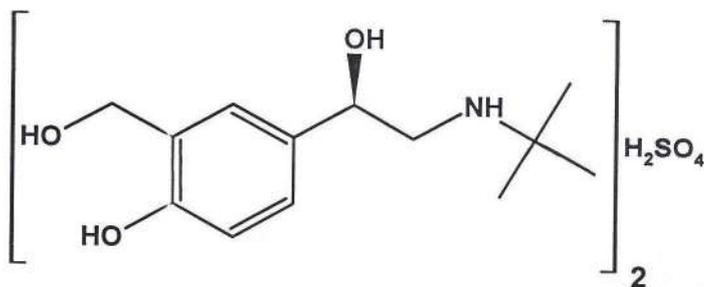
3- $[\alpha]_D^{20}$ (1.00 في الميثانول)

والشكل 29 يوضح الطريقة التجريبية لفصل المزيج الراسيمي بطريقة الترسيب التفضيلي المتالي [70].



شكل 29. الطريقة التجريبية لفصل المزيج الراسيمي بطريقة الترسيب التفضيلي المتالي

واستخدمت طريقة الفصل بالترسيب التفضيلي مؤخرا في فصل المركب المسمى (RAS) اختصارا لـ ((R)-Albuterol sulfate) المستخدم في معالجة مرض الربو من مزيجها الراسيمي [71] (شكل 30).

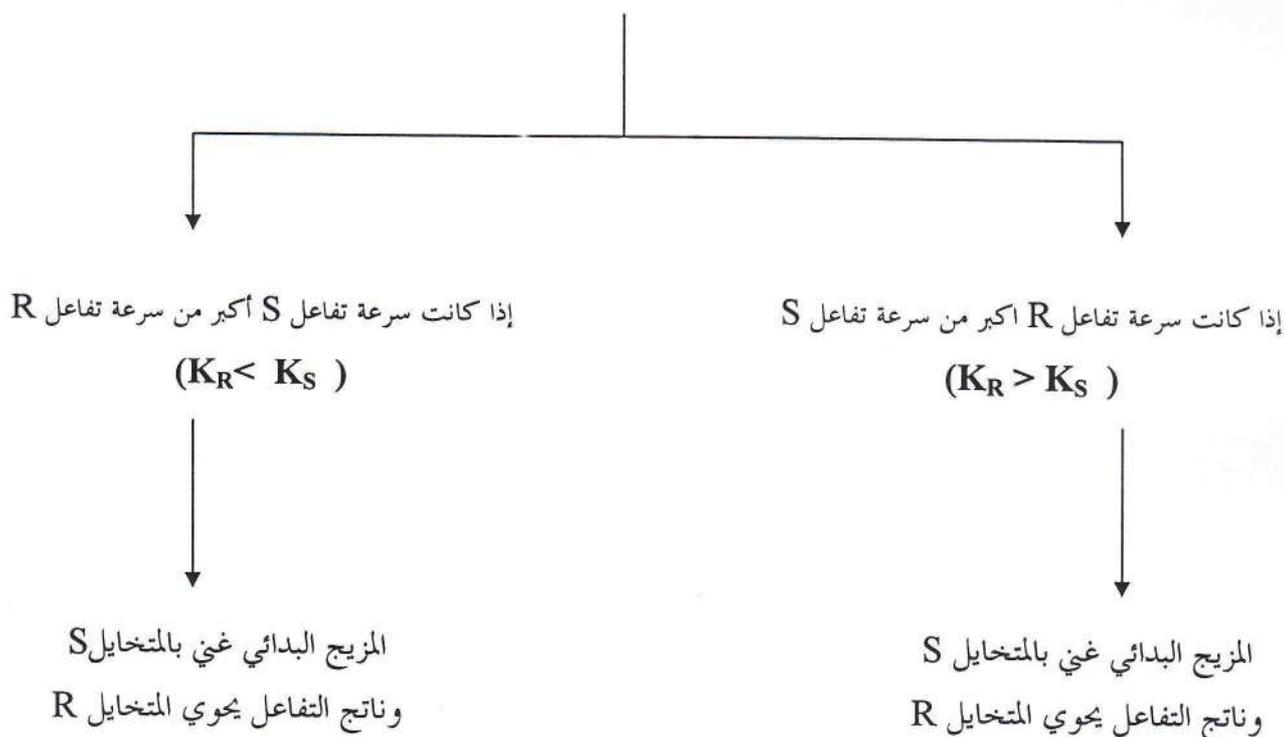


شكل 30 المركب (R)-Albuterol sulfate (RAS)

5-3-5 الفصل بالاعتماد على حركية التفاعل (Kenitic résolution)

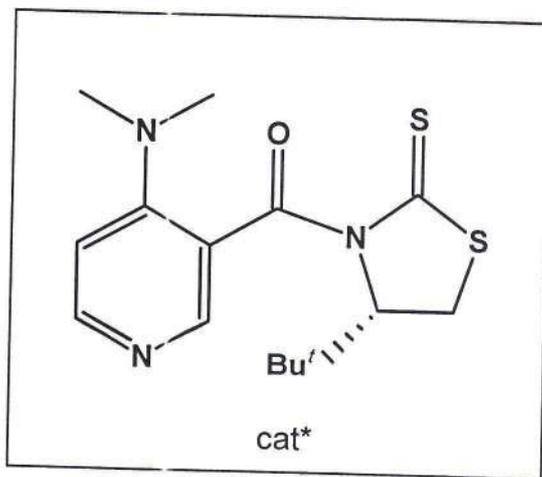
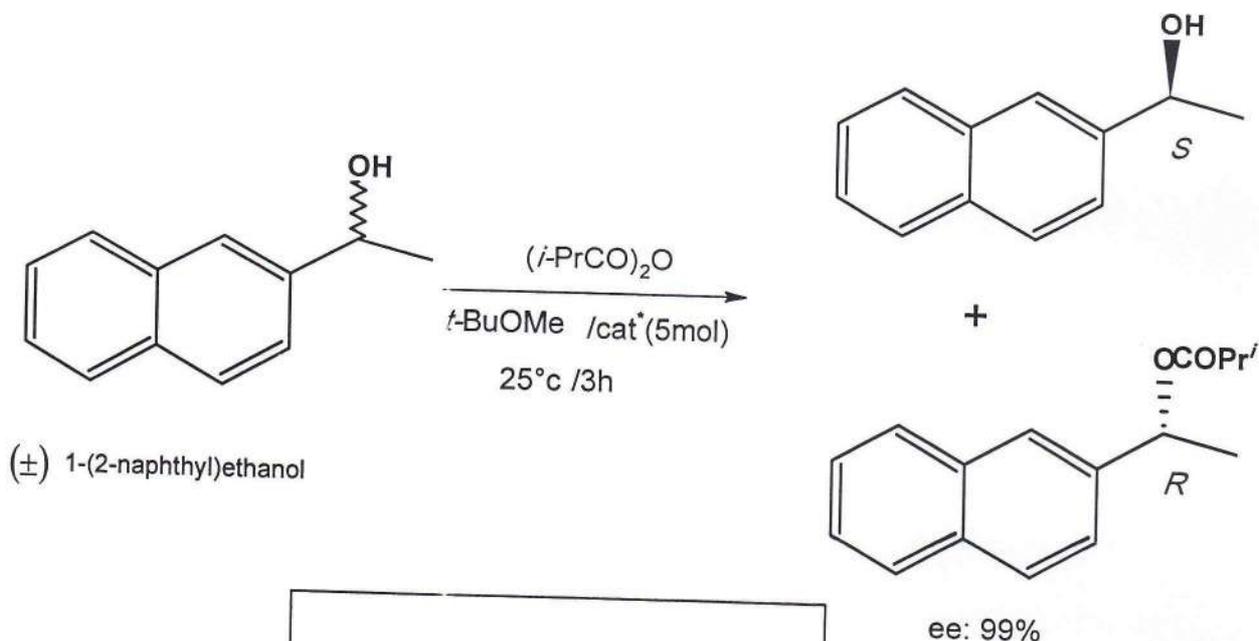
الفصل الحركي (نسبة للكيمياء الحركية) من بين الطرق المهمة في فصل المزيغ الراسيمي وإنتاج مركبات نقية ضوئياً. وتعتمد هذه الطريقة على الاختلاف في سرعة تفاعل كلا الأنانتيومورين في المزيغ الراسيمي بحيث أن كل أنانتيومر يتفاعل ويتحول إلى مركب آخر جديد بسرعة ونسبة تختلف عن سرعة ونسبة تفاعل الأنانتيومر الآخر [72]. وعند فصل المركب ذو النسبة التفاعلية الأكبر يصبح المزيغ الراسيمي غني بالأنانتيومر ذو سرعة التفاعل الأبطى وتكون أكبر قيمة لمردود التفاعل لا تتعدى 50%. ويستخدم لتحقيق هذه العملية محفزات كيميائية أو بيوكيميائية (مثل الإنزيمات) ويمكن توضيح مبدأ هذه الطريقة وفق رسم تخطيطي بسيط (شكل 31).

المزيغ الراسيمي (S(50%)+R(50%))
R=Me: 90 % de=70%
R=i-Bu: 95 % de=80%
 محفز أو متفاعل كيميائي أو إنزيم



شكل 31 مبدأ طريقة الفصل الحركي kenitic resolution

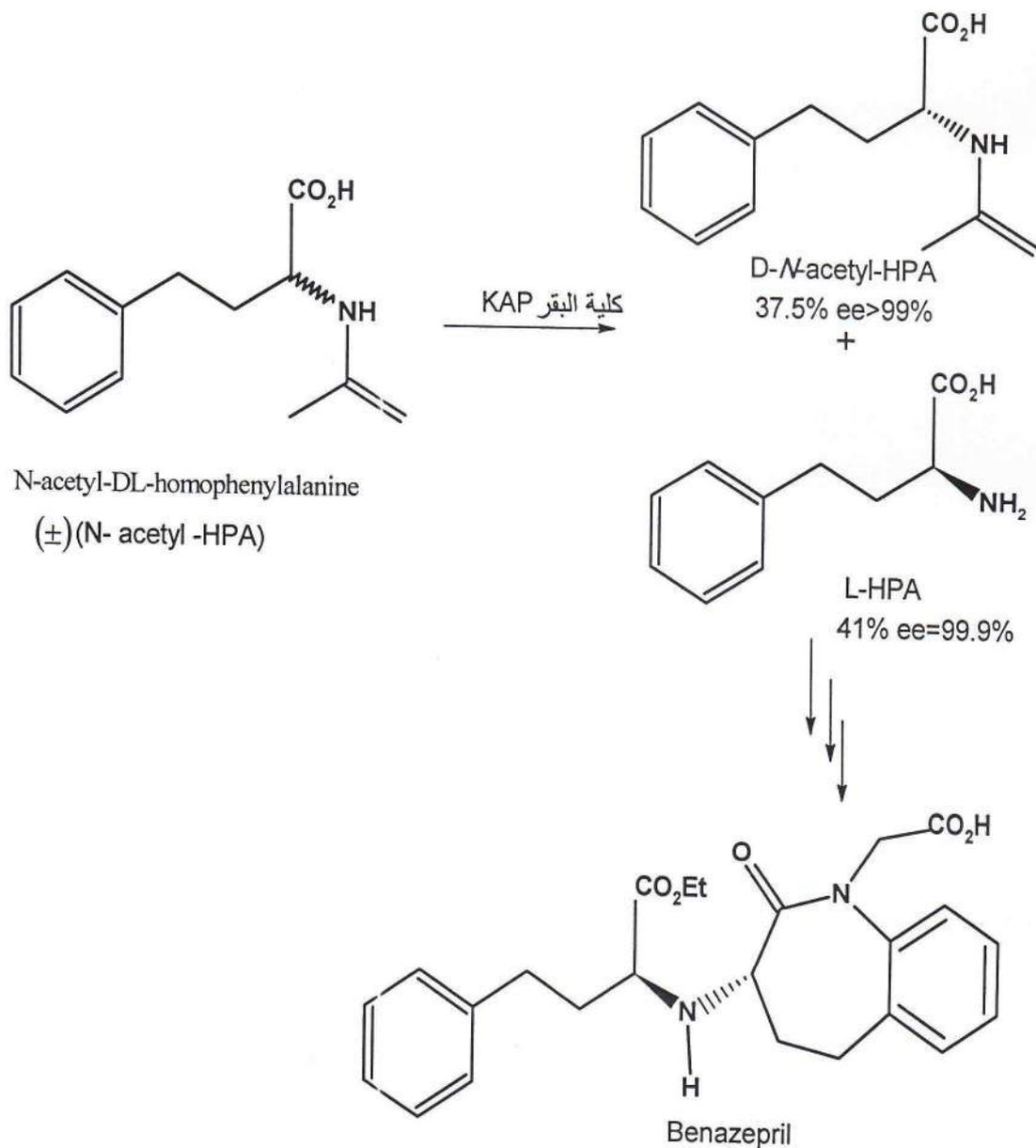
وكمثال على الفصل بالطريقة الحركية البحث الذي قدمه (Shinji Yamada) الياباني وزملاؤه حيث قاموا بفصل المزيغ الراسيمي للعديد من الكحولات الثانوية باستخدام مشتقات البيريدين كعوامل مساعدة [73]. مثلاً المزيغ الراسيمي للكحول (1-(2-naphthyl)ethanol) (شكل 32).



(S)-(4-tert-butyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)(4-(dimethylamino)pyridin-3-yl)methanone

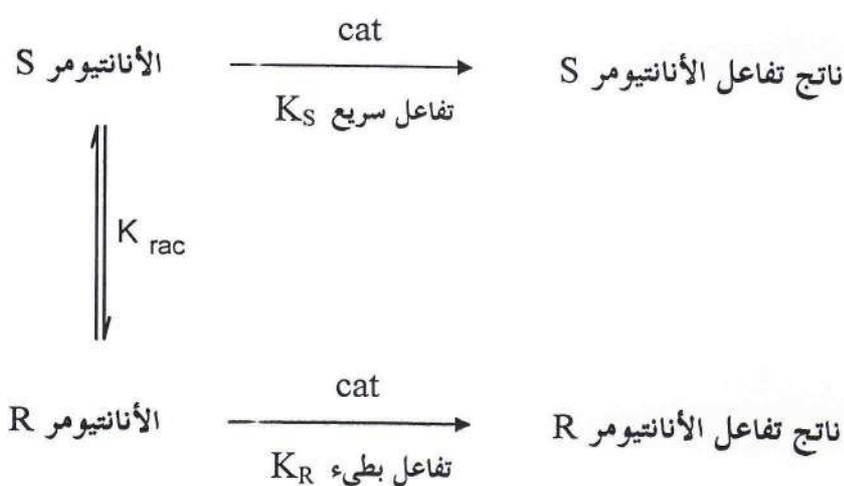
شكل 32 الفصل بالطريقة الحركية للمزيغ الراسيمي لـ 1-(2-naphthyl)ethanol

وقد استخدمت الإنزيمات في عملية الفصل بالطريقة الحركية كما يتضح في البحث الذي قام به الباحث (Ignacio Regla) وزملاؤه لفصل المركب (L-homophenylalanine) يرمز له بـ (L-HPA) المستخدم في تحضير مركب (Benazepril) المستخدم كمانع للتحويلات الإنزيمية واستخدامه في عملية الفصل الإنزيمي الموجود في مسحوق كلية الثدييات مثل البقر، الخنزير، الكلاب.... الخ والذي يرمز له اختصاراً (KAP) و تعني (Kidney acetone powders) وقد كانت النتائج جيدة مع كلية البقر [74]. (شكل 33)



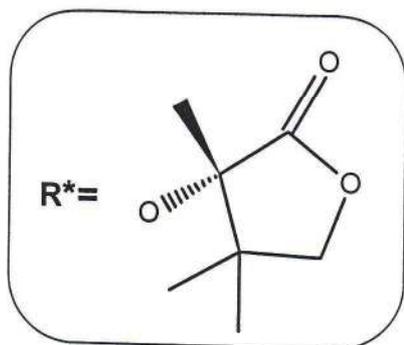
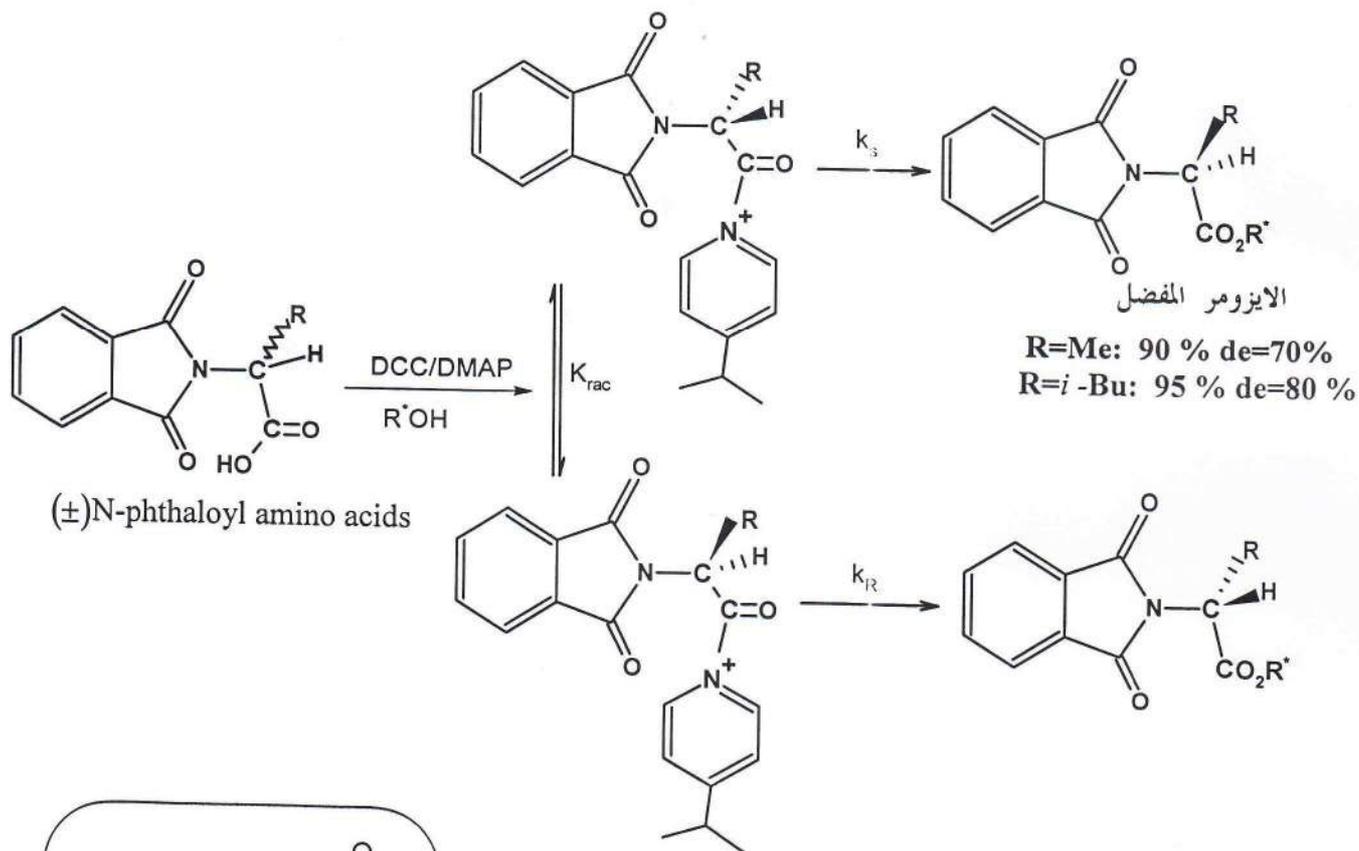
شكل 33 فصل حركي إنزيمي لـ (±)-Acetyl-HPA و تحضير Benzepril

وكما سبق وذكرنا فان مردود التفاعل في حالة الفصل بالطريقة الحركية البسيطة لا يتعدى القيمة 50 % ولكن في حالة حدوث عملية رسمزة فان مردود التفاعل يمكن أن يصل في هذه الحالة إلى 100 % وتسمى العملية بالفصل الحركي الديناميكي (Dynamic Kinetic Resolution) [75، 76] ويمكن تمثيله كما بـ (الشكل 34).



شكل 34 طريقة الفصل الحركي الديناميكي

وكمثال على ذلك ما قام به Calmes وزملاؤه عام 2000م بفصل -تركي ديناميكي للمزيج الراسيمي لمركبات (N-phthaloyl amino acids) باستخدام DCC (dicyclohexylcarbodiimide) والمركب DMAP (4-dimethylaminopyridine) وكحولات كيرالية مثل المركب (s)- α -methylpantolactone (شكل 35) [77]. حيث بلغ مردود التفاعل 95 %.



(S)-3-hydroxy-3,4,4-trimethyl-dihydrofuran-2(3H)-one

((s)- α -methylpantolactone)

شكل 35 الفصل الحركي الديقناميكي لـ N-phthaloyl amino acids

6- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية [78]

Analytical methods : determination of optical purity

إن تطور الطرق التحليلية لتحديد النقاوة الضوئية لخليط أنانتيوميرات بدأ منذ الستينات بحيث اهتم به أثناء التحضير اللاتناظري وتسمح هذه الطرق عموماً بالتقدير والتحديد الدقيق لدرجة النقاوة الضوئية للمركبات التي تعتبر عاملاً بالغ الأهمية في العديد من الصناعات المختلفة وخصوصاً الصناعة الصيدلانية ومن بين هذه الطرق نذكر ما يلي :

6-1 الطريقة البولارومترية : (Polarimetric methods)

وهي الطريقة الكلاسيكية و الأكثر استعمالاً في تحديد النقاوة الضوئية لخليط أنانتيوميرات بحيث يستخدم فيها جهاز المقطاب (البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الاستقطاب) وبه يتم قياس أثر الأنانتيوميرات على الضوء المستقطب في مستوي والدوران المحدد والذي يعطى بالعلاقة التالية

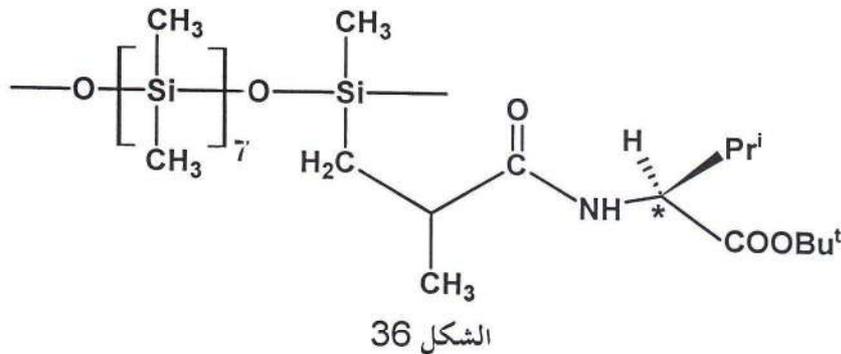
$$[\alpha]_t = \frac{\alpha}{l \cdot c} \dots\dots\dots 1.4$$

حيث : $[\alpha]$ الدوران النوعي
 α الدوران المشاهد
 C التركيز غ/ل
 l طول الأنبوب (دسم)

ويعتمد الدوران النوعي على درجة الحرارة t وطول موجة الضوء المستخدم λ ولهذا يجب تحديدهما بدقة . و إذا كان تدوير المحلل لاستعادة مستوى الضوء المزاح من قبل المادة النشيطة ضوئياً باتجاه عقارب الساعة فإن المركب يميني الدوران (+) و إذا كان العكس يكون يساري الدوران (-) [79]

2-6 طرق الكروماتوغرافيا الغازية (Gas chromatographic methods)

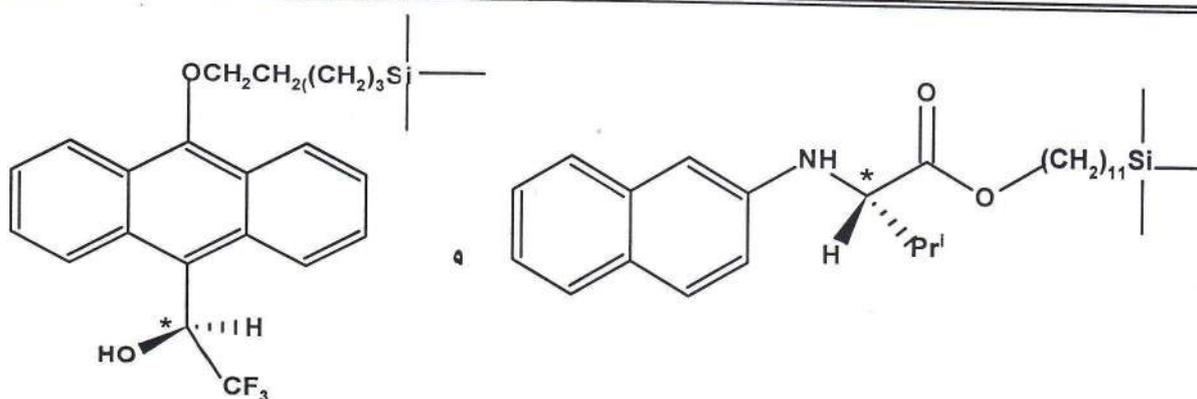
وهي طريقة مرغوبة جدا لفصل خليط أنانتيوميرات وهي حساسة و لا تتأثر بوجود آثار من الشوائب وسريعة وبسيطة التنفيذ بحيث أن الأنانتيوميرات وبوجود طور كيرالي ثابت تكون لها تصرفات وخواص مختلفة بحيث تختلف في زمن التملص فيحتمن الخليط المراد تحليله ويمرر على الطور الثابت الكيرالي وبناء على زمن التملص يحدد نوع مكوناته وتركيزها وبالتالي النقاوة الضمنية وهذه الطريقة دقيقة جدا وتكون نسبة الخطأ فيها ($\pm 0.05\%$) وتحلل حتى الخليط الذي تكون له $ee < 95\%$ ومن بين المركبات المستعملة كطور ثابت المركب الموضح بـ (الشكل 36).



وان تطور هذه الطريقة مستمر ومجال تطبيقها في توسع وقد استخدمها (David .A.Evans) وزملاؤه عام 2003 م [80].

3-6 طريقة الكروماتوغرافيا السائلة (Liquid chromatographic methods)

هذه الطريقة كذلك تعتبر من الطرق المهمة لتحديد النقاوة الضوائية وإن تطورها كان ملحوظا في السنوات الأخيرة (منذ 1982م) حيث استخدمت تقنية (HPLC) لتحديد النقاوة الضوائية لآلاف المركبات وكما في حالة (GC) ففي هذه الطريقة يتطلب وجود طور كيرالي ثابت بحيث تملص الأنانتيوميرات في أزمنة مختلفة و بذلك يمكن تحديد تركيزها ومن بين الأطوار الكيرالية الشائعة الاستعمال مايلي



وقد استخدم مؤخرا (Nages wara.Rio) وزملاؤه هذه التقنية في تحديد النقاوة الضوئية للعقاقير الكيرالية (Citalopram) المستخدمة في علاج الاضطرابات النفسية (الكآبة والقلق مثلا)[81].

6-4 طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) ($^1\text{H-NMR}$ spectroscopy)

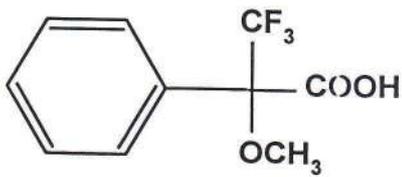
إن الأنانتيوميرات لا يمكن تمييزها في وسط غير كيرالي من قبل تقنية طيف (NMR). لأن الإنزياح الكيميائي لهما متكافئ وعلى النقيض من ذلك الداياستيريوميرات يمكن تمييزهما لعدم تكافؤ الإنزياح الكيميائي لهما. وبالتالي فان تحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR يتطلب تدخل عامل كيرالي مساعد لتحويل خليط أنانتيوميرات إلى خليط داياستيريومر يمكن تمييز طيفه بتقنية NMR ومن بين العوامل الكيرالية المستعملة كاشف موشر (Mosher) (1) نظرا لاحتوائه على حلقة اروماتية تكون لها إنزياحات مميزة ومختلفة للداياستيريوميرات المشكلة . والتغير في الانزياح الكيميائي يمكن أن يحدث نتيجة لتشكيل معقد بين المركب الكيرالي وكاشف كيرالي فمثلا العديد من اللانتانيدات لها القدرة على تشكيل معقد صلب مع الكحولات والكيونات وجزيئات أخرى لها خواص قاعدية وبالتالي تتشكل بيئة كيرالية من الداياستيريوميرات يمكن تمييزها بتقنية NMR كما أن بعض المذيبات تكون كيرالية وتذيب المركب الكيرالي فتشكل معه داياستيريوميرات يمكن تمييزها أيضا بتقنية NMR أي يمكن القول انه هناك ثلاثة أنواع من العوامل الكيرالية المساعدة في تشكيل الداياستيريوميرات لتحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR وهي :

✓ مشتقات لكواشف كيرالية (CDAs) Chiral derivatising agents مثل المركب (2)[82]

✓ مذيب كعامل كيرالي (CSAs) Chiral solvating agents [83] مثل المركب (3)

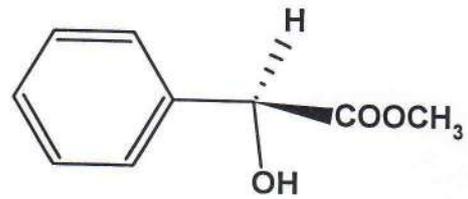
✓ مشتقات اللانتانيدات كعوامل كيرالية (CLSRs) Chiral lanthanide shift reagents [84]

مثال المركب (4)



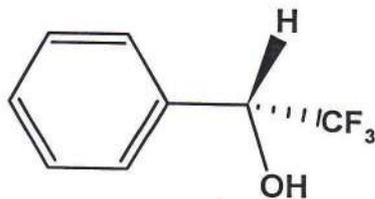
(1) (moscher كاشف)

3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoic acid



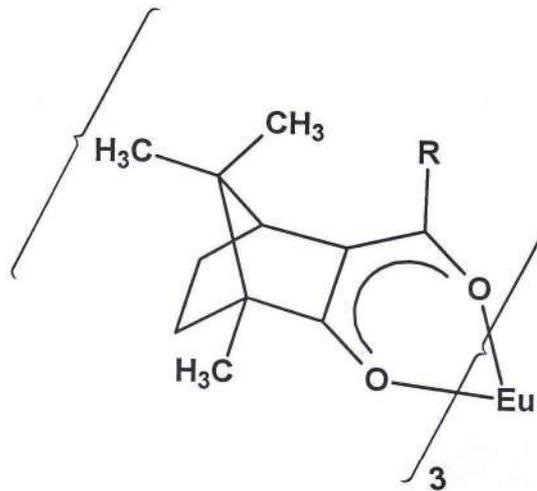
(2) (CDAs)

methyl (2*S*)-hydroxy(phenyl)acetate



(3) (CSAs)

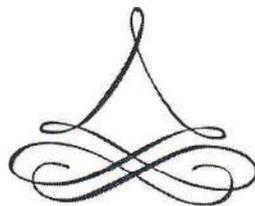
2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol



(4) (CLSRs)

tris(t-butyl-hydroxy-methylene-(1*R*)-camphorato) europium (III)

$R = \text{Bu}^t$, $R = \text{CF}_3$, $R = \text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$



الفصل الثاني

مفهوم الارجاع

و الإرجاع اللاتناظري للكيتونات بروكيرالية

باستخدام (PMHS) كعامل مرجع في وجود (TBAF) وخميرة الخباز

1- عموميات حول الإرجاع :

إن تفاعلات الإرجاع (الاختزال) في الكيمياء العضوية مفيدة من الناحية التحليلية وذات فوائد جمة وتستخدم على نطاق واسع في التحضير العضوي الأساسي ولبتروكيميائي [85]. ولذلك ارتأينا التطرق إلى مفهوم الإرجاع والطرق المستخدمة في تحقيقه.

1-1 تعريف الإرجاع:

في مجال الكيمياء اللاعضوية من السهل تعريف تفاعل أكسدة و إرجاع على أنه تفاعل يرافقه فقدان أو اكتساب إلكترونات لكن في حالة الكيمياء العضوية من الصعب معرفة ما إذا كان هناك فقدان أو اكتساب إلكترونات في تفاعل ما. لذلك وجد الكيميائيون تعريف مناسباً ودقيقاً غير الأول ينص على أن الأكسدة هي تفاعلات يتم أثناءها إضافة ذرات كهروسلبية كالأكسجين أو الهالوجين أو نزع هيدروجين أما تفاعل الإرجاع عكس ذلك أي انه عبارة عن نزع أو كسجين أو هالوجين أو إضافة هيدروجين [37]. علماً أن تفاعل الإرجاع يتم بطرق عدة نذكر منها مايلي.

1-2 أهم طرق تفاعلات الإرجاع :

في الكيمياء العضوية هناك طرق عدة للإرجاع عامة وخاصة وعموماً يمكن أن يتم الإرجاع بواسطة الهيدروجين الجزيئي (الغازي) وجملة إرجاع أخرى وهي مركبات يمكنها التنازل عن هيدروجيناتها بحيث نجد لكل طريقة سلباتها وإيجابياتها نتطرق إليها باختصار قصد إبراز مغزى اختيارنا للطريقة المستخدمة في عملنا هذا [86، 87].

1-2-1 تفاعلات الإرجاع بالهيدروجين الغازي (المدرجة)

الهيدروجين منفرد ونظرا لضعف الفاعلية للرابطة (H-H) لا يتفاعل تلقائيا مع الركائز العضوية لكن له أهمية كبرى في التحضير العضوي الصناعي في وجود محفزات غير متجانسة (المعادن الإنتقالية) مثل النيكل ، البلاتين ، البلاديوم وغيرها . ولهذا فان تفاعلات المدرجة تكون دائما محفزة . وتحدث عادة على سطح المعدن المنتشر على حامل غالبا يكون الكربون أو الألومين من أجل زيادة سطح التلامس وحسب شروط التجربة ونوع المحفز المستخدم يمكن إرجاع العديد من الوظائف العضوية [88].

• إيجابياتها:

هذا النوع من الإرجاع عادة ما يتم بشكل سريع وواضح (عدم وجود مركبات وسطية) وتستعمل المدرجة المحفزة على نطاق واسع في الصناعة لمردودها الجيد . وإرجاعها للعديد من الوظائف العضوية .

• سلبياتها:

في الكثير من الأحيان تتطلب ضغط عالي (250 — 500 بار) ودرجات حرارة مرتفعة تصل إلى 400 درجة حرارة مؤوية كما يستخدم فيها غاز الهيدروجين وهو غاز خطي و متفجر .

1-2-2 تفاعلات الإرجاع بالهيدريدات المعقدة:

وهي عبارة عن حمل إرجاع أخرى مهمة في التحضير العضوي منها (بوروهيدريد الصديوم NaBH_4 و هيدريد الليتيوم الألومنيوم LiAlH_4 وغيرهما) بحيث يتم التفاعل على شكل هجوم نيكلو فيلي بواسطة الهيدريد (H^-) وتجرى هذه التفاعلات في مذيب ايثيري مثل (THF) . و بوروهيدريد الصديوم عامل مرجع أقل فاعلية وأكثر انتقائية من هيدريد الليتيوم الألومنيوم الذي يعتبر عاملا مرجعا أعنف وأكثر فاعلية [89].

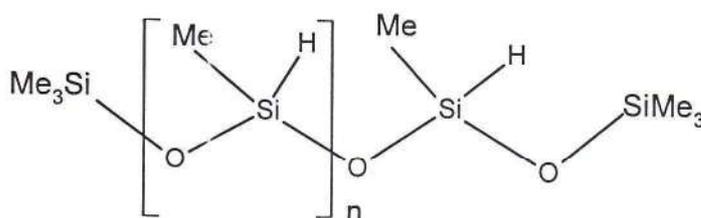
● إيجابياتها :

هيدريد الليتيوم و الألومنيوم عامل مرجع جد فعال بحيث يمكن له اختزال العديد من الوظائف العضوية و بوروهيدريد الصديوم يمتاز بخاصية انتقائية في الإرجاع (لا يرجع الأحماض والأسترات)

● سلبياتها:

يتم التفاعل في وسط جاف ووجود الماء يمكن أن يتفاعل مع الهيدريد بعنف مما يعتبر مصدر خطورة كبيرة ويؤدي كذلك لإيقاف التفاعل وخاصة مع هيدريد الليتيوم و الألومنيوم. وينتج عن ذلك مركبات وسطية. وكذلك فإن المرجع بوروهيدريد الصديوم غير قادر على إرجاع العديد من الوظائف العضوية .

ومن الدراسة السابقة ونظرا للسلبات الملاحظة للإرجاع بالهيدروجين الغازي والإرجاع بالعوامل بوروهيدريد الصديوم و هيدريد الليتيوم و الألومنيوم ورغبنا فاستخدمنا عوامل إرجاع نظيفة ففي عملنا هذا استخدمنا عامل مرجع آخر وهو متعدد مثل هيدرو سيلوكسان (PMHS) (شكل 37) وهو عامل مرجع نظيف غير مضر بالبيئة وغير سام ومستقر لا يتأثر بالرطوبة واقتصادي ويزوب في العديد من المذيبات العضوية مقارنة بالمرجعات الأخرى مثل بوروهيدريد الصديوم (NaBH₄) و هيدريد الليتيوم و الألومنيوم (LiAlH₄) والهيدروجين التي تعتبر خطيرة [89]. وقد استخدم (PMHS) مؤخرا في العديد من التحضيرات العضوية .



Polymethylhydrosiloxane

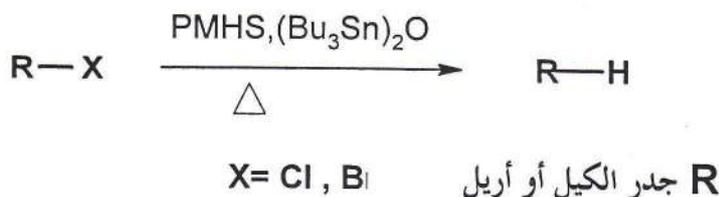
الشكل 37

2- بعض الدراسات السابقة حول استخدامات (PMHS):

إن بولي ميثيل هيدروسيلوكسان (PMHS) معروف منذ القديم (منذ حوالي 60 سنة) ومتوفر بسهولة وكان أول تحضير له عام 1946 م من قبل (Sauer) و زملاؤه وهو سائل عديم اللون ويعتبر ناتج عرضي في صناعة السيليكون [89، 90]. وقد استخدم ككاشف بسيط فقط في بعض التحضيرات العضوية. ومؤخرا ونظرا للميزات الجيدة التي يمتاز بها (السائلة الذكر) كذوبانه في العديد من المذيبات العضوية وغيرها. فإنه استخدم في العديد من التحضيرات العضوية المهمة وخاصة تفاعلات الإرجاع بحيث يمزج مع محفزات معدنية مثل معدن (الزنك Zn والقصدير Sn و البلاديوم Pd والنحاس Cu و التيتانيوم Tn و الزيركونيوم Zr) وتعمل هذه المحفزات كمصادر نقل للهيدريد كما استخدم بالإضافة لهذه المعادن أيون الفلوريد [91]. وتبعا للعامل المساعد المستخدم فإن (PMHS) يحقق العديد من التحضيرات العضوية نلخصها في الآتي.

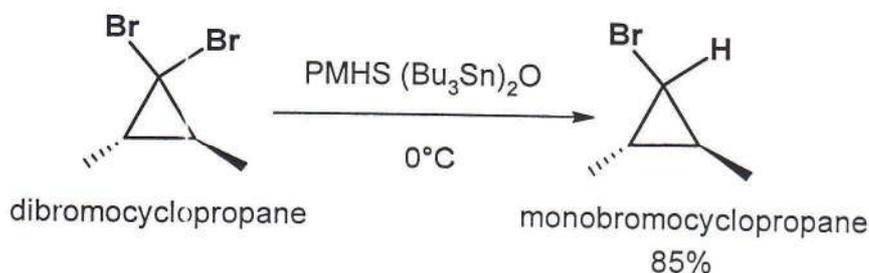
2-1 عند استعمال مركبات القصدير كعامل مساعد:

عند استعمال مركبات معدن القصدير كمحفزات مع (PMHS) فإنها تعمل كمصادر لنقل الهيدريد ويتم عندها إرجاع العديد من الوظائف العضوية. فقد استخدم (Grady وزميله Kuivila) المركب (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير (tributyltin oxide) $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ في تحويل هاليدات الألكيل إلى الكانات وهاليدات الأريل إلى أرينات [92] (شكل 38)



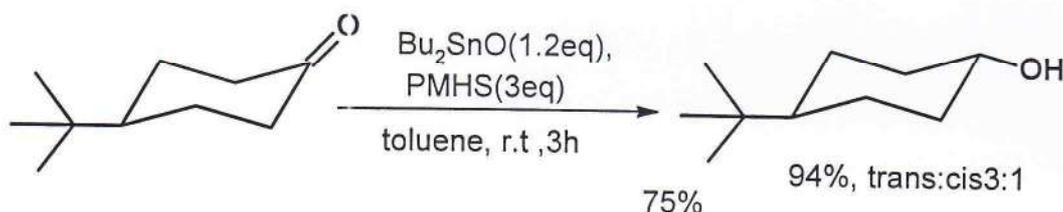
شكل 38 إرجاع هاليدات الأريل والألكيل- (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير

و كذلك تم بهذه الطريقة إرجاع ثنائي هاليد التواؤمي مثل ثنائي كلورو بروبان و إرجاع ثنائي بروموسيكلو بروبان إلى المشتق أحادي برومو [93]. (شكل 39). وحتى يوديد الألكيل [94].



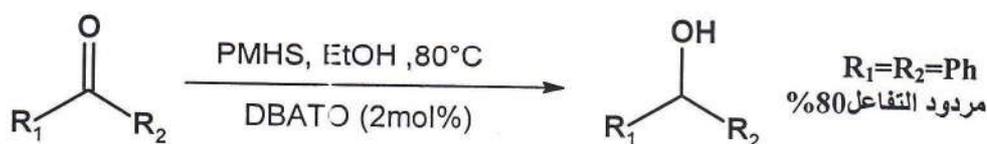
شكل 39 إرجاع ثنائي برومو حلقي البروبان-؛ (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير

وقد تم إرجاع الكينونات الحلقية عند استخدام (PMHS) في وجود أكسيد ثنائي بيوتيل القصدير (dibutyltin oxide). (Bu₂SnO) [92]. وكان التفاعل ذو نوعية فراغية ومردود جيد 75% (شكل 40).



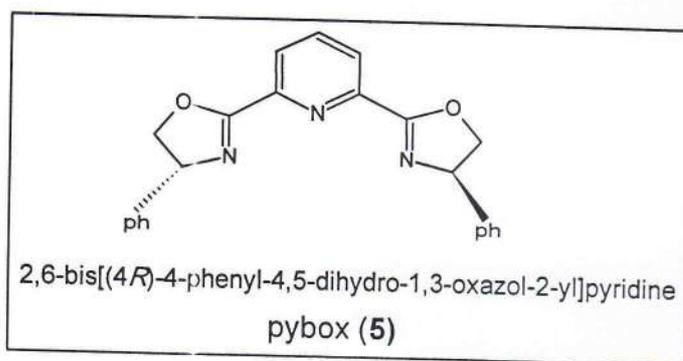
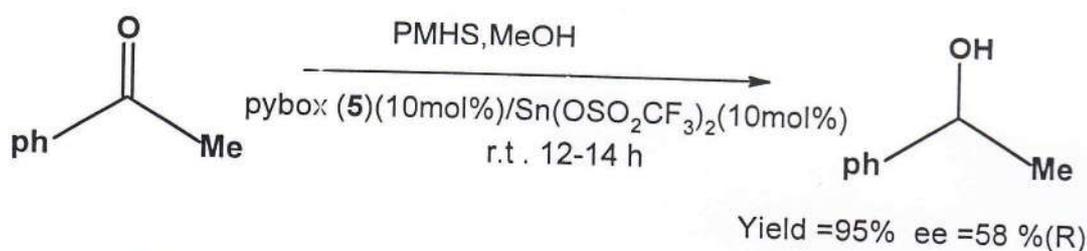
شكل 40 إرجاع الكينونات-؛ (PMHS) في وجود أكسيد ثنائي بيوتيل القصدير

وفي عام 1973م تمكن (Bowman وزميله Lipowitz) من إرجاع الألدهيدات والكينونات باستخدام (PMHS) في وجود المركب القصدير (DBATO) ذو الصيغة (Bu₂SnOAc)₂O (bis(dibutylacetoxytin)oxide) وكان مردود التفاعل جيد [95]. (شكل 41).



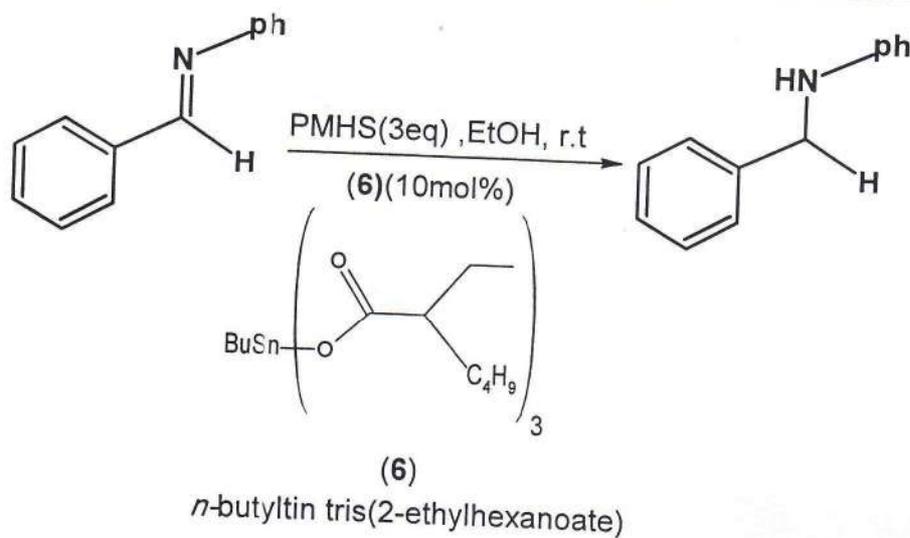
شكل 41 إرجاع الكينونات-؛ (PMHS) في وجود (Bu₂SnOAc)₂O

وقد استخدم لورنس و زميله سيمون مركب معقد للقصدير الثنائي يسمى tin(II)triflate صيغته الكيميائية $\text{Sn}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$ عند وجود ليكاندات لا (5) (pybox) والمركب (PMHS) في الإرجاع اللاتناظري للكينونات (مشتقات الأسيتوفينون) لإنتاج كحولات كيرالية [96] (شكل 42)



شكل 42 الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون بـ (PMHS) في وجود المركب tin(II)triflate والليكاند الكيرالي pybox(5)

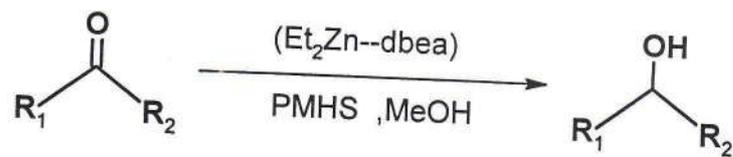
وفي عام 1997م استخدم Lopez و زميله Fu (PMHS) في إرجاع مشتقات الإيمينات الى امينات بشكل انتقائي في وجود المحفز القصديري ((*n*-butyltin tris(2-ethylhexanoate) (6) وكان مردود التفاعل جيد 80 % [97] (شكل 43).



الشكل 43 إرجاع الإيمينات—؛ (PMHS) والمحفز *n*-butyltin tris(2-ethylhexanoate)

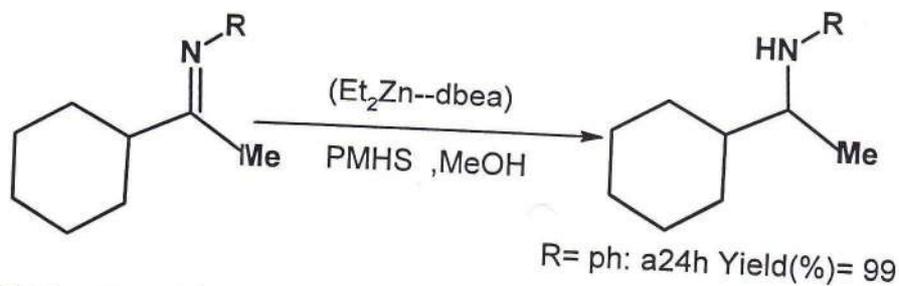
2-2 عند استخدام مركبات الزنك كمحفزات :

ف عند استخدام (PMHS) مع معقد ناتج من (مزج ثنائي اثيل الزنك بنسب متساوية مع المركب *N-N'* ثنائي بتريل ايثيلين ثنائي أمين ((dhea)) أمكن إرجاع الوظائف العضوية (C=N, C=O) مثل الكيتونات والإيمينات بمردود تفاعل جيد [98] (الشكل 44).



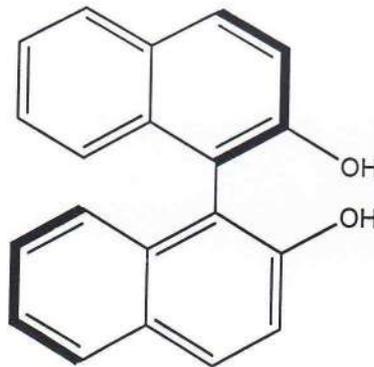
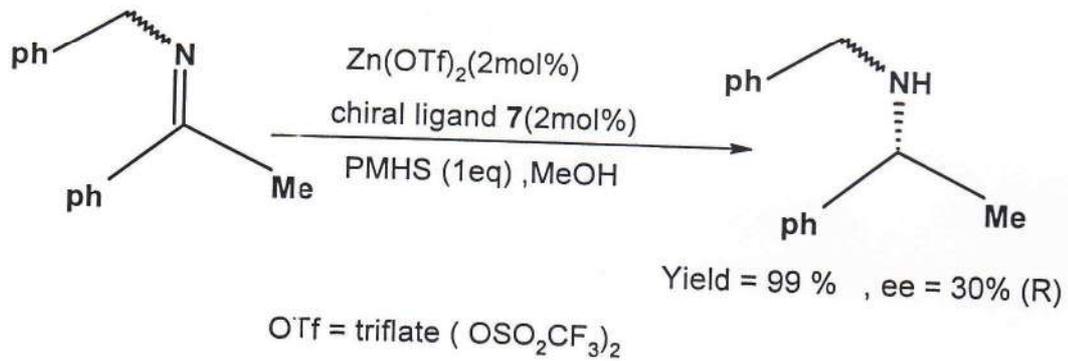
$R_1 = \text{ph}$ $R_2 = \text{Me}$ Yield(%)=99

$R_1 = \text{ph}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{Cl}$ Yield(%)=99



الشكل 44 إرجاع الإيمينات والكيتونات بـ (PMHS) والمحفز المعقد $[\text{Et}_2\text{Zn-dhea}]$

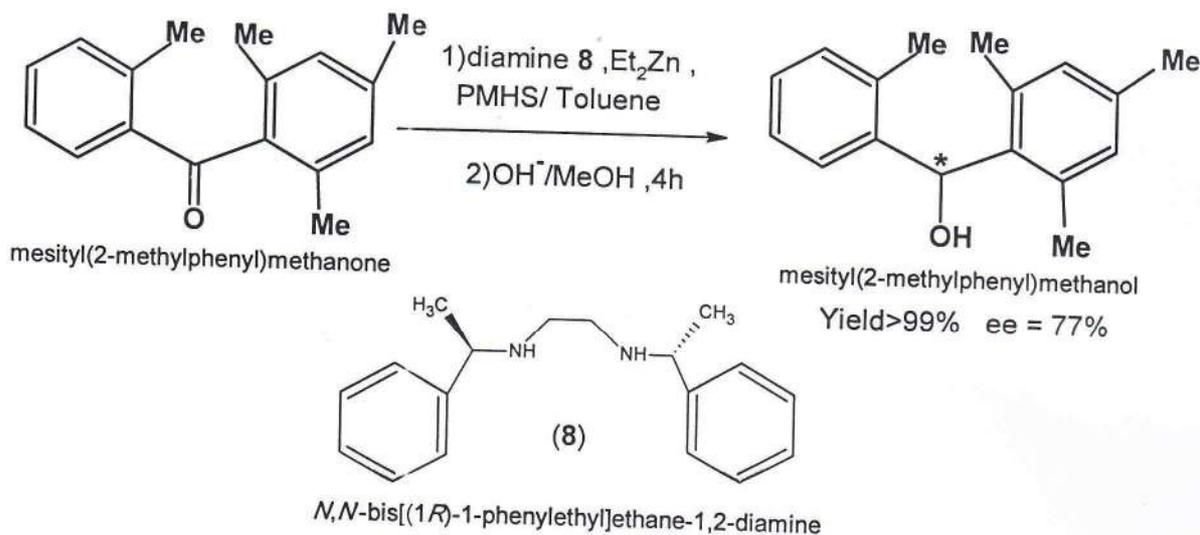
كما استخدم كذلك مع المركب $Zn(OTf)_2$ وفي وجود ليكاند كيرالي (7) في الإرجاع اللاتناظري للإمينات [99]. بمردود تفاعل 99% وزيادة في الأناثيومر $ee = 30\%$ (شكل 45).



chiral ligand 7
1,1'-binaphthalene-2,2'-diol

الشكل 45 الإرجاع اللاتناظري للإمينات بـ (PMHS) والمحفز المعقد $Zn(OTf)_2$

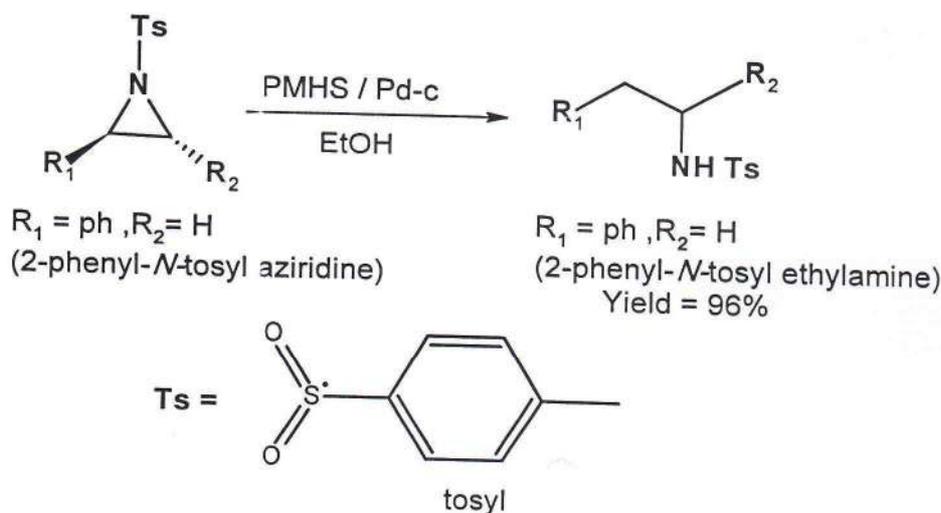
ومؤخرا عام 2005م استخدم Hiroyuki وزميله Koichi العامل المرجع PMHS وفي وجود معقدات (diamine-Zn) في الإرجاع اللاتناظري لمتعدد الاستبدال في الموقع اورثو للبتروفينون. وتحصل على مردود جيد [100]. (شكل 46)



الشكل 46: الإرجاع اللاتناظري لمشتقات البروفينون — (PMHS) والمحفز المعقد (diamine(8)-Zn)

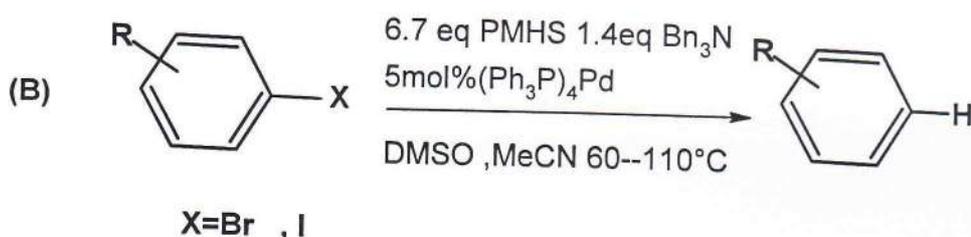
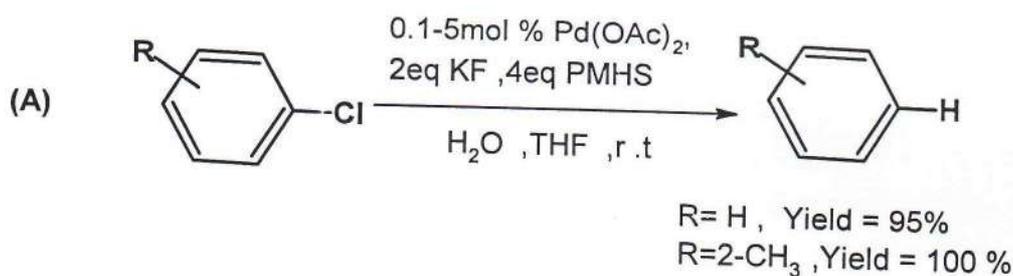
3-2 عند استخدام مركبات البلاتينيوم كمحفزات :

كان أول من استخدم البلاتينيوم كمحفز مع (PMHS) هو (Bowman وزميله Lipowitz) في إرجاع الألوفاينات إلى الكانات ومركبات النترو الأروماتية إلى انيلينات [95]. كما استخدم كذلك من قبل (Chandrasekhar) وزملائه في تفاعلات فتح الأزيدينات الحلقية (aziridines) وكان مردود التفاعل يتراوح بين 60 و 97% (شكل 47) [101].



الشكل 47 فتح الأزيدينات الحلقية باستخدام PMHS في وجود المحفز (Pd-C)

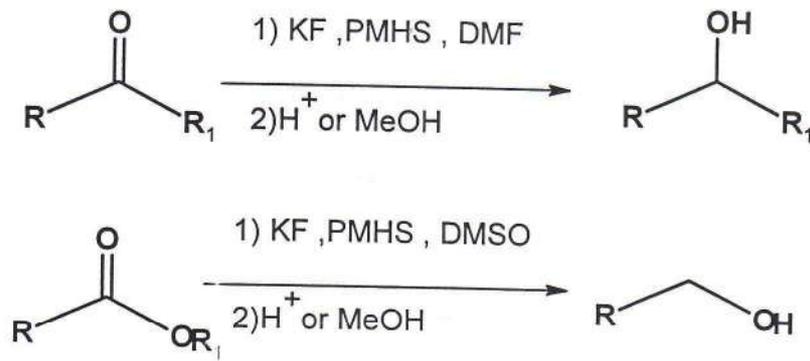
كما استخدم من قبل E.Rebert وزملائه عام 2002م في وجود خلاطات البالاديوم كمحفز [102].
(شكل 48 (A)) وعام 1986م من قبل (Buchman و Pri-BAR) في وجود المركب $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ كمحفز [103]. (شكل 48 (B)). في نزع الهالوجين من هالو أرينات .



الشكل 48: إرجاع الهالو أرينات باستخدام PMHS
(A) في وجود خلاطات البالاديوم. (B) في وجود $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$

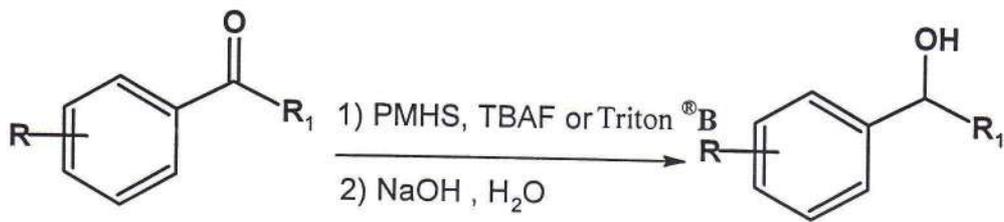
2-4 عند استخدام أيون الفلوريد كعامل محفز :

يستخدم أيون الفلوريد مع PMHS ككاشف نيكولوفيلي منشط يقوي التبرع بالهيدريد وقد استخدم Corriu وزملائه فلوريد البوتاسيوم KF كمصدر لأيون الفلوريد لإرجاع المركبات الكربونولية في وجود المذيبات DMF و DMSO فعند الدرجة 20°م أرجعت الألدهيدات وعند 30-60°م أرجعت الكيتونات وعند 80-100°م أرجعت الأسترات وفي هذه الأخيرة استخدم DMSO كمذيب [104] (شكل 49)



الشكل 49: إرجاع المركبات الكربونولية باستخدام PMHS في وجود KF

ويمكن استخدام مصدر آخر لأيون الفلوريد ألا وهو TBAF القابل للذوبان في المذيبات العضوية كما نلاحظ في العمل الذي قام به Kobayashi وزملائه في إرجاع المركبات الكربونولية (تالونوتيك بتالديهلا، أسترات) [105]. وكذلك العمل الذي قام به الأستاذ L. Sehkri وزملائه عام 1997م حيث قام بإرجاع مشتقات الأستوفينون والكينونات الحلقية والألدهيدات الأروماتية والأسترات والأحماض الكربوكسيلية مستخدماً PMHS كعامل مرجع و TBAF كعامل مساعد أو (Triton[®]B) (بتريل ثلاثي مثيل أمونيوم هيدروكسيد) بدلا من هذا الأخير (شكل 50) وكان التفاعل سريعا ويتم في دقائق. وانتقائيا وذا مردود جيد كما في الجدول 5 والجدول 6. [106]



1 R₁=Me

3 R₁=H

2 R₁=Me

4 R₁=H

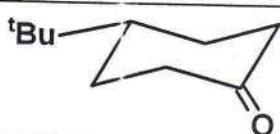
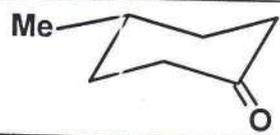
الشكل 50: إرجاع المركبات الكربونولية باستخدام PMHS في وجود TBAF أو Triton[®]B

جدول 5: مردود تفاعل إرجاع مشتقات الأستوفينون (1) والبرالدهيد (3) — PMHS

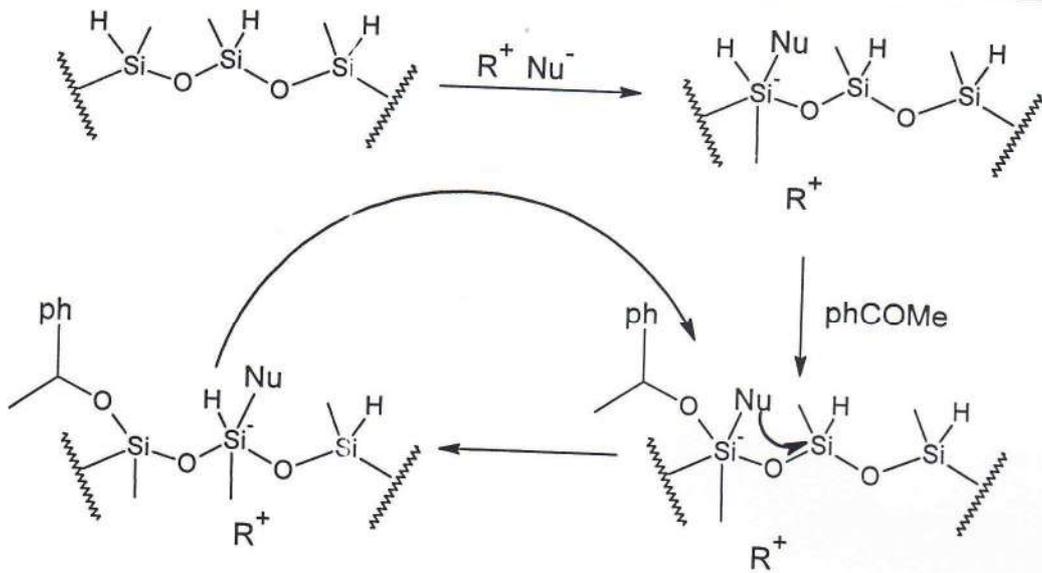
R	مردود التفاعل (%) 1 → 2 (R ₁ =Me)	مردود التفاعل (%) 3 → 4 (R ₁ =H)
H	93 ^a	92 ^a (99 ^b)
4-F	86 ^a (97 ^b)	- - -
4-Cl	96 ^a (88 ^b)	88 ^a
4-NO ₂	92 ^a	91 ^a
3,4(OCH ₂ O)	93 ^a	95 ^a
4-Me	94 ^a (88 ^b)	98 ^a (92 ^b)
3,4,5-(OMe) ₃	89 ^a (93 ^b)	96 ^a (83 ^b)
4-CN	86 ^a	84 ^b
3-CHO	-	79 ^{a, b}

a . عند استخدام TBAF . b . عند استخدام Triton[®]B

جدول 6: مردود تفاعل إرجاع الكيتونات الحلقية — PMHS
a . عند استخدام TBAF . b . عند استخدام Triton[®]B

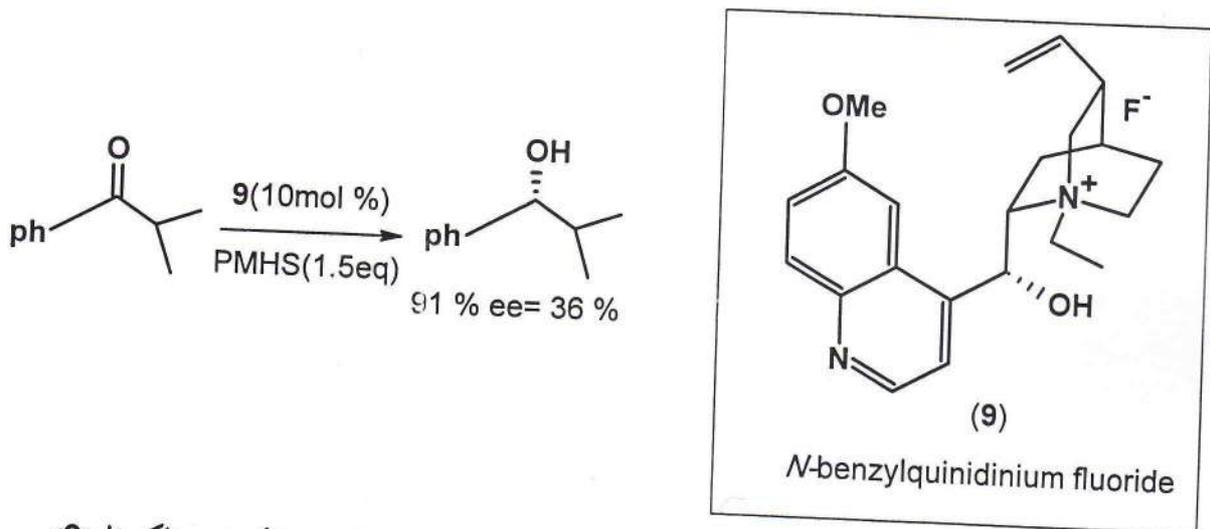
الكيتون الحلقي	الإنتقائية (Selectivity)
	Trans : cis 88 : 12 ^a (97 : 3 ^b)
	Trans : cis 82 : 18 ^a (84 : 16 ^b)
	cis : trans 67 : 33 ^a (70 : 30 ^b)
	Trans : cis 67 : 33 ^a (87 : 13 ^b)

وان أيون الفلوريد يعمل على نقل الهيدريد باستمرار حيث ينتقل عبر سلسلة البوليمر التي تشبه العمود الفقري و الميكانيكية للتفاعل موضحة كم — (الشكل 51) [89، 106].



الشكل 51: آلية تفاعل إرجاع المركبات الكربونيلية PMHS في وجود النيكلوفيل F^-

كما استخدمت أملاح فلوريد الأمونيوم الكيرالية مع PMHS في الإرجاع اللاتناضري للكتيونات مثلاً تم تحقيق الإرجاع اللاتناضري الأستوفينون باستخدام *N*-benzylquinidinium (9) مع PMHS (شكل 52). [107].



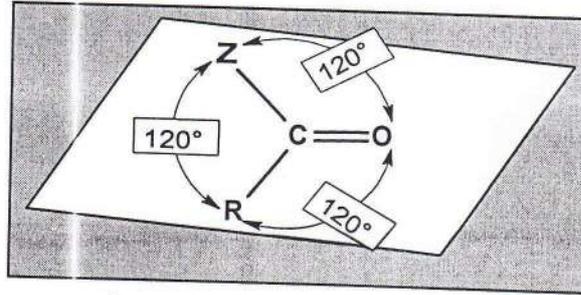
الشكل 52 الإرجاع اللاتناضري للكتيونات بـ PMHS في وجود ملح فلوريد الأمونيوم الكيرالي (9)

و بالإضافة للعوامل السالفة الذكر استخدمت كذلك مركبات التيتانيوم كمحفزات مع PMHS في إرجاع الأسترات [108،109].

ومن الدراسة السابقة نلاحظ الأهمية الكبيرة التي يمتاز بها PMHS كعامل مرجع جيد لتشكيلة مختلفة من الوظائف العضوية وفي شروط مختلفة وباستخدام عوامل عدة وفي مذيبات عضوية عديدة ولهذا اخترناه في عملنا هذا والممثل في الإرجاع اللاتناظري للكتيونات البروكيرالية وكمثال خاص مشتقات الأستوفينون .

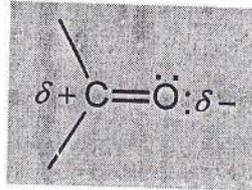
3- الإرجاع اللاتناظري للكينونات البروكيرالية (prochiral ketones)

الكينونات مركبات مهمة في الكيمياء العضوية تحوي المجموعة الوظيفية (C=O) مجموعة الكربونيل التي تعتبر من المجموعات المهمة في التصنيع العضوي بحيث تكون ذرة الكربون في هذه الأخيرة مهجنة sp^2 لذلك فهي تقع مع الذرات الثلاث المتصلة بها في مستوي واحد كما أن الزوايا هي ما نتوقعه من بناء مثلثي مسطح أي 120° تقريباً (شكل 53). [110]



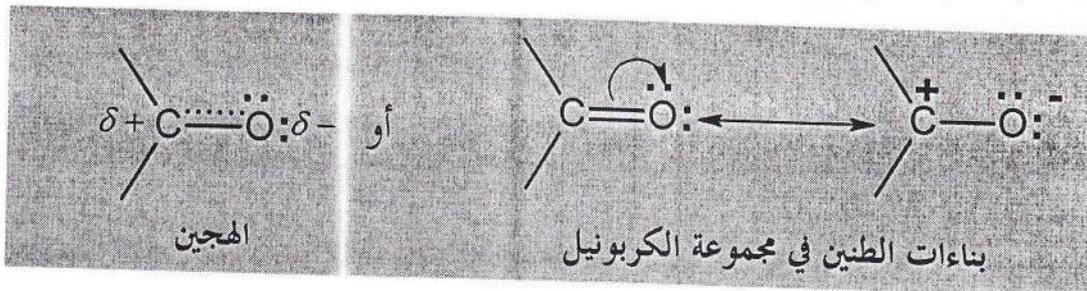
الشكل 53: بنية مجموعة الكربونيل في الكينونات

والبنية التي توضح الشحنة السالبة على ذرة الأوكسجين هي الأكثر توقعا لأن هذا الأخير أكثر كهروسالبية من الكربون الذي يحمل شحنة موجبة .



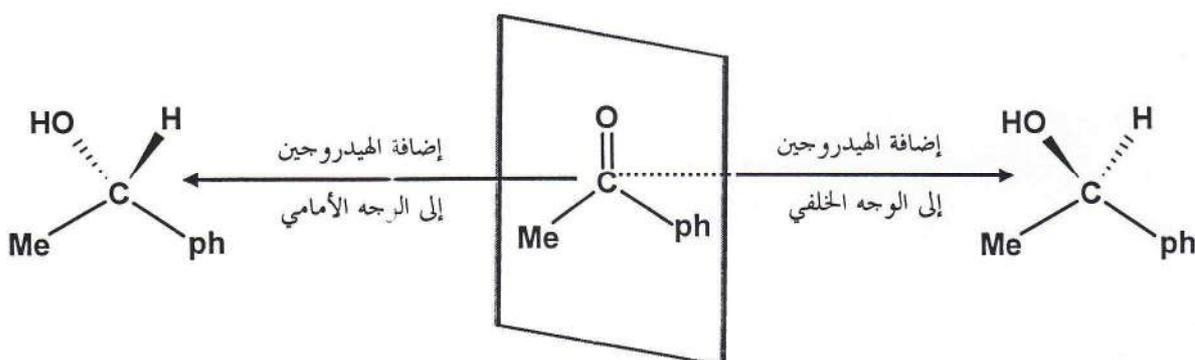
وهذه الشحنات تنشأ نتيجة عاملين وهما

- التأثير التحريضي السالب للأوكسجين ذو الكهروسالبية العالية .
- الإسهام الطيني للبناء (الفعل الميزوميري) الموضحة أسفله



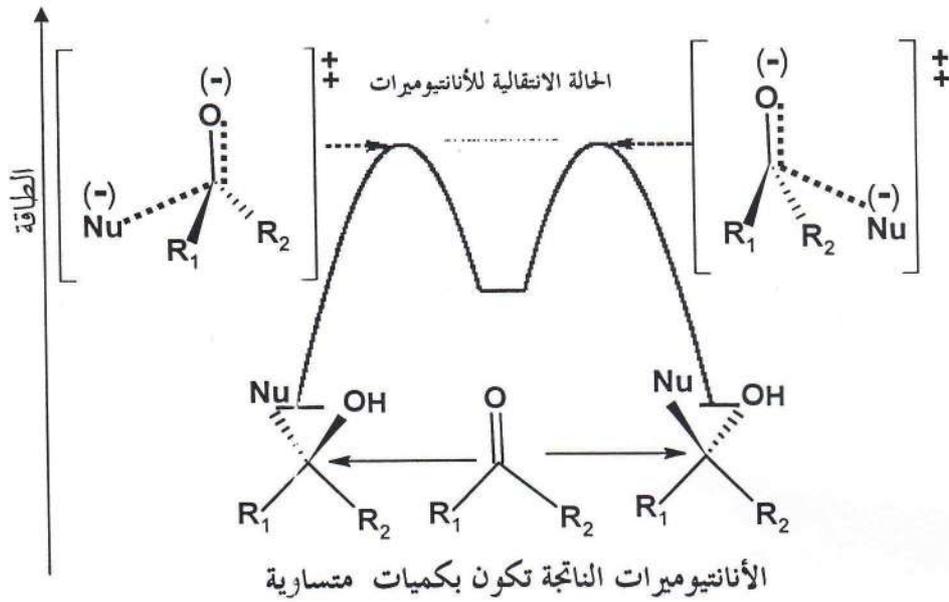
وبناء على هذه التفاصيل البنائية السالفة الذكر فإن من بين التفاعلات المميزة لمجموعة الكربونيل تفاعلات الاضافة النيكلوفيلية فالبناء المثلي السطح يجعل المجموعة معرضة للهجوم ذون عائق من الأعلى أو الأسفل وكذلك الشحنة الموجبة على ذرة الكربون تجعلها مهينة لهجوم نيكلوفيلي أما الشحنة السالبة على الأوكسجين تعني أن الاضافة النيكلوفيلية حساسة للحفز الحامضي ومن بين اهم التفاعلات المميزة لمجموعة الكربونيل والمهمة في التصنيع العضوي تفاعلات الإرجاع اللاتناظري. علما أن التحويلات اللامتناظرة تتضمن تحويل الركيزة المتفاعلة الثنائية الأبعاد إلى ناتج ثلاثي الأبعاد ففي الإرجاع اللاتناظري للكيتونات يتم إضافة الهيدروجين إلى أحد من وجهي مجموعة الكربونيل .

لكن نلاحظ مثلا في إرجاع الأسيتوفينون (شكل 54) إضافة الهيدروجين إلى أحد الوجهين يعطي المركب R-فينيل إيثانول وإضافة إلى الوجه الأخر يعطي S-فينيل إيثانول.



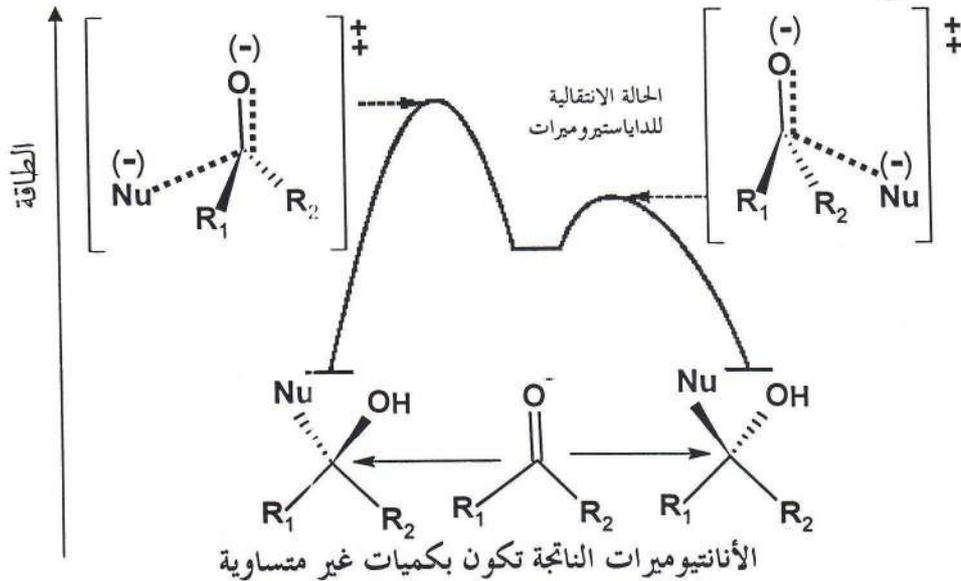
الشكل 54 إضافة الهيدروجين إلى الأسيتوفينون من كلا الوجهين الخلفي والأمامي

والمشكلة تكمن في أن عوامل الإرجاع الأكثر شيوعا مثل NaBH_4 و LiAlH_4 مثلا تتفاعل مع الوجهين بسهولة وبنسب متساوية مرورا بحالات انتقالية متساوية في الطاقة (منحني 3). مما لا يسمح بإنتاج المركب المرغوب فيه (الأنانتيومر المناسب).



منحنى 3: الإضافة النيكلوفيلية للكيتونات في بيئة غير كيرالية

ولحل هذه المعضلة فكر الباحثون في استعمال مصدر للهيدريد يكون في حد ذاته كيرالي و نقي ضوئيا أي إجراء التفاعل في بيئة كيرالية ومن حيث المبدأ في هذه الحالة يتم نقل الهيدريد إلى كل وجه لمجموعة الكربونيل مرورا بحالات انتقالية (داياستيروميرية) تختلف في الطاقة (منحنى 4). مما يؤدي إلى تفضيل الإضافة لوجه واحد بالنسبة للأخر وينتج مركب نقي بصريا الذي يكون هدفا وغاية مرجوة من هذا التحضير.



منحنى 4: الإضافة النيكلوفيلية للكيتونات في بيئة كيرالية

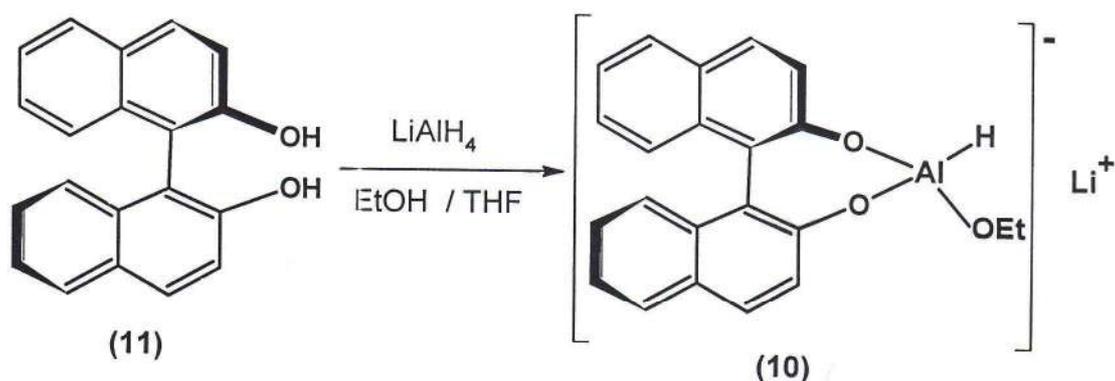
وكان من السابقين الأوائل لحل هذه المعضلة العالم الأمريكي (William S. Knowles) حيث طور عام 1970م عامل معقد كمساعد كيرالي في الإرجاع اللاتناظري للكينونات و الألوفينات وحقق نتائج جيدة (ee=90%) [111]. وكذلك العالم الياباني نوري (Noyori) طور عام 1979م عامل مساعد كيرالي (Ru-BINAP) في الإرجاع اللاتناظري للكينونات الأروماتية [112]. وكعرفان لمجهودهما هذا منح جائزة نوبل للكيمياء عام 2001 م مع العالم الأمريكي (K. Barry Sharpless) لمجهوداته في تطوير عوامل كيرالية للأكسدة اللاتناظرية [113].

ومن بين الكواشف والعوامل الكيرالية المساعدة في الإرجاع اللاتناظري لمجموعة الكربونيل والأكثر شهرة والتي حققت نتائج جيدة العامل BINAL-H ومركبات البورون العضوية التي تنطرق إليها باختصار في الفقرة الموالية .

1-3 أهم عوامل الكيرالية المساعدة في الإرجاع اللاتناظري لمجموعة الكربونيل .

1-1-3 العامل هيدريد الألمنيوم BINAL-H. [114 ، 115].

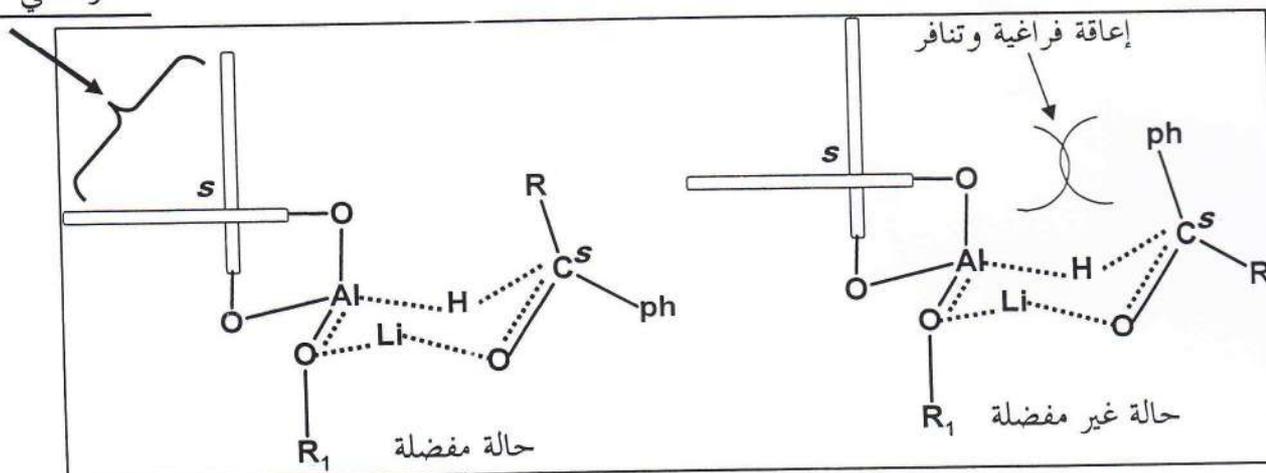
إن العامل الكيرالي BINAL-H (10) يوجد على شكل ايزومورين (R) و(S) وحضر عام 1979م من قبل العالم الياباني (Noyori) وذلك بتفاعل $LiAlH_4$ مع الأيزومر (R) أو (S) للمركب ثنائي نفتول (binaphthol) (11) وواحد مكافئي غرامي من كحول الإيثانول باستخدام المذيب THF. (شكل 55).



الشكل 55: تحضير العامل BINAL-H (R).

وآلية عمل هذا المعقد الكيرالي وتحقيقه لإعطاء أنانتيومر نقي أثناء ارجاع الأستيوفينون مثلاً يعود الى مروره بحالة انتقالية دياستيروميرية مفضلة وذات طاقة أقل (شكل 56).

الجذر ثنائي نقتيل

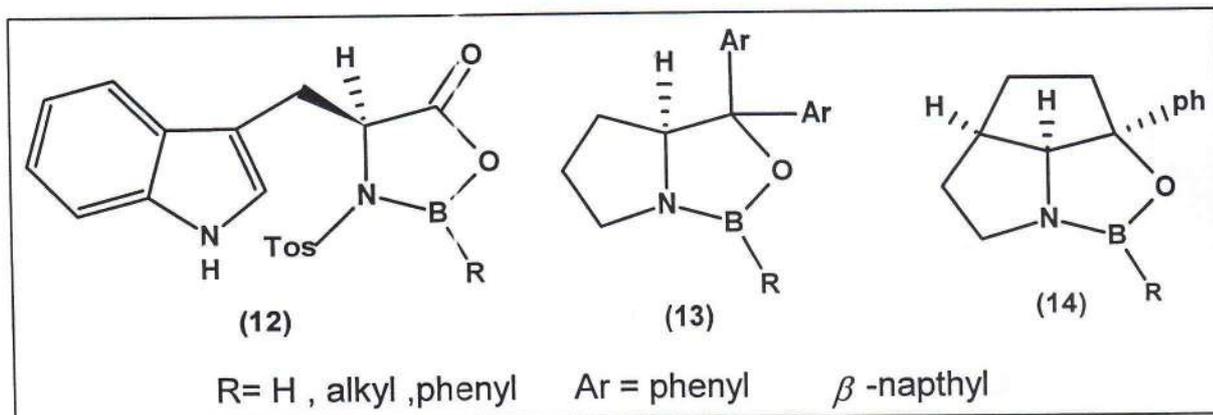


الشكل 56: الحالة الانتقالية لـ (S)-BINAL-H عند إرجاع الأستيوفينون

2-1-3 مركبات البورون العضوية:

أ- 2-1-3: مركبات 3,2,1-او كزابورولدين (1,2,3-oxazaborolidines) الكيرالية.

العديد من المركبات المشتقة من (1,2,3-oxazaborolidines) الكيرالية استخدمت حديثاً وبشكل بارز كمحفزات في أنواع عدة من التفاعلات مثل العامل المحفز (12) استخدم في تفاعلات ديلز - الدر ذات الانتقائية الأنانتيوميرية [117,116] والعوامل المحفزة (13 و 14) استخدمت في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري لمركبات الكربونيل (تفاعلات CBS) [119,118].

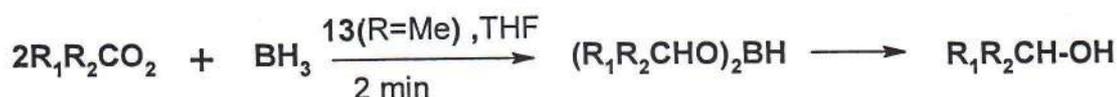


هذه المحفزات الكيرالية استخدمت في مراحل رئيسية في تصنيع مركبات مهمة ومفيدة صناعيا أو فعالة بيولوجيا وكانت ذات انتقائية انانتيوميرية مميزة ونموجية نذكر من بينها ما يلي

[122] allylic alcohols و [121] anti-PAFdiarylfurans و [120] α-amino acides و [124] fluoxetine و [122] α-hydroxy acides و [123] trifluoromethyl carbinol و [125] bilobalide و [125] bilobalide و [126] forskolin و منتجات طبيعية [125, 127].

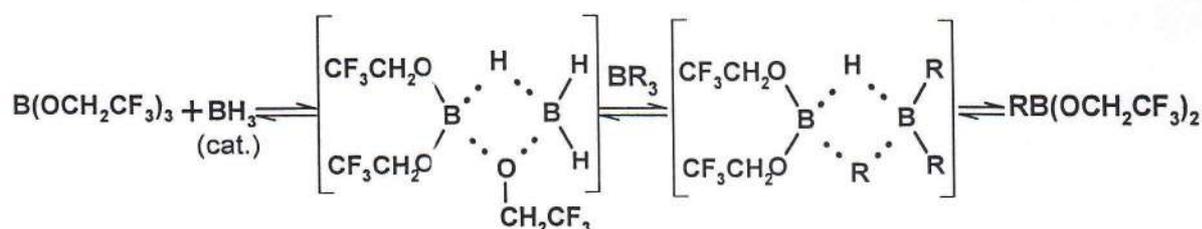
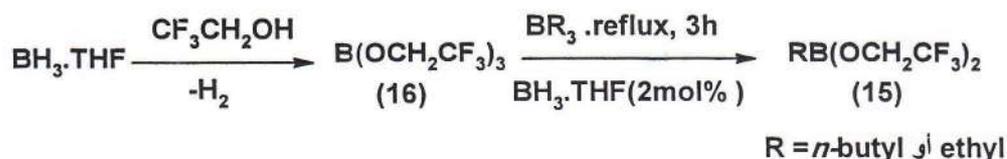
كما أعطت نتائج جيدة في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات مبينة في الجدول [128].

جدول 7 : الإرجاع اللاتناظري للكيتونات محفز بالعامل الكيرالي 13 (R=Me).



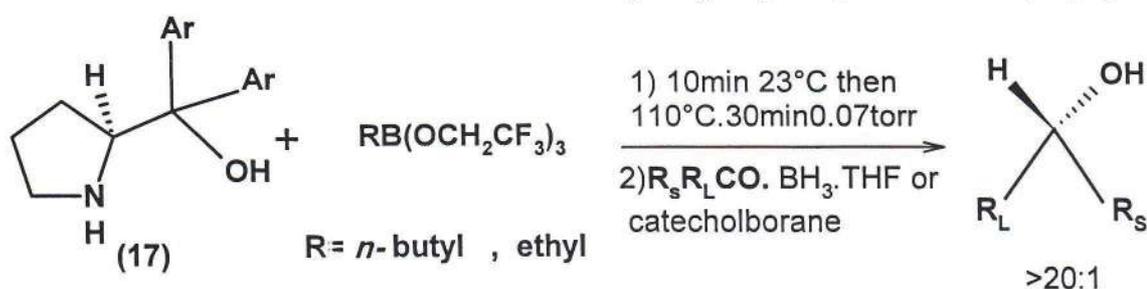
الهيئة المطلقة للنتائج (%ee)	درجة الحرارة C°	13 (مكافئ/غ)	BH ₃ (مكافئ/غ)	الكيتون
R(96.5)	2	0.1	0.6	C ₆ H ₅ COCH ₃
R(96.7)	-10	0.1	0.6	C ₆ H ₅ COC ₂ H ₅
S(95.3)	32	0.1	0.6	C ₆ H ₅ COCH ₂ Cl
R(97.3)	-10	0.1	0.6	tBuCOCH ₃
R(83.3)	-10	0.1	0.6	α - tetralone
R(86.0)	-10	0.25	0.6	α - tetralone
R(84.0)	-10	0.1	0.6	C ₆ H ₁₁ COCH ₃
R(94.0)	0	0.1	0.6	C ₆ H ₅ CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃
R(96.7)	0	0.1	0.6	C ₆ H ₅ CO(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃

وفي عام 1992م بين كوري (Corey) وزملائه [129] ان هناك مركب مهم في تشكيل الكاشف oxazaboroldine وهو bis(trifluoroethyl)alkylboronates (15) وهذا الأخير ينتج من تفاعل tris(trifluoroethyl)borate (16) مع trialkylborane (ثلاثي الكيل بوران) مروراً بهيدريد جسري (شكل 57).



الشكل 57: تحضير المركب bis(trifluoroethyl)alkylboronates

والجدول (8) يبين استخدام المركب bis(trifluoroethyl)alkylboronates في تشكيل المحفز ثم اجراء تفاعل الإرجاع اللاتناظري (تفاعلات CBS) مع BH_3 و THF أو catecholborane بحيث تتم التفاعلات من هذا النوع غالباً بمزج (S)-2-(diarylhydroxymethyl)-pyrrolidine (17) والمركب alkylboronic acid (شكل 58).

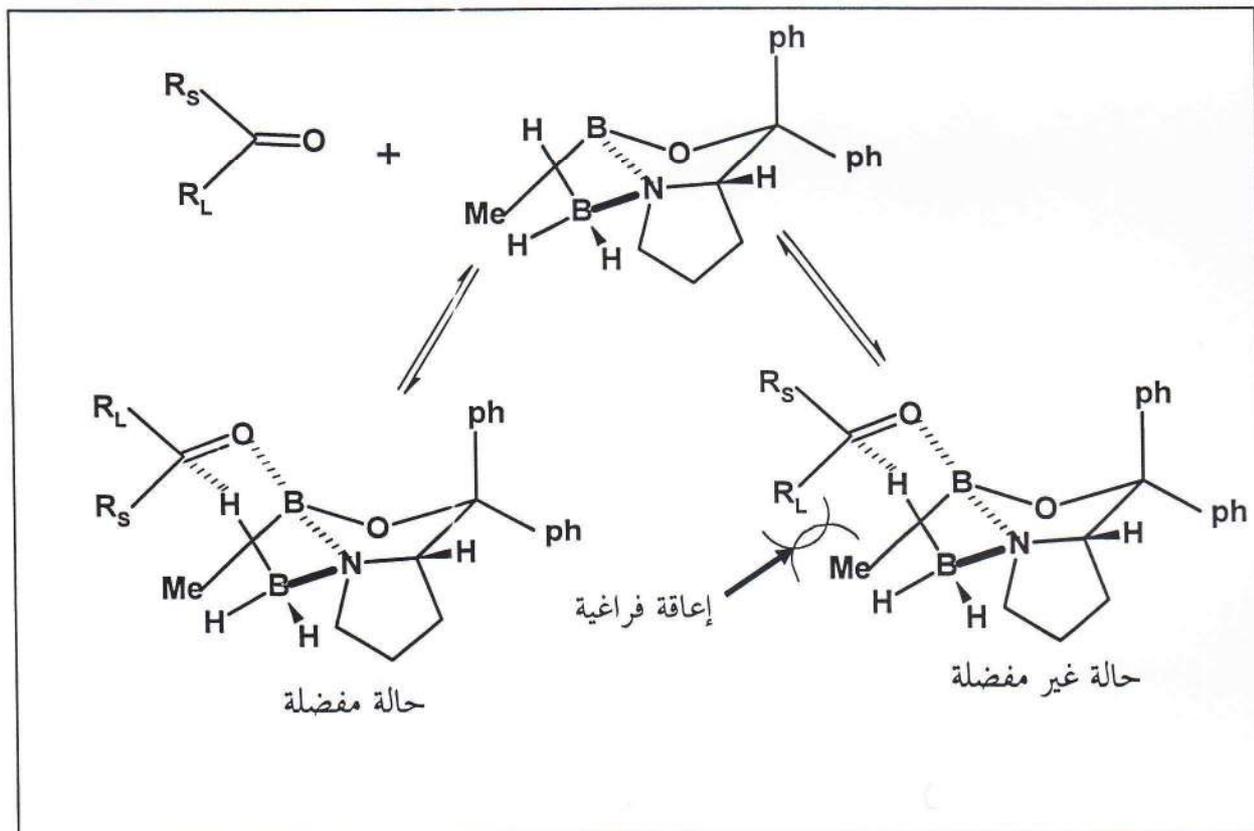


الشكل 58: تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات (تفاعلات CBS)

الجدول (8): ناتج إرجاع الكيتونات بمحفزات CBS

الكيون	R في المحفز 13 (Ar=ph)	العامل المرجع	د. الحرارة °C الزمن (سا)	ee% (الهيئة الفراغية)
Acetophenone	<i>n</i> -butyl	BH ₃ .THF	23(0.1)	96 (R)
Acetophenone	ethyl	BH ₃ .THF	23(0.1)	96 (R)
-1,1,1-trichloro-4-phenylbutan-2-one	<i>n</i> -butyl	Catecholborane/ toluene	-78(12)	94 (R)
-1,1,1-trichloroheptan-2-one	ethyl	Catecholborane/ toluene	-60(12)	96 (R)

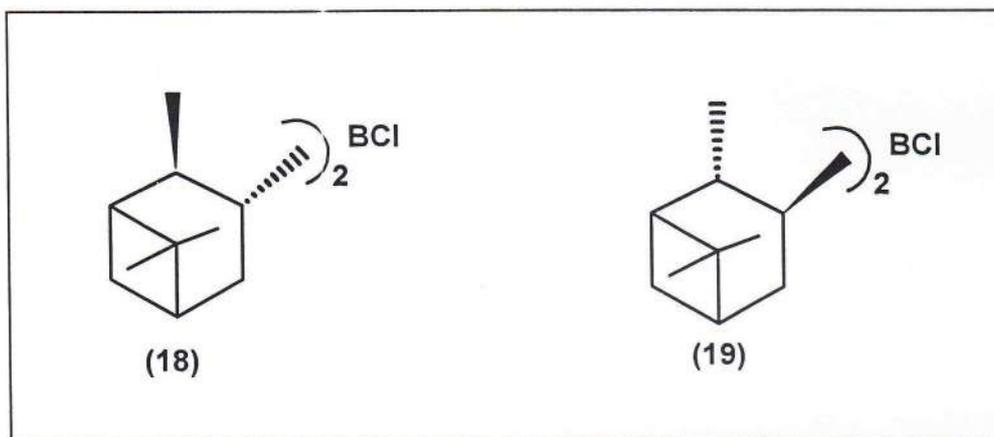
وآلية عمل هذا المحفز المعقد وتحقيقه لإعطاء أنانتيومر نقي أثناء إرجاع كيتونات البروكيرالية مثلا يعود الى مروره بحالة انتقالية دايستروميرية مفضلة وذات طاقة أقل (شكل 59). [130]



الشكل 59: الحالة الانتقالية لـ oxazaborolidine (13) عند الإرجاع اللاتناظري للكيتونات

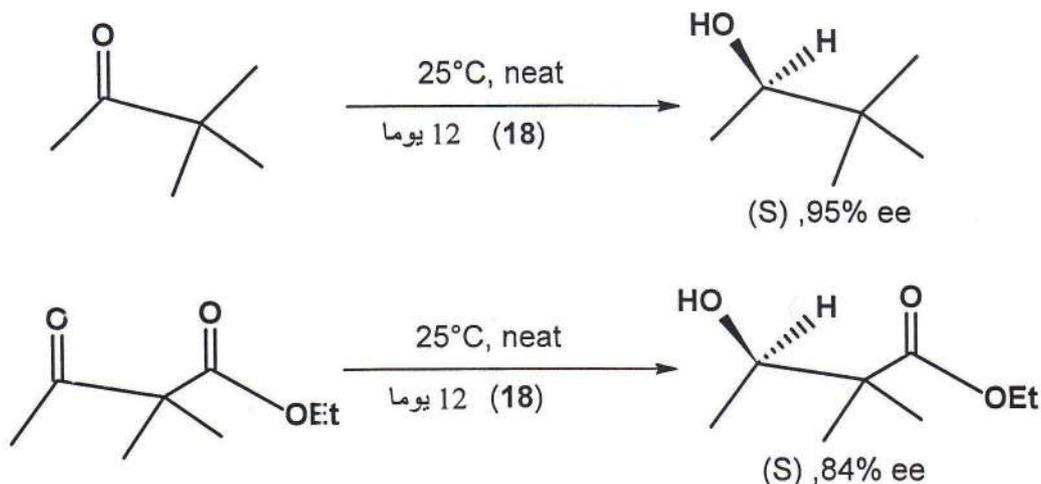
3-1-2-ب العامل الكيرالي $[(-)\text{Ipc}_2\text{BCl}]$ (-)-*B*-chlorodiisopinocampheyl borane

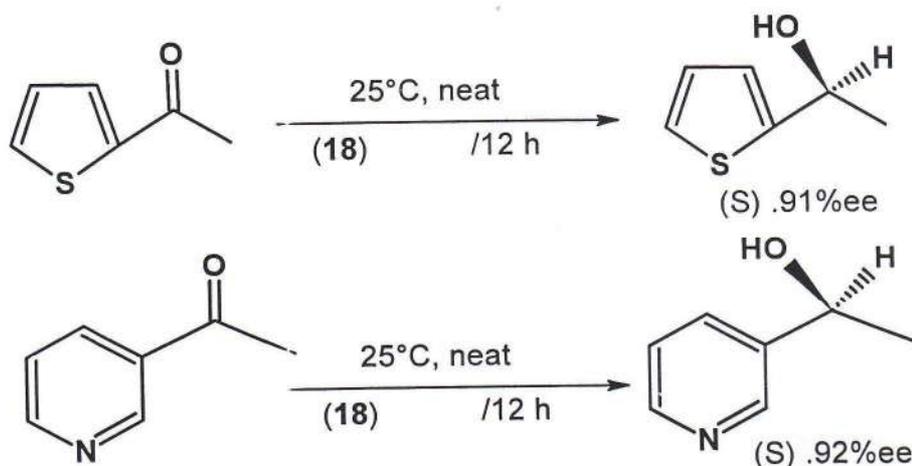
الأستاذ H.C.Brown وزميله Co-workers وصفا حديثا عامل إرجاع كيرالي جديد وهو المركب $[(-)\text{Ipc}_2\text{BCl}]$ (-)-*B*-chlorodiisopinocampheyl borane (18 و 19) لإرجاع الكيتونات البروكيرالية الأروماتية و الكيتونات الحلقية المستبدلة في الموقع α (α -Tertiary Alkyl Ketones) و الكيتونات الأليفاتية [116، 131] للكحول المقابل و بانتقائية انانتيوميرية جيدة .



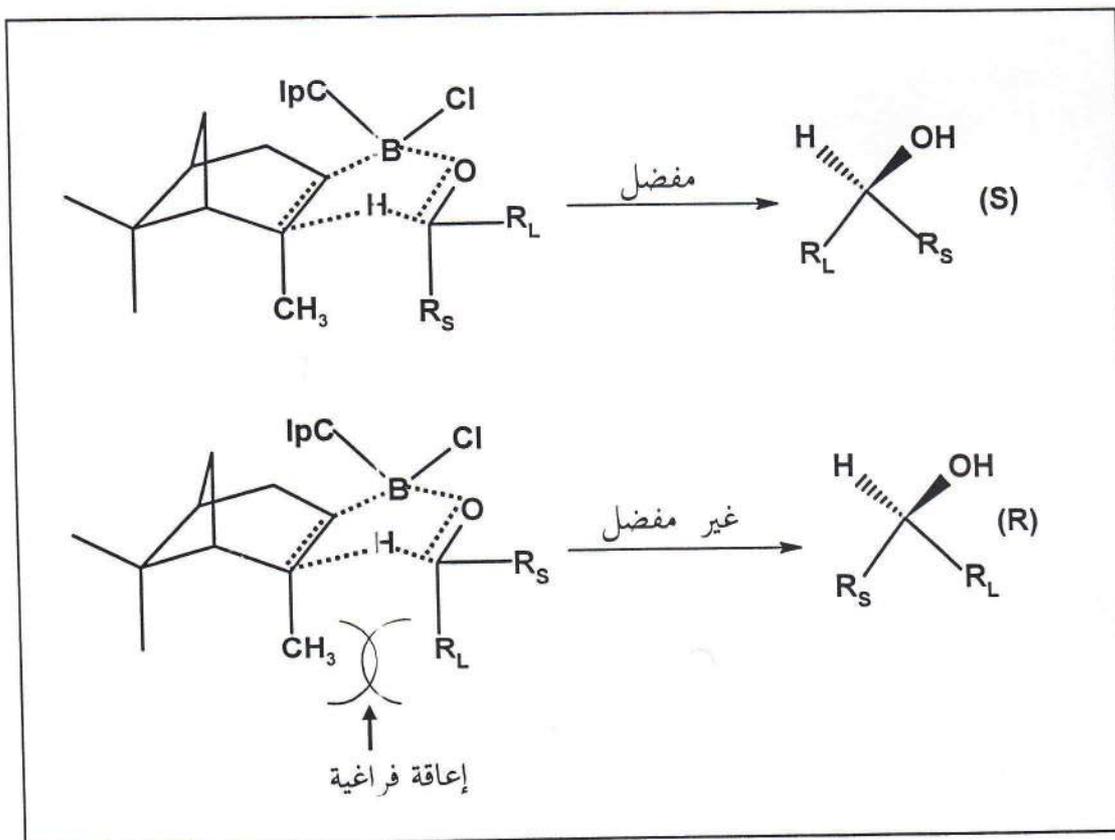
وفي عام 1987 م بين Serbnik وزملائه أن الكحولات ذات الهيئة المطلقة S نحصل عليها بالدرجة الأولى باستخدام العامل المحفز (18). (التفاعل في THF) وفي ما يلي بعض الأمثلة على ذلك [132].

• إرجاع كيتونات أليفاتية :



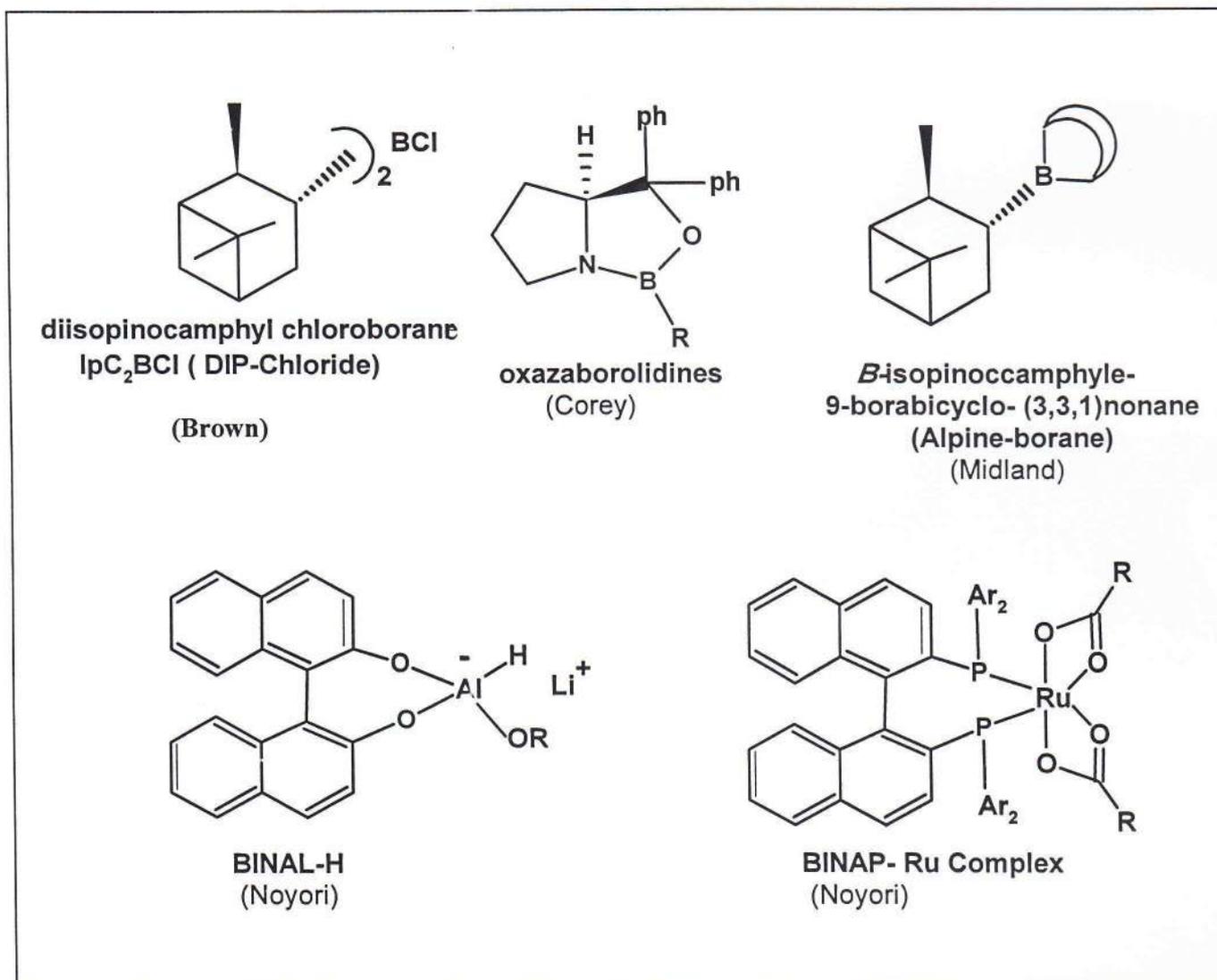


وآلية عمل هذا المحفز [Ipc₂BCl(-)] وتحقيقه لإعطاء أنانتيومر (S) نقي أثناء إرجاع كيتونات البروكيرالية مثلاً يعود إلى مروره بحالة انتقالية دياستيرومية مفضلة وذات طاقة أقل. [شكل 60] [131].



الشكل 60: الحالة الانتقالية لـ [Ipc₂BCl(-)] عند الإرجاع اللاتناظري للكينونات (18)

ومما سبق نلاحظ أن هناك العديد من المنهجيات والطرائق المختلفة لتحضير الكحولات النقية ضوئياً. وعلى أي حال في الوقت الحاضر من بين المنهجيات الجيدة في الإرجاع اللاتناظري والكواشف الكيرالية المساعدة في ذلك برزت خمسة كواشف والتي استعملت على نطاق واسع في الإرجاع اللاتناظري نبينها في الشكل 61 [9].

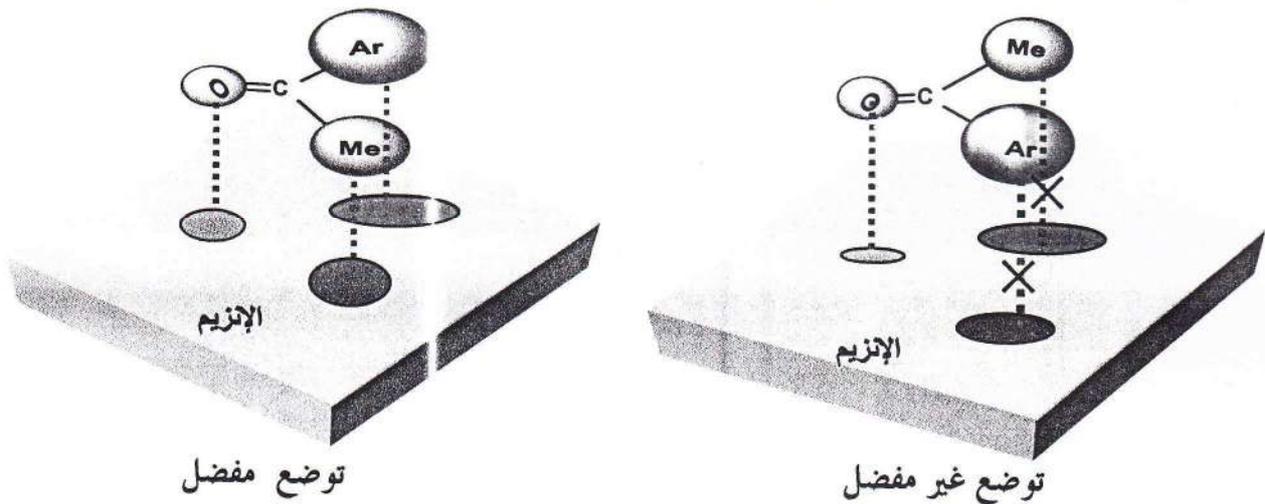


الشكل 61: الكواشف الكيرالية الأكثر شهرة المستخدمة في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية.

وان تطوير العامل المساعد الكيرالي مستمر ومرغوب فيه لأهميته في التصنيع الصيدلي وغيره والعوامل الكيرالية المساعدة المستخدمة في الإرجاع اللاتناظري عادة يترجى أن تكون سهلة الإسترجاع و رخيصة الثمن وآمنة ومتوفرة بأشكالها الأنانتيوميرية وقادرة على إرجاع العديد من أنواع الكينونات وفق الهيئة الفراغية المتوقعة وبنسبة ee % عالية ومردود تفاعل جيد .

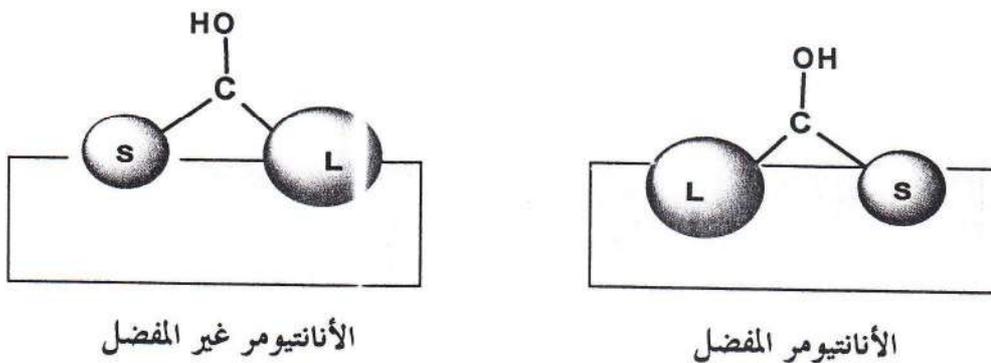
ونحن في عملنا هذا استخدمنا بدلا لهذه العوامل الكيرالية المساعدة السالفة الذكر في الإرجاع اللاتناظري للكينونات البروكيرالية (مشتقات الأستيفينون) خميرة الخباز المتوفرة والرخيصة الثمن والآمنة بيثيا Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). بحيث تعتر من الإنزيمات.

ووفق قاعدة Kazlauskas [133] فإنها تحوي مواقع فعالة بها جيوب تتوضع فيها المستبدلات في المركب بشكل انتقائي. مما يسمح وبتيح إرجاع انتقائي ومن و-ح واحد بالنسبة لمجموعة الكربونيل بشكل يؤدي إلى الأنانتيومر المفضل. كما يتضح بالشكل الموالي.



كما استخدمت كذلك هذه القاعدة في فصل المخلوط العنبي للكحوليات كما هو موضح بالشكل

التالي [134].



الفصل الثالث

الجزء العملي

الجزء الأول

ضبط الشروط والمحتوى للتجربة

الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون :

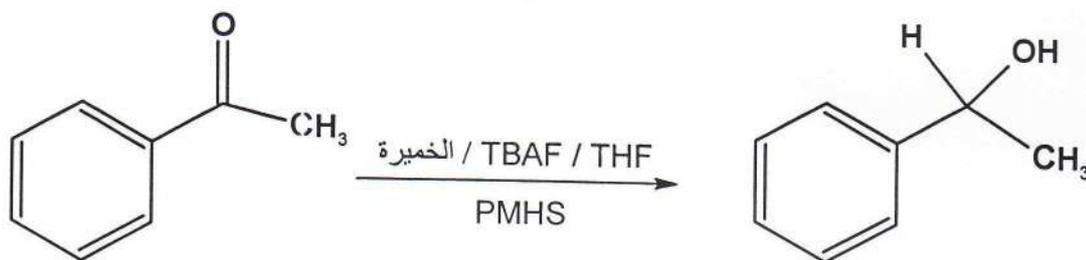
1- مقدمة:

إن الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية وبشكل خاص الأستوفينون (مثل فيل كتون) من بين التفاعلات المهمة جدا في التحضير العضوي، حيث تؤدي إلى إنتاج كحولات كيرالية نقية ضوئيا ذات أهمية بالغة في الصناعة الصيدلانية و الفلاحية وغيرها ويتم استخدامها في العديد من طرق التحضير العضوي كمركبات وسطية في تصنيع العديد من الوظائف المختلفة مثل الهاليدات الأمينات، الأسترات، الإثيرات، الثيولات كما تستخدم ككاشف كيرالي في تحديد نقاوة الأنانتيومر وفصل الأحماض من المزيج الراسيمي. وفي الفتح اللاتناظري لحلقات الأنهيدريد والأيبوكسيد [9-15].

وإن البحث عن طرق آمنة وغير مكلفة لتحقيق ذلك وبمردود جيد ونسبة نقاوة بصرية مرتفعة مازال جاريا ويتطور باستمرار فقد استخدمت طرق شتي لهذا الغرض كاستخدام الخمائر [135] واستخدام البكتريا [136]. وعوامل كيرالية مساعدة كما سبق ذكره في الفصل الثاني (الفقرة 3). وللأسباب السالفة الذكر من ناحية ولتوفر مركب الأستوفينون لدينا من ناحية أخرى ارتأينا أن يكون هذا التفاعل منطلق أعمالنا وبه يتم ضبط الشروط التجريبية المثلى لطريقة الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام العامل المرجح **polymethylhydrosiloxane** (PMHS) والمحفز **tetrabutylammoniumfluoride** (TBAF) في وجود خميرة الخباز.

2- نتائج ومناقشات:

كما سبق وذكرنا نستعمل في عملنا هذا العامل المرجع (PMHS) و المحفز (TBAF) و خميرة الخبز ويكون وسط التفاعل THF هذه العناصر وبالإضافة للزمن التجريبي ودرجة الحرارة هي العوامل التي حددناها لدراسة مدى تأثيرها على مردود التفاعل ونسبة نقاوة الأنانتيومر الناتج (ee %) إضافة لتحديد كمياتها الحديدية اللازمة لتحقيق التفاعل أدناه.



بدأنا تجربتنا أولاً للتحقق من أن التفاعل لا يتم في غياب المحفز (TBAF) وكانت النتيجة إيجابية حيث لم يحدث التفاعل وتأكدنا من ذلك بطيف IR حيث لاحظنا عدم اختفاء الحزمة المميزة لمجموعة C=O وعدم ظهور الحزمة المميزة للكحول وبالتالي نستنتج أن المحفز (TBAF) منشط للتفاعل وضروري لحدوث الإرجاع .

وبالتالي أعدنا إجراء التجربة وإرجاع الأستيوفينون باستخدام العامل المرجع (PMHS) و المحفز (TBAF) و خميرة الخبز وكان وسط التفاعل THF وفق الطريقة العامة التالية :

3- طريقة العمل العامة

نضع في دورق تفاعل سعته 500 ملل ثلاثي العنق عند درجة حرارة الغرفة وزن معلوم من خميرة الخبز ثم نضيف الأستوفينون ونضيف حجم معلوم من THF ثم نضيف وزن معلوم من المحفز (TBAF) مع الرج المستمر ونصل دورق التفاعل بمكثفة مرده يوجد في نهايتها مادة كلوريد الكالسيوم لامتصاص الرطوبة ثم نضيف حجم معلوم من (PMHS) وبشكل متقطع بكميات قليلة وبعد نهاية التفاعل بعد مرور حوالي ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة (20-25⁰م) (نتبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة CCM) نضيف حوالي 20 ملل من محلول هيدروكسيد الصوديوم (3 نظامي) قطرة قطرة بشكل معايرة ونستمر في الرج لمدة أربعة ساعات ثم نرشح المزيج الناتج جيدا وبعد ذلك نبخر المحلول في المبخر الدوار (rotary evaporation) من أجل طرد المذيب THF. ثم نستخلص المركب الناتج (الكحول) بـ 50 ملل 3X من الايثر باستخدام قمع فصل ثم نحفف باستخدام $MgSO_4$ الصلبة والجافة ثم ننقي المركب الناتج باستخدام كروماتوغرافيا العمود ومسحوق السيليكا (SiO_2) (هكسان /خلات اليثيل 3:97) [137] ونحصل في الأخير على الكحول الناتج نقياً ونحدد زاوية الدوران له باستخدام جهاز البولارومتر .

ثم قمنا بإجراء عدة تجارب على الأستوفينون قصد ضبط الشروط التجريبية المثلى والقيم الحدية للعوامل التي حددناها كالتالي

كمية المحفز ، زمن إجراء التجربة ، كمية الهيدريد ، كمية المذيب ، كمية الخميرة ، درجة الحرارة حجم الوسط. بحيث نغير في كل مرة أحد العوامل و تثبت البقية .

• الكمية الدنيا للعامل المرجع PMHS:

استخدمنا 4 سم³ (4.12 غ) من الأستيوفينون وحددنا ثلاث كميات من PMHS و أضفناها حسب طريقة العمل السابقة الذكر مع تثبيت حجم الوسط THF (20 ملل) وكمية المحفز TBAF (0.8 غ) وكمية الخميرة 1 غ وزمن التجربة من لحظة إضافة PMHS حتى لحظة إضافة NaOH (1 ساعة) وهذا عند درجة حرارة الغرفة (20-25⁰م) وراقبنا قيم مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %). فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول التالي (الجدول 9).

كمية PMHS	الوسط (سم ³)/المحفز (غ)	الخميرة (غ)	مردود التفاعل %	(ee %)
2 سم ³ (1.37 غ)	0.8 / 20	1	65	39
4 سم ³ (2.74 غ)	0.8 / 20	1	81.8	47
6 سم ³ (4.11 غ)	0.8 / 20	1	82	47

الجدول 9: تأثير كمية العامل المرجع PMHS على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %)

نلاحظ من النتائج المسجلة أن زيادة كمية العامل المرجع PMHS تؤدي إلى زيادة مردود التفاعل وتغيير طفيف في نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) و لأننا بصدد ضبط الشروط المثلى للتجربة اخترنا الكمية التي تعطي أقل كمية من المردود الأكبر ونسبة الزيادة في الأنانتيومر معتبرة أي عند استخدام 4 سم³ (2.74 غ) من العامل المرجع PMHS.

● كمية المحفز :

نستخدم 4 سم³ (4.12 غ) من الأسيتوفينون و 4 سم³ (2.74 غ) من العامل المرجع PMHS و أضفناها حسب طريقة العمل السابقة الذكر مع تثبيت حجم الرست THF (20 ملل) وغيرنا كمية المحفز TBAF وحددنا كمية الخميرة 1 غ وزمن التجربة من لحظة إضافة PMHS حتى لحظة إضافة NaOH (1 ساعة) وهذا عند درجة حرارة الغرفة (20-25⁰ م) وراقبنا قيم مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأانتيومر (ee %). فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول التالي (الجدول 10).

كمية المحفز TBAF غ	PMHS / الوسط (سم ³)	الخميرة (غ)	مردود التفاعل %	(ee %)
0.8	20 / 4	1	81	46
0.5	20 / 4	1	82.7	46
0.2	20 / 4	1	81	46
0.1	20 / 4	1	60.9	44

الجدول 10: تأثير كمية المحفز TBAF على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأانتيومر (ee %)

نلاحظ أن المحفز TBAF عامل منشط جيد للعامل المرجع PMHS بفعل أيون الفلوريد ولهذا ازداد مردود التفاعل عند زيادة كمية المحفز بينما لا نلاحظ تغير يذكر في نسبة الزيادة في الأانتيومر (ee %). ولأننا نبحت على مردود تفاعل جيد ونسبة الزيادة في الأانتيومر (ee %) معتبرة بأقل كمية للمحفز نعتبر الكمية 0.2 غ منه هي الكمية الحدية التي نبحت عنها .

● زمن إجراء التجربة :

نستخدم 4 سم³ (4.12 غ) من الأسيتوفينون و 4 سم³ (2.74 غ) من العامل المرجع PMHS و أضفناها حسب طريقة العمل السابقة الذكر مع تثبيت حجم الوسط THF (20 ملل) و أضفنا كمية المحفز TBAF (0.2 غ) و حددنا كمية الخميرة 1 غ و غيرنا زمن التجربة (من لحظة إضافة PMHS حتى لحظة إضافة NaOH). وهذا عند درجة حرارة النرفة (20-25⁰م) وراقبنا قيم مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %). فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول 11

زمن إجراء التجربة	PMHS / الوسط (سم ³)	الخميرة (غ)	مردود التفاعل %	(ee %)
60 دقيقة	20 / 4	1	81.2	46
120 دقيقة	20 / 4	1	78.7	44
180 دقيقة	20 / 4	1	71.6	44

الجدول 11: تأثير زمن إجراء التجربة على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %)

نلاحظ أن التغير في الزمن اللازم للتفاعل لا يؤثر على مردود التفاعل مما يوحي لنا بان التفاعل سريع نوعا ما . وبالتالي نعتبر اقل زمن وهو ساعة واحدة والذي تكون عنده كذلك نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) معتبرة.

● كمية الخميرة:

قمنا بإجراء التجربة بتغيير كمية الخميرة المستعملة واعتماد القيم الحدية للعامل المرجع PMHS و المحفز TBAF وحجم الوسط THF وزمن التفاعل (ساعة) عند درجة حرارة الغرفة (20-25^oم) وراقبنا قيم مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %). فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول التالي (الجدول 12).

الخميرة (غ)	PMHS/الوسط (سم ³)	المحفز TBAF غ	مردود التفاعل %	(ee %)
1	20 / 4	0.2	80.5	46
1.5	20 / 4	0.2	81	46
2	20 / 4	0.2	81	44

الجدول 12: تأثير كمية الخميرة على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %)

نلاحظ من النتائج المسجلة أن التغير والزيادة في كمية الخميرة لا يؤثر على مردود التفاعل ولا على نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) بشكل ملحوظ وبالتالي نعتبر أصغر كمية (1 غ) كافية لإجراء التجربة.

تغير درجة الحرارة :

قمنا بإجراء التجربة بتغيير درجة الحرارة واعتماد القيم الحدية للعامل المرجع PMHS و المحفز TBAF وحجم الوسط THF وكمية الخميرة (1 غ) وزمن التفاعل (ساعة واحدة) وراقبنا قيم مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %). فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول التالي (الجدول 13)

درجة الحرارة (C°)	PMHS / الوسط (سم ³)	الخميرة (غ)	مردود التفاعل %	(ee %)
0	20 / 4	1	56	24
درجة حرارة الغرفة (20-25 °م)	20 / 4	1	81	45
(40 - 50)	20 / 4	1	—	—

الجدول 13: تأثير تغير درجة الحرارة على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %)

نلاحظ من النتائج المحصل عليها أن درجة الحرارة المثلى لإجراء التفاعل هي درجة حرارة الغرفة (20-25 °م) حيث عند الدرجة صفر درجة مئوية يكون مردود التفاعل ضعيف وعند درجات حرارة بين (40 - 50) درجة مئوية لم يحدث التفاعل .

• حجم الوسط (THF):

بعد إجراء التجارب السابقة باستخدام 20 ملل من المذيب THF أردنا معرفة مدى تأثير حجم هذا الأخير على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) لذلك أعدنا إجراء التجربة باستخدام 4 سم³ (4.12 غ) من الأستيوفينون و 4 سم³ (2.74 غ) من العامل المرجع PMHS و 0.2 غ من المحفز TBAF وحددنا كمية الخميرة 1 غ وزمن التجربة من لحظة إضافة PMHS حتى لحظة إضافة NaOH (1 ساعة) وهذا عند درجة حرارة الغرفة (20-25 °م) وهي القيم المثلى التي حددت سابقا وغيرنا حجم المذيب THF. فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول التالي (الجدول 14).

حجم الوسط سم ³	PMHS (سم ³) / TBAF (غ)	الخميرة (غ)	مردود التفاعل %	(ee %)
25	0.8 / 4	1	83	45
20	0.8 / 4	1	82.7	46
15	0.8 / 4	1	79	35
10	0.8 / 4	1	66.5	20

الجدول 14: تأثير كمية حجم الوسط THF على مردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %)

نلاحظ أن زيادة حجم الوسط المذيب يؤدي إلى زيادة مردود التفاعل وكذلك نسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee %) لأن زيادة حجم المذيب يتسبب في زيادة ذوبان المتفاعلات وامتزاجها مع بعضها البعض بشكل جيد. لهذا اعتمدنا القيمة 20 سم³ قيمة حدية.

ونلخص النتائج المحصل عليها في الجدول التالي (جدول 15).

العنصر	رقم التجربة	PMHS (غم/سم ³)	TBAF (غم)	الخميرة (غم)	درجة الحرارة C°	الزمن	ح. الوسط (ملل)	ك. الكحول (غم)	مردود التفاعل (%)	التزاوية الدوران المقاسة**	ee%
كمية PMHS	1	1.37 (2 سم ³)	0.8	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	2.72	65	-13.73	39
	2	2.74 (4 سم ³)	0.8	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.42	81.8	-16.54	47
	3	4.11 (6 سم ³)	0.8	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.43	82	-16.61	47
كمية TBAF	4	2.74 (4 سم ³)	0.8	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.39	81	-16.20	46
	5	2.74 (4 سم ³)	0.5	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.46	82.7	-16.20	46
	6	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.42	81.7	-16.47	46
	7	2.74 (4 سم ³)	0.1	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	2.55	60.9	-15.50	44
زمن التجربة	8	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	60 د	20	3.40	81.2	-16.20	46
	9	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	120 د	20	3.30	78.7	-15.50	44
	10	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	180 د	20	3.33	71.6	-15.50	44
كمية الخميرة	11	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.37	80.5	-16.20	46
	12	2.74 (4 سم ³)	0.2	1.5	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.39	81	-16.20	46
	13	2.74 (4 سم ³)	0.2	2	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.39	81	-15.62	44
درجة الحرارة	14	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	0	1 س	20	2.34	56	-8.45	24
	15	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.39	81	-15.84	45
	16	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	50-40	1 س	20	-	-	-	-
حجم الوسط	17	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	25	3.47	83	-15.84	45
	18	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	20	3.46	82.7	-16.20	46
	19	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	15	3.31	79	-12.24	35
	20	2.74 (4 سم ³)	0.2	1	د.الغرفة (25-20)	1 س	10	2.78	66.5	-7.00	20

الجدول 15 : علاقة نتائج تجارب ضبط الشروط المثلى للتجربة
* الزمن المتصور هو الزمن بناءً من إضافة PMHS إلى غايه بداية إضافة NaOH ، (**) التزاوية مقاسة بمهاز البولارومتر [C-0.9 غ في 100 ملل ميثانول]

في كل التجارب السابقة نتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة CCM في الطور الثابت السيليكا والطور المتحرك (هكسان /ثنائي ايثيل الايثر 1:5) و إظهار البقعة تم باستخدام أبخرة اليود.

وعرضنا الناتج على مطيافية تحت الأحمر وقارنا بطيف الأستوفينون فتبين أن طيف الناتج مغاير تماما لطيف هذا الأخير حيث اختفت الحزمة المميزة لمجموعة الكربونيل (1678.0 سم^{-1}) وظهور الحزمة العريضة المميزة للوظيفة الكحولية OH (3350.1 سم^{-1}) (انظر الملحق) وهذا يدل على أن مركب الأستوفينون قد ارجع إلى الكحول المقابل (α - مثل كحول بتريلي) بهذه الطريقة وفق الشروط المحددة.

وزيادة في التأكد من طبيعة المركب الناتج أجرينا تفاعل الكشف عن الكحول (تفاعل الكزانوجيني) وخاصة الكحولات الأولية والثانوية [138]. وفق الخطوات التالية

وضعنا في أنبوب اختبار مايلي:

- قطرتين من الكحول الناتج.
- قطرتين من كبريت الكربون CS_2 .
- قرص صغير من الصودا NaOH.

نرج لبضع دقائق ثم نضيف قطرتين من محلول مولوبيدات الأمنيوم $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ نرج ونحمض قليلا (نستعمل حمض كلور الماء المخفف) ثم نستخلص بالكلوروفورم فتحول لون هذا الأخير إلى البنفسجي دليلا على أن المركب عبارة عن كحول .

وحددنا زاوية الدوران α للمركب الناتج باستخدام جهاز البولارومتر حيث استخدمنا محلول للكحول تركيزه (0.9 غ لكل 100 ملل ميثانول) علما بأن $[\alpha]_D^{25}$ زاوية الدوران النوعي للكحول (α - مثل كحول بتريلي) تساوي $+35.2^\circ$ للأنانتيومر R و -35.2° للأنانتيومر S وهذا عند تركيز (0.9 غ في 100 ملل ميثانول) [139].

الخلاصة:

من التجارب السابقة نستنتج مايلي .

لإجراء تفاعل إرجاع لاتناظري للأستوفينون وبشكل دقيق لكمية منه قدرها 4 سم³ (4.12 غ) نضعها في دورق تفاعل ثلاثي العنق سعته 500 ملل ونضيف لها 1 غ من خميرة الخبز ثم 20 ملل من المذيب THF ونضيف 0.2 غ من المحفز TBAF مع الرج المسنمر ونصل دورق التفاعل بمكثفة مرده (يوجد في نهايتها العلوية كلوريد الكالسيوم الجاف) ثم نضيف 4 سم³ من العامل المرجع PMHS بشكل حقن عبر حقنه على دفعات صغيرة ونرج لمدة ساعة كاملة عند درجة حرارة الغرفة (20-25⁰ م). وبعد ذلك نضيف 20 ملل من محلول NaOH (3 نظامي) قطرة قطرة بشكل معايرة ونرج لمدة أربع ساعات ثم نرشح جيدا ونبخر الرشاحة في المبخر الدوار لغرض التقليل من THF ونزعه ثم نستخلص الكحول من المزيج التفاعلي بالايثر (50 ملل 3X) ثم نجفف المستخلص بـ MgSO₄ الصلبة والجافة وننقي الناتج بتقنية كروماتوغرافيا العمود (سيلكاجل ، هكسان /خلات الإيثيل 3:97) فنحصل على مركب ذا قوام زيتي كتلته 3.40 غ أي بمردود تفاعل 80 % وزاوية دوران مستوي الضوء المستقطب تقدر بـ (-16.24) أي نسبة الزيادة في الأنانتيومر % ee (45 --- 47 %).

وباستخدام هذه الطريقة نكون قد أجرينا تفاعل إرجاع لاتناظري للأستوفينون باستخدام مواد آمنة بيئيا وغير سامة ومتوفرة .

الجزء الثاني

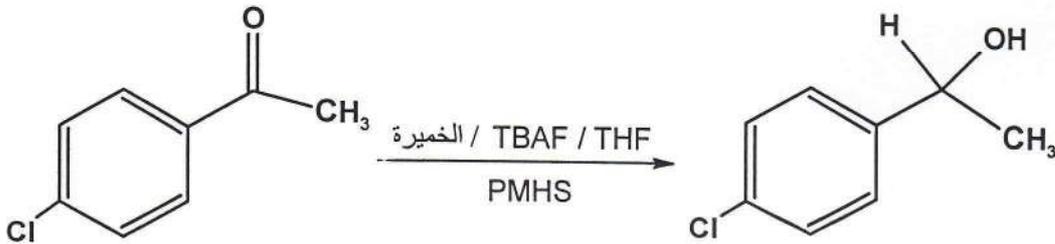
تطبيق الشروط الخمسة للتجربة

تطبيق الشروط المثلى:

بعدما اخترنا وحددنا في الجزء الأول من الفصل الثالث الشروط المثلى لإجراء التجربة قمنا في هذا الجزء بإجراء الإرجاع اللاتناظري وفق هذه الشروط المحددة على بعض مشتقات الأسيتوفينون (باراكلورو فينيل أسيتوفينون ، بارا نيترو فينيل أسيتوفينون) كما أجرينا التجربة كذلك على كحول اليفاتي وهو 2-بيوتانول (مثيل ايثيل كيتون) وهذا بغرض معرفة تأثير العوامل الفراغية وحجم المجموعات المستبدلة حول مجموعة الكربونيل على مردود التفاعل و الانتقائية الفراغية له.

1 - الإرجاع اللاتناظري - بارا كلورو أسيتوفينون :

بارا كلورو أسيتوفينون أحد مشتقات الأسيتوفينون ويسمى كذلك 4-كلورو أسيتوفينون يكون سائل عديم اللون قمنا بتحقيق الإرجاع اللاتناظري له بطريقة العمل السالفة الذكر (الجزء الأول/ الفصل الثالث) وفق التفاعل التالي .



حيث استخدمنا 4 سم³ من المركب بارا كلورو أسيتوفينون أي حوالي (4.76 غ) و أجرينا الإرجاع اللاتناظري باستخدام الكميات الحدية المحددة لملعلا المرجع PMHS والمحفز TBAF والوسط التفاعلي THF ودرجة الحرارة والزمن اللازم فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول 16.

ee %	زاوية الدوران α	المردود (%)	ك. الناتج	الزمن * / د. الحرارة	الحزمة	المحفز TBAF	العامل المرجع PMHS	المتفاعل
43	-16.00	71.16	3.43 غ	1 ساعة / د. الغرفة	1 غ	0.2 غ	4 سم ³	4.76 غ

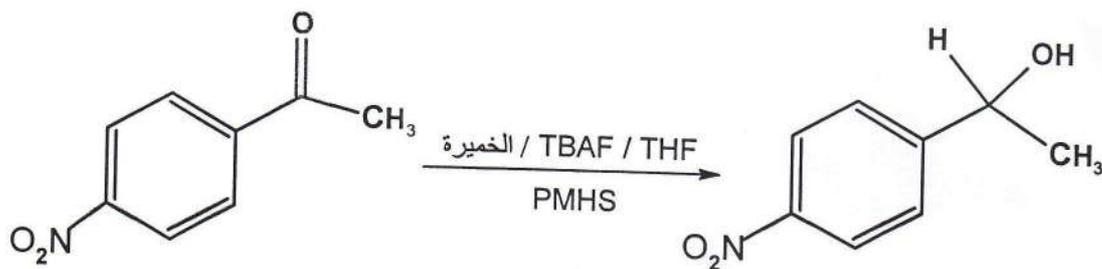
الجدول 16 : نتائج الإرجاع اللاتناظري للمركب بارا كلورو أسيتوفينون
* الزمن المقصود هو الزمن بدأ من إضافة PMHS إلى غاية بداية إضافة NaOH ودرجة الحرارة 20-25^oم

حيث كانت كتلة الكحول المقابل (بارا كلورو فينيل ايثانول) الناتجة 3.43 غ وكان زيتي القوام . وعندما عرضنا الناتج على مطيافية تحت الأحمر وقارنا بطيف بارا كلورو أسيتوفينون فتبين أن طيف الناتج مغاير تماما لطيف هذا الأخير حيث اختفت الحزمة المميزة لمجموعة الكربونيل (1685.7 سم⁻¹) وظهور الحزمة المميزة للوظيفة الكحولية OH (3344.3 سم⁻¹) (انظر الملحق) وتأكدنا كذلك بإجراء تفاعل الكشف عن الكحول (تفاعل الكزانوجيني) السالف الذكر وكانت النتيجة إيجابية. هذا يدل على أن مركب بارا كلورو أسيتوفينون قد ارجع إلى الكحول المقابل (بارا كلورو فينيل ايثانول) بهذه الطريقة وفق الشروط المحددة.

أما زاوية الدوران α للمركب الناتج حددناها باستخدام جهاز البولارومتر حيث استخدمنا محلول للكحول الناتج تركيزه (0.7 غ لكل 100 ملل ثنائي ايثيل الايثر Et₂OH) علما بأن زاوية الدوران النوعي للكحول $[\alpha]_D^{25}$ (بارا كلورو فينيل ايثانول تساوي +37.5^o للأنانتيومر R و -37.5^o - للأنانتيومر S) وهذا عند تركيز (0.7 غ في 100 ملل Et₂OH) [139]. والزاوية المقاسة قدرت بـ $\alpha = -16.00^{\circ}$ و ونسبة الزيادة في الأنانتيومر ee% = 43% .

2 - الإرجاع اللاتناظري - بارا نتروأستيتوفينون :

وهو كذلك أحد مشتقات الأستيتوفينون ويسمى كذلك 4-نتروأستيتوفينون يكون صلب لونه ابيض مصفر قمنا باختياره لسيرجأو - إرجاع لاتناظري بطريقة العمل السالفة الذكر (الجزء الأول من الفصل الثالث) وفق التفاعل التالي .



حيث استخدمنا 4 غ من المركب بارا نتروأستيتوفينون و أجرينا الإرجاع اللاتناظري باستخدام الكميات الحدية المحددة لمعامل المرجع PMHS والمحفز TBAF والوسط التفاعلي THF ودرجة الحرارة والزمن اللازم فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول 17.

المتفاعل	العامل المرجع PMHS	المحفز TBAF	الزمن / د. الحرارة	ك.الناتج	المردود (%)	زاوية الدوران α	ee %
4 غ	4 سم ³	0.2 غ	1 ساعة / د. الغرفة	3.20 غ	79	-11.5	37

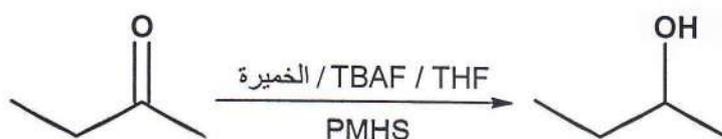
الجدول 17 : نتائج الإرجاع اللاتناظري للمركب بارا نتروأستيتوفينون
* الزمن المقصود هو الزمن بدأ من إضافة PMHS إلى غاية بداية إضافة NaOH ودرجة الحرارة 20-25°م

و الكحول المقابل الناتج (بارا نetro فينيل ايثانول) كان زيتي القوام والكتلة المحصل عليها تساوي 3.20 غ. وبعد إتمام التجربة وتنقية المركب عرضنا الناتج على مطيافية تحت الأحمر وقارنا بطيف بارا نetro أسيتوفينون فتبين أن طيف الناتج مغاير تماما لطيف هذا الأخير حيث اختفت الحزمة المميزة لمجموعة الكربونيل (1693.4 سم⁻¹) وظهور الحزمة المميزة للوظيفة الكحولية OH (3381.0 سم⁻¹) (انظر الملحق) وتأكدنا كذلك بإجراء تفاعل الكشف عن الكحول (تفاعل الكزانوجيني) السالف الذكر وكانت النتيجة إيجابية. هذا يدل على أن مركب بارا نetro أسيتوفينون قد ارجع إلى الكحول المقابل (بارا نetro فينيل ايثانول) بهذه الطريقة وفق الشروط المحددة.

واستخدامنا جهاز البولارومتر لتحديد زاوية الدوران α للمركب الناتج حيث استخدمنا محلول للكحول الناتج تركيزه (1.22 غ لكل 100 ملل ميثانول MeOH) علما بأن زاوية الدوران النوعي للكحول $[\alpha]_D^{25}$ (بارا نetro فينيل ايثانول تساوي $+31^\circ$ للأنانتيومر R و -31° للأنانتيومر S) وهذا عند تركيز (1.22 غ في 100 ملل MeOH) [137]. والزاوية المقاسة قدرت $-\alpha = -11.5^\circ$ ونسبة الزيادة في الأنانتيومر $ee = 37\%$.

3 - الإرجاع اللاتناظري للكيون 2-بيوتانون :

2-بيوتانون أو ايثيل مثيل كيتون عبارة عن كحول اليفاتي سائل عند درجة الحرارة العادية عديم اللون اخترناه لإجراء تجربة الإرجاع اللاتناظري السالفة الذكر بغرض معرفة تأثير المجموعات المستبدلة حول مجموعة الكربونيل على فاعلية و مردود التفاعل من ناحية و على الانتقائية الأنانتيوميرية له من ناحية أخرى. وبتطبيق الشروط المثلى المحددة (الجزء الأول من الفصل الثالث) باستعمال 6 سم³ (4.8 غ) من الكيتون وفق التفاعل التالي .



وحصلنا على النتائج المدونة في الجدول التالي (جدول 18).

العامل المرجع PMHS	المحفز TBAF	الزمن * / د. الحرارة	ل.د. النتائج	المردود (%)	زاوية الدوران α	ee %
4 سم ³	0.2 غ	ساعة واحدة	---	---	---	---
4 سم ³	0.2 غ	5 ساعات	---	---	---	---
4 سم ³	0.2 غ	ليلة كاملة (24 ساعة)	2.40 غ	48.7	0	---

الجدول 18 : نتائج الإرجاع اللاتناظري للمركب ايثيل مثيل كيتون

* الزمن المقصود هو الزمن بدأ من إضافة PMHS إلى غاية بداية إضافة NaOH ودرجة الحرارة 20-25⁰م

ففي التجربة الأول والثانية (عند زمن ساعة و أربع ساعات على التوالي) حصلنا على نتيجة سلبية أثناء إجراء تفاعل الكشف عن الكحول (تفاعل الكزانتوجيني) للنتائج كما أن طيف تحت الأحمر دل على عدم حدوث تفاعل الإرجاع . فكررنا التجربة وغيرنا زمن التفاعل بإنجاز التجربة لمدة ليلة كاملة (24 ساعة). وحصلنا على نتيجة إيجابية لتفاعل الكزانتوجيني كما أن الناتج أعطى عندما عرضناه لطيف تحت الأحمر طيفا مغايرا تماما لطيف الكيتون الأليفاتي (ايشيل مثيل كيتون) حيث اختفت الحزمة المميزة لمجموعة الكربونيل الكيتونية (1716.5 سم⁻¹) وظهرت حزمة عريضة عند (3365.6 سم⁻¹) المميزة لمجموعة OH الكحولية (انظر المالحق) مما يدل على إن الكيتون قد ارجع للكحول المقابل (بيوتانول - 2) وكان مردود التفاعل في حدود 48.7% وهو ضعيف مقارنة بمردود التفاعل على مشتقات الأستوفينون.

ثم عندما أردنا معرفة الخواص الفراغية للكحول الناتج وهذا باستخدام جهاز البولارومتر و محلول للكحول بتركيز (10 غ لكل 100 ملل ميثانول MeOH) لا-حظنا أن المحلول لايبدي أي نشاط ضوئي ($\alpha = 0^\circ$) مما يدل على أن التفاعل في هذه الحالة لا يملك انتقائية انانتيوميرية.

و أخيرا نلخص نتائج الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية التي تم الوصول إليها في عملنا هذا ضمن الجدول 19.

الجدول 19 : ملخص نتائج الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية المتناولة في عملنا.

ملاحظات	النسبة (ee%)	مردود التفاعل (%)	المركب الكيتوني
يتم التفاعل بسهولة	47 — 45	80	الأسيتوفينون
يتم التفاعل بسهولة	43	71.16	باراكلورو أسيتوفينون
يتم التفاعل بسهولة	37	79	بارانترو أسيتوفينون
لا يتم التفاعل بسهولة ويتم بعد مرور ليلة كاملة	—	48.7	إيثيل مثيل كيتون

4-الأجهزة والتقنيات المستخدمة :

تحليل مختلف المركبات الناتجة والمتفاعلة تمت في الغالب باستخدام الأجهزة والتقنيات المتواجدة في مخبر الكيمياء التحليلية ومخبر التحاليل الفيزيوكيميائية التابعين لكلية العلوم وعلوم المهندس لجامعة قاصدي مرباح ورقلة .

● كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة.

الطور الثابت : صفائح من هلام السيليس (Gel of silice)

الطور المتحرك : اسيتات الايثيل والهكسان .

التظهير : تم باستخدام أبخرة اليود.

● مطيافية تحت الأحمر

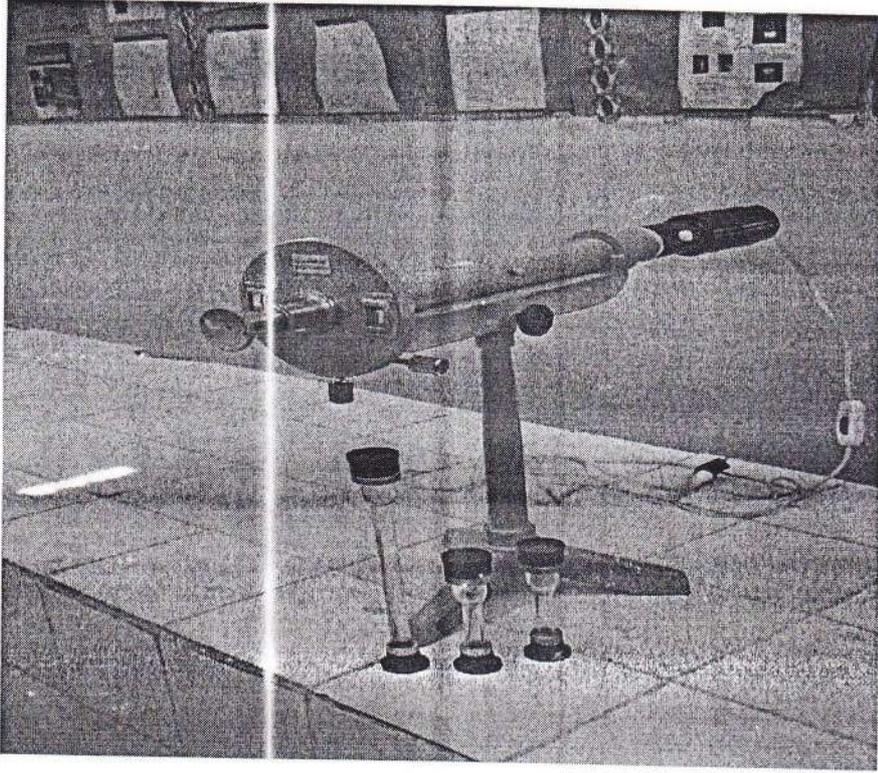
أجريت التحاليل باستخدام خلية من كلوريد الصوديوم بالنسبة للمواد السائلة . و يوديد الصوديوم الصلب بالنسبة للمواد الصلبة . على الجهاز (Testscam shimadzu FT-IR 8000seris). ما بين 500 و 4000 سم⁻¹ .

● قياس الأوزان

لتحديد وزن المواد المتفاعلة والناتجة استخدمنا ميزان الكتروني حساس من النوع (Sartorius B120S).

● قياس زاوية الدوران

استخدمنا لهذا الغرض جهاز البولارومتر من النوع (Mitschrich type) الموضح بالرسم الموالي و أنبوب المقطاب بطول 1دسم وطيف الصوديوم (589 -- 589.6) عند الدرجة 25°م.



جهاز البولارومتر من النوع (Mitschrich type)

- نوع الخميرة المستخدمة
استخدمنا خميرة الخبز تركيبة الصنع تحت الاسم التجاري VEGA

المختصرة العامة

الخلاصة العامة:

إن غايتنا وهدفنا في هذا البحث الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام العامل المرجع PMHS والمحفز TBAF في وجود خميرة الخبز بدلا من العوامل المساعدة الكيرالية الأخرى مثل مركبات اوكزابوروليدين (oxazaborolidines).

واستطعنا في هذا العمل تحقيق الإرجاع اللاتناظري بهذه الطريقة لبعض الكيتونات البروشيرالية مثل الأستوفينون، بارا كلورو أستوفينون، بارا نثرو أستوفينون بمردود تفاعل مقبول يتراوح بين (70 --- 80 %) ونسبة زيادة في الأنانتيومر % ee (45 - 47 %) في ظروف ميسرة وبسيطة وفي وقت قياسي باستثناء الكيتون الأليفاتي البروكيرالي ايثيل مثيل كيتون الذي ارجع بصعوبة وبعد ليلة كاملة (24 ساعة) وبمردود ضعيف نوعا ما (48 %) مقارنة بالكيتونات الأروماتية البروكيرالية السابقة. كما أن الكحول الناتج المقابل كان غير فعال ضوئيا وفسرنا ذلك بان للإعاقة الفراغية وحجم المجموعات المستبدلة حول مجموعة الكربونيل دور مهم في تنشيط التفاعل من ناحية وفي طريقة تثبيت المركب على سطح الخميرة وبالتالي توجيه التفاعل وزيادة قيمة ee% من ناحية أخرى. بحيث في الكيتون الأليفاتي كانت المجموعات المستبدلة متقاربة في الحجم. وبالتالي كان التفاعل في هذه الظروف لا يملك انتقائية فراغية.

المرآة الحیة

المراجع

- [1]. N.kurihara, J.miyamoto, G.D.paulson, Bzeeh, M.W.skidmorem, R.M.hollingworth, and H.A.kuiper. *IUPAC Reports on pesticides Pure & Appl.chem.* (1997) 69 (6) pp 1335-1348
- [3]. K. Nakamura, R. Yamanaka, T. Matsuda and T. Harada .
Tetrahedron Asymmetry (2003) 14p2659-2681
- [4]. D. Mandal, A. Ahmad, M. I. Khan, R. Kumar, *J. Mol. Catal.B-Enzym.* (2004) 27p61-63.
- [5]. J. V. Comasseto, L. H. Andrade, A. T. Omori, L. F. Assis, A. L. M. Porto,
J. Mol. Catal. B-Enzym. (2004)29 p 55-61.
- [6]. A.William Johnson .*invitation à la chimie organique* (1999) ISBN 2-7445-0138-7
- [7]. S. Ahuja. *Chiral Separations by Chromatography*, Oxford University Press, Oxford (2000) p. 33.
- [8]. P. O. Carvalho, Q. B. Cass, S. A. Calafatti, F. J. Contesini and R. Bizaco
Brazilian Journal of Chemical Engineering (2006) Vol. 23, No. 03, pp. 291- 300 .
- [9]. Raj k. Dhar .*Aldrichimica Acta*, (1994) 27, No.2.p 43-51
- [10]. (a) J.D .Morrison .Ed .*Asymetric Synthesis* : Acad. Press ;New york 1983-1985 .
(b) K.C.Brown ,B.Singaram .*Acc.chem. Res* (1988) .21 .p287 .
(c) J.K .Wihitessell. *Rev.*(1989).89 p 1581.
(d)H,C .Brown. ; P.V ,Ramachandran .*Pure And Appl .Chem.* (1991).63 p307
(e)J .Crosby.*Tetrahedron* (1991).47.p4789
(f)L.Delaux , M.Srebink .*Chem. Rev.*(1993).93 p 763
- [11]. (a)H.C .Brown ,W,S.Pank.;B,T,Cho, ; P.V ,Ramachandran *J.org .Chem.*(1987).52 p5406
(b)M . M.Midland .*Chem..Rev .*(1989).89 p 1553
(c)V .K.Singh. *Synthesis .*(1992)7.p 605 .
(d)H .C .Brown , P.V ,Ramachandran. *Acc.Chem.Res.*(1992) .52. p16
- [12]. Y.Takeuchi, *J. Chem .soc.*(1987) p.12203
- [13]. T.Rosem.C.H.Heathcock , *J.Am.Chem.Soc.*(1985).107 p3731
- [14]. H.Niwa , O.Okamoto, K.Ymada . *Tetrahedron lett* (1988).29.p5139-5142
- [15]. S.V.Ley , M.Parra , A.Redgiave , F.Sternfeld.*Tetrahedron*(1990).46 .p4995
- [16]. J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. France* (1875) .23.p295.
- [17]. L.C.Pasteur *Acad.sci* (1848) .26 p.535-538
- [18]. M . Larsson . Natural Products from Nonracemic Building Blocks . *Synthesis of Pine Sawfly Pheromones* . Doctoral Thesis. ISBN: 91-7283-952-X (2005) p 9-10 Universitetservice US AB, Stockholm
- [19]. J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France* (1874). 22. p337.
- [20]. R.S.Cahn, C.K.Ingold , P.V,Prelog .*Angew.Chem.Ind.Ed.Engl..*(1966).5.p385
- [21]. M.Nakazaki , S .Kagakey(japanese)(Ed.*Chem.soc.Japon*)Tokyo. Univ.Press (1974). V ,4.13
- [22]. E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*
Wiley, New York, (1994) p 49-54

- [23]. catalogue. Aldrich .France 1996/1997 p263 - 264
- [24]. D.John.Roberts ,C.Marjorie.Caserio
.chimie organique moderne (1984) Inter Edition/Paris p 430-432
- [25]. H. Kubinyi, review . *Chemical Similarity and Biological Activities*
J. Braz. Chem. Soc.,(2002)Vol. 13, No. 6, pp 717-726,.
- [26]. E. Brenna, C. Fuganti and S. Serra, *Enantioselective perception of chiral odorants*
Tetrahedron: Asymmetry (2003). 14.p 1-42.
- [27]. M. H. Boelens, H. Boelens and L. J. van Gemert, *Sensory Properties of Optical Isomers,*
Perfumer and Flavorist, (1993). 18 . p 1-15.
- [28]. (a)D.L.Lewis, A.W.Garrison , K.E.Wommack , A.Whittemore , P. Steudler, J.Melillo .
Influence of environmental changes on degradation of chira pollutants in soils, Nature,
(1999) 401 p 898-901
(b)W.J.Hegeman, R.W. Laane, *Enantiomeric enrichment of chiral pesticides in the*
environment Rev. Environ. Contam. Toxicol. (2002) 173 p 85-116
- [29]. M. Kobayashi, T. Koyama , K. Ogura , S. Seto, F.J.Ritter, Brüggemann-Rotgans .
J.E.M.Bioorganic synthesis and absolute configuration of faranal, J. Am. Chem. Soc.(1980)
102(21) p 6602-6604.
- [30]. (a)E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1984), 26,p 663-668.
(b)E. J. Ariens and E. W. Wuis, *Trends Pharmacol. Sci.* (1986) 7 p 200-205
(c) E. J. Ariens and E. W. Wuis, *Biochem. Pharmacol.* (1988) 37 p 9-18.
- [31]. (a)I. W. Wainer, *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, 2nd ed.,
Marcel Dekker, New York, (1993). p 6 chapter 2
(b)B. Testa , M. Reist and P. A. Carrupt, *Ann. Pharm. Fr.*(2000) 58 p 239.
- [32]. J.Seyden-Penne,*Synthese et catalyse Asymétriques* (1994) . Inter Edition/CNRS
- [33]. M. Rouhi, A. *Chem. Eng. News*, (2004), June 14,p 47-62.
- [34]. (a)S.C. Stinson, *Chem. Eng. News* (1997) 75p 38
(b)S.C. Stinson, *Chem. Eng. News* (1998) 76p83.
(c)S.C. Stinson, *Chem. Eng. News* (1999) 77p 101.
- [35]. N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner. Review. *Separation of enantiomers: needs, challenges,*
perspectives. Journal of Chromatography A, 906 (2001) p 3-33
- [36]. H. Caner , E.Groner, L.Levy, I.Agranat. *Drug Discov. Today* (2004) 9 p 105-110
- [37]. C.Vollhardt, N.E.Schore .*Traité de chimie organique* (1999) p294-295

- [38]. M. Breuer, K. Dittrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, Rainer Stürmer and T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) 43 p 788–824.
- [39]. R. A. Sheldon, *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, (1993). p 39
- [40]. H.-U Blaser, . *Chem. Rev.* (1992) 92 p 935.
- [41]. P. Seyden, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, (1995).
- [42]. Y. Hae Kim, D. Han Park, and S. Byun *J. Org. Chem.* (1993) 58 p 4511-4512
- [43]. S. Yamada, K. Nabe and N. Izuo, *Appl. Environ. Microbiol.* (1981) 42 p 773–778.
- [44]. H. U. Blaser and E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale – Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley, New York (2004).
- [45]. T. Katayama, H. Suzuki, T. Koyanagi and H. Koyanagi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 66 p 4764–4771.
- [46]. G. Bumier., P. Vogel, *Helv. Chim. Acta.* (1990) 73 p 985
- [47]. H.-U. Blaser, H.-P. Buser, H.-P. Jalett, B. Pugin, F. Spindler. *Synlett* (1999), S1 p 867-868.
- [48]. A. M. Rouhi, *Chem. & Eng. News* (2004) 82 p 47–62.
- [49]. R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* (1981) 53 p 2316
- [50]. L. S. Pais, J. M. Loureiro and A. E. Rodrigues, *Sep. Purificat. Technol.* (2000) 20 p 67–77.
- [51]. L. Miller, C. Grill, T. Yan, O. Dapremont, E. Huthmann, M. Juza *Journal of Chromatography A*, (2003) 1006 p 267–280
- [52]. D. Abd El-Hady, N. Abo El-Maali, R. Gotti, C. Bertucci, F. Mancini, V. Andrisano, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2005) 37 p 919–925
- [53]. C. M. Kraml, D. Zhou, N. Byrne O. McConnell *Journal of Chromatography A*, (2005) 1100 p 108–115
- [54]. E.R. Francotte, in: S. Ahuja (Ed.) *Chiral Separations, Applications and Technology*, American Chemical Society, Washington, DC, (1997) p 271 Chapter 10.
- [55]. E. Weber and C. Wimmeri, *Chirality* (1993) 5 p 315–319.
- [56]. K. Tanaka, S. Honke, Z. Urbanczyk–Lipkowska and F. Toda, *Eur. J. Org. Chem.* (2000) p 3171–3176.
- [57]. K. Nemark, M. Acs, Z. M. Jaszay, D. Kozma and E. Fogassy, *Tetrahedron* (1996) 52 p 1637–1642.
- [58]. F. Toda and K. Tanaka, *J. Org. Chem.* (1988) 53 p 3607–3609.
- [59]. X. Cheng, G. –H. Hou, J. –H. Xie and Q. –L. Zhou, *Org. Lett.* (2004) 6 p 2381–2383

- [60]. A. Mart' n, M.J. Cocero . *J. of Supercritical Fluids* (2007) 40 p 67–73
- [61]. L. Bereczki, ;P .Emese, ;P. Bombicz, ; G. Pokol, ;E. Fogassy and K. Marthi ,
Tetrahedron: Asymmetry (2007)18 p 260–264
- [62]. K . Sakai, M .Yokoyama, R . Sakurai and N . Hirayama
Tetrahedron: Asymmetry (2006) 17 p 1541–1543
- [63]. D. Kozma, *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*,
Boca Raton, (2002) p 6
- [64]. M. A. Wegman, M. H. A. Jannssen, F. Van Rantwijk and R. A. Sheldon,
Adv. Synth. Cat. (2001) 343 p 559–576.
- [65]. T .Vries. Wynberg, E .van Echten , J. Koek , W .ten Hoeve, R.M .Kellogg ,
Q. B . Broxterman , A H Minnaard , B Kaptein , van der Sluis, S. Hulshof, L. Kooistra,
J. Chem.Int. Ed. (1998) 37 p 2349–2354.
- [66]. T.Gizur, I . Péteri, K. Harsanyi ,E. Fogassy, .
Tetrahedron:Asymmetry (1996) 7 p 1589–1590.
- [67]. H .B. Mereyala , S. Reddy Koduru and V. Narasimhaji Cheemalapati
Tetrahedron: Asymmetry (2006) 17 p 259–267
- [68]. H. Lorenz, F. Capla, D. Polenske, M.P. Elsner, A. Seidel-Morgenstern,
Crystallization based separation of enantiomers (review) *Journal of the University of Chemical
Technology and Metallurgy*, ,(2007) 42 ,1 p 5-16
- [69]. T. shiraiwa , M . suzuki , Y. sakai, H . nagaswa , K . takatani ,D. doshi,
and K. yamanashi . *Chem. Pharm. Bull.* (2002) 50(10) p 1362—1366
- [70]. H .Lorenz , A . Perlberg , D. Sapoundjiev , M . P. Elsner , A. S.Morgenstern, .
Crystallization of enantiomers, Chemical Eng and Processing (2006) 45 p 863–873
- [71]. Sara M. Palacios, and Marcela A. Palacio ,
Tetrahedron: Asymmetry (2007) 18 p 1170–1175
- [72]. (a)J.M ,Brown, . *Directed homogeneous hydrogenation.*
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1987) 26 p 190-203;
(b)H.B .Kagan , J.C. Fiaud . *Kinetic resolution. Top. Stereochem.* (1988) 18 p 249-330.
- [73]. S. Yamada , T. Misono and Y. Iwai , *Tetrahedron Letters* (2005) 46 p 2239–2242
- [74]. I. Regla, H. Luna, H.I. Pérez, P. Demare, I. Bustos-Jaimes, V. Zaldivar, and M. L. Calcagno
Tetrahedron: Asymmetry (2004) 15 p 1285–1288
- [75]. Robert S. Ward *Dynamic Kinetic Resolution.*
Tetrahedron: Asymmetry (1995) 6(7) p 1475-1490
- [76]. Hélène Pellissier . *Dynamic kinetic resolution . Tetrahedron* (2003) 59 p 8291–8327

- [77]. M. Calmes, C. Glot, T. Michel, M. Rolland and J. Martinez
Tetrahedron: Asymmetry (2000) 11p 737-741
- [78]. R. A. Aitken, S. Nicholas Kilényi. *Asymmetric Synthesis* publié (1992)
Blackie Academic & Professional p 33-57 (ISBN 0412024519)
- [80]. D. A. Evans, F. E. Michael, J.S. Tedrow, and K.R. Campos
J. AM. CHEM. SOC. (2003), VOL 125, NO12 p 3534-3543
- [81]. R. Nageswara Rao, A. Narasa Raju, D. Nagaraju
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2006) 41 p 280-285
- [82]. M. J. Ferreira, Sh. K. Latypov, E. Qulfioti and R. Riguera
Tetrahedron: Asymmetry, (1996) Vol. 7. No. 8 p 2195-2198
- [83]. G.M. Whitesides, D.W. Lewis. *J. Am. Chem Soc.* (1970) 92 p 6979.
- [84]. K. Omata, S. Aoyagi and K. Kabuto. *Tetrahedron: Asymmetry* (2004) 15 p 2351-2356
- [86]. F.A. Cary et R.J. Sundberg. *Chimie organique*, tome 2, 3^e éd DeBoeck, Paris, (1997). p 219-269
- [87]. A. Kirmann, J. Cantacuzen et P. Duhamel, *Chimie organique* tome 1, OPU. ALGER, (1984)
- [89]. Nicholas J. Lawrence, Mark D. Drew and Simon M. Bushell
J. Chem. Soc., Perkin Trans. (1999) 1 p 3381-3391
- [90]. S. Chandrasekhar, G. Chandrasekhar, B. N. Babu, K. Vijeender, K. V. Reddy.
Tetrahedron Lett. (2004) 45 p 5497.
- [91]. K. K. Senapati. *SYNLETT* (2005) No. 12 p 1960-1961
- [92]. G. L. Grady and H. G. Kuivila, *J. Org. Chem.* (1969) 34 p 2014.
- [93]. M. Grignon-Dubois and J. Dunogues, *J. Organomet. Chem.* (1986) 309 p 35.
- [94]. N. O. Brace, *J. Fluorine Chem.* (1982) 20 p 313.
- [95]. J. Lipowitz and S. A. Bowman, *J. Org. Chem.* (1973) 38 p 162.
- [96]. Nicholas J. Lawrence. and Simon M. Bushell. *Tetrahedron Letters* (2000) 41p 4507- 4512
- [97]. R. M. Lopez and G. C. Fu, *Tetrahedron.* (1997) 53 p 16349.
- [98]. V. Bette, A. Mortreux, C. W. Lehmann and J.F. Carpentier. *chem. commun* (2003) p 332-333
- [99]. T. Ireland, F. Fontanet, G. Tchao. *Tetrahedron Lett.* (2004) 45 p 4383.
- [100]. J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, K. Premalatha and T. Swamy
Tetrahedron Letters (2005) 46 p 2687-2690
- [101]. S. Chandrasekhar and Moinuddin Ahmed. *Tetrahedron Letters* (1999) 40 .p 9325-9327

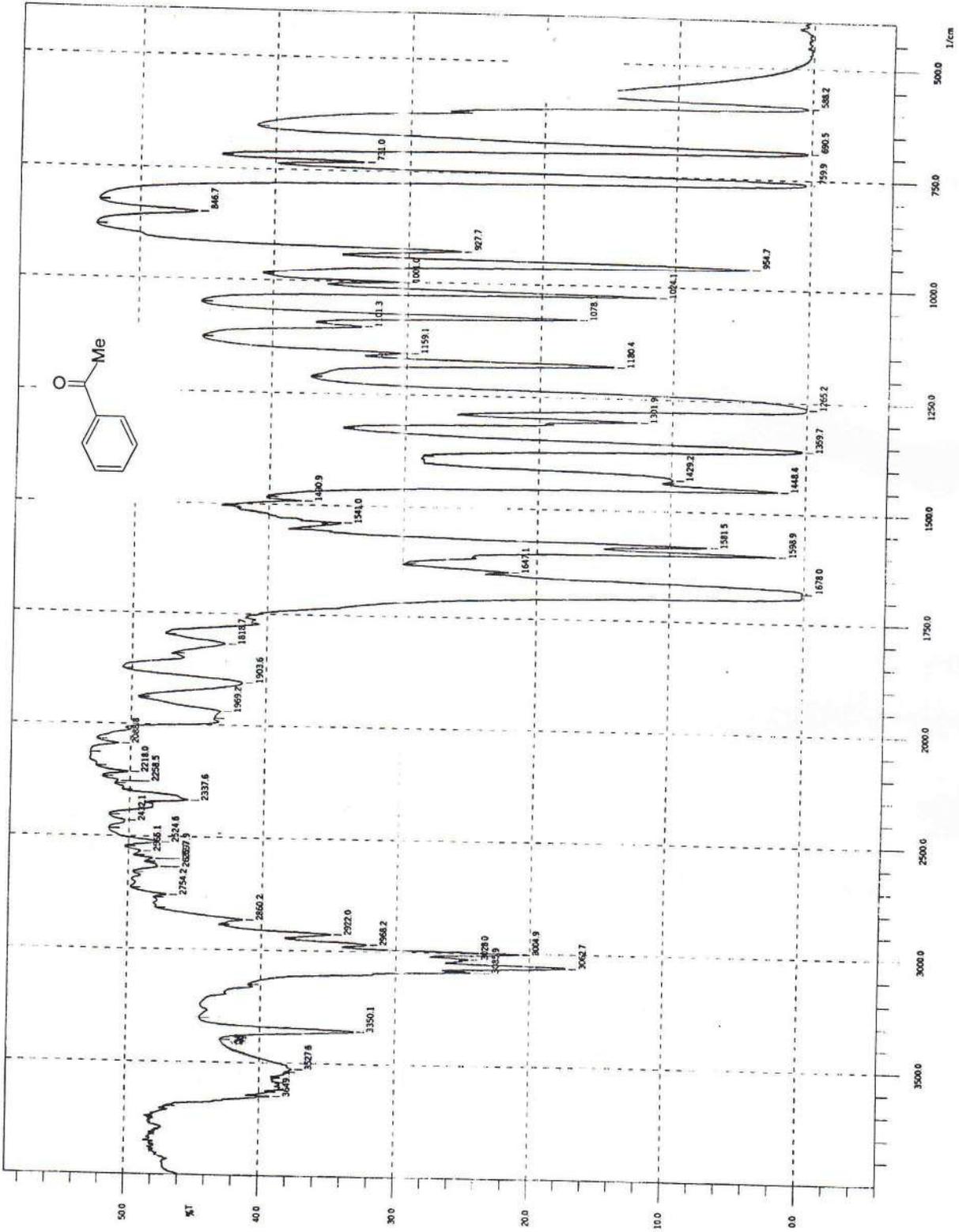
- [102]. Ronald J. Rahaim, Jr. and Robert E. Maleczka, Jr. *Tetrahedron Letters* (2002) 43 p 8823-8826
- [103]. Robert E. Maleczka, Jr. Ronald J. Rahaim, Jr. and Robson R. Teixeira *Tetrahedron Letters* (2002) 43 p7087-7090
- [104]. C. Chuit, R. J. P. Corriu, R. Perz and C. Reyé. *Synthesis*. (1982) p 981.
- [105]. Y. Kobayashi, E. Takahisi, M. Nakano and K. Watatani, *Tetrahedron* . (1997) 53 p 1627.
- [106]. M.D.Drew.Nicholas J.Lawrence, David Fontaine. L.Sehkri .*SYNLETT* (1997) p 989-991
- [107]. M. D. Drew, N. J. Lawrence, W. Watson and S. A. Bowles, *Tetrahedron Lett.* (1997) 38 p 5857.
- [108]. S. C. Berk , K. A . Kreutzer and S. L. Buchwald . *J. Am. Chem. Soc.*(1991) 113 p 5093.
- [109]. A. Albizzati, L. Abis, E. Pettenati and E. Giannetti, *Inorg. Chim ,Acta*, (1986) 120 p 197.
- [111]. I.Karamé ,M.Jahjah , A.Messaoudi , M.L.Tommasino , M.Lemaire *Tetrahedron: Asymmetry* . (2004)15 p1569-1581
- [112]. T.Ohkuma , H.Ooka , S.Hashiguchi , T.Ikariya ,R.Noyori. *J.Am.Chem.Soc.* (1995) 117 p 2675-2676
- [113] a)-B. B. Lohray, *CURRENT SCIENCE*. (2001)VOL 81 NO12 p1519-1525.
b)- André Mann, Camille-Georges Wermuth, *NOBLE 2001 médecine/sciences* (2001) 17 p 1230-1232
- [114] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, and M. Nishizawa *J. Am. Chem. soc.* (1984) 106 p 6709-6716
- [115]. Noyori, I. Tamino ,Y .Tanimoto . *J. Am. Chem. Soc.* (1979)101 p 3129
- [116]. J.Chandraskhran ,P.V.Ramchandra, H.C.Brown . *J.Org.Chem.*(1985) 50 p 5446
- [117]. E.J.Corey ,T.P.Lot . *J. Am. Chem. Soc* (1991) 113 p 8966
- [118]. J.Fiaud ,L.A.Zouioueche . *J.Organometal.chem.* . (1985) 295 p 383
- [119]. E.J.Corey, J.O.Link, *Tetrahedron Lett.* (1990) 31 p 601
- [120]. E.J.Corey, J.O.Link , *J. Am. Chem. Soc.* (1992)114 p1906
- [121]. E.J.Corey ,C.P.Chen ,M.J. Parry . *Tetrahedron Lett.* (1988) 29 p2899
- [122]. E.J.Corey ,C.P.Chen, G.A.Reichard , *Tetrahedron Lett.* (1989) 30 p5547
- [123]. E.J.Corey ,X.M.Cheng ,K.A.Cimprich , *Tetrahedron Lett.* (1991) 32 p6835
- [124]. E.J.Corey ,A.V.Gavai , *Tetrahedron Lett.* (1989) 30 p 5207
- [125]. E.J.Corey ,W.J.Su , *Tetrahedron Lett.* (1988) 29 p 3423.
- [126]. E.J.Corey ,P.Da Silva Jardine , *Tetrahedron Lett.* (1989) 30 p 7297-7300.

- [127]. E.J.Corey , S.Shibata , *Tetrahedron Lett* . (1991) 32 p 4623
- [128]. E.J.Corey , S.Shibata ,R.K.Bakshi ,C.P.Chem ,V.K.Singh,
J. Am. Chem. Soc .(1987)109 p 7925.
- [129]. E.J.Corey , J.O.Link, *Tetrahedron Lett* .(1992) 33 p 4141.
- [130]. D.J.Mathre ,A.S.Thompson , A.W.Douglas ,D.K.Hoogsteen ,J.D.Carroll , E.J.Carey ,
E.J.J.Grabowski , *J.Org.Chem* . (1993) 58 p 2880.
- [131]. J.Chandraskhran ,P.V.Rarnchandra, H.C.Brown.
J. Am. Chem. Soc .(1988) 110 p 1539-1546.
- [132]. M.Srebnik ,P.V.Ramachandron ,*Aldrich.Acta* . (1987) 20(1) p 9.
- [133]. R. J. Kazlauskas, A. N. E .Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia .
J. Org. Chem . (1991) 56 p 2656-2665.
- [134]. V.G.Fermàndez, R.Brieva , V.gotor, .
Journal of molecular catalysis .B :Enzymatic.(2006) 40 p 112
- [135]. S. Pankaj ;U. C. Banerjee, *Regular Articl. J. Biotechnol.*(2006) 1 p80-85
- [136]. L. H. Andrade , J. V. Comasseto , D. F. Rodrigues , V. H. Pellizari ,A. L.M. Porto .
Journal of molecular catalysis .B :Enzymatic . (2005) 33 p73-79
- [137]. S.Anwar, M.Periasamy .*Tetrahedron: Asymmetry* (2006)17 p 3244-3247
- [138]. L.Kobel ,*travaux pratiques d'analyse qualitative* .MASSON,Paris (1970)p57,58
- [139]. D. Basavaiah, K. Venkateswara Rao and B. Sekhara Reddy,
Tetrahedron: Asymmetry (2006)17 p 1041-1044

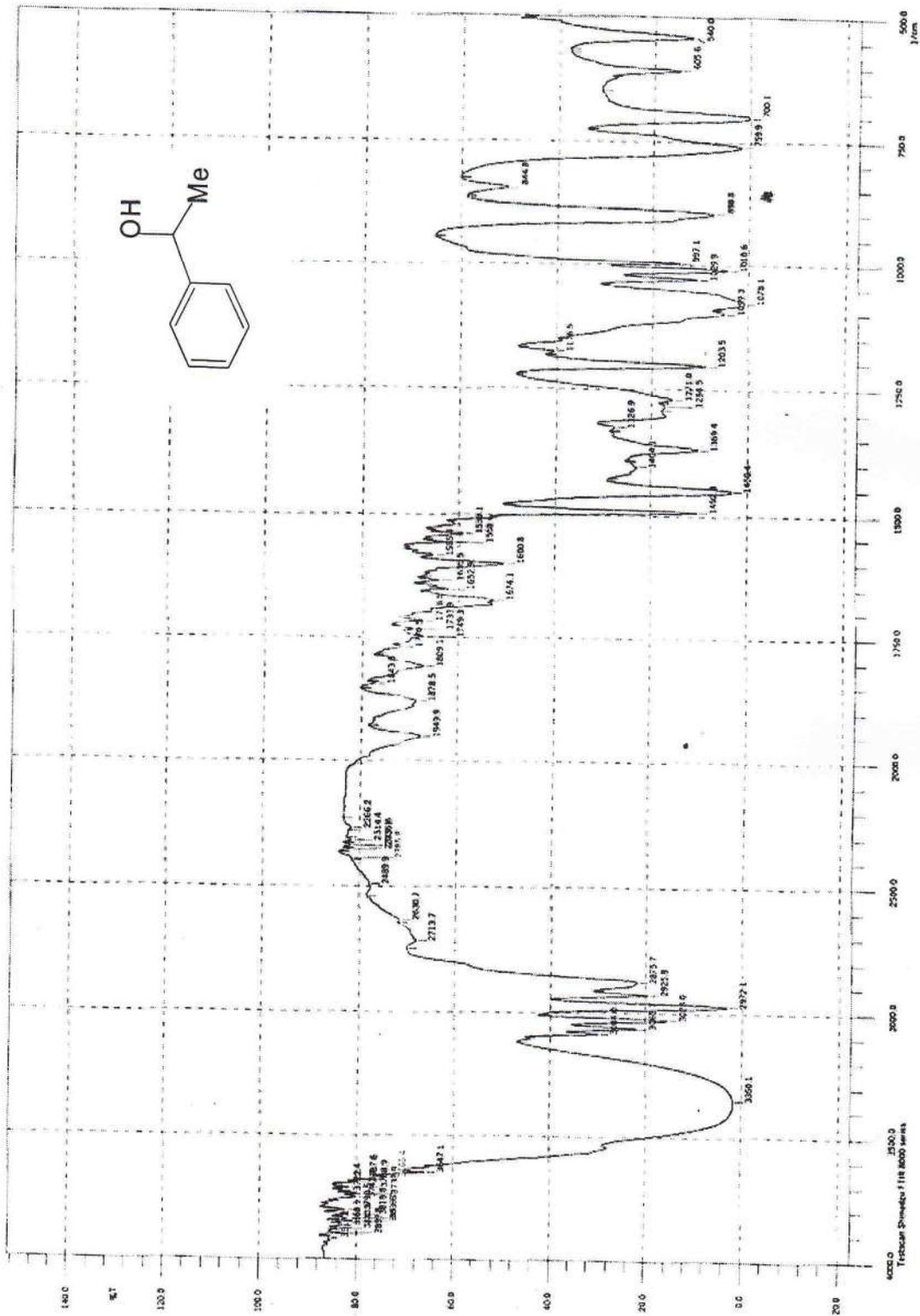
المراجع باللغة العربية

- [2]. الاتجاهات الحديثة في المبيدات ومكافحة الحشرات (الجزء الأول) الدكتور زيدان هندي عبد الحميد و
الدكتور محمد إبراهيم عبد الحميد (4-27-977-977 ISBN)
- [79]. الكيمياء العضوية (الجزء الأول) الدكتور ت.و.جراهام سولومونز ترجمة الدكتور عادل احمد جرار
(الطبعة الثانية) 1983 ص290 (ISBN 0-471-09840-X) نيويورك
- [85]. كيمياء وتكنولوجيا التخليق العضوي الأساسي والبتروكيميائي (الجزء الثاني) ن.ن لبيد ف ترجمة
الدكتور عيسى مسوح (دار مير موسكو) 1978 ص312 .
- [88]. الكيمياء العضوية (الجزء الثاني) ستانلي.هـ.باين ،جيمس.ب.هندريكسون،دونالد.ج.كرام،
جورج.س.هاموند .دار ماكجروهيل (5-066476-07 ISBN) ص660 .
- [110]. الكيمياء العضوية (الجزء الثاني) الدكتور ت.و.جراهام سولومونز ترجمة الدكتور عادل احمد جرار
(الطبعة الثانية) 1983 ص688 (ISBN 0-471-09839-6) نيويورك

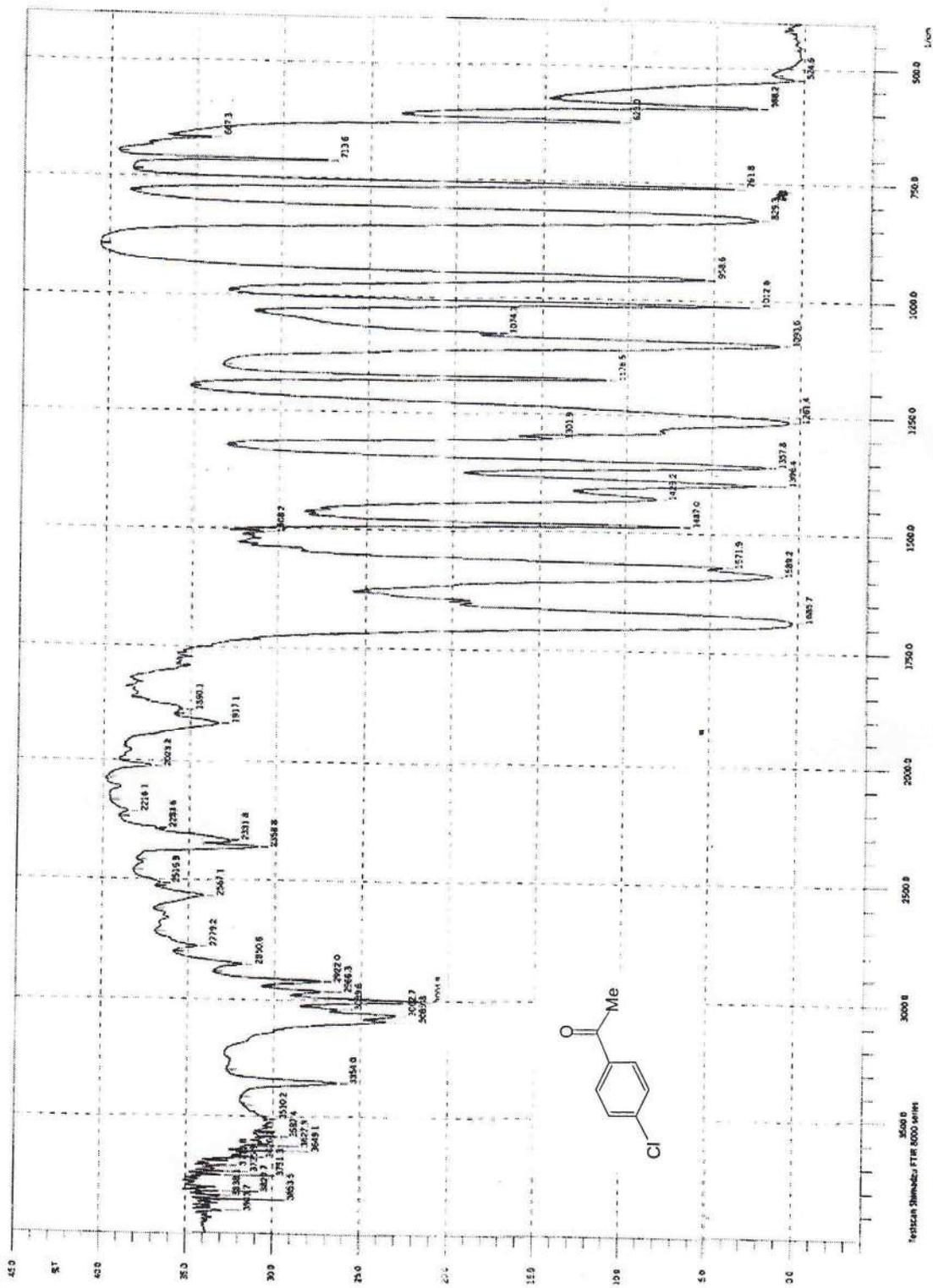
الملاحق



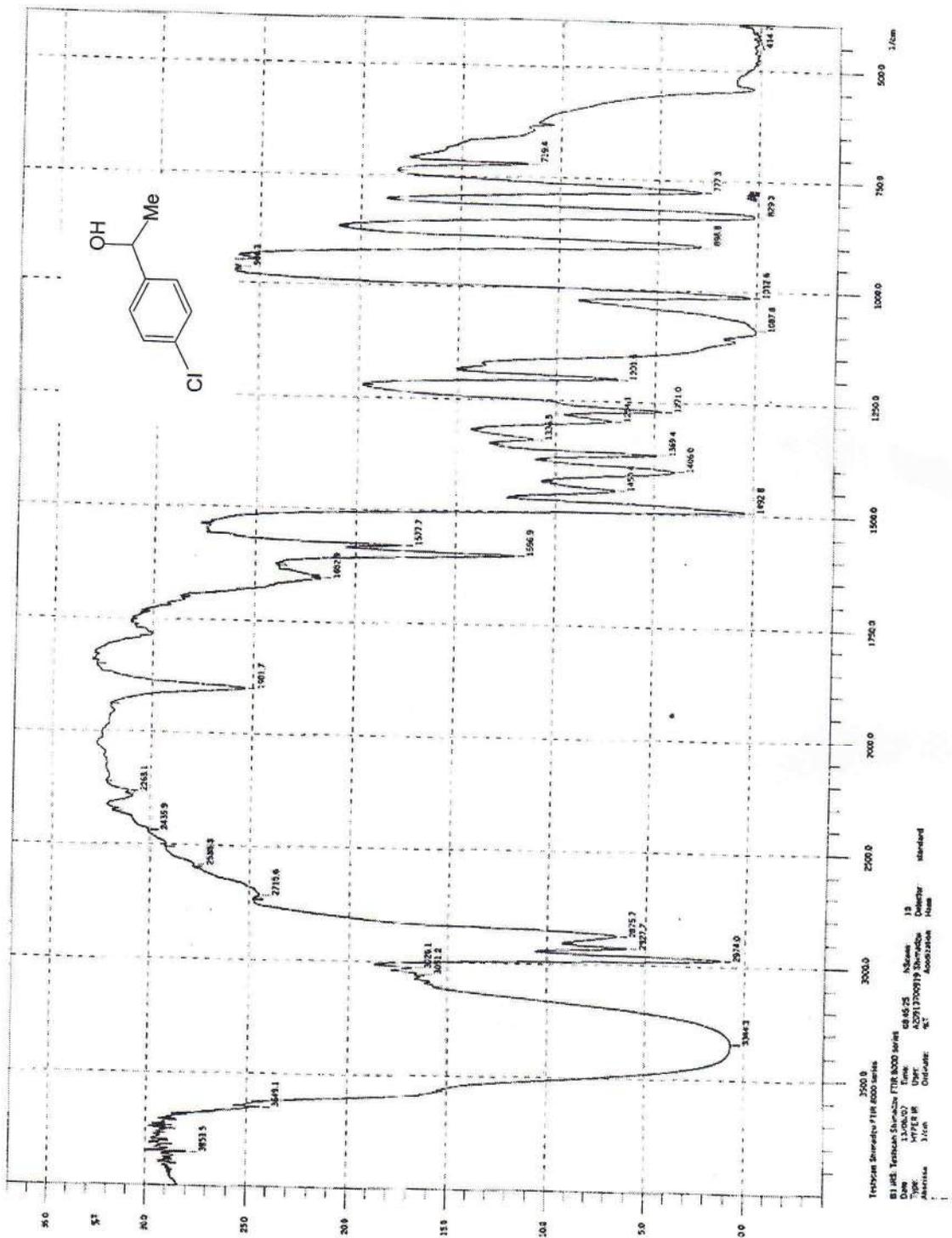
الشكل 61: طيف IR للأستوفينون



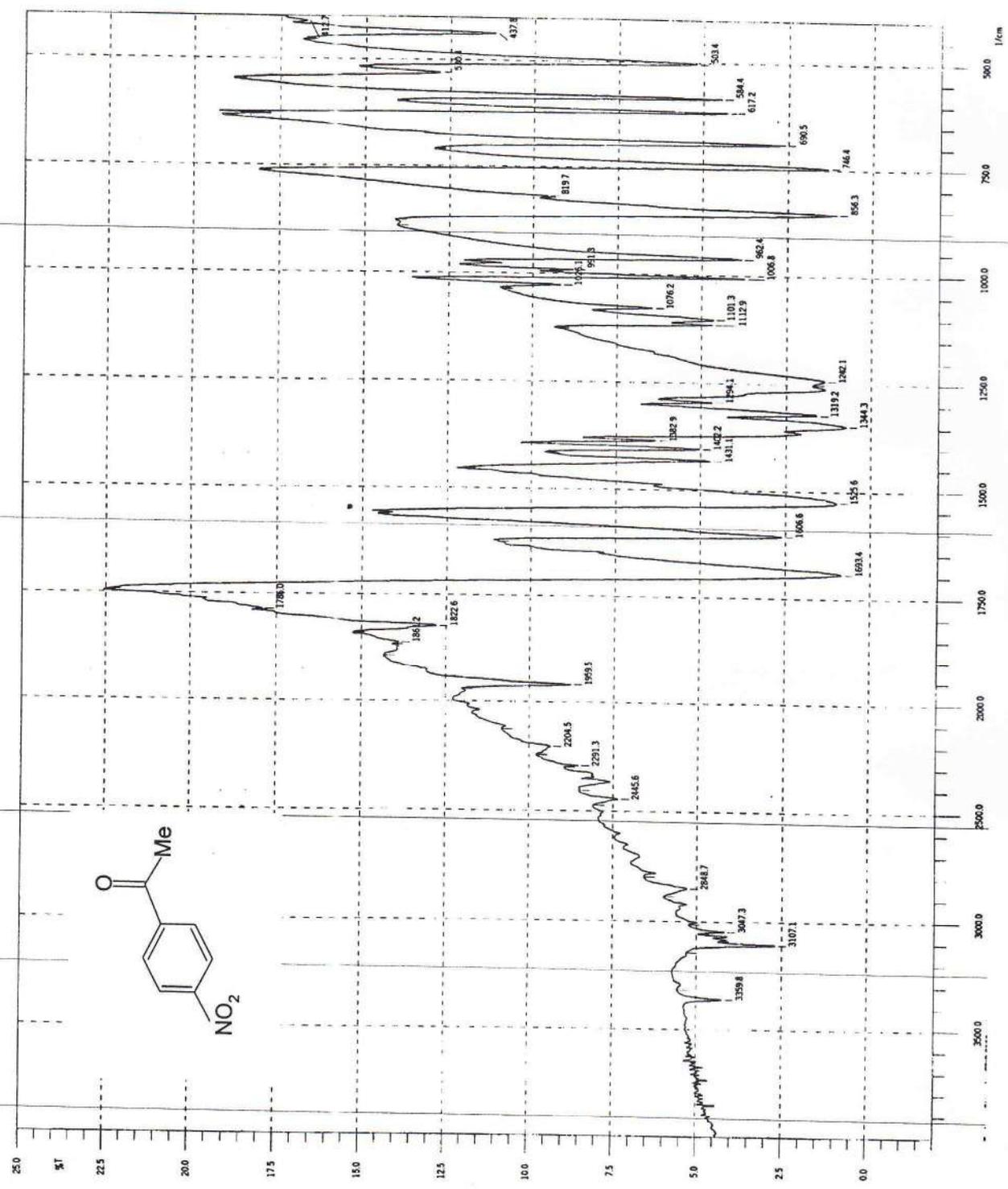
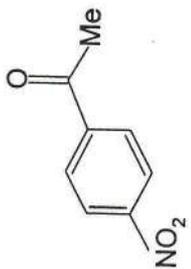
الشكل 62: طيف IR لفينيل الايثانول



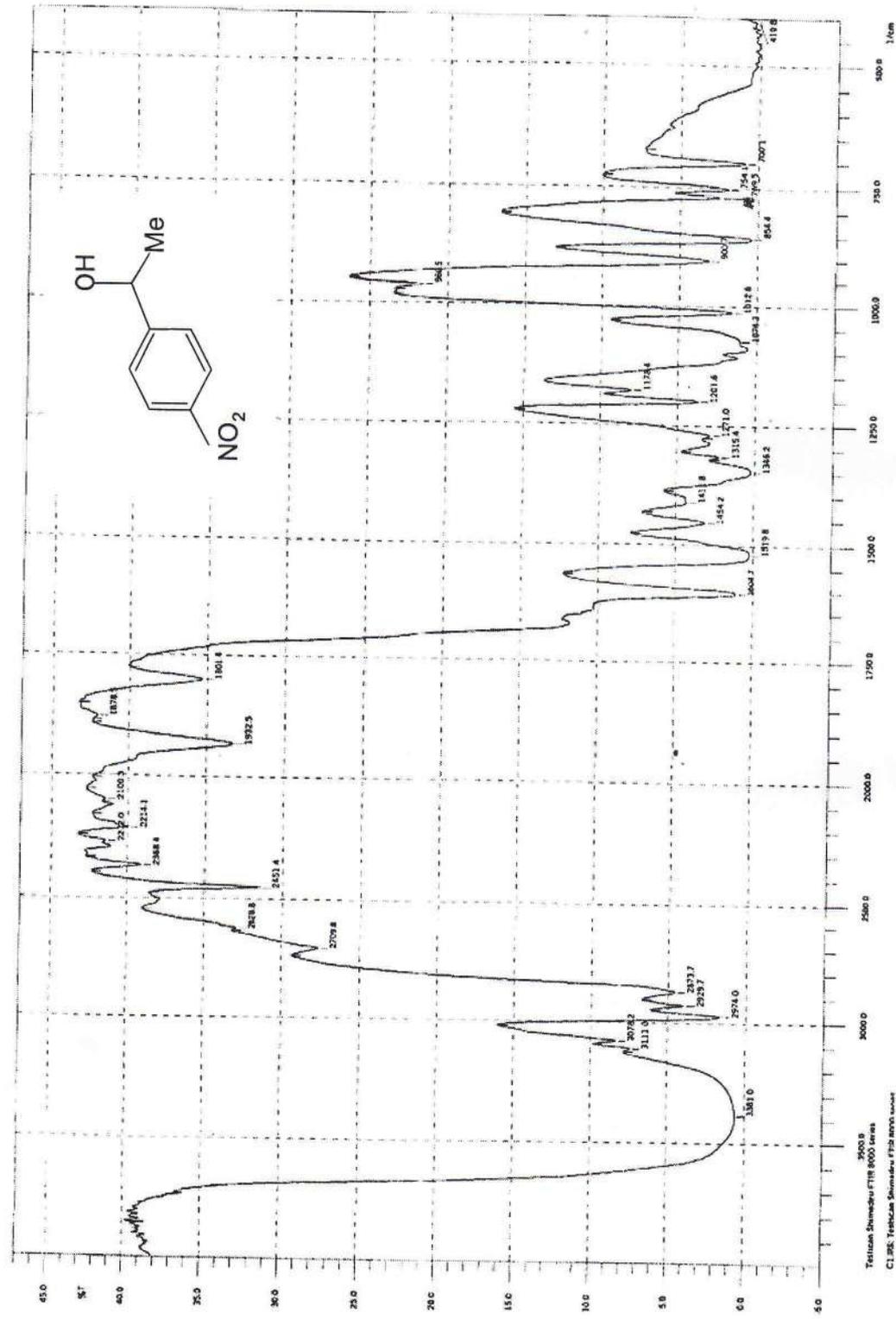
الشكل 63 طيف IR للمركب باراكlorو استيرفينون



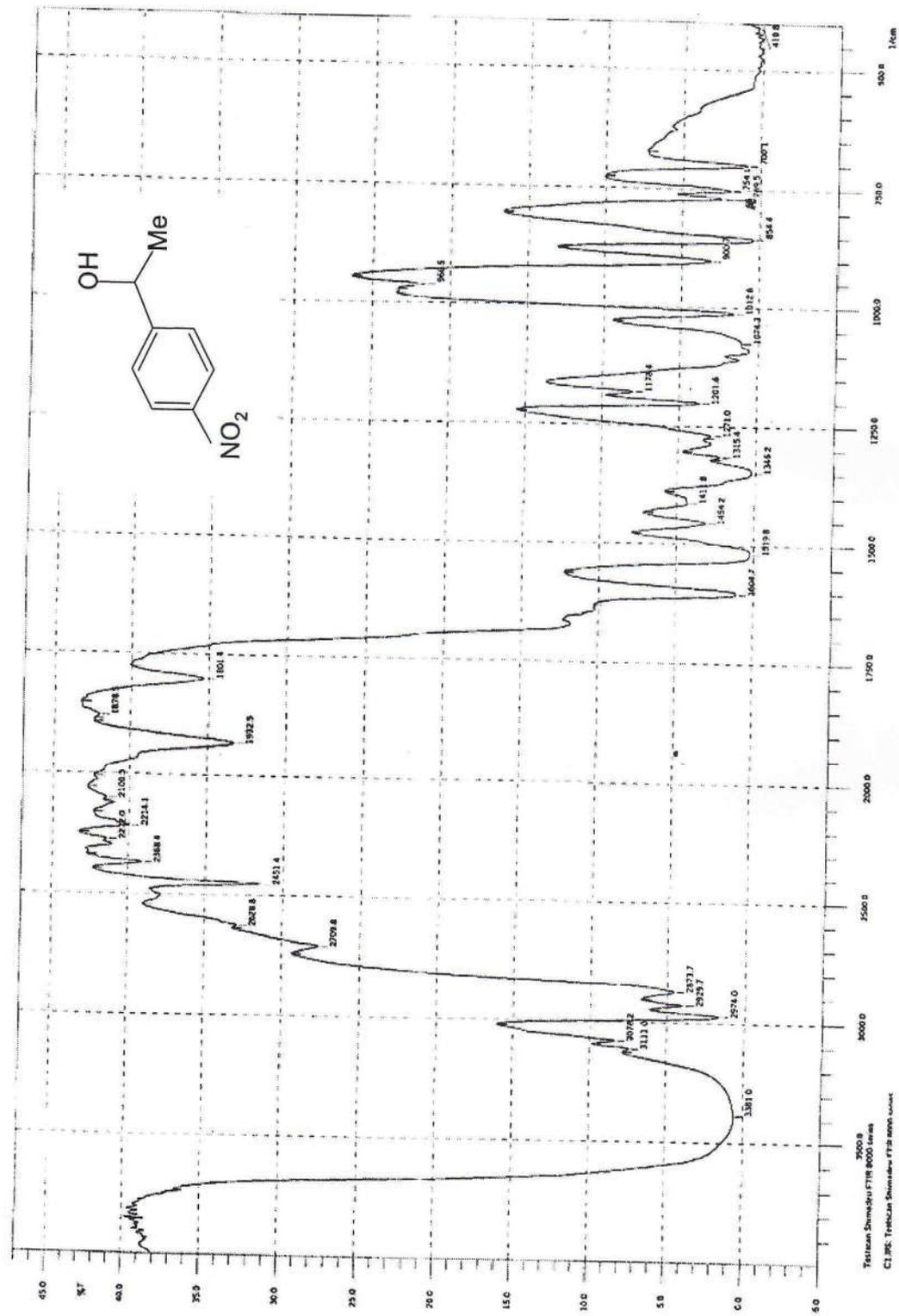
الشكل 64 طيف IR للمركب باراكلورو فينيل الايثانول



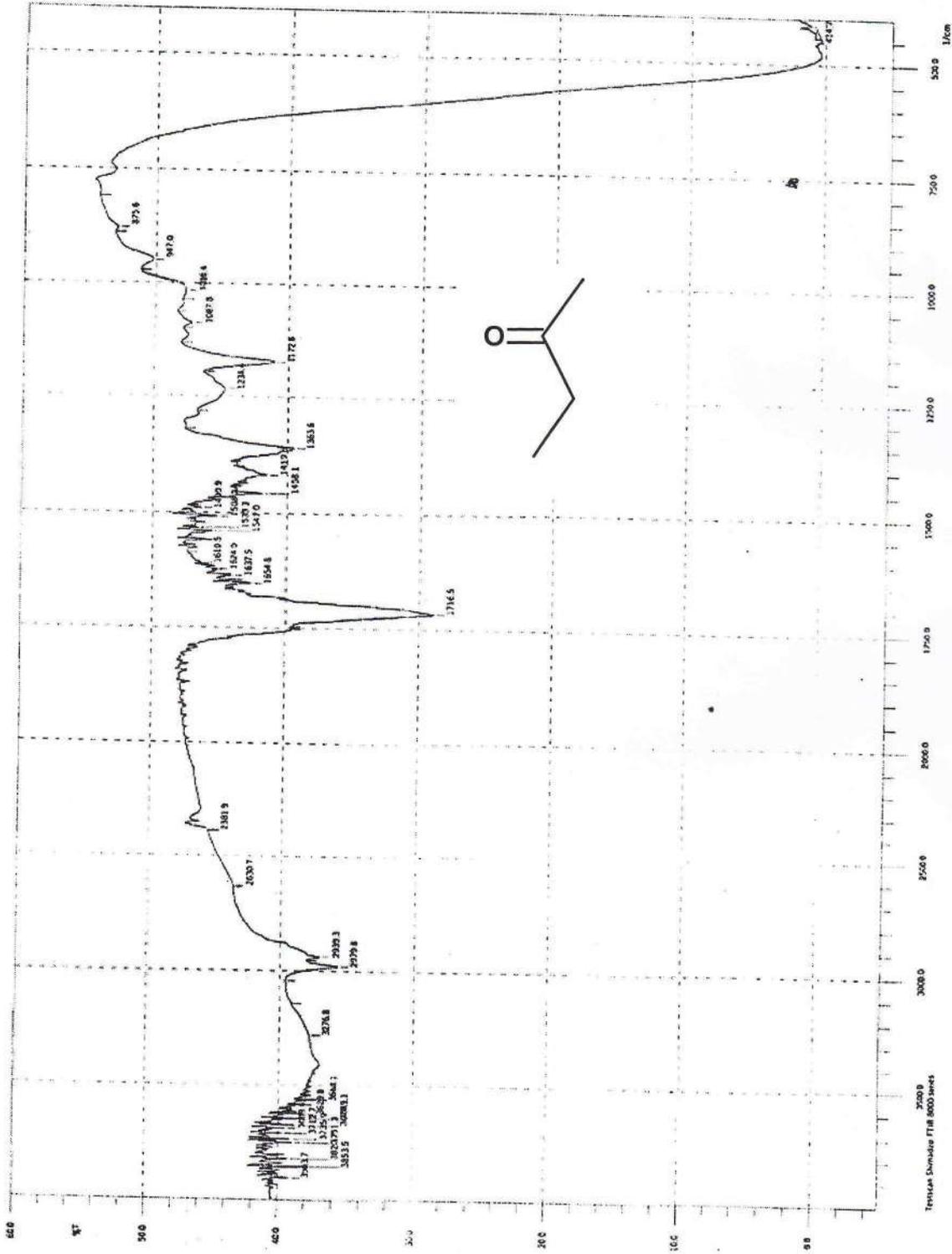
الشكل 65 طيف IR للمركب بارنتر و استوفينيون



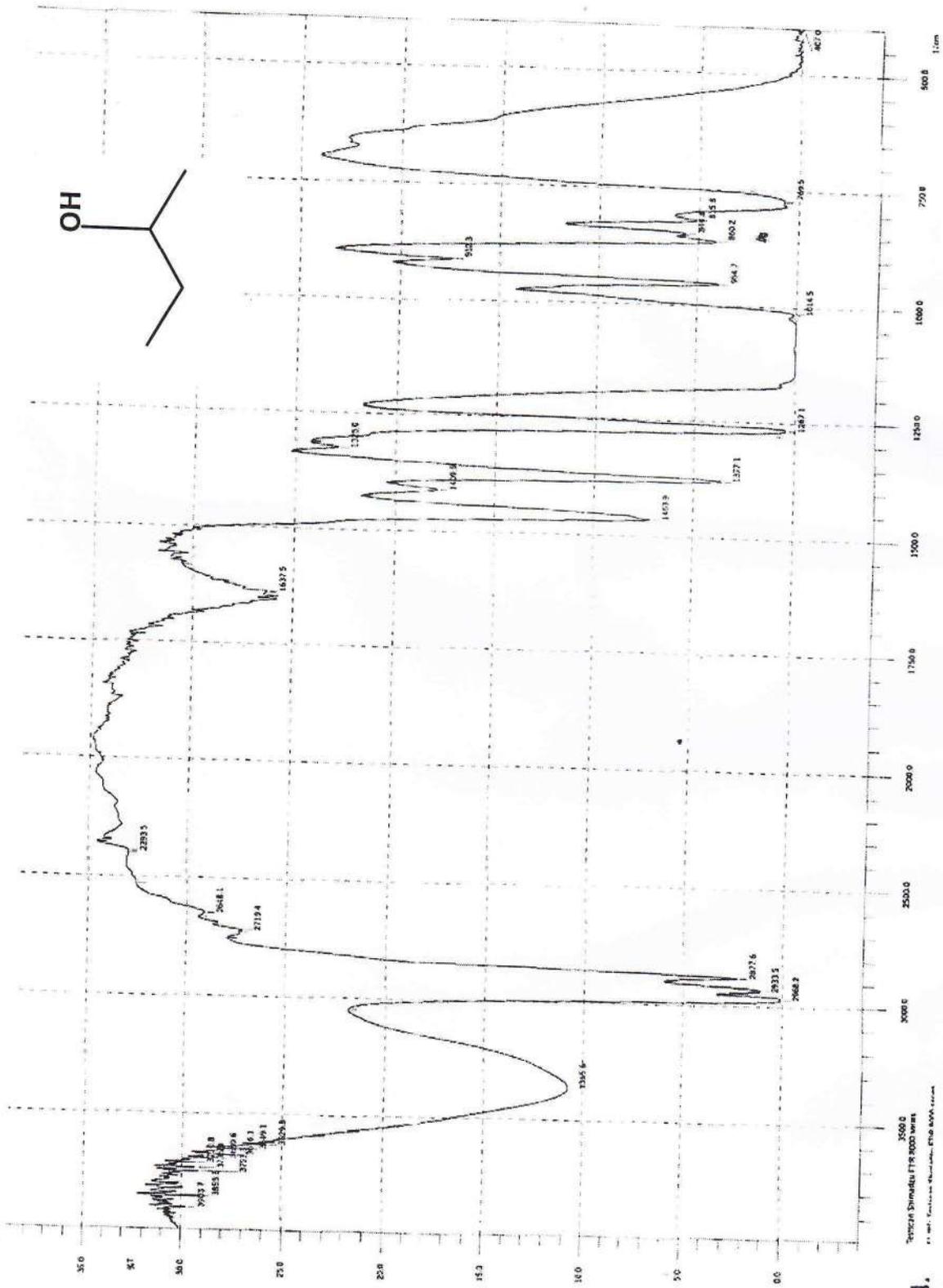
الشكل 66 طيف IR للمركب بارنترو فييل الايثانول



الشكل 66 طيف IR للمركب بارنترو فيل الايثانول



الشكل 67 طيف TR للمركب ايثيل ميثيل كيتون



الشكل 68 طيف TR للمركب بيوتانول - 2