



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح ورقلة

كلية الرياضيات و علوم المادة

قسم الكيمياء

رسالة محاضرة لنيل شهادة

دكتوراه في العلوم

تخصص: كيمياء

من إعداد: نجيمي محمد السعيد

تحت عنوان

**Studies on the asymmetric reduction of acetophenone derivatives and ketones containing phosphorus functionalities with biocatalysts (germinated plants) versus chemical catalysts (PMHS and TBAF )**

نوقشت يوم: 2018/01/14

أمام لجنة المناقشة المكونة من:

رئيسا	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	أستاذ التعليم العالي	أ.د. سقني لعجال
مناقشا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أستاذ التعليم العالي	أ.د. وهرانى محمد رضا
مناقشا	جامعة غرداية	أستاذ التعليم العالي	أ.د. دادة موسى بلخير
مناقشا	جامعة باجي مختار عنابة	أستاذ التعليم العالي	أ.د. بلقاسم لقصير
مناقشا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أستاذ محاضر (أ)	د. بن شيخة نعيمة
مشرفا	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	أستاذ التعليم العالي	أ.د. صخري لخضر

السنة الجامعية 2018/2017



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح ورقلة

كلية الرياضيات و علوم المادة

قسم الكيمياء

رسالة محاضرة لنيل شهادة

دكتوراه في العلوم

تخصص: كيمياء

من إعداد: نجيمي محمد السعيد

تحت عنوان

دراسة الارجاع اللاتناظري للأستوفينون ومشتقاته والكيونات الحاوية على الفسفور باستخدام  
محفزات بيوكيميائية (نبات نامية ) ومقارنتها بمحفيزات كيميائية (PMHS) في وجود (TBAF)

نوقشت يوم: 2018/01/14

أمام لجنة المناقشة المكونة من:

رئيسا	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	أستاذ التعليم العالي	أ.د. سقني لعجال
مناقشا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أستاذ التعليم العالي	أ.د. وهرانى محمد رضا
مناقشا	جامعة غرداية	أستاذ التعليم العالي	أ.د. دادة موسى بلخير
مناقشا	جامعة باجي مختار عنابة	أستاذ التعليم العالي	أ.د. بلقاسم لقصير
مناقشا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أستاذ محاضر (أ)	د. بن شيخة نعيمة
مشرفا	جامعة قاصدي مرباح ورقلة	أستاذ التعليم العالي	أ.د. صخري لخضر

السنة الجامعية 2018/2017

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ربي أوزعني أن أشكر نعمتك التي أنعمت علي

﴿وعلى والدي وأن أعمل صالحا ترضاه وأصلح لي

﴿في ذريتي إني تبت إليك و إني من المسلمين﴾

صدق الله العظيم

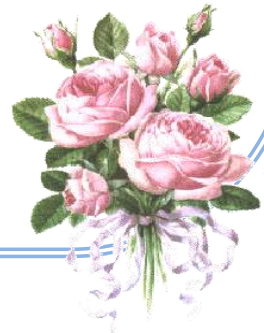
## الإهداء



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 والذى رحمه الله واسكنه فسيح جنانه ووالدتي أطال الله في عمرها وبارك لها فيه.
- والى رفيقة دربي زوجتي . وبناتي سارة و وصال وعبد البارىء وعبد المعز أطال الله في عمرهم وبارك لهم فيه.
- والى زملائي في طريق العلم الشاق .
- والى أساتذة جامعة قاصدي مرباح ورقلة وجامعة الشهيد حمة لخضر الوادي الأجلاء وأخص بالذكر أساتذة الكيمياء. والى كل طلبتي الأعزاء وفقهم الله وسدد خطاهم و أنار لهم طريقهم نحو المجد والعلاء

الباحث : نجيمي محمد السعيد



## تشكرات

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 سقني لعجال علي مساعدته ومساندته لنا من ناحية وقبوله رئاسة لجنة المناقشة من ناحية أخرى. وأوجه شكري الخالص إلى الأستاذ بلقاسم لقصير و الأستاذ وهراني محمد رضا والأستاذ دادة موسى بلخير والدكتورة بن شيخة نعيمة على المجهودات الكبيرة والنصائح القيمة التي قدموها لنا خلال فترة دراستنا النظرية والعملية. كما لا أنسى أن أتقدم بالشكر الكبير إلى الأخ الأستاذ الدكتور هشام قسم الكيمياء جامعة المنستير تونس الأستاذ الدكتور مساوي يونس جامعة قفصة على مساعدتهم ومؤازرتهم لي خلال إنجاز هذا العمل. و أتوجه بالشكر إلى كل زملائي الأساتذة جامعة قاصدي مرياح ورقلة وجامعة الشهيد حمة لخضر الوادي وفقهم الله وسدد خطاهم. و أخيرا أتقدم بجزيل الشكر إلى كل من ساعدني في إنجاز هذا العمل من قريب أو من بعيد و لو بدعوة بظهر الغيب.

## الملخص

أُنجزت هذه الدراسة بهدف تبيين ما يحيط بنا في بيئتنا من غطاء نباتي واسع ومتنوع واستخدامه كمحفزات بيوكيميائية في مجال مهم جدا من مجالات الكيمياء ألا وهو الإرجاع اللاتناظري للكينونات البروكيرالية بغرض تحضير مركبات كحولية نقية بصريا . حيث أصبح في الكيمياء اليوم هناك حاجة ملحة ومرتفعة لإنتاج مركبات نقية بصريا ذات الفائدة الكبيرة في مجال تصنيع الأدوية بالخصوص وتركيب المنتجات الطبيعية وفي المجال الفلاحي وغيره بشكل عام . كما أن الغاية من بحثنا بالإضافة لذلك المساهمة في تعزيز مجال الكيمياء الخضراء الذي يهتم بالحفاظ على الجانب البيئي والتقليل من أخطار المواد الكيميائية . في بحثنا هذا قمنا في الجزء الأول من العمل التطبيقي بالإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للأسيتوفينون (1a) Acetophenone ومشتقاته الهالوجينية -4'-haloacetophenone (2a-4a) و مشتق النتر (5a) 4'-nitroacetophenone والكينونات العضوية الحاوية على الفسفور مثل 2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one (6a) باعتبارها كينونات نموذجية . وباستخدام ( الجمار ) لب النخيل المثمرة (*Phoenix dactylifera L*) نوع دقلة بيضاء كمحفز بيوكيميائي حيث اتضح انه قام بإرجاع الكينونات البروكيرالية للكحولات المقابلة بمردود جيد وانتقائية ضوئية عالية والحصول على الكحولات الكيرالية المقابلة (R) و(S) بنسبة زيادة في الأنانتيومر( ee%) بلغت (89%-77%) كما يهدف هذا البحث ايضا الى دراسة العوامل المختلفة التي يمكن أن تؤثر على معدل التفاعل و إنتقائيته الفراغية حيث وجدنا مثلا أن مرافق المتفاعل المناسب لإجراء التفاعل هو الجلوكوز (Glucose) كما أن الأيزو بروبانول استخدم في حالة الكينونات الصلبة . حيث اظهر لب النخيل ( الجمار ) تراجع في مردود التفاعل عند درجات حرارة أكبر من (30°C) بينما عند درجة حرارة بين (25°C—30°C) كان مردود التفاعل يتراوح بين(52—77%) ونسبة زيادة في الأنانتيومر( ee%) بلغت (89%) كما لاحظنا عند استخدام محفزات بيوكيميائية أخرى وفق نفس شروط التجربة مثل فطر الكمأة ( الترفاس ) (*Terfezia sp*) كان مردود التفاعل يتراوح بين (16-37%) ونسبة زيادة في الأنانتيومر( ee%) بلغت (50%) ونبات الخرشف (الأرضي شوكي أو القرنون) (*Cynara scolymus L*) كان مردود التفاعل يتراوح بين (21.5—42.7%) ونسبة زيادة في الأنانتيومر( ee%) بلغت (96.5%) .

و في الجزء الثاني قمنا بالإرجاع اللاتناظري الكيميائي للأسيتوفينون ومشتقاته باستخدام مرجعات كيميائية كالعامل المرجع polymethylhydrosiloxane (PMHS) في وجود TBAF . حيث تحصلنا على كحولات نقية بصريا بمردود في حدود (93-53%) ونسبة زيادة أناتيوميرية ( ee%) تقدر بـ(90-66%)

وتشير الدراسة الى أن استخدام الخلايا النباتية الكاملة للنباتات (*Phoenix dactylifera L*) وفطر الكمأة (*Terfezia sp*) والخرشوف (*Cynara scolymus L*) من ناحية وحساسيتها من ناحية أخرى إلا أنها جيدة ومرغوب فيها نظرا للإنتقائية الفراغية المميزة و للتكلفة المنخفضة للمحفزات البيوكيميائية المستخدمة وبطريقة صديقة للبيئة مقارنة بالمحفزات الكيميائية مثل PMHS المرتفعة التكلفة و التي تتطلب مذيبات عضوية ومركبات كيميائية لها تأثيرات على صحة الإنسان و على البيئة غير مرغوب فيها .

الكلمات الدالة: محفز بيوكيميائي، (*Phoenix dactylifera L*)، أسيتوفينون، PMHS، *Cynara Scolymus L*

## Abstract

This study was carried out in order to evaluate what surrounds us in our environment of vegetation cover, as well as to contribute in promoting the field of green chemistry that cares about preserving the environmental aspect and minimizing the dangers of chemicals. The present work is aimed mainly to investigate and find novel route for the most important, fundamental and practical asymmetric reduction reaction of prochiral ketones in order to produce non-racemic chiral alcohols, from which many industrially important chemicals such as pharmaceuticals, agrochemicals, and natural products. This study underscored the bioreduction of various acetophenones: Acetophenone(**1a**), 4'-nitroacetophenone(**4a**) and 4'-haloacetophenones (X=F, Cl, and Br) (**2a-4a**) and ketones containing phosphorus functionalities 2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one (**6a**), were chosen as the model substrates for simple ketones, nitro and halogen-containing aromatic ketones respectively. *Cynara scolymus L.*, *Terfezia sp* and *Phoenix dactylifer L.* were chosen as the biocatalysts. It was found that these kinds of prochiral ketones could be reduced by these plants tissue with high enantioselectivity. Both *R*- and *S*-form configuration chiral alcohols could be obtained. The ee and chemical yield could reach about 89.0 and 77.2% respectively for acetophenone, 82.0 and 52.0% respectively for 4'-nitroacetophenone and 96.5 and 65.5% respectively for 4'-haloacetophenones (X=F, Cl, and Br) reduction reaction with favorable plant tissue. This work is also aimed to investigate and find optimal conditions by changing various kinetic parameters on reaction conversion such as duration of reaction, effect of buffer pH, effect of co-substrate and its concentration, effect of speed of agitation, effect of temperature, effect of substrate concentration, and substrate profile. The enantioselectivity was analyzed systematically over wide range. Among various co-substrates, glucose found to be the best for regeneration of co-factors. *Phoenix dactylifera L.* was chosen as the biocatalysts and the acetophenone derivatives could be reduced by this plant tissue with high enantioselectivity and only *R*-form configuration chiral alcohols could be obtained. The ee and chemical yield could reach about 89.0 and 68.6% respectively for acetophenone, 79.3 and 34.4% respectively for 4'-nitroacetophenone and (64.0-77.0)% and (44.2-65.5)% respectively for 4'-haloacetophenones (X=F, Cl, and Br).

In the second part we reduced acetophenone by a chemical catalyst that the chemical catalyst TBAF in the presence of PMHS and (s)-(-)-1,1'-Bis(2-naphthol) and the ee and chemical yield could reach about (66-90%) and (53-93%) respectively.

The results obtained in the present study suggest that the *Cynara Scolymus L.*, *Terfezia sp* and *Phoenix dactylifera L.* can be used as biocatalysts in synthesis many enantiomerically pure pharmaceuticals.

**Key words:** Biocatalysts, PMHS, acetophenones, *Phoenix dactylifera*, *Cynara Scolymus L.*

## المحتويات

I	.....الاهداء والتشكرات
IV	.....الملخص
XIII	.....قائمة الرموز
XIV	.....قائمة الأشكال
XXVI	.....قائمة الجداول
1	.....مقدمة
<b>الفصل الأول : مفاهيم فى الكيمياء الفراغية والتأثيرات المختلفة للكيرالية فى مجالات الحياة</b>	
6	1.I- نبذة تاريخية عن الكيمياء الفراغية ( Stereochemistry )
7	2.I- مفاهيم و تعاريف
7	1.2.I مفهوم الكيرالية(chirality) والمماكبات الضوئية.
10	2.2.I الأيزوميرات (المتماكبات) isomers
10	1.2.2.I- ايزوميرات أينانتيومرية (أينانتيوميرات أو انداد)
11	2.2.2.I- الدايستيروميرات. diastéréomers
15	3.I- أهمية الجزئيات الكيرالية ودورها فى الفاعلية البيولوجية
15	1.3.I- أهمية ودور الجزئيات الكيرالية فى مجال صناعة الأغذية والروائح
17	2.3.I- أهمية ودور الجزئيات الكيرالية فى مجال صناعة المبيدات
19	3.3.I- أهمية ودور الجزئيات الكيرالية والآثار المترتبة عنها فى مجال صناعة الأدوية
24	4.3.I- أهمية الجزئيات الكيرالية والآثار المترتبة عنها فى مجال الاقتصاد
25	4.I- خلاصة



## الفصل الثاني: طرق وتقنيات تقدير وتحضير وتحليل المركبات النقية ضوئيا

- 27 ..... 1.II- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية
- 27 ..... 1.1.II- النقاوة الضوئية : optical purity
- 27 ..... 2.1.II- الانتقائية الأناطيوميرية ( Enantiosélective )
- 28 ..... 3.1.II- الانتقائية الدياستيروميرية ( Diastéréosélectivity )
- 28 ..... 2.II- طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئيا
- 30 ..... 1.2.II- التحضير انطلاقا من مخزون كيرالي طبيعي ( chiral pool )
- 32 ..... 2.2.II- التحضير انطلاقا من مركبات بروكيرال ( prochiral substrats )
- 33 ..... 1.2.2.II- استخدام عوامل كيرالية مساعدة ( chiral auxilliaris )
- 37 ..... 2.2.2.II- التحضير باستخدام كواشف كيرالية ( chiral reagents )
- 39 ..... 3.2.2.II- التحضير باستخدام محفزات لاتناظرية حيوية (asymmetric Biocatalyst)
- 40 ..... 4.2.2.II- التحضير باستخدام محفزات لاتناظرية كيميائية
- 43 ..... 3.2.II- التحضير بفصل المزيج الراسيمي ( resolution of racemates )
- 43 ..... 1.3.2.II- الفصل الكروماتوغرافي ( chromatographic resolution )
- 44 ..... 2.3.2.II- الفصل بالإحاطة على شكل معقد ( inclusion résolution )
- 45 ..... 3.3.2.II- الفصل بتشكيل أملاح دياستيروميرية
- 49 ..... 4.3.2.II- الفصل بالترسيب الانتقائي (التفضيلي)
- 53 ..... 5.3.2.II- الفصل بالاعتماد على حركية التفاعل ( Kenitic résolution )
- 58 ..... 3.II- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية
- 58 ..... 1.3.II- الطريقة البولارومترية (Polarimetric methods)
- 59 ..... 2.3.II- طرق الكروماتوغرافيا الغازية ( Gas chromatographic methods )

- 59 ..... 3.3.II - طريقة الكروماتوغرافيا السائلة (Liquid chromatographic methods)
- 60 ..... 4.3.II - طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ ) ( $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy)
- 61 ..... 4.II - خلاصة

### الفصل الثالث: الإرجاع الكيميائي و البيوكيميائي في الكيمياء العضوية ودور (PMHS) في الإرجاع

- 63 ..... 1.III - مفهوم تفاعلات الإرجاع
- 63 ..... 2.III - الإرجاع الكيميائي و البيوكيميائي
- 63 ..... 1.2.III - الإرجاع الكيميائي
- 63 ..... 1.1.2.III - الإرجاع باضافة جذري هيدروجين عن طريق الهدرجة المحفزة
- 64 ..... 2.1.2.III - الإرجاع بالهيدريدات المعدنية
- 65 ..... 3.1.2.III - الإرجاع بنقل هيدروجين من مركب مانح إلى مركب مستقبل في مجود محفز
- 66 ..... 4.1.2.III - بعض الدراسات السابقة حول استخدامات (PMHS)
- 67 ..... 1.4.1.2.III - عند استعمال مركبات القصدير كعامل مساعد
- 69 ..... 2.4.1.2.III - عند استخدام مركبات الزنك كمحفزات
- 70 ..... 3.4.1.2.III - عند استخدام مركبات البلاديوم كمحفزات
- 71 ..... 4.4.1.2.III - عند استخدام أيون الفلوريد كعامل محفز
- 75 ..... 5.4.1.2.III - إرجاع الوظائف العضوية المختلفة باستخدام البولي ميثيل هيدروسيلوكسان
- 80 ..... 2.2.III - الإرجاع البيوكيميائي
- 81 ..... 1.2.2.III - الإنزيمات محفزات بيوكيميائية
- 84 ..... 2.2.2.III - آلية عمل الإنزيم
- 85 ..... 3.2.2.III - العوامل المساعدة والمرافقات الإنزيمية
- 88 ..... 4.2.2.III - العوامل المؤثرة على نشاط الإنزيمات
- 88 ..... 1.4.2.2.III - تأثير درجة الحرارة

89	..... تأثير الرقم الهيدروجيني الـ pH
90	..... تأثير تركيز مادة التفاعل
90	..... تأثير تركيز الإنزيم
91	..... تصنيف وتسمية الإنزيمات
95	..... محفزات الإرجاع البيوكيميائي
96	..... خلاصة

### الفصل الرابع: الإرجاع اللاتناظري الكيميائي والبيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية والكيتونات والحاوية على الفسفور.

98	..... الكيتونات العضوية
99	..... كيمياء مركبات الفسفور العضوية chemistry of organophosphorus compounds
99	..... نبذة تاريخية
99	..... مركبات الفسفور العضوية organophosphorus compounds
101	..... الكيتونات العضوية الحاوية على مجموعة أكسيد الفسفور (p=0)
105	..... الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية ( prochiral ketones)
105	..... الإرجاع اللاتناظري الكيميائي للكيتونات البروكيرالية ( prochiral ketones)
105	..... أهم عوامل الكيرالية المساعدة في الإرجاع اللاتناظري الكيميائي لمجموعة الكربونيل
105	..... العامل هيدريد الألمنيوم BINAL-H
106	..... مركبات البورون العضوية
106	..... مركبات 1,2,1.1.3.IV: مركبات 3,2,1- أوكزابورولدين (1,2,3-oxazaborolidines) الكيرالية
110	..... العامل الكيرالي (-)-B-chlorodiisopinocampheyl borane [(-)-Ipc <sub>2</sub> BCl]
112	..... الإرجاع اللاتناظري الكيميائي للكيتونات العضوية الحاوية على المجموعة (p=0)
115	..... الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية ( prochiral ketones)

115	.....1.3.3.IV- مصادر الهيدروجين في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكتونات
115	.....1.1.3.3.IV- الكحولات كمصادر الهيدروجين
116	.....2.1.3.3.IV- السكريات كمصادر الهيدروجين
116	.....3.1.3.3.IV- الاحماض الآمنية كمصادر الهيدروجين
117	.....4.1.3.3.IV- الاحماض الكربوكسيلية كمصادر الهيدروجين
117	.....5.1.3.3.IV- الهيدروجين الجزئي كمصدر الهيدروجين
118	.....6.1.3.3.IV- الضوء لتجديد مرافق الإنزيم Light-driven regeneration
119	.....2.3.3.IV- بعض الدراسات حول الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكتونات البروكيرالية
122	.....4.IV- خلاصة

## الفصل الخامس (عملي) الجزء الأول: الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكتونات البروكيرالية

124	.....1.I.V-مقدمة:
125	.....2.I.V- النباتات المستخدمة كمحفزات إرجاع بيوكيميائية
125	.....1.2.I.V- النخيل المثمرة ( <i>Phoenix dactylifera L</i> )
125	.....1.1.2.I.V- التصنيف العلمي للنخلة المثمرة ( <i>Phoenix dactylifera L</i> )
125	.....2.1.2.I.V- نوع النخيل المستخدم كمحفز بيوكيميائي للإرجاع
126	.....2.2.I.V- فطر الكمأة ( <i>Terfezia sp</i> )
126	.....1.2.2.I.V- التصنيف العلمي فطر الكمأة ( <i>Terfezia sp</i> )
126	.....2.2.2.I.V- نوع الكمأة المستخدم كمحفز بيوكيميائي للإرجاع
127	.....3.2.I.V- نبات الخرشوف ( <i>Cynara scolymus L</i> )
127	.....1.3.2.I.V- التصنيف العلمي لنبات الخرشوف ( <i>Cynara scolymus L</i> )
127	.....2.3.2.I.V- نوع الخرشوف المستخدم كمحفز بيوكيميائي للإرجاع

- 128 ..... 3.I.V المواد الكيميائية المستخدمة في الإرجاع البيوكيميائي
- 128 ..... 4.I.V تحضير الكيتون (2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one) (6a)
- 129 ..... 5.I.V الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون (1a) ومشتقاته باستخدام الجمار
- 129 ..... 1.5.I.V تحضير العامل المرجع الجمار ( لب النخيل )
- 129 ..... 2.5.I.V طريقة العمل العامة
- 130 ..... 3.5.I.V تحليل النتائج
- 132 ..... 6.I.V دراسة الشروط المثلى للتفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار
- 133 ..... 1.6.I.V تأثير مدة إجراء التفاعل
- 134 ..... 2.6.I.V فعل المحلول المنظم الفوسفاتي ( تأثير pH الوسط التفاعلي )
- 136 ..... 3.6.I.V تأثير نوع مرافق المتفاعل (co-substrate)
- 137 ..... 4.6.I.V تأثير تركيز الجلوكوز (Glucose) كمرافق المتفاعل (co-substrate)
- 138 ..... 5.6.I.V فعل درجة الحرارة للوسط التفاعلي
- 139 ..... 6.6.I.V فعل كمية (تركيز) المحفز البيوكيميائي ( لب النخيل )
- 140 ..... 7.6.I.V فعل تركيز وكمية المتفاعل ( الكيتون )
- 142 ..... 7.I.V الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون باستخدام الجمار
- 143 ..... 8.I.V تحليل نتائج الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون باستخدام الجمار
- 146 ..... 9.I.V الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام محفزات بيوكيميائية أخرى
- 146 ..... 1.9.I.V الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون ومشتقاته باستخدام الكمأة (*Terfezia sp*)
- 147 ..... 2.9.I.V تحليل نتائج الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون ومشتقاته باستخدام فطر الكمأة
- 150 ..... 3.9.I.V الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون ومشتقاته باستخدام نبات الخرشوف
- 151 ..... 4.9.I.V تحليل نتائج الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون ومشتقاته باستخدام نبات الخرشوف
- 153 ..... 10.I.V خلاصة عامة ومناقشة النتائج

## الفصل الخامس (عملى) الجزء الثاني: الإرجاع اللاتناظري الكيمياءى للكتونات البروكيرالية

155	..... 1.II.V-مقدمة
155	..... 2.II.V- المواد المستخدمة كمحفزات فى الإرجاع الكيمياءى
155	..... 1.2.II.V- العامل المرجع polymethylhydrosiloxane (PMHS)
156	..... 2.2.II.V- اللىكاند (S)-(-)-1,1'-داى -2-نفتول (S)-BINOL (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol)
157	..... 3.II.V- الإرجاع اللاتناظرى للكتونات البروكيرالية بالعامل المرجع (PMHS) فى وجود (S)-BINOL
157	..... 1.3.II.V- طرىقة العمل العامة
157	..... 2.3.II.V- الإرجاع اللاتناظرى للأستوفينون(1a) باستخدام بالعامل المرجع (PMHS)
158	..... 3.3.II.V- الإرجاع اللاتناظرى لبارا كلورو أستوفينون(2e) باستخدام بالعامل المرجع (PMHS)
159	..... 4.3.II.V- الإرجاع اللاتناظرى لبارا برومو أستوفينون(3a) باستخدام بالعامل المرجع (PMHS)
160	..... 5.3.II.V- الإرجاع اللاتناظرى لبارا فلورو أستوفينون(4a) باستخدام بالعامل المرجع (PMHS)
161	..... 6.3.II.V- الإرجاع اللاتناظرى لبارا نيتروأستوفينون(5e) باستخدام بالعامل المرجع (PMHS)
163	..... 4.II.V- الخلاصة
165	..... الخلاصة العامة (تحليل ومناقشة النتائج)
166	..... المراجع

## الملاحق

182	الملحق (1): أطىاف الكحولات الكيرالية الناتجة من الإرجاع البىوكيمياءى للكتونات البروكيرالية
215	الملحق (2): أطىاف الكحولات الكيرالية الناتجة من الإرجاع الكيمياءى للكتونات البروكيرالية
224	الملحق (3): النشرات والمقالات العلمىة

## 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 alanine
Me	Methyl group
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
oTf	Triflate ( $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ) <sub>2</sub>
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	Tetrabutyl ammonium fluoride
THF	Tetra Hydro Furan
TpL	Tyrosine phenol-Lyase
UV	Ultraviolet

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
<b>الفصل الأول</b>		
7		1.I : بلورات الكوارتز
7		2.I : بلورات ملح صوديوم امونيوم طرطرات
7		3.I : عدم تطابق المركبات الكيرالية
7		4.I : صورة اليد اليمنى في المرآة
7		5.I : عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى
8		6.I : أمثلة لجزيئات كيرالية
8		7.I : أمثلة لجزيئات تحوي مراكز كيرالية غير ذرة الكربون
9		8.I : أمثلة للمركبات تحوي ذرات كربون كيرالية و لا تملك أي نشاط ضوئي (غير كيرالية)
9		9.I : أمثلة لبعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون لامتناظرة
11		10.I : أمثلة الأيزوميرات الأنانثيوميرية
12		11.I : المتشكيلات الهندسية للمركب (2-methylbut-2-enoique)
12		12.I : المتشكيلات الهندسية لمشتقات السايكلوبيوتان
13		13.I : الأيزوميرات الضوئية للمركب 4,3,2 ثلاثي هيدروكسي البيوتنال
14		14.I : الأيزوميرات الضوئية للمركب 3,2, ثنائى هيدروكسي البيوتانويك
14		15.I : مخطط لمختلف المتماكبات (الأيزوميرات) في المركبات
16		16.I : الأيزوميرات الضوئية للمركب كارفون(carvone) ومركب الليمونين (Limonéne)
16		17.I : الأيزوميرات الضوئية للحمض الأميني الأسبارجين (Asparagine)
17		18.I : الأيزوميرات الضوئية للمركب (dichlorprop)
17		19.I : الأيزومر (3S,4R)-(+)-Faranal
18		20.I : أيزومرات المركب Methyl jasmonate



الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
19	الايزوميرات الضوئية للتاليدوميد (thalidomide)	21.I
19	الايزوميرات الضوئية للعقار (albutérol)	22.I
22	رسمزة محتملة خلال عمليات الأيض لعقار (thalidomide)	23.I
23	ايزوميرات العقار (propoxyphène)	24.I
24	تطور مبيعات الأدوية الكيرالية خلال الفترة بين 1992 و2008	25.I
24	الأدوية الكيرالية مقابل الأدوية الأخرى خلال عام 2009	26.I
<b>الفصل الثاني</b>		
29	مخطط يوضح طرق تحضير المركبات النقية	1.II
31	تحضير R -flamprop- iPr انطلاقاً من (S)-lactic acid	2.II
31	عقار ريتونافير (Ritonavir)	3.II
32	أمثلة لبعض المركبات نقية ضوئياً معزولة مباشرة من مخزون كيرالي	4.II
33	استراتيجية استخدام عوامل مساعدة كيرالية في الإرجاع اللاتناظري	5.II
34	تغيير الهيكل الكربوني لمركب اليفاتي المصاحب لاستخدام عامل مساعد كيرالي	6.II
34	تغيير الهيكل الكربوني لمركب آروماتي المصاحب لاستخدام عامل مساعد كيرالي	7.II
35	عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxiliaries) ذات وظيفة كحولية (alcohols)	8.II
36	عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxiliaries) ذات وظيفة كحولية وفينولية ثنائية	9.II
36	عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxiliaries) ذات وظيفة أمينية ومشتقاتها	10.II
37	الإرجاع اللاتناظري للأستيوفينون باستخدام كحولات أمينية كعوامل مساعدة	11.II
37	استراتيجية التحضير اللاتناظري باستخدام كواشف كيرالية (chiral reagents)	12.II
38	كواشف الكيرالية (chiral reagents) مستخدمة في التحضير اللاتناظري	13.II
39	تحضير L-DOPA باستخدام إنزيم TpL	14.II

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
39	مثال لاستخدام خميرة الخبز في الإرجاع اللاتناظري	15.II
40	تحضير مبيد الأعشاب ((S)-Metolachlor)	16.II
41	الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام (S)-BINOL	17.II
41	مثال لاستخدام قلويدات نبات الكينا (O-benzoylquinine) كمحفزات لاتناظرية	18.II
42	مثال لاستخدام أملاح الأنيوم كمحفزات كيرالية في تفاعلات الألكلة	19.II
42	مثال لاستخدام مركبات ثنائي البتيد كمحفزات كيرالية في اضافة سيانيد الهيدروجين إلى الألدهيدات	20.II
43	تحضير (R)-Miconazole بطريقة الكروماتوغرافيا SMB	21.II
44	فصل أنانتيوميرات المركب SBIFOL (±) بطريقة الإحاطة على شكل معقد	22.II
45	إستراتيجية الفصل للأنانتيوميرات بتشكيل أملاح دياستيروميرية	23.II
46	فصل D-phenylglycine بطريقة تشكيل املاح دياستيروميرية	24.II
47	أمثلة لعوامل مساعدة كيرالية في الفصل ذات طبيعة أساسية	25.II
48	أمثلة لعوامل مساعدة في الفصل ذات طبيعة حمضية	26.II
49	فصل المركب 2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid بطريقة الترسيب التفضيلي	27.II
52	الطريقة التجريبية لفصل المزيج الراسمي بطريقة الترسيب التفضيلي المتتالي	28.II
53	المركب (RAS) (R)-Albuterol sulfate	29.II
53	مبدأ طريقة الفصل الحركي kenitic resolution	30.II
54	الفصل بالطريقة الحركية للمزيج الراسمي لـ 1-(2-naphthyl)ethanol	31.II
55	فصل حركي إنزيمي لـ Acetyl-HPA وتحضير Benzepril	32.II
56	طريقة الفصل الحركي الديناميكي	33.II
57	الفصل الحركي الديناميكي لـ N-phthaloyl amino acids	34.II

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
58	البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الاستقطاب	35.II :
59	مثال لطور ثابت لفصل خليط أنانتيوميرات بطرق الكروماتوغرافيا الغازية	36.II :
60	مثال لأطوار كيرالية لفصل خليط أنانتيوميرات بطرق الكروماتوغرافيا السائلة	37.II :
61	أمثلة لعوامل كيرالية مساعدة في تشكيل الداياستيريوميرات لتحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR	38.II :

### الفصل الثالث

64	فتح حلقة الأزيردين (aziridine) باستخدام الهيدروجين الغازي	1.III :
65	تفاعل إرجاع الأستال إلى الإيثر باستخدام هيدريد الألمنيوم ( $AlH_3$ )	2.III :
65	تفاعل إرجاع بنقل الهيدروجين من السيكلوهكسن	3.III :
66	صغة متعدد مثيل هيدرو سيلوكسان (PMHS)	4.III :
67	إرجاع هاليدات الأريل والألكيل بـ (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير	5.III :
67	إرجاع تنائي برومو حلقي البروبان بـ (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير	6.III :
67	إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) في وجود أكسيد ثنائي بيوتيل القصدير	7.III :
68	إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) في وجود $(Bu_2SnOAc)_2O$	8.III :
68	الإرجاع اللاتناظري للأستيفينون بـ (PMHS) في وجود المركب tin(II)triflate و الليكاند الكيرالي pybox	9.III :
69	إرجاع الإمينات بـ (PMHS) والمحفز $n$ -butyltin tris(2-ethylhexanoate)	10.II :
69	إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) والمحفز المعقد $[Et_2Zn-dbea]$	11.III :
69	إرجاع الإمينات بـ (PMHS) والمحفز المعقد $[Et_2Zn-dbea]$	12.III :
70	الإرجاع اللاتناظري للإمينات بـ (PMHS) والمحفز المعقد $Zn(Otf)_2$	13.III :
70	الإرجاع اللاتناظري لمشتقات البنزوفينون بـ (PMHS) والمحفز (diamine(8)-Zn)	14.III :
71	فتح الأزيريدينات الحلقية باستخدام (PMHS) في وجود المحفز (Pd-C)	15.III :

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
71	إرجاع الهالو أرينات باستخدام (PMHS)	16.III :
72	إرجاع المركبات الكربونولية باستخدام (PMHS) في وجود KF	17.III :
73	إرجاع المركبات الكربونيلية باستخدام (PMHS) في وجود TBAF أو Triton <sup>®</sup> B	18.III :
74	آلية تفاعل إرجاع المركبات الكربونيلية بـ (PMHS) في وجود النيكلوفيل F <sup>-</sup>	19.III :
74	الإرجاع اللاتناظري للكتيونات بـ (PMHS) في وجود ملح N-benzylquinidinium fluoride	20.III :
75	إرجاع الأوليفينات (Olefins) باستخدام العامل المرجع (PMHS)	21.III :
76	إرجاع الهاليدات الأروماتية باستخدام العامل المرجع (PMHS)	22.III :
77	إرجاع الكيتالات (ketals) باستخدام العامل المرجع (PMHS)	23.III :
77	إرجاع إسترات $\alpha$ -كيتو ( $\alpha$ -keto esters) والكتيونات الخطية باستخدام (PMHS).	24.III :
78	إرجاع الإيمينات و الأزيدات العضوية (Organicazides) باستخدام (PMHS)	25.III :
78	حذف البروبيلين من مركبات الإيثر الأليلي (allylethers) باستخدام (PMHS).	26.III :
81	الانتقائية التفاعلية المختلفة للإنزيمات	27.III :
82	منحنى طاقة التنشيط للتفاعل المحفز بالإنزيمات	28.III :
82	تشكيل الرابطة البيبتيدية في البروتينات	29.III :
83	التسلسل الهرمي الهيكلي للإنزيم (بنى الإنزيم)	30.III :
84	انماط ترابط مادة التفاعل مع الإنزيم	31.III :
87	الصيغ الكيميائية لبعض مرافقات الإنزيم	32.III :
88	تأثير درجة الحرارة على فعالية الإنزيم التفاعلية	33.III :
89	تأثير الأس الهيدروجيني (pH) على فعالية الإنزيم التفاعلي	34.III :
90	تأثير تركيز مادة التفاعل على فعالية الإنزيم التفاعلية	35.III :
91	تأثير تركيز الإنزيم على معدل التفاعل	36.III :

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
92	تفاعل أكسدة L-Lactate بإنزيم (Lactate dehydrogenase)	37.III
92	تفاعل نقل مجموعة الأمين باستخدام الإنزيم (Alanine transaminase)	38.III
93	إمهاة البيروفوسفات باستخدام إنزيم diphosphate phosphohudrolase	39.III
93	تفاعل نزع مجموعة الكربونيل باستخدام إنزيم (décarboxylase)	40.III
93	تفاعل تحويل (L-Alanine) إلى (D-Alanine) باستخدام إنزيم (Alanine racemases)	41.III
94	تحويل L-glutamate إلى L-glutamine باستخدام إنزيم L-glutamine synthetase	42.III
95	نسب استخدام مجموعة الإنزيمات المختلفة في المجال الصناعي	43.III
95	محفزات الإرجاع البيوكيميائي	44.III
<b>الفصل الرابع</b>		
98	بنية مجموعة الكربونيل في الكيتونات	1.IV
98	الصيغ التآرجحية في مجموعة الكربونيل	2.IV
100	أمثلة لمركبات الفسفور العضوية	3.IV
101	صيغ مركبات $\alpha$ و $\beta$ - كيتو أكسيد الفوسفين و كيتوفوسفونات	4.IV
102	صيغ مركبات $\alpha$ و $\beta$ - هيدروكسي أكسيد الفوسفين و هيدروكسي فوسفونات	5.IV
102	تحضير مركبات ( $\alpha$ -et $\beta$ -keto phosphine oxides)	6.IV
103	إضافة الهيدروجين إلى الأستوفينون من كلا الوجهين الخلفي والأمامي	7.IV
104	منحني الطاقة حالة الإضافة النيكلوفيلية للكيتونات في بيئة غير كيرالية	8.IV
104	منحني الطاقة حالة الإضافة النيكلوفيلية للكيتونات في بيئة كيرالية	9.IV
106	تحضير العامل (R)-BINAL-H	10.IV
106	الحالة الانتقالية ل (S)-BINAL-H عند إرجاع الأستوفينون	11.IV
107	العوامل الكيرالية المشتقة من (1,2,3-oxazaborolidines)	12.IV
108	تحضير المركب bis(trifluoroethyl)alkylboronates	13.IV
108	تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات (تفاعلات CBS)	14.IV

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
109	oxazaborolidine عند الإرجاع اللاتناظري للكيونات	15.IV : الحالة الانتقالية لـ
110	$[-]Ipc_2BCl$ (-)-B-chlorodiisopinocampheyl borane	16.IV : العامل الكيرالي
110	الإرجاع اللاتناظري للكيونات الأليفاتية	17.IV :
111	الإرجاع اللاتناظري للكيونات الحلقية المستبدلة في الموقع $\alpha$	18.IV :
111	الإرجاع اللاتناظري للكيونات الأروماتية و الكيونات ذات الحلقات المتغايرة	19.IV :
112	الحالة الانتقالية لـ $[Ipc_2BCl(-)]$ عند الإرجاع اللاتناظري للكيونات	20.IV :
113	الإرجاع اللاتناظري للمركبات ( $\alpha$ -Keto Phosphonates) في وجود معقدات البلاديوم	21.IV :
113	الإرجاع اللاتناظري للمركبات ( $\alpha$ -Keto Phosphonates) في وجود مركبات الفوسفين	22.IV :
114	الإرجاع اللاتناظري لـ ( $\beta$ -Keto Phosphonates) في وجود المعقد BINAP-Ru(II)	23.IV :
114	الكواشف الكيرالية الأكثر شهرة في الإرجاع اللاتناظري للكيونات البروكيرالية	24.IV :
115	تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الكحولات كمصدر للهيدروجين	25.IV :
116	تجديد مرافق الإنزيم NADPH باستخدام السكريات كمصدر للهيدروجين	26.IV :
116	تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الاحماض الآمنية كمصدر للهيدروجين	27.IV :
117	تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الاحماض الكربوكسيلية كمصدر للهيدروجين	28.IV :
117	تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الهيدروجين الجزيئي	29.IV :
118	تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الطاقة الضوئية	30.IV :
119	الإرجاع اللاتناظري للكيونات باستخدام نبات الطماطم ( <i>Lycopersicum esculentum</i> )	31.IV :
119	الإرجاع اللاتناظري الكيونات باستخدام أنسجة النبات	32.IV :
120	الإرجاع اللاتناظري الكيونات باستخدام براعم الفجل المنتشة مخبريا	33.IV :
121	استخدام الكائنات الحية الدقيقة والفطريات في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي، للكيونات الحاوية على الفسفور (p=0)	34.IV :
121	الانتقائية الأنايومية لخميرة الخبز Baker's yeast في الإرجاع اللاتناظري	35.IV :

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
<b>الفصل الخامس (الجزء الأول)</b>		
125	النخلة المثمرة دقلة بيضاء ( <i>Phoenix dactylifera L</i> )	1.I.V
126	الكمأة الصحراوي (desert truffle)	2.I.V
127	نبات الخرشوف ( <i>Cynara scolymus L</i> )	3.I.V
129	تفاعل تحضير المركب 2-diphenylphosphinoyl-1-phenylethan-1-one	4.I.V
130	كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ccm) للمركب (1b) phenylethanol	5.I.V
132	تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام الجمار	6.I.V
134	تأثير مدة اجراء تفاعل الارجاع باستخدام الجمارعلى مردود التفاعل والنسبة	7.I.V
135	تأثير pH الوسط على مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بالجمار	8.I.V
137	تأثير نوع مرافق المتفاعل في مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بالجمار	9.I.V
138	تأثير تركيز مرافق المتفاعل في مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الارجاع اللاتناظري بالجمار	10.I.V
139	تأثير درجة الحرارة في مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بالجمار	11.I.V
140	تأثير كمية المحفز في مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بالجمار	12.I.V
141	تأثير كمية المتفاعل في مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بالجمار	13.I.V
142	تفاعل الإرجاع اللاتناظري الأستوفينون و مشتقاته باستخدام الجمار	14.I.V
146	تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام فطر الكمأة ( <i>Terfezia sp</i> )	15.I.V
150	تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام الخرشوف ( <i>Cynara scolymus L</i> )	16.I.V
<b>الفصل الخامس (الجزء الثاني)</b>		
156	تفاعل تحضير المركب (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol)	1.II.V
157	تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون(1a) باستخدام (PMHS)	2.II.V
158	تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا كلورو أستوفينون(2a) باستخدام (PMHS)	3.II.V
159	تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا برومو أستوفينون(3a) باستخدام (PMHS)	4.II.V
160	تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا فلورو أستوفينون(4a) باستخدام (PMHS)	5.II.V
161	تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا نيترو أستوفينون(5a) باستخدام (PMHS)	6.II.V

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
<b>الملحق (1)</b>		
183	2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one (6a) للمركب (IR) طيف	: 1
183	2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one (6a) للمركب ( $^1\text{H-NMR}$ ) طيف	: 2
184	2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one (6a) للمركب ( $^{13}\text{C NMR}$ ) طيف	: 3
185	(IR) للأستوفينون (1a) طيف	: 4
185	(IR) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol طيف	: 5
186	( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol طيف	: 6 <sub>(a-c)</sub>
187	( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol طيف	: 7 <sub>(a-d)</sub>
189	(DEPT-135) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol طيف	: 8
190	(IR) للمركب (2a) 4'-chloroacetophenone طيف	: 9
190	(IR) للمركب (2b) 4'-Chlorophenylethanol طيف	: 10
191	( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب (2b) 4'-Chlorophenylethanol طيف	: 11 <sub>(a-c)</sub>
192	( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب (2b) 4'-Chlorophenylethanol طيف	: 12 <sub>(a-b)</sub>
194	(DEPT-135) للمركب (2b) 4'-Chlorophenylethanol طيف	: 13
195	(IR) للمركب (3a) 4'-Bromoacetophenone طيف	: 14
195	(IR) للمركب (3b) 4'-Bromophenylethanol طيف	: 15
196	( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب (3b) 4'-Bromophenylethanol طيف	: 16 <sub>(a-c)</sub>
197	( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب (3b) 4'-Bromophenylethanol طيف	: 17 <sub>(a-b)</sub>
198	(DEPT-135) للمركب (3b) 4'-Bromophenylethanol طيف	: 18
199	(IR) للمركب (4a) 4'-fluoroacetophenone طيف	: 19
199	(IR) للمركب (4b) 4'-Fluorophenylethanol طيف	: 20
200	(IR) للمركب (5a) 4'-nitroacetophenone طيف	: 21
200	(IR) للمركب (5b) 4'-Nitrophenylethanol طيف	: 22



الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
201	(5b) 4'-Nitrophenylethanol للمركب	طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب : 23 <sub>(a-c)</sub>
203	(1c) phenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول : 24
203	(1c) phenylethanol للمركب	طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول : 25 <sub>(a-c)</sub>
205	(1c) phenylethanol للمركب	طيف ( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول : 26
205	(1c) phenylethanol للمركب	طيف (DEPT-135) للمركب فينيل إيثانول : 27
206	(2c) 4'-Chlorophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب : 28
206	(2c) 4'-Chlorophenylethanol للمركب	طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب : 29 <sub>(a-c)</sub>
208	(2c) 4'-Chlorophenylethanol للمركب	طيف ( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب : 30 <sub>(a-b)</sub>
209	(2c) 4'-Chlorophenylethanol للمركب	طيف (DEPT-135) للمركب : 31
210	(3c) 4'-Bromophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب : 32
210	(4c) 4'-Fluorophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب : 33
211	(1d) phenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول : 34
211	(1d) phenylethanol للمركب	طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول : 35
212	(1d) phenylethanol للمركب	طيف ( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول : 36
213	(2d) 4'-Chlorophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب بارا كلوروفينيل إيثانول : 37
213	(3d) 4'-Bromophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب بارا بروموفينيل إيثانول : 38
214	(4d) 4'-Fluorophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب بارا فلوروفينيل إيثانول : 39
214	(5d) 4'-Nitrophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب بارا نيتروفينيل إيثانول : 40
<b>الملحق (2)</b>		
216	(1e) phenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول : 1
216	(1e) phenylethanol للمركب	طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول : 2
217	(1e) phenylethanol للمركب	طيف ( $^{13}\text{C NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول : 3
218	(2e) 4'-Chlorophenylethanol للمركب	طيف (IR) للمركب بارا كلورو فينيل إيثانول : 4

الصفحة	عنوان الشكل	الشكل
218	(2e) 4'-Chlorophenylethanol إيثانول للمركب بارا كلوروفينيل ( $^1\text{H-NMR}$ )	5 : طيف
219	(2e) 4'-Chlorophenylethanol إيثانول للمركب بارا كلوروفينيل ( $^{13}\text{C NMR}$ )	6 : طيف
220	(3e) 4'-Bromophenylethanol إيثانول للمركب بارا بروموفينيل	7 : طيف (IR)
220	(3e) 4'-Bromophenylethanol إيثانول للمركب بارا بروموفينيل ( $^1\text{H-NMR}$ )	8 : طيف
221	(3e) 4'-Bromophenylethanol إيثانول للمركب بارا بروموفينيل ( $^{13}\text{C NMR}$ )	9 : طيف
222	(4e) 4'-Fluorophenylethanol إيثانول للمركب بارا فلوروفينيل	10 : طيف (IR)
222	(4e) 4'-Fluorophenylethanol إيثانول للمركب بارا فلوروفينيل ( $^1\text{H-NMR}$ )	11 : طيف
223	(4e) 4'-Fluorophenylethanol إيثانول للمركب بارا فلوروفينيل ( $^{13}\text{C NMR}$ )	12 : طيف
223	(4e) 4'-Nitrophenylethanol إيثانول للمركب بارا نترو فينيل	13 : طيف (IR)

## قائمة الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	الجدول
<b>الفصل الأول</b>		
10	الخواص الفيزيائية لمماكبات - 2- بيوتانول	1.I :
18	Methyl jasmonate ومشتقاته (methyl dihydrojasmonate)	2.I :
20	حالة الأيزومرين لهما نفس النشاط العلاجي	3.I :
20	حالة الأيزومرين لهما نفس النشاط العلاجي لكن بشدة مختلفة	4.I :
21	حالة أحد الأيزومرين نشط والثاني غير نشيط	5.I :
21	حالة الأيزومرين لهما نشاط و فاعلية بيولوجية مختلفة كميًا وكيفيًا	6.I :
22	حالة أحد الأيزومرين له نشاط و فاعلية بيولوجية لكن الآخر يكون سام	7.I :
25	نمو الإيرادات خلال الفترة بين 1999 و 2009 للأدوية ذات التقنية الكيرالية	8.I :
<b>الفصل الثاني</b>		
30	مركبات الكيرالية ذات أصل طبيعي	1.II :
51	الفصل بالترسيب التفضيلي للأنانتيومر (S) من المزيج العنقودي للمركب (2-Benzoylamino-2-benzyl-3-hydroxypropanoic Acid)	2.II :
52	الفصل بالترسيب التفضيلي للأنانتيومر للمزيج العنقودي للمركب	3.II :
<b>الفصل الثالث</b>		
73	مردود تفاعل إرجاع مشتقات الأسيتوفينون (1) والبنزالدهيد (3) بـ PMHS	1.III :
73	مردود تفاعل إرجاع الكيتونات الحلقية بـ PMHS	2.III :
86	مزايا وعيوب المحفزات البيوكيميائية مقارنة بالمحفزات الكيميائية	3.III :
94	مختلف أقسام الإنزيمات والأفعال التي تحفزها	4.III :
<b>الفصل الرابع</b>		
107	الإرجاع اللاتناظري للكيتونات محفز بالعامل الكيرالي	1.IV :
108	نتائج إرجاع الكيتونات بمحفزات CBS	2.IV :

الصفحة	عنوان الجدول	الجدول
<b>الفصل الخامس (الجزء الأول)</b>		
133	تأثير الزمن على مردود تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	1.I.V
134	قيم المحاليل المنظمة الفوسفاتية المستخدمة	2.I.V
135	تأثير pH الوسط على مردود تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	3.I.V
136	تأثير نوع مرافق المتفاعل على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	4.I.V
137	تأثير تركيز الجلوكوز على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	5.I.V
138	تأثير درجة الحرارة على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	6.I.V
139	تأثير تركيز المحفز على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	7.I.V
140	تأثير تركيز المتفاعل على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار	8.I.V
141	الشروط المثلى للإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام لب النخيل	9.I.V
143	الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون باستخدام الجمار	10.I.V
147	الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون باستخدام فطر الكمأة ( <i>Terfezia sp</i> )	11.I.V
151	الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون باستخدام الخرشوف ( <i>Cynara scolymus L</i> )	12.I.V
<b>الفصل الخامس (الجزء الثاني)</b>		
158	نتائج تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون (1a) باستخدام (PMHS)	1.II.V
159	نتائج الإرجاع اللاتناظري لبارا كلورو أسيتوفينون (2a) باستخدام (PMHS)	2.II.V
160	نتائج الإرجاع اللاتناظري لبارا برومو أسيتوفينون (3a) باستخدام (PMHS)	3.II.V
161	نتائج تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا فلورو أسيتوفينون (4a) باستخدام (PMHS)	4.II.V
162	نتائج تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا نيترو أسيتوفينون (5a) باستخدام (PMHS)	5.II.V

# المقدمة

## مقدمة عامة :

خلال السنوات الأخيرة التصنيع العضوي وصل إلى مستوي 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 ببطء من الفضول الأكاديمي المجرى إلى تقنيات الإنتاج التطبيقي المقبول جدا. والمجالات والاختصاصات الكيميائية مازالت تتجه وتتطور بدرجة أكبر 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 الهيكلية والميكانيكية . وأصبح 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] .

ورغم مرور ما يقرب من قرنين من الزمن على اكتشاف الكيرالية لا يزال هذا المفهوم مثير للجدل من وجهة نظر علم الكيمياء والفيزياء وعلم الأحياء وغيرها من العلوم . ومثير للعديد من التساؤلات نظرا للدور المهم الذي تلعبه المركبات الكيرالية في الفاعلية البيولوجية وفي المجال الطبي والعلاجي وكان هذا الدور واضحا وجليا في أعقاب الأحداث الدراماتيكية التي وقعت في الستينات (1960م) بسبب استخدام عقار (Thalidomide). حيث وصف للعديد من النساء الحوامل فتسبب في تشوهات خلقية للأجنة .

حيث دلت الأبحاث على أن الإينانتيومر ( S ) له هو المسؤول عن ذلك . وسحب العقار من الأسواق [6]. وقد تم تسويق الأدوية الراسمية لمدة طويلة بسبب التكلفة المنخفضة مقارنة بالتكلفة في حالة الأدوية التي تكون على شكل إينانتيومر منفردا ونقيا بشكل مميز . وفي الوقت الحالي أصبح واضحا أن لكل إينانتيومر

سلوك مختلف عن الأنانتيومر الآخر لنفس المركب . وبالتالي لاقى موضوع فصل وتحضير كل إينانتيومر على حدى الكثير من الاهتمام في مجالات عدة مثل مجال صناعة الأدوية والغذاء ومجال الكيمياء الحيوية وعند علماء البيئة . حيث وفي عام 1987 م أصدرت هيئة الأدوية والصناعات الغذائية الأمريكية (FDA) تعليمات تؤكد على ضرورة أن يكون المنتج الصيدلاني إينانتيومر منفردا ونقيا بشكل مميز [7] . و أهتم 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 و الفلاحي ومواد التجميل , حيث بلغت مبيعات الأدوية الكيرالية عام 2003م مثلا 14.6 مليار دولارا أمريكيا [8]. وتطورة من (10%) عام 1992م الى (80%) عام 2008م و من هنا نفهم أهمية فصل الأنانتيومرات (الأ ناداد) الضوئية من المزيج الراسمي أو تحضيرها 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 بدراسة إرجاع لاتناظري لكتونات بروكيرالية (prochiral ketones). وذلك باستخدام خلايا كاملة كمحفزات بيوكيميائية (إنزيمات ذات مصدر نباتي كنباتات : *Phoenix dactylifera L.* و *Cynara scolymus L.* و *Terfezia sp.* وكذلك خميرة الخبز *baker's yeast*) ولفترات زمنية مختلفة من جهة. أخذينا بعين الاعتبار تثمان ما يحيط بنا في بيئتنا جنوب شرق الجزائر من نباتات مختلفة . ومقارنتها بمحفزات كيميائية والمتمثلة في العامل المرجع polymethylhydrosiloxane (PMHS) والمركب tetrabutylammoniumfluoride (TBAF) كعامل مساعد في وجود عوامل مساعدة كيرالية. حيث يكون ناتج تفاعل الإرجاع 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 , الإيثرات , الثيولات و ذات أهمية كبيرة جدا في الصناعات الصيدلانية وغيرها [9-11]. كما تستخدم ككاشف كيرالي في تحديد نقاوة الأنانتيومر وفصل الأحماض من المزيج الراسمي [12], وفي الفتح اللاتناظري لحلقات الأنهيدريد والأبيوكسيد [13-15].

بحيث تضمن بحثنا خمسة فصول

الفصل الأول وهو فصل نظري ويتضمن مفاهيم أساسية في الكيمياء الفراغية وعلاقة الكيرالية بالفاعلية البيولوجية والحيوية و تأثيراتها في مختلف مجالات الحياة .

أما الفصل الثاني فتناولنا فيه الطرق المختلفة المستخدمة في تحضير وتصنيع وتحليل المركبات النقية ضوئيا. أما الفصل الثالث فتناولنا فيه مفهوم الإرجاع بشكل عام والإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي والكيميائي بشكل خاص.

والفصل الرابع فتناولنا فيه الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي والكيميائي للكتونات البروكيرالية العضوية والكتونات الحاوية على الفسفور

أما الفصل الخامس يتكون من جزئين

الجزء الأول تناولنا الإرجاع اللاتناظري للكتونات البروكيرالية (prochiral ketones). وذلك باستخدام محفزات بيوكيميائية (إنزيمات ذات مصدر نباتي مثل *Phoenix dactylifera L* و *Cynara scolymus L* و *Terfezia sp*. والجزء الثاني تناولنا الإرجاع اللاتناظري للكتونات البروكيرالية بمحفزات كيميائية والمتمثلة في العامل المرجع *polymethylhydrosiloxane* (PMHS) والمركب *tetrabutylammoniumfluoride* (TBAF) كعامل مساعد في وجود عوامل مساعدة كيرالية مثل *(S)-(-)-1,1'-bi-(2-naphthol)*.

واختتمنا عملنا هذا بخلاصة عامة وشاملة مع ملحق والمراجع

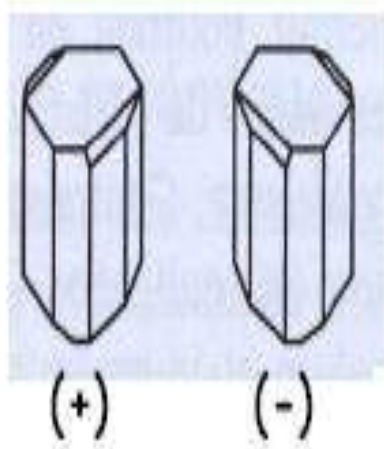


# الفصل الأول

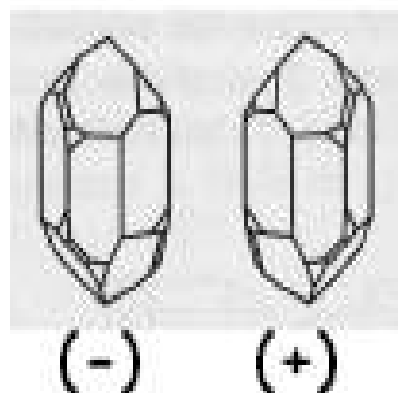
مفاهيم في الكيمياء الفراغية والتأثيرات المختلفة  
للكيرالية في مجالات الحياة

**I-1- نبذة تاريخية عن الكيمياء الفراغية ( Stereochemistry )**

الكيمياء البنائية التركيبية بينت واقترحت صيغ يمكن كتابتها وفق أشكال عدة (تماكب بنيوي، تماكب وظيفي.. الخ) حيث اقتضت على دراسة كيفية ترابط الذرات داخل الجزيء ولم تراع كيفية ترتيبها و توضعها في الفراغ ومفهوم الكيرالية علما بأنه العامل المهم في الفهم الصحيح لخواص الكثير من المركبات العضوية لك ن تعاون الفيزياء والكيمياء في القرن التاسع عشر ساهم كثيرا في توضيح وإزالة الغموض عن مفهوم الكيرالية حيث بدأ الأمر عندما اكتشف العالم الفرنسي ( Etienne-Louis Malus ) ظاهرة استقطاب الضوء عام 1808 م وفي وقت لاحق في 1811م لاحظ العالم الفرنسي (Francois-Arago) المختص في المعادن أن بلورات الكوارتز كما يتضح بالشكل (1.I) تقوم بتدوير مستوى الضوء المستقطب وفي عام 1825 م 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 تسأل العالم لويس باستور لماذا حمض بارا طرطريك (الشكل الحالي لحمض الطرطريك في النبيذ) لا يظهر أي دوران لمستوى الضوء المستقطب على الرغم من أنه يملك نفس التركيب الكيميائي لحمض الطرطريك الذي يدير مستوى الضوء المستقطب وعند تمعنه في هذه الظاهرة ودراسته لبلورات ملح صديوم أمونيوم طرطرات لاحظ أنها تتكون من خليط لنوعين من البلورات بحيث يكون كل نوع صورة للنوع الأخر كما يتضح في الشكل (2.I). وقام بفصلها يدويا وذلك باستخدام عدسة وملقط وعندما أذابها 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 فان ت هوف ( 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]. وكعرفان بقيمة إسهاماته كان فان ت هوف أول من نال جائزة نوبل للكيمياء عام 1901 م. وأخيرا عام 1898م أطلق العالم الإنجليزي اللورد كلفن ( Lord Kelvin ) مفهوم الكيرالية « chirality » على الخاصية التي تميز الأناثيوميرات لنفس المركب . وكانت هذه المفاهيم والاستنتاجات حجر الزاوية في دراسة التركيب الثلاثي الأبعاد للمركبات العضوية والذي يعرف حاليا بالكيمياء الفراغية.



الشكل 2.I: بلورات ملح صوديوم أمونيوم طرطرات

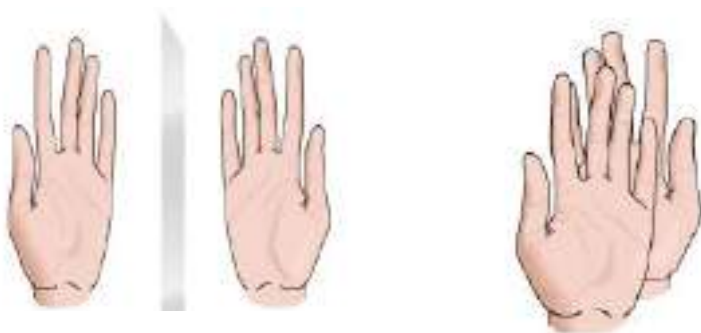


الشكل 1.I: بلورات الكوارتز

## 2.I- مفاهيم و تعاريف :

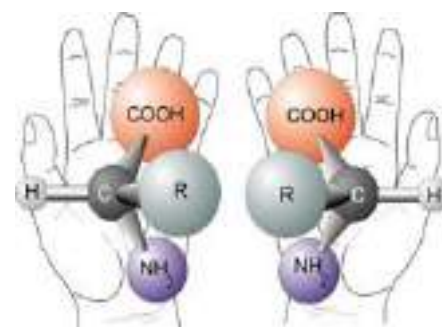
### 1.2.I- مفهوم الكيرالية (chirality) والمماكبات الضوئية:

الكيرالية مصطلح كان معروفا في الكيمياء منذ عام 1870م إلا أن الكيميائيون انتبهوا لاستخدامه و الاهتمام به منذ مئة عام تقريبا و أصل هذا المصطلح يوناني ويقصد به راحة اليد « *kheir* », وعرف في البداية في الكيمياء الفراغية ومركبات الكربون [20]. ولم يشار إلى أهميته في البداية والتي برزت وظهرت في نشرات علمية لاحقة [21]. وبعبارة بسيطة تعرف الكيرالية على أنها خاصية بنائية تخص المركبات الغير متناظرة و الغير متطابقة مع صورتها في المرآة الشكل (3.I) , مثل عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى حيث عندما نتطلع إلى صورة اليد اليمنى في المرآة فإننا نلاحظ يدا يسرى الشكل (4.I). واليد اليمنى لا تتطابق مع اليد اليسرى الشكل (5.I) وتكون هذه الميزة بارزة بوضوح إذا حاولت أن تضع يدك اليمنى في قفاز أيسر أو العكس



مرآة

الشكل 4.I: صورة اليد اليمنى في المرآة



الشكل 5.I: عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى

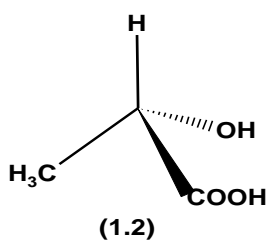
الشكل 3.I عدم تطابق المركبات الكيرالية

وقد صاغها كلفن في محاضراته عن الديناميك الجزيئية والنظرية الموجية للضوء [22]. التي ذكر فيها

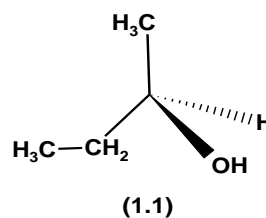
" نصف أي شكل هندسي أو مجموعة من النقاط بالكيرالية ونقول انه يملك خواص كيرالية إذا كانت صورته في المرآة المستوية من الناحية المثالية لا تتطابق مع شكله الأصلي "

..."I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself."

وتسمى كذلك المركبات الكيرالية بالمركبات غير المتناظرة وهي تحتوي على كربون غير متناظر به أربعة مستبدلات مختلفة كما في جزيء 2 - بيوتانول (1.1) و جزيء حمض اللاكتيك (1.2) الشكل (6.I)، أو مركز آخر لعدم التناظر كالكبريت مثل ((S)-Lansoprazole) (1.3) أو ذرة نيتروجين مثل ايون (pyrrolium) (1.4), أو ذرة فسفور مثل (cyclophosphamide) (1.5) الشكل (7.I) [23]. أو تطلق على مركبات لا تحتوي على أحد عناصر التناظر (مركز تناظر, مستوي تناظر, محور تناظر)

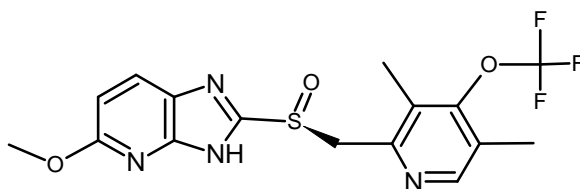


حمض اللاكتيك



جزيء 2- بيوتانول

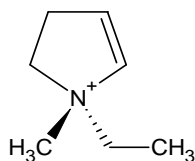
### شكل 6.I: أمثلة لجزيئات كيرالية



2-((3,5-dimethyl-4-(trifluoromethoxy)pyridin-2-yl)methyl)sulfinyl)-5-methoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

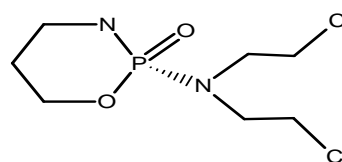
((S)-Lansoprazole)

(1.3)



(1R)-1-ethyl-1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolium

(1.4)



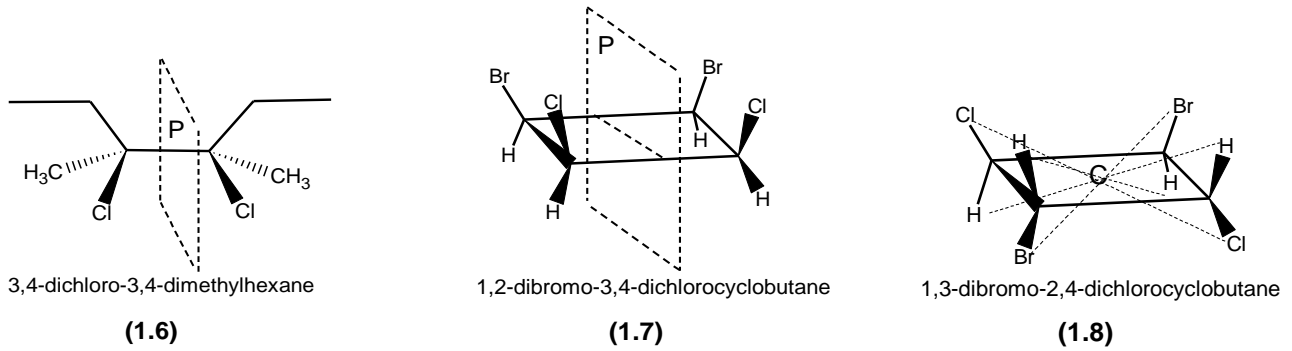
N,N-bis(2-chloroethyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine 2-oxide

((+)-Cyclophosphamide)

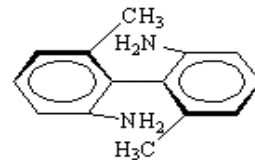
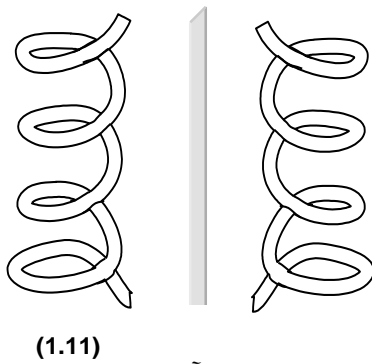
(1.5)

### الشكل 7.I: أمثلة لجزيئات تحوي مراكز كيرالية غير ذرة الكربون

وان وجود ذرة كربون كيرالية في الجزيء (مهجنة  $sp^3$ ) هو أحد دواعي ظهور الكيرالية الجزيئية في أغلب الحالات إلا أن هناك الكثير من المركبات التي يمكن أن تحوي ذرات كربون بها أربع مستبدلات مختلفة إلا أنها لا تملك أي نشاط ضوئي (غير كيرالية) الشكل (8.I) و هذا بسبب احتوائها على أحد عناصر التناظر مثل مستوى تناظر كما في المركب (3,4-dichloro-3,4-dimethylhexane) (1.6) و المركب (1,2dibromo-3,4-dichlorocyclobutan) (1.7) أو المركب (1,3dibromo-2,4-dichlorocyclobutane) (1.8) بسبب امتلاكه مركز تناظر من ناحية ومن ناحية أخرى هناك مركبات تعتبر كيرالية (لا تتطابق مع صورتها في المرآة) والتي تفتقر لمثل هذه الذرات بسبب وجود عائق فراغي لا يسمح بحرية الدوران ومن أمثلتها سبيرينات (spiroanes) (1.9) والمركبات الأليلية (allenes compounds) (1.10) والمركبات ذات البناء الحلزوني (1.11) مثل DNA و RNA والمركبات ثنائية الفينيل (Biphenyls) (1.12) الشكل (9.I) [24].



الشكل 8.I: أمثلة للمركبات تحوي ذرات كربون كيرالية و لا تملك أي نشاط ضوئي (غير كيرالية)



الشكل 9.I: بعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون

ونصادف خاصية الكيرالية في حياتنا اليومية وحتى في أجسامنا فالأحماض الأمينية في البروتينات تكون كيرالية (ماعدًا الجللايسين) وكذلك كل السكريات في RNA و DNA كيرالية. والمركبات التي تملك هذه الخاصية تكون ذات نشاط ضوئي و إذا كانت لها نفس الصيغة الجملية واختلفت في شكلها في الفراغ و إزاحتها للضوء المستقطب تسمى ايزوميرات ضوئية [21].

### 2.2.I- الأيزوميرات (المتماكبات) isomers

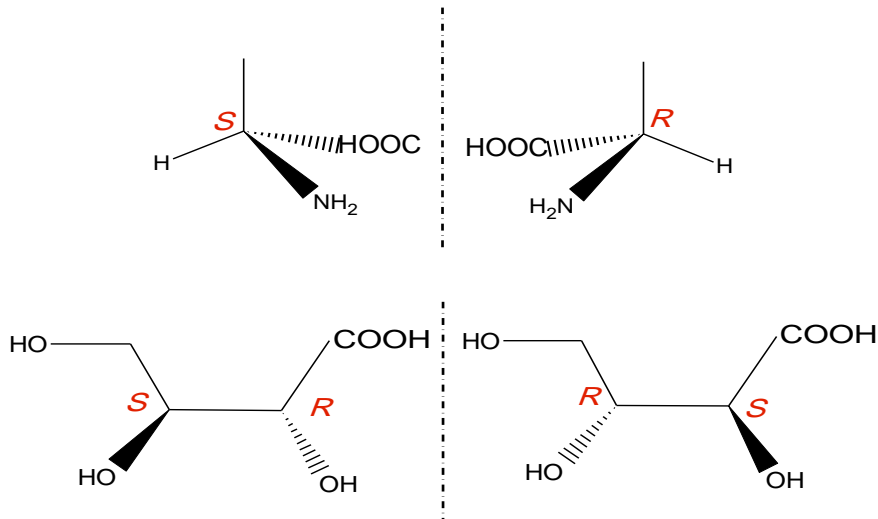
إذن هناك بالإضافة إلى الأيزوميرات البنائية والهندسية ايزوميرات ضوئية نلخصها من أمثلتها -

#### 1.2.2.I- ايزوميرات أينايتيومرية (أينايتيوميرات أو انداد)

وهي مركبات كيرالية يكون إحداها صورة مرآة للأخر. الشكل (10.I). وتكون لها نفس الخصائص الفيزيائية ( درجة الغليان ,درجة الانصهار,الكثافة الذوبان في مذيب غير كيرالي.....الخ) كما في الأيزوميرات الضوئية لجزء -2- بيوتانول جدول (1.I). [25] وتختلف فقط في إزاحة مستوي الضوء المستقطب فمنها من يزيح الضوء المستقطب اتجاه عقارب الساعة يسمى يميني 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 (مزيج متساوي المولات) يسمى مزيج راسيمي (racemate) ولا يزيح مستوي الضوء المستقطب ويرمز له بـ  $d l$  (±).

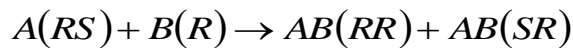
جدول 1.I : الخواص الفيزيائية للمماكبات - 2-بيوتانول

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



الشكل 10.I : أمثلة الأيزوميرات الأنانتيوميرية

و الأنانتيوميرات لا يمكن فصلها من المزيج الراسمي بالطرق الكلاسيكية ولكنها يمكن أن تشكل عند تفاعلها مع مركب نقي ضوئياً أيزوميرات ضوئية تحتوي على أكثر من مركز كيرالي واحد ولا ترتبط كارتباط الجسم وصورته في المرآة وتسمى **الدايستيريوميرات**. diastereomers.



وتكون مختلفة في خواصها الفيزيائية والكيميائية عكس الإنانتيوميرات ( درجة الغليان , درجة الانصهار , الكثافة.... الخ) و يمكن فصلها بطرق الفصل الكلاسيكية التقطير التبلور أو الفصل الكروماتوغرافي ويتم فصل المزيج الراسمي على هذا الأساس [26].

### 2.2.2.I-الدايستيريوميرات. diastéréomers.

هي عبارة عن ايزوميرات التشاكل الفراغية ولا تكون مرآة لبعضها البعض وتختلف عن الأنانتيوميرات بحيث كما سبق وأن ذكرنا أنها ذات خواص فيزيائية وكيميائية مختلفة و الدايستيريوميرات تعود إلى وجود عاملين

❖ وجود رابطة مزدوجة ( مركبات ايثلينية ) أو حلقة (السايكلوألكانات)

❖ وجود أكثر من ذرة كربون كيرالية

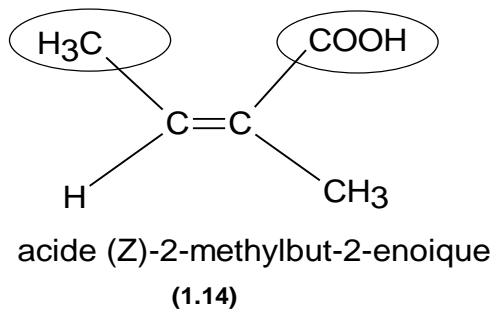
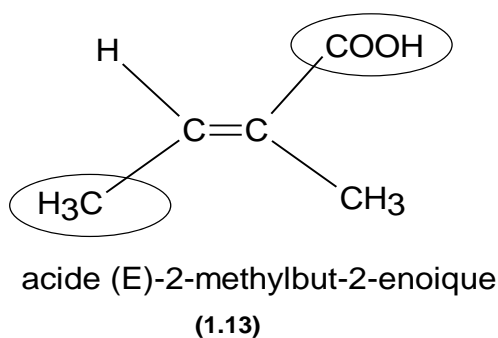
■ **ايزوميرات هندسية ايثلينية** : إن وجود الروابط المزدوجة ( $C = C$ ) (مركبات ايثلينية) أو الرابطة

( $C = N$ ) (إمين) أو الرابطة ( $N = N$ ) (ديازو) في المركب يقيد حرية دوران ذرة بالنسبة للأخرى و إذا كانت

بكل ذرة مجموعتين مختلفتين فيمكن أن يكون لدينا متشكيلات فراغية هندسية تسمى داياستيريوميرات من النوع Z/ E كما في المركب (2-methylbut-2-enoique) على سبيل المثال لا الحصر. الشكل (11.I).

بحيث إذا كانتا المجموعتين صاحبتى الأولوية حسب قواعد (كان- انجولد - بريلوغ) على على جانبيين متضادين كان المتشكل من الصنف E (1.13) (من الألمانية entgegen وتعني مضاد). وأما إذا كانتا نفس

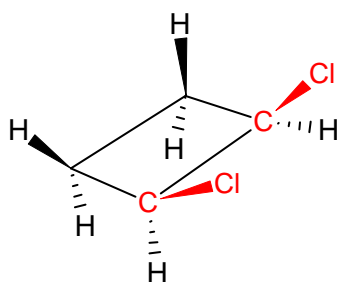
الجانب من الجزيء يكون المتشكل Z (1.14) (من الألمانية zusammen وتعني معا)



الشكل 11.I: المتشكيلات الهندسية للمركب (2-methylbut-2-enoique)

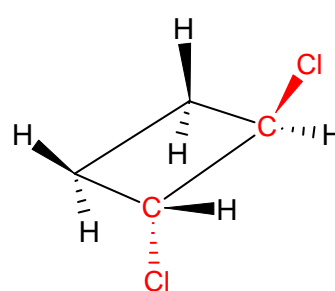
### ■ أيزوميرات السايكلوالكانات الدايستيرووميرات من النوع Cis/Trans

إن مصطلح الدايستيروايزوميرات من الصنف سيس/ترانس (Cis/Trans) يستخدم في حالة السايكلوالكانات الحاوية على مجموعتي استبدال بحيث يكون لدينا تشكيل متجاور (سيس) ومتضاد (ترانس) كما يتضح في مشتقات السايكلوبيوتان الشكل (12.I). بحيث إذا كانت المجموعات المستبدلة على نفس الجهة بالنسبة لمستوي الحلقة يكون المتشكل (سيس) (1.15) وفي حالة العكس يكون المتشكل (ترانس) (1.16).



(cis)-1,2-dichlorocyclobutane

(1.15)



(trans)-1,2-dichlorocyclobutane

(1.16)

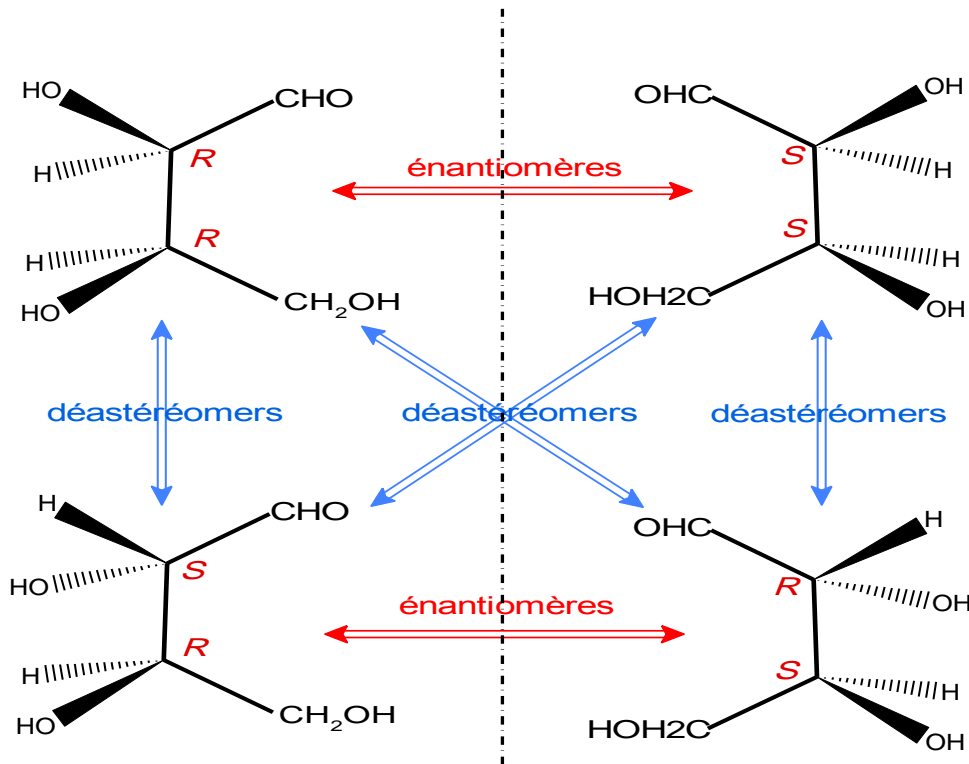
الشكل 12.I: المتشكيلات الهندسية لمشتقات السايكلوبيوتان



■ جزيئات تحوي أكثر من ذرة كربون كيرالية :

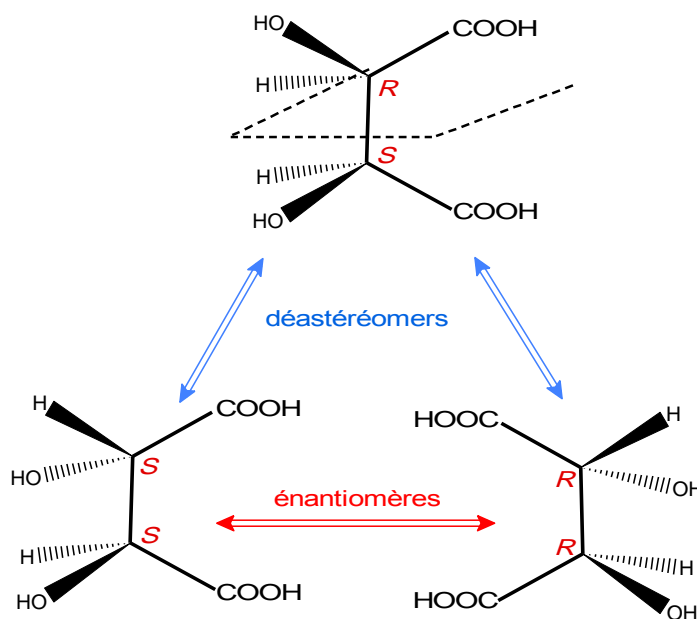
في حالة الجزيئات التي تحوي ذرتي كربون كيرالية أو أكثر تكون الخاصية الداياستيريوميرية واضحة ومثل هذه الجزيئات تكون شائعة في المركبات الطبيعية مثل السكريات والأحماض الأمينية . وفي حالة احتواء الجزيء على ذرتي كربون كيرالية أو أكثر ليس بالضرورة يجب أن يكون كيراليا . بحيث ترتبط هذه الخاصية بنوع المستبدلات الثلاثة على ذرتي الكربون الكيرالية وبالتالي نصادف حالتين

- الحالة الأولى: في هذه الحالة يكون أحد المستبدلات الثلاثة على ذرتي الكربون الكيرالية على الأقل غير متطابقة حيث تكون لدينا أربعة ايزوميرات ضوئية في حالة وجود ذرتي كربون كيرالية في الجزيء على سبيل المثال وبشكل عام يكون عدد الأيزوميرات يساوي إلى  $2^n$  (حيث  $n$  عدد ذرات الكربون الكيرالية) كمثال المركب 4,3,2 ثلاثي هيدروكسي البيوتنال (2,3,4-tryhydroxybutanals) الشكل (13.I).



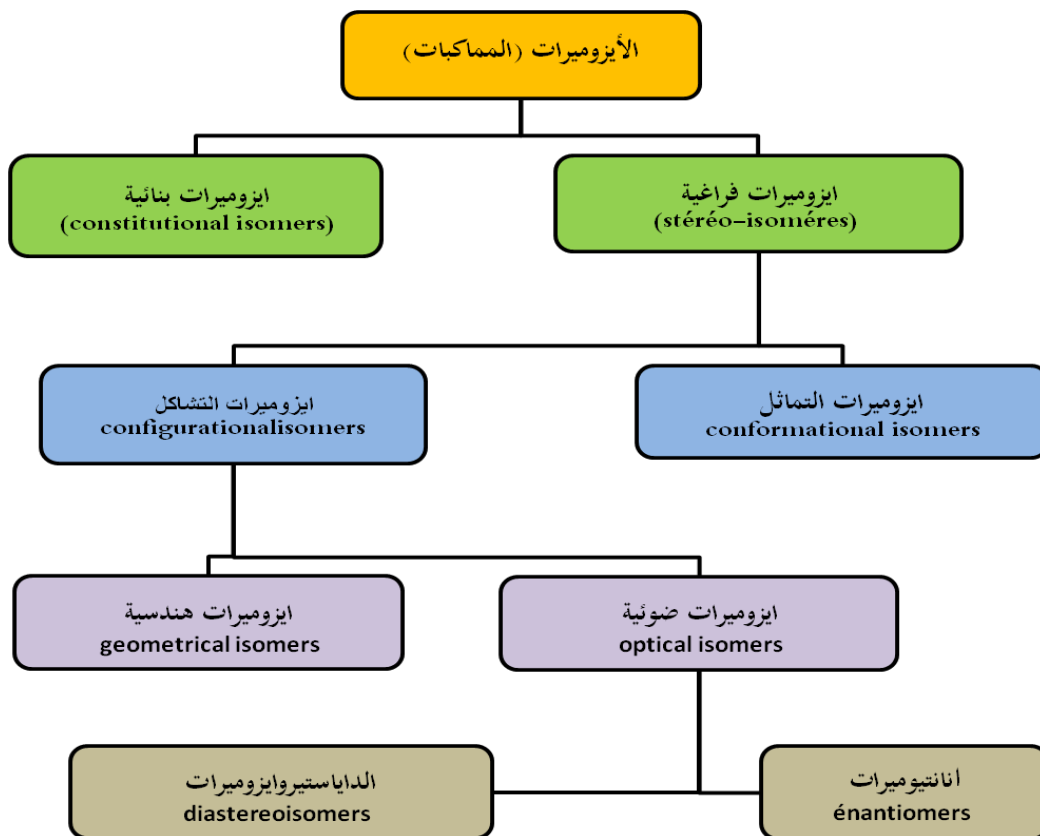
الشكل 13.I: الأيزوميرات الضوئية للمركب 4,3,2 ثلاثي هيدروكسي البيوتنال

- الحالة الثانية: في هذه الحالة يكون المستبدلات الثلاثة على ذرتي الكربون الكيرالية على الأقل متطابقة حيث تكون لدينا ثلاث ايزوميرات ضوئية في حالة وجود ذرتي كربون كيرالية في الجزيء على سبيل المثال كالمركب 3,2 ثنائي هيدروكسي البيوتانويك (2,3,-dihydroxybutanioique) الشكل (14.I).



الشكل 14.I: الأيزوميرات الضوئية للمركب 2,3, ثنائى هيدروكسي البيوتانويك

ونلخص مختلف المتماكبات في المركبات العضوية وفق المخطط التوضيحي التالي الشكل (15.I)



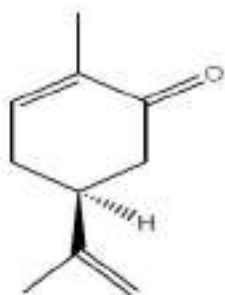
الشكل 15.I: مخطط مختلف المتماكبات (الأيزوميرات) في المركبات العضوية

### 3.I-أهمية الجزيئات الكيرالية ودورها في الفاعلية البيولوجية

على الرغم من أن الكيرالية ليست شرطاً أساسياً لوجود نشاط وفاعلية بيولوجية . إلا أن المركبات الكيرالية تمتاز بنشاط بيولوجي مميز ومختلف ويتعلق بكل انانتيومر منفرد وكان كل من (Piutti and Pasteur) أول من لاحظ ظاهرة النشاط البيولوجي منذ أكثر من مئة سنة حيث لاحظ أن الأنانتيومر (S)-asparagine ذو طعم مر بينما الأنانتيومر (R)-asparagine ذو طعم حلو [27]. وهي ظاهرة عامة تلاحظ في كل المركبات الكيرالية المختلفة مثل الأدوية والعقاقير الصيدلانية والروائح والمبيدات الحشرية ومبيدات الأعشاب [28]. أي للمركبات الكيرالية دور مهم في استمرار الحياة على وجه الأرض بشكلها الطبيعي لأن استمرار الحياة وفق هذا الشكل يتعلق بالنظم البيولوجية المختلفة الموجودة في الكائن الحي حيث أن أغلب البوليميرات الموجودة في هذه النظم كيرالية فمثلاً الإنزيمات التي تعتبر محفزات بيوكيميائية في الكائنات الحية مصنوعة من البروتينات . والبروتينات في الحمض النووي (RNA) و (DNA) بوليميرات بيولوجية كيرالية فالبروتينات في أجسامنا تتكون من الأحماض الأمينية ذات الهيئة مثل اليد اليسرى. في حين أن الحمض النووي (RNA) و (DNA) يتم بناؤها من الأحماض النووية التي تحوي على سكر يميني . أي بشكل عام للجزيئات الكيرالية دور أساسي في التأثير على وظائف الأنظمة البيولوجية. لهذا تواجه اهتماماً بالغاً في مختلف المجالات من قبل الباحثين و الأكاديميين .

### 1.3.I-أهمية ودور الجزيئات الكيرالية في مجال صناعة الأغذية والروائح

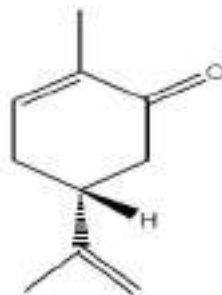
إن الكثير من المركبات الحيوية تكون في الطبيعة كيرالية وتوجد على شكل ايزوميرات ضوئية (optical isomers) وأن هذه الأخيرة تكون لها نفس الخواص الفيزيائية وتختلف في اتجاه إزاحتها للضوء ورغم ذلك يمكن ملاحظة خواص بيولوجية مختلفة . بسبب أنها يمكن تمييزها بواسطة مستقبلات مثل الإنزيمات تكون في حد ذاتها كيرالية أو تحتوي على مواقع كيرالية [29]. وبالتالي ليس من المفاجئ أن تكون للأيزوميرات الضوئية (أنانتيوميرات ،داياستيريوميرات ) تأثيرات بيولوجية مختلفة وفي صناعة الأغذية ومكسبات الدوق والرائحة نلاحظ أن مستقبلات الدوق والشم يمكن لها أن تميز بين الايزوميرات في الجزئ فمثلاً المركب كارفون (carvone) ومركب الليمونين (Limonéne) الشكل (16.I). التي تكون لها روائح مختلفة بسبب بنيتها في الفراغ والتي يتم تمييزها من قبل مستقبلات الشم [30] . حيث نجد الأ نانتيومر ((S)-(+)-Carvone) (1.17) مركب كربونيل طبيعي يوجد في بذور الكروايا وله رائحة الكروايا . أما الأ نانتيومر (R)-(-)-Carvone (1.18) يوجد في أوراق النعناع الأخضر وله رائحة النعناع [31] . وكذلك بالنسبة لليمونين نجد الأ نانتيومر (R)-(-)-Limonéne (1.19) يوجد في قشور البرتقال وله رائحة البرتقال أما الأ نانتيومر (S)-(+)-Limonéne (1.20) يوجد في قشور الليمون وله رائحة الليمون .



(1.17)

(S)-(+)-Carvone

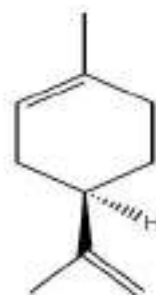
رائحة الكروايا



(1.18)

(R)-(-)-Carvone

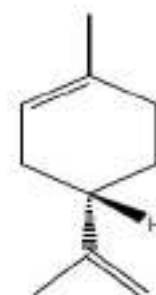
رائحة النعناع



(1.19)

(R)-(-)-Limonène

رائحة البرتقال



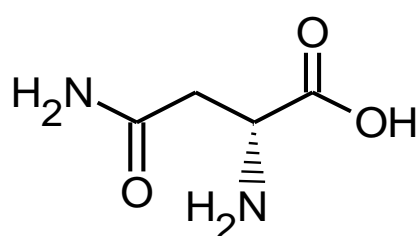
(1.20)

(S)-(+)-Limonène

رائحة الليمون

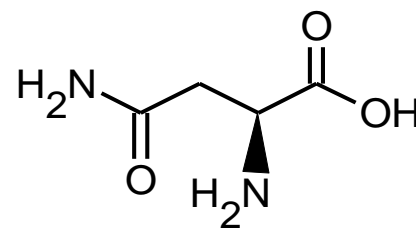
الشكل 16.I: الأيزوميرات الضوئية لمركب كارفون (carvone) ومركب الليمونين (Limonène)

و كمثال آخر الحمض الأميني الأسبارجين (Asparagine) الشكل (17.I) الذي يلعب دورا مهما في التخليق العضوي للبروتين نلاحظ أن الأنانتيومر (S) (1.21) له يكون ذو طعم مر بينما الأنانتيومر (R) (1.22) له طعم حلو. وبشكل عام تجدر الإشارة إلى أن أكثر من 285 أزواج أنانتيومرية من مجمل (570 أنانتيومر) لها روائح مختلفة أو متفاوتة الشدة [30].



(S)-Asparagine (gout amère)

(1.21)



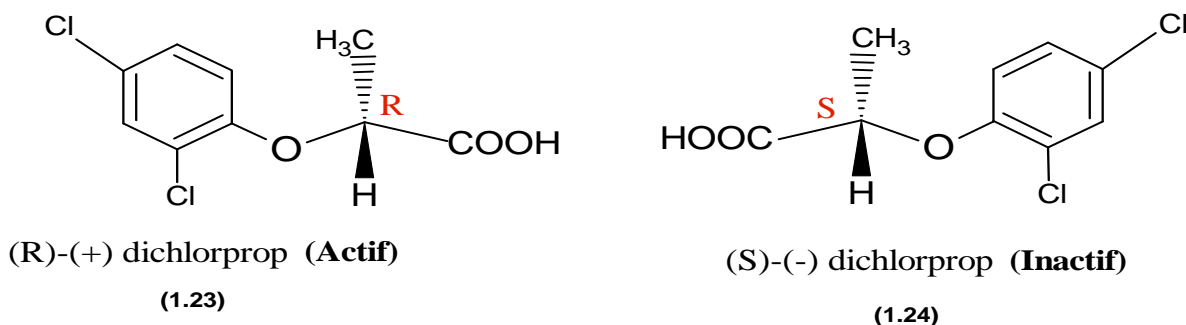
(R)-Asparagine (gout sucré)

(1.22)

الشكل 17.I: الأيزوميرات الضوئية للحمض الأميني الأسبارجين (Asparagine)

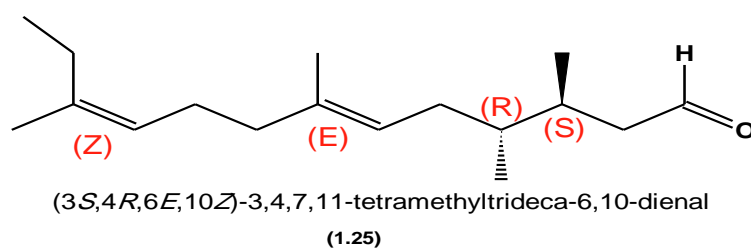
## 2.3.I-أهمية ودور الجزيئات الكيرالية في مجال صناعة المبيدات :

وفي مجال مبيدات الأعشاب والحشرات يكون للكيرالية دورا مهما وبارزا حيث توجد مبيدات أعشاب و حشرات تحتوي على مراكز كيرالية تختص بفعالية ونشاط مميز فعلى سبيل المثال الأيزومر الضوئي ((R)-(+)-dichlorprop (1.23) يكون فعالا في قتل الأعشاب الضارة بينما ((S)-(-)-dichlorprop (1.24) يكون عديم الفاعلية الشكل (18.I).



## الشكل 18.I: الأيزوميرات الضوئية للمركب (dichlorprop)

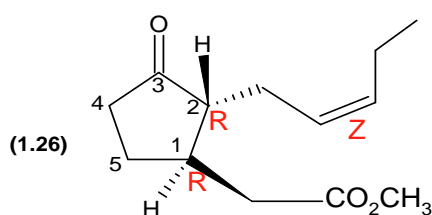
ولتفادي التأثيرات المضادة نتيجة الأنانتيومر غير الضروري شددت عدة دول أوروبية مؤخرا على أن يكون مبيد الأعشاب والحشرات المستعمل نقيًا ضوئيًا [32].  
وابعد من ذلك يتجلى دور وأهمية الكيرالية في وجود مادة تفرزها نملة الفرعون والتي تؤثر وتكون جذابة للنملات الأخر من جنسها والتي تسمى فرانال حيث يكون الأيزومر ((3S,4R)-(+)-Faranal (1.25) الشكل (19.I) هو الفعال من بين أربعة ايزوميرات أخرى [33].



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

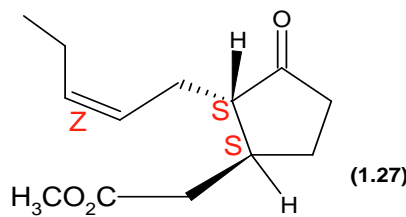
## الشكل 19.I: الأيزومر ((3S,4R)-(+)-Faranal)

كما نلاحظ كذلك أن للكيرالية دور مهم في نمو النبات كما يتضح في متماكبات Methyl jasmonate و 1R,2R-(-)-Z-methyl jasmonate (1.26) و 1S,2S-(+)-Z-methyl jasmonate (1.27) و متماكبات مشتقات (methyl dihydrojasmonate) المتماكب 1R,2S-(+)-Z-methyl epijasmonate (1.28) و المتماكب 1S,2R-(-)-Z-methyl epijasmonate (1.29) التي تقوم بدور مهم في نمو النبات وكذلك كوسيلة دفاع ضد الحشرات والحيوانات الآكلة للنبات [35,34]. الشكل (20.I) والتي نلخصها في الجدول (2.I)



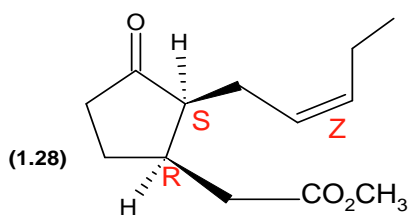
1R,2R-(-)-Z-methyl jasmonate

رائحة ضعيفة



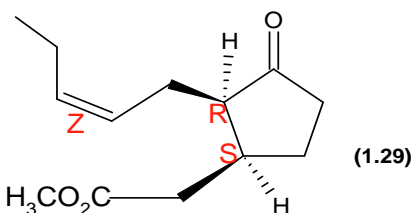
1S,2S-(+)-Z-methyl jasmonate

بدون رائحة



1R,2S-(+)-Z-methyl epijasmonate

رائحة قوية رائحة ازهار اليسامين



1S,2R-(-)-Z-methyl epijasmonate

بدون رائحة

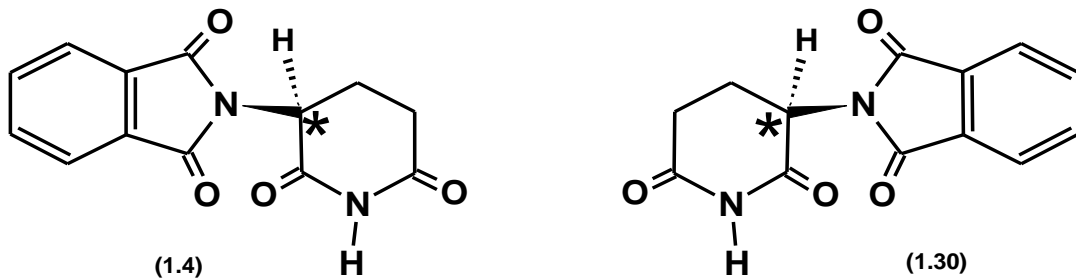
الشكل 20.I: أيزومرات المركب Methyl jasmonate

جدول 2.I: الفاعلية البيولوجية المختلفة لـ Methyl jasmonate ومشتقاته (methyl dihydrojasmonate)

Configuration	Odor Description	Odor Threshold (in PPB)
<b>Methyl jasmonates</b>		
1R,2R-(-)-	Weak odor	> 70
1S,2S-(+)-	Odorless	Odorless
1S,2R-(-)-epi-	Odorless	Odorless
1R,2S-(+)-epi	Strong odor; floral, true jasmin-like	3
<b>Methyl dihydrojasmonates</b>		
1R,2R-(-)-	Floral, sweet, jasminelike	240
1S,2S-(+)-	Floral, fatty, cis-jasmone, hay character, tea note, slightly lemon peellike (weak)	15.360
1S,2R-(-)-epi-	Herbal, fatty, tea-like, tobacco, $\beta$ -damascone, cis-jasmone	12.5
1R,2S-(+)-epi	Intensely floral, jasminelike, bright, cis- jasmone, slightly fatty, woody, $\beta$ -iononelike, extremely long lasting	15

### 3.3.I-أهمية ودور الجزيئات الكيرالية والأثار المترتبة عنها في مجال صناعة الأدوية :

وفي مجال صناعة الأدوية والعقاقير فان الاختلاف في الفاعلية البيولوجية والحيوية للأنانتيوميرات له أهمية قصوى في صناعة المواد والعقاقير الصيدلانية . بحيث يسمى الأنانتيومر الفعال (E)(eutomer) و القليل الفاعلية او غير الفعال أو الذي له تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها أو مختلفة يسمى(D)(distomer) [37,36]. وأشهر مثال على ذلك عقار التاليدوميد (thalidomide) الراسيمي في الستينات . الشكل(21.I) الذي وصف للنساء الحوامل كمهدئ ومعالج للقي المصاحب للحمل في فترات الصباح حيث تسبب عام 1960 م في كارثة أدت إلى إحداث تشوهات خلقية للأطفال المولودين . ودلت الدراسات بعد ذلك أن المتسبب في هذه الأخيرة هو الأنانتيومر (S) (1.4) بينما الأنانتيومر (R) (1.30) للتاليدوميد هو الفعال حيويًا كمهدئ [38,6]. وسحب هذا العقار من الأسواق .



(S)- Thalidomide

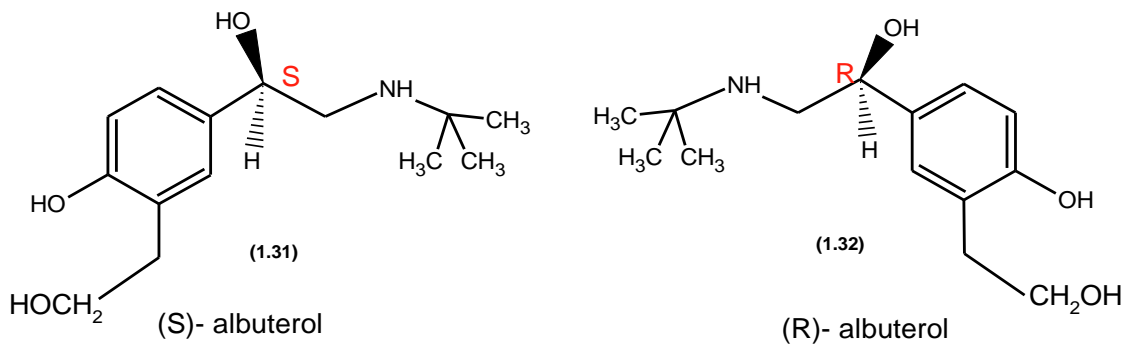
له تأثيرات مشوهة للأجنة

(R) -Thalidomide

مهدئ

### الشكل 21.I: الايزوميرات الضوئية للتاليدوميد

و كمثل كدالك الدواء (albutérol) الذي وصف لعلاج التهاب الشعب الهوائية وعلاج الربو والذي سوق لأكثر من 40 سنة على شكل مخلوط راسيمي وقد أكتشف أن أحد انانتيوميراته ((S)-albuterol) (1.31) فيما بعد يزيد معدل ضربات القلب ويزيد من حدة نوبات الربو [39]. الشكل (22.I).



### الشكل 22.I: الايزوميرات الضوئية للعقار (albutérol)

وفي الواقع نلاحظ حالات مختلفة أثناء دراسة العلاقة بين الكيرالية والفاعلية البيولوجية للدواء المصنع أهمها الحالة الأولى : الأيزومرين لهما نفس النشاط والفاعلية البيولوجية كميًا وكيفيًا . وكمثال على ذلك الأدوية الموضحة في الجدول (3.I)

جدول 3.I: حالة الأيزومرين لهما نفس النشاط العلاجي

Specific examples الاسم الخاص	Therapeutic action and application دورها العلاجي ومجال تطبيقه	Isomer activity فاعلية ونشاط الأيزومر
Cyclophosphamide	Antineoplastic مضاد للسرطان	Both enantiomers exhibit equal therapeutic activity [40]
Flecainide	Antiarrhythmic علاج معدل ارتفاع ضربات القلب	Both enantiomers exhibit equal therapeutic activity [40]
Fluoxetine	Antidepressant مضاد للاكتئاب	Both enantiomers exhibit equal therapeutic activity [40]

الحالة الثانية : الأيزومرين لهما نفس النشاط والفاعلية البيولوجية كميًا لكن بشدة مختلفة ومتفاوتة . وكمثال على ذلك الأدوية الموضحة في الجدول (4.I)

جدول 4.I : حالة الأيزومرين لهما نفس النشاط العلاجي لكن بشدة مختلفة

Specific examples الاسم الخاص	Therapeutic action and application دورها العلاجي ومجال تطبيقه	Isomer activity فاعلية ونشاط الأيزومر
Verapamil, Nicardipine	Calcium channel antagonists used for cardiovascular therapy علاج القلب والأوعية الدموية	<i>l</i> -Isomer is 10-20 times more active than <i>d</i> -isomer [41, 42]
Captopril, Benazepril	inhibitors used as antihypertensive تستخدم لخفض الضغط	<i>l</i> -Isomer is more potent than <i>d</i> -isomer[43]
Methadone	Analgesic for treatment of opiate dependence and cancer pain مضاد لألام السرطان	<i>l</i> -Isomer is 25-50 times more potent than <i>d</i> -isomer [44, 45]



**الحالة الثالثة :** أحد الأيزومرين له نشاط والفاعلية البيولوجية (eutomer) لكن الآخر يكون غير فعال .  
وكمثال على ذلك الأدوية الموضحة في الجدول (5.I)

**جدول 5.I :** حالة أحد الأيزومرين نشط والثاني غير نشيط

Specific examples الاسم الخاص	Therapeutic action and application دورها العلاجي ومجال تطبيقه	Isomer activity فاعلية ونشاط الأيزومر
Albuterol, Salmeterol	Bronchodilators used in the treatment of asthma موسع للشعب الهوائية ومستخدَم في علاج الربو	<i>l</i> -Isomer is active whereas <i>d</i> -isomer is inactive [46,47]
Hexobarbital, Secobarbital	Hypnotics or sedative used in psychiatric treatment مسكن يستخدم في العلاج النفسي	<i>l</i> -Isomer is active whereas <i>d</i> -isomer is inactive [48,49]
Ketamine, isoflurane	Anesthetic مخدر	<i>d</i> -Isomer is active whereas <i>l</i> -isomer is almost inactive [50,51]

وفي هذه الحالات الثلاث يكون فصل المزيج الرسيمي لا يكتسي أهمية ملحة وغير ضروري  
**الحالة الرابعة:** الأيزومرين لهما نشاط و فاعلية بيولوجية مختلفة كميًا وكيفيًا . في هذه الحالة تكون ضرورة فصل المزيج الرسيمي من عدمه وفق الخطة العلاجية . حيث إذا كانت الآثار مفيدة علاجياً فإن فصل المزيج الرسيمي غير ضروري . وكمثال على ذلك الأدوية الموضحة في الجدول (6.I)

**جدول 6.I :** حالة الأيزومرين لهما نشاط و فاعلية بيولوجية مختلفة كميًا وكيفيًا

Specific examples الاسم الخاص	Therapeutic action and application دورها العلاجي ومجال تطبيقه	Isomer activity فاعلية ونشاط الأيزومر
Propranolol	<i>d</i> -isomer reduces plasma concentrations of T3 cells and used to treat hyperthyroidism while <i>l</i> -somer is $\beta$ -blocking drug used as antihypertensive <i>d</i> -isomer يستخدم لعلاج فرط نشاط الغدة الدرقية <i>l</i> -somer تستخدم لخفض الضغط	<i>d</i> -Isomer can inhibit the conversion of thyroxin (T4) to triiodothyronin (T3) which is opposite to the <i>l</i> -isomer [52,53]
Propoxyphene	<i>d</i> -Propoxyphene (Darvon) is painkiller, whereas the <i>l</i> propoxyphene (Novrad) is a cough suppressant <i>d</i> -isomer يستخدم كمسكن <i>l</i> -somer تستخدم كمضاد للسعال	<i>d</i> - and <i>l</i> -Isomers of propoxyphene have independent pharmacological activities [54]

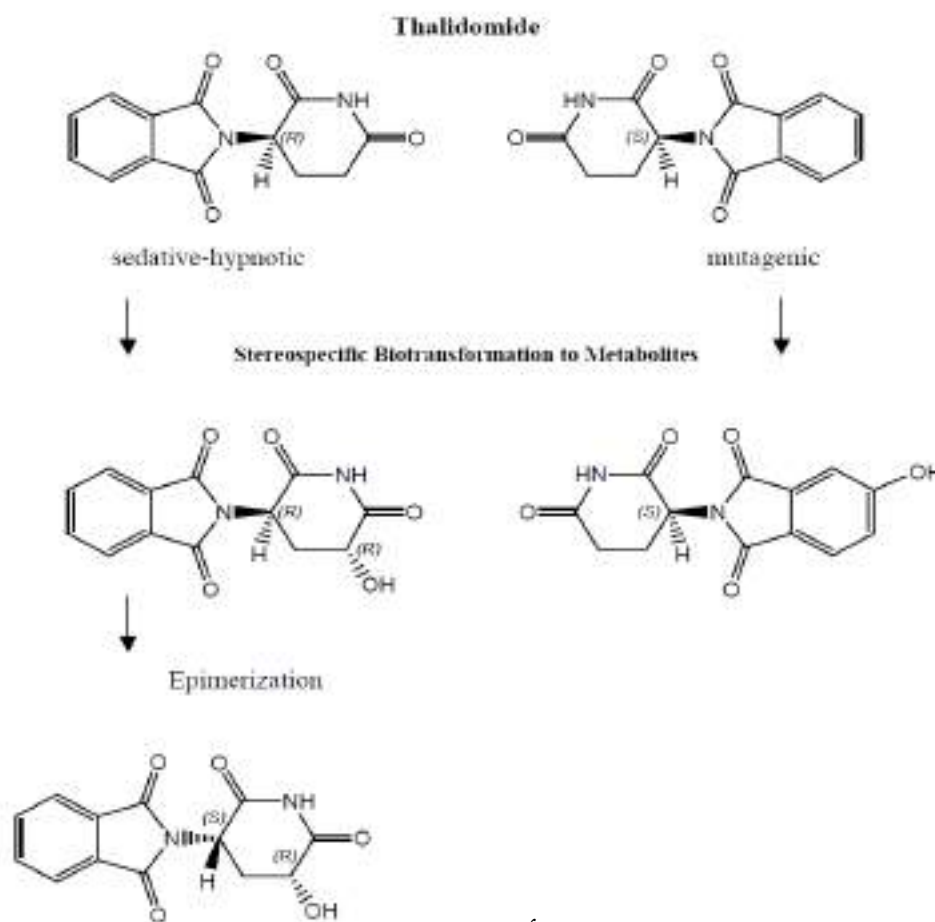
## الحالة الخامسة : أحد الأيزومرين له نشاط والفاعلية البيولوجية (eutomer) لكن الآخر يكون سام

وكمثال على ذلك الأدوية الموضحة في الجدول (7.I)

جدول 7.I : حالة أحد الأيزومرين له نشاط و فاعلية بيولوجية لكن الآخر يكون سام

Specific examples الاسم الخاص	Therapeutic action and application دورها العلاجي ومجال تطبيقه	Isomer activity فاعلية ونشاط الأيزومر
<i>l</i> -DOPA	Treatment of parkinsonism يستخدم لعلاج الشلل الرعاشي	<i>d</i> -Isomer gives agranulocytosis (orgrave toxicity) [55, 56]
Propoxyphene	Treatment of tuberculosis يستخدم لعلاج مرض السل	<i>R,R</i> -Isomer causes optical neuritis that can lead to blindness [57]

و في هذه الحالة يكون فصل المزيج الرسيمي يكتسي أهمية ملحة و ضروري بالإضافة إلى دراسة الخصائص البيولوجية لكل انانتيومر ونواتج تفاعلاته كما يجب الحذر عند استخدام الأنانتيومر الفعال نقيًا من أن تحدث رمزة محتملة خلال عمليات الأيض وكمثال على ذلك عقار (thalidomide) الشكل (23.I) الذي اثبت أن حتى الأنانتيومر (R) محكوم عليه بالفشل علاجيا [59,58].



الشكل 23.I : رمزة محتملة خلال عمليات الأيض لعقار (thalidomide)

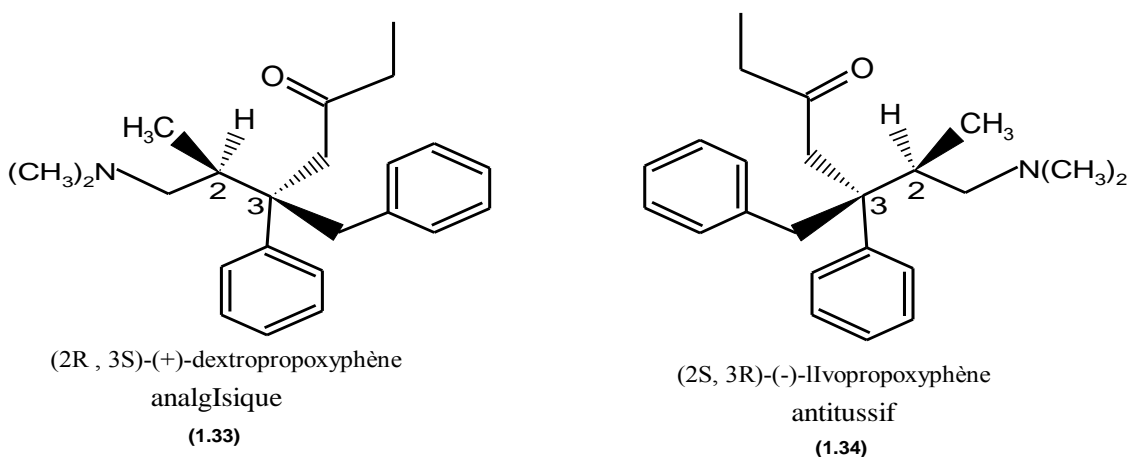
**الحالة السادسة :** في حالة كان الجزيء يحوي أكثر من مركز كيرالي واحد فيكون لدينا عدد من الأيزوميرات

الضوئية فمثلا من اجل درتي كربون كيرالية يكون لدينا اربعة ايزوميرات ضوئية (RR,SS,SR,RS) .

فعلى سبيل العقار (propoxyphène) له أربعة ايزوميرات ذات نشاط بيولوجي مختلف فالأيزومر

(1.33) (2R, 3S)-(+)-dextropropoxyphène ذو تأثير مسكن بينما (1.34) (2S, 3R)-(-)-lévopropoxyphène

يكون مضاد للسعال [60]. الشكل (24.I)



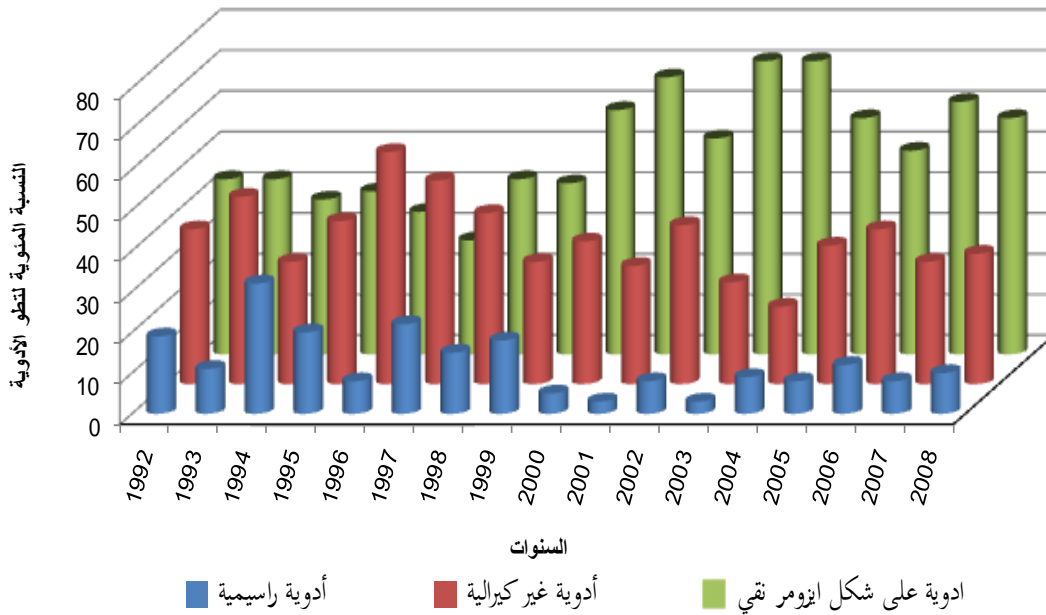
الشكل 24.I: ايزوميرات العقار (propoxyphène)

وفي مثل هذه الحالات يكون فصل المزيج الراسيمي ضروري لأننا أمام جزيئات ذات نشاط بيولوجي وعلاجي مختلف لا يمكن الجمع بينها . ومما سبق نلاحظ أن توخي الحذر و أخذ الحيطة اثناء التعامل مع المركبات الكيرالية كأدوية أو مبيدات ومكسبات الطعم والرائحة وغيرها واجب وضروري . و مند سنة 1992 م وضعت إدارة الأدوية والأغذية الأمريكية (FDA) قوانين صارمة في مجال صناعة الأدوية . وبالتالي يتوجب على كل مؤسسة تريد وضع عقار راسيمي جديد في السوق أن تميز وتحدد الفاعلية الحيوية لكل أنانتيومر بشكل منفرد والتأكيد على أن الأنانتيومر غير المرغوب فيه ليس له تأثيرات جانبية وغير سام , وقد عقدت من أجل ذلك عدة اجتماعات ومؤتمرات عامة أو خاصة كما في أوروبا , و الولايات المتحدة الأمريكية . واليابان [61-64].

والبحث الذي يركز على اكتشاف الأدوية بدأ ينزاح من الأمراض الحادة والعبارة 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 ومضادات الفيروسات والأدوية المضادة للسرطان [65].

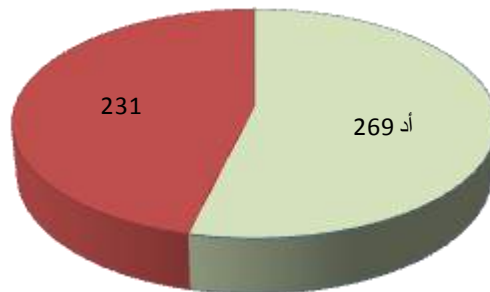
### 4.3.I- أهمية الجزيئات الكيرالية والآثار المترتبة عنها في مجال الاقتصاد

يعتبر مجال الأدوية الكيرالية مجالاً للتحدي و الاستثمار والبحث. ومبيعات الأدوية النقية كيميائياً وفراغياً تتطور باستمرار وبمرور الزمن [66]. وهكذا أصبح من بين عشرة أدوية مباعه تسعة تحتوي على مبدأ الفاعلية الكيرالية. وكان حجم مبيعات الأدوية التي سوتت على شكل أنانتيومر منفرد نقي عام 2004 م تقدر بـ 9 مليار دولار أمريكي ومن المتوقع أن تصل إلى 15 مليار دولار خلال عام 2009م أي ما يعادل نسبة نمو 11% كل عام [67]. وهي تتطور باستمرار كما يتضح في الرسم التخطيطي الشكل (25.I) [68].



الشكل 25.I: تطور مبيعات الأدوية الكيرالية خلال الفترة بين 1992 و2008

كما يوجد من بين 500 دواء راقى 269 دواء سوق على شكل أنانتيومر نقي الشكل (26.I) [69]



أدوية على شكل ايزومر نقي (269) وأدوية أخرى (231)

الشكل 26.I: الأدوية الكيرالية مقابل الأدوية الأخرى خلال عام 2009 [69].

والجدول (8.I) التالي يوضح النمو في الإيرادات خلال الفترة بين 1999 و 2009 م في قطاع الصناعات الدوائية ذات التقنية الكيرالية [70].

الجدول 8.I: نمو الإيرادات خلال الفترة بين 1999 و 2009 للأدوية ذات التقنية الكيرالية

النمو السنوي (%) Annual growth	الإيرادات (\$ Billions) Revenue	العام Year
--	4.80	1999
12.5	5.40	2000
13.0	6.10	2001
14.8	7.00	2002
10.6	7.74	2003
10.8	8.57	2004
11.1	9.53	2005
11.3	10.61	2006
11.7	11.58	2007
12.1	13.28	2008
12.5	14.94	2009

#### 4-I- خلاصة :

نلاحظ مما سبق انه في جميع المجالات الفلاحي أو مجال صناعة الأغذية أو صناعة مبيدات الحشرات والأعشاب الضارة وخاصة مجال الصيدلة وصناعة الأدوية أي بشكل عام في مختلف مجالات الحياة لمفهوم الكيرالية أهمية كبيرة جدا على المستوى العلاجي والاقتصادي وان الزيادة في الطلب على المركبات والأدوية النقية ضوئيا حفز الشريك الخاصة بصناعة الأدوية للنخوض في هذا المجال وكان دافعا قويا لإهتمام الكيميائيين والصيدلة بتحضير مركبات نقية ضوئيا والعمل على التحسينات التكنولوجية التي لها علاقة بالموضوع وتطوير طرق مختلفة لتحقيق ذلك واعتماد متغيرات لقياس النقاوة الضوئية على مدى السنوات الماضية وهذا ما سنتناوله في الفصل الثاني لهذه المذكرة .

# الفصل الثاني

طرق وتقنيات تقدير وتحضير وتحليل المركبات  
النقية ضوئيا

## 1.II- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية :

### 1.1.II- 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 دورانا 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 :  $\alpha$

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

### 2.1.II- الانتقائية الأنانتيوميرية ( Enantiosélective )

عندما يكون التحضير العضوي له علاقة بالكيرالية فان إنتاج أنانتيومر معين بشكل مفضل مرهون ومرتبطة ببيئة التفاعل مثل الكواشف المستعملة ( مذيب , محفز) ويعتمد على قدرة الكاشف على مهاجمة أحد الجهتين ( أمام front face أو خلف back face ) . ونحصل على مزيج من انانتيومرين غير متكافئ مولياً ويعطي دوران لمستوى الضوء المستقطب يختلف عن الدوران الذي يعطيه الأنانتيومر النقي . 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 , علماً أنه ليس لها علاقة باتجاه الدوران ولا يمكن تحديدها باستخدام جهاز مقياس دوران مستوي الاستقطاب polarimetre بل تحدد حديثاً بعدة طرق منها على سبيل المثال لا الحصر استخدام أشعة X (علم البلورات) [37].

**3.1.II- 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 داياستيريومر معين بشكل مفضل دون الآخر يقال انه ذو انتقائية داياستيريوميرية ويعبر عنها بالزيادة في داياستيريومر (diastereoisomeric excess) (de%) وفق العلاقة التالية

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

تركيز الداياستيريومر الموجود بنسبة أكبر [X]

تركيز الداياستيريومر الموجود بنسبة اقل [Y]

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

**2.II- طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئياً :**

نظراً لأهمية المركبات النقية ضوئياً في المجالات المختلفة ( الصيدلي ، الفلاحي ، صناعة المبيدات وصناعة الدواء بالخصوص وغيرها ) والاختلاف في الفاعلية الحيوية والبيولوجية كما ذكرنا سابقاً فان الكيميائيين والصيدالوجيين اهتموا بتطوير طرق الحصول عليها . وهناك ثلاث طرائق أساسية لتحضيرها [71,38]. وهي

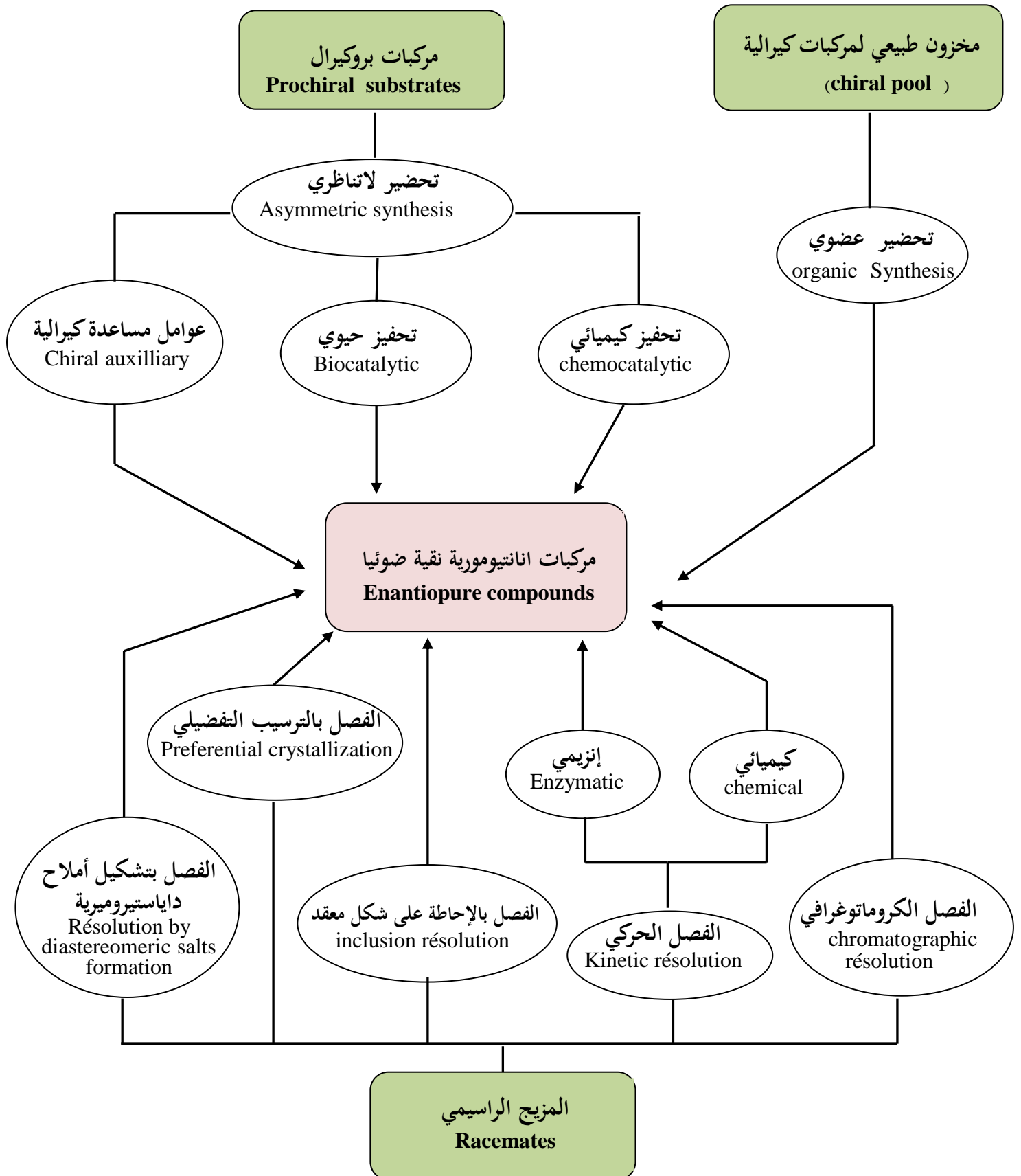
✓ التحضير انطلاقاً من مركبات كيرالية ذات أصل طبيعي (chiral pool)

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

✓ التحضير بفصل المزيغ الراسيمي ( Resolution of racemate )

وكل طريقة رئيسية تتكون من طرق فرعية أو ثانوية نلخصها في المخطط التالي, الشكل (1.II). وسنقوم بالتطرق لبعض الأمثلة لهذه الطرق الرئيسية وطرقها الثانوية.





الشكل 1.II : مخطط يوضح طرق تحضير المركبات

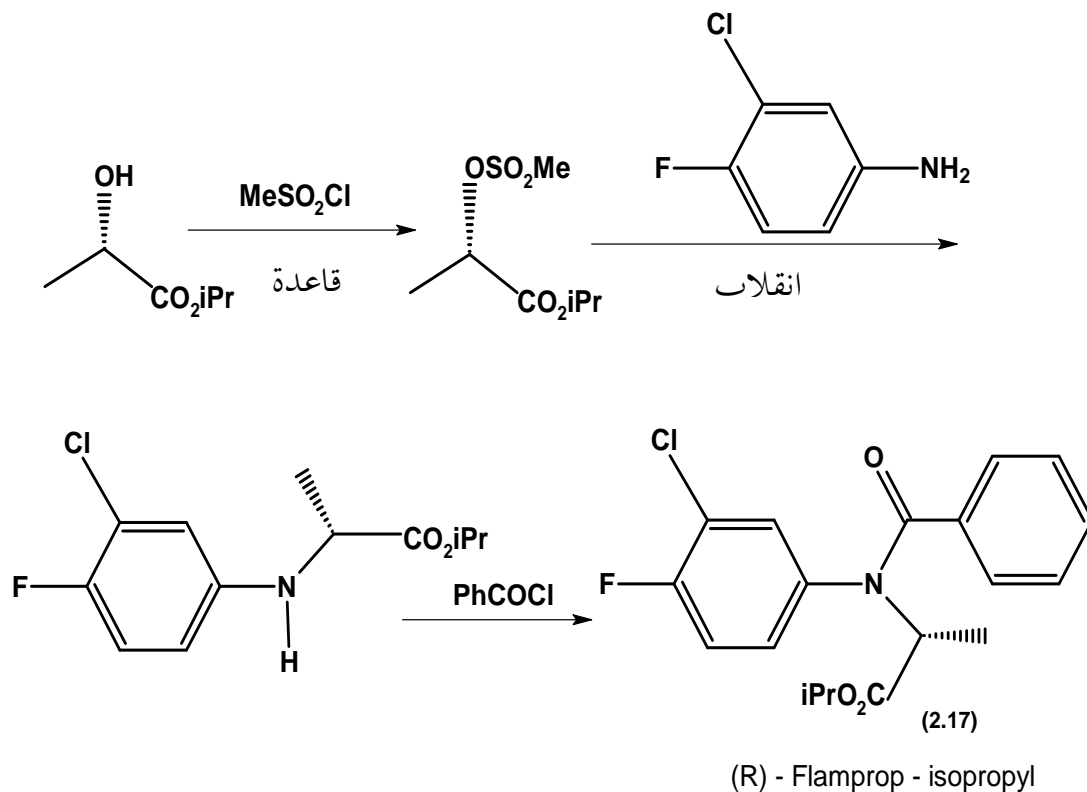
## 1.2.II- التحضير انطلاقاً من مخزون كيرالي طبيعي (chiral pool)

هناك العديد من المركبات الكيرالية ذات أصل طبيعي ومن أمثلتها (الأحماض الأمينية (2.1)-(2.3)) كحولات أمينية (2.4)-(2.6))، أحماض هيدروكسيلية (2.7)-(2.9))، تيرينات (2.10)-(2.12))، الكربوهيدرات (2.13))، قلويدات (2.14)-(2.16)). الجدول (1.II) والتي من بين استخداماتها صناعة مركبات نقية ضوئياً بواسطة تحضير عضوي وذلك بتفاعلها وربطها مع جزيئات أخرى للحصول على مركبات بها مراكز كيرالية [72].

الجدول 1.II : مركبات الكيرالية ذات أصل طبيعي

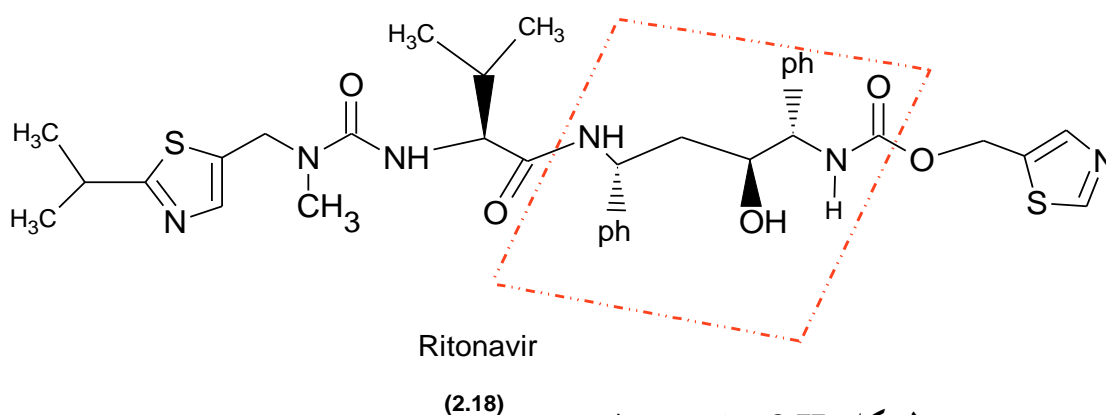
أمثلة	نوع المركبات
<p>(S) -valine (2.1) (S) -proline (2.2) (R) -pyroglutamic (2.3)</p>	أحماض أمينية Amino acids
<p>(S) -valinol (2.4) (S) -prolinol (2.5) (1R,2S) - éphédrine (2.6)</p>	كحولات أمينية Amino alcohols
<p>(S) - lactic (2.7) (S) -malic (2.8) (R,R) -tartaric (2.9)</p>	أحماض هيدروكسيلية Hydroxyacids
<p>(2.10) Camphre (2.11) Limoné (2.12) α-pinéne</p>	تيرينات Térpènes
<p>(2.13) (+) -mannitol</p>	كربوهيدرات Carbohydrates
<p>(2.14) Morphine (2.15) Quinine (2.16) Strychnine</p>	القلويدات Alkaloids

مثلاً تحضير ( R)-flamprop-isopropyl ( 2.17 ) الذي يستخدم كمبيد للأعشاب انطلاقاً من مشتق اناتيومر أكثر الأحماض الهيدروكسيلية شهرة وهو حمض اللاكتيك ( S)-Lactic Acid ( [72] . الشكل (2.II) )



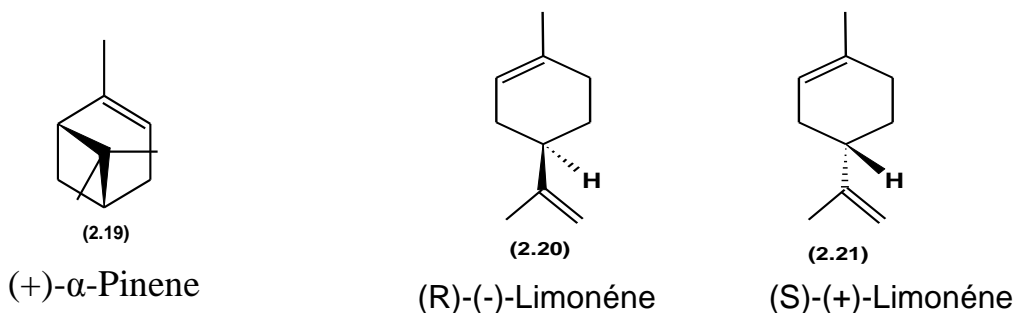
الشكل 2.II : تحضير R -flamprop- iPr انطلاقاً من (S)-lactic acid

كما يمكن تحضير انطلاقاً من مركبات نقية ضوئياً ذات أصل طبيعي مضادات الجراثيم ومثبيطات الانزيم البروتيني على سبيل المثال العقار ريتونافير (2.18) (Ritonavir) الشكل (3.II) هو دواء مضاد لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) ينتمي إلى عائلة مثبطات البروتياز في الإيدز (الادوية المثبطة لانزيم بروتاز) الذي يتم تحضيره انطلاقاً من الأحماض الأمينية النقية ضوئياً [74,73].



الشكل 3.II: عقار ريتونافير

كما يمكن الحصول على مركبات نقية ضوئيا انطلاقا من مخزون كيرالي بواسطة عزلها مباشرة وعلى سبيل المثال انانتيومر المركب ((+)- $\alpha$ -Pinene (2.18) الذي يعتبر من التيربينات الأحادية (monoterpene) الذي تم عزله من مجموعة من أشجار الصنوبر و انتيومر المركب الليمونين (R)-(-)-Limonène (2.19) الذي يتم عزله من قشور البرتقال والمركب (S)-(+)-Limonène (2.20) الذي تم عزله من قشور الليمون [75] الشكل (4.II).



الشكل 4.II : أمثلة لبعض المركبات نقية ضوئيا معزولة مباشرة من مخزون كيرالي

## 2.2.II. التحضير انطلاقا من مركبات بروكيرال ( prochiral substrats )

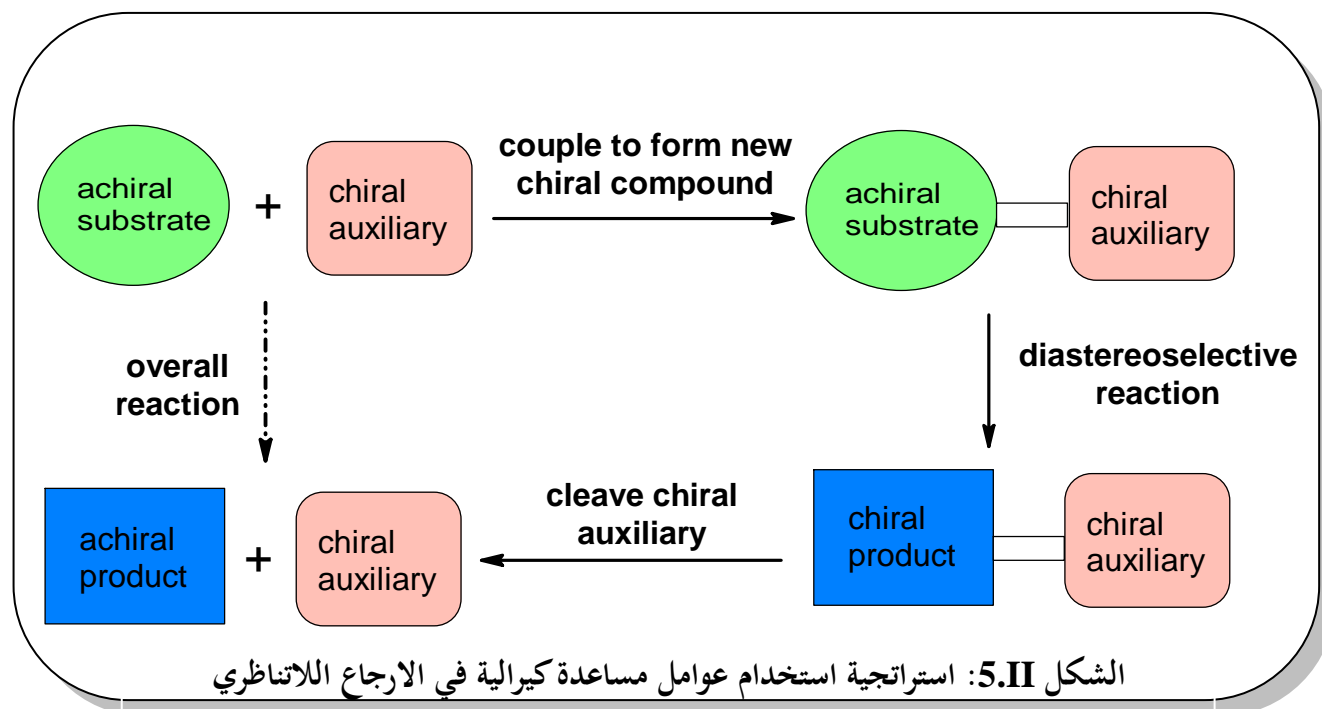
المركبات البروكيرالية هي مركبات غير كيرالية والتي تعطي في خطوة واحدة أثناء التحضير العضوي مركبات بها مركز أو مراكز كيرالية جديدة. ويمكن أن يتخلل ذلك خطوات ثانوية (الاماهة مثلا) ويسمى هذا التحضير بالتحضير اللاتناظري (asymmetric synthesis) والذي ساهم في وقت مبكر بشكل كبير في المجال الصناعي والأكاديمي وقد منحت جائزة نوبل في هذا الميدان لكل من الباحثين

(W. S. Knowles, R. Noyori, and K. B. Sharpless) ويكون مزيج الأيزوميرات الضوئية الناتج

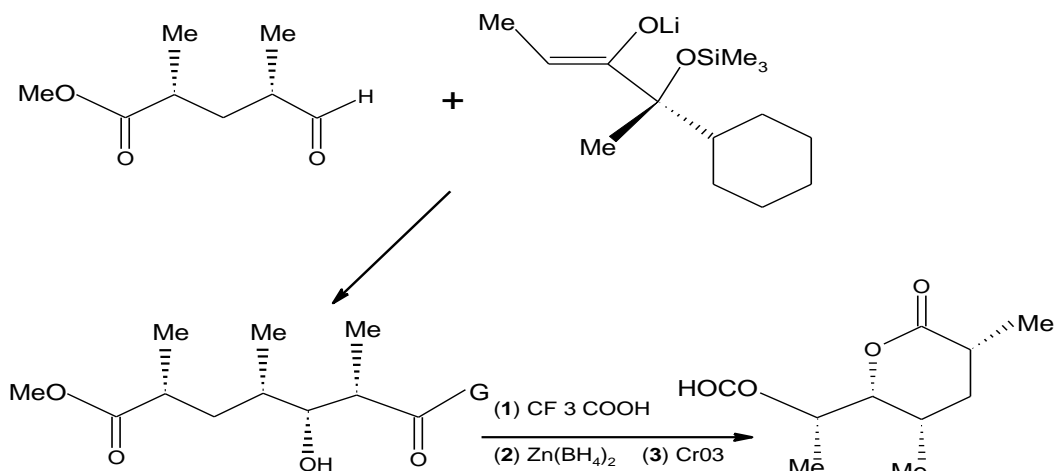
( أنانتيوميرات أو داياستيروميرات) بكميات ونسب غير متساوية وكمثال على ذلك الإضافة الغير متناظرة على الرابطة المزدوجة (C=C, C=O) وهناك عدة إستراتيجيات مستخدمة في التحضير اللاتناظري حيث يمكن تحقيقه عن طريق استخدام عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxiliaries) أو كواشف كيرالية (chiral reagents) أو محفزات لاتناظرية حيوية (asymmetric Biocatalyst) أو محفزات لا تناظرية كيميائية (asymmetric chemocatalyst)

## 1.2.2.II- استخدام عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxiliaries) [ 77,76]

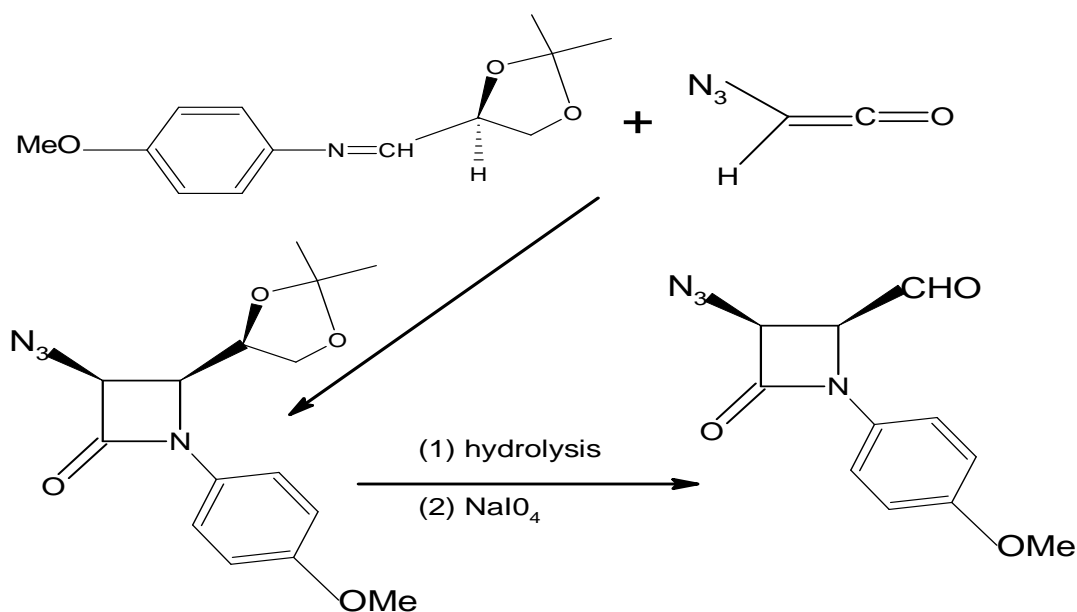
الإستراتيجية الأولى في التحضير اللاتناظري هي استخدام مركبات كيرالية مساعدة حيث عند إضافة هذا الأخير إلى مركب بروكيرال فإنه يؤثر على نتيجة التفاعل ويعطي مركباً ذا مركز كيرالي جديد بشكل مفضل ثم يفصل المركب الكيرالي المساعد بسهولة دون أن يؤثر على النقاوة الضوئية للمركب الناتج كما يستحسن بشكل عام إعادة استخدام العامل المساعد الكيرالي مرة أخرى بشرط أن لا تكون هناك خسارة في النقاوة الضوئية له بعد استرجاعه وفي حالة إذا كان غير مكلف فإنه ليس من الضروري إعادة تدويره وفي بعض الأحيان يتم تلف العامل المساعد الكيرالي والتضحية به أثناء الحصول على المنتج النهائي ويجب أن تكون هذه العوامل متوفرة وغالباً ما تكون ذات مصادر طبيعية أو يتم تحضيرها من المنتجات الطبيعية الكلاسيكية بمرود مرتفع ويمكن تمثيل هذه الإستراتيجية وفق الرسم التخطيطي التالي الشكل (5.II)



ويمكن في بعض الأحيان ان يرافق استخدام العوامل المساعدة الكيرالية شق وكسر الهيكل الكربوني للمركب كما في الشكل (6.II) والشكل (7.II). وهذا لا يدخل ضمن إستراتيجية استخدام العوامل المساعدة الكيرالية وغير مرغوب فيه .



الشكل 6.II : تغيير الهيكل الكربوني لمركب الفاتي المصاحب لاستخدام عامل مساعد كيرالي



الشكل 7.II : تغيير الهيكل الكربوني لمركب آروماتي المصاحب لاستخدام عامل مساعد كيرالي

ويمكن أن يصنف العامل المساعد الكيرالي ( chiral auxilliaries ) إلى عدة أصناف وفق المجموعة الوظيفية التي

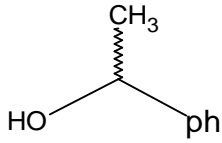
يرتبط بها مع المركب المتفاعل فيمكن أن تكون كحولية (alcohols) حيث إن معظم الكحولات التي يتم

استخدامها كعوامل كيرالية مساعدة هي الكحولات الثانوية أو الكحولات الحلقية النقية ضوئياً أو مشتقاتها

(2.22)-(2.34) الشكل (8.II) أو كحولات وفينولات (phenols) ثنائية أو متعددة (2.35)-(2.38)

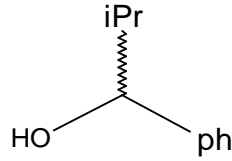
الشكل (9.II) بشكل عام والتي أثبتت كفاءتها كعوامل مساعدة كيرالية في التحضير الاتناظري للعديد المركبات

المستخدمة في المجالات المختلفة الطبية و الفلاحية وغيرها [80-96].



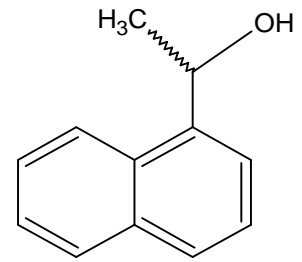
(*R*) or (*S*) -1-phenylethanol

(2.22)



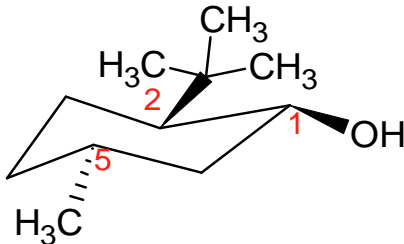
(*R*) or (*S*) -1-phenyl-2- methylpropanol

(2.23)



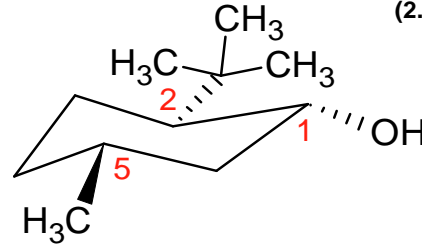
(*R*) or (*S*)-1-naphthylethanol

(2.24)



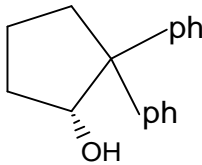
(1*S*,2*R*,5*S*)-2-*tert*-butyl-5-methylcyclohexanol

(2.25)



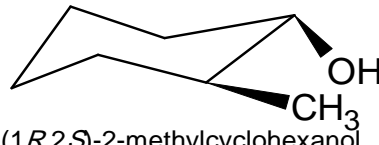
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-*tert*-butyl-5-methylcyclohexanol

(2.26)



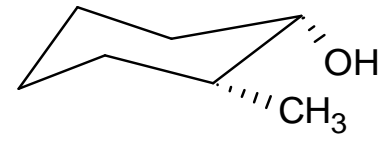
(*R*)-2,2-diphenylcyclopentanol

(2.27)



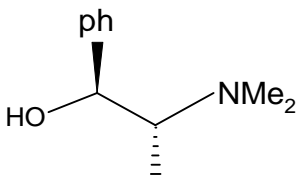
(1*R*,2*S*)-2-methylcyclohexanol

(2.28)



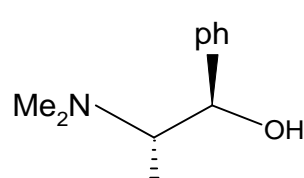
(1*S*,2*R*)-2-methylcyclohexanol

(2.29)



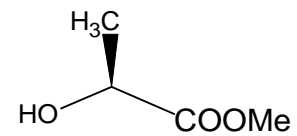
(1*S*, 2*R*)-*N*-methylephedrine

(2.30)



(1*R*, 2*S*)-*N*-methylephedrine

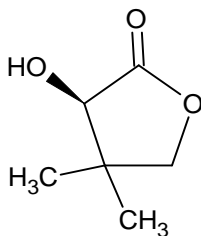
(2.31)



methyl (2*S*)-2-hydroxypropanoate

(methyl (*S*)-lactates)

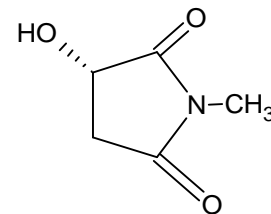
(2.32)



(3*R*)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2-pyrrolidone

((*R*)-(-)-Pantolactone)

(2.33)

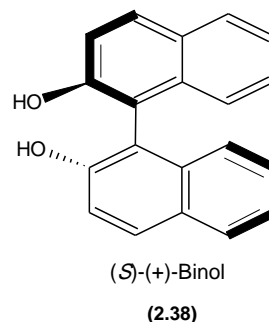
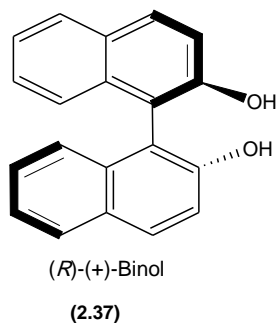
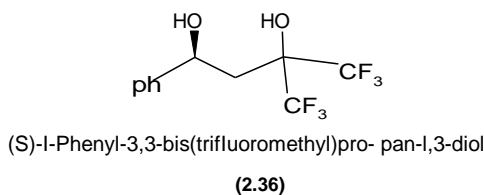
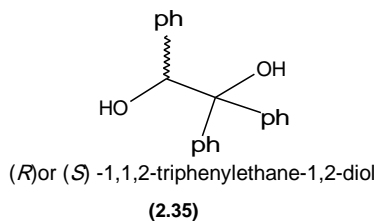


(3*S*)-3-Hydroxy-1-methyl-2,5-pyrrolidinedione

((*S*)-*N*-Methylhydroxysuccinimide)

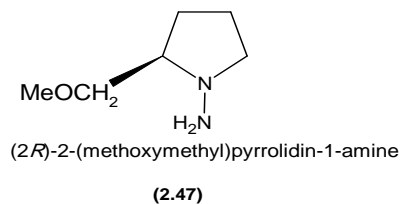
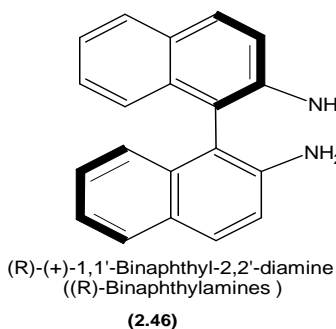
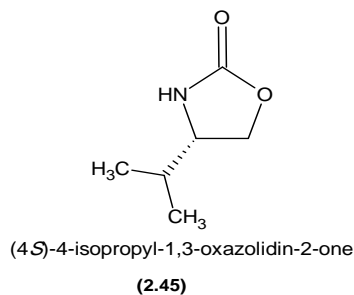
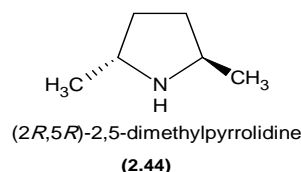
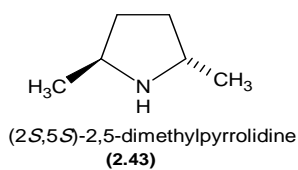
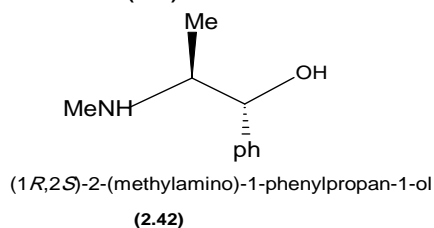
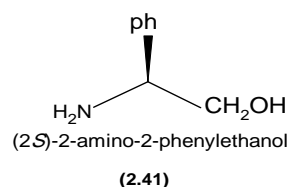
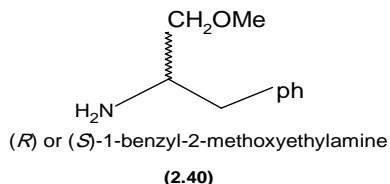
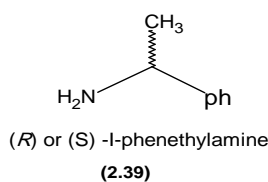
(2.34)

الشكل 8. II: عوامل كيرالية المساعدة ( chiral auxilliaries ) ذات وظيفية كحولية ( alcohols )



### الشكل 9. II: عوامل كيرالية المساعدة ( chiral auxiliaries ) ذات وظيفية كحولية وفينولية ثنائية

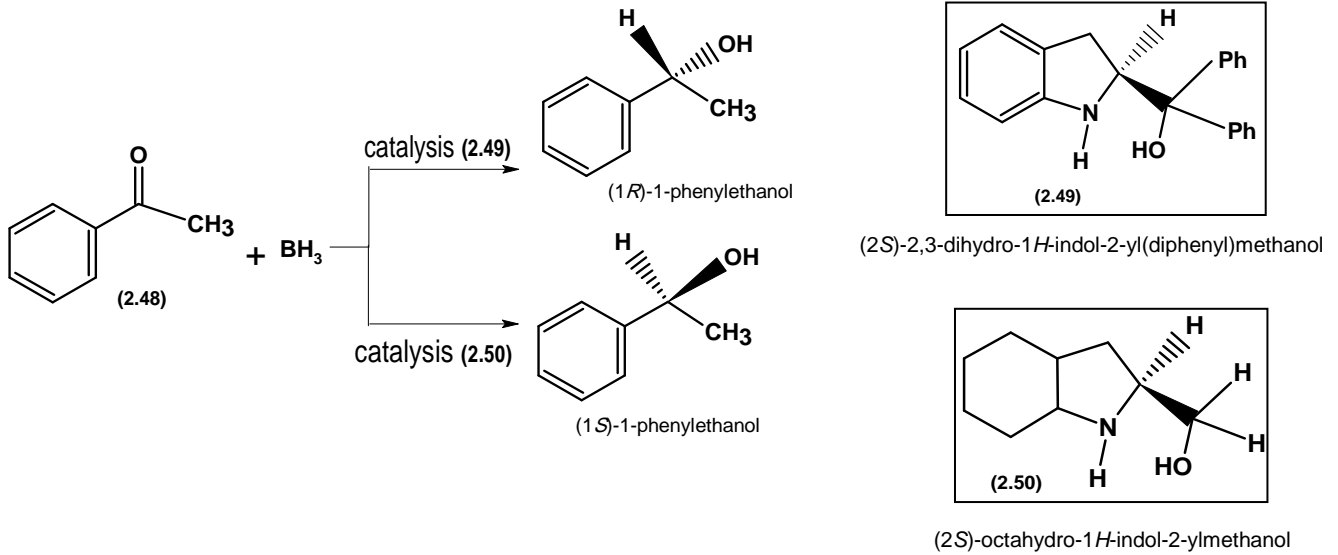
كما استخدمت مشتقات الكربوهيدرات على نطاق واسع كعوامل مساعدة كيرالية [98,97] في التحضير اللاتناظري العضوي والأمينات الأحادية ((2.39)-(2.41)) [101-99]. والثانوية ((2.42)-(2.44)) والثنائية (2.46) ومشتقات الأوكزالدين (2.45) [103,102] والهيدرازينات ومشتقاتها (2.47) [105,104]. الشكل (10. II).



### الشكل 10. II: عوامل كيرالية المساعدة ( chiral auxiliaries ) ذات وظيفية أمينية ومشتقاتها



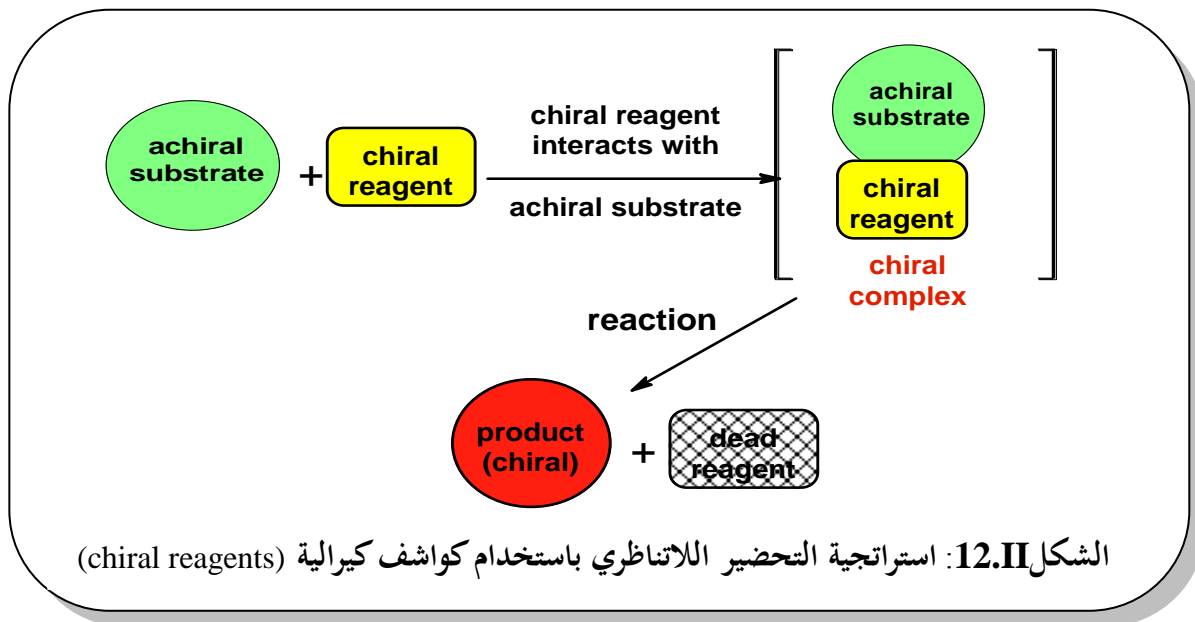
ومن بين الأمثلة على ذلك استخدام كحولات أمينية ((2.49),(2.50)) كعوامل مساعدة كيرالية في الإرجاع اللاتناظري للأستيوفينون (2.48) [106]. وتحضير أنانتيوميرات نفية بنسبة جيدة الشكل (11.II).



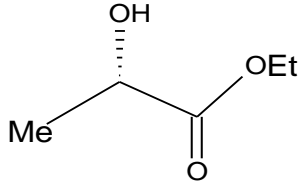
الشكل 11.II: الإرجاع اللاتناظري للأستيوفينون باستخدام كحولات أمينية كعوامل مساعدة

### II.2.2.2- التحضير باستخدام كواشف كيرالية (chiral reagents)

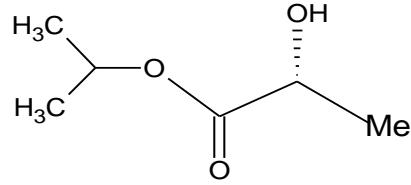
ويستخدم كدالك على نطاق واسع الكواشف الكيرالية (chiral reagents) في التحضير اللاتناظري للعديد من المركبات العضوية حيث تشكل هذه الكواشف مركب بيني عبارة عن معقد مع المركب المتفاعل مع العلم انها يجب أن تضاف للمتفاعل بنسب ستيكيومترية ولاسترجع في نهاية التفاعل ولا يعاد استخدامها وتكون استراتيجية هذه الطريقة كما هو موضح في الشكل (12.II).



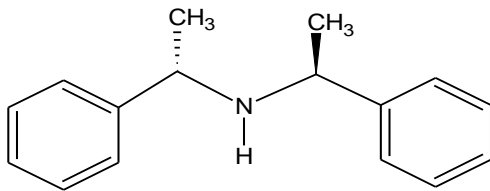
وهذه الكواشف يمكن ان تكون مركبات كيرالية مانحة للبرتون او ذات طبيعة قاعدية ((2.51) - (2.59)).  
[110-107]. الشكل (13.II).



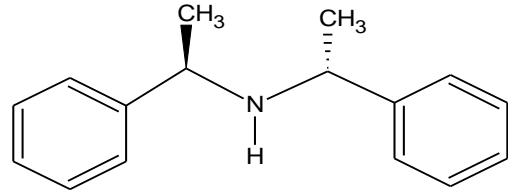
ethyl (2*S*)-2-hydroxypropanoate  
(ethyl (*S*)-lactate )  
(2.51)



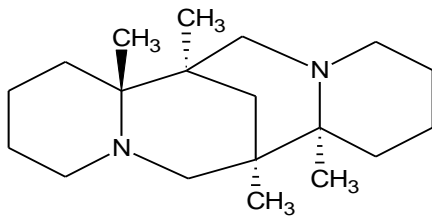
isopropyl (2*R*)-hydroxy(methoxy)acetate  
(i-propyl (*R*)-lactate )  
(2.52)



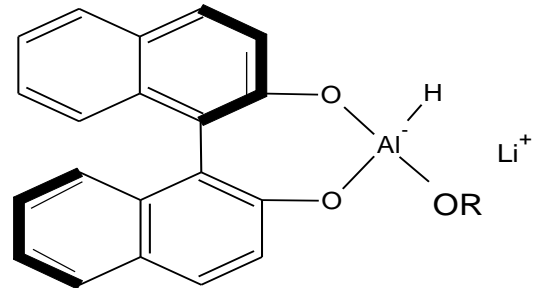
*N,N*-bis[(1*S*)-1-phenylethyl]amine  
(2.53)



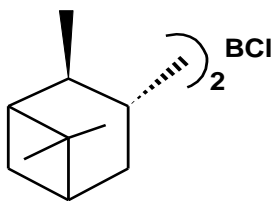
*N,N*-bis[(1*R*)-1-phenylethyl]amine  
(2.54)



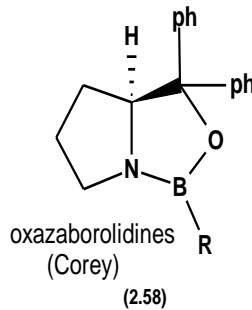
sparteine  
(2.55)



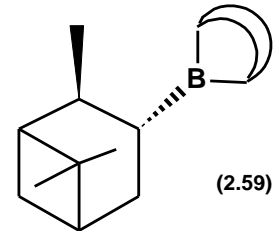
(*R*)-Binal  
(2.56)



diisopinocampyl chloroborane  
IpC<sub>2</sub>BCl ( DIP-Chloride)  
(2.57)



oxazaborolidines  
(Corey)  
(2.58)

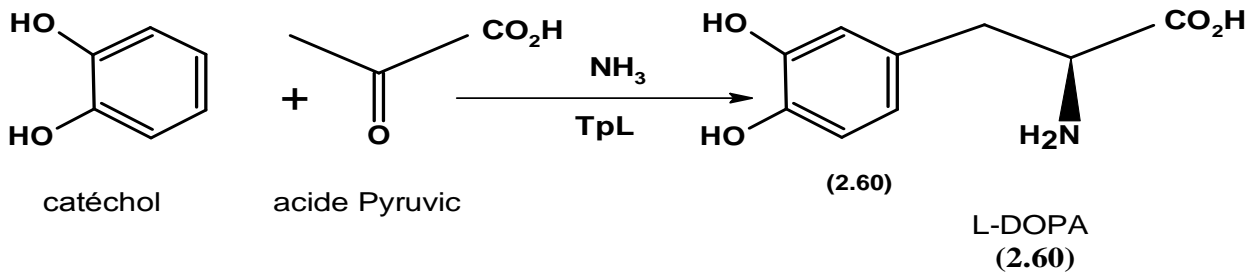


*B*-isopinocampyle-  
9-borabicyclo- (3,3,1)nonane  
(Alpine-borane)  
(Midland)  
(2.59)

الشكل 13.II: كواشف الكيرالية (chiral reagents) مستخدمة في التحضير اللاتناظري

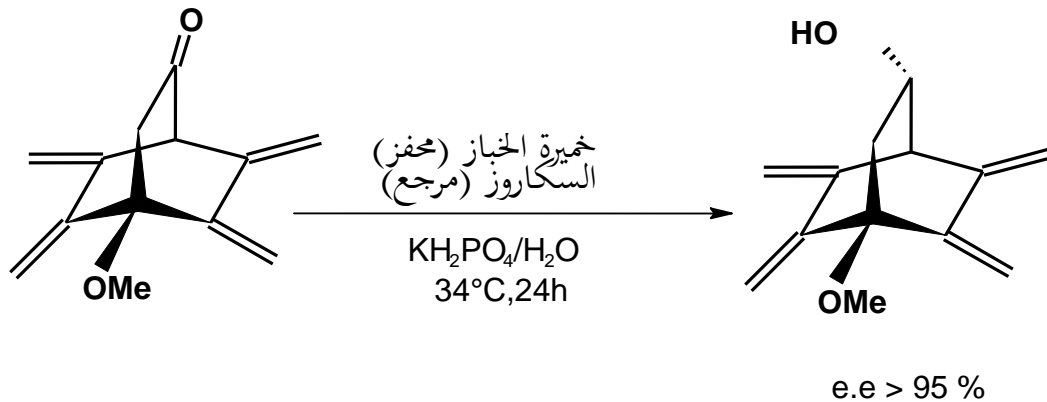
### 3.2.2.II- التحضير باستخدام محفزات لاتناظرية حيوية (asymmetric Biocatalyst)

من المعروف أن العمليات الحيوية تنظم عادة بالإنزيمات، كهضم 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 بميزات 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 [111], المستخدمة بشكل واسع في تحضير الأحماض الأمينية (L-Aminoacides) المهمة في مجال الصناعة الصيدلانية. فمثلاً المركب (L-DOPA) ((S)-3,4dihydroxyphenylalanine) (2.60) المستخدم في علاج مرض Parkinson ( الشلل الاهتزازي وتعظم العضلات) كما يعتبر مادة أولية في تصنيع مادة الدوبامين (dopamine) المعروفة طبياً كمادة ناقلة عصبية تم تحضيره بمساعدة الإنزيم المسمى (Tyrosine phenol-lyase) (TpL) ( الشكل 14.II ) [112، 113].



الشكل 14.II : تحضير L-DOPA باستخدام إنزيم TpL

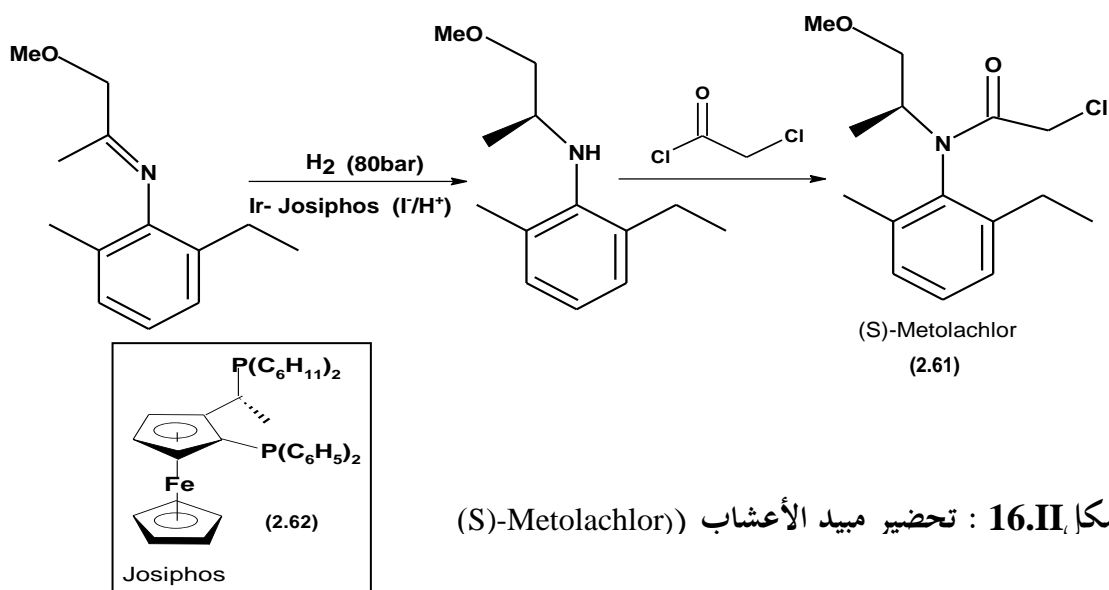
كما استخدمت خميرة الخباز كمحفز في إرجاع لاتناظري للكيتونات [114] الشكل (15.II).



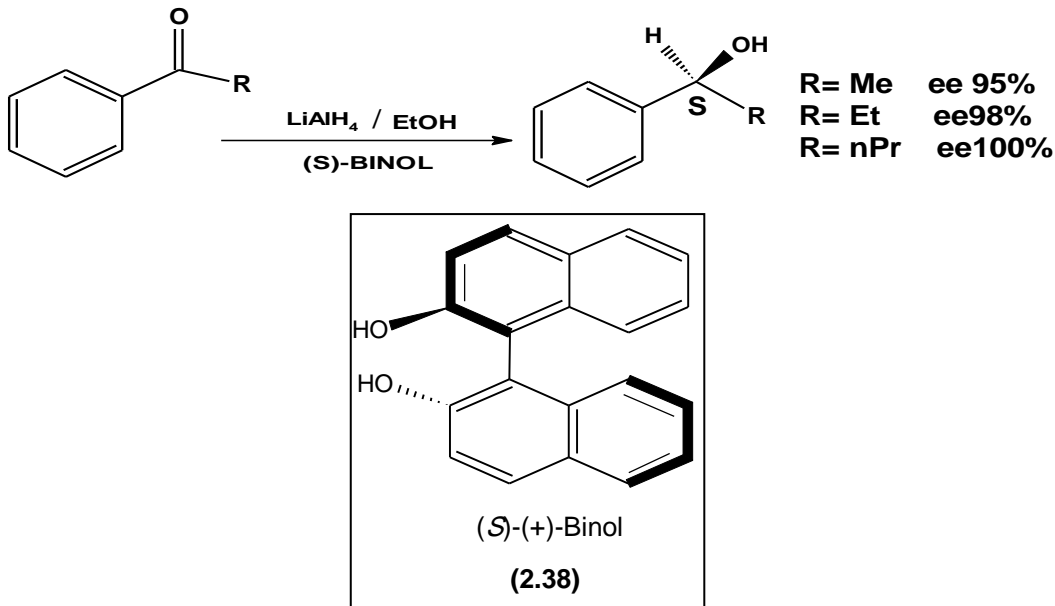
الشكل 15.II: مثال لاستخدام خميرة الخباز في الإرجاع اللاتناظري

## 4.2.2.II- التحضير باستخدام محفزات لاتناظرية كيميائية (asymmetric chemocatalyst)

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. ولو حظ ان بعض المركبات الكيرالية تتصرف كمحفيزات في تفاعلات التحضير اللاتناظري ومن بين أهم التطبيقات في التحضير اللاتناظري الانتقائي والأوسع انتشارا باستخدام ليكاندات كمحفيزات كيميائية هو تحضير المركب ((S)-Metolachlor (2.61) الشكل (16.II) المعروف كمبيد أعشاب فعال من بين ايزوميراته الأخرى وخاصة في المحاصيل الصيفية ( ذرة ونبات الصويا)[115]. حيث يتم ذلك بالإرجاع اللاتناظري للإمين باستعمال معقد اليريديوم مع ليكاند (ferroceny diphosphine) (2.62) المعروف باسم (Josiphos) المتبوع بالتفاعل مع المركب (ClCH<sub>2</sub>COCl) وهذا التفاعل يتم بكفاءة عالية جدا باستعمال غاز الهيدروجين (80بار) وعند 50 درجة حرارة مئوية ويكون الناتج له ee = %79 وقد حقق مبيعات عالية في السوق [116].

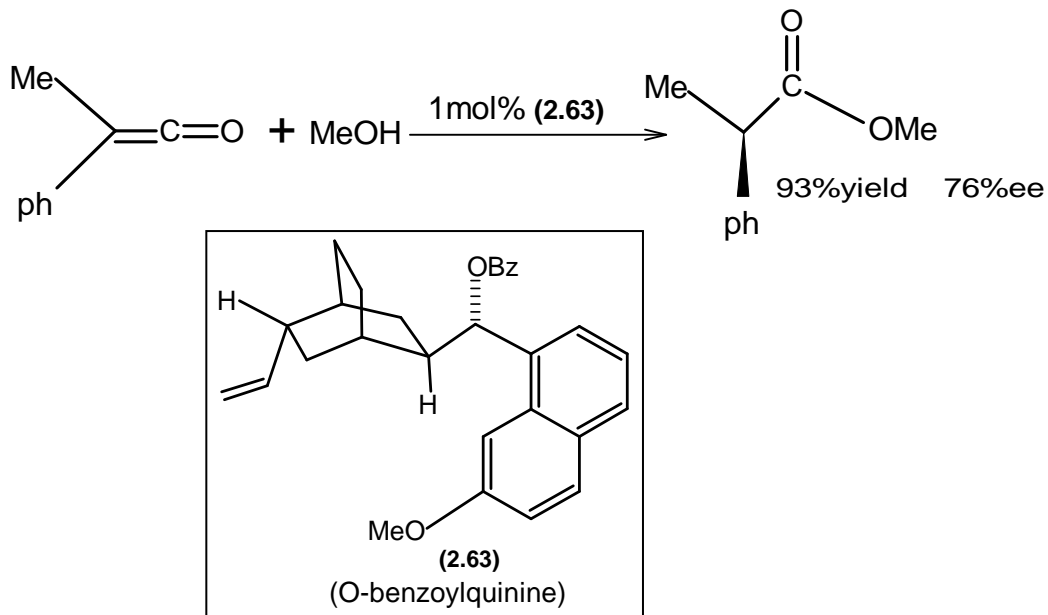


كما استخدم كذلك العالم الياباني Noyori عام 1979 م الليكاند (S)-BINOL (2.38) في الأرجاع اللاتناظري للكيتونات وتحصل على أنانتيومرات نقية بنسب عالية الشكل (17.II)[117].



الشكل 17.II : الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام (S)-BINOL

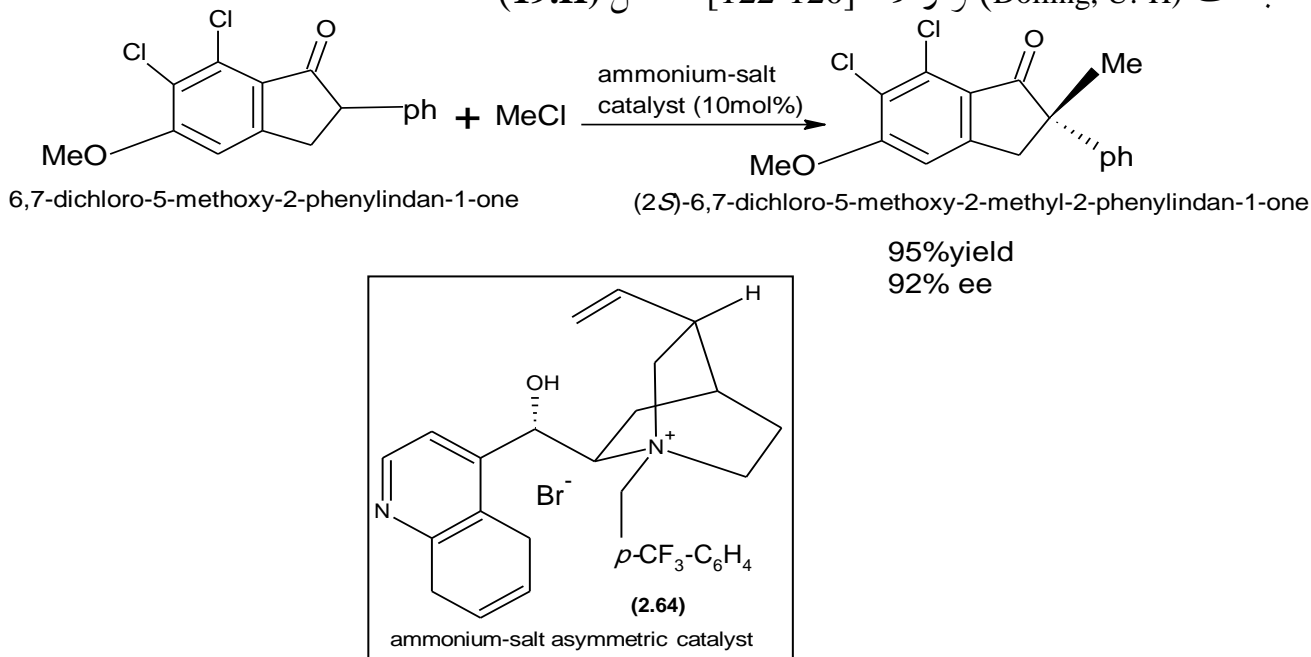
ومن الاستخدامات الأولى في مجال التحضير اللاتناظري استخدام قلويدات نبات الكينا cinchona alkaloids مثل (O-benzoylquinine) (2.63) كمحفزات لاتناظرية من قبل الباحث [119,118] Pracejus, H. الشكل (18.II)



الشكل 18.II: مثال لاستخدام قلويدات نبات الكينا (O-benzoylquinine) كمحفزات

كما استخدمت أملاح الأمونيوم (2.64) كمحفزات كيرالية في تفاعلات الألكلة ( إضافة جذر الميثيل ) من قبل

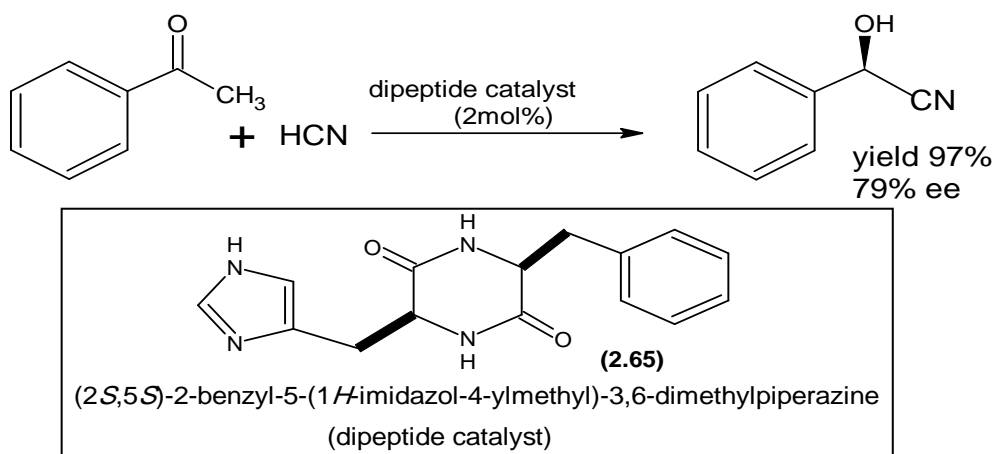
الباحث (Dolling, U.-H) و زملائه [122-120] الشكل (19.II)



الشكل 19.II: مثال لاستخدام أملاح الأمونيوم كمحفزات كيرالية في تفاعلات الألكلة

واستخدمت مركبات ثنائي الببتيد (2.65) كمحفزات كيرالية من قبل الباحث Inoue and coworkers وزملائه في

إضافة سيانيد الهيدروجين إلى الكيتونات [124,123] الشكل (20.II).



الشكل 20.II: استخدام مركبات ثنائي الببتيد كمحفزات كيرالية في إضافة سيانيد الهيدروجين إلى الألدھيدات

وهناك العديد من المركبات الكيرالية التي استخدمت كمحفزات كيرالية في تحضيرات عضوية لا تناظرية متنوعة

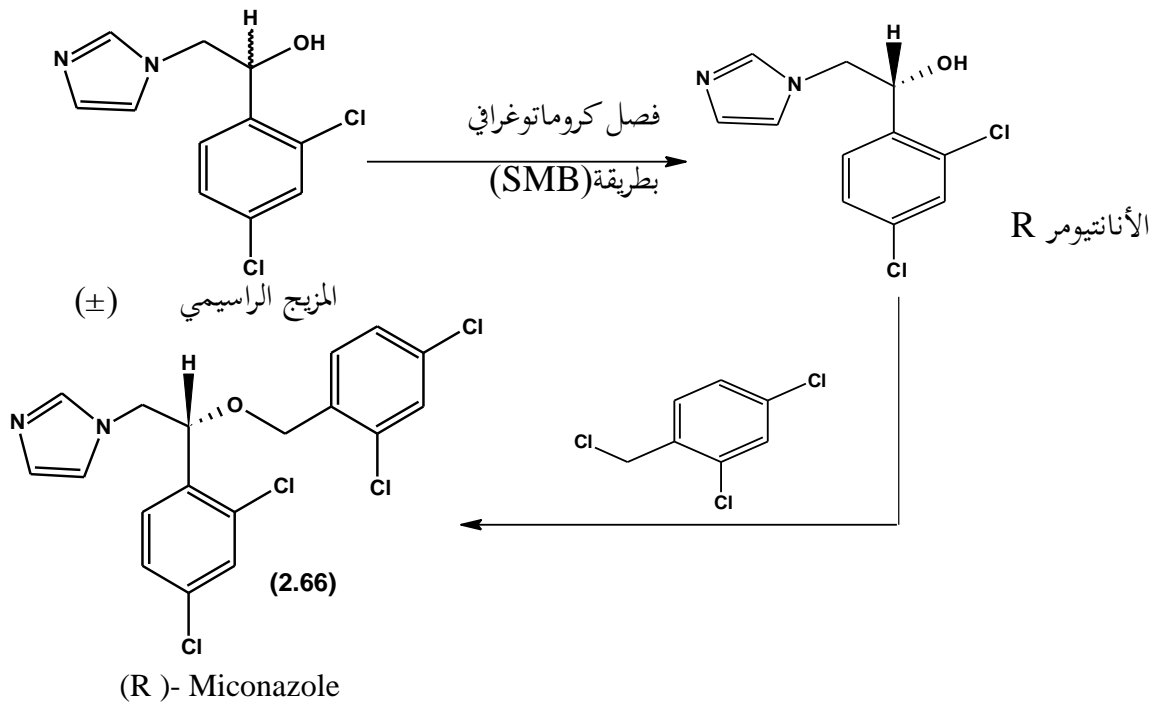
و مهمة في مجالات عدة

### II.3.2- التحضير بفصل المزيج الراسيمي (resolution of racemates)

إن إجراء تفاعل كيميائي على مركبات أو استخلاص مركبات من مصادر طبيعية غير كيرالية فإنه يمكن أن ينتج مركبات كيرالية 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 :

### II.3.2.1- 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 الإختلاف في زمن التملص للأنانتيومرات من الطور الثابت ومن بين أنواع التقنيات ( Simulated moving bed chromatography ) (SMB) وتكون مستمرة وتحتوي على عدة أعمدة (6 إلى 8) والكميات المفصولة بهذه الطريقة أصبحت في الآونة الأخيرة تقدر بالكيلو غرامات [126,125]. كمثال على تحضير مركبات نقية ضوئياً باستخدام هذه الطريقة (SMB) تصنيع العقار (R)-Miconazole (2.66) المستخدم لمعالجة مرض السل بحيث يحضر مركب نقي ضوئياً ثم يفاعل مع 2-4 - ثنائى كلورو بنزىل كلوريد [116]. الشكل (II.21).



الشكل II.21 : تحضير (R)-Miconazole بطريقة الكروماتوغرافيا SMB

وهناك عدة طرق كروماتوغرافية أخرى استخدمت لفصل المزيج الراسيمي نذكر منها

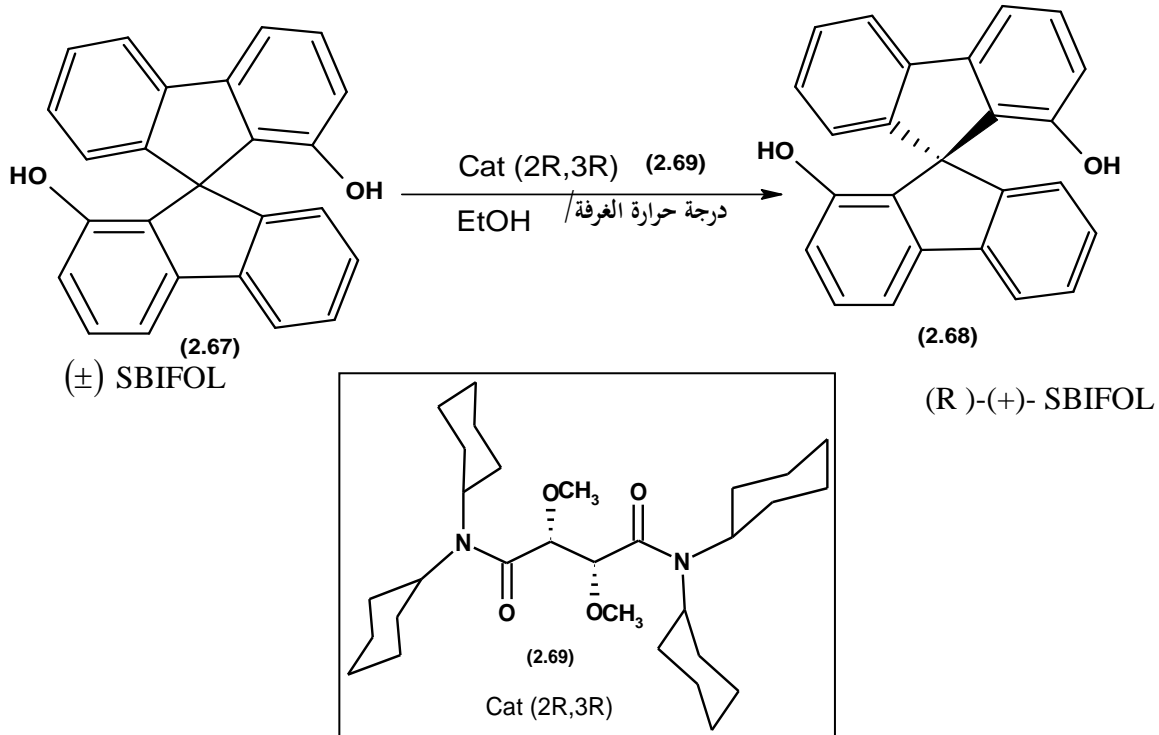
❖ طريقة HPLC (high-preformance liquid chromatography) [127].

❖ طريقة SFC (supercritical Fluid chromatography) [128].

❖ طريقة GC (Gaz chromatography) [129].

### II.2.3.2- الفصل بالإحاطة على شكل معقد (inclusion résolution)

فصل المزيج الراسيمي بهذه الطريقة (inclusion résolution) هو عبارة عن حقل جديد نسبياً [130] والذي يعتمد على التمييز والتعرف على المركب الكيرالي في مرحلة التبلور. بحيث يشكل المركب الكيرالي المضيف بناء ترابطي مع الأناتيومر المفضل بواسطة روابط هيدروجينية. والمركبات المستخدمة على نطاق واسع كمضيفات هي مشتقات حمض الطرطريك [132,131] ومشتقات حمض سكسيناميك [133] ومشتقات حمض اللاكتيك [130]. ومؤخراً تم فصل أنانتيوميرات المركب (2.67) (9,9'-siprobibflurene-1,1- diol) المسمى (SBIFOL) بهذه الطريقة واستخدام المركب (2R,3R-dimethoxy-N,N,N,N-tetracyclohexylsuccinamide) كمركب مضيف (2.69) [134] حيث مزج هذا الأخير مع المركب المتفاعل بنسب مولية (1:1) في الاتانول عند درجة حرارة الغرفة. الشكل (22.II) وبعد تحرير المركب تم الحصول على الأناتيومر SBIFOL (R)-(+)- (2.68) بمردود 50% ونسبة الزيادة في الأناتيومر ee % تقدر بـ 80% وعند تكرار العملية تزداد هذه نسبة الزيادة في الأناتيومر وتبلغ 99%.



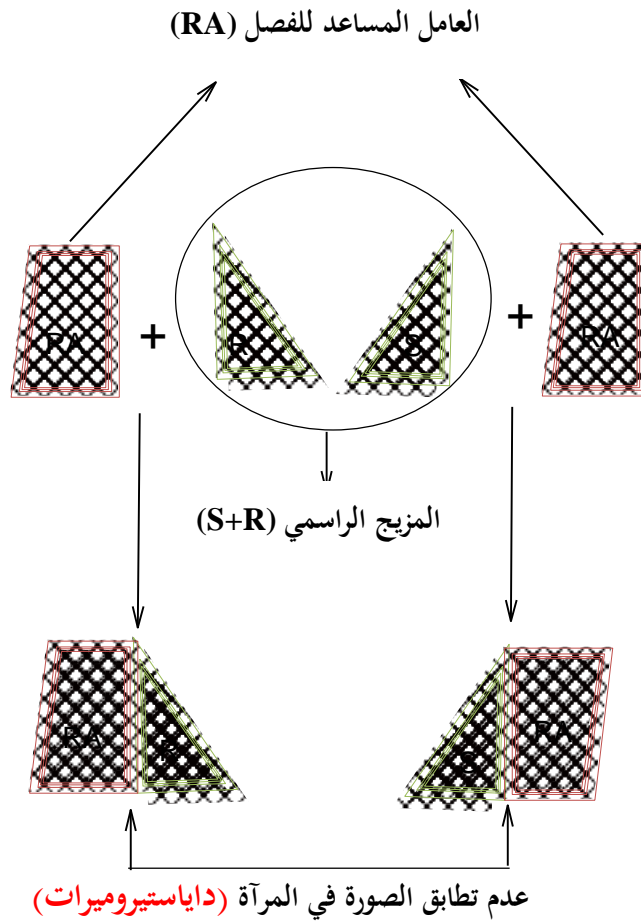
المركب (2R,3R-dimethoxy-N,N,N,N-tetracyclohexylsuccinamide)

الشكل 22.II: فصل أنانتيوميرات المركب SBIFOL (±)



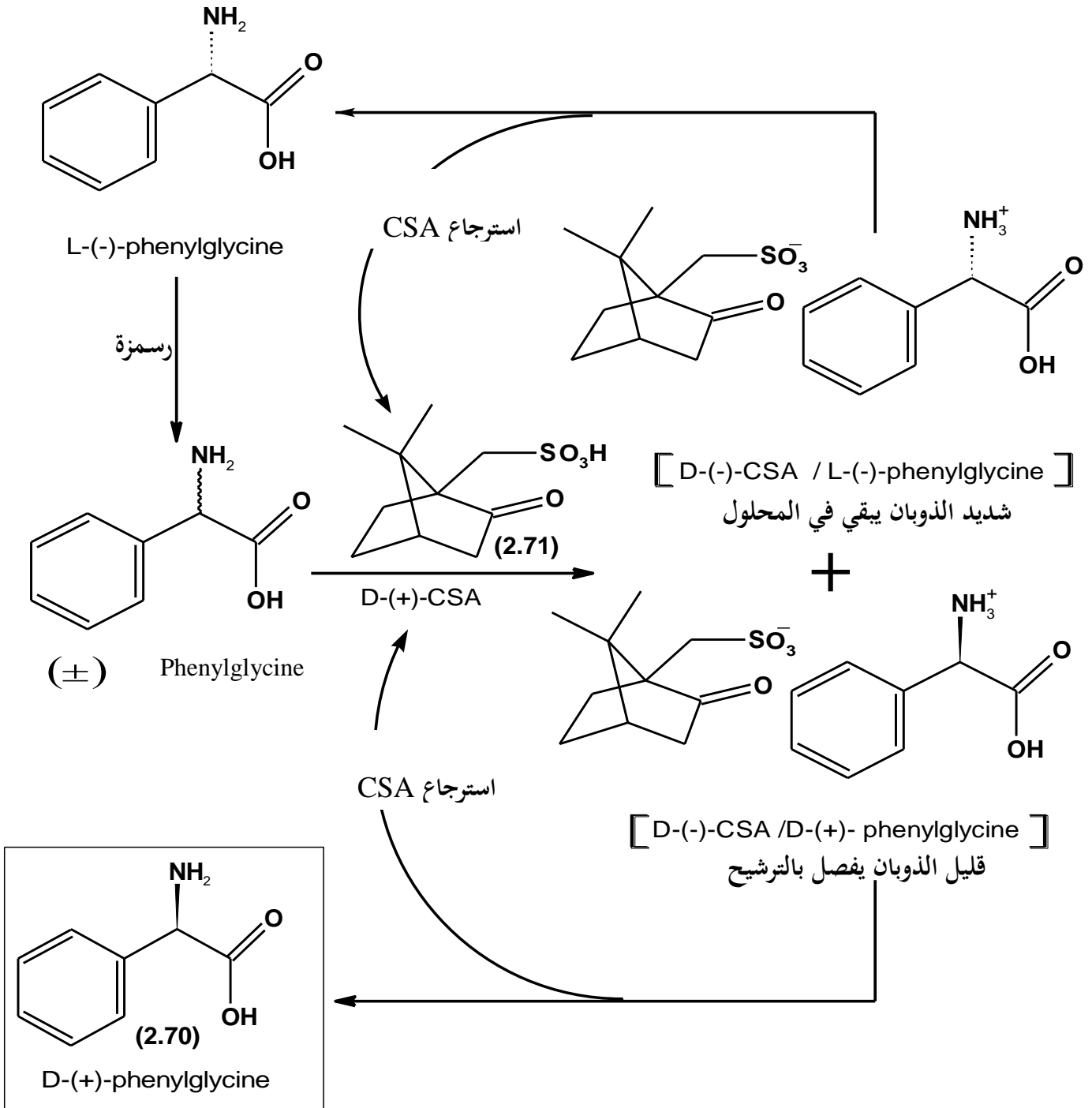
### 3.3.2.II- الفصل بتشكيل أملاح دياستيريوميرية (Resolution by diastereomeric salt formation)

على الرغم من طرق الفصل المختلفة لمكونات المزيج الراسيمي (العنقودي) إلا أن الطريقة الكلاسيكية في الفصل بتشكيل أملاح دياستيريوميرية مازالت تستعمل على نطاق واسع و إلى يومنا هذا في تحضير المركبات النقية ضوئياً [71]. [135-137]. حيث أن إستراتيجية هذه الطريقة تعتمد على تفاعل من نوع حمض - أساس بين مكونات المزيج العنقودي والعامل المساعد للفصل حيث تتشكل أملاح دياستيريوميرية 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 (23.II) [138].



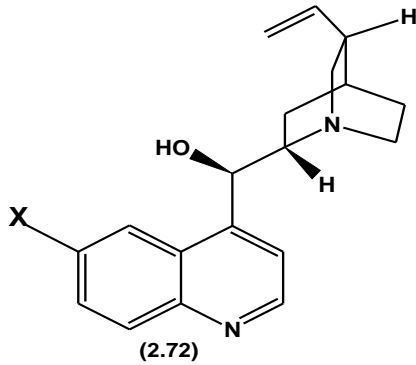
الشكل 23.II : إستراتيجية الفصل بتشكيل أملاح دياستيريوميرية

وكمثال لاستخدام هذه الطريقة فصل الأيزومر (D-phenylglycine) (2.70) المستخدم في الصناعة النصف تحويلية للمضادات الحيوية  $\beta$ -lactam من المزيج العنقودي وذلك باستخدام المركب (CSA) المسمي كيميائياً (D-(+)-camphorsulfonic acid) (2.71) كعامل مساعد في الفصل في الوسط المائي [139]. الشكل (24.II)

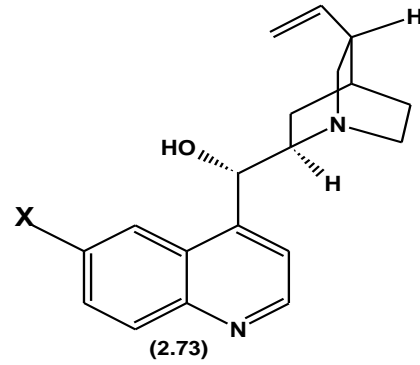


الشكل 24.II : فصل D-phenylglycine بطريقة تشكيل املاح داياستيروميرية

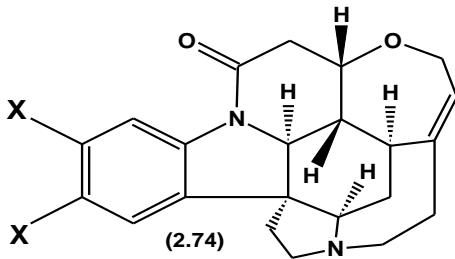
ولفصل المزيج العقنودي للأحماض استعملت القلويدات ((2.72) - (2.78)). ذات طبيعة أساسية و ذات المصادر الطبيعية كما استخدمت كذلك قواعد محضرة صناعيا , وفائدة هذه الأخيرة أنها متوفرة تجاريا وبأشكالها الأنانتيوميرية الشكل (25.II) . وفي حالة المزيج العقنودي القاعدي استخدمت عوامل مساعدة ذات طبيعة حمضية طبيعية المصدر أو صناعية ((2.79) - (2.87)). الشكل (26.II).



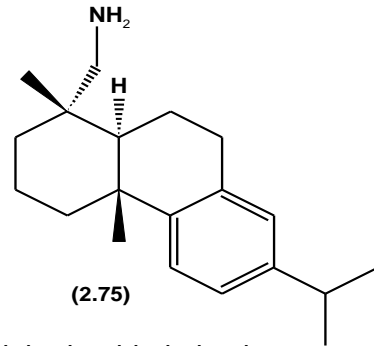
(X=H) : cinchonidine  
(X=OMe) : quinine  
ط.المصدر



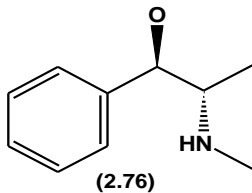
(X=H):cinchonine  
(X=OMe):quinidine  
ط.المصدر



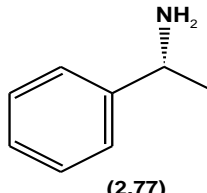
(X)=H:brucine  
(X)= OMe :strychnine  
ط.المصدر



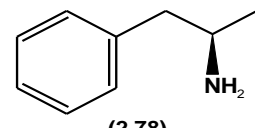
dehydroabiethylamine  
ط.المصدر



ephedrine  
ط.المصدر

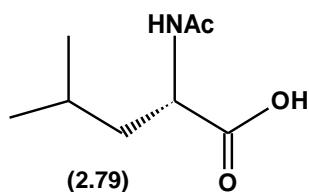


1-phenylethylamine  
صناعية المصدر

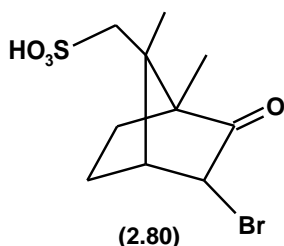


amphetamine  
صناعية المصدر

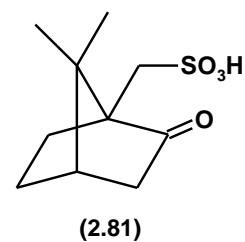
الشكل 25.II : أمثلة لعوامل مساعدة كيرالية في الفصل ذات طبيعة أساسية



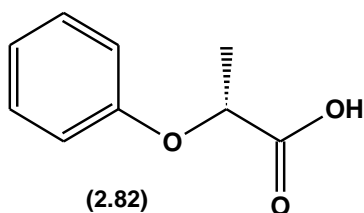
*N*-acetylleucine  
ط.المصدر



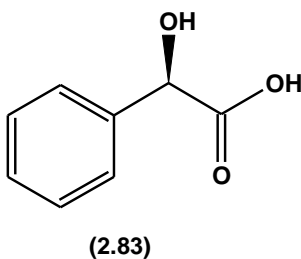
$\alpha$ - bromocamphor-  $\pi$ -sulphonic acid  
ط.المصدر



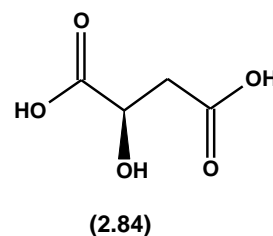
camphorsulfonic acid  
ط.المصدر



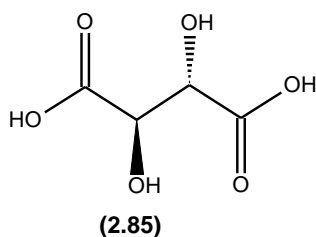
2-phenoxypropionic acid  
ط.المصدر



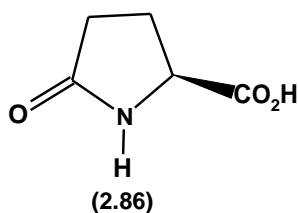
mandelic acid  
ط.المصدر



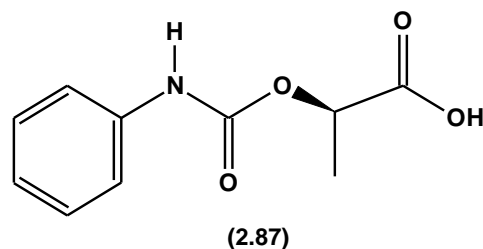
malic acid  
ط.المصدر



tartaric acid  
ط.المصدر



pyroglutamic acid  
ط.المصدر



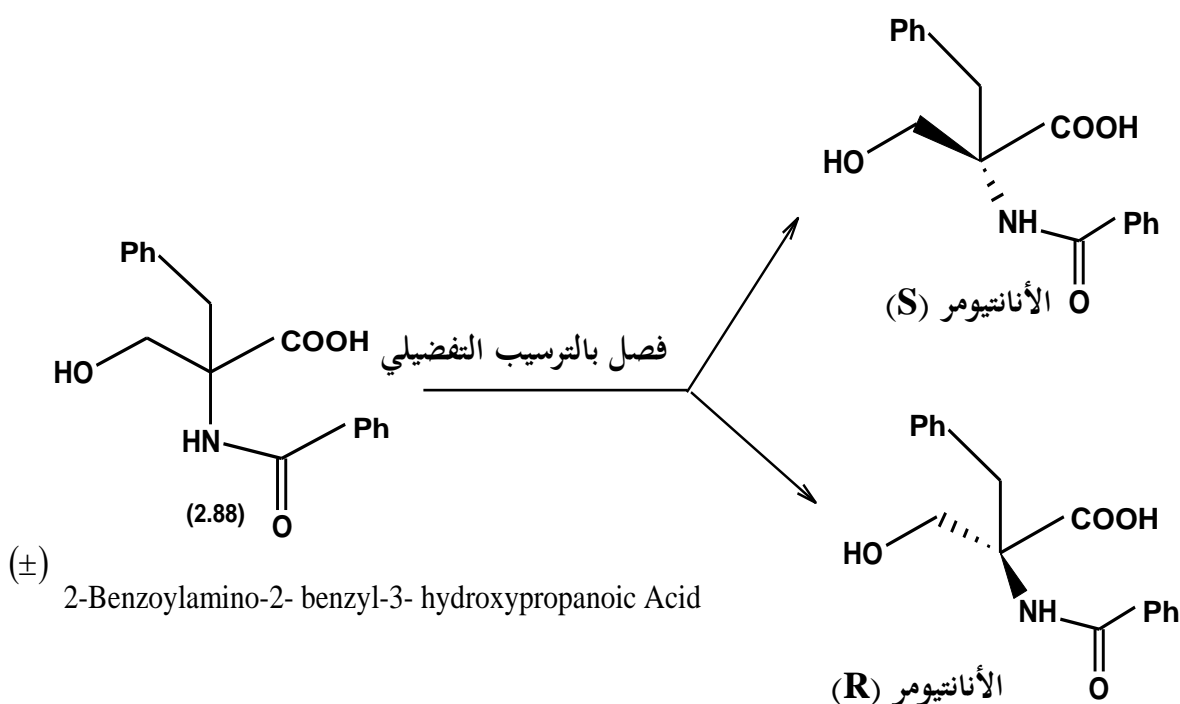
L- phenylcarbamoyllactic acid  
صناعية المصدر

## الشكل 26.II : 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 [141،140]. كما كان هناك ميل و اتجاه نحو استخدام عوامل الفصل على شكل عائلات [142].

### 4.3.2.II- الفصل بالترسيب الانتقائي (التفضيلي) (Resolution by Preferential Crystallization)

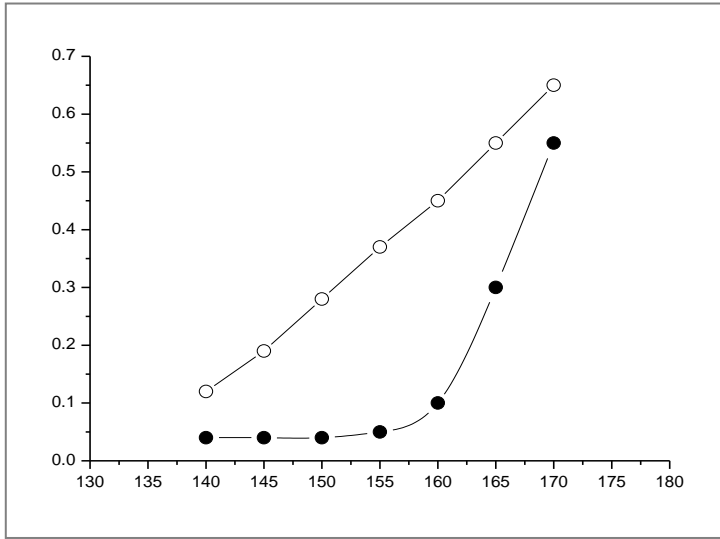
في محلول مشبع لمزيج عنقودي يمكن أن نقوم بترسيب تفضيلي واختياري لأحد الأنانتيوميرات بحيث نضيف للمحلول كمية قليلة (أثار) من هذا الأنانتيومر المراد فصله على شكل بلورات ونذيب المحلول بشكل جيد فتتشكل تكتلات [143]. ونحصل على نظام غير متوازن ثم يبرد المحلول مع الرج لفترة زمنية فيترسب الأنانتيومر. علماً بأن الترسيب يتعلق بدرجة تشبع المحلول ومدة الفصل وكمثال على ذلك فصل المزيج الراسيمي للمركب (2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid) (2.88) الشكل (27.II)[144].



الشكل 27.II : 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 جيداً 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) و المنحني (2) والنتائج التي تم الحصول عليها مدونة في الجدول (2.II). [145].

الكمية المتبلورة بالغرام



درجة فوق التشبع %

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

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

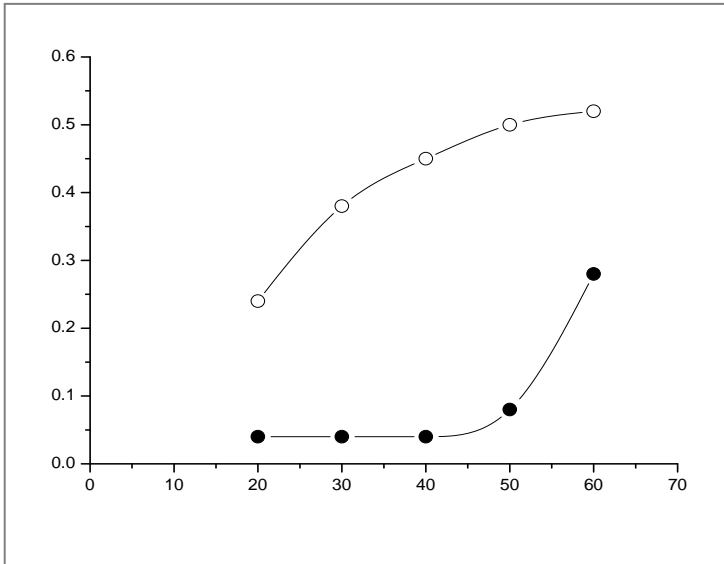
المذيب (20 ملل) إيثانول وزمن الفصل 30 دقيقة

عند 10° م .

○ كمية تبلور الأنانتيومر (S)

● كمية تبلور الأنانتيومر (R)

الكمية المتبلورة بالغرام



زمن الفصل بالدقيقة

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

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)

## جدول 2. II: الفصل بالترسيب التفضيلي للأنانتيومر (S) من المزيج العنقودي للمركب

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

الأنانتيومر (S)			زمن الفصل (دقيقة)	كمية المركب العنقودي (غ)	درجة فوق التشبع (%)
درجة الفصل %	الدوران النوعي <sup>2</sup>	الناتج (غ) <sup>1</sup>			
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

شروط التجربة : كمية الانانتيومر (S) المضافة 0.050 غ وكمية المذيب 20 ملل ايثانول عند 10 °م  
 (1) الناتج هو مجموع الكمية المتبلورة والكمية المضافة . 2)  $[\alpha]_{20}^D$  ( 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 10 °م واطافة 0.050 غ من الأنانتيومر (S) ثم الرج لمدة 40 دقيقة عند 10 °م 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 10 °م ويضاف له 0.050 غ من الأنانتيومر (R) على شكل بلورات ويرج المحلول لمدة 40 دقيقة عند 10 °م 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 (3. II)

جدول 3.II. الفصل المتتالي بطريقة الترسيب التفضيلي للمزيج العنقودي للمركب  
(2-Benzoylamino-2- benzyl-3- hydroxypropanoic Acid)

درجة الفصل	الدوران النوعي <sup>3</sup>	الناتج (غ) <sup>2</sup>	زمن الفصل (د)	كمية (R) و (S) (غ)		كمية المركب العنقودي المضاف (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

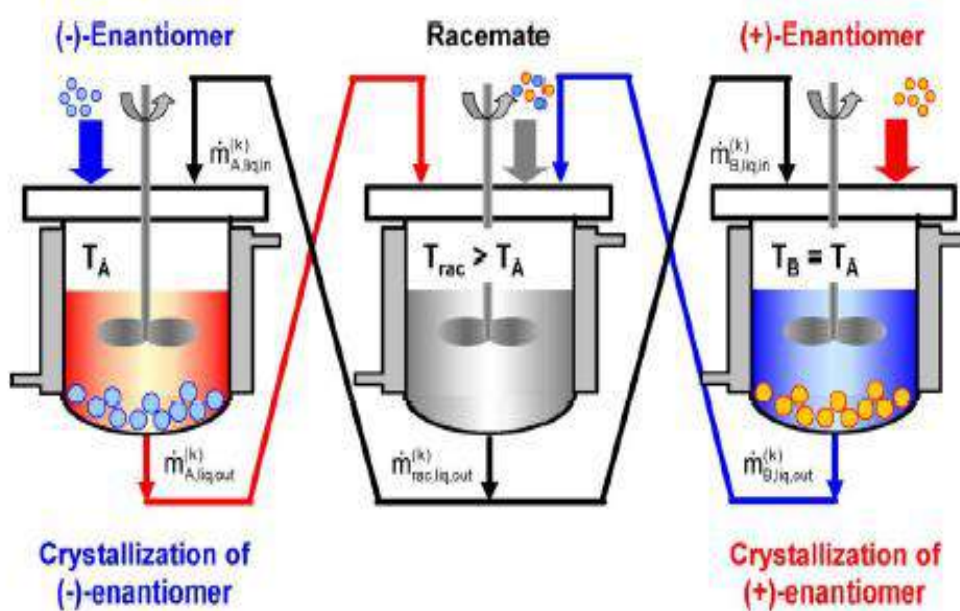
شروط التجربة : كمية الأنانتيومر (S) أو (R) المضافة 0.050 غ والمذيب 20ملل إيثانول ودرجة الحرارة 10م

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

(2) - الناتج هو مجموع الكمية المتبلورة والكمية المضافة من الأنانتيومر

(3) -  $[\alpha]_{20}^D$  (1.00 في الميتانول)

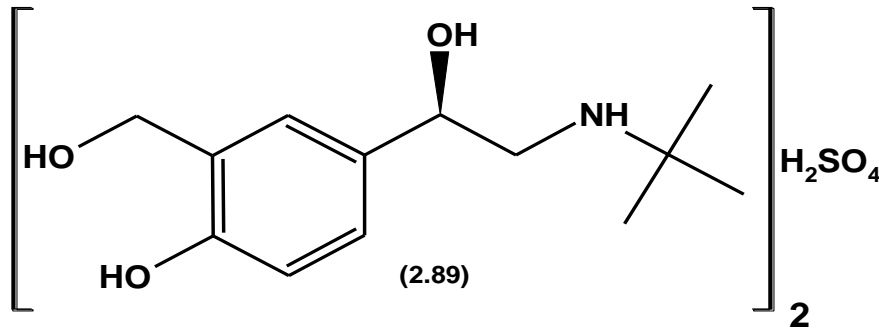
والشكل (28.II) يوضح الطريقة التجريبية لفصل المزيج الراسيمي بطريقة الترسيب التفضيلي المتتالي [145].



الشكل 28.II : الطريقة التجريبية لفصل المزيج الراسيمي بطريقة الترسيب التفضيلي المتتالي



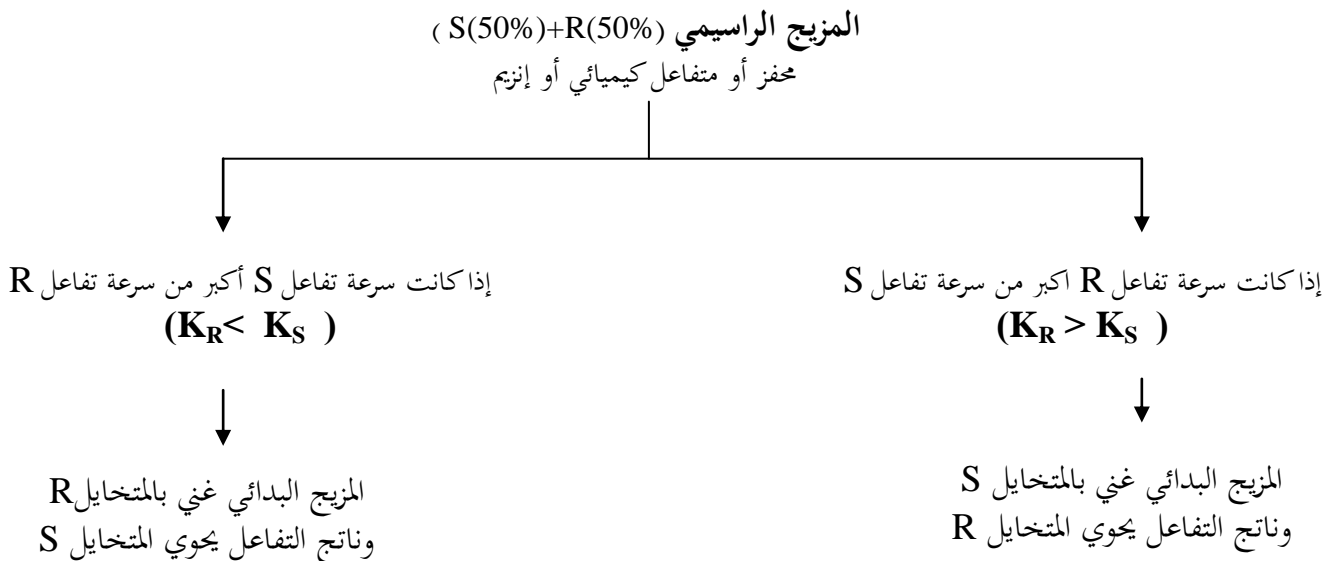
واستخدمت طريقة الفصل بالترسيب التفضيلي مؤخراً في فصل المركب المسمي (RAS) اختصاراً لـ ( (R)-Albuterol sulfate ) (2.89) المستخدم في معالجة مرض الربو من مزيجها الراسيمي [146] الشكل (29.II).



الشكل 29.II: المركب (R)-Albuterol sulfate (RAS)

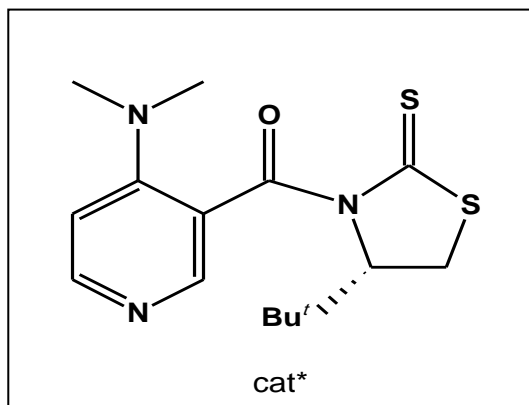
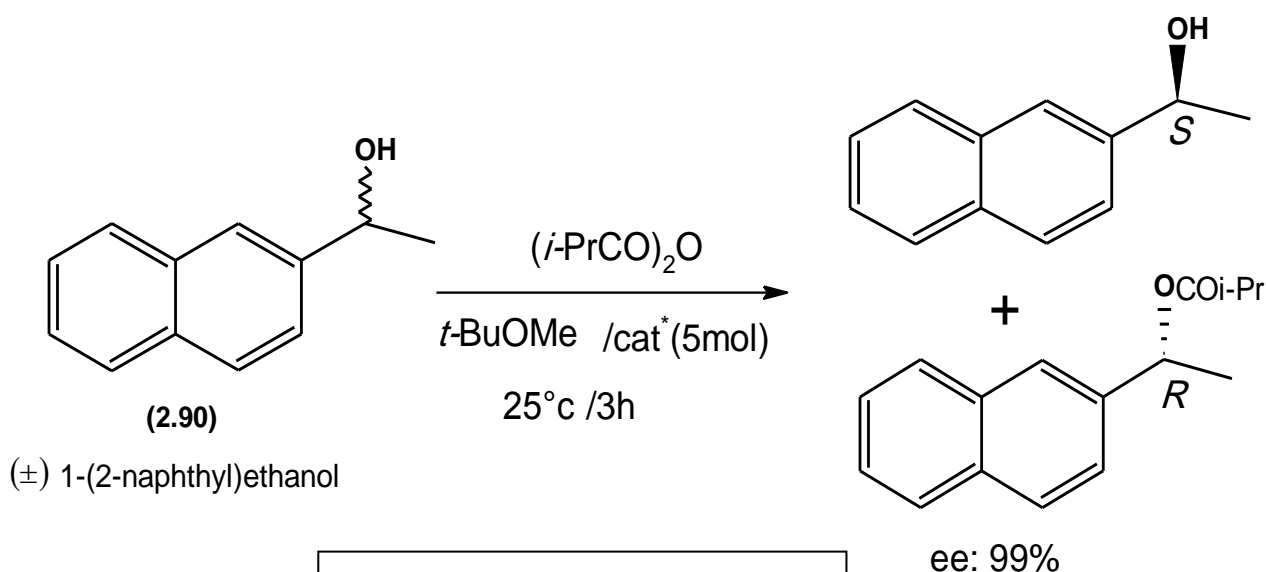
### 5.3.2.II- الفصل بالاعتماد على حركية التفاعل ( Kenitic résolution )

الفصل الحركي (نسبة للكيمياء الحركية) من بين الطرق المهمة في فصل المزيج الراسيمي وإنتاج مركبات نقية ضوئياً. وتعتمد هذه الطريقة على الاختلاف في سرعة تفاعل كلا الأنانتيومورين في المزيج الراسيمي بحيث أن كل أنانتيومر يتفاعل ويتحول إلى مركب آخر جديد بسرعة ونسبة تختلف عن سرعة ونسبة تفاعل الأنانتيومر الأخر [147]. وعند فصل المركب ذو النسبة التفاعلية الأكبر يصبح المزيج 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) و مبدأ هذه الطريقة وفق رسم تخطيطي بسيط الشكل (30.II).



الشكل 30.II: مبدأ طريقة الفصل الحركي kenitic resolution

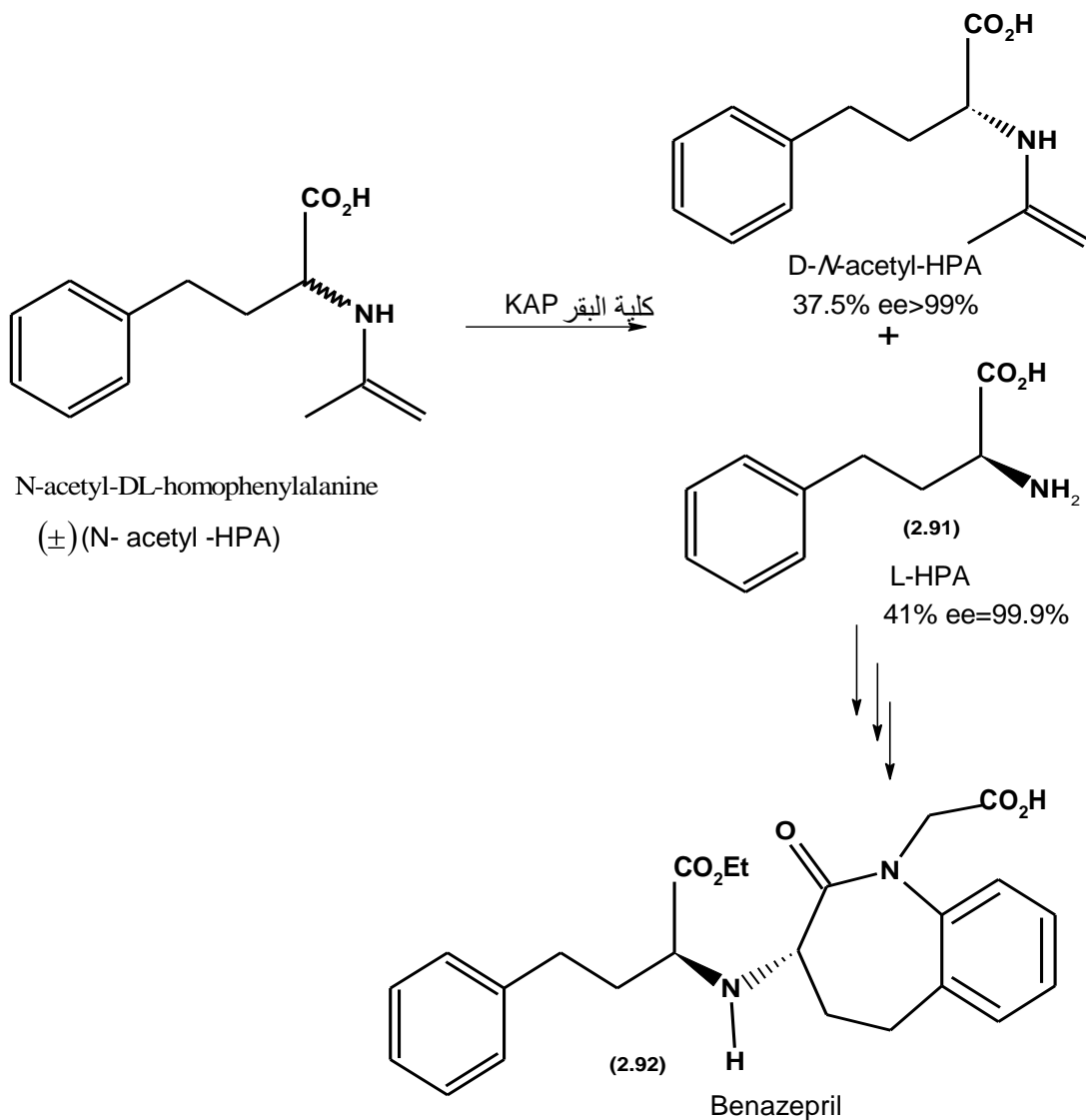
وكمثال على الفصل بالطريقة الحركية البحث الذي قدمه الباحث ( Shinji Yamada ) الياباني وزملاؤه حيث قاموا بفصل المزيج الراسيمي للعديد من الكحولات الثانوية باستخدام مشتقات البيريدين كعوامل مساعدة. مثلاً المزيج الراسيمي للكحول (1-(2-naphthyl)ethanol) (2.90) [148] الشكل (31.II).



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

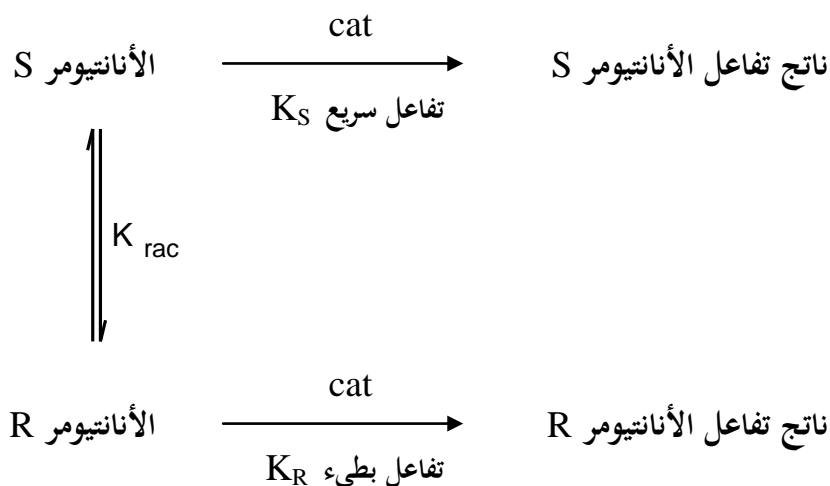
الشكل 31.II : الفصل بالطريقة الحركية للمزيج الراسيمي لـ 1-(2-naphthyl)ethanol

وقد استخدمت الإنزيمات في عملية الفصل بالطريقة الحركية كما يتضح في البحث الذي قام به الباحث ( Ignacio Regla ) وزملاؤه لفصل المركب (L-homophenylalanine) (2.91) يرمز له بـ (L-HPA) المستخدم في تحضير مركب (Benazepril) (2.92) 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 باستخدام كلية البقر [149]. الشكل (32.II).



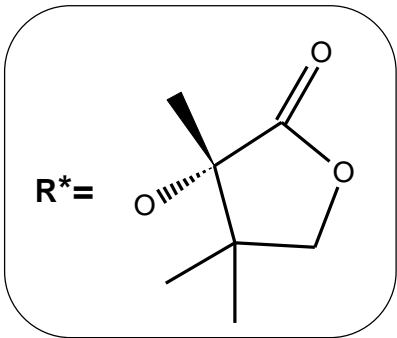
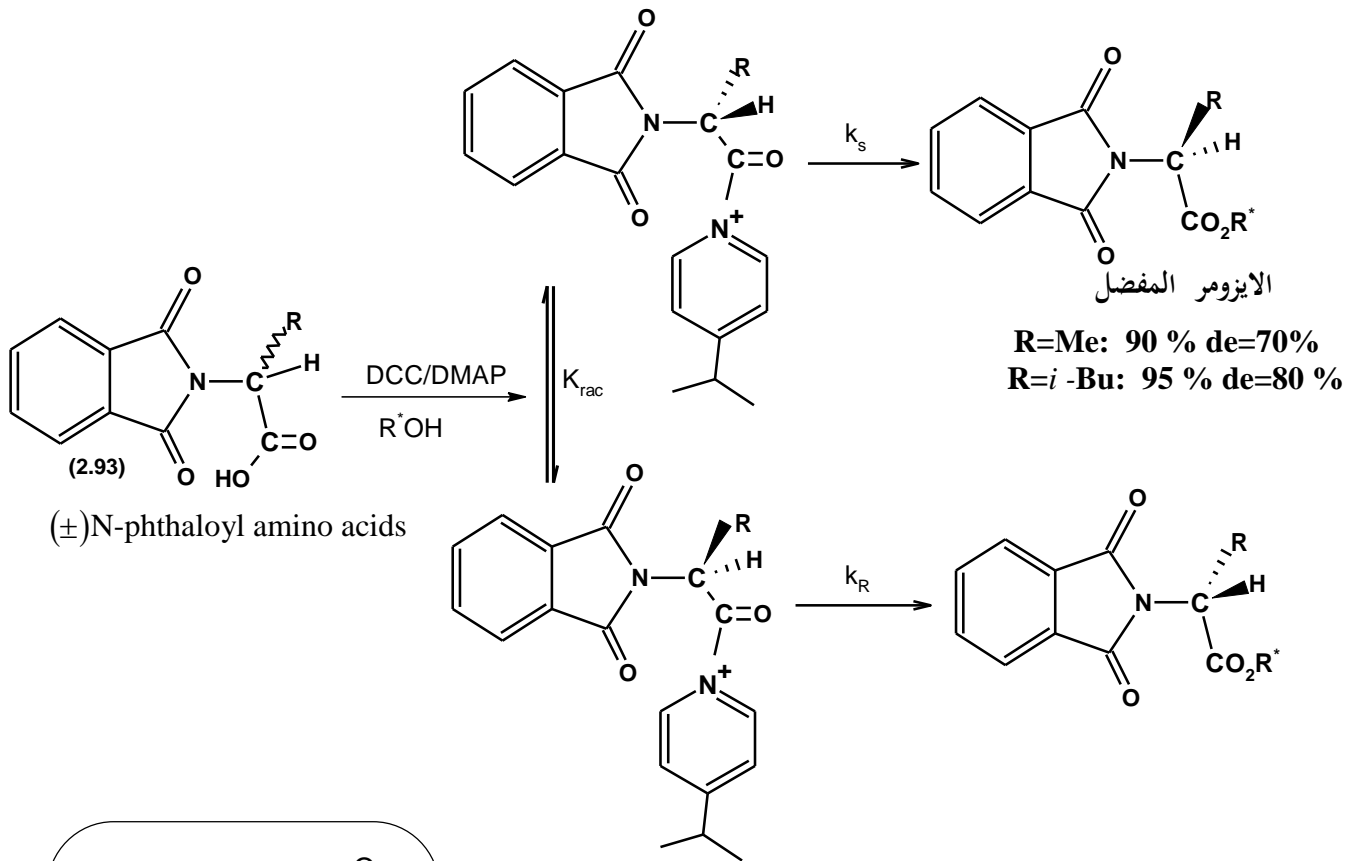
الشكل 32.II : فصل حركي إنزيمي لـ (±)Acetyl-HPA وتحضير Benzepril

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) [150، 151] الشكل (33.II).



الشكل 33.II : طريقة الفصل الحركي الديناميكي

وكمثال على ذلك ما قام به Calmes وزملاؤه عام 2000م بفصل حركي ديناميكي للمزيج الراسيمي لمركبات (N-phthaloyl amino acids) (2.93) باستخدام DCC (dicyclohexylcarbodiimide) والمركب DMAP (4-dimethylaminopyridine) وكحولات كيرالية مثل المركب (s)- $\alpha$ -methylpantolactone) الشكل (34.II). [152]. حيث بلغ مردود التفاعل 95 %.



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

((s)-α-methylpantolactone)

الشكل 34.II : الفصل الحركي الديناميكي لـ N-phthaloyl amino acids

### 3.II- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية [153]

#### 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:

#### 1.3.II- 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) الشكل (35.II). وبه يتم قياس أثر الأنانتيوميرات على الضوء المستقطب في مستوي والدوران المحدد والذي يعطى بالعلاقة التالية

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha'}{l \times c}$$

حيث  $[\alpha]_{\lambda}^t$  الدوران النوعي. و  $\alpha'$  الدوران المشاهد. و  $c$  التركيز بالغرام لكل لتر. و  $l$  طول الأنبوب (دسم) ويعتمد الدوران النوعي على درجة الحرارة  $t$  وطول موجة الضوء المستخدم  $\lambda$  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 (-) [154]

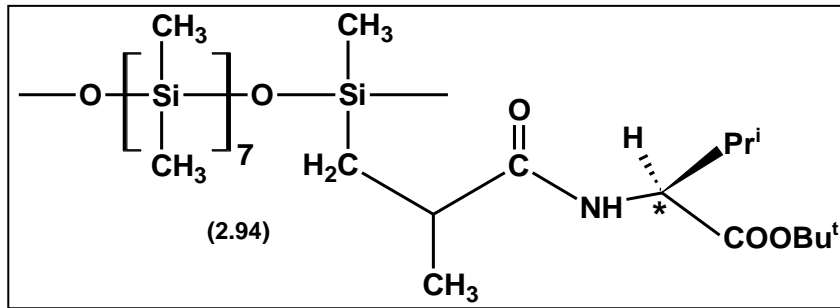


الشكل 35.II : البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الاستقطاب

### 2.3.II - 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 فيحقن الخليط المراد تحليله ويمرر على الطور الثابت الكيرالي وبناء على زمن التملص يحدد نوع مكوناته وتركيزها وبالتالي النقاوة الضوئية وهذه الطريقة دقيقة جدا وتكون نسبة الخطأ ( $\pm 0.05\%$ ) و تحلل حتى الخليط الذي تكون له  $ee < 95\%$  ومن بين المركبات المستعملة كطور ثابت المركب الموضح بـ

الشكل (36.II).

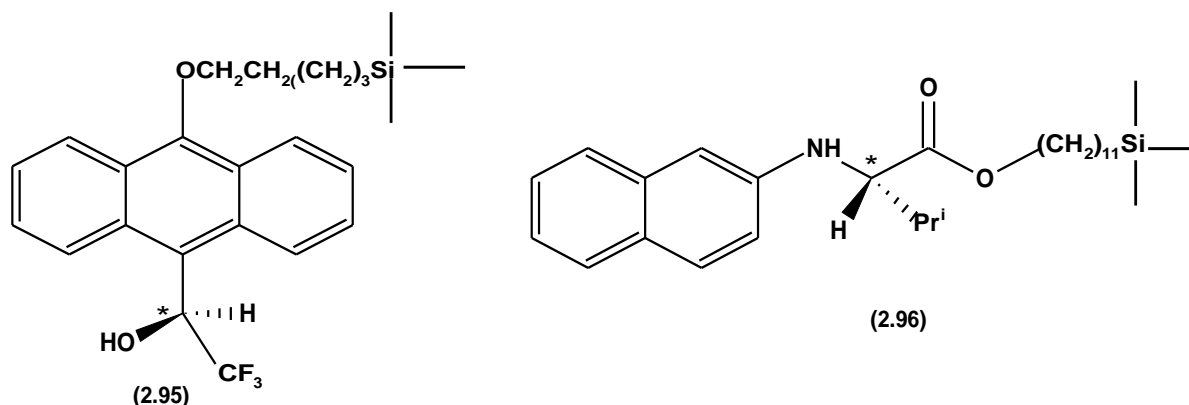


الشكل 36.II : مثال لطور ثابت لفصل خليط أنانتيوميرات بطرق الكروماتوغرافيا الغازية

وان تطور هذه الطريقة مستمر ومجال تطبيقها في توسع وقد استخدمها (David .A.Evans) وزملاؤه عام 2003 م [155].

### 3.3.II - طريقة الكروماتوغرافيا السائلة (Liquid chromatographic methods)

هذه الطريقة كذلك تعتبر من الطرق المهمة لتحديد النقاوة الضوئية وإن تطورها كان ملحوظا في السنوات الأخيرة (منذ 1982م) حيث استخدمت تقنية (HPLC) لتحديد النقاوة الضوئية 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 الشكل (37.II).



### الشكل 37.II : مثال لأطوار كيرالية لفصل خليط أنانتيوميرات بطرق الكروماتوغرافيا السائلة

وقد استخدم مؤخرًا ( Nages wara.Rio ) وزملاؤه هذه التقنية في تحديد النقاوة الضوئية للعقاقير الكيرالية (Citalopram) المستخدمة في علاج الاضطرابات النفسية ( الكآبة والقلق مثلا) [156].

### 4.3.II- طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي ( $^1\text{H-NMR}$ ) ( $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy)

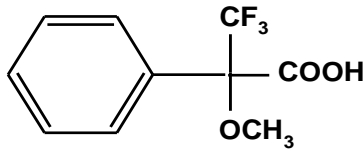
إن الأنانتيوميرات لا يمكن تمييزها في وسط غير كيرالي من قبل تقنية طيف ( NMR ). لأن الإنزياح الكيميائي لهما متكافئ وعلى النقيض من ذلك الداياستيريوميرات يمكن تمييزهما لعدم تكافؤ الإنزياح الكيميائي لهما. وبالتالي فإن تحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR يتطلب تدخل عامل كيرالي مساعد لتحويل خليط أنانتيوميرات إلى خليط داياستيريومر يمكن تمييزه بتقنية NMR ومن بين العوامل الكيرالية المستعملة بشكل واسع كاشف موشر (Mosher) (2.97) 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 اللانثانيدات لها القدرة على تشكيل معقد صلب مع الكحولات والكيتونات 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 موضحة بالشكل (38.II). وهي :

✓ مشتقات لكواشف كيرالية (CDAs) Chiral derivatising agents مثل المركب (2.98) [157].

✓ مذيب كعامل كيرالي (CSAs) Chiral solvating agents مثل المركب (2.99) [158].

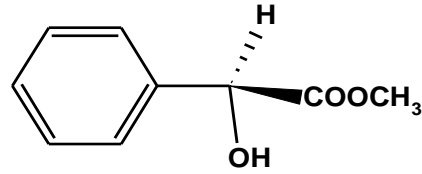
✓ مشتقات اللانثانيدات كيرالية (CLSRs) Chiral lanthanide shift reagents مثل المركب (2.100) [159].





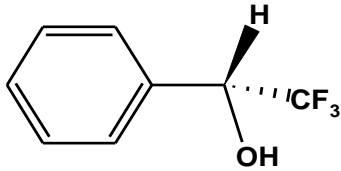
(2.97) (moscher فشاك)

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



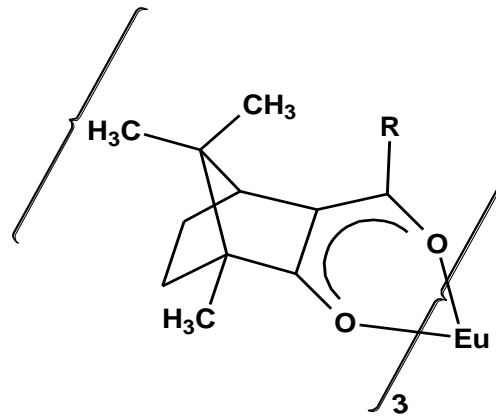
(2.98) (CDAs)

methyl (2S)-hydroxy(phenyl)acetate



(2.99) (CSAs)

2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol



(2.100) (CLSRs)

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

R= Bu<sup>t</sup> , R= CF<sub>3</sub> , R=CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

الشكل 38.II : أمثلة لعوامل اكيرالية مساعدة في تشكيل الدياتيروميرات لتحديد

النقاوة الضوئية بتقنية NMR

#### 4.II- خلاصة

لاحظنا في هذا الفصل كيف أن الباحثين الكيميائيين والصيدالدة بعد ما جلب اهتمامهم مفهوم الكيرالية وعلاقتها المباشرة بمختلف مجالات الحياة الضرورية للإنسان بشكل خاص والكائن الحي بشكل عام .

اهتموا بتطوير طرق الحصول عليها .والتي تمثلت في ثلاث طرائق أساسية و هي

✓ التحضير انطلاقاً من مركبات كيرالية ذات أصل طبيعي (chiral pool)

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

✓ التحضير بفصل المزيج الراسيمي ( Resolution of racemate )

كما درسوا متغيرات تقدير النقاوة الضوئية و الطرق التحليلية لتحديد الخليط أنانتيوميرات و التي تسمح عموماً بالتقدير والتحديد الدقيق لدرجة النقاوة الضوئية للمركبات. وبدونها لا تكون الدراسة مكتملة بالنسبة

لتصنيع المركبات النقية ضوئياً. بل تكون دون فائدة .

# الفصل الثالث

الإرجاع الكيميائي و البيوكيميائي في الكيمياء العضوية  
ودور بولي مثل هيدروسيليكسان (PMHS) في الإرجاع

### III-1- مفهوم تفاعلات الإرجاع :

تفاعل الإرجاع هو تفاعل عكس تفاعلات الأكسدة ويمكن أن يعرف بأنه نقصان في رقم التأكسد لعنصر معين . وفي الكيمياء المعدنية يعرف على أنه اكتساب الكاتيونات ( فمثلا  $Fe^{+3}$  يكتسب الكاتيونات ويرجع إلى  $Fe^{+2}$  ) . وفي الكيمياء العضوية تفاعل الإرجاع في الغالب يكون مصحوب بإضافة ذرات هيدروجين ( فمثلا الألكينات ترجع إلى الألكينات وهذه الأخير ترجع إلى ألكانات المقابلة... ) أو نزع ذرة أو أكثر من ذرات الأوكسجين ( فمثلا الحمض العضوي يرجع إلى كحول وهذا الأخير يرجع إلى ألكان , وأكسيد الأمين يرجع إلى أمين .. ) أو نزع ذرة أخرى ( فمثلا مركب هاليد الكيل يرجع إلى ألكان ) وبشكل عام يمكن أن يعرف تفاعل الإرجاع بأنه عبارة عن تفاعل يتم فيه نزع ذرات كهروسلبية كالأوكسجين أو هالوجين أو إضافة هيدروجين [37]. وإن تفاعلات الإرجاع ( الاختزال ) مفيدة من الناحية التخليقية وذات فوائد جمة وتستخدم على نطاق واسع في التحضير العضوي الأساسي والبيوكيميائي [160]. وسنقتصر في دراستنا على تفاعلات الإرجاع بإضافة الهيدروجين والتي تسمى بالهدرجة والتي تكون بشكل عام على نوعين هدرجة غير متجانسة وفيها يكون المحفز والمركب المتفاعل يشكلا طورين مختلفين وهدرجة متجانسة وفيها يكون المحفز والمركب المتفاعل يشكلا طوراً واحداً . كما يمكن إن تصنف عملية الإرجاع إلى نوعين حسب طبيعة المحفز فيكون هناك الإرجاع الكيميائي و البيوكيميائي . في الكيمياء العضوية هناك طرق عدة للإرجاع عامة وخاصة بحيث نجد لكل طريقة سلباتها وإيجابياتها [161,162]. نتطرق إليها باختصار قصد إبراز مغزى اختيارنا للطريقة المستخدمة في عملنا هذا

### III-2- الإرجاع الكيميائي و البيوكيميائي

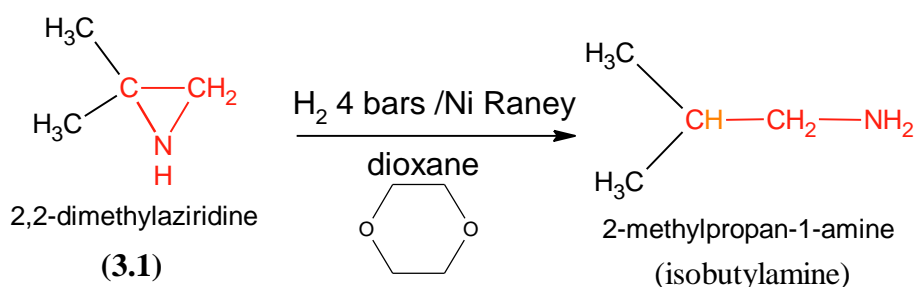
#### III-2.1- الإرجاع الكيميائي

وفي هذه الحالة يتم استخدام محفزات كيميائية في عملية الإرجاع والتي يمكن تحقيقها وفق عدة طرق نذكر منها ما يلي

III-2.1.1- الإرجاع بإضافة جذري هيدروجين عن طريق الهدرجة المحفزة [163]

يتم تحقيق الهدرجة المحفزة بالهيدروجين الغازي بإضافة جذري هيدروجين حريين في وجود معدن مثل ( Ni, Pd, Pt, Ru, Rh ) ويستخدم نيكل راني (عبارة عن سبيكة من الألمنيوم والنيكل ) والبلاديوم والبلاتين في إرجاع الروابط الثنائية والثلاثية المعزولة ويستخدم البلاتين وكروميت النحاس  $CuCr_2O_4$  لإرجاع مجموعة الكربونيل بشكل خاص كما يستخدم نيكل راني والبلاتين والريديوم لإرجاع الحلقات الأروماتية. تفاعلات الهدرجة تكون دائما محفزة . وتحدث عادة على سطح المعدن المنتشر على حامل غالبا يكون الكربون أو الألومين من أجل زيادة سطح التلامس وسهولة تفاعل الهدرجة تتعلق بطبيعة المجموعة الوظيفية المراد إرجاعها وبيئتها وحجمها و شروط التجربة ونوع المحفز المستخدم حيث يمكن إرجاع العديد من المركبات ذات

الوظائف العضوية المختلفة [164]. والمذيبات المستخدمة تتعلق في الغالب بطبيعة المادة المراد معالجتها ودرجة حرارة التفاعل وضغط الهيدروجين. فعند ضغوط منخفضة غالبا ما يستخدم كمذيبات خلات الايتيل, الاثانول, الديوكسان, حمض الخل. وعند ضغوط منخفضة مرتفعة غالبا ما يستخدم كمذيبات الاثانول, السيكلوهكسان أو مثيل السيكلوهكسان وفي بعض الأحيان الماء. ويمكن أثناء تفاعل الهدرجة بالهيدروجين المحفز يتم فتح للحلقة وكسر الرابطة مثلا فتح حلقة الأزيردين (aziridine) (3.1) باستخدام الهيدروجين الغازي (4 بار في الديوكسان) في وجود نيكل راني كما بالشكل (1.III) [163].

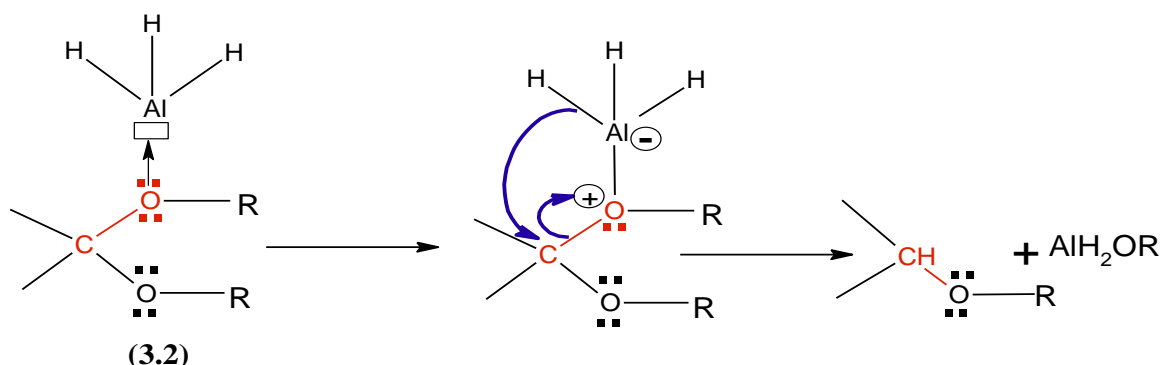
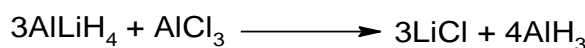


### الشكل 1.III: فتح حلقة الأزيردين (aziridine) باستخدام الهيدروجين الغازي

ومن إيجابياتها أن هذا النوع من الإرجاع عادة ما يتم بشكل سريع وواضح (عدم وجود مركبات وسطية) وتستعمل الهدرجة المحفزة على نطاق واسع في الصناعة لمردودها الجيد. ولإرجاعها للعديد من الوظائف العضوية. ومن سلبياتها في كثير من الأحيان تتطلب ضغط عالي (250 – 500 بار) ودرجات حرارة مرتفعة تصل إلى 400 درجة حرارة مؤوية كما يستخدم فيها غاز الهيدروجين وهو غاز خطير ومتفجر والمعادن التي تعتبر سامة.

### III.2.1.2- الإرجاع بالهيدريدات المعدنية [163]

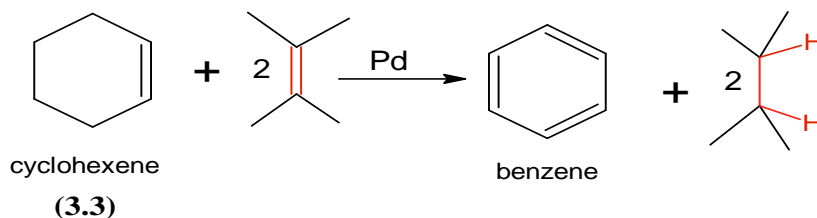
قد تم إرجاع العديد من المركبات العضوية عن طريق إضافة ايون الهيدريد المقدم من قبل الهيدريدات المعدنية مثل هيدريد الليتيوم الألومنيوم  $\text{LiAlH}_4$  و بوروهيدريد الصديوم  $\text{NaBH}_4$  و هيدريد ثنائي ايزو بيوتيل ألومنيوم  $\text{AlH}(\text{iso-Bu})_2$  والذي يرمز له بـ (DIBAL-H) وكذلك متعدد مثيل هيدرو سيلوكسان (PMHS) و هيدريد الليتيوم الألومنيوم هو المستخدم بشكل واسع في الإرجاع باستخدام مذيبات لابروتيانية مثل ثنائي ايثيل الايثر او ثنائي ميثوكسي إيثان (DME) ورباعي هيدروفيوران (THF). وعلى العكس من ذلك عند استخدام بوروهيدريد الصديوم  $\text{NaBH}_4$  يجرى التفاعل في وسط لمذيبات بروتينية مثل الماء والكحول (ميثانول, ايثانول ايزوبانول). وتعتبر هذه الهيدريدات متفاعلات نيكولوفيلية بحيث يتم التفاعل على شكل هجوم نيكولوفيلي بواسطة الهيدريد ( $\text{H}^-$ ). و بوروهيدريد الصديوم عامل مرجع أقل فاعلية وأكثر انتقائية من هيدريد الليتيوم الألومنيوم الذي يعتبر عاملا مرجعا أعنف وأكثر فاعلية [165]. ويمكن استخدام هيدريدات الكتروليفية مثل هيدريد الألومنيوم ( $\text{AlH}_3$ ) وهيدريد ثنائي كلوروالألومنيوم ( $\text{AlHCl}_2$ ) والتي تعتبر أحماض لويس حيث تشكل أملاح ثم يتحرر ايون الهيدريد كما يتضح في تفاعل إرجاع الأسيتال (3.2) إلى الإيثر الشكل (2.III)



الشكل 2.III: تفاعل إرجاع الأستال إلى الإيثر باستخدام هيدريد الألمنيوم ( $\text{AlH}_3$ )

ومن إيجابيات هذه الطريقة أن هيدريد الليتيوم و الألمنيوم عامل مرجع جد فعال بحيث يمكن له اختزال العديد من الوظائف العضوية و بوروهيدريد الصديوم يمتاز بخاصية انتقائية في الإرجاع (لا يرجع الأحماض والأسترات) ومن سلبياتها أن 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 الألمنيوم. وينتج عن ذلك مركبات وسطية. وكذلك فإن المرجع بوروهيدريد الصديوم غير قادر على إرجاع العديد من الوظائف العضوية .

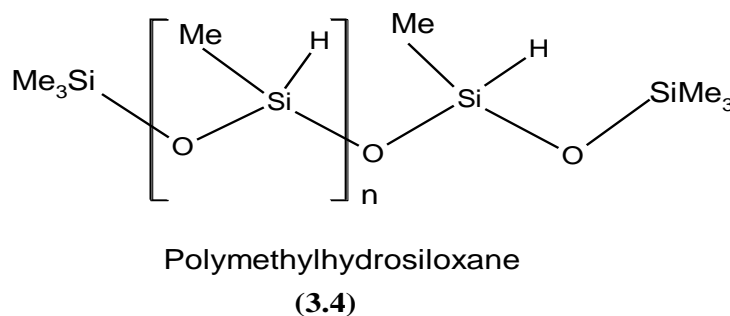
3.1.2.III- الإرجاع بنقل هيدروجين من مركب مانح إلى مركب مستقبل في جود محفز [166] هناك بعض المركبات مثل السيكلوهكسن (3.3) (مركب مانح) يمكنه منح الهيدروجين في وجود محفز مثل البلاديوم إلى مركب يحوي روابط مزدوجة (مركب مستقبل) الذي يرجع للمركب المقابل كما بالشكل (3.III)



الشكل 3.III: تفاعل إرجاع بنقل الهيدروجين من السيكلوهكسن

ومن الدراسة السابقة ونظرا للسلبات الملاحظة للإرجاع بالهيدروجين الغازي والإرجاع بالعوامل بوروهيدريد الصديوم و هيدريد الليتيوم و الألمنيوم ورغبتنا باستخدام عوامل إرجاع نظيفة ففي عملنا هذا استخدمنا عامل مرجع آخر وهو متعدد مثيل هيدرو سيلوكسان (3.4) (PMHS) الشكل (4.III) . وهو عامل مرجع

نظيف غير مضر بالبيئة وغير سام ومستقر لا يتأثر بالرطوبة واقتصادي ويدوب في العديد من المذيبات العضوية مقارنة بالمرجعات الأخرى مثل بوروهيدريد الصديوم ( $\text{NaBH}_4$ ) و هيدريد الليتيوم و الألومنيوم ( $\text{LiAlH}_4$ ) والهيدروجين التي تعتبر خطيرة [165]. وقد استخدم (PMHS) مؤخرا في العديد من التحضيرات العضوية .



### الشكل 4.III: صيغة متعدد مثيل هيدرو سيلوكسان (PMHS)

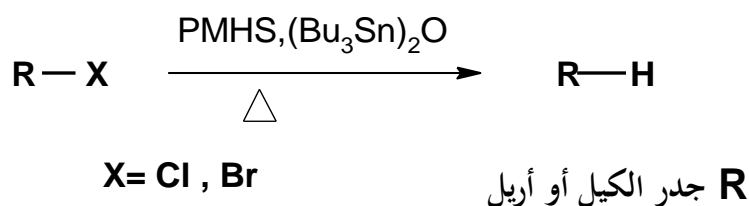
إن بولي مثيل هيدروسيلوكسان (PMHS) معروف منذ القديم (مند حوالي 60 سنة) ومتوفر بسهولة وكان أول تحضير له عام 1946 م من قبل (Sauer) و زملاؤه وهو سائل عديم اللون ويعتبر ناتج عرضي في صناعة السيليكون [167,165]. وقد استخدم ككاشف بسيط فقط في بعض التحضيرات العضوية . ومؤخرا ونظرا للميزات الجيدة التي يمتاز بها (السالفة الذكر) كذوبانه في العديد من المذيبات العضوية وغيرها .فانه استخدم في العديد من التحضيرات العضوية المهمة وخاصة تفاعلات الإرجاع بحيث يمزج مع محفزات معدنية مثل معدن (الزنك Zn والقصدير Sn و البالاديوم Pd والنحاس Cu و التيتانيوم Tn و الزركونيوم Zr ) وتعمل هذه المحفزات كمصادر نقل للهيدريد كما استخدم بالإضافة لهذه المعادن أيون الفلوريد [168]. وتبعا للعامل المساعد المستخدم فان (PMHS) يحقق العديد من التحضيرات العضوية نلخصها في الآتي.

#### 4.1.2.III- بعض الدراسات السابقة حول استخدامات (PMHS):

يمكن استخدام PMHS في العديد من التفاعلات وتدخل العديد من المحفزات نحصل على نتائج مختلفة ولهذا أهمية كبيرة. فمجال استخدام PMHS لا يقتصر فقط في تفاعلات الإرجاع لمجموعة من الوظائف العضوية وفيما يلي سنستعرض بعض الأمثلة لتفاعلات متنوعة لمركب PMHS في وجود محفزات مختلفة كالتصدير والبالاديوم وغيرها.

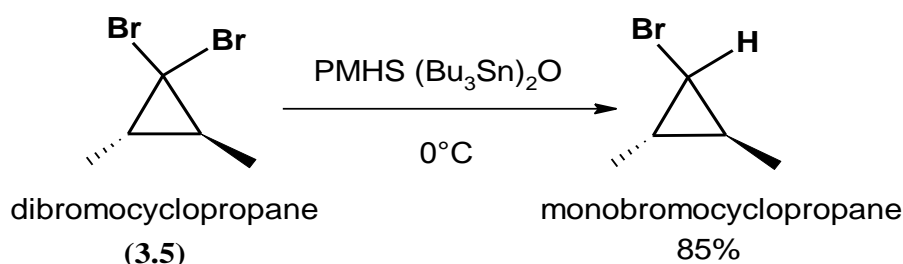
### III.1.4.1.2- عند استعمال مركبات القصدير كعامل مساعد:

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 [169] الشكل (5.III).



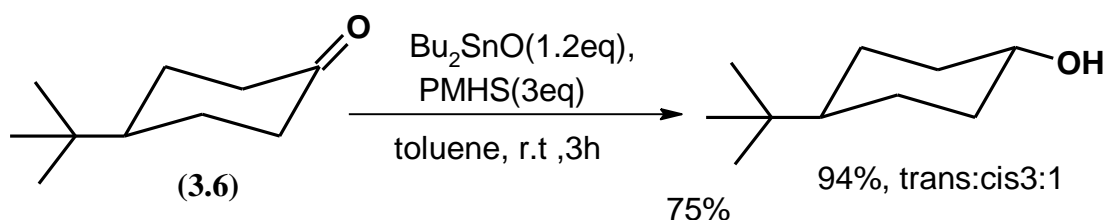
الشكل 5.III: إرجاع هاليدات الأريل والألكيل بـ (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير

وكذلك تم بهذه الطريقة إرجاع ثنائي هاليد التواؤمي مثل ثنائي كلورو بروبان و إرجاع ثنائي بروموسيكلو بروبان (3.5) إلى المشتق أحادي برومو [170]. الشكل (6.III). وحتى يوديد الألكيل [171].



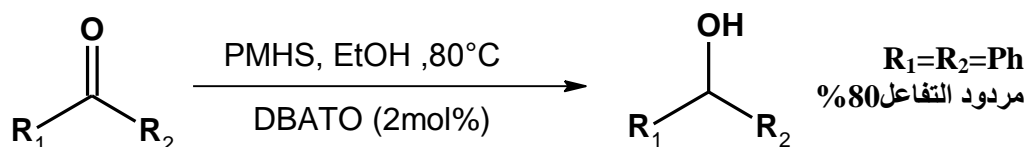
الشكل 6.III: إرجاع ثنائي برومو حلقي البروبان بـ (PMHS) في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيل القصدير

وقد تم إرجاع الكيتونات الحلقية مثل (4-tert-butylcyclohexanone) (3.6) عند استخدام (PMHS) في وجود أكسيد ثنائي بيوتيل القصدير (dibutyltin oxide)  $(\text{Bu}_2\text{SnO})$  [169]. وكان التفاعل ذو نوعية فراغية ومردود جيد 75% الشكل (7.III).



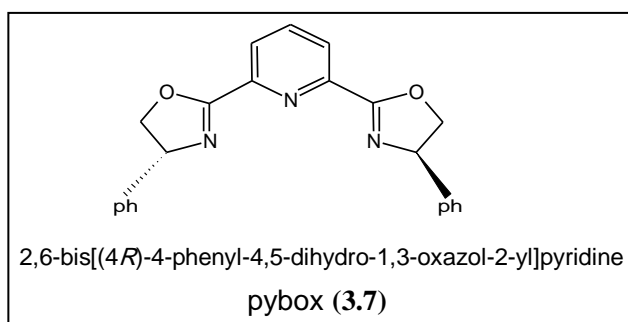
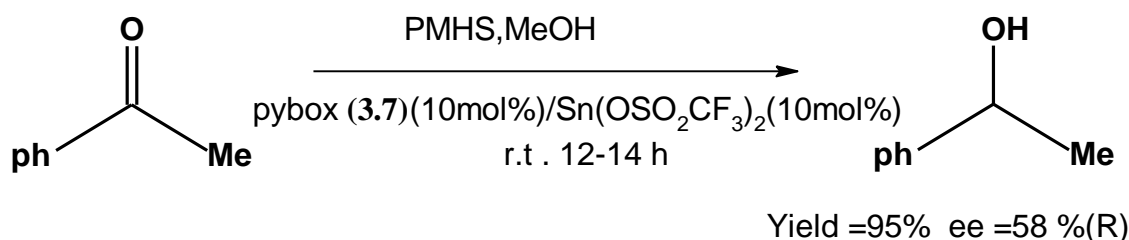
الشكل 7.III: إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) في وجود أكسيد ثنائي بيوتيل القصدير

وفي عام 1973م تمكن (Bowman وزميله Lipowitz) من إرجاع الألدهيدات والكيثونات باستخدام (PMHS) في وجود المركب القصدير (DBATO) ذو الصيغة  $(\text{Bu}_2\text{SnOAc})_2\text{O}$  (الشكل 8.III).



الشكل 8.III : إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) في وجود  $(\text{Bu}_2\text{SnOAc})_2\text{O}$

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 الـ (pybox) (3.7) والمركب (PMHS) في الإرجاع اللاتناظري للكيثونات (مشتقات الأسيتوفينون) لإنتاج كحولات كيرالية [173] الشكل (9.III).

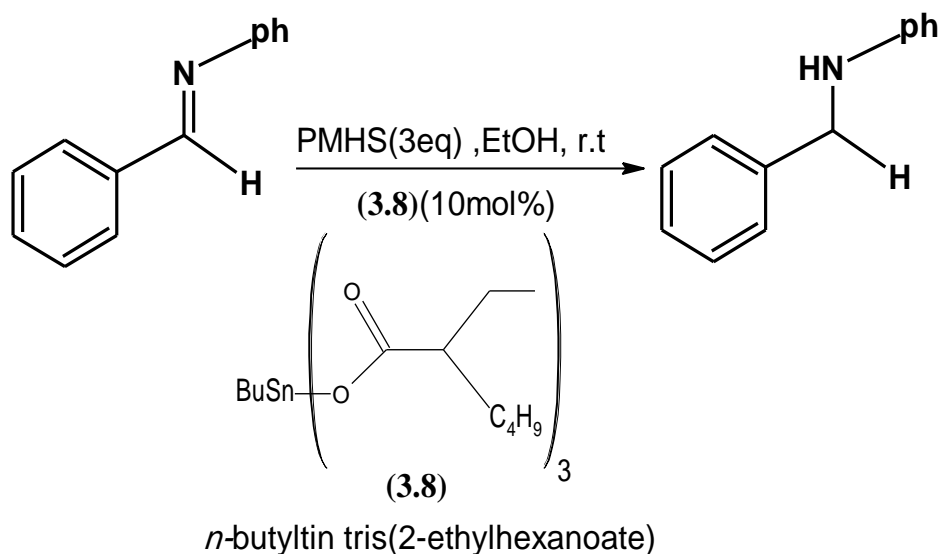


الشكل 9.III: الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون بـ (PMHS) في وجود المركب tin(II)triflate

و الليكاند الكيرالي pybox(3.7)

وفي عام 1997م استخدم (Lopez وزميله Fu) (PMHS) في إرجاع مشتقات الإيمينات الى امينات بشكل انتقائي في وجود المحفز القصديري ((*n*-butyltin tris(2-ethylhexanoate) (3.8) وكان مردود التفاعل جيد 80% [174] كما في الشكل (10.III).

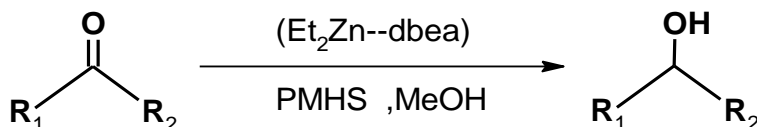




الشكل 10.III: إرجاع الإيمينات بـ (PMHS) والمحفز *n*-butyltin tris(2-ethylhexanoate)

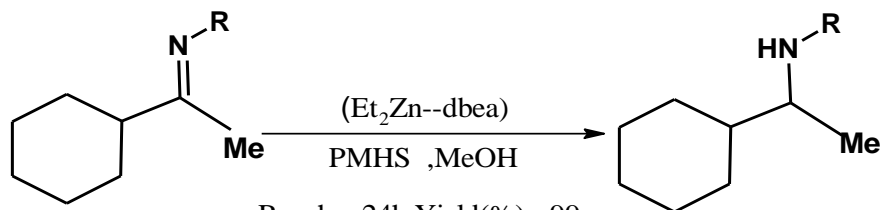
### 2.4.1.2.III- عند استخدام مركبات الزنك كمحفزات :

فعند استخدام (PMHS) مع معقد ناتج من (مزج ثنائي إيثيل الزنك بنسب متساوية مع المركب *N-N'* ثنائي بنزيل إيثيلين ثنائي أمين (dhea)) أمكن إرجاع الوظائف العضوية (C=N, C=O) مثل الكيتونات الشكل (11.III). والإيمينات الشكل (12.III). بمردود تفاعل جيد [175]



$\text{R}_1=\text{ph}$   $\text{R}_2=\text{Me}$  Yield(%)=99  $\text{R}_1=\text{ph}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{Cl}$  Yield(%)=99

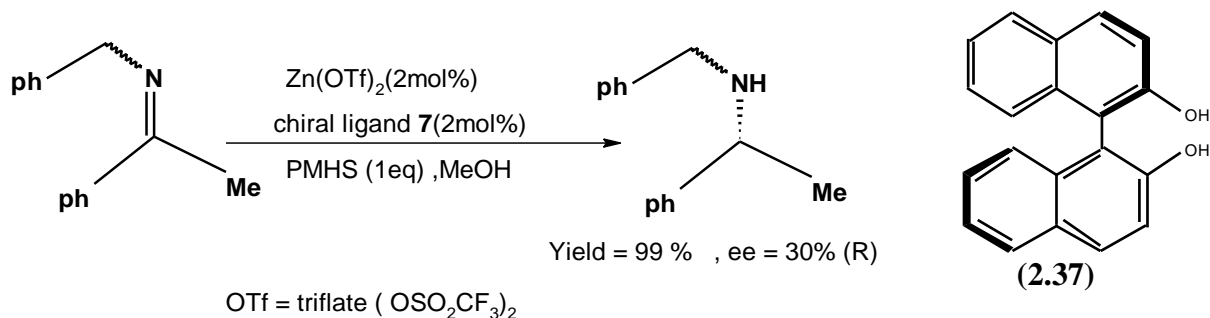
الشكل 11.III: إرجاع الكيتونات بـ (PMHS) والمحفز المعقد [Et<sub>2</sub>Zn-dhea]



$\text{R}=\text{ph}$ : a24h Yield(%)= 99

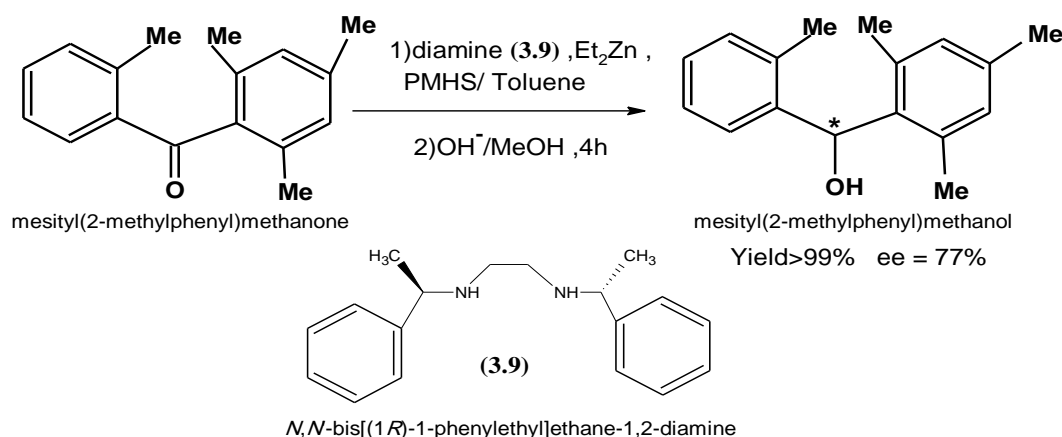
الشكل 12.III: إرجاع الإيمينات بـ (PMHS) والمحفز المعقد [Et<sub>2</sub>Zn-dhea]

كما استخدم كذلك مع المركب  $\text{Zn}(\text{Otf})_2$  وفي وجود ليكاند كيرالي (R)-(+)-binol (2.37) في الإرجاع اللاتناظري للإيمينات [176] بمردود تفاعل 99% وزيادة في الأنانتيومر ee = 30% كما يتضح في الشكل (13.III).



### الشكل 13.III : الإرجاع اللاتناظري للإيمينات بـ (PMHS) والمحفز المعقد

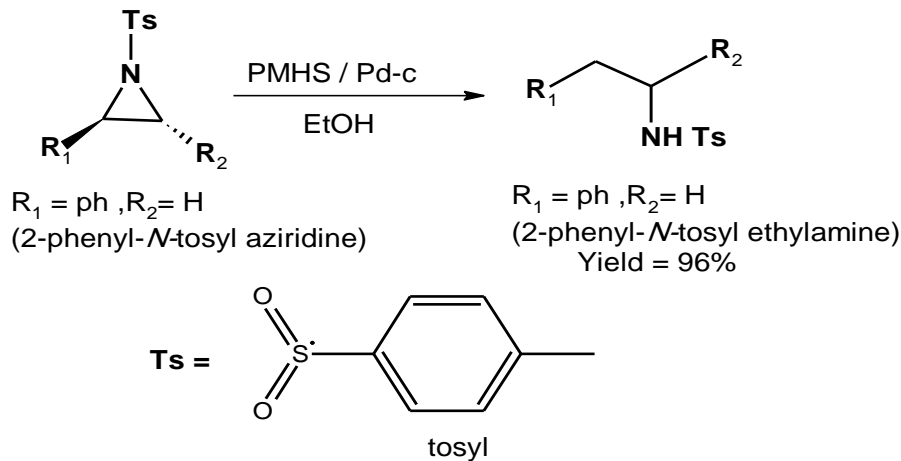
ومؤخرا عام 2005م استخدم Hirooyuki وزميله Koichi العامل المرجع PMHS وفي وجود معقدات (diamine-Zn) الناتج من تفاعل الليكاند (3.9) مع Et<sub>2</sub>Zn في الإرجاع اللاتناظري لمتعدد الاستبدال في الموقع أورثو للبنزوفينون. وتحصل على مردود جيد [177] الشكل (14.III) .



### الشكل 14.III : الإرجاع اللاتناظري لمشتقات البنزوفينون بـ (PMHS) والمحفز المعقد (8)-diamine

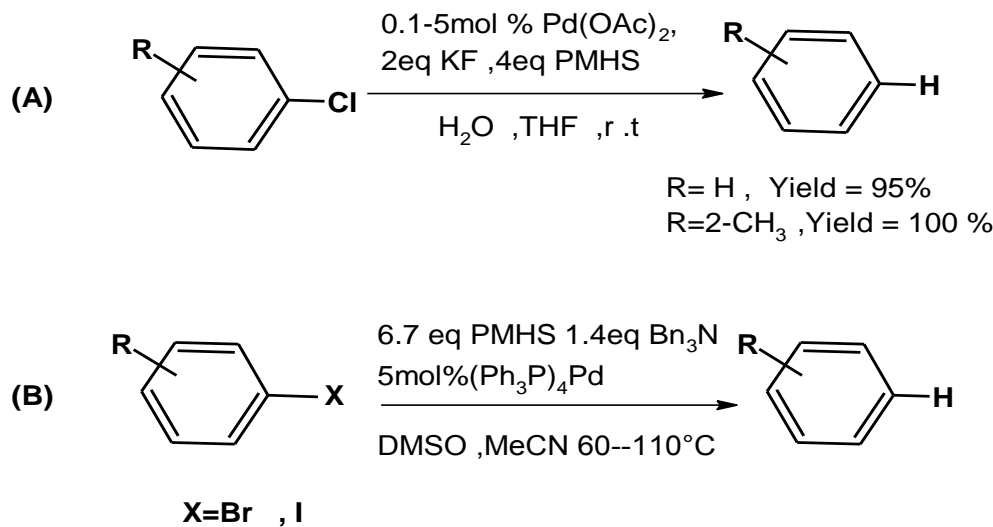
#### III.4.1.2-3 عند استخدام مركبات البلاديوم كمحفزات :

كان أول من استخدم البلاديوم كمحفز مع (PMHS) هو (Bowman وزميله Lipowitz) في إرجاع الألوفينات إلى الكانات ومركبات النترو الأروماتية إلى انيولات [95]. كما استخدم كذلك من قبل (Chandrasekhar) و زملائه في تفاعلات فتح الأزيدينات الحلقية (aziridines) وكان مردود التفاعل يتراوح بين 60 و 97 % الشكل (15.III) [178].



الشكل 15.III : فتح الأزيدينات الحلقية باستخدام PMHS في وجود المحفز (Pd-C)

و استخدم من قبل E.Rebert وزملائه عام 2002م في وجود خلاات البالاديوم [179]. كما يتضح في ( الشكل 16.III). (A) و عام 1986م من قبل (Buchman و Pri-BAR) في وجود المركب  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  [180]. ( الشكل 16.III). (B) في نزع الهالوجين من هالو أرينات .



الشكل 16.III : إرجاع الهالو ارينات باستخدام PMHS

(A) في وجود خلاات البالاديوم. (B) في وجود  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ .

### III.4.4.1.2- عند استخدام أيون الفلوريد كعامل محفز :

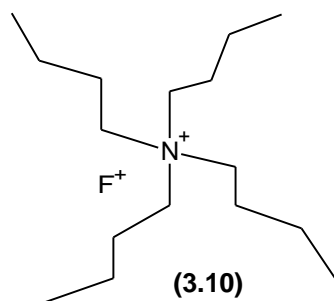
يستخدم أيون الفلوريد مع PMHS ككاشف نيكولوفيلي منشط يقوي التبرع بالهيدريد وقد استخدم Corriu وزملائه فلوريد البوتاسيوم KF كمصدر لأيون الفلوريد لإرجاع المركبات الكربونولية في وجود المذيبات DMF

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 [181] الشكل (17.III).

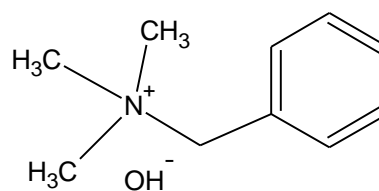


الشكل 17.III: إرجاع المركبات الكربونولية باستخدام PMHS في وجود KF

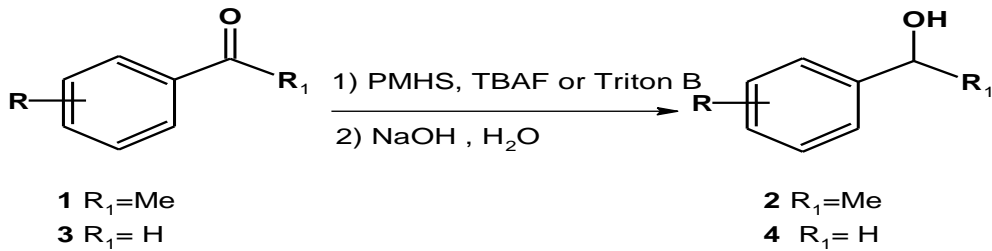
ويمكن استخدام مصدر آخر لأيون الفلوريد ألا وهو TBAF (3.10) القابل للذوبان في المذيبات العضوية كما نلاحظ في العمل الذي قام به Kobayashi وزملائه في إرجاع المركبات الكربونولية (كيتونات، الدهيدات، أسترات) [182]. وكذلك العمل الذي قام به الأستاذ L.Sehkri وزملائه عام 1997م حيث قام بإرجاع مشتقات الأستروفينون والكيتونات الحلقية و الألدهيدات الأروماتية والأسترات والأحماض الكربوكسيلية مستخدما PMHS كعامل مرجع و TBAF (3.10) كعامل مساعد أو (Triton<sup>®</sup>B) (3.11) (بنزيل ثلاثي مثيل أمونيوم هيدروكسيد) بدلا من هذا الأخير كما يتضح في الشكل (18.III). وكان التفاعل سريعا ويتم في دقائق. وانتقائيا وذا مردود جيد كما في الجدول (1.III) والجدول (2.III). [183]



TBAF



Triton B



الشكل 18.III: إرجاع المركبات الكربونيلية باستخدام PMHS في وجود TBAF أو Triton<sup>®</sup>B

جدول 1.III: مردود تفاعل إرجاع مشتقات الأستيفينون (1) والبنزالدهيد (3) بـ PMHS

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

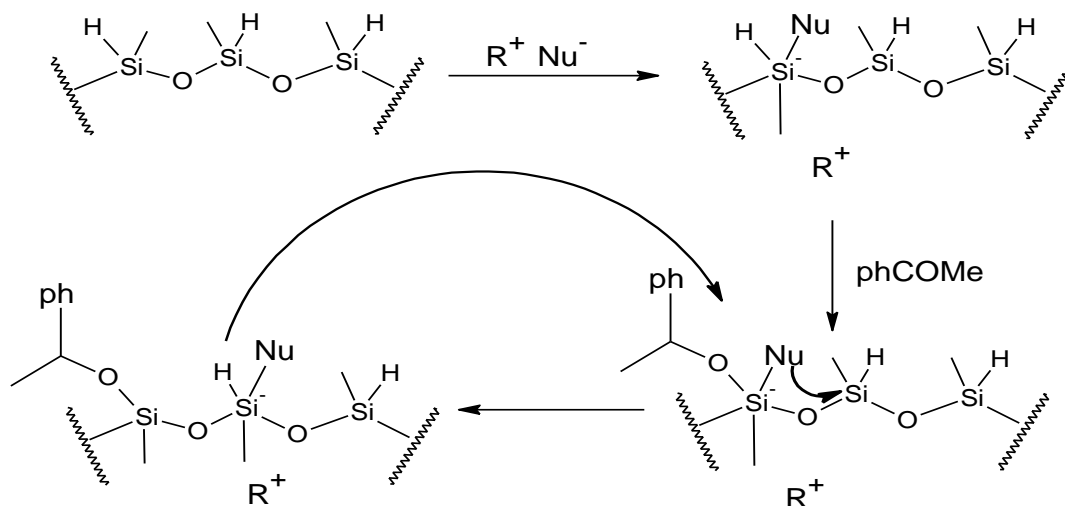
a . عند استخدام TBAF . b . عند استخدام Triton<sup>®</sup>B

جدول 2.III: مردود تفاعل إرجاع الكيتونات الحلقية بـ PMHS

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

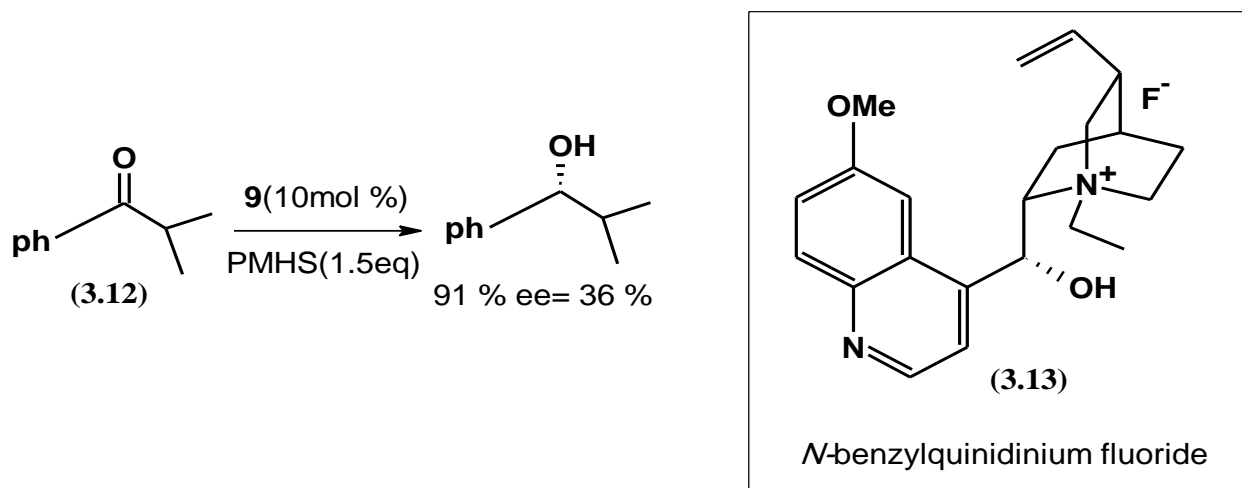
a . عند استخدام TBAF . b . عند استخدام Triton<sup>®</sup>B

وان أيون الفلوريد يعمل على نقل الهيدريد باستمرار حيث ينتقل عبر سلسلة البوليمر التي تشبه العمود الفقري و الميكانيكية للتفاعل موضحة كما بالشكل (19.III). [183,165]



الشكل 19.III : آلية تفاعل إرجاع المركبات الكربونيلية بـ PMHS في وجود النيكلوفيل  $F^-$

كما استخدمت أملاح فلوريد الأمونيوم الكيرالية مع PMHS في الإرجاع اللاتناظري للكينونات مثلا تم تحقيق الإرجاع اللاتناظري الأستوفينون (3.12) باستخدام الليكاند (3.13) *N*-benzylquinidinium fluoride مع PMHS الشكل (20.III). [184]

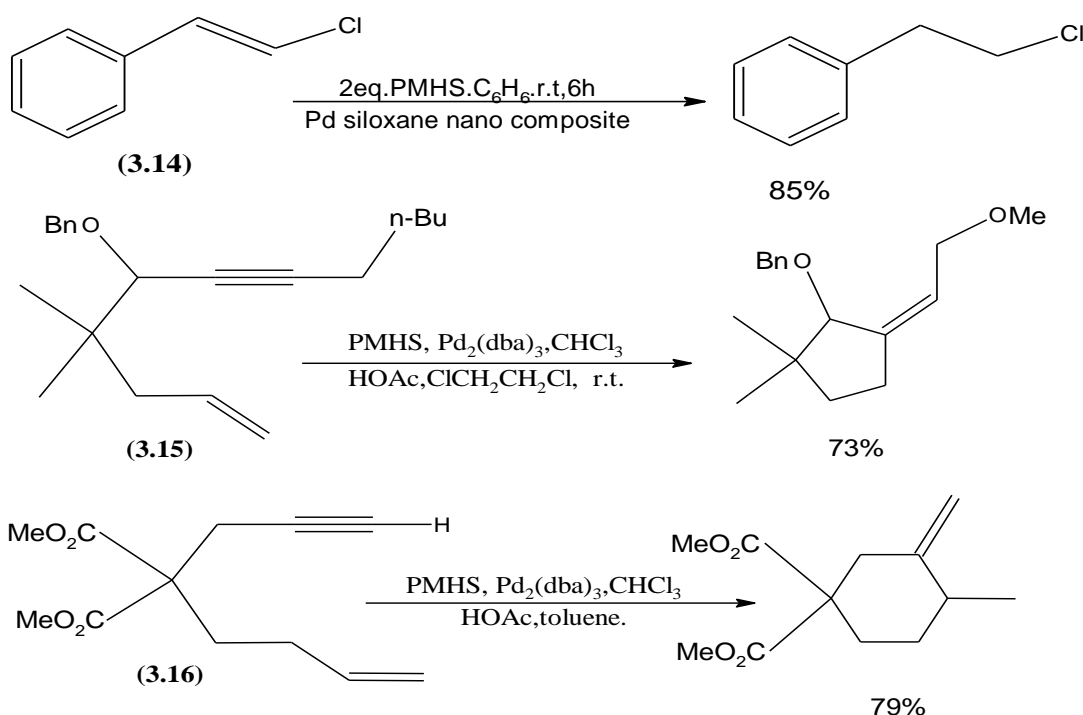


الشكل 20.III: الإرجاع اللاتناظري للكينونات بـ PMHS في وجود ملح فلوريد الأمونيوم الكيرالي (3.13)

و بالإضافة للعوامل السالفة الذكر استخدمت كذلك مركبات التيتانيوم كمحفزات مع PMHS في إرجاع الأسترات [186,185]

### III.5.4.1.2- إرجاع الوظائف العضوية المختلفة باستخدام البولي ميثيل هيدروسيلوكسان (PMHS)

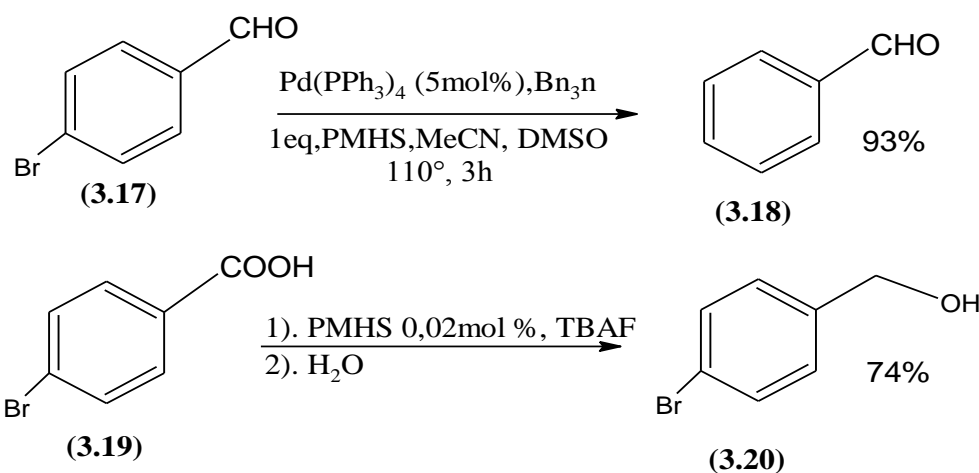
لقد استخدم PMHS في إرجاع العديد من المجموعات الوظيفية العضوية مثل الأوليفينات (Olefins) (3.14) الشكل (85). ولقد أظهر PMHS كفاءة عالية في توفير الهيدريد من أجل تفاعلات التشكيل الحلقي الإرجاعي للمركبات التي تحتوي على المجموعة الوظيفية  $\omega,\alpha$ -إينين ( $\alpha,\omega$ -enynes) (3.15) و (3.16) إلى مركبات إكسو ميثيلين حلقي ألكان (exo-methylenecycloalkanes) الشكل (21.III). هذه التحويلات تحدث مع PMHS بمردود أفضل منها مع ثلاثي ايثيل سيلان (triethylsilane) [187].



### الشكل 21.III: إرجاع الأوليفينات (Olefins) باستخدام العامل المرجع PMHS

واستخدم PMHS كذلك في إرجاع الهاليدات الأروماتية والأليفاتية (aromatic and aliphatic halides) حيث أن إرجاع هاليدات الأريل (Arylhalides) إلى الهيدروكربون العطري المقابل هو تحول مهم للغاية وخاصة تلك التي لها القدرة على تدمير سمية المركبات متعددة الهالوجينات العطرية مثل مركبات ثنائي الفينيل متعدد البروم (polybrominatedbiphenyls) وغيرها. يمكن أن يُرجع 4- بروموبنزالديهيد (3.17) تحت ظروف وشروط معينة إلى بنزالديهيد (3.18) وبمردود مرتفع، وهي عملية إرجاع غير مألوفة حيث مجموعة الألدheid النشطة لا ترجع كما في الشكل (22.III) [188].

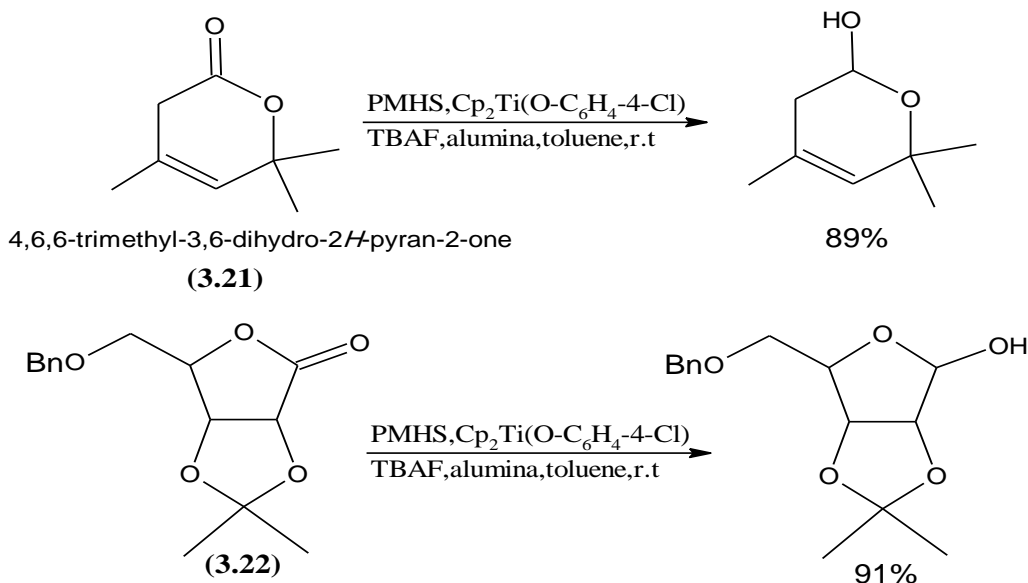
ومن جهة أخرى في وجود الفلوريد على شكل رباعي-1-بوتيل الأمونيوم أو مايرمز له بـ TBAF فإنه يمكننا إرجاع حمض-4-بروموبنزويك (3.19) إلى كحول-4-بروموبنزويل (3.20) في هذه الحالة فإن الصعوبة في إرجاع المجموعة الحمضية الكربوكسيلية تكمن في إرجاع مجموعة أريل البروميد . الشكل (22.III) [183]. هذين المثالين يوضحان بشكل جيد إمكانية التلاعب بانتقائية إرجاع مركبات السيلان العضوي organosilane. أما عملية إرجاع الهاليدات العضوية مثل مركبات  $\alpha$ -هالوكيتون ( $\alpha$ -haloketones) و مركبات فينيل بروميد (vinylbromides) [188] فإنها تتم عن طريق مركب PMHS في وجود البلاديوم.



الشكل 22.III: إرجاع الهاليدات الأروماتية باستخدام العامل المرجع PMHS

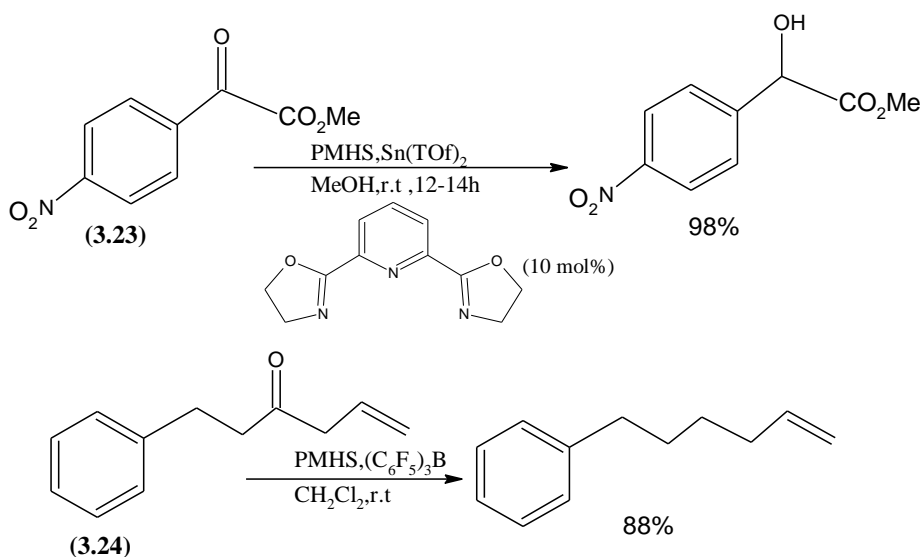
بالإضافة إلى المثال المذكور آنفا. الأحماض الكربوكسيلية الأليفاتية يمكن إرجاعها إلى كحول تحت شروط بسيطة باستخدام PMHS و محفز تيتانات الإستر (titanate ester) [189]. فيمكننا مثلا إرجاع حمض أوكتاديكانويك (octadecanoic acid) إلى 1-أوكتاديكانول (1-octadecanol) بمردود قدره 86%. كما يمكن أيضا إرجاع الميثيل أوكتاديكانوات (octadecanoate) تحت نفس الشروط إلى 1-أوكتاديكانول (-1-octadecanol) بمردود قدره 92%. يكون الإرجاع الإنتقائي ممكنا مع إستر في وجود إيبوكسيد [190] ، والفائدة منه هي إرجاع اللاكتونات (lactones) إلى أنصاف الأسييتال (hemiacetals). هذا التحول تبين أنه يكون إنتقائي مع الأوليفينات (olefins) والكيبتالات (ketals) بالرغم من أن الكيبتالات (3.21) و (3.22) عادة ما يتم إرجاعها بسهولة عن طريق مركبات السيلان العضوية (organosilanes) كما في الشكل (23.III) مثل المركب (4,6,6-trimethyl-3,6-dihydro-2H-pyran-2-one) [192,191]





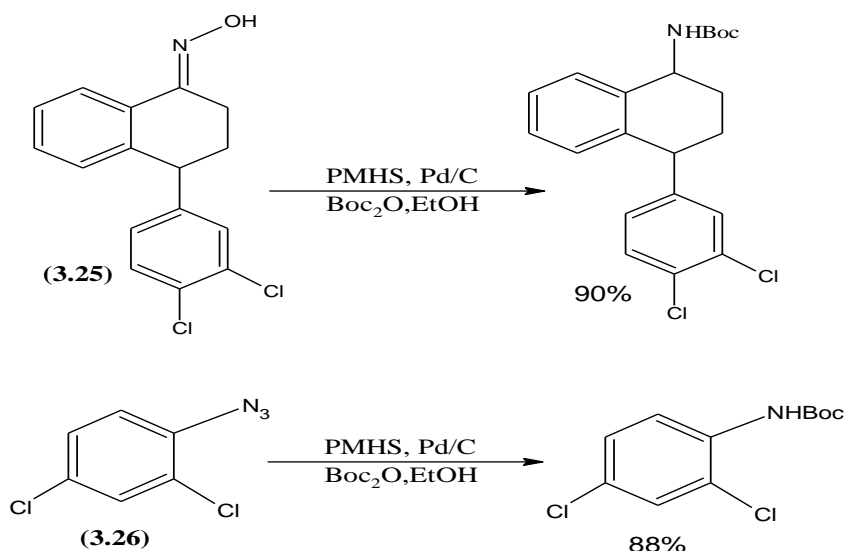
الشكل 23.III: إرجاع الكيتالات (ketals) باستخدام العامل المرجع PMHS

يمكن للـ PMHS بالإضافة لالدهيدات و الكيتونات البسيطة أن يُرجع الألدheid الحامل لمجموعة نيترو في وجود أيون الفلوريد [183]، كما يمكن إرجاع إسترات  $\alpha$ -كيتو ( $\alpha$ -keto esters) (3.23) على المجموعة الوظيفية كيتو ويبقى الإستر سليماً الشكل (88) [193]. والكيتونات الخطية التي ليس لها القدرة تكوين كاتيون كربون وسيطي مستقر كتلك التي نجدها في مشتقات الأستوفينون (3.24) يمكن إرجاعها إلى هيدروكربون تحت تأثير حمض لويس (Lewis acid) القوي ثلاثي (بنتافلوروفينيل) بورون (tris(pentafluorophenyl)boron) كمحفز الشكل (24.III) [194].



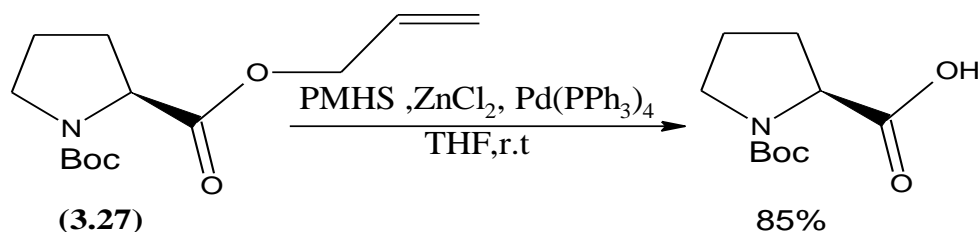
الشكل 24.III: إرجاع إسترات  $\alpha$ -كيتو ( $\alpha$ -keto esters) والكيتونات الخطية باستخدام PMHS.

كما ترجع الإيمينات بكل سهولة إلى أمينات ثانوية باستخدام PMHS ومردود هذا التفاعل م جيد [195].  
 كمثال على ذلك فإن مركبات الهيدروكسيلايمين (Hydroxyimines) (3.25) يمكن إرجاعها وتحويلها في نفس الوقت إلى مشتقاتها المحمية بالمجموعة t-Boc بخطوة واحدة. الشكل (25.III) [196]. كما يمكننا أيضا الوصول إلى الأمينات المحمية بالمجموعة t-Boc عن طريق خطوة واحدة بإرجاع الأزيدات العضوية (3.26) (Organicazides) بال PMHS في وجود (t-Boc anhydride) الشكل (25.III) [197].



الشكل 25.III: إرجاع الإيمينات و الأزيدات العضوية (Organicazides) باستخدام PMHS

كما يمكن وبسهولة حذف البروبيلين (propylene) من مركبات الإيثر الأليلي (allylethers) و مركبات الأمينات الأليلية (allyl amines) والإسترات الأليلية (3.27) باستخدام العامل المرجع PMHS في وجود كلوريد الزنك و البلاديوم . هذه التحولات تبين نزع الحماية لمختلف المجموعات الوظيفية العضوية الأليلية . جميعها يمكن تنفيذها في وجود عدة مجموعات وظيفية بما فيها الهاليدات، الإسترات، مجموعات النيترو، والكيثالات (Ketals) الشكل (26.III) [198].



الشكل 26.III: حذف البروبيلين من مركبات الإيثر الأليلي (allylethers) باستخدام PMHS.

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 والمتمثل في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية وكمثال خاص مشتقات الأستوفينون والكيتونات الحاوية على الفسفور

### III.2.2- الإرجاع البيوكيميائي Bioreductions

يمكن أن تعرف التفاعلات البيوكيميائية بشكل عام بأنها استخدام الإنزيمات أو خلايا كاملة (حيوانية أو نباتية) كمحفزات لأغراض صناعية . وقد استخدمت لمئات السنين في إنتاج الكحول عن طريق التخمر والجن عن طريق الكبح الإنزيمي لبروتينات الحليب . وفي العقود الأخيرة وبسبب فهم العلاقة بين هيكل البروتين ووظيفته زاد تطبيق المحفزات البيوكيميائية على نطاق واسع حيث تنفذ التفاعلات المحفزة بيوكيميائيا في مجال صناعة الأدوية والصناعات الكيميائية والزراعية والغذائية [199].

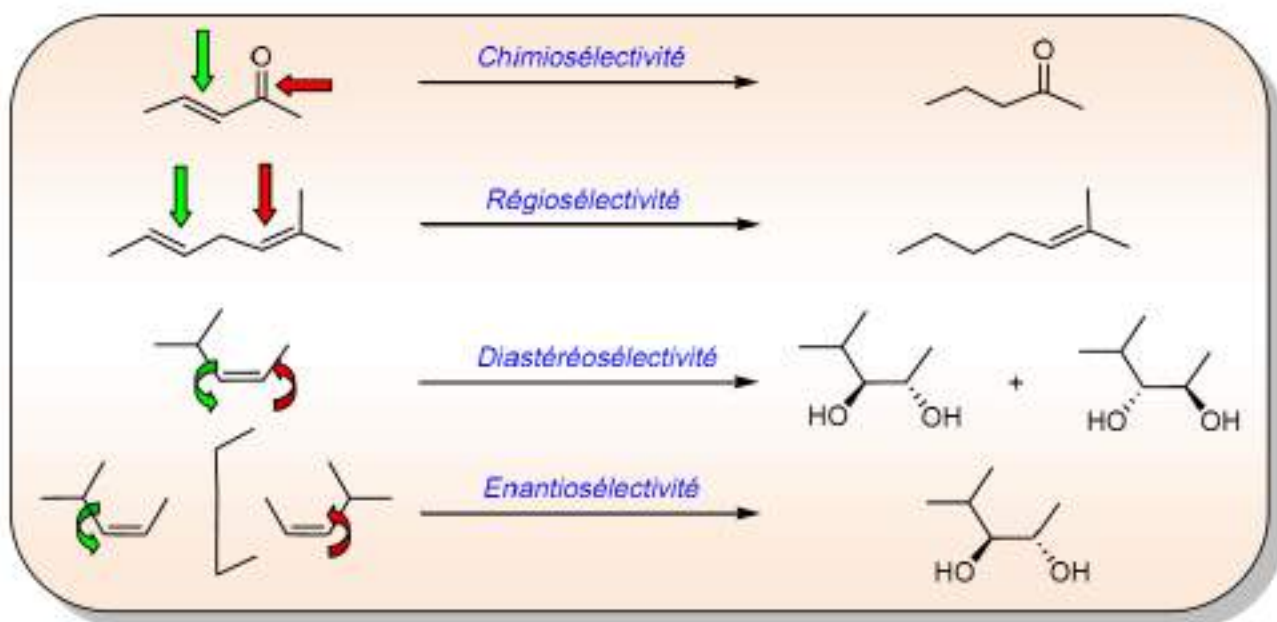
وعلى غرار المحفزات الكيميائية ( المتجانسة و غير المتجانسة) فإن المحفزات البيوكيميائية تزيد من معدل سرعة التفاعل لكن دون أن تؤثر في ترموديناميكية التفاعل وعلى الرغم من ذلك لها ميزات وعيوب مقارنة بالمحفزات الكيميائية نلخصها في الجدول (III.3)[200].

جدول III.3: مزايا وعيوب المحفزات البيوكيميائية مقارنة بالمحفزات الكيميائية

المزايا	العيوب
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. أكثر فاعلية (تتطلب تركيز أقل من الانزيم)</li> <li>2. يمكن تعديلها لزيادة الانتقائية، والاستقرار، والنشاط</li> <li>3. تمتاز بانتقائية عالية ومعتبرة ومتنوعة انتقائية كيميائية (chemo-selectivity) انتقائية موضعية (regio-selectivity) انتقائية داياستيرية (diastereo-selectivity) انتقائية انانتيومرية (enantio-selectivity)</li> <li>4. ظروف التفاعل أكثر اعتدالا (عادة في نطاق درجة الحموضة من 5-8 ودرجات حرارة 20-40 درجة مئوية)</li> <li>5. صديقة للبيئة (تتحلل تماما في البيئة)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. حساسة اتجاه المتفاعل ويمكن أن تثبيط المنتج .</li> <li>2. المذيبات المستخدمة عادة المياه (نقطة غليان وحرارة التبخر عالية)</li> <li>3. توجد في الطبيعة على شكل انتيومر واحد فقط</li> <li>4. مناطقها الفعالة محدودة لأنها تتشوه بالحرارة العالية ودرجة الحموضة)</li> </ol>

وعلى الرغم من هذه العيوب إلا أن المحفزات البيوكيميائية وخاصة الإنزيمات تساعد على تسريع معدل التفاعل ولا تستهلك خلال التفاعل ولا تؤثر على الناتج النهائي وعليه فهي من المحفزات البيوكيميائية الرئيسة . وخاصة بعد التغلب على هذه العيوب باستخدام الأساليب الوراثية وتحقيق ظروف مناسبة للتفاعل. كما استخدمت خلايا كاملة نباتية أو حيوانية كمحفزات بيوكيميائية وخاصة عند صعوبة عزل الإنزيم رغم أن غشاء الخلية يمكن أن يتصرف ككتلة عازلة بين الإنزيم والمتفاعل . وقد استخدمت الإنزيمات والخلايا الكاملة

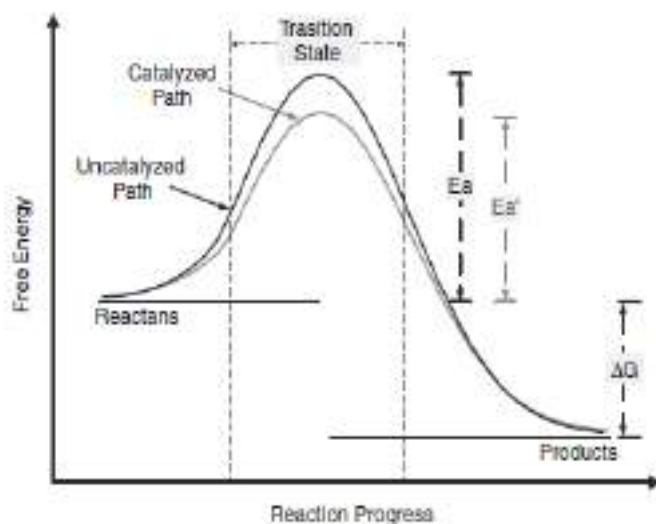
في تفاعلات الإرجاع بشكل خاص وللعديد من المركبات نظرا للميزات المذكورة أعلاه وخاصة الإنتقائية التفاعلية المختلفة التي تمتاز بها والموضحة الشكل (27.III) [201]. كما أن استعمالها أقل خطورة وأقل تلويثا للبيئة، وتستهلك طاقة أقل من التركيب العضوي الكيميائي التقليدي خاصة التي تستعمل فيها المعادن الثقيلة [202].



الشكل 27.III: الإنتقائية التفاعلية المختلفة للإنزيمات

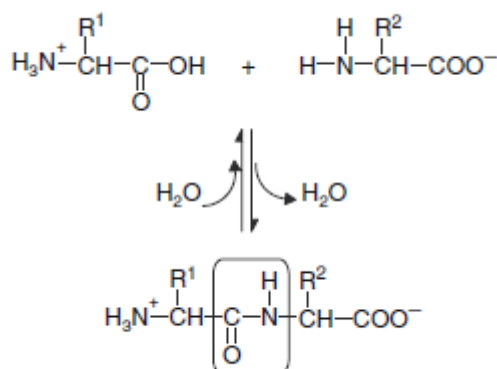
### 1.2.2.III - الإنزيمات محفزات بيوكيميائية

الإنزيم (Enzyme) هو عامل ذو تركيب بروتيني عالي الوزن الجزيئي، وتم التأكد من ذلك بعد عام 1929 م حيث حاز العالم سمير (Sumner) على جائزة نوبل للعلوم لفصله لإنزيم (Urease) بصورة بلورية نقية من أنسجة بعض النباتات وتأكد من احتواء جزيء الإنزيم على بروتين. و كغيره من البروتينات يتألف الإنزيم من اتحاد عدد كبير من الأحماض الأمينية تكون فيما بينها سلسلة أو أكثر من عديد الببتيد. وتوجد الأحماض الأمينية في هذه السلاسل وفق تتابع معين خاص بكل إنزيم مما يؤدي في النهاية إلى تركيب فراغي محدد يمكن الإنزيم من القدرة على تسريع حدوث تفاعل خاص به. وتتشابه الإنزيمات في فعلها مع العوامل المساعدة الكيميائية الأخرى، إذ أنها تشارك في التفاعل دون أن تغير بنتيجته، أي أنها تعود في نهاية التفاعل إلى وضعها الأصلي الذي كانت عليه قبل بدء التفاعل، لكنها تمتاز عن العوامل المساعدة الأخرى بكفاءتها العالية، فلإنزيمات قدرة فائقة على تسريع التفاعلات الكيميائية وتقليل طاقة التنشيط اللازمة لحدوث التفاعل [203-205]. كما يتضح في المخطط الشكل (28.III).



الشكل 28.III: منحني طاقة التنشيط للتفاعل المحفز بالانزيمات

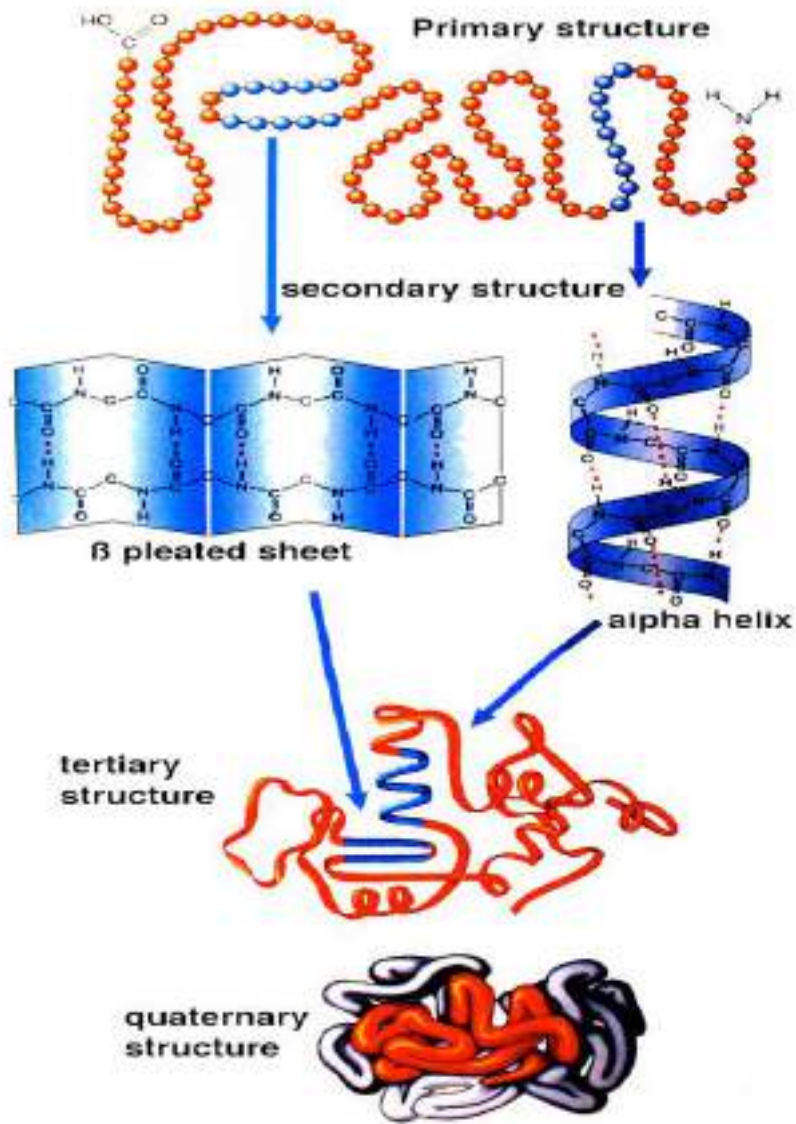
و معظم سلوك الإنزيمات تكون تبعاً لبنيتها الجزيئية و الإنزيمات عبارة عن بروتينات تتكون من أحماض أمينية يتراوح عددها من مئة إلى عدة مئات وبالتالي هذه الأخيرة تساهم في سلوك الإنزيمات من خلال الرابطة الببتيدية التي يتم تشكيلها بين ذرة الكربون في مجموعة كربوكسيل الحمض الأميني وذرة النتروجين في مجموعة  $\alpha$  - امينية الشكل (29.III) ووفقاً لطبيعة الجذر (R) يمكن أن تكون الأحماض الأمينية قطبية أو غير قطبية وتوزعها على طول سلسلة البروتين يحدد سلوكها [206].



الشكل 29.III: تشكيل الرابطة الببتيدية في البروتينات

وتجدر الإشارة إلى أن التتابع الخطي للروابط الببتيدية على شكل مستقيم تشكل البنية الأساسية للإنزيم (التركيب الأولي) (Primary Structure) و هذا التركيب لا يبقى خطياً بل السلسلة الببتيدية تلتف وتنثني حول بعضها بواسطة روابط هيدروجينية مشكلة شكلاً لولبياً ويمثل البنية الحلزونية  $\alpha$  (alpha helix) وعلى شكل صفائح وتمثل البنية الورقية  $\beta$  (beta sheet) وهو ما يعرف بالبناء أو بالتركيب الثانوي (Secondary Structure) ثم يتضاعف طي والتفاف السلاسل الببتيدية فنحصل على شكل ذا أبعاد ثلاثية يتكون من مجموعة معقدة نسبياً من البنى الحلزونية  $\alpha$  و الورقية  $\beta$  وهو ما يعرف بالتركيب الثالث للبروتينات (Tertiary Structure) وتكون هذه البنية مستقرة بسبب وجود الروابط الهيدروجينية والروابط الأيونية (بين الوظائف السالبة والموجبة) وكذلك الجسور الكبريتية (حمضين أميين من نوع Cys) حيث تتكون المراكز

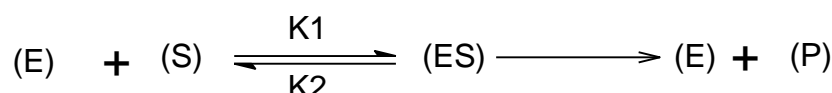
النشطة على سطح الإنزيم . ثم تتحد عدة متعددات ببتيد ذات بنية ثالثة لتشكيل بنية تعرف بالمستوى الرابع كما يتضح في الشكل (30.III) [207].



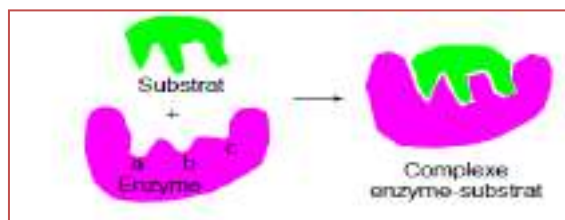
الشكل 30.III: التسلسل الهرمي الهيكلي للإنزيم (بنى الإنزيم)

## III.2.2.2-آلية عمل الإنزيم

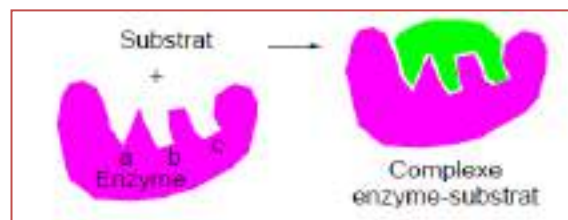
إن المركز النشط (Active Site) على سطح الإنزيم هو المنطقة التي ترتبط فيها مادة التفاعل مع الإنزيم وهي مكان خاص نتج عن البنية الثالثة والرباعية لجزيء الإنزيم ويتميز بخصائص كهربائية إلكترونية وكيميائية معينة ويمكن توضيح معادلة التفاعل على النحو التالي



وقد شبهت العلاقة قديما بين الموقع النشط ومادة التفاعل بعلاقة **القفل والمفتاح** لكن حديثا اتضح أنه يمكن للموقع النشط في الإنزيم أن لا يثبت على شكل واحد وتركيب واحد مثل القفل لكن يمكن أن يكون مرنا ويتغير لكي يلائم مادة تفاعل في ظروف مختلفة وأكثر من مادة تفاعل في بعض الأحيان وفي عام 1963 م أشار كوشلانند (Koshland) إلى أن المركز النشط في الإنزيم ليس كقالب ثابت الأبعاد وإنما يعتبر ذا مرونة تجعله قادر على التكيف مع مادة التفاعل وتعرف نظريته " **التطابق المتكيف** " (Induced – fit theory) أو نظر (التوافق المستحث) وبالتالي فإن ارتباط مادة التفاعل بالإنزيم تكون وفق نمطين الشكل (31.III) [208].



(b) - Induced fit model of the active site



(a) - Lock and key model of the active site

### الشكل 31.III: انماط ارتباط مادة التفاعل مع الإنزيم

وان ارتباط الإنزيم بمادة التفاعل عند المواقع النشطة يكون بعدة طرق أهمها تكوين روابط هيدروجينية أو روابط أيونية لا قطبية أو عن طريق ميول كهربائية معينة وتعتبر المجموعات الأمينية ذات أهمية حيوية في عملية الارتباط وهي تخضع عند المركز النشط للإنزيم إلى نظم خاصة تتحدد بالأبعاد الثلاثة لجزيء البروتين .



### III.2.2.3- العوامل المساعدة والمرافقات الإنزيمية Cofactors and coenzyme

إن أغلب الإنزيمات تتضمن جزيئاتها بالإضافة للشق البروتيني شقا آخر غير بروتيني يرتبط بالإنزيم بروابط تساهمية أو غير تساهمية [210,209]. حيث يسمى الشق البروتيني الإنزيم الأساسي أو الإنزيم المجرد (Apo-enzyme) أما الشق الآخر غير البروتيني يسمى العامل المساعد الإنزيمي (Enzyme Cofactor) والاثنين معا (الشق البروتيني و الشق غير البروتيني) بالإنزيم الكامل (Holoenzyme). و الشق غير البروتيني يمكن أن يكون ذو طبيعة عضوية أو غير عضوية

وفي حالة استحالة وصعوبة فصل الشق الغير بروتيني عن الشق البروتيني تسمى المجموعات في هذه الحالة بالمجموعات الملاصقة (Prosthetic Group). وغالبا ما تكون كيتونات لعناصر ثقيلة مثل (الحديد والنحاس و الماغنسيوم والكوبالت .....). وكمثال على ذلك ايونات الحديد المرتبطة بإنزيم السيتركروم (cytochrome) والتي يعزى إليها قدرة هذه الإنزيمات على نقل الإلكترونات. أما إذا كانت يسهل فصل الشق الغير بروتيني فإنه تسمى المجموعات في هذه الحالة بمرافقات الإنزيم (coenzyme) والتي تكون ذات طبيعة تختلف عن المجموعات الملاصقة وهي عبارة عن جزيئات عضوية ومن خصائصها أنها تنفصل عن الإنزيم بعد الانتهاء من تحفيز التفاعل ومن أهم المرافقات الإنزيمية نذكر ما يلي

☒ **ناقلات الهيدروجين (Hydrogen Carriers):** وتكمن مهمتها في مساعدة الإنزيم بنقل

الهيدروجين أثناء التفاعل ومن أمثلتها

- نيكوتيناميد ادينين ثنائي نيكلوتايد (3.28) (Nicotinamide Adenin Dinucleotide) رمزه (NADH).
- فوسفات نيكوتيناميد ادينين ثنائي نيكلوتايد (3.29)

(Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate) رمزه (NADP)

• فلافين أحادي النيكلوتايد (3.30) (Flavin Mono Nucleotide). رمزه (FMN)

• فلافين أدنين ثنائي النيكلوتايد (3.31) (Flavin Adenine Dinucleotide). رمزه (FAD)

☒ **ناقلات مجموعة الأسيل (Acyl Group Carriers):** وتكمن مهمتها في العمليات الأيضية

للكربوهيدرات والدهون بوجه خاص وكمثال على ذلك

المرافق الإنزيمي (أ) (3.22) (Coenzyme A) رمزه (CoA)

### ☒ ناقلات فصل الكربوكسيل (Decarboxylation Carriers):

وهي تعمل كمستقبلات لثاني أكسيد الكربون عند فصله أو انتزاعه من مجموعات الكربوكسيل وهي عملية أيضية هامة. ومن أمثلتها

بيروفوسفات ثيامين (3.33) (Thiamin Pyrophosphate) رمزه (TPP)

☒ ناقلات مجموعة الأمينو (Amino Group Carriers) : وتلعب دورا هاما في نقل مجموعة الأمين ومن أمثلتها

فوسفات البيرييدوكسال (Pyridoxal Phosphate). وهو الشكل الفعال لفيتامين B<sub>6</sub> .

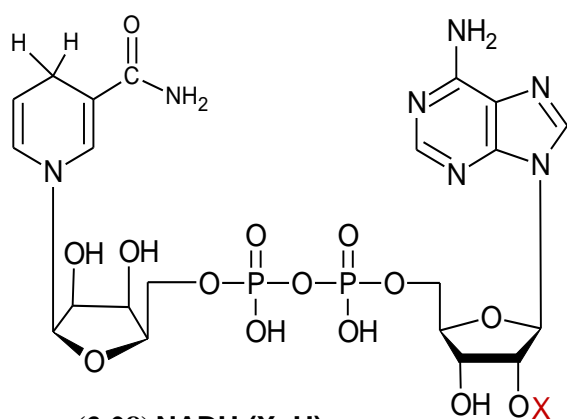
☒ ناقلات مجموعات الفوسفات (Phosphate Group Carriers) : وهي المسؤولة عن نقل

مجموعة الفوسفات وهذه العملية تكتسي أهمية بالغة أثناء العمليات الأيضية لأن ارتباط هذه المجموعات يتطلب تكوين روابط كيميائية غنية بالطاقة مما يتيح للخلية الاستفادة من هذه الطاقة التي تنطلق من كسر هذه الروابط عند الحاجة ومن أهم هذه المرافقات

أدينوزين ثلاثي فوسفات (3.34) (Adenosine Triphosphate) رمزه (ATP)

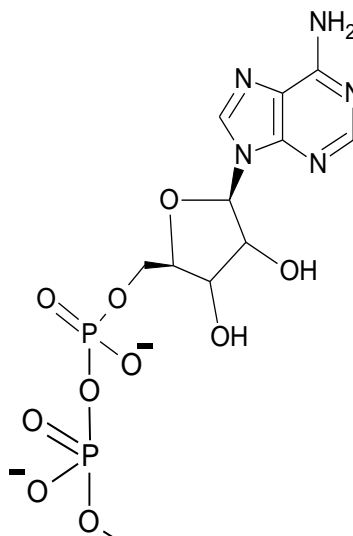
أدينوزين ثلاثي فوسفات (Adenosine Diphosphate) رمزه (ADP)

و الشكل (32.III) يوضح الصيغ الكيميائية لبعض هذه المرافقات الإنزيمية [211].

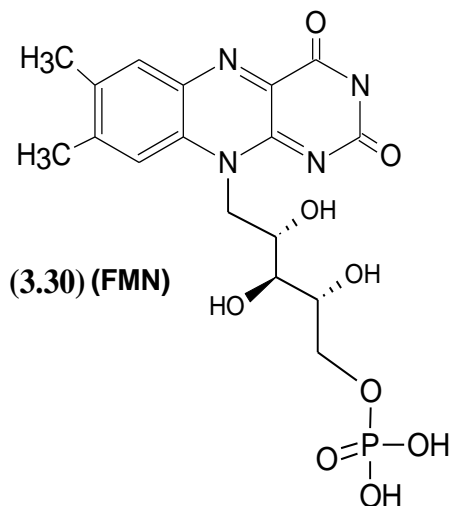


(3.28) NADH (X=H)

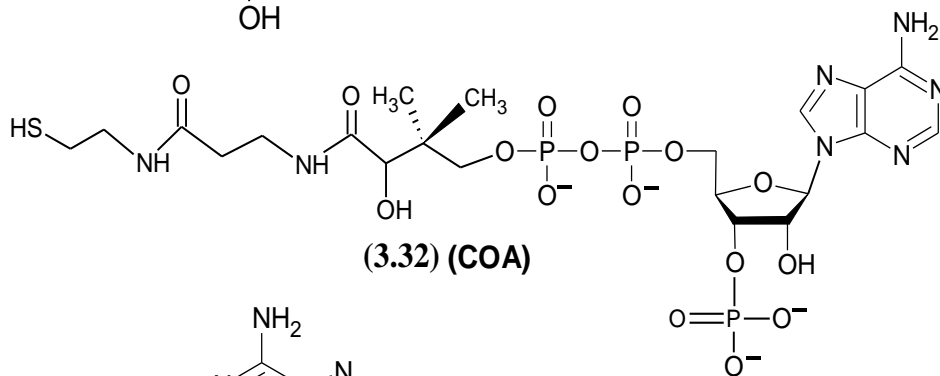
(3.29) NADP(X=PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)



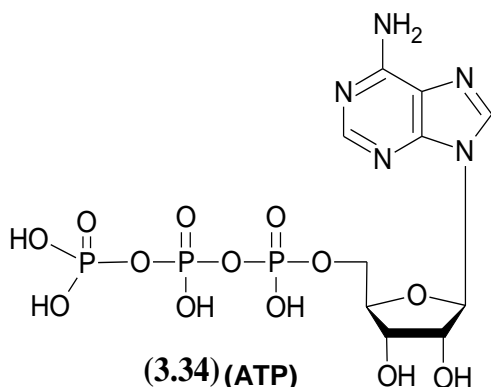
(FAD)(3.31)



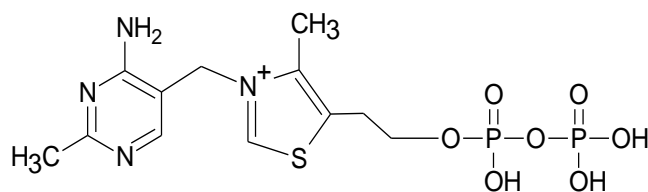
(3.30) (FMN)



(3.32) (CoA)



(3.34) (ATP)



(3.33) (TPP)

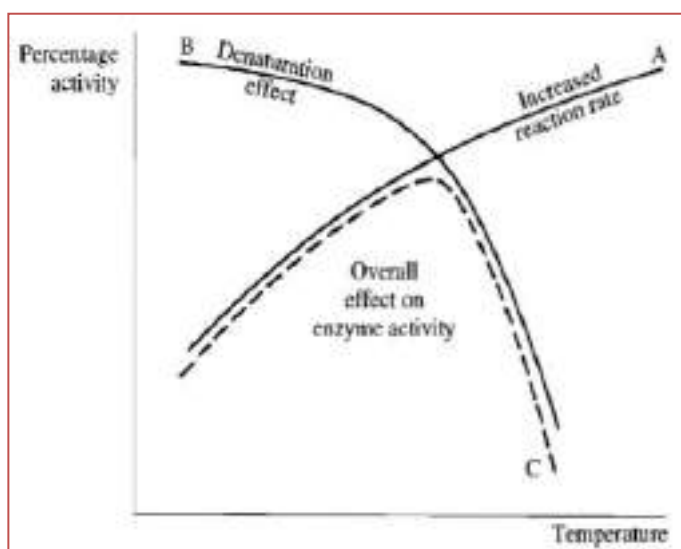
الشكل 32.III: الصيغ الكيميائية لبعض مرافقات الإنزيم

### III.4.2.2- العوامل المؤثرة على نشاط الإنزيمات [212].

تتأثر الإنزيمات بعدة عوامل أهمها درجة الحرارة ورقم الـ pH أي درجة تركيز ايون الهيدروجين في الوسط الذي يعمل فيه الإنزيم وتركيز الإنزيم نفسه وتركيز مادة التفاعل وغيرها مثل وجود المثبطات وفيما يلي توضيحا لهذه العوامل [213].

#### III.4.2.2-1- تأثير درجة الحرارة Temperature

إن زيادة درجة الحرارة في الحدود التي لا تضر بالطبيعة البروتينية للإنزيم تؤدي إلى زيادة معدل التفاعل حتى يصل المعدل إلى قيمة قصوى عند درجة حرارة معينة تعرف بالدرجة المثلى (Optimum Temperature) وفوق هذه الدرجة فإن معدل التفاعل ينخفض تدريجيا حتى يتوقف التفاعل عند درجات الحرارة المرتفعة نسبيا. وسبب ذلك أنه عند درجة الحرارة في الحدود المناسبة (قبل درجة الحرارة المثلى) يؤدي إلى زيادة طاقة التنشيط للجزيئات المتفاعلة فيزداد معدل التفاعل. أما عند درجات حرارة فوق الدرجة المثلى يحدث إضرار بجزيئات الإنزيم نظرا لطبيعتها البروتينية إلى غاية توقف التفاعل ونشاط الإنزيم تماما مما يدل على تغير طبيعته البروتينية كما يتضح في الشكل (III.33) [213].



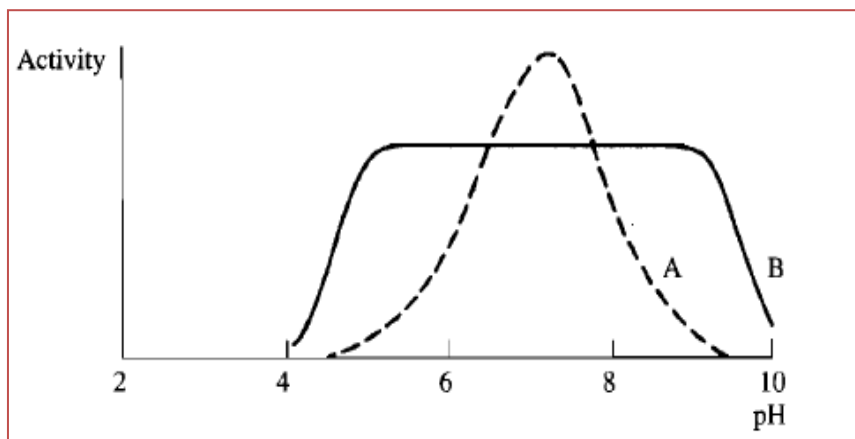
الشكل III.33: تأثير درجة الحرارة على فعالية الإنزيم التفاعلية

وليس هناك درجة حرارة مثلى لجميع الإنزيمات فكل إنزيم له درجة حرارة خاصة به يصل فيها نشاطه إلى حد أقصى. فالإنزيمات ذات الجزيئات البسيطة نسبيا لا تتأثر طبيعتها بالحرارة مقارنة بنظائرها ذات الجزيئات الكبيرة المعقدة التركيب كما أنه من المعروف أن روابط ثنائي الكبريت (-S-S-) تمنح جزيئات الإنزيم صمودا أعلى اتجاه درجات الحرارة. كما أن إنزيمات بعض متعضيات المناطق الحارة كبكتيريا الينابيع الحارة أو

الصحاري الحارة لها درجة حرارة مثلى أعلى بكثير من إنزيمات المتعضيات العادية فمثلا إنزيم الفاي اميلاز المعزول من بعض أنواع البكتيريا المحبة للحرارة يحتفظ بنحو 90% من فاعليته بعد ساعة كاملة عند  $90^{\circ}\text{C}$ .

### III.2.4.2.2- تأثير الرقم الهيدروجيني أل-pH

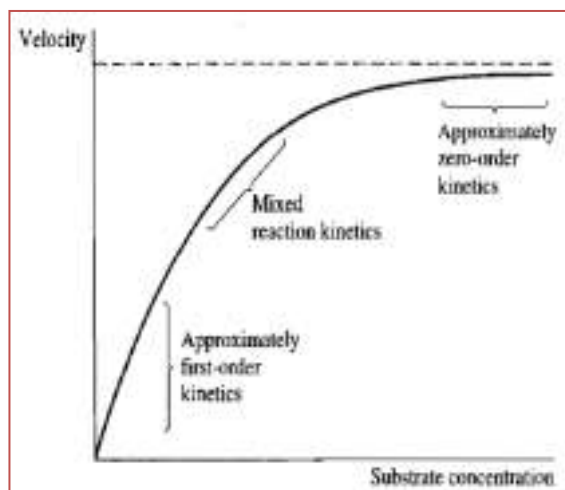
أن كل إنزيم يعمل في نطاق تركيز معين لأيون الهيدروجين وتتغير طبيعته ودرجة نشاطه بوضوح إذا كان الرقم الهيدروجيني خارج هذا النطاق ويبلغ نشاط أي إنزيم ذروته عند الرقم الهيدروجيني الأمثل (Optimum pH) وينخفض على جانبيه نشاط الإنزيم الشكل (34.III) [214,213]. ويفسر ذلك بأن طبيعة الارتباط بين الإنزيم ومادة التفاعل تتوقف على حالة معينة من التأين بالنسبة للأحماض الأمينية أو المجموعات الكيميائية للإنزيم وخاصة تلك الموجودة عند المراكز الفعالة أو بالقرب منها حيث أن أي تغير في الرقم الهيدروجيني للوسط يؤثر على الطبيعة الكيميائية لهذه المجموعات مما يؤثر على الارتباط بين المادة المتفاعلة والمراكز الفعالة للإنزيم وبدرجات مختلفة . ويمكن أن يؤثر الرقم الهيدروجيني ليس على تأين الإنزيم فحسب وإنما على تأين مادة التفاعل أو المركب الوسطي (ES) أو على نواتج التفاعل أي معدل التفاعل . والجدير بالذكر أن أغلب الإنزيمات تقع أرقامها الهيدروجينية المثلى بالقرب من الرقم المتعادل . غير أن بعضها كإنزيمات الهضم يعمل في وسط حمضي والبعض الأخر له أرقام هيدروجينية مثلى في الوسط القاعدي .



الشكل 34.III: تأثير الأس الهيدروجيني (pH) على فعالية الإنزيم التفاعلية

### III.2.2.3- تأثير تركيز مادة التفاعل (Substrate Concentration)

تتوقف سرعة تفاعل الإنزيم على تركيز مادة التفاعل التي يعمل عليها وعلى تركيز الإنزيم نفسه . ولوحظ في معظم الإنزيمات وعند وجود الإنزيم بكمية محددة فإن سرعة التفاعل تزداد بزيادة تركيز مادة التفاعل حتى يصل هذا التركيز إلى حد معين لا يتأثر نشاط الإنزيم بعده بزيادة هذا التركيز بل يمكن أن تؤدي زيادة تركيز مادة التفاعل إلى تثبيط التفاعل كما يتضح في الشكل (III.35) [215,213].



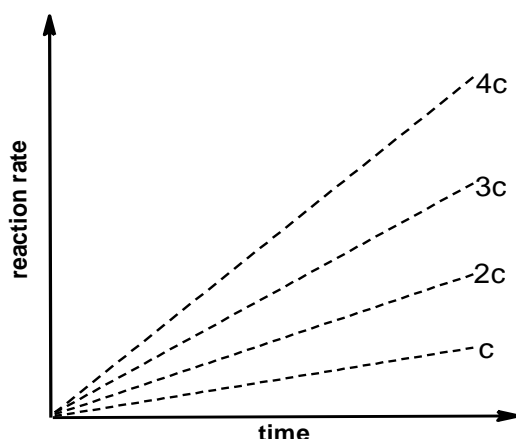
الشكل III.35: تأثير تركيز مادة التفاعل على فعالية الإنزيم

وقد أشارت الدراسات الحديثة إلى أنه كلما كان تركيز مادة التفاعل مرتفعا فإنها تعمل على تثبيط نشاط الإنزيم أي تعمل كمثبط (Inhibitor) وهذا يرجع إلى ما يلي

- تراحم مادة التفاعل على المراكز النشطة للإنزيم مما يؤدي إلى عدم تكوين المركب المعقد النشط بين مادة التفاعل والإنزيم (ES) بالصورة التي تسمح للإنزيم بتحليل هذا المعقد .
- زيادة تركيز مادة التفاعل يعمل على عدم وجود وسط مائي مناسب للتفاعل.

### III.2.2.4- تأثير تركيز الإنزيم Enzyme Concentration [216,212].

بصفة عامة كلما زاد تركيز الإنزيم (إلى حد معين) في وجود مقدار مناسب من مادة التفاعل يزداد معدل تحول المادة كم يتضح في الشكل (III.36). وزيادة تركيز الإنزيم إلى حدود كبيرة عمليا غير ممكن لأن الطبيعة البروتينية للإنزيم تجعل أوزانه الجزيئية كبيرة وتصبح ذوبانيته محدودة إلى حد كبير . وزيادة تركيز الإنزيم تؤدي زيادة عدد مراكز النشطة والفعالة للارتباط مع المزيد من جزيئات المتفاعل مما يرفع من معدل التفاعل .



الشكل III.36: تأثير تركيز الإنزيم على معدل التفاعل

### III.2.2.5- تصنيف وتسمية الإنزيمات [214, 216, 217].

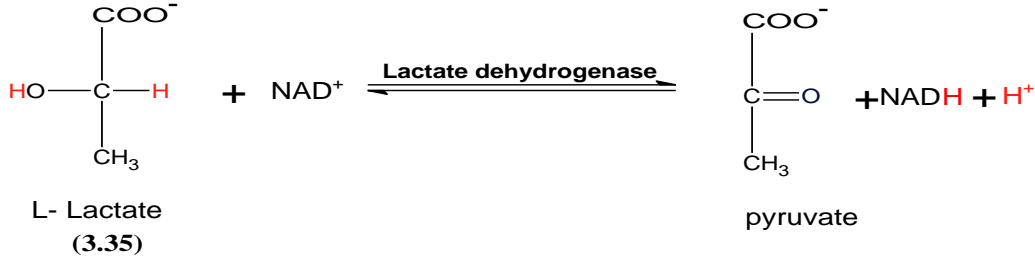
صنفت الإنزيمات حسب نظام الجمعية الدولية للكيمياء الحيوية (IUBMB) من قبل لجنة خاصة عرفت بلجنة الإنزيمات (Enzyme Commission) اعتماداً على نوع التفاعل الذي يحفزها الإنزيم بشكل أساسي إلى ستة مجموعات حيث يطلق على الإنزيم اسماً يشمل مادة التفاعل متبوعاً بالمقطع (ase) حيث يبين الاسم معلومات هامة على نوع التفاعلات التي يؤديها الإنزيم وصنف مادة التفاعل التي يعمل عليها الإنزيم. وقد اقترحت لجنة الإنزيمات عام 1964 م نظام ترقيمي لتسمية الإنزيمات من الشكل (E.C.a.b.c.d) م حيث تكون دلالة الأرقام كالتالي

- الرقم الأول (a) يدل على المجموعة (Group) من ضمن المجموعات الستة
- الرقم الثاني (b) يدل على رقم تحت المجموعة (Sub-Group) وهذا الرقم يوضح عادة التخصص لنوعية مادة التفاعل والرابطة التي يعمل عليها الإنزيم فمثلاً في تفاعلات الأكسدة والاختزال يبين نوعية المجموعة التي يعمل عليها كمعطي للإلكترون مع توضيح نوعية الرابطة التي تنكسر.
- الرقم الثالث (c) يدل على رقم تحت - تحت رقم المجموعة (Sub-Sub-Group) وهو يحدد نوعية التفاعل الذي يقوم به الإنزيم في سلسلة الإنزيمات الواقعة تحت رقم المجموعة مع بيان نوعية معطيات الإلكترون (الأكسدة والاختزال) أو نوعية المجموعة المزالة مثل (lyases).
- الرقم الرابع (d) يدل على رقم تسلسل الإنزيم في قائمة إنزيمات تحت - تحت المجموعة أي رقم (Sub-Sub-Sub-Group) وبناءً على ذلك تصنف الإنزيمات وفق المجموعات الستة التالية

#### ✓ المجموعة الأولى: مجموعة إنزيمات الأكسدة والاختزال (E. C. 1) Oxidoreductases

وهي مجموعة الإنزيمات التي تقوم بتفاعلات الأكسدة والاختزال التي تنقل شوارد ( $H^+$ ) والإلكترونات وتكون مرتبطة مع مرافقات انزيم (Coenzymes) الناقلة للهيدروجين والتي تكون ذات تراكيب معقدة مثل (NAD. NADP. FMN. FAD.....) ومن بين الإنزيمات التي تدخل ضمن هذه المجموعة (*réductases, oxydases, peroxydases, oxygénases, hydrogénases, déshydrogénases*) و نأخذ

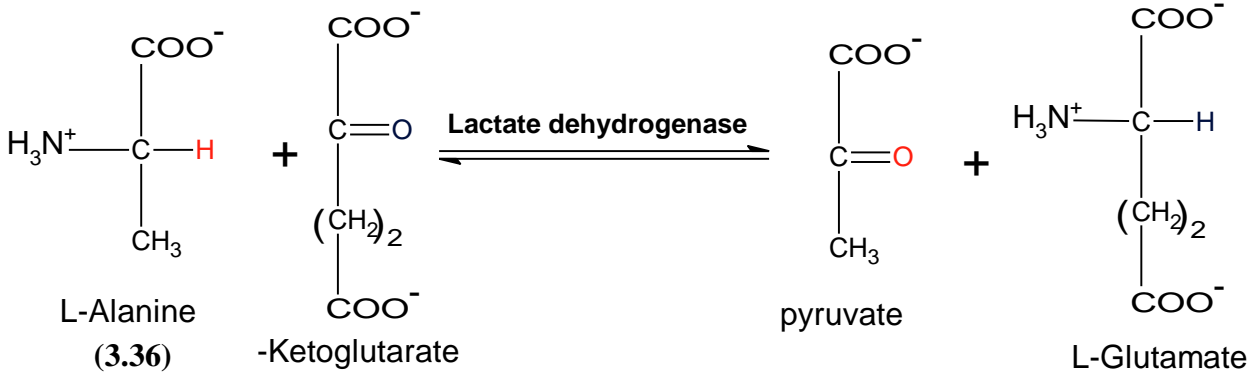
كمثال لها إنزيم اللاكتات ديهيدروجينيز (*Lactate dehydrogenase*) ويصنف (E.C.1.1.1.27) وهو يعطي الإلكترون للـ L-Lactate (3.35) و  $\text{NAD}^+$  يعمل كمستقبل للإلكترون كما يتضح في الشكل (37.III)



الشكل 37.III: تفاعل أكسدة L-Lactate بإنزيم (*Lactate dehydrogenase*)

### ✓ المجموعة الثانية : مجموعة إنزيمات النقل (E. C. 2) *Transferases*

وهي الإنزيمات التي تعمل على نقل مجموعة كيميائية معينة من جزيء إلى آخر وكمثال على ذلك الإنزيم (*Alanine transaminase*) (E.C.2.6.1.2) الناقل لمجموعة الأمين من L-Alanine (3.36) كما يتضح في المعادلة الشكل (38.III)



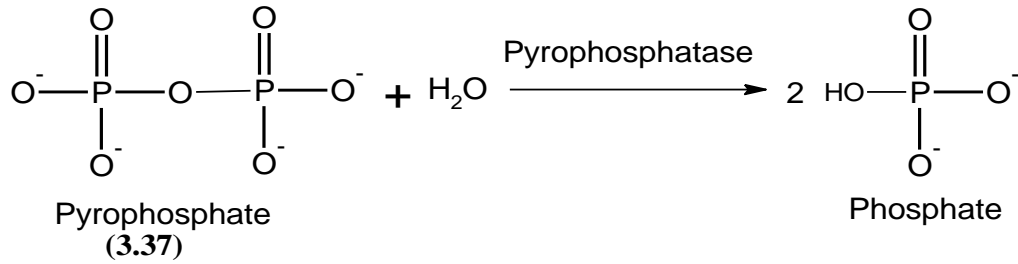
الشكل 38.III: تفاعل نقل مجموعة الأمين باستخدام الإنزيم (*Alanine transaminase*)

ومن الإنزيمات الهامة التابعة لهذه المجموعة (*kinases*) التي تقوم بنقل الفوسفات وكمثال على ذلك إنزيم (*Hexokinase*) (E. C. 2. 7. 1. 2.) الذي يحفز نقل الفوسفات إلى السكاكر السداسية

### ✓ المجموعة الثالثة : مجموعة إنزيمات التحلل المائي (E. C. 3) *Hydrolases*

وهي الإنزيمات التي تقوم بتفاعلات التحلل المائي مثل إنزيمات تحلل روابط الاسترات (*estérases*) و إنزيمات تحلل الروابط الببتيدية (*peptidases*) وكمثال على ذلك الإنزيم (E.C.3.6.1.1.) (*diphosphate phosphohudrolase*) الذي يعمل إمهاة البيروفوسفات (3.37) إلى الفوسفات كما يتضح في الشكل (39.III).

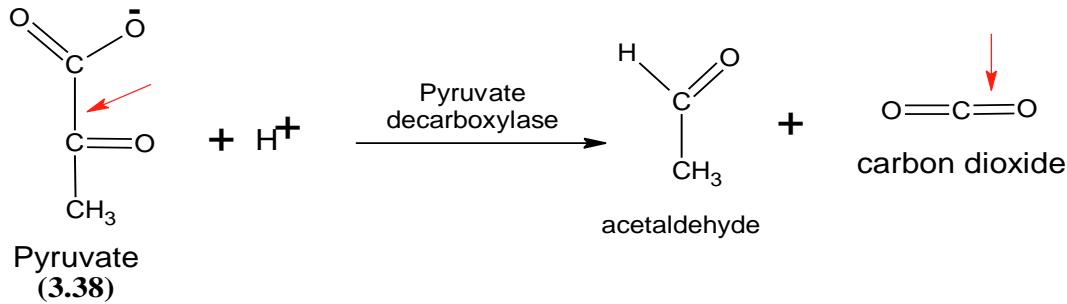




الشكل 39.III: إمامة البيروفوسفات إلى الفوسفات باستخدام إنزيم (diphosphate phosphohudrolase)

### ✓ المجموعة الرابعة : مجموعة إنزيمات الهدم (E. C. 4) Lyases

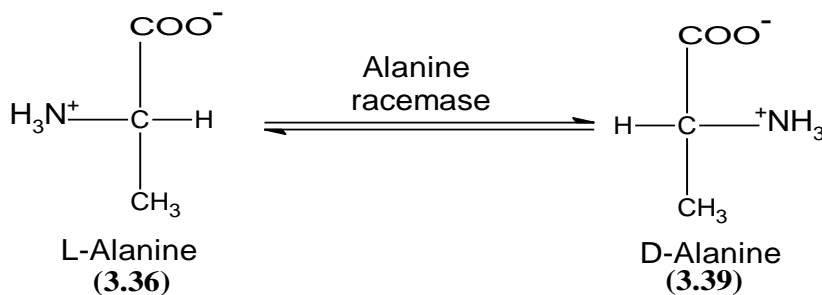
وهي الإنزيمات التي تعمل على نزع مجموعة معينة من المادة المتفاعلة منتجة مركبات تحتوي على روابط مزدوجة نتيجة كسر الروابط مثل (C-C, C-O, C-N, C-S, C-X) وكمثال الإنزيم النازع لمجموعة الكربوكسيل من (Pyruvate) (3.38) (E. C. 4. 1. 1. 1.) (Pyruvate décarboxylase) الشكل (40.III)



الشكل 40.III: تفاعل نزع مجموعة الكربونيل باستخدام إنزيم (décarboxylase)

### ✓ المجموعة الخامسة : مجموعة إنزيمات التشكل (E. C. 5) Isomerases

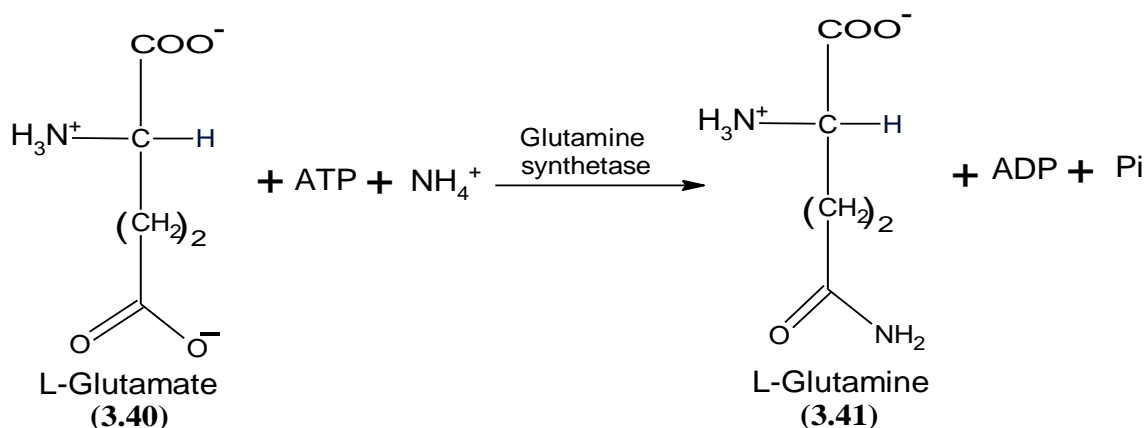
وهي الإنزيمات ذات العلاقة بالنشاط الضوئي والتي تعمل على تحويل المادة الهدف إلى متشكل آخر وذلك بنقل هيدروجين أو أكثر من موقع يميني إلى موقع يساري (racemases) أو نقل الهيدروجين من ذرة كربون إلى أخرى في نفس الجزيء (Isomerase) أو نقل مجموعة من ذرة كربون إلى أخرى في نفس الجزيء (mutase) وكمثال على ذلك إنزيم (Alanine racemases) (E.C.5.1.1.1.) الذي يعمل على تحويل (L-Alanine) (3.36) إلى (D-Alanine) (3.39) وفق المعادلة الشكل (41.III).



الشكل 41.III: تفاعل تحويل (L-Alanine) إلى (D-Alanine) باستخدام إنزيم (Alanine racemases)

### ✓ المجموعة السادسة : مجموعة إنزيمات البناء أو الارتباط (E. C. 6.) Ligases

وهي تشمل جميع الإنزيمات التي تعمل على إنشاء رابطة جديدة بين مركبين مختلفين وتعتمد على الطاقة المخزنة في جزيء (ATP) وكمثال على ذلك إنزيم (L-glutamine synthetase). (E.C.5.1.1.1.) الذي يعمل على تحويل (L-glutamate) (3.40) إلى (L-glutamine) (3.41) وفق المعادلة الشكل (42.III)



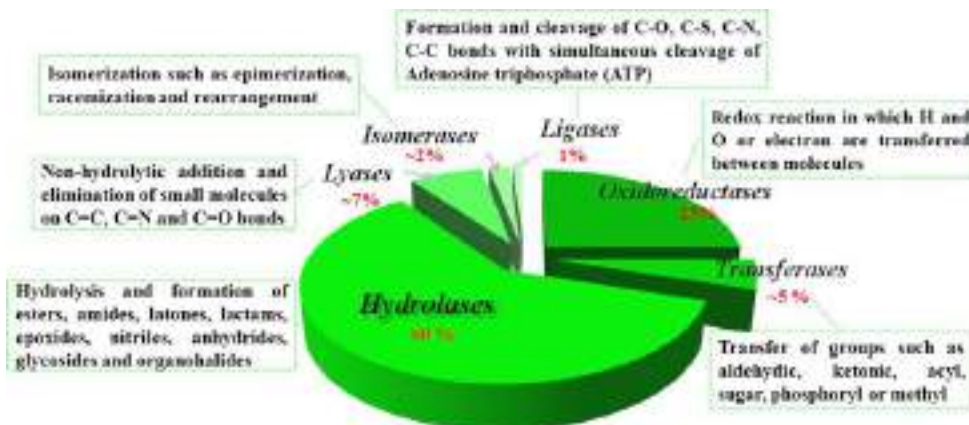
الشكل 42.III: تحويل (L-glutamate) إلى (L-glutamine) باستخدام إنزيم (L-glutamine synthetase)

والجدول (4.III) يوضح مختلف أقسام الإنزيمات والأفعال التي تحفزها [215].

جدول 4.III: مختلف أقسام الإنزيمات والأفعال التي تحفزها

Enzyme class	EC number	Selected reactions
Oxidoreductases إنزيمات الأكسدة والاختزال	1	Reduction of C=O and C=C; reductive amination of C=O; oxidation of C-H, C=C, C-N, and C-O; cofactor reduction/oxidation
Transferases إنزيمات النقل	2	Transfer of functional groups such as amino, acyl, phosphoryl, methyl, glycosyl, nitro, and sulfur-containing groups
Hydrolases إنزيمات التحلل المائي	3	Hydrolysis of esters, amides, lactones, lactams, epoxides, nitriles, and so on, as well as the reverse reactions to form such functionalities
Lyases (synthases) إنزيمات الهدم	4	Addition of small molecules to double bonds such as C=C, C=N, and C=O
Isomerases إنزيمات التشكل	5	Transformation of isomers (isomerizations) such as racemizations, epimerizations, and rearrangement reactions
Ligases (synthetases) إنزيمات البناء	6	Formation of complex compounds (in analogy to lyases) but enzymatically active only when combined with ATP cleavage

وقد استخدمت مجموعات معينة من الإنزيمات دون غيرها وينسب متفاوتة في الصناعة وفق سهولة الحصول على الإنزيم من ناحية واستقراره ونشاطه و انتقائيته من ناحية أخرى و الشكل (43.III) يوضح نسب استخدام مجموعة الإنزيمات المختلفة في المجال الصناعي [218].



الشكل 43.III: نسب استخدام مجموعة الإنزيمات المختلفة في المجال الصناعي

### 6.2.2.III - محفزات الإرجاع البيوكيميائي Biocatalytic reductions

تتميز محفزات الإرجاع البيوكيميائي والتي تكون عبارة عن كائنات دقيقة أو خلايا كاملة نباتية أو حيوانية أو إنزيمات معزولة عادة بأنها آمنة عموماً وذات مردود تفاعل جيد وشروط لينة والمذيب المستخدم يكون في الغالب الماء والعوامل المساعدة الخطيرة ليست ضرورية فمثلاً يستخدم الإيثانول والجلوكوز وغيرها كمصادر الهيدروجين بدلاً من غاز الهيدروجين المتفجر. وتكون متوفرة تجارياً على شكل إنزيمات معزولة أو خلايا كاملة جاهزة للاستخدام مثل خميرة الخبز (baker's yeast) و كبد الحصان (horse liver) وغيرها الشكل (44.III) [219].



الشكل 44.III: محفزات الإرجاع البيوكيميائي

### 3.III- الخلاصة

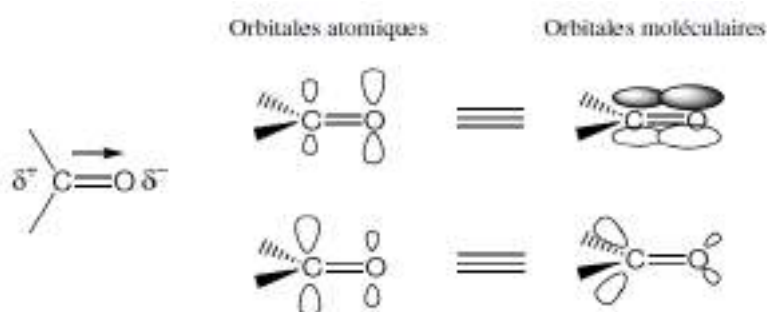
في هذا الفصل تطرقنا لتفاعلات الإرجاع بشكل عام سواء الإرجاع الكيميائي أو البيوكيميائي. والتي تعتبر من بين أهم تفاعلات التحضير العضوي. ولاحظنا كيف أن البحث عن عوامل ومحفزات مرجعة جيدة و فعالة وذات مردود جيد لاقى الاهتمام الواسع . وكيف أن استخدام المحفزات سواء كانت كيميائية أو بيوكيميائية يتطور باستمرار ناحية البحث عن طرق آمنة بيئيا لتعزيز الكيمياء الخضراء من ناحية وتخفيض التكلفة المرتفعة للمواد الكيميائية المستخدمة في هذا المجال من ناحية أخرى .ومن بين العوامل المرجعة الكيميائية المهمة العامل المرجع متعدد مثيل هيدرو سيلوكسان ( PMHS). وهو عامل مرجع نظيف غير مضر بالبيئة وغير سام ومستقر لا يتأثر بالرطوبة و اقتصادي .والذي استخدم لإرجاع تشكيل و واسعة من الوظائف العضوية كما تطرقنا إلى المحفزات البيوكيميائية ودراسة خصوصيتها و انتقائيتها ومميزاتها والتي تكون عبارة عن كائنات دقيقة أو خلايا كاملة نباتية أو حيوانية أو إنزيمات معزولة آمنة عموما وذات مردود تفاعل جيد وشروط لينة مقارنة بالمحفزات الكيميائية.

# الفصل الرابع

الإرجاع اللاتناظري الكيميائي والبيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية  
العضوية والكيتونات والحماوية على الفسفور

### 1.IV-الكيتونات العضوية

الكيتونات 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  $120^\circ$  تقريبا الشكل (1.IV) . [220]

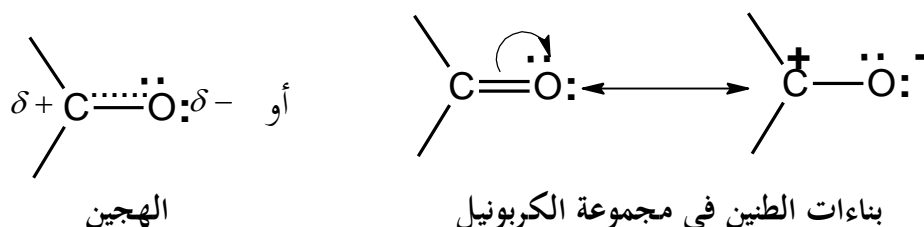


الشكل 1.IV: بنية مجموعة الكربونيل في الكيتونات

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 الشكل (2.IV)



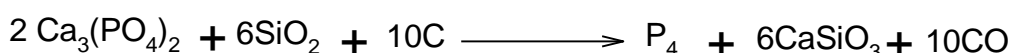
الشكل 2.IV: الصيغ التآرجحية في مجموعة الكربونيل

**2.IV- كيمياء مركبات الفسفور العضوية organophosphorus compounds****1.2.IV- نبذة تاريخية :**

إن أول تحضير لعينة فسفور نقية نسبيا تم تحقيقه من قبل التاجر والكيميائي الألماني (Hennig Brand) عام 1966م في عملية محاولته لتحويل المعادن الرخيصة إلى ذهب . عند تقطيره لحجم كبير من البولة حيث تحصل على سائل ابيض ينبعث منه ضوء ابيض . وهو بطبيعة الحال عبارة عن الفسفور الأبيض الذي يتأكسد بسهولة بالهواء الجوي وتتوقف عملية التفسفر (phosphoresce) [221]

**2.2.IV- مركبات الفسفور العضوية organophosphorus compounds**

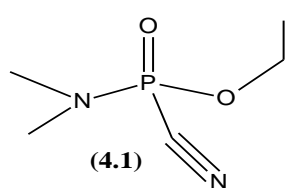
بدأت أول دراسة للتحضير الكيميائي لمركبات الفسفور العضوية في أوائل القرن التاسع عشر . وإن أغلب مركبات الفسفور العضوية يتم تصنيعها من عنصر الفسفور . الذي يتم الحصول عليه من الاختزال الالكترولوجي لمزيج من فوسفات الكالسيوم وفحم الكوك والسيليكا وفق المعادلة التالية [222]



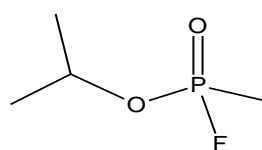
وهذا الفسفور يتم تحويله الى ثلاثي كلوريد الفسفور (phosphorus trichloride) ( $\text{PCl}_3$ ) بتفاعله مباشرة مع زيادة من الكلور . أو الى أوكسيد ثلاثي كلوريد الفسفور (Phosphorus trichloride oxide) ( $\text{POCl}_3$ ) بتعريض ثلاثي كلوريد الفسفور الى الهواء . وهذين المركبين يعتبران نقطة انطلاق لتحضير العديد من مركبات الفسفور العضوية .

وكيمياء مركبات الفسفور العضوية تمتاز بنوعيين من التفاعلات , تفاعلات تعود لذرة الفسفور في حد ذاتها . وتفاعلات يكون لوجود ذرة الفسفور في الجزيء دور مساهم في تشكيل ناتج التفاعل . ويقع الفسفور في المجموعة الخامسة من الجدول الدوري . ويشكل سلسلتين من المركبات مركبات يكون فيها لذرة الفسفور رقم تأكسد (+3) وتحمل الزوج الالكتروني الحر و الذي يساهم بشكل ملحوظ في الخواص الكيميائية والفراغية لهذه المركبات . ويسمح لهذه المركبات بأن تلعب دور كاشف نيكولوفيلي يهاجم العديد من المركبات العضوية . والفسفور في حد ذاته يعتبر عنصر كهروجابي نسبيا وبالتالي يمكن أن يلعب دور كاشف الكتروليفيلي وهذا يميز خاصة مركبات الفسفور التي لها رقم أكسدة مرتفع (+5).

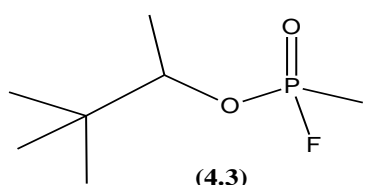
والفسفور يشكل روابط مستقرة مع العديد من العناصر. وبشكل خاص يشكل روابط ثابتة مع الأكسجين حيث كلما أتيحت الفرصة يشكل الفسفور هذه الروابط مع الأكسجين. وكثيرا ما تكون مصحوبة بتفاعلات الأكسدة. كما يشكل روابط قوية مع الهيدروجين , الكربون , النيتروجين , الفلور , الكلور , وينتج مجموعة كبيرة من المركبات الفسفورية . وعلى الرغم من أن الكيتونات التكافؤا للفسفور هي الكيتونيين في **3S** وثلاثة الكيتونات في **3P** الا انه لمدرات **3d** الفارغة دور مهم جدا في تشكيل مركبات الفسفور واستقرارها . [223] و مركبات الفسفور العضوية تستخدم على نطاق واسع في العديد من المجالات ( الزراعية , الصناعية , العسكرية ) وتستخدم كمذيبات حشرية وهي خطيرة وسامة للغاية ويمكن ان تدخل الجسم عن طريق الهواء أو ملامسة الجلد [224] وكمثال على ذلك التابون (Tabun) (RS)-Ethyl N,N-Dimethylphosphoramidocyanidate (4.1) الشكل (3.IV) وهو مادة سامة جدا، وهو سائل شفاف لا لون أو طعم له وتنبعث منه رائحة فاكهية خفيفة [225]. تم تصنيفه ضمن المواد المؤثرة على الأعصاب بسبب أنه يتدخل في سير العمل الطبيعي للجهاز العصبي لدى الثدييات. و تم تصنيفه كذلك كسلاح دمار شامل بواسطة الامم المتحدة طبقا لقرار الأمم المتحدة رقم 687. يعتبر التابون هو الأول في سلسلة ال عوامل المؤثرة على الأعصاب والتي تضم أيضا غاز السارين (4.2) (Sarin) والسومان (4.3) (Soman) ، وغاز سيكلوسارين (4.4) (Cyclosarin). و التابون النقي سائل شفاف بينما الدرجات الاقل نقاء تكون بنية اللون. التابون هو مادة كيميائية متطايرة ولكن بدرجة اقل من السارين والسومان ولذلك يمكن استخدامه لتلويث المياه. [225]



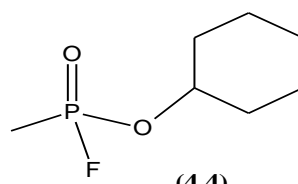
Tabun



Sarin



Soman



CycloSarin

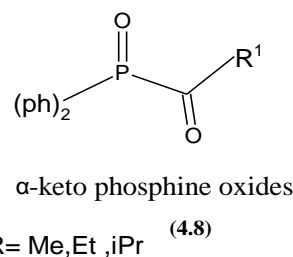
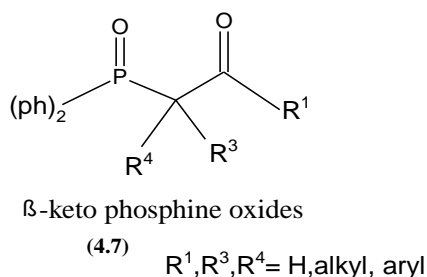
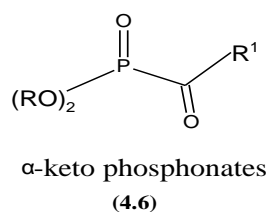
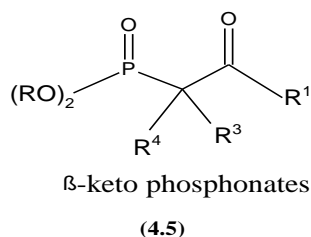
الشكل 3.IV : أمثلة لمركبات الفسفور العضوية



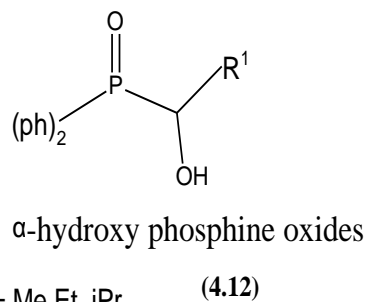
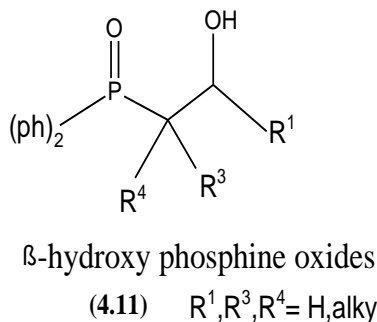
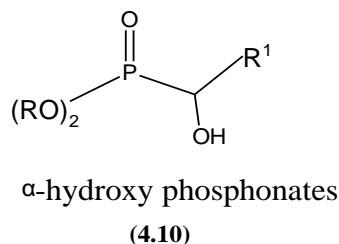
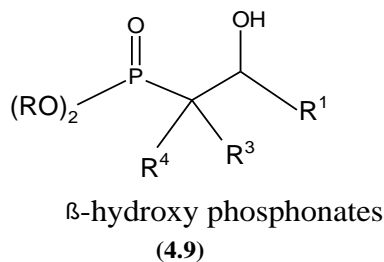
ومن مركبات الفسفور المهمة جدا الفوسفين (ثلاثي هيدروالفسفور) ذو صيغته (PH<sub>3</sub>). وهو غاز قابل للاشتعال عديم اللون ، ويعتبر من الغازات السامة. يكون الفوسفين النقي عديم الرائحة، ولكن العينات غير النقية ذات رائحة كريهة جدا مثل الثوم أو السمك المتعفن، ويرجع ذلك إلى وجود الفوسفين مع الديقوسفين (P<sub>2</sub>H<sub>4</sub>). والفوسفين يستخدم على نطاق واسع كنواة انطلاق لتصنيع العديد من مركبات الفسفور العضوية. [227, 226]

### 3.2.IV- الكيتونات العضوية الحاوية على مجموعة أكسيد الفسفور (p=0).

إن الكيتونات العضوية الحاوية على الفسفور مثل  $\alpha$  و  $\beta$  كيتوفوسفونات ( $\alpha$ -et  $\beta$  -keto phosphonates) (4.5) و (4.6) و الكيتونات  $\alpha$  و  $\beta$  كيتو أكسيد الفوسفين ( $\alpha$ -et  $\beta$  -keto phosphine oxides) (4.7) و (4.8) ومشتقاتها الشكل (4.IV) مهمة جدا في مجال التصنيع العضوي وخاصة تصنيع الكحولات النشطة ضوئيا المقابلة [228] مثل ( $\alpha$ -et  $\beta$  -hydroxy phosphonates) (4.9) و (4.10) و الكحولات (4.11) و (4.12) ( $\alpha$ -et  $\beta$  -hydroxy phosphine oxides) الشكل (5.IV) والألكيلات المقابلة والتي وجد لها نشاط وفعالية بيولوجية معتبرة وتم تطبيقها على نطاق واسع في مجال الصناعة الصيدلانية . [229]

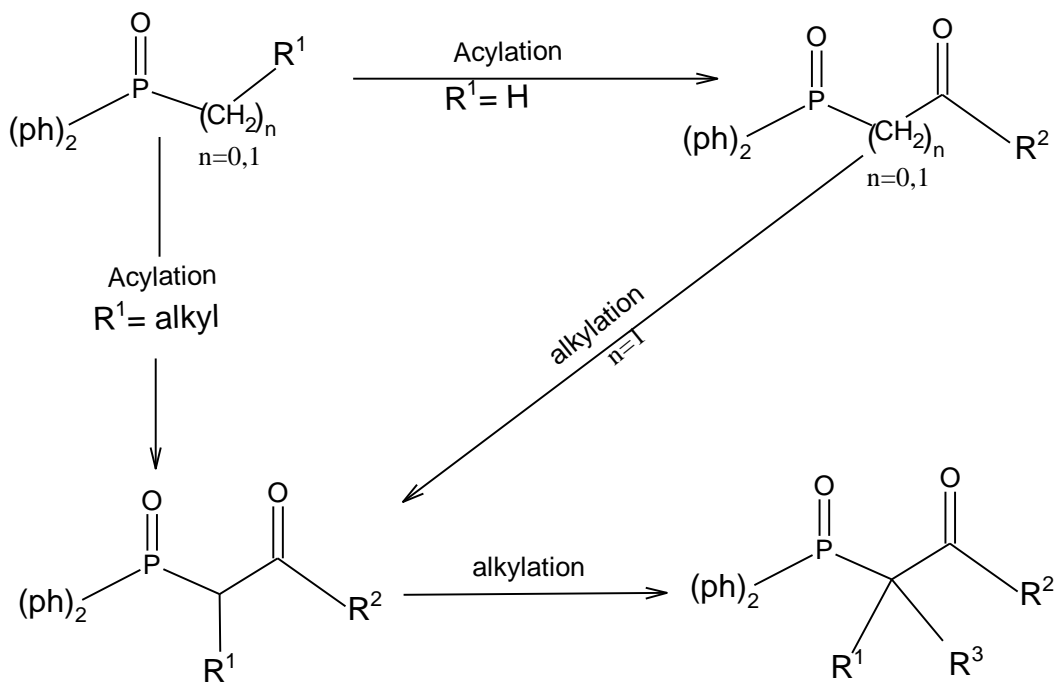


الشكل 4.IV: صيغ مركبات  $\alpha$  و  $\beta$  - كيتو أكسيد الفوسفين و كيتوفوسفونات



الشكل 5.IV: صيغ مركبات  $\alpha$  و  $\beta$  - هيدروكسي أكسيد الفوسفين و هيدروكسي فوسفونات

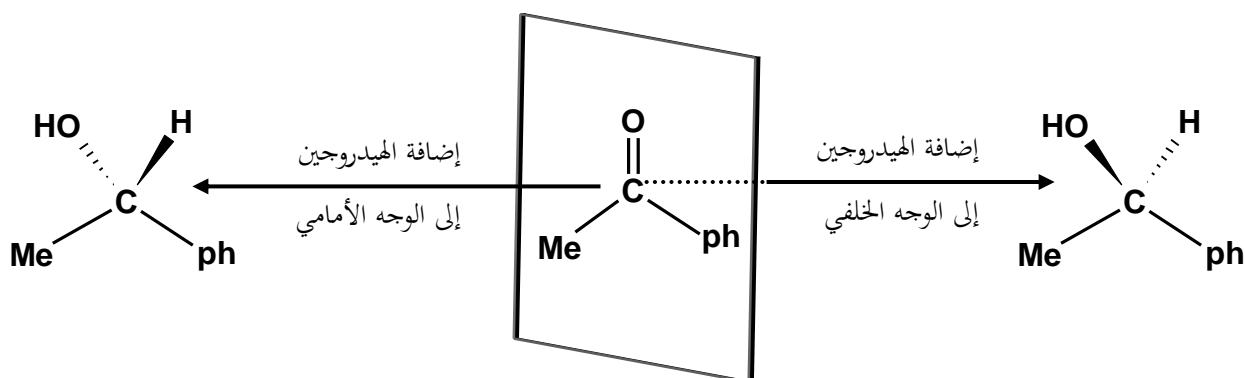
وقد تم تحضير سلسلة من مركبات ( $\alpha$ -et  $\beta$  -keto phosphine oxides) من قبل Warren و Torr [230] وفق تفاعلات أسيلة لمشتقات الفوسفين وفصل الناتج بتقنية كروماتوغرافيا العمود والبلورة ثم قام Bartoli ومساعديه بتحسين مردود هذا التفاعل بإضافة فائض من قاعدة [231] كما يمكن الكلة الناتج والحصول على مشتقات الكيلية. الشكل (6.IV).



الشكل 6.IV: تحضير مركبات ( $\alpha$ -et  $\beta$  -keto phosphine oxides)

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 مهية 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 اللاتناظرة تتضمن تحويل الركيزة المتفاعلة الثنائية الأبعاد إلى ناتج ثلاثي الأبعاد ففي الإرجاع اللاتناظري للكيتونات يتم إضافة الهيدروجين إلى أحد من وجهي مجموعة الكربونيل .

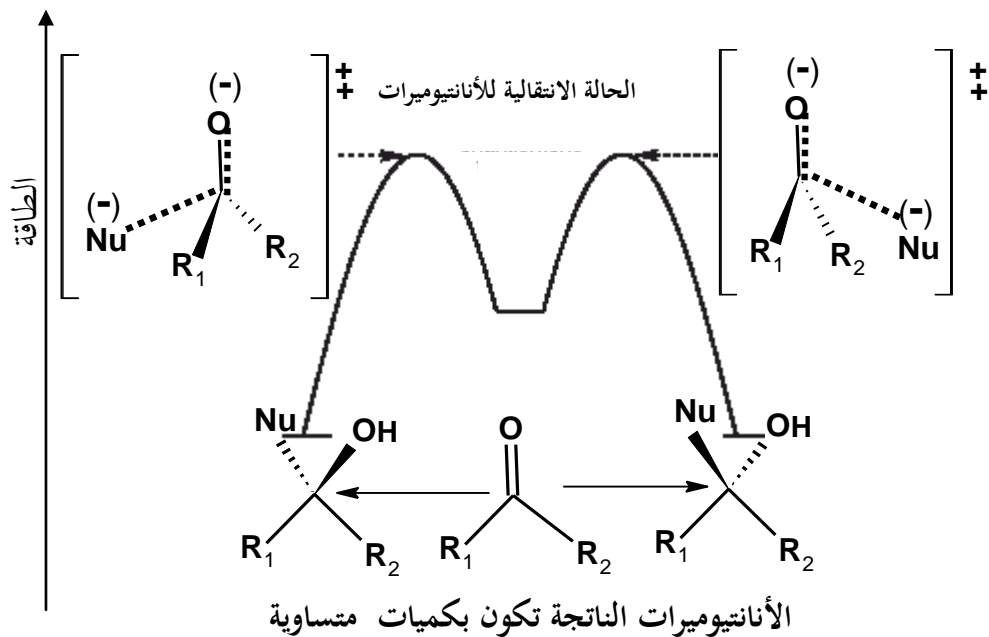
لكن نلاحظ مثلا في إرجاع الأستوفينون الشكل (7.IV) إضافة الهيدروجين إلى أحد الوجهين يعطي المركب R-فنييل إيثانول والإضافة إلى الوجه الأخر يعطي S-فنييل إيثانول.



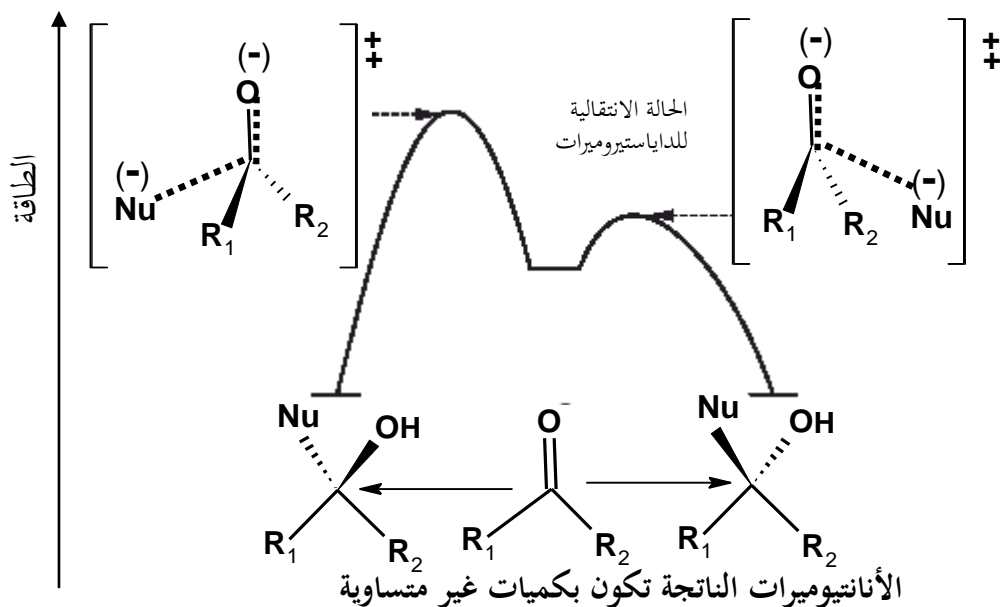
الشكل 7.IV : إضافة الهيدروجين إلى الأستوفينون من كلا الوجهين الخلفي

و المشكلة تكمن في أن عوامل الإرجاع الأكثر شيوعا مثل  $\text{NaBH}_4$  و  $\text{LiAlH}_4$  مثلا تتفاعل مع الوجهين بسهولة وبنسب متساوية مروراً بحالات انتقالية متساوية في الطاقة الشكل (8.IV). مما لا يسمح بإنتاج المركب المرغوب فيه (الأنتيومر المناسب).

ولحل هذه المعضلة فكر الباحثون في استعمال مصدر للهيدريد يكون في حد ذاته كيرالي و نقي ضوئياً أي إجراء التفاعل في بيئة كيرالية ومن حيث المبدأ في هذه الحالة يتم نقل الهيدريد إلى كل وجه لمجموعة الكربونيل مروراً بحالات انتقالية (داياستروميرية) تختلف في الطاقة الشكل (9.IV) مما يؤدي إلى تفضيل الإضافة لوجه واحد بالنسبة للأخر وينتج مركب نقي بصريا الذي يكون هدفا وغاية مرجوة من هذا التحضير.



الشكل 8.IV: منحنى الطاقة حالة الإضافة النيكلوفيلية للكيتونات في بيئة غير كيرالية



الشكل 9.IV: منحنى الطاقة حالة الإضافة النيكلوفيلية للكيتونات في بيئة كيرالية

### 3.IV- الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية ( prochiral ketones )

الإرجاع اللاتناظري للكيتونات يعتبر من بين التفاعلات العضوية المهمة جدا والأساسية في تحضير كحولات كيرالية غير راسيمية (نقية بصريا) ذات الاستخدام الواسع في إنتاج المواد الصيدلانية والزراعية. والطرق المستخدمة في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات يمكن تقسيمها إلى نوعين طرق كيميائية وبيوكيميائية (بيولوجية) ولكل طريقة خصوصياتها وشروطها. وتتجه الأبحاث مؤخرا في هذا المجال إلى تطوير محفزات آمنة بيئيا لتعزيز مجال الكيمياء الخضراء الذي أصبح غاية مرجوة للباحثين [219].

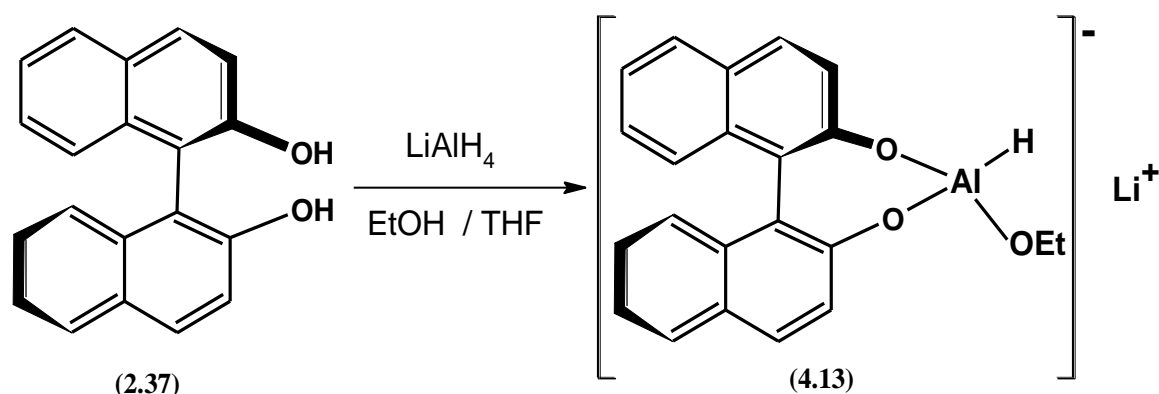
### 1.3.IV- الإرجاع اللاتناظري الكيميائي للكيتونات البروكيرالية ( prochiral ketones )

وكان من السابقين الأوائل لحل هذه المعضلة العام الأمريكي (William S. Knowles) حيث طور عام 1970م عامل معقد كمساعد كيرالي في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات و الألوفينات وحقق نتائج جيدة (ee=90%) [232]. وكذلك العالم الياباني نوري (Noyori) طور عام 1979م عامل مساعد كيرالي (Ru-BINAP) في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية [233]. وكعرفان لمجهودهما هذا منح جائزة نوبل للكيمياء عام 2001م مع العالم الأمريكي (K. Barry Sharpless) لمجهداته في تطوير عوامل كيرالية للأكسدة اللاتناظرية [234]. ومن بين الكواشف والعوامل الكيرالية المساعدة في الإرجاع اللاتناظري لمجموعة الكربونيل والأكثر شهرة والتي حققت نتائج جيدة العامل BINAL-H ومركبات البورون العضوية التي نتطرق إليها باختصار في الفقرة الموالية.

### 1.1.3.IV- أهم عوامل الكيرالية المساعدة في الإرجاع اللاتناظري الكيميائي لمجموعة الكربونيل

#### 1.1.1.3.IV- العامل هيدريد الألمنيوم BINAL-H. [235 ، 236].

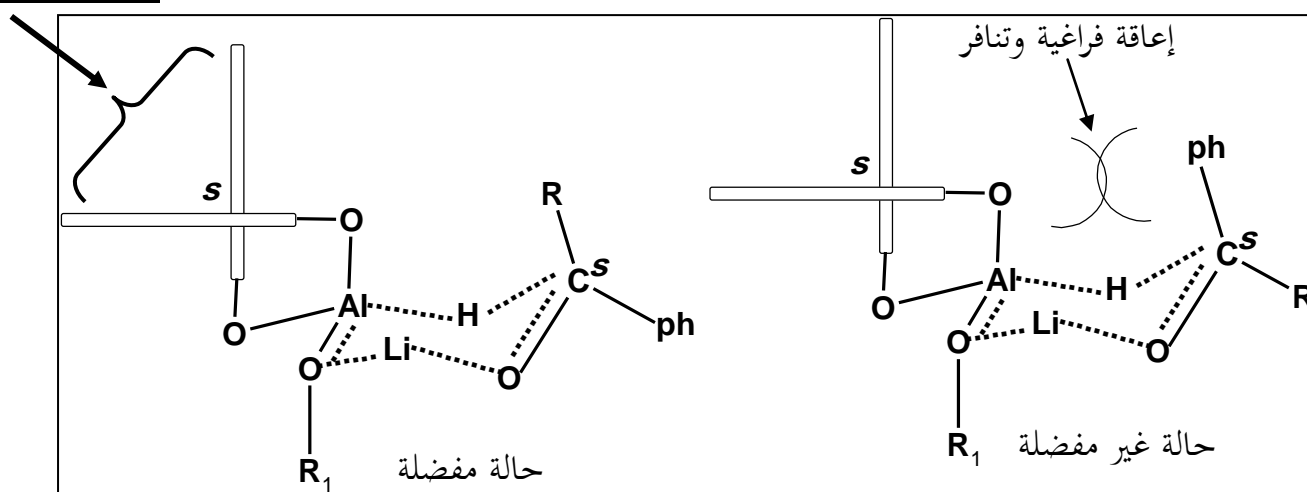
إن العامل الكيرالي BINAL-H (2.37) يوجد على شكل ايزومورين (R) و(S) وحضر عام 1979م من قبل العالم الياباني (Noyori) وذلك بتفاعل  $LiAlH_4$  مع الأيزومر (R) أو (S) للمركب ثنائي نفتول (binaphthol) (4.13) وواحد مكافئي غرامي من الإيثانول باستخدام المذيب THF الشكل (10.IV)



الشكل 10.IV: تحضير العامل (R)-BINAL-H

وآلية عمل هذا المعقد الكيرالي وتحقيقه لإعطاء أنانتيومر نقي أثناء إرجاع الأستيوفينون مثلا يعود الى مروره بحالة انتقالية دياستيريوميرية مفضلة وذات طاقة أقل الشكل (11.IV) .

الجذر ثنائي نفتيل

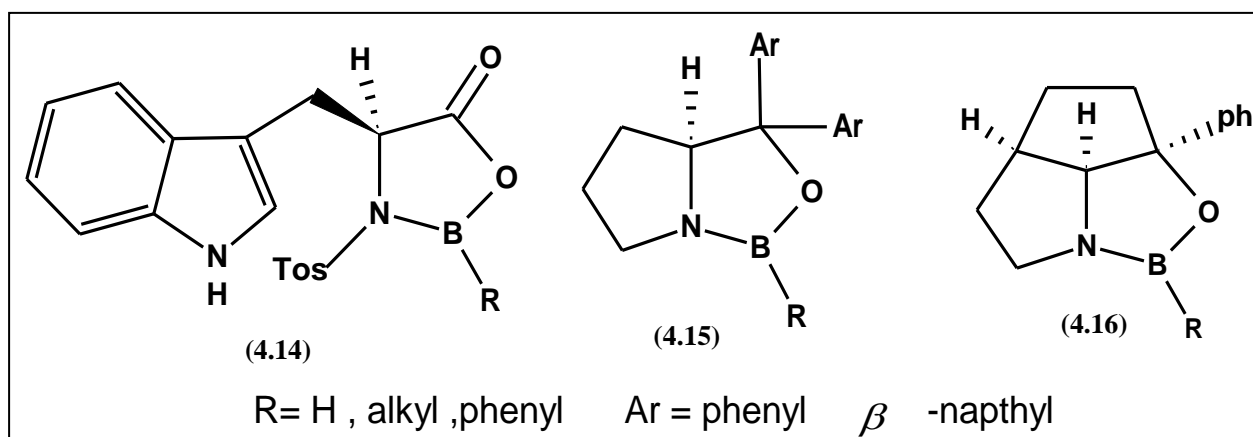


الشكل 11.IV: الحالة الانتقالية لـ (S)-BINAL-H عند إرجاع الأستيوفينون

#### 2.1.1.3.IV- مركبات البورون العضوية:

#### 1.2.1.1.3.IV- مركبات 3,2,1- او كزابورولدين (1,2,3-oxazaborolidines) الكيرالية.

العديد من العوامل الكيرالية المشتقة من (1,2,3-oxazaborolidines) استخدمت حديثا وبشكل بارز كمحفزات في أنواع عدة من التفاعلات مثلا العامل المحفز (4.14) استخدم في تفاعلات ديلز - الدر ذات الانتقائية الأنانتيوميرية [238,237] والعوامل المحفزة (4.15) و (4.16) استخدمت في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري لمركبات الكربونيل (تفاعلات CBS) [240,239]. الشكل (12.IV)



الشكل 12.IV: العوامل الكيرالية المشتقة من (1,2,3-oxazaborolidines)

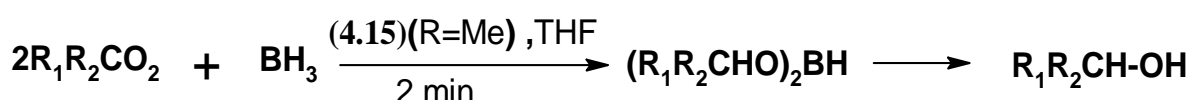
هذه المحفزات الكيرالية استخدمت في مراحل رئيسية في تصنيع مركبات مهمة ومفيدة صناعيا أو فعالة بيولوجيا وكانت ذات انتقائية انانتيوميرية مميزة وعمودجية نذكر من بينها ما يالي

[241]  $\alpha$ -amino acids و [242] anti-PAFdiarylfurans و [243] allylic alcohols

و [244] trifluoromethyl carbinol و [243]  $\alpha$ -hydroxy acides و [245] fluoxetine

و [246] bilobalide و [247] forskolin و منتجات طبيعية [248,246] ginkgolide B

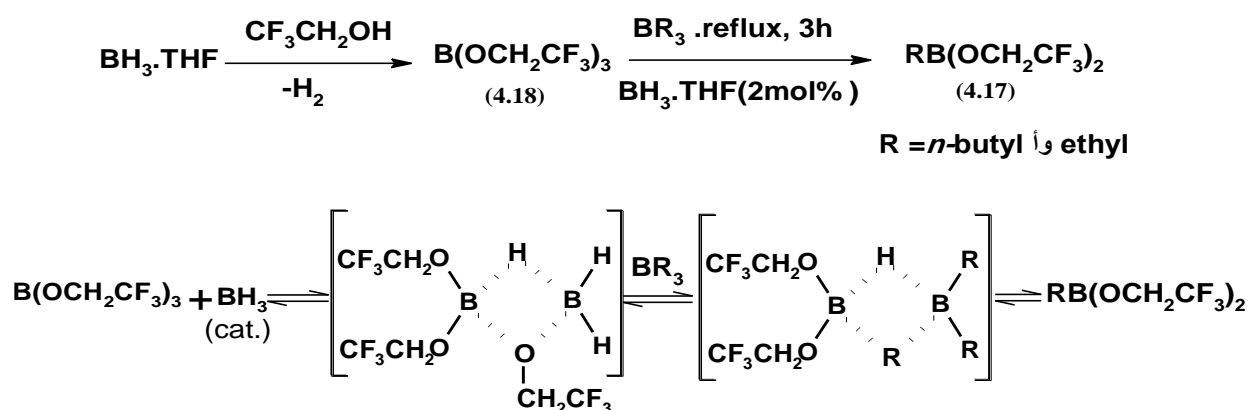
كما أعطت نتائج جيدة في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات مبينة في الجدول (1.IV) [249].



جدول 1.IV: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات محفز بالعامل الكيرالي (4.15) (R=Me).

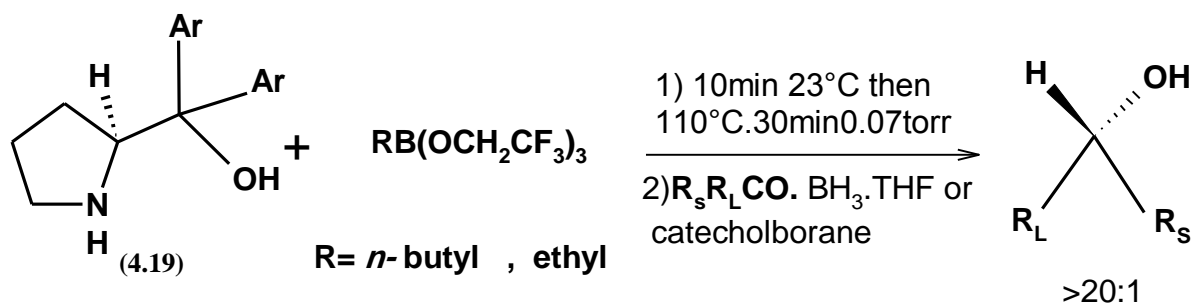
الهيئة المطلقة للنتائج (%ee)	درجة الحرارة C°	(4.15) (مكافئ/غ)	BH <sub>3</sub> (مكافئ/غ)	الكيتون
R(96.5)	2	0.1	0.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>
R(96.7)	-10	0.1	0.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
S(95.3)	32	0.1	0.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> Cl
R(97.3)	-10	0.1	0.6	tBuCOCH <sub>3</sub>
R(83.3)	-10	0.1	0.6	$\alpha$ - tetralone
R(86.0)	-10	0.25	0.6	$\alpha$ - tetralone
R(84.0)	-10	0.1	0.6	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> COCH <sub>3</sub>
R(94.0)	0	0.1	0.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R(96.7)	0	0.1	0.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

وفي عام 1992م بين كوري (Corey) وزملائه [250] ان هناك مركب مهم في تشكيل الكاشف oxazaboroldine وهو bis(trifluoroethyl)alkylboronates (4.17) وهذا الأخير ينتج من تفاعل trialkylborane (ثلاثي الكيل بوران) مع (4.18) tris(trifluoroethyl)borate مروراً بهيدريد جسري وفق الشكل (13.IV) .



الشكل 13.IV: تحضير المركب bis(trifluoroethyl)alkylboronates

والجدول (2.IV) يبين استخدام المركب bis(trifluoroethyl)alkylboronates في تشكيل المحفز ثم اجراء تفاعل الإرجاع اللاتناظري (تفاعلات CBS) مع  $\text{BH}_3$  و  $\text{THF}$  أو catecholborane بحيث تتم التفاعلات من هذا النوع غالباً بمزج (S)-2-(diarylhydroxymethyl)-pyrrolidine (4.19) والمركب alkylboronic acid الشكل (14.IV)



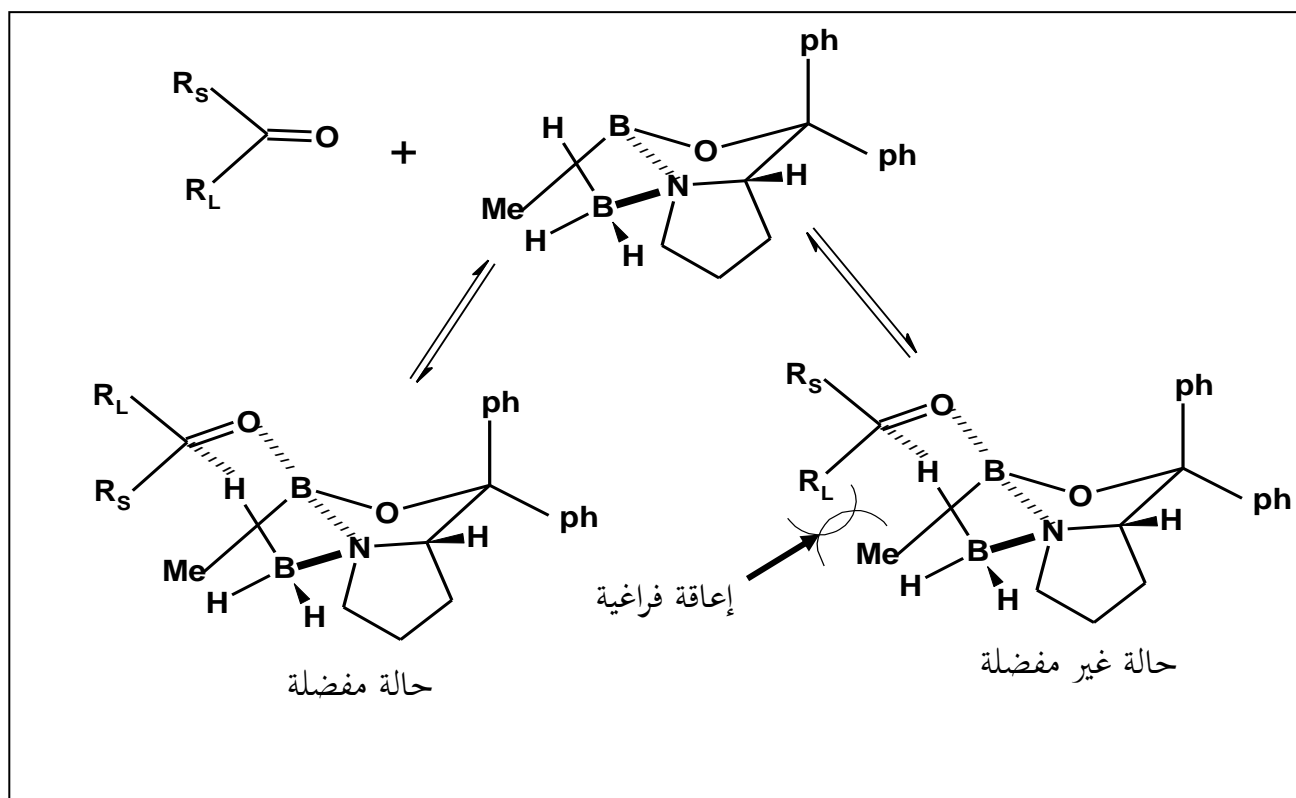
الشكل 14.IV: تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات (تفاعلات CBS)



## الجدول 2.IV: ناتج إرجاع الكيتونات بمحفزات CBS

الكيون	المحفز R في (4.15)	العامل المرجع	د. الحرارة C° الزمن (سا)	ee% (الهيئة الفراغية)
Acetophenone	<i>n</i> -butyl	BH <sub>3</sub> .THF	23(0.1)	96 (R)
Acetophenone	ethyl	BH <sub>3</sub> .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-trichloro heptan-2-one	ethyl	Catecholborane/ toluene	-60(12)	96 (R)

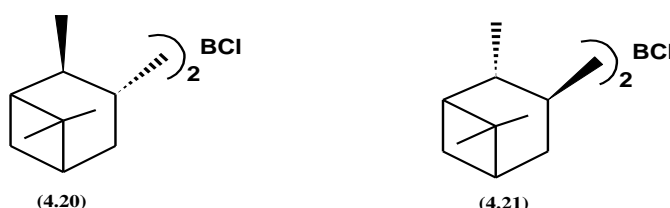
وآلية عمل هذا المحفز المعقد وتحقيقه لإعطاء أنانتيومر نقي أثناء إرجاع كيتونات البروكيرالية مثلاً يعود إلى مروره بحالة انتقالية دايستروميرية مفضلة وذات طاقة أقل الشكل (15.IV). [251]



الشكل 15.IV: الحالة الانتقالية لـ oxazaborolidine عند الإرجاع اللاتناظري للكيتونات

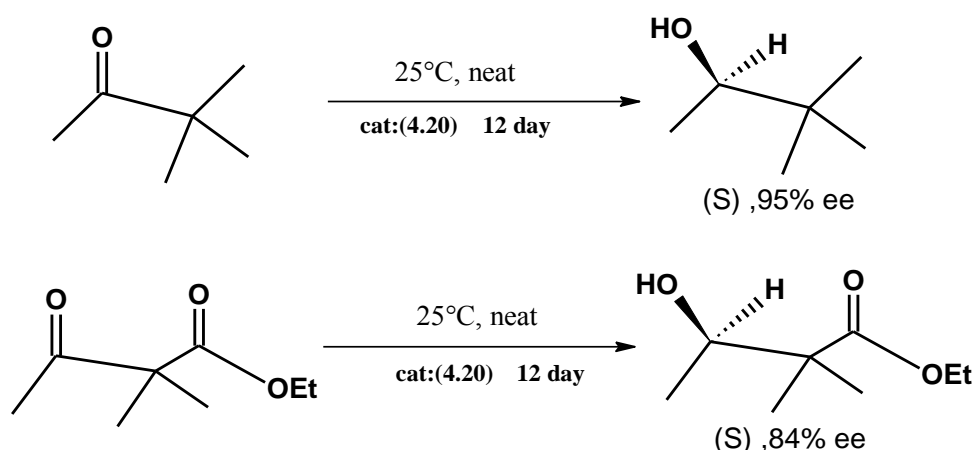
### 2.2.1.1.3.IV - العامل الكيرالي $[(-)\text{Ipc}_2\text{BCl}]$ (-)-*B*-chlorodiisopinocampheyl borane

وصفا الأستاذ H.C.Brown وزميله Co-workers حديثا عامل إرجاع كيرالي جديد وهو المركب  $[(-)\text{Ipc}_2\text{BCl}]$  (-)-*B*-chlorodiisopinocampheyl borane (الشكل (16.IV) لإرجاع الكيتونات البروكيرالية الأروماتية و الكيتونات الحلقية المستبدلة في الموقع  $\alpha$  ( $\alpha$ -Tertiary Alkyl Ketones) و الكيتونات الأليفاتية [252,237] للكحول المقابل و بانتقائية انانتيوميرية جيدة .

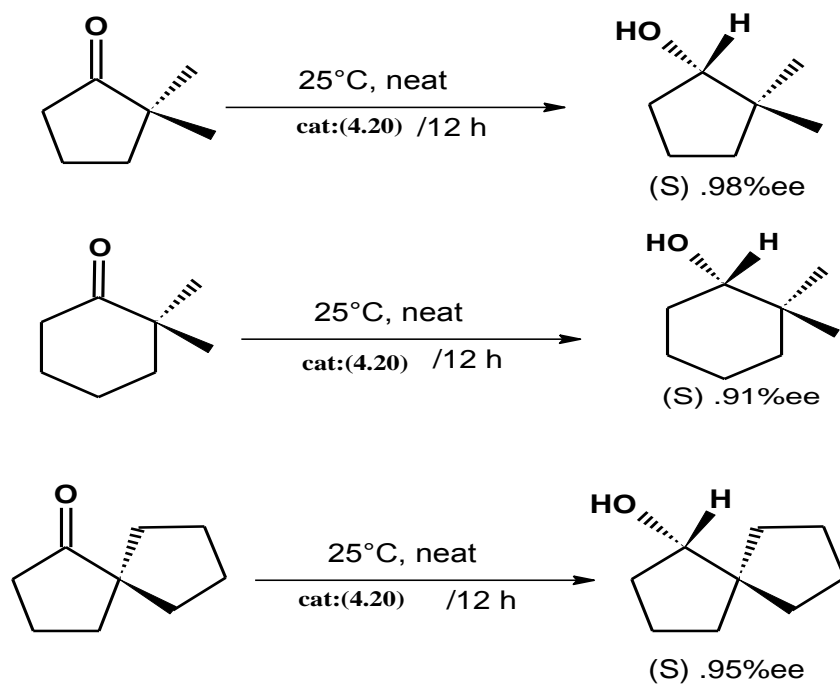


الشكل 16.IV: العامل الكيرالي  $[(-)\text{Ipc}_2\text{BCl}]$  (-)-*B*-chlorodiisopinocampheyl borane

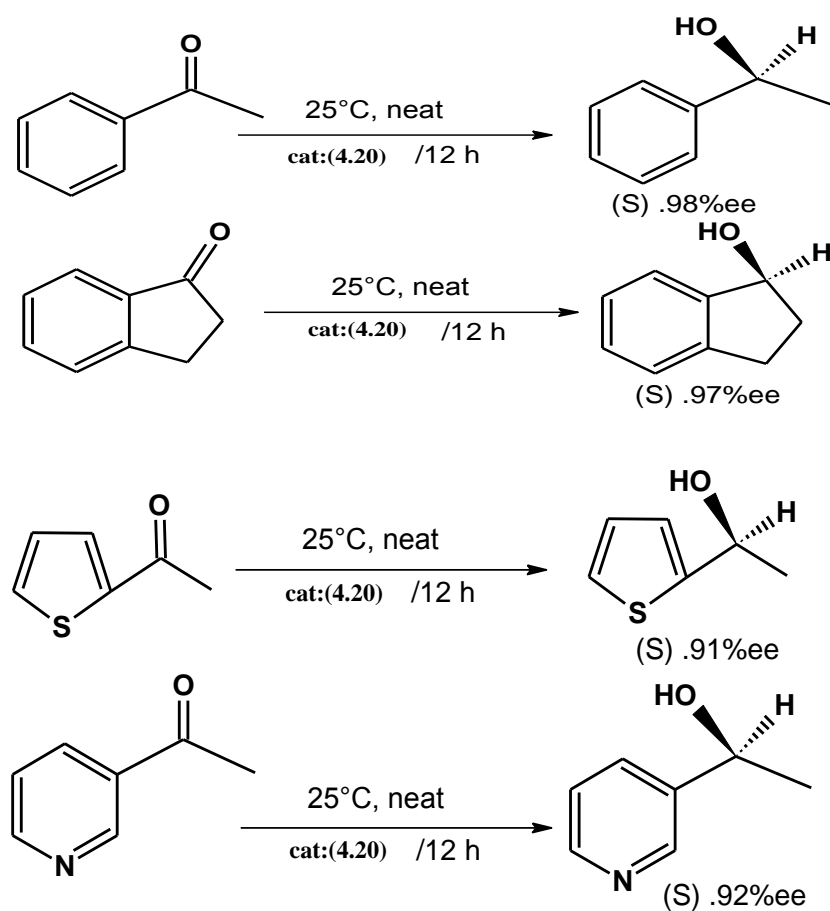
وفي عام 1987 م بين Serbnik وزملائه أن الكحولات ذات الهيئة المطلقة S نحصل عليها بالدرجة الأولى باستخدام العامل المحفز (4.20). (التفاعل في THF) [253]. مثل الكيتونات الأليفاتية الشكل (17.IV) و الكيتونات الحلقية المستبدلة في الموقع  $\alpha$  الشكل (18.IV) و الكيتونات الأروماتية و الكيتونات ذات الحلقات المتغايرة الشكل (19.IV)



الشكل 17.IV: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأليفاتية

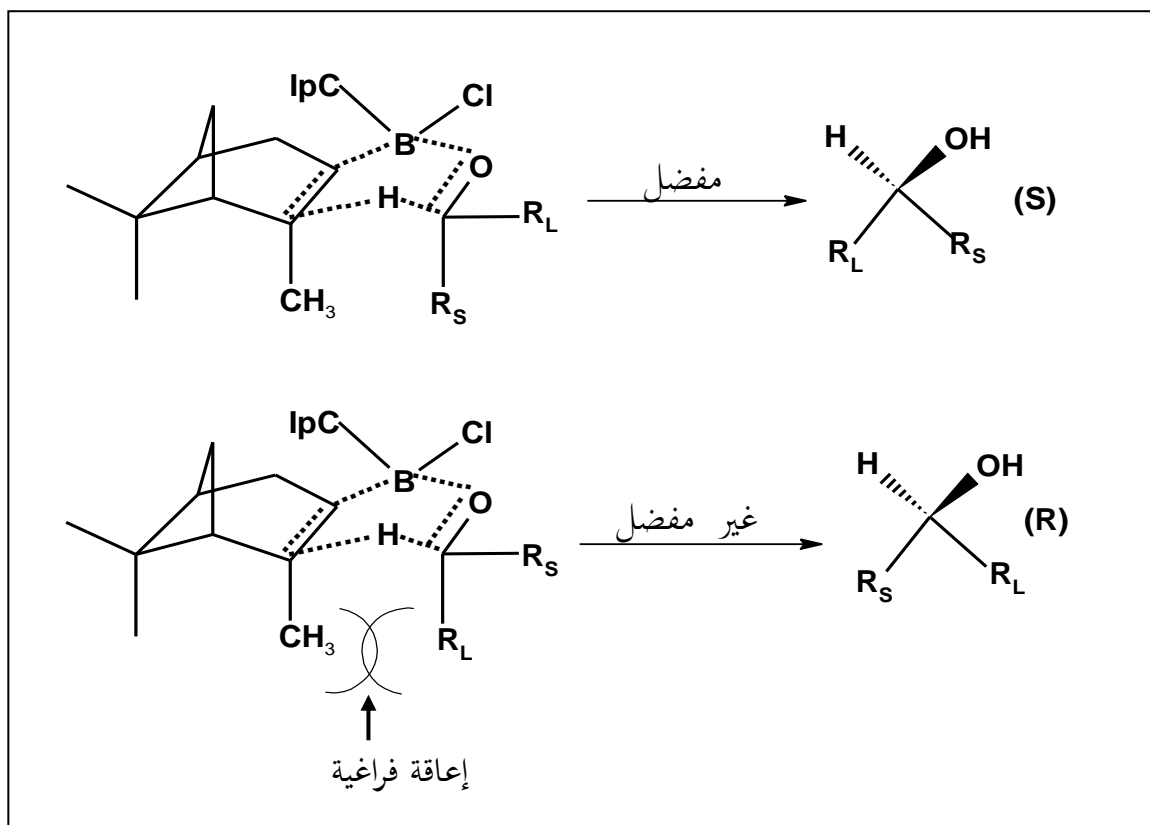


الشكل 18.IV: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الحلقية المستبدلة في الموقع  $\alpha$



الشكل 19.IV: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية و الكيتونات ذات الحلقات المتغايرة

وآلية عمل هذا المحفز  $[Ipc_2BCl(-)]$  وتحقيقه لإعطاء أنانتيومر (S) نقي أثناء إرجاع كيتونات البروكيرالية مثلا يعود الى مروره بحالة انتقالية مفضلة وذات طاقة أقل الشكل (20.IV) [252].

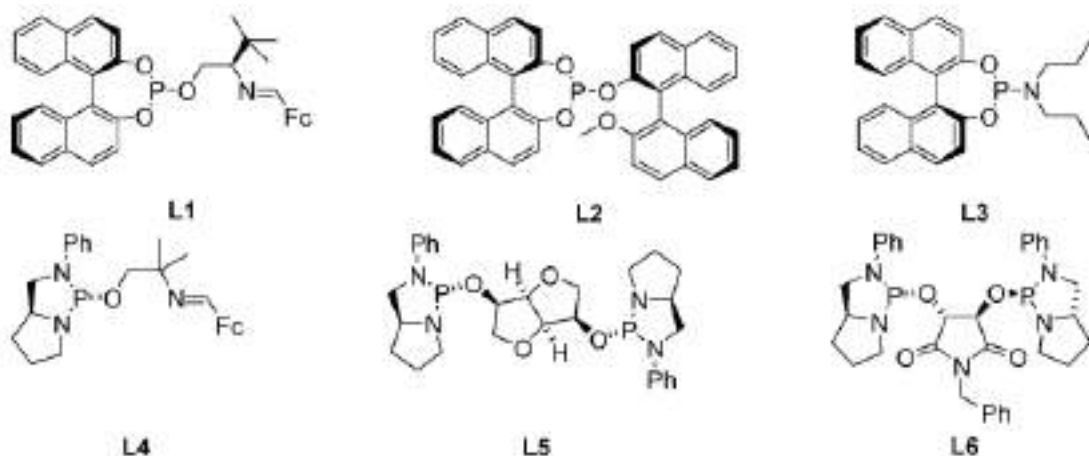
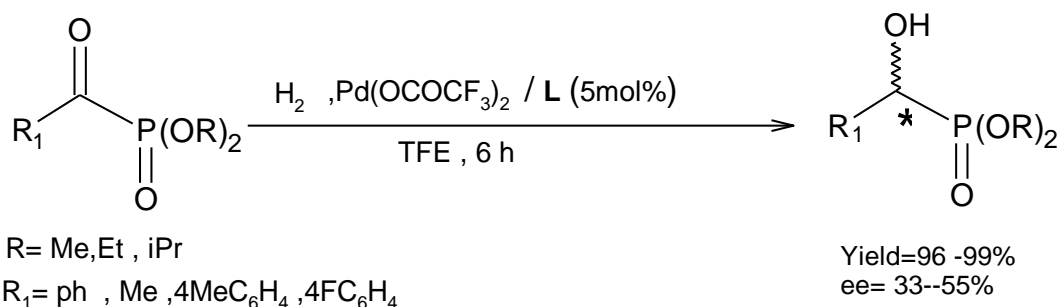


الشكل 20.IV: الحالة الانتقالية لـ  $[Ipc_2BCl(-)]$  عند الإرجاع اللاتناظري للكيتونات

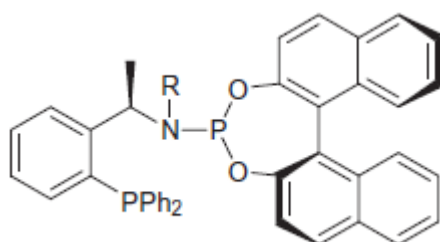
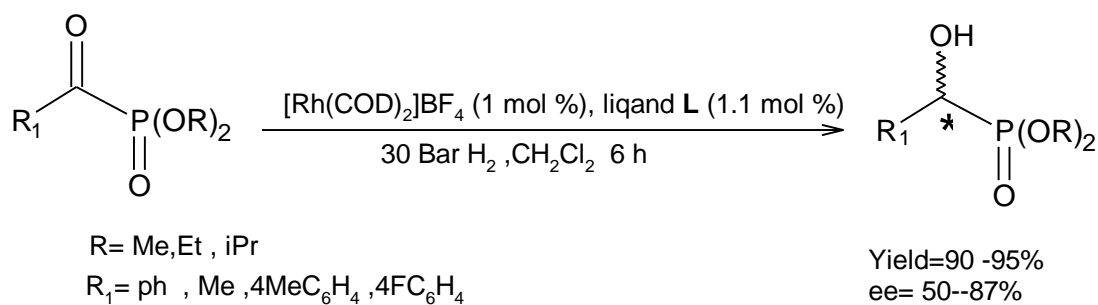
#### 2.3.IV- الإرجاع اللاتناظري الكيميائي للكيتونات العضوية الحاوية على المجموعة (p=0).

كما سبق وذكرنا في الفقرة (IV-2-3-) من هذا الفصل أن الإرجاع اللاتناظري للعديد من المركبات مثل  $\alpha$  و  $\beta$  هيدروكسي فوسفينات ( $\alpha$ -et  $\beta$  - hydroxy phosphonates) و  $\alpha$  و  $\beta$  هيدروكسي أكسيد الفوسفين ( $\alpha$ -et  $\beta$  -hydroxy phosphine oxides) يعطي كحولات مقابلة نشيطة ضوئياً (نقية بصرياً) تمتاز بفعالية بيولوجية ذات مجال واسع وله تطبيقات مهمة في تصنيع الأدوية والعقاقير التي تعمل على الحفاظ على التوازن البيولوجي في الكائن الحي (Bioregulators) [254]. وكمثال على ذلك الإرجاع اللاتناظري للمركبات ( $\alpha$ -Keto Phosphonates) في وجود معقدات البلاديوم الكيرالية كمساعدة [255] الشكل (21.IV) وفي وجود مركبات الفوسفين الكيرالية (chiral phosphine-phosphoramidite ligands)

كعوامل مساعدة [228] الشكل (22.IV) و الإرجاع اللاتناظري لـ (β-Keto Phosphonates) في وجود المعقد BINAP-Ru(II) [256] الشكل (23.IV) .

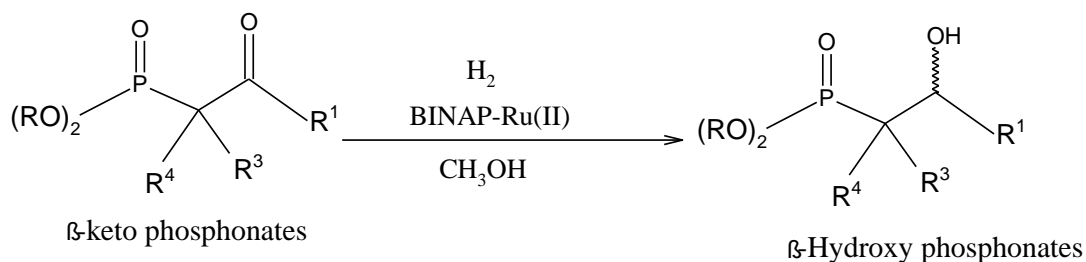


الشكل 21.IV: الإرجاع اللاتناظري للمركبات (α-Keto Phosphonates) في وجود معقدات البلاتينيوم



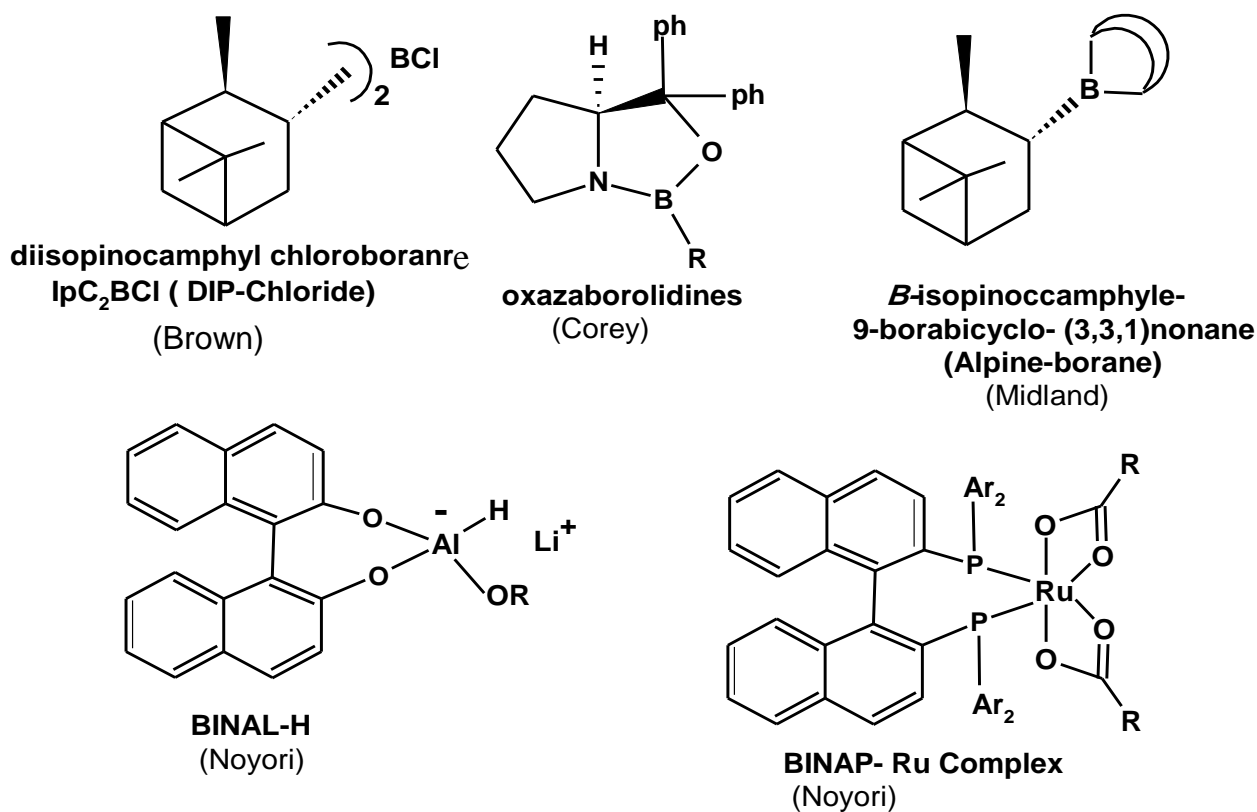
phosphine-phosphoramidite ligands (L)

الشكل 22.IV: الإرجاع اللاتناظري للمركبات (α-Keto Phosphonates) في وجود مركبات الفوسفين



**الشكل 23.IV: الإرجاع اللاتناظري لـ ( $\beta$ -Keto Phosphonates) في وجود المعقد BINAP-Ru(II)**

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 (24.IV) [9].



**الشكل 24.IV: الكواشف الكيرالية الأكثر شهرة المستخدمة في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات**

### 3.3.IV- الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية ( prochiral ketones)

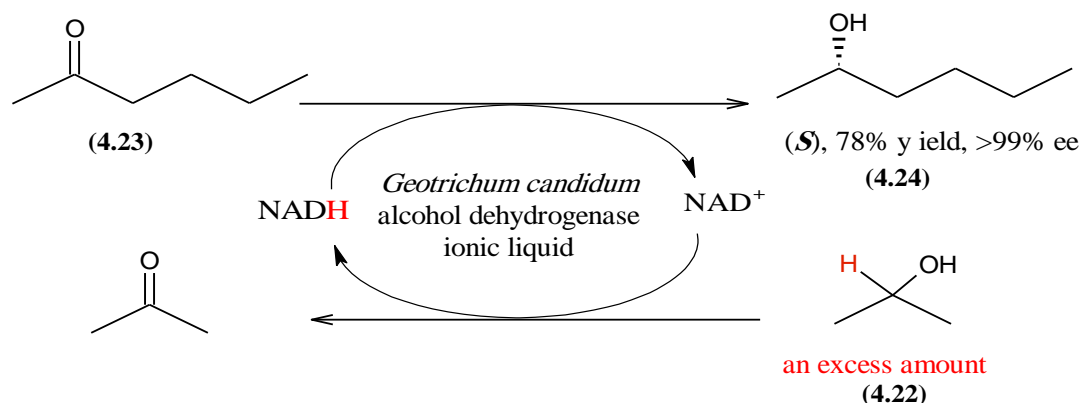
لقد احرز الارجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية من أجل انتاج الكحولات المقابلة والنقية بصريا تقدما واسعا واصبح من الممكن الحصول على مردود جيد للتفاعل ونقاوة بصرية مرتفعة للنواتج وبطريقة آمنة بيئيا باستخدام العديد من محفزات الارجاع البيوكيميائية مثل الانزيمات والخلايا الكاملة من الكائنات الحية [257]. وان تفاعلات الارجاع باستخدام هذه العوامل تحتاج الى مصادر للهيدروجين من أجل إعادة تدوير وتحديد مرافق الإنزيم والتي نتطرق اليها في الفقرة الموالية

#### 1.3.3.IV- مصادر الهيدروجين في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات.

يمكن استخدام العديد من المركبات مثل الكحولات ( الايثانول و 2- بروبانول)، السكريات ( الجلوكوز، والجلوكوز 6 فوسفات ( G6P)، والجلوكوز-6-كبريتات) والأحماض الكربوكسيلية (حامض الفورميك)، والأحماض الأمينية ( حمض الجلوتاميك ) كمصادر للهيدروجين في تفاعلات الارجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات كما يتضح من الأمثلة التالية

#### 1.1.3.3.IV- الكحولات كمصادر الهيدروجين

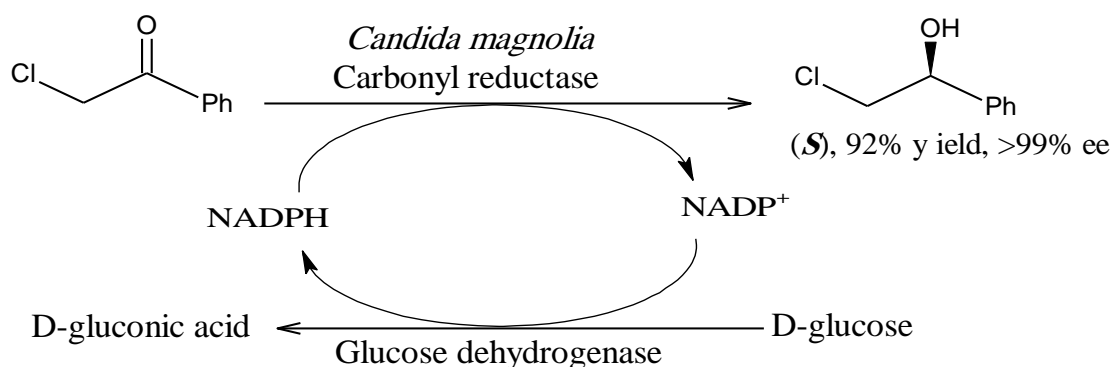
الكحولات مثل الايثانول (ethanol) و 2- بروبانول (2-propanol) (4.21) استخدمت بشكل واسع كمصادر للهيدروجين من أجل إعادة تدوير وتحديد مرافق الإنزيم في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري المحفزة بـ (alcohol dehydrogenase) حيث تضاف بكمية فائضة من أجل إزاحة التوازن ناحية إنتاج الكحول النقي بصريا . وكمثال على ذلك استخدام الكحول 2- بروبانول في تفاعل إرجاع الهكسانون (hexanone) (4.22) الى (S)-2- هكسانونول ((S)-2- hexanole) (4.23) بمردود تفاعل (70%) ونسبة نقاوة بصرية (99%) باستخدام (alcohol dehydrogenase) في (*Geotrichum candidum*) مع  $NAD^+$  في السائل الأيوني كما بالشكل (25.IV) [258].



الشكل 25.IV: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الكحولات كمصدر للهيدروجين

## 2.1.3.3.IV- السكريات كمصادر الهيدروجين

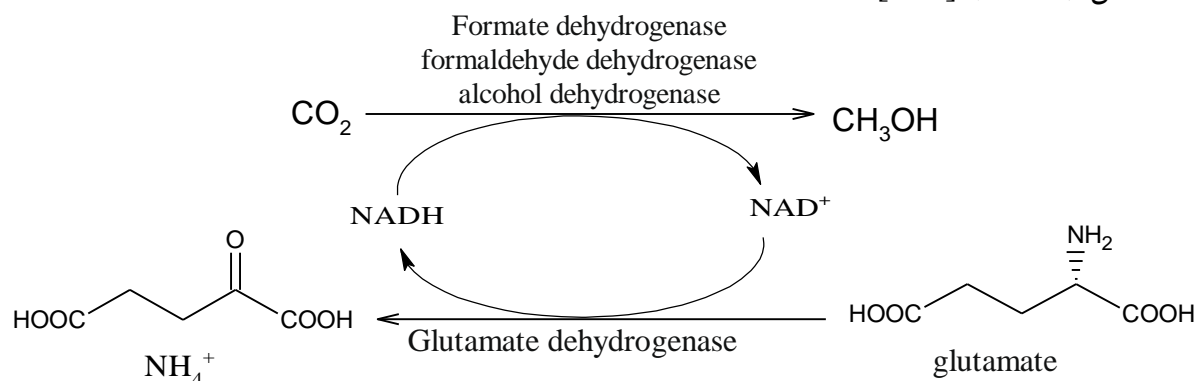
من بين السكريات التي استخدمت على نطاق واسع كمصادر للهيدروجين وإعادة تجديد مرافقات الإنزيم الجلوكوز (Glucose) وجلوكوز-6- فوسفات (G6P) (glucose-6-phosphate) على سبيل المثال إرجاع الكيتونات بانزيمات الاختزال التي مصدرها (*Candida magnoliae*) وفق انتقائية بصرية (*anti-Prelog*) والتي تمت بمساعدة (D-glucose) كما هو موضح بالشكل (26.IV) [259].



الشكل 26.IV: تجديد مرافق الإنزيم NADPH باستخدام السكريات كمصدر للهيدروجين

## 3.1.3.3.IV- الاحماض الأمية كمصادر الهيدروجين

كثيرا ما تستخدم الجلوتامات النازعة للهيدروجين (Glutamate dehydrogenase) لإعادة تجديد NADH على سبيل المثال إرجاع ثاني أكسيد الكربون إلى ميثانول عن طريق حمض الفورميك و الفورمالدهيد وفق نظام متعدد الإنزيم حيث يتم تحول الشكل المؤكسد لمرافق الإنزيم ( $\text{NAD}^+$ ) إلى الشكل المرجع (NADH) كما بالشكل (27.IV) [260].

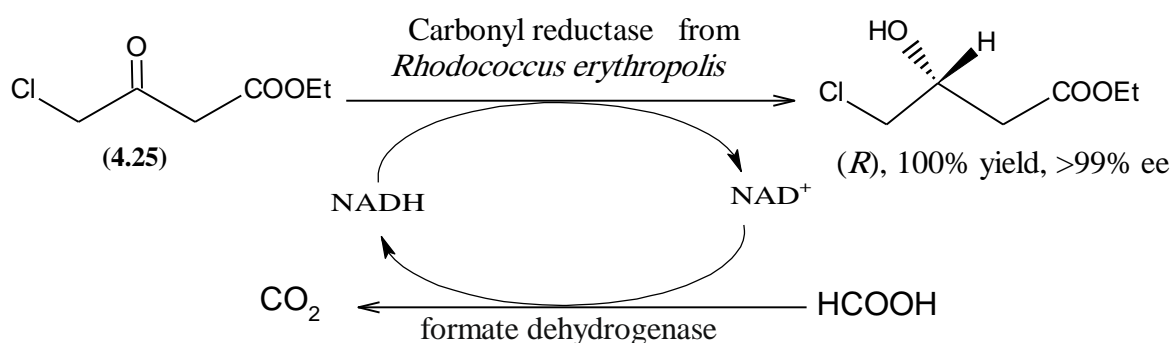


الشكل 27.IV: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الاحماض الأمية كمصدر للهيدروجين



#### 4.1.3.3.IV- الاحماض الكربوكسيلية كمصادر الهيدروجين

يعتبر حمض الفورميك (formic acid) من بين الأحماض الكربوكسيلية التي استخدمت على نطاق واسع كمصادر للهيدروجين وإعادة تجديد مرافقات الإنزيم وكمثال إرجاع 4-chloro-3 oxobutanoate (4.25) باستخدام بكتيريا (*Rhodococcus erythropolis*) كما بالشكل (28.IV) [261]

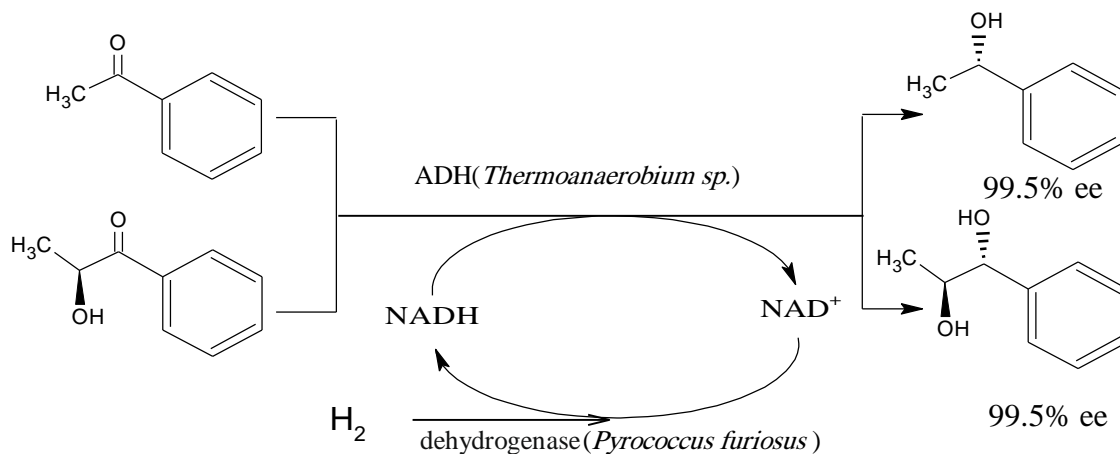


الشكل 28.IV: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الاحماض الكربوكسيلية كمصدر للهيدروجين

#### 5.1.3.3.IV- الهيدروجين الجزئي كمصدر الهيدروجين.

أستعمل الهيدروجين الجزئي لإعادة تجديد مرافق الإنزيم. على سبيل انزيم (hydrogenase) القابل للذوبان (EC 1.18.99.1) من سلالات بحرية مثل (*Pyrococcus furiosus*) (PF Hase1) يستعمل كمحفز حيوي في إنتاج وتجديد NADPH باستعمال الهيدروجين الجزئي. وباستخدام إنزيمات (alcohol dehydrogenase) اعتمادا على (*Thermoanaerobium. sp*) مع (PF Hase1) تم إرجاع الأسيتوفينون ومشتقاته. وفق التفاعل

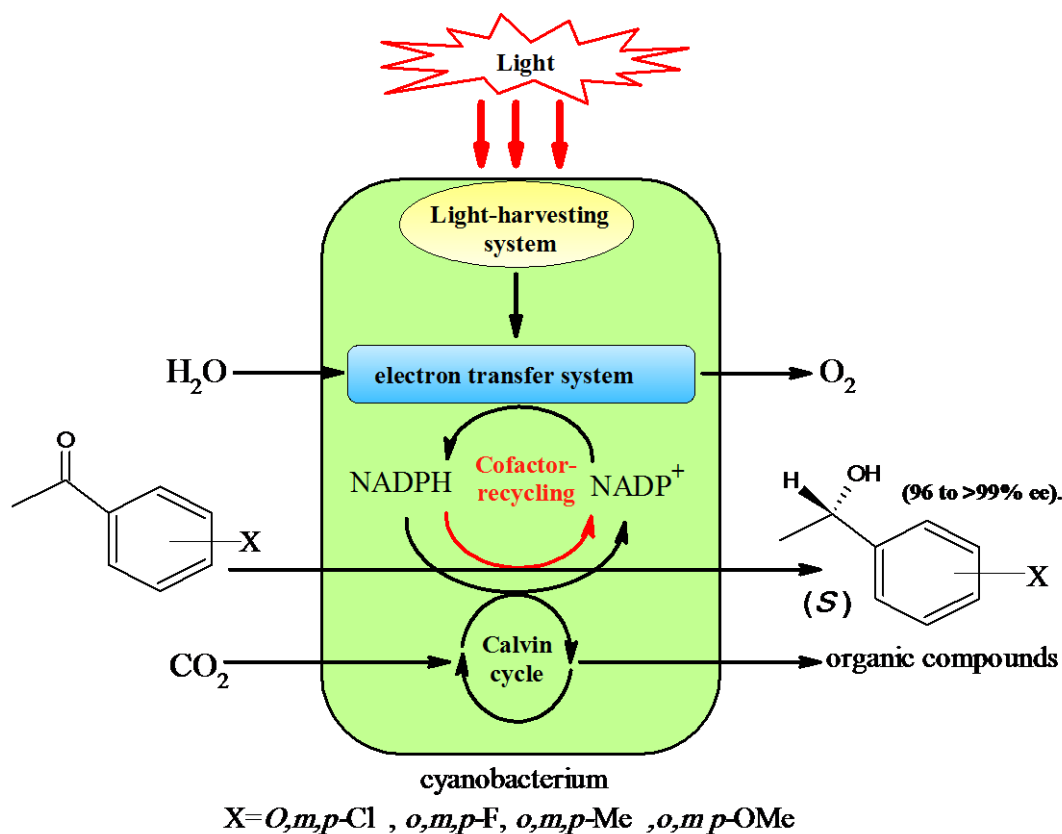
الموضح بالشكل (29.IV) [262]



الشكل 29.IV: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الهيدروجين الجزئي

## 6.1.3.3.IV- الضوء لتجديد مرافق الإنزيم Light-driven regeneration

لقد تم استخدام الطرق الكيميوضوئية (Photochemical methods) من أجل نظام صديق للبيئة وتعزيز مجال الكيمياء الخضراء. حيث تستخدم الطاقة الضوئية لتجديد مرافق الإنزيم NAD(P)H أو flavin وكمثال على ذلك إرجاع مشتقات الأستيتوفينون باستخدام (cyanobacterium) بكتيريا الكائنات الحية الدقيقة. وكان مردود التفاعل جيد وأحسن منه مقارنة بإجراء التفاعل في الظلام, حيث يتم تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية على شكل NAD(P)H خلال عملية نقل الإلكترونات. والتي تستخدم عادة لإرجاع ثاني أكسيد الكربون وتركيب مواد عضوية في الوسط الطبيعي والتي تستخدم لإرجاع المركب (الكيتون المتفاعل) في هذه الحالة. كما هو موضح بالشكل (30.IV) [265-263].

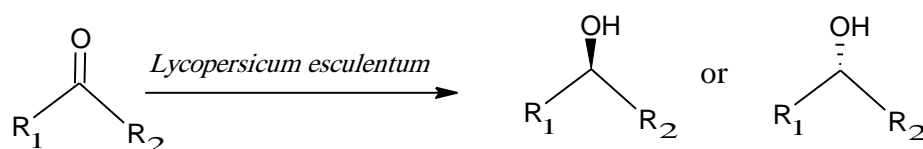


الشكل 30.IV: تجديد مرافق الإنزيم NADH باستخدام الطاقة الضوئية

### 2.3.3.IV- بعض الدراسات حول الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات البروكيرالية

حتى الآن قد تم استعمال العديد من المحفزات البيوكيميائية في تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات . مثل الإنزيمات المعزولة , والميكروبات , والخمائر والفطريات , والخلايا النباتية الكاملة وكانت هذه الأخيرة أكثر فائدة وتطبيق من الإنزيمات المعزولة نظرا لإحتوائها العديد من الإنزيمات التي تحفز تفاعلات مختلفة من ناحية ولعدم حاجتها لمحدد مرافق الإنزيم في أغلب الأحيان وتوفرها على نطاق واسع وبتكلفة منخفضة جدا [219].

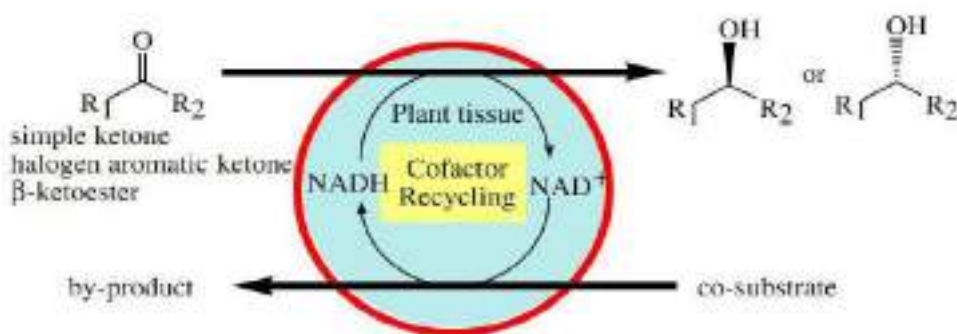
فقد استخدم نبات الطماطم (*Lycopersicum esculentum*) من قبل (Kandarpa Phukan) وزملاءه عام 2012 م كمحفز بيوكيميائي في الإرجاع اللاتناظري الكيتونات البروكيرالية الشكل (31.IV) [266].



$R_1, R_2 =$  aliphatic, aromatic, unsaturated, saturated, cyclic etc.

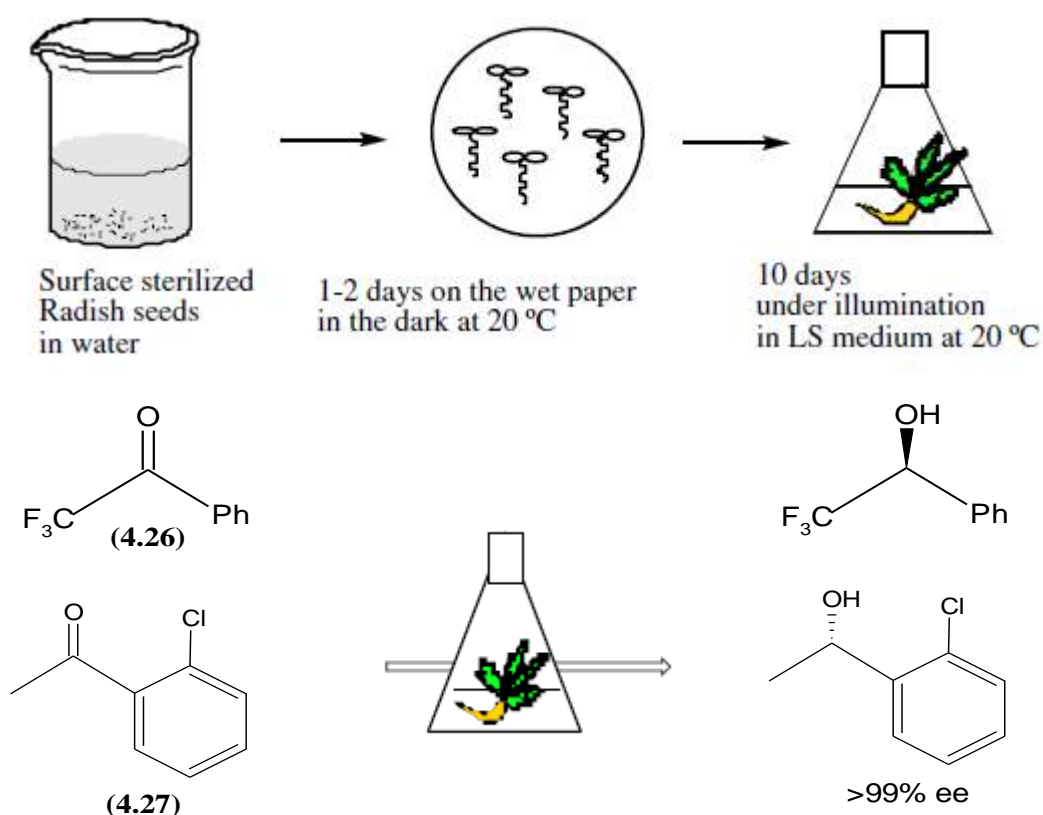
الشكل 31.IV: الإرجاع اللاتناظري للكيتونات باستخدام نبات الطماطم (*Lycopersicum esculentum*)

واستعمل كذلك (Dajana Gašo-Sokač) وزملاءه عام 2014م انسجة لنباتات مختلفة مثل التفاح (*Malus pumila*) و الجزر (*Daucus carota*) و الخيار (*Cucumis sativus*) و البصل (*Allium cepa*) و البطاطة (*Solanum tuberosum*) والفجل (*Raphanus sativus*) لتحضير كحولات أروماتية كيرالية انطلاقا من الأسيتوفينون ومشتقاته بمردود جيد ونقاوة بصرية (ee = 80 -98%) الشكل (32.IV) [267] .



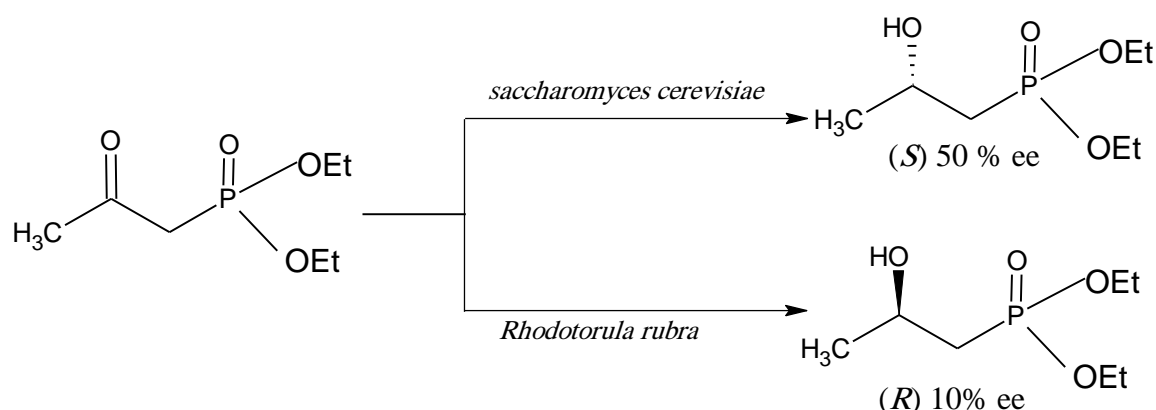
الشكل 32.IV: الإرجاع اللاتناظري الكيتونات باستخدام انسجة النبات

وقد تم تطوير المحفزات البيوكيميائية ذات المصادر النباتية لتحاكي عدم توفرها طول العام وفي جميع مناطق العالم عن طريق إنبات براعم من بذور نباتية في أي وقت من السنة إذا تم توفير الشروط الملائمة . ونلاحظ ذلك في العمل الذي قام به (Kiyoko Matsuo) وزملاءه عام 2008م حيث استخدم براعم نبات الفجل (*Raphanus sativus* L) المنتشرة مخبريا في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية مثل (4.26) ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoroacetophenone) و (4.27) (o-chloroacetophenone) إلى الكحولات الأروماتية الكيرالية المقابلة بنقاوة بصرية جيدة ( $ee > 99\%$ ) الشكل (33.IV) [268].



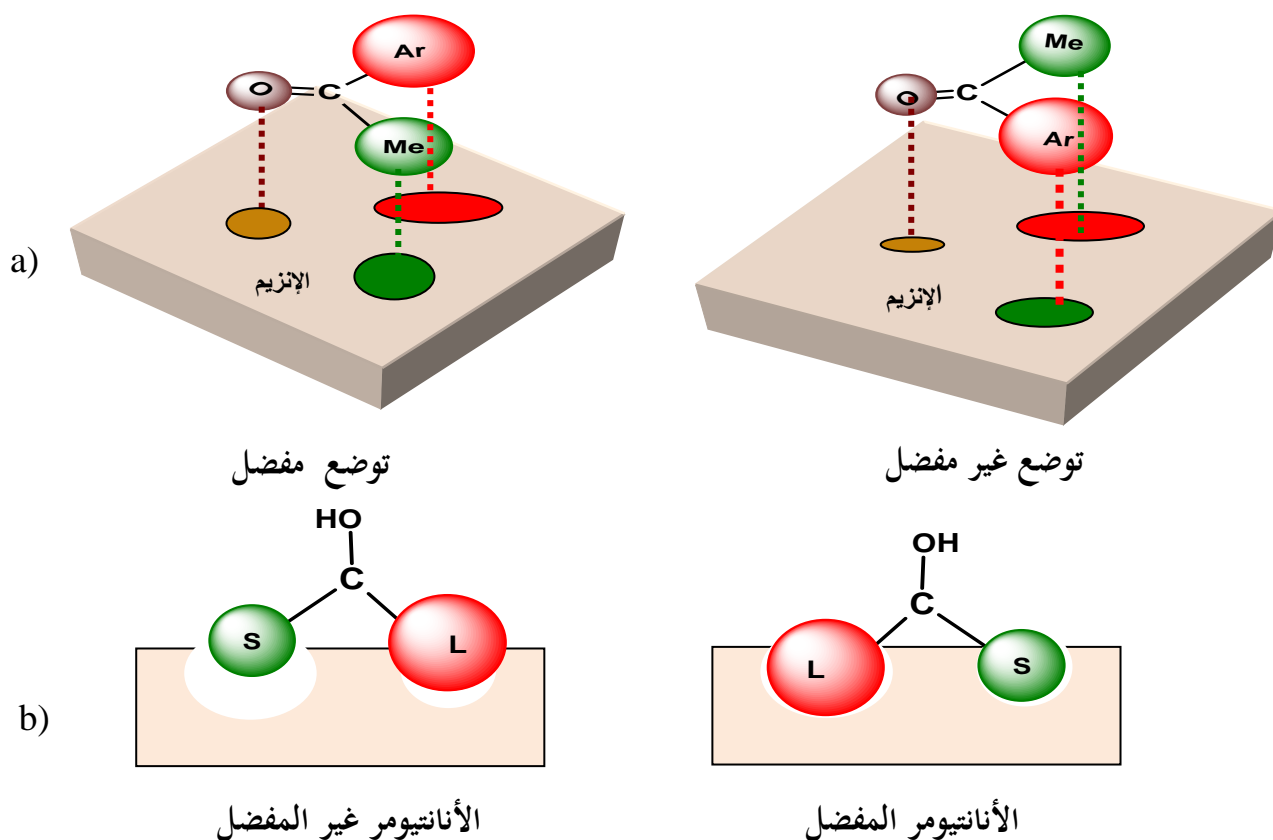
الشكل 33.IV: الإرجاع اللاتناظري الكيتونات باستخدام براعم الفجل المنتشرة مخبريا

كما استخدمت أنواع عدة من الكائنات الحية الدقيقة والفطريات مثل (*Rhodotorula rubra*) (*Rhodotorula glutinis*), (*Cladosporium* sp), (*Verticillium* sp) وخميرة الخباز المتوفرة والرخيصة الثمن والآمنة بيئيا Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات الحاوية على الفسفور (p=0) الشكل (34.IV) [269].



الشكل 34.IV: استخدام الكائنات الحية الدقيقة والفطريات في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للكيتونات الحاوية على الفسفور (p=O)

بحيث تعتبر خميرة الخباز من الإنزيمات. ووفق قاعدة (Kazlauskas) [270] فإنها تحوي مواقع فعالة بها جيوب توضع فيها المستبدلات في المركب بشكل انتقائي. مما يسمح ويتيح إرجاع انتقائي ومن وجه واحد بالنسبة لمجموعة الكربونيل بشكل يؤدي إلى الأنانتيومر المفضل. كما يتضح بالشكل (35.IV(a)). كما استخدمت هذه القاعدة في فصل المخلووط العنبي للكحولات كما بالشكل (35.IV(b)) [271].



الشكل 35.IV: الانتقائية الأنانتيومرية لخميرة الخبز Baker's yeast في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات

## 4.IV - الخلاصة

حاولنا في هذا الفصل تسليط الضوء على التطور المستمر والدراسات المختلفة التي شملت المحفز والعامل المساعد الكيرالي. لتحقيق تفاعلات الإرجاع اللاتناظري للكيتونات التي تعتبر من بين التفاعلات العضوية المهمة جدا والأساسية في تحضير كحولات كيرالية غير راسيمية (نقية بصريا) ذات الاستخدام الواسع في إنتاج المواد الصيدلانية والزراعية. ولاحظنا أن الطرق المستخدمة في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات يمكن تقسيمها إلى نوعين طرق كيميائية و بيوكيميائية (بيولوجية) ولكل طريقة خصوصياتها وشروطها. وتوجه الأبحاث مؤخرا في هذا المجال إلى تطوير محفزات آمنة بيئيا لتعزيز مجال الكيمياء الخضراء وفق المبادئ الإثنا عشر التي قام بنشرها (Paul.T) وزملاءه [219]. حيث أصبحت غاية مرجوة للباحثين وهي :

1. المنع: منع النفايات أفضل من معالجتها أو التخلص منها بعد تكوينها.
2. اقتصاد الذرة : يجب أن تصمم طرق التحضير بحيث تندمج معظم المتفاعلات لتكون المنتج النهائي.
3. اصطناع كيميائي اقل خطرا : تصمم طرق التصنيع بحيث تكون المواد البادئة للتفاعل والناجحة لها أقل سمية خطورة
4. تصميم كيميائيات أكثر أمنا: يجب أن يتميز المنتج الكيميائي بأعلى درجة من الكفاءة الوظيفية و لها أقل سمية.
5. مذيبات ومساعدات أكثر أمنا: يفضل إجراء التفاعلات بدون استخدام مواد إضافية مثل المذيبات أو مواد الفصل وإذا لزم الأمر يجب أن تكون هذه المواد غير خطيرة.
6. تصميم لكفاءة الطاقة: يجب الأخذ في الاعتبار احتياج الطاقة نظرا لتكلفتها وتأثيرها البيئي لذا يكون استخدامها في أضيق الحدود ويفضل تصميم تفاعلات تجرى في درجة الحرارة المعتادة.
7. استعمال المواد الأولية المتجددة: يجب أن تكون الخامات التي تحتوي على المواد البادئة مواد متجددة.
8. خفض المشتقات : يجب تجنب العمليات الكيميائية و الفيزيائية غير الضرورية مثل اشتقاق مجموعات بعينها أو إجراء تعديلات مؤقتة في الجزيئات.
9. الحفز الكيميائي :يفضل استخدام عوامل حفز متخصصة عن الاكتفاء باستخدام النسب المتكافئة من المتفاعلات
- 10.تصميم للتحلل: يجب أن تصمم المنتجات بحيث يجب أن تكون قابلة للتحلل في البيئة.
- 11.تحليل في الوقت الحقيقي لمنع التلوث: يجب تطوير طرق التحليل الكيميائي لتواكب سير التفاعل لحظيا
12. كيمياء أكثر أمنا: يجب اختيار المواد الكيميائية الآمنة من حيث النوع والتركيب للتقليل من الحوادث الكيميائية والعوامل الكيرالية المساعدة المستخدمة في الإرجاع اللاتناظري عادة يتوجب أن تكون سهلة الإسترجاع و رخيصة الثمن وآمنة ومتوفرة بأشكالها الأنانتوميرية وقادرة على إرجاع العديد من أنواع الكيتونات وفق الهيئة الفراغية المتوقعة وبنسبة (ee%) عالية ومردود تفاعل جيد

# الفصل الخامس

العملي

الجزء الأول

الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي

**1.I.V-مقدمة:**

إن الإرجاع اللاتناظري للكيتونات الأروماتية وبشكل خاص الأستوفينون (مثل فينيل 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 فعلى سبيل الميثال الأنانتيوميرات (S)-1-phenyl ethanol و (S)- 2-naphthyl ethanol استخدمت كعوامل مساعدة كيرالية (chiral auxiliaries) في الصناعات الكيميائية والصيدلانية [272] وكما استخدم الأنانتيومير (S)-1-(4/3-methoxyphenyl) ethanol لتصنيع الألكيلات الحلقية cycloalkyl indoles والدواء المعروف باسم (S)-rivastigmine والمستخدم في علاج الحالات البسيطة لمرض الزهايمر [274,273] واستخدمت نواتج الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستوفينون في تصنيع العديد من الوظائف المختلفة مثل الهاليدات الأمينات, الأسترات, الإثيرات, الثيولات و ككاشف كيرالي في تحديد نقاوة الأنانتيومر وفصل الأحماض من المزيج الراسيمي. وفي الفتح اللاتناظري لحلقات الأئهدريد والأبيوكسيد [9-15]. وقد استخدمت العديد من المحفزات البيوكيميائية biocatalysts والتي كان مصدرها الخلايا النباتية مثل الجزر والحبوب والخضروات والبقول وغيرها في التحضير اللاتناظري لفينيل ايثانول phenylethanol ومشتقاته بالإرجاع اللاتناظري للكيتونات المقابلة [275-279].

وإن البحث عن طرق آمنة وغير مكلفة لتحقيق ذلك من ناحية وتثمينها لما يحيط بنا في بيئتنا من نباتات من ناحية أخرى كان دافعا لنا لإنجاز هذا العمل قمنا باستخدام محفز بيوكيميائي والمتمثل في لب النخيل التمر (*Phoenix dactylifera L*) (الجمار) فطر الكمأة ( الترفاس) (*Terfezia sp*) ونبات الخرشف (الأرضي شوكي أو القرنون) (*Cynara scolymus L*). كعوامل مرجعة ودراسة مختلف العوامل التي يمكن أن تؤثر على معدل التفاعل مستخدمين الأستوفينون acetophenone كنموذج ثم تعميمه على مشتقات الأستوفينون ومقارنته بالإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام مرجعات كيميائية كالعامل المرجع (PMHS) اسمه الكيميائي polymethylhydrosiloxane



## 2.I.V- النباتات المستخدمة كمحفزات إرجاع بيوكيميائية

### 1.2.I.V- النخيل المثمرة (*Phoenix dactylifera L*)

يعتبر النخيل المثمرة (*Phoenix dactylifera L*) النوع النباتي الأكثر انتشارا في المناطق الصحراوية الجافة وشبه الجافة. و إذا ما تمعنا في أصله نجد أنه غابر في التاريخ بشكل يصعب تحديد بدايته حيث كان يغرس في زمن مبكر واستخدم منذ حوالي 4000 سنة قبل الميلاد في بناء معبد إله القمر قرب أور في جنوب العراق [280]. نخلة التمر من نباتات الفلقة الواحدة، و هي ثنائية المسكن. أي أن هنالك نخلة تحمل أزهارا ذكورية و تسمى النخلة الذكر أو الفحل أو الذكار بالجزائر و نخلة أخرى تحمل أزهارا أنثوية وتسمى النخلة الأنثى وهي التي تثمر. وتنسب إلى الرتبة *Palmae* وإلى العائلة *Palmaeaceae* و التي تشمل 200 جنس وإلى الجنس *Phoenix* والذي يشمل 1503 نوع وإلى النوع *Dactylifera* وذلك حسب تصنيف *Linnaeus*. وأما اشتقاق تسميتها علميا و هي باللاتينية (*Phoenix dactylifera L*) و بالإنجليزية (*Date*) (*palm*) قد أطلقه عليها العالم (*Linné*) سنة 1734م ويعود أصلها للكلمة الفينيقية (*Phoeniks*) و بالفرنسية (*Phenix*) وتعني ثمرة والكلمة (*dactylifera*) ومرجعها لليونانية (*daktulos*) وتعني الأصبع إشارة إلى نوع شكل التمر [281].

### 1.1.2.I.V- التصنيف العلمي للنخلة المثمرة (*Phoenix dactylifera L*)

حسب تصنيف عالم النبات السويدي الأصل (*Carl Linné*) تأخذ نخلة التمر التصنيف التالي [282].

- القسم (*Division*): الوعائيات (القصاصيات *Tracheophyta*).
- تحت القسم (*Sub Division*): مغطاة البذور (*Anchiospermeae*).
- الصف (*Class*): ذوات الفلقة الواحدة (*Monocotylendoneae*).
- الرتبة (*Order*): النخيلية (*Palmae*).
- العائلة (*Family*): النخيليات (*Palmaceae*).
- الجنس (*Genus*): فينكس (*Phoenix*).
- النوع (*Species*): داكليفيرا (*Dactylifera*).

### 2.1.2.I.V- نوع النخيل المستخدم كمحفز بيوكيميائي للإرجاع .

النوع الذي استخدمناه في الدراسة هو نوع (الدقلة بيضاء)

(*Degla beida*) الشكل (1.I.V) و الجزء المستخدم من النبتة هو

لب النخيل (الجمار) (*Heart of palm*) هو القمة النامية في النخلة تكون

في أعلى الجذع، تستخرج بعد قطع النخلة وهي مادة سيلولوزية بيضاء اللون.

تم الحصول عليه من منطقة (تقرت).



الشكل 1.I.V: النخلة المثمرة دقلة بيضاء

(*Phoenix dactylifera L*)

**2.2.I.V - فطر الكمأة (*Terfezia sp.*)**

للكمأة تاريخ قديم ، فقد عرفها الإنسان منذ 3500 سنة قبل الميلاد ، واعتبرت من منتجات الأرض الغامضة الغربية ، وهي عبارة عن نوع من الفطر البري الذي ينمو في المناطق الصحراوية وذلك بعد أن يتساقط المطر ويتجمع بعمق ما يُقارب 15 سنتيمتر تحت سطح الأرض وأول من وصف الكمأة هو العالم الإغريقي ثيوفراستوس (287-327) قبل الميلاد الذي عدها نبات لا جذور له تظهر بعد الأمطار. يطلق على الكمأة في اللغة العربية الشيء المستتر ، أما أصل كلمة الكمأة في المصطلح اللاتيني ويعني الكتلة (tuber) والتي تحولت بعد ذلك إلى (tufer) [283].. للكمأة عدّة تسميات منها: نبات الرعد أو بنت الرعد، ويُطلق عليه أهل الجزيرة العربية اسم الفقع، وأهل المغرب يطلقون عليه اسم الترفاس، وفي السودان يسمّى بالعلاج، ويسمّى الكمأ بالإنجليزية (truffle) وبالفرنسية (truffe). وبالألمانية (truffle) وبالإيطالية (tartufo) [285,284]

**1.2.2.I.V - التصنيف العلمي فطر الكمأة (*Terfezia sp.*)**

حسب تصنيف علم النبات تأخذ فطر الكمأة (*Terfezia sp.*) التصنيف التالي [287,286].

- المملكة (Kingdom): فطريات (*fungi*)
- القسم (Division): الفطريات الزقية (*Ascomycota*).
- تحت القسم (Sub Division): الفنجانية (*Pezizomycotina*).
- الصف (Class): فنجانية (*Pezizomycetes*).
- الرتبة (Order): الفنجانيات (*Pezizales*).
- العائلة (Family): الترفزية (*Terfeziaceae*)
- الجنس (Genus): ترفيزيا (*Terfezia*)

**2.2.2.I.V - نوع الكمأة المستخدم كمحفز بيوكيميائي للإرجاع .**

نوع الكمأة الذي استخدمناه كمحفز بيوكيميائي في إرجاع الكيتونات هو نوع الكمأة الصحراوي (desert truffle) الشكل (2.I.V) المتواجد في صحراء الجزائر (غرب الجزائر ناحية تندوف) والمتحصل عليه فترة شهر (أكتوبر- ديسمبر). وذلك بعد تقشيريه و تنظيفه جيدا.



الشكل 2.I.V: الكمأة الصحراوي (desert truffle)

### 3.2.I.V- نبات الخرشوف (*Cynara scolymus L*)

خرشوف شوكي أو الخرشف أو الأرضي-شوكي أو الأنكينار الاسم العلمي (*Cynara scolymus*) نوع نباتي ينمو في المناطق المتوسطة يتبع جنس الخرشوف من الفصيلة النجمية. ويسمى ثمره في دول المغرب العربي بتسميات مختلفة منها القوق في المغرب و القرنون في الجزائر و القنارية في تونس والقعمول في ليبيا. الذي يعود إلى العائلة المركبة (*Asteraceae*) أحد محاصيل الخضروات ذات الأهمية الغذائية والطبية موطنه الأصلي شمال أفريقيا والبحر المتوسط [288].

### 1.3.2.I.V- التصنيف العلمي لنبات الخرشوف (*Cynara scolymus L*)

حسب تصنيف عالم النبات السويدي الأصل (Carl Linné) يصنف الخرشوف كما التالي [289].

- المملكة (Kingdom): نباتات (*Plantae*)
- القسم (Division): كاسيات البذور (*Magnoliophyta*)
- الصف (Class): ثنائيات الفلقة (*Magnoliopsida*) .
- الرتبة (Order): النجميات (*Asterales*) .
- العائلة (Family): النجمية أو المركبة (*Asteraceae*)
- الجنس (*Genus*): الخرشوف (*Cynara*)
- النوع (*Species*): خرشف سكلومي (*C. scolymus*)

### 2.3.2.I.V- نوع الخرشوف المستخدم كمحفز بيوكيميائي للإرجاع.

نوع نبات الخرشوف الذي استخدمناه كمحفز بيوكيميائي في إرجاع الكيتونات هو النوع المتواجد في السوق المحلي لمدينة تقرت (تم جلبه من نواحي مدينة باتنة) والذي له الاسم العلمي (*Cynara scolymus*) والمسمى محليا (القرنون الملكي) والجزء المستخدم منه بالتدقيق هو اللب بعد تنظيفه وتقطيعه إلى قطع صغيرة الشكل (3.I.V).



الشكل 3.I.V: نبات الخرشوف (*Cynara scolymus L*)

### 3.I.V- المواد الكيميائية المستخدمة في الإرجاع البيوكيميائي

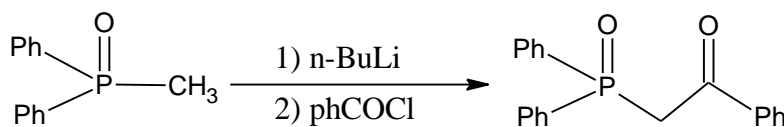
الجمار (لب النخل) (Heart of palm) تم الحصول عليه من النخيل المثمرة (*Phoenix dactylifera L*) المسمى دقلة بيضاء ناحية وادي ريغ وبالتدقيق من منطقة تقرت . وتم الحصول على الأستيتوفينون ومشتقاته والمذيب ايثر البترول من مؤسسة (Alfa Aesar) . أما الكيتون الحاوي على مجموعة الفسفور تم تحضيره في المخبر. و أنجزت أغلب التجارب والتحليل الخاصة بالأطياف تحت الأحمر (IR) وتحديد النقاوة الأنانتيوميرية للعينات (% ee) بمخبر تثمين الموارد VTRS جامعة الشهيد حمة لخضر الوادي . وكما أجريت التحليل للعينات بعد تنقيتها والمتمثلة في طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني ( $^1\text{H-RMN}$ ) و طيف الرنين النووي المغناطيسي الكربوني ( $^{13}\text{C-RMN}$ ) و طيف (DEPT-135) بمخبر كلية الكيمياء بجامعة المنستير ( تونس) .

### 4.I.V- تحضير الكيتون (2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one) (6a)

في كرة تفاعل أضفنا n-Butyllithium (3.7ml، 2.5 مولاري في الهكسان) قطرة قطرة إلى محلول methyl diphenyl phosphine oxide (2.0 غ، 9.2 ميلي مول) في مذيب THF الجاف (75ml)، عند  $0^\circ\text{C}$ . بعد 30 دقيقة من التحريك المغناطيسي، المحلول الأحمر الناتج خفضت درجة حرارته إلى  $-78^\circ\text{C}$  وذلك باستعمال سائل النيتروجين ثم أضيفنا هذا المحلول عن طريق ابره الحقن قطرة قطرة إلى محلول معلق ل يوديد النحاس ( $\text{Cu}_2\text{I}$  (I) (2 g، 10.5 mmol) عند  $-78^\circ\text{C}$  أيضا. مزيج التفاعل تم تحريكه مغناطيسيا لمدة ساعة كاملة ثم أضيفنا إليه كلوريد البنزويل (benzoyl chloride) (1.9 g، 9.2 mmol) قطرة قطرة. حرك مزيج التفاعل لمدة ساعتين، ثم ترك ليهدأ إلى درجة حرارة الغرفة لمدة ليلة كاملة. أضيف الماء المقطر (50ml) ثم رشح مزيج التفاعل وأزيل مذيب ال THF الجاف تحت ضغط منخفض بواسطة جهاز التبخير الدوراني. الطور المائي استخلص بواسطة مذيب الكلوروفورم (3X100ml) والمستخلص العضوي جفف بكبريتات المغنيزيوم  $\text{MgSO}_4$ . بخر المذيب وترك مادة على شكل خام بيضاء اللون باهتة. أعيد بلورة الخام بواسطة أسيتات الإيثيل للحصول على (2-ثنائي فينيل فوسفونويل-1-فينيل ايثان-1-أون-2) بواسطة أسيتات الإيثيل للحصول على (2-ثنائي فينيل فوسفونويل-1-فينيل ايثان-1-أون-2) اللون، درجة انصهارها  $127-129^\circ\text{C}$ . وفق التفاعل الموضح بالشكل (4.I.V).

تم تحديد صيغة المركب بصفة نهائية من خلال تحليل أطيافه IR و  $^1\text{H-NMR}$  و  $^{13}\text{C-NMR}$

(الأشكال 3.2.1 الملحق (1)) بمخبر الكيمياء بجامعة مانشيستر من قبل الأستاذ صخري لخضر وزملائه [290].



2-(diphenylphosphoryl)-1-phenylethan-1-one

الشكل 4.I.V: تفاعل تحضير المركب 2-diphenylphosphinoyl-1-phenylethan-1-

### 5.I.V- الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون (1a) ومشتقاته باستخدام الجمار

#### 1.5.I.V- تحضير العامل المرجع الجمار ( لب النخيل )

استخرج لب النخيل ( الجمار ) من صغار النخيل أو ما يسمى بالجبارة نوع دقلة بيضاء وتم تقطيعه بسكين منظم جيدا إلى قطع صغيرة وغسله في البداية بمحلول هيبوكلوريد الصوديوم المخفف (1%) ثم بماء مقطر خالي من الأملاح عدة مرات ثم نقع في الماء المقطر و استخدم كعامل مرجع في التجربة

#### 2.5.I.V- طريقة العمل العامة

نضع في قمع سعته 250ml كمية من الأستوفينون (4ml) ونضيف (5% W/V) من الجلكوز ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5 -7) ثم (20 g) من لب النخيل على شكل شرائح رقيقة قطعت بشكل منظم وعلى شكل معلق في (80ml) من الماء المقطر والخالي من الأملاح ثم نقوم برج المزيج باستخدام جهاز Heidolph (Incubateur avec Agitateur) وبسرعة (150 rpm) ولمدة بين يوم وستة أيام وعند درجة حرارة تتراوح بين (25-50°C). وبعد انتهاء المدة نرشح المزيج الناتج لإزالة بقايا لب النخيل الصلبة والتي تغسل بالماء المقطر جيدا ( كمية صغيرة) ثم نستخلص الرشاحة باستخدام أثير البترول (3X100ml) ثم نجفف المستخلص باستخدام MgSO<sub>4</sub> الجافة لإزالة بقايا الماء. ثم يفصل المذيب باستخدام المبخر الدوار (rotary evaporation) ثم نقوم بثقي المركب الناتج والذي كان لونه أصفر و ذو قوام زيتي باستخدام كروماتوغرافيا العمود ومسحوق السيليكا (SiO<sub>2</sub>) (هكسان /خلات الإيثيل 3:97) ثم نقوم بتحليل الناتج باستخدام طيف تحت الأحمر (IR) و طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني (<sup>1</sup>H-RMN) و طيف الرنين النووي المغناطيسي الكربوني (<sup>13</sup>C-RMN) و طيف (DEPT-135) ونحدد نسبة النقاوة الأنانتيوميرية (ee%) باستخدام جهاز البولارومتر الشكل (35.II) الفصل الثاني من النوع

.Euromex polarimeter PM.5400 ( Mitscherlich type polarimeter)

## 3.5.I.V- تحليل النتائج

## ✓ تحليل مطيافية تحت الأحمر

بعد إخضاع الناتج (1b) لمطيافية تحت الأحمر تحصلنا على النتائج وفق (الشكل(5-)-الملحق1) وقارنا بطيف الأستوفينون (الشكل(4-)-الملحق1) فتبين أن طيف الناتج مغاير تماما لطيف هذا الأخير حيث اختفت الحزمة المميزة لمجموعة الكربونيل ( $1678.0 \text{ cm}^{-1}$ ) وظهور الحزمة العريضة المميزة للوظيفة الكحولية ( $\nu_{\text{max}} (\text{KBr Disk, Cm}^{-1}): 3340-3060 (\text{OH})$ ). وهذا يدل على أن مركب الأستوفينون قد ارجع إلى الكحول المقابل (1b) ( $\alpha$ - مثل كحول بنزلي) بهذه الطريقة وفق الشروط المحددة.

وزيادة في التأكد من طبيعة المركب الناتج أجرينا تفاعل الكشف عن الكحول (تفاعل الكزانوجيني) وخاصة الكحولات الأولية والثانوية [291]. وفق الخطوات التالية

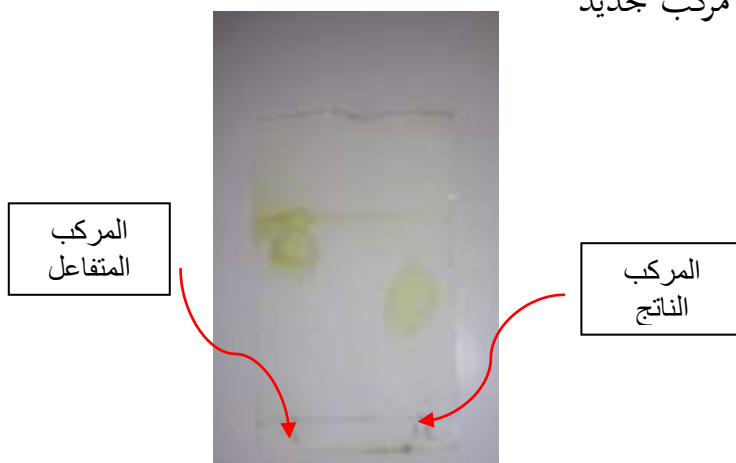
وضعنا في أنبوب اختبار مايلي:

- قطرتين من الكحول الناتج.
- قطرتين من كبريت الكربون  $\text{CS}_2$ .
- قرص صغير من الصودا  $\text{NaOH}$ .

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

## ✓ كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ccm) الشكل (5.I.V).

تم إجراء كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ccm) باستخدام الميثانول كطور متحرك والطور الثابت عبارة عن صفائح السيليكا من نوع (TLC Silica gel60F<sub>245</sub>) واستظهارها بأبخرة اليود فحصلنا على نتائج توضح الحصول على مركب جديد



الشكل 5.I.V: كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (ccm) للكحول الناتج

## ✓ تحليل طيف الرنين النووي المغناطيسي :

بالنسبة لطيف  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): (الأشكال (6<sub>a</sub>, 6<sub>b</sub>, 6<sub>c</sub>) الملحق 1) نلاحظ قمم الامتصاص

التالية  $\delta$  (ppm): 1.48 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CHOH-}$ ), 3.99 (1H, br.s,  $\text{OH}$ ), 4.8 (1H, q,  $-\text{CHOH}$ ),  
7.3-7.4 (5H, m, Ar-H);

بالنسبة لطيف  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): (الأشكال (7<sub>a</sub>, 7<sub>b</sub>, 7<sub>c</sub>, 7<sub>d</sub>) الملحق 1) نلاحظ قمم الامتصاص

التالية  $\delta$  (ppm): 24.8 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 69.8 ( $-\text{CHOH}$ ), 126.1 ( $-\text{CH}$ , Ar), 127.6 ( $-\text{CH}$ , Ar),  
128.4 ( $-\text{CH}$ , Ar), 145.7 (C, Ar)

بالنسبة لطيف (DEPT-135) الشكل (8 الملحق 1) نلاحظ عدم ظهور ذرة الكربون ( $\text{CH}_2$ ) وظهور ذرة الكربون ( $\text{CH}_3$ ) وذرة الكربون ( $\text{CH}$ ) الأليفاتية و ذرة الكربون ( $\text{CH}$ ) الأروماتية على شكل قمم موجبة.

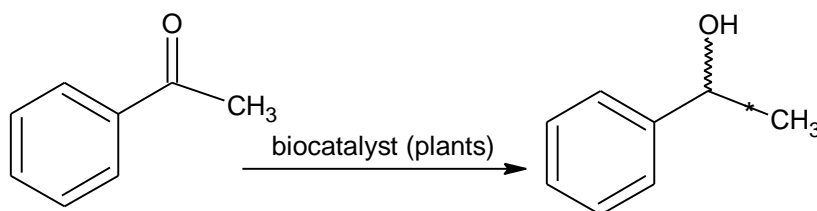
وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو فينيل إيثانول (1b) phenylethanol

## ✓ حساب مردود التفاعل

مردود التفاعل تم تحديده بقياس حجم الكحول الناتج ومنه قيست كتلته وحسب وفق العلاقة التالية

$$R = \frac{m_{\text{exp}}}{m_t} \times 100$$

حيث  $m_{\text{exp}}$  الكتلة التجريبية بالغرام للكحول الناتج و  $m_t$  الكتلة النظرية للكحول والمحسوبة وفق التفاعل التالي



$$120.15\text{g} \longrightarrow 122.17\text{g}$$

$$5.15\text{g} \longrightarrow m_t$$

$$\Rightarrow m_t = 5.23\text{g}$$

## ✓ تحديد نسبة الزيادة في الأنتيومر (ee%)

حددت نسبة الزيادة في الأنتيومر (ee%) باستخدام جهاز قياس دوران الضوء المستقطب (polarimeter) من النوع (Mitscherlich) Euromex polarimeter PM.5400 باستخدام تراكيز مئوية من الكحول في المذيب المناسب (الميثانول أو الكلوروفورم) ثم حددت زاوية الدوران المشاهد ( $\alpha$ ) ومنه تم تحديد زاوية الدوران النوعي للكحول الناتج وفق العلاقة التالية

$$\text{Specific rotation} = [\alpha]_D^t = \frac{\alpha}{l \times c} \dots (1)$$

حيث  $[\alpha]_D^t$  زاوية الدوران النوعي للكحول الناتج

( $t$ ) درجة الحرارة المئوية و  $D$  طيف مصباح الصوديوم ( $\lambda_{\max} = 589 \text{ nm}$ )

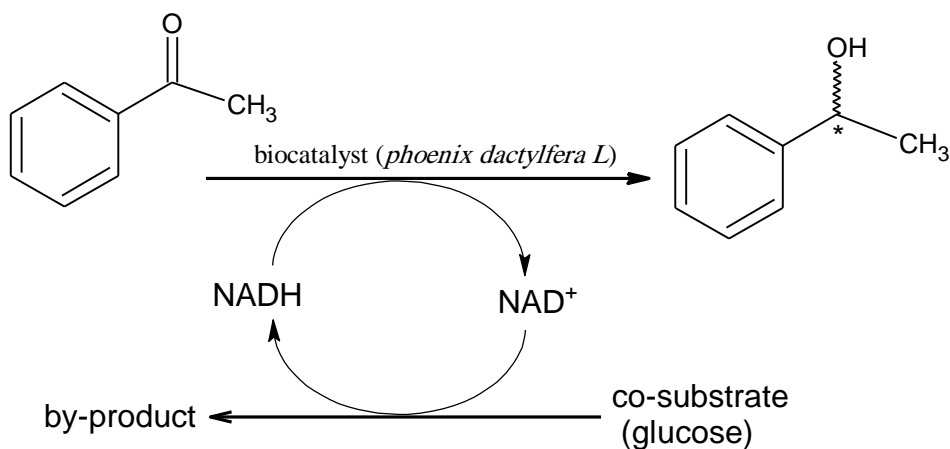
( $\alpha$ ) زاوية الدوران المشاهد و ( $c$ ) التركيز بـ ( $g / ml$ ) و ( $l$ ) طول أنبوب المقطاب بـ ( $dm$ )

وبعد تحديد زاوية الدوران النوعي للكحول الناتج حسب نسبة الزيادة في الأنتيومر (ee%) وفق العلاقة التالية

$$ee\% = \frac{\text{Observed Specific rotation}}{\text{Specific rotation of pure enantiomer}} \times 100 \dots (2)$$

## 6.I.V- دراسة الشروط المثلى للتفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام الجمار

في البداية تم التحقق من حدوث التفاعل باستخدام لب النخيل كمحفز بيوكيميائي و كيتون الأستوفينون واستخدام الجلوكوز كمصدر للهيدروجين وفق التفاعل التالي الشكل (6.I.V).



الشكل 6.I.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام الجمار



حيث أجريت التجربة باستخدام (4ml) الأسيتوفينون و (5% W/V) من الجلوكوز ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6,5) و (20g) من لب النخيل على شكل شرائح رقيقة قطعت بشكل منظم وعلى شكل معلق في (80ml) من الماء المقطر والخالي من الأملاح ثم نقوم برج المزيج باستخدام جهاز Heidolph (Incubateur avec Agitateur) عند درجة حرارة (25°C) وبسرعة (150 rpm) ولمدة يومين. وفق طريقة العمل السالفة الذكر وكان مردود التفاعل حوالي (65%) ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) حوالي (70%). ثم قمنا بتكرار التجربة مع تغيير العوامل المؤثرة مثل مدة إجراء التفاعل وقيم (pH) للمحلول المنظم ونوع مرافق التفاعل وتركيزه ودرجة الحرارة وكمية المحفز البيوكيميائي (لب النخيل) وغيرها غايتنا البحث عن الظروف المثلي لتحقيق التفاعل بمردود جيد ونسبة زيادة في الأنانتيومر معتبرة وفق الخطوات التالية

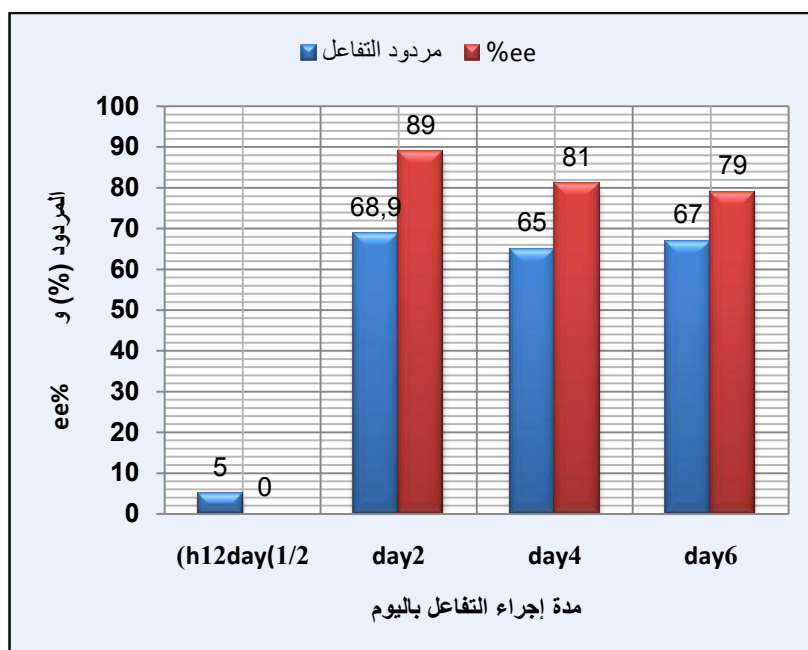
#### 1.6.I.V- تأثير مدة إجراء التفاعل :

تمت دراسة المدة المناسبة لإجراء تفاعل الإرجاع اللاتناظري لـ (4ml) من الأسيتوفينون باستخدام (20g) من لب النخيل (الجمار) في (80ml) من الماء المقطر و (5% V/W) من الجلوكوز كمصدر للهيدروجين عند (pH=6,5) وعند درجة الحرارة (25°C) وفق الطريقة العامة المذكورة سابقا مع تغيير مدة إجراء التفاعل فتحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (1.I.V) أدناه

الجدول 1.I.V : تأثير الزمن على مردود تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار

الزيادة في الأنانتيومر (ee%)	مردود التفاعل (%)	الزمن (اليوم)	مرافق التفاعل (الجلوكوز) (w/v)	الأسيتوفينون ml	لب النخيل (الجمار) g
-----	5	1/2(12h)	5%	4	20
89	68.9	2	5%	4	20
81	65	4	5%	4	20
79	67	6	5%	4	20

والتي تمثلها وفق البيان كما بلشكل (7.I.V) حيث نلاحظ أن المدة الدنيا المناسبة لإجراء التفاعل تتراوح بين يومين وأربعة أيام ويكون مردود التفاعل في حدود (65—70%) ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) تتراوح بين (81—89%)



الشكل 7.I.V: بيان تأثير مدة اجراء تفاعل الارجاع باستخدام الجمارعلى مردود التفاعل والنسبة

#### 2.6.I.V- فعل المحلول المنظم الفوسفاتي ( تأثير pH الوسط التفاعلي )

من المعلوم أن الإنزيمات يتأثر نشاطها بدرجة حموضة الوسط عن طريق تغير الحالة الأيونية الذي يؤدي إلى تغير هيئتها في الفراغ مما يؤدي حتما بتأثير ملبشر على معدل تفاعل الإرجاع ومعدل النقاوة الضوئية ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (%ee) وبالتالي قمنا بدراسة تأثير حموضة الوسط على معدل تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستيتوفينون باستخدام محاليل منظمة فوسفاتية ذات قيم pH مختلفة (5.8---8.0) محضرة وفق لجدول (2.I.V) وذلك بمزج x.ml من محلول أحادي هيدروجينو فوسفات الصوديوم  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  تركيزه (0.2M) مع y.ml من محلول ثنائي هيدروجينو فوسفات الصوديوم  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  تركيزه (0.2M) ثم تمديد المزيج إلى 100ml بالماء المقطر [292]

الجدول (2.I.V): قيم المحاليل المنظمة الفوسفاتية المستخدمة

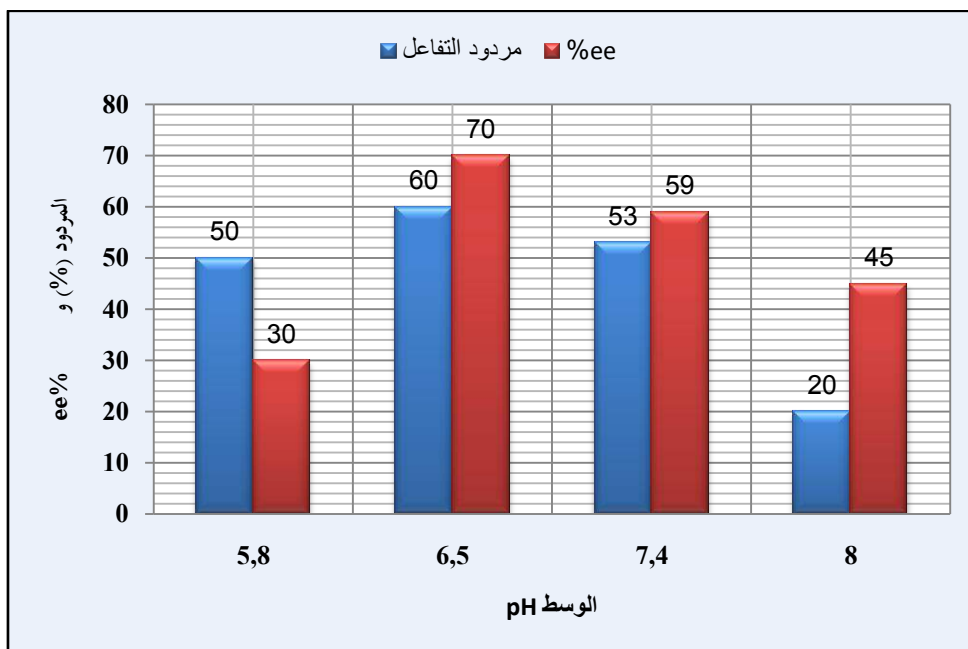
pH.25°C	5.8	6.5	7.4	8.0
x.ml 0.2M $\text{Na}_2\text{HPO}_4$	4.0	13.25	40.5	47.35
y.ml 0.2M $\text{NaH}_2\text{PO}_4$	46	36.75	9.5	2.65

ثم استخدمنا هذه المحاليل في تفاعل تفاعل الإرجاع اللاتناظري لـ (4ml) من الأسيوفينون باستخدام (20g) من لب النخيل (الجمار) في (80ml) من الماء المقطر و (5% W/V) من الجلوكوز كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة (25°C) والرج لمدة يومين وبسرعة (150 rpm) وفق الطريقة العامة المذكورة سابقا مع تغير درجة حموضة وسط التفاعل فتحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (3.I.V) أدناه

الجدول 3.I.V: تأثير pH الوسط على مردود تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيوفينون باستخدام الجمار

الزيادة في الأنانتيومر (ee%)	مردود التفاعل (%)	درجة حموضة الوسط (pH)	مرافق المتفاعل (الجلوكوز) (v/w)	الأسيوفينون ml بـ	لب النخيل (الجمار) بـ g
30	50	5.8	5%	4	20
70	60	6.5	5%	4	20
59	53	7.4	5%	4	20
45	20	8.0	5%	4	20

والتي تمثلها وفق البيان كما بالشكل (8.I.V) حيث نلاحظ أن قيمة pH المناسبة لإجراء التفاعل تكون عند (pH=6.5) حيث يكون مردود التفاعل في حدود (60%) الزيادة في الأنانتيومر (ee%) (70%)



الشكل 8.I.V: بيان تأثير pH الوسط على المردود والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بالجمار

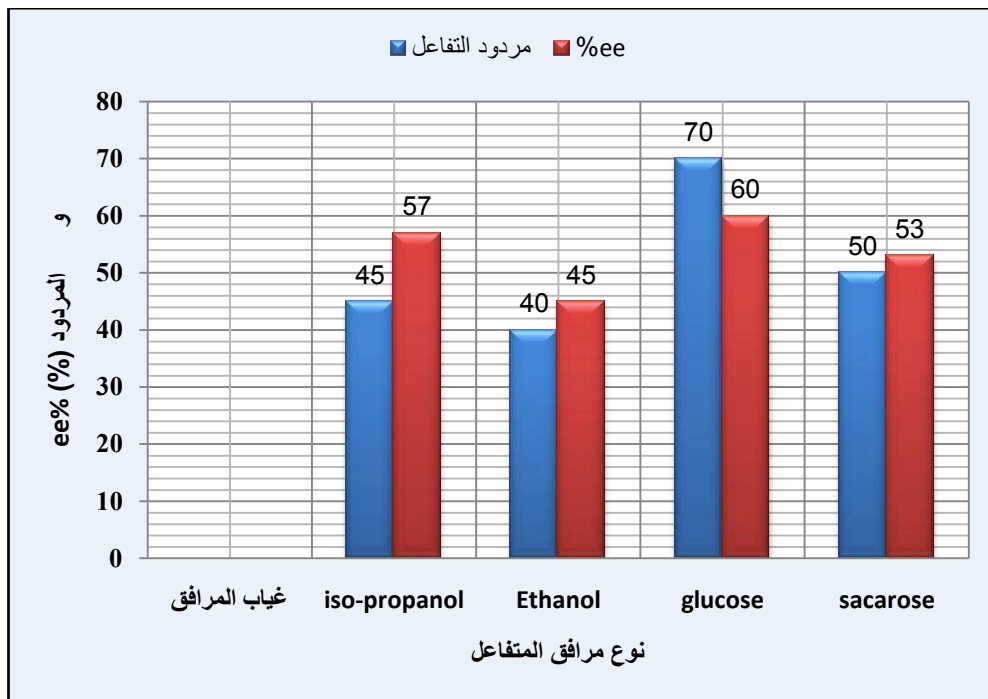
**3.6.I.V - تأثير نوع مرافق المتفاعل (co-substrate) :**

إن مرافق الإنزيم مثل NADPH و FADH وغيرها دور مهم جدا في التأثير على نشاط الإنزيم في تفاعلات الأكسدة والإرجاع حيث تقوم بالتبرع بالبروتون للمركب المتفاعل أو نزع منه مما يساعد في حدوث التفاعل وزيادة المردود اعتمادا على نوع مصدر الهيدروجين وتركيزه لإعادة تدوير وتجديد مرافق الإنزيم وفي بحثنا هذا استعملنا بعض المركبات الشائعة الاستخدام كمصادر للهيدروجين في تفاعلات الأكسدة والإرجاع لتحديد أيها يكون مناسب لتفاعل الإرجاع اللاتناظري لـ (4ml) من الأسيتوفينون باستخدام (20g) من لب النخيل (الجمار) في (80ml) من الماء المقطر و (5% W/V) من مرافق المتفاعل كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة (25°C) ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5) والرج لمدة يومين وبسرعة (150 rpm) وفق الطريقة العامة المذكورة سابقا فتحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (4.I.V)

**الجدول 4.I.V: تأثير نوع مرافق المتفاعل على مردود تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار**

الزيادة في الأنانتيومر (ee%)	مردود التفاعل (%)	الزمن (اليوم)	مرافق المتفاعل co-substrate	الأسيتوفينون بـ ml	لب النخيل (الجمار) بـ g
-----	-----	2	غيابه	4	20
57	45	2	ايزوبروبانول iso-Propanol	4	20
45	40	2	الايثانول Ethanol	4	20
60	70	2	جلوكوز Glucose	4	20
53	50	2	سكاروز sacarose	4	20

والتي تمثلها وفق البيان كما بلشكل (9.I.V) حيث نلاحظ أن المركب المرافق المناسب لإجراء التفاعل بمردود جيد هو الجلوكوز (Glucose) مقارنة بالمركبات الأخرى حيث يكون مردود التفاعل في حدود (70%) ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) (60%).



الشكل 9.I.V: بيان تأثير نوع مرافق المتفاعل على مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بللمجمار

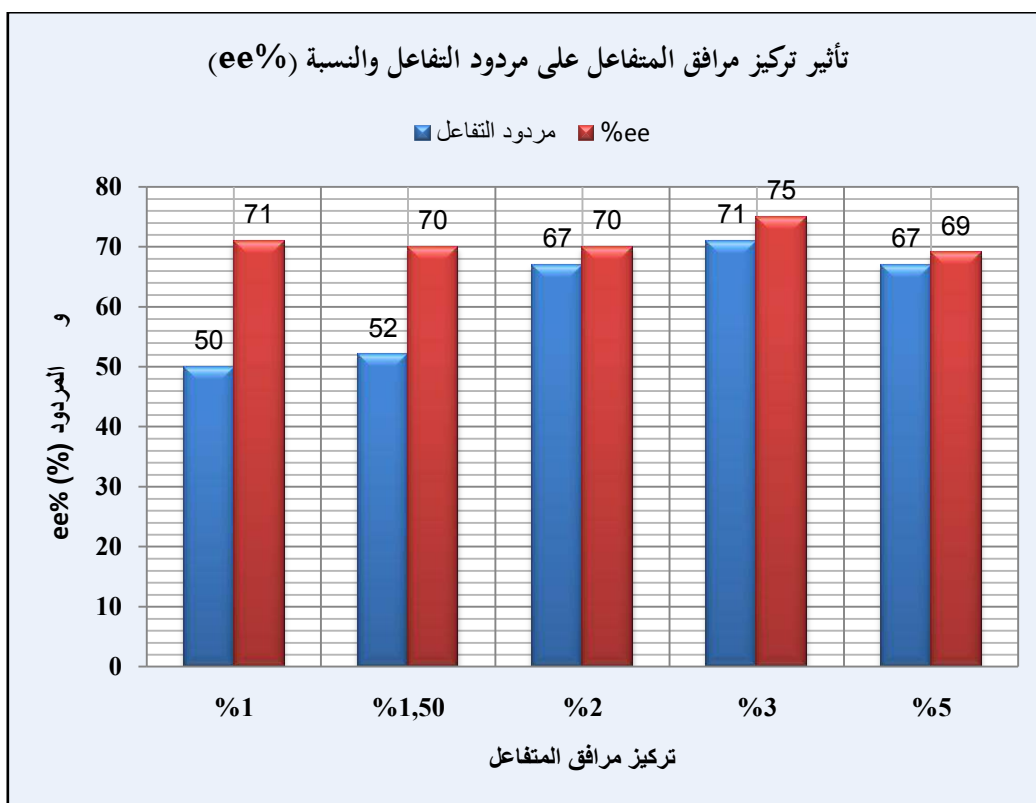
#### 4.6.I.V - تأثير تركيز الجلوكوز (Glucose) كمرافق المتفاعل (co-substrate) :

في هذه الخطوة وبعد ما لاحظنا أن الجلوكوز (Glucose) مقارنة بالمركبات الأخرى يعتبر المركب المرافق للمتفاعل المناسب (كمصدر للهيدروجين) لتجربتنا ارتأينا أن ندرس مدى تأثير تركيزه على معدل تفاعل الإرجاع ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) بنفس الخطوات السابقة مع تغيير تركيز الجلوكوز فتحصلنا على النتائج الموضحة في جدول (5.I.V)

الجدول 5.I.V: تأثير تركيز الجلوكوز على مردود الإرجاع اللاتناظري للأستيفينون باستخدام الجمار

لب النخيل (الجمار) بـ g	الأسيتوفينون بـ ml	مرافق المتفاعل (الجلوكوز) (v/w)	الزمن (اليوم)	مردود التفاعل (%)	الزيادة في الأنانتيومر (ee%)
20	4	1%	2	50	71
20	4	1.5%	2	52	70
20	4	2%	2	67	75
20	4	3%	2	71	70
20	4	5%	2	67	69

و التي تمثلها بيانيا وفق الشكل (10.I.V) حيث نلاحظ أن تركيز الجلوكوز (Glucose) المركب المرافق المناسب لإجراء التفاعل بمردود جيد هو (2%--3% W/V) حيث يكون مردود التفاعل في حدود (67%--71%) ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) (70% -75%).



الشكل 10.I.V: بيان تأثير تركيز مرافق المتفاعل على مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بللجمار

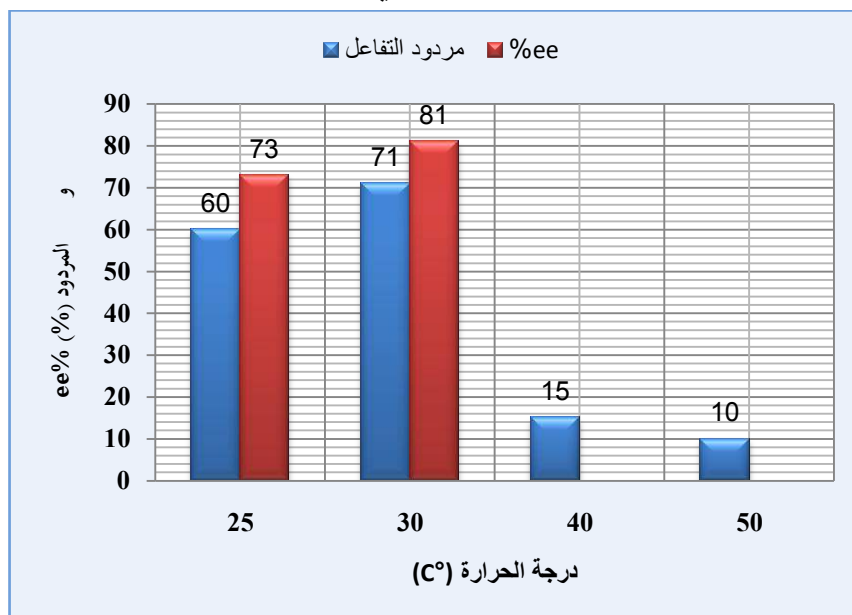
### 5.6.I.V- فعل درجة الحرارة للوسط التفاعلي :

إن درجة حرارة الوسط التفاعلي هي أحد العوامل الرئيسة التي لها تأثير مباشر على معدل تفاعل الإرجاع البيوكيميائي وخاصة عند استخدام خلايا كاملة حيث يتم تفعيل نظائر الإنزيمات عند درجات حرارة مختلفة (كما سبق وأن ذكرنا في الجزء النظري الفصل الثالث الفقرة III.1.4.2.2-). وبالتالي أردنا معرفة وتحديد درجة الحرارة المناسبة لتفاعل الإرجاع اللاتناظري لـ (4ml) من الأسيتوفينون باستخدام (20g) من لب النخيل (الجمار) في (80ml) من الماء المقطر و (5% W/V) من الجلوكوز (Glucose) كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة تتراوح بين (25°C-50°C) ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5) والرج لمدة يومين وبسرعة (150 rpm) وفق الطريقة العامة المذكورة سابقاً فتحصلنا على النتائج المدونة في جدول (6.I.V)

الجدول 6.I.V: تأثير درجة الحرارة على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار

لب النخيل (الجمار) بـ g	الأسيتوفينون بـ ml	مرافق المتفاعل (الجلوكوز) (w/v)	درجة الحرارة (°C)	مردود التفاعل (%)	الزيادة في الأنانتيومر (ee%)
20	4	5%	25	60	73
20	4	5%	30	71	81
20	4	5%	40	15	--
20	4	5%	50	10	--

و التي تمثلها بيانيا وفق الشكل (11.I.V) حيث نلاحظ أنه عند درجات حرارة أكبر من (30°C) تراجع معتبر في مردود التفاعل وان درجة الحرارة المناسبة والتي يكون عندها مردود التفاعل يتراوح بين (60-71%) ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (% ee) (73%--81%). هي المحصورة في المجال (25°C—30°C).



الشكل 11.I.V: بيان تأثير درجة الحرارة على مردود التفاعل والنسبة (% ee) في الإرجاع اللاتناظري بللجمار

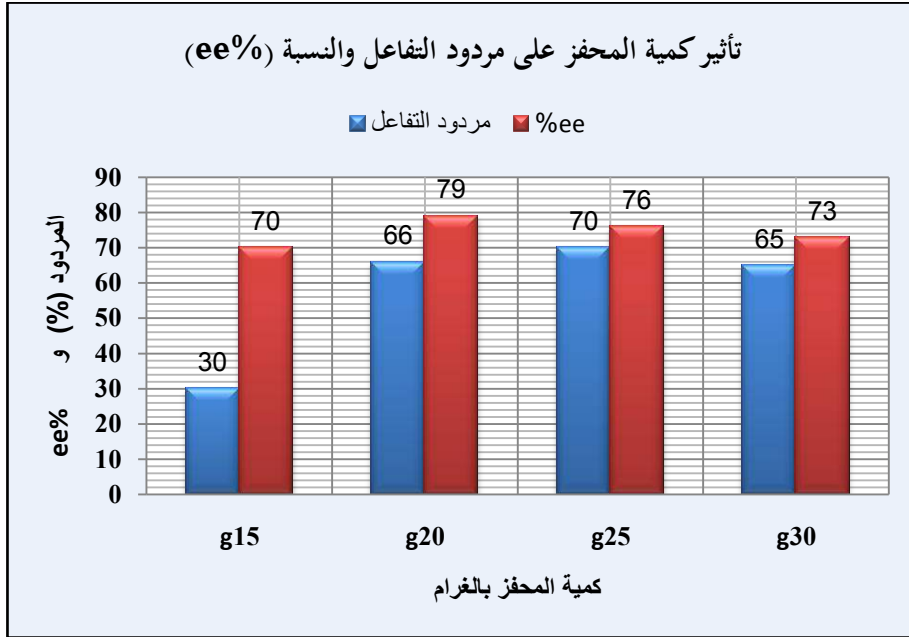
### 6.6.I.V - فعل كمية (تركيز) المحفز البيوكيميائي (لب النخيل)

في هذه الخطوة قمنا بدراسة مدى تأثير كمية العامل المحفز (لب النخيل) على معدل التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (% ee) حيث من المهم جدا معرفة كمية العامل المحفز المناسبة للتفاعل لأنها لا تؤثر في معدل التفاعل فقط بل تحديد وزيادة نشاط الإنزيم ولهذا أجرينا الإرجاع اللاتناظري لـ (4ml) من الأسيتوفينون باستخدام كميات مختلفة من لب النخيل (الجمار) تتراوح بين (15g — 30g) في (80ml) من الماء المقطر و (5% W/V) من الجلوكوز (Glucose) كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة (30°C) ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5) والرج لمدة يومين وبسرعة (150 rpm) وفق الطريقة العامة المذكورة سابقا. فتحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (7.I.V)

الجدول 7.I.V: تأثير تركيز المحفز على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار

لب النخيل (الجمار) بـ g	الأسيتوفينون ml بـ	مرافق المتفاعل (الجلوكوز) (v/w)	مردود التفاعل (%)	الزيادة في الأنانتيومر (% ee)
15	4	5%	30	70
20	4	5%	66	79
25	4	5%	70	76
30	4	5%	65	73

وعند تمثيلها بيانياً وفق الشكل (12.I.V) نلاحظ أنه لكمية المحفز البيوكيميائي تأثير ملحوظ على مردود التفاعل بحيث يزداد بزيادة كمية المحفز و لا يكون له فعل معتبر على انتقائية التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانتيومر (ee%) وكانت كمية المحفز المناسب للتفاعل وفق الظروف المذكورة سابقاً تقدر بـ (20g - 25g).



الشكل 12.I.V: بيان تأثير كمية المحفز على مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري للجمار 7.6.I.V - فعل تركيز وكمية المتفاعل (الكيتون) :

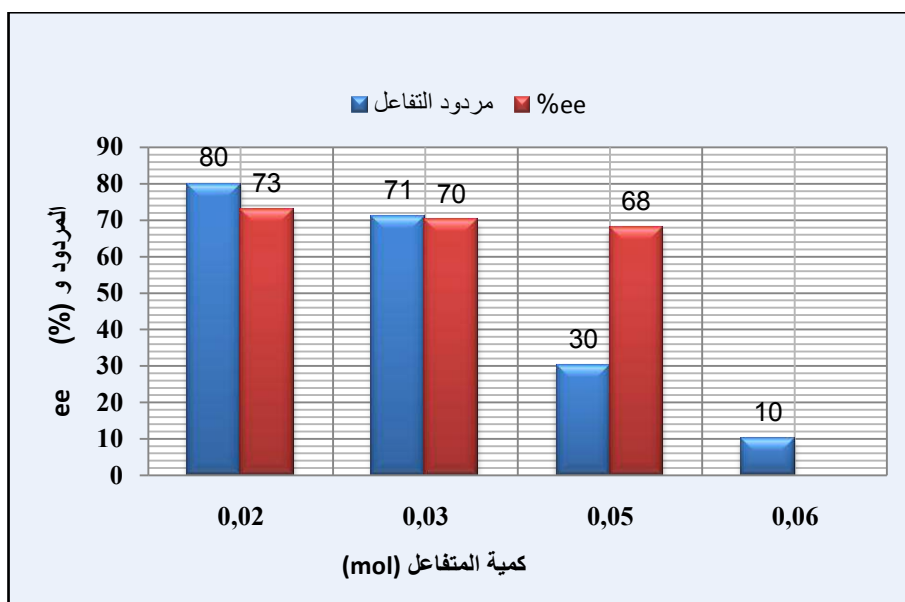
إن من بين العوامل المؤثرة على تفاعل الإرجاع البيوكيميائي محفز بخلايا حية كاملة هو السمية الحادة للكيتونات العطرية اتجاه هذه الخلايا وبناءً على ذلك قمنا بدراسة وتحديد تركيز الكيتون المتفاعل الذي يمكن إرجاعه بكمية معينة من المحفز لب النخيل (الجمار) وذلك بإرجاع كميات من الأسيتوفينون تتراوح بين (0.02mol - 0.06mol) باستخدام (25g) من لب النخيل (الجمار) في (80ml) من الماء المقطر و (5% W/V) من الجلوكوز (Glucose) كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة (30°C) ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5) والرج لمدة يومين وبسرعة (150 rpm) وفق الطريقة العامة المذكورة سابقاً . فتحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (8.I.V)

الجدول 8.I.V: تأثير تركيز المتفاعل على مردود الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام الجمار

الزيادة في الأنانتيومر (ee%)	مردود التفاعل (%)	مرافق المتفاعل (الجلوكوز) (v/w)	الأسيتوفينون بـ (mol)ml	لب النخيل (الجمار) بـ g
73	80	5%	2/5 (0.02)	20
70	71	5%	3.5 (0.03)	20
68	30	5%	5.8 (0.05)	20
--	10	5%	7.0 (0.06)	20



و عند تمثيلها بيانياً وفق الشكل (13.I.V) نلاحظ من خلال النتائج المتحصل عليها أن هناك تراجع في مردود التفاعل مقابل زيادة تركيز الكيتون (الأسيتوفينون) دون تغير يذكر في نسبة الزيادة في الأنانثيومر مما يفسر ما توقعناه من تأثير كمية الكيتون على المحفز البيوكيميائي الذي يعتبر خلية كاملة



الشكل 13.I.V: بيان تأثير كمية المتفاعل على مردود التفاعل والنسبة (ee%) في الإرجاع اللاتناظري بللجمار

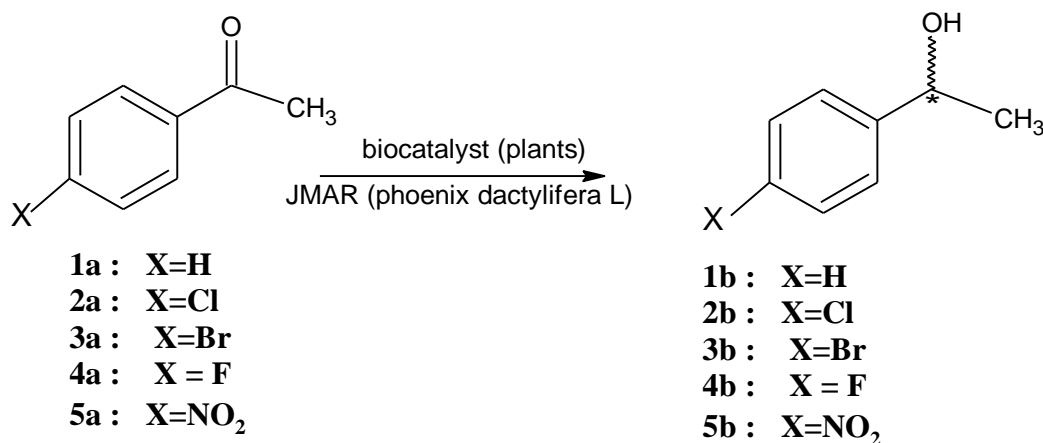
كما يبدو واضحاً من خلال النتائج السابقة يمكن تعيين الشروط المثلى لتفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام لب النخيل دقلة بيضاء إنطلاقاً من القيم الأفضل لمردود التفاعل ونسبة الزيادة في الأنانثيومر (ee%) وفق التجارب السابقة كما يتضح في الجدول (9.I.V)

الجدول (9.I.V): الشروط المثلى للإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون باستخدام لب النخيل

المتغير (الشروط)	الثابت (المُحدّد من التجارب)
مدة إجراء التفاعل	2 يوم
المحلول المنظم الفوسفاتي	pH=6.5
نوع مرافق المتفاعل	جلوكوز (Glucose)
تركيز مرافق المتفاعل	(2%--5% W/V)
درجة الحرارة	(25 – 30C°)
كمية المحفز (لب النخيل)	(20g - 25g)
تركيز وكمية المتفاعل	(0.02mol – 0.05mol)

## 7.I.V - الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستوفينون باستخدام الجمار

بعد دراستنا لأغلب العوامل التي يمكن أن تؤثر على معدل ونسبة الزيادة الأنانتيوميرية لتفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون باستخدام لب النخيل (الجمار) كمحفز بيوكيميائي قمنا بتعميمها على بعض مشتقات الأستوفينون لملاحظة مدى نجاعة هذه الطريقة حيث قمنا بإرجاع  $0.02\text{mol}$  من الكيتون باستخدام  $25\text{g}$  من لب النخيل (الجمار) في  $80\text{ml}$  من الماء المقطر و  $3\%$  W/V من الجلوكوز (Glucose) (أيزوبروبانول iso-Propanol في حالة الكيتونات الصلبة) كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة  $30^\circ\text{C}$  ثم  $20\text{ml}$  من المحلول المنظم الفوسفاتي  $\text{pH}=6.5$  والرج لمدة يومين وبسرعة  $150\text{ rpm}$  وفق التفاعل الشكل (14.I.V) وبعد انتهاء المدة نرشح المزيج الناتج لإزالة بقايا لب النخيل الصلبة والتي تغسل بالماء المقطر جيدا (كمية صغيرة) ثم نستخلص الرشاحة باستخدام إيثر البترول  $3 \times 100\text{ml}$  ثم يجفف المستخلص و نقوم بتحليل النتائج ونحدد نسبة النقاوة الأنانتيوميرية ( $\text{ee}\%$ ) كما ذكرنا في الطريقة العامة سابقا وندون النتائج المتحصل عليها في الجدول (10.I.V)



الشكل 14.I.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستوفينون باستخدام الجمار

## الجدول 10.I.V: الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستوفينون باستخدام الجمار

Products	Time, Day	Yielded(%)	ee (%)	$[\alpha]_D^t$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
1b	2	68.6	89.0	+40.0	(R)+45 (c=5 in MeOH)	R
	4	77.2	75.5	+34.0		
2b	2	44.2	62.0	+22.8	(R)+37 (c=0.7 in EtOH)	R
	4	51.5	77.0	+28.5		
3b	2	59.0	77.0	+30.0	(R)+39 (c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	R
	4	65.5	64.0	+25.0		
4b	2	55.5	80.0	+40.0	(R)+50 (c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	R
	4	59.4	60.0	+30.0		
5b	2	34.4	79.3	+30.0	(R)+31 (c=1.2 in MeOH)	R
	4	52.0	82.0	+30.0		
6b	2	-	-			

## 8.I.V - تحليل نتائج الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستوفينون باستخدام الجمار

بالنسبة للمركب فينيل إيثانول (1b) Phenylethanol ناتج إرجاع الأستوفينون تم الحصول عليه بمردد

(68.6%) وزاوية دوران نوعي  $[\alpha]_D^{25} = +40$  (c 5, MeOH) والهيغة المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع

[293]. بالنسبة للأيزومر (R)  $\{ [\alpha]_D^{25} = +45$  (c 5, MeOH) }.

بالنسبة لطيف تحت الأحمر:  $v_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (5 الملحق 1) نجد امتصاص عريض

لمجموعة الكحول (OH) 3300-3450 وامتصاص لمجموعة (c-o) عند 1050cm<sup>-1</sup> واختفاء القمة المميزة

لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للأستوفينون الشكل (4 الملحق 1)

وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (الأشكال (6<sub>a</sub>, 6<sub>b</sub>, 6<sub>c</sub>) الملحق 1) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 1.48 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.80 (1H, q, -CHOH) 3.99 (1H, br.s, OH),

7.25-7.36 (5H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) (الأشكال (5<sub>7</sub>, 7<sub>b</sub>, 7<sub>c</sub>, 7<sub>d</sub>) الملحق 1) نلاحظ

ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 25.9 (CH<sub>3</sub>CHOH), 69.8 (-CHOH), 127.0 (-CH, Ar), 127.6 (-CH, Ar),

128.4 (-CH, Ar), 145.7 (C, Ar);

بالنسبة لطيف (DEPT-135) الشكل (8 الملحق 1) نلاحظ عدم ظهور ذرة الكربون (CH<sub>2</sub>) وظهر ذرة

الكربون (CH<sub>3</sub>) و ذرة الكربون (CH) الأليفاتية و ذرة الكربون (CH) الأروماتية على شكل قمم موجبة.

وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو فينيل إيثانول (1b) phenylethanol

### بالنسبة للمركب 4-كلورو فنييل إيثانول (2b)-4'-Chlorophenylethanol الناتج إرجاع المركب

4-كلوروأستيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (51.5%) وزاوية دوران نوعي (c 0.7, EtOH)  $[\alpha]_D^{25} = +28.5$  والهيغة المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر (R) {  $[\alpha]_D^{25} = +37$  (c 0.7, EtOH) } بالنسبة لطيف تحت الأحمر:  $v_{max}$  (KBr Disk,  $\text{Cm}^{-1}$ ): الشكل (10 الملحق) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) عند  $3300-3450\text{cm}^{-1}$  وامتصاص لمجموعة (c-o) عند  $1075\text{cm}^{-1}$ . (OH):  $3300-3450$  ( $\text{Cm}^{-1}$ )  $v_{max}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا كلورو أستيتوفينون الشكل (9 الملحق) وبالنسبة لطيف البروتون له ( $^1\text{H NMR}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (الأشكال (11<sub>a</sub>, 11<sub>b</sub>, 11<sub>c</sub>) الملحق 1) نلاحظ ظهور القمم

$\delta$  (ppm): 1.3 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ -), 4.66 (1H, q,  $-\text{CHOH}$ ), 3.6 (1H, br.s, OH), 7.1-7.2 (4H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له ( $^{13}\text{C NMR}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) (الأشكال (12<sub>a</sub>, 12<sub>b</sub>) الملحق 1) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 24.6 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 68.9 ( $-\text{CHOH}$ ), 126.64 ( $-\text{CH}$ , Ar), 128.36 ( $-\text{CH}$ , Ar), 132.38 ( $-\text{C}$ , Ar), 143.88 (C, Ar);

بالنسبة لطيف (DEPT-135) الشكل (13 الملحق) نلاحظ عدم ظهور ذرة الكربون ( $\text{CH}_2$ ) وظهور ذرة الكربون ( $\text{CH}_3$ ) و ذرة الكربون (CH) الأليفاتية و ذرة الكربون (CH) الأروماتية على شكل قمم موجبة.

وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو 4-كلورو فنييل إيثانول (2b)-4'-Chlorophenylethanol

### بالنسبة للمركب 4-برومو فنييل إيثانول (3b)-4'-Bromophenylethanol الناتج إرجاع المركب

4-برومو أستيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (59.0%) وزاوية دوران نوعي (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )  $[\alpha]_D^{25} = +30$

والهيغة المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر (R) {  $[\alpha]_D^{25} = +39$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) }

بالنسبة لطيف تحت الأحمر:  $v_{max}$  (KBr Disk,  $\text{Cm}^{-1}$ ): الشكل (15 الملحق) نجد امتصاص عريض

لمجموعة الكحول (OH)  $3300-3450$  وامتصاص لمجموعة (c-o) عند  $1100\text{cm}^{-1}$  واختفاء القمة المميزة

لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا بروموأستيتوفينون الشكل (14 الملحق)

وبالنسبة لطيف البروتون له ( $^1\text{H NMR}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (الأشكال (16<sub>a</sub>, 16<sub>b</sub>, 16<sub>c</sub>) الملحق 1) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 1.32 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ -), 4.66 (1H, q,  $-\text{CHOH}$ ), 3.19 (1H, br.s, OH), 7.06-7.35 (4H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له ( $^{13}\text{C NMR}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) (الأشكال (17<sub>a</sub>, 17<sub>b</sub>) الملحق 1) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 24.62 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 69.00 ( $-\text{CHOH}$ ), 126.30 ( $-\text{CH}$ , Ar), 127.04 ( $-\text{CH}$ , Ar), 130.97 ( $-\text{C}$ , Ar), 144.33 (C, Ar);

بالنسبة لطيف (DEPT-135) الشكل (18 الملحق1) نلاحظ عدم ظهور ذرة الكربون (CH<sub>2</sub>) وظهور ذرة الكربون (CH<sub>3</sub>) و ذرة الكربون (CH) الأليفاتية و ذرة الكربون (CH) الأروماتية على شكل قمم موجبة. وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو 4- برومو فينيل إيثانول (3b) **4'-Bromophenylethanol**

بالنسبة للمركب 4- فلورو فينيل إيثانول (4b) **4'-Fluorophenylethanol** ناتج إرجاع المركب 4- فلورو أسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (55.5%) وزاوية دوران نوعي (c 1, CHCl<sub>3</sub>)  $[\alpha]_D^{25} = +40$  والهئية المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع [293] بالنسبة للأيزومر (R) {  $[\alpha]_D^{25} = +50$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) } بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR):  $\nu_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (20 الملحق1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3332-3446 وامتصاص لمجموعة (c-o) عند 1083cm<sup>-1</sup> واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا فلورو أسيتوفينون الشكل (19 الملحق1) وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو 4- فلورو فينيل إيثانول (4b) **4'-Fluorophenylethanol**

بالنسبة للمركب 4- نetro فينيل إيثانول (5b) **4'-Nitrophenylethanol** ناتج إرجاع المركب 4- نetro أسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (52%) وزاوية دوران نوعي (c 1.2, MeOH)  $[\alpha]_D^{25} = +30$  والهئية المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع [295] بالنسبة للأيزومر (R) {  $[\alpha]_D^{25} = +31$  (c 1.2, MeOH) } بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR)  $\nu_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (22 الملحق1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3300-3560 وامتصاص لمجموعة (c-o) عند 1100cm<sup>-1</sup> واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا نetro أسيتوفينون الشكل (21 الملحق1) وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (الأشكال 23<sub>a</sub>, 23<sub>b</sub>, 23<sub>c</sub>) الملحق1) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 1.6 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.8 (1H, q, -CHOH), 2.6 (1H, br.s, OH), 7.3 (2H, d, Ar-H), 8.1 (2H, d, Ar-H)

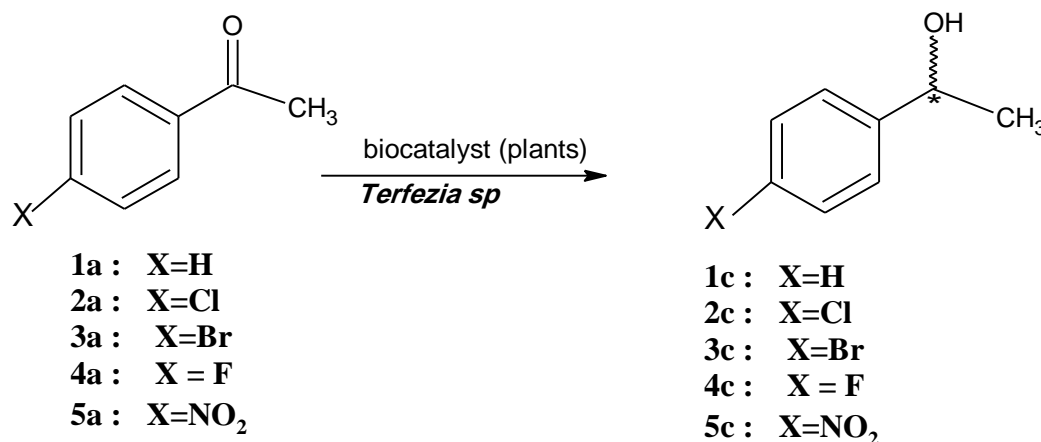
وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو 4- نetro فينيل إيثانول (5b) **4'-Nitrophenylethanol**

**9.I.V - الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام محفزات بيوكيميائية أخرى**

بعد نجاح لب النخيل ( الجمار ) في تحقيق الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية (مشتقات الأستيوفينون ) بمردود جيد ونسبة زيادة انانتيومرية معتبرة حاولنا استخدام نباتات أخرى كمحفزات بيوكيميائية مثل فطر الكمأة ( الترفاس ) (*Terfezia sp*) ونبات الخرشف ( الأرضي شوكي أو القرنون ) (*Cynara scolymus L*)

**1. 9.I.V - الإرجاع اللاتناظري للأستيوفينون ومشتقاته باستخدام فطر الكمأة (*Terfezia sp*)**

بنفس الطريقة العامة قمنا بإرجاع (0.02mol) من الكيتون باستخدام (25g) من فطر الكمأة في (80ml) من الماء المقطر (بعد تقشيرها وتقطيعها إلى شرائح صغيرة وتنظيفها جيدا بمحلول من هيبوكلوريد الصوديوم المخفف (1%) ثم غسلها بالماء المقطر الخال من الأملاح ) واضفنا (3% W/V) من الجلوكوز (Glucose) ( ايزوبروبانول iso-Propanol في حالة الكيتونات الصلبة ) كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة (30°C) ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5) وفق التفاعل الشكل (8.I.V) وبعد انتهاء المدة نرشح المزيج الناتج لإزالة بقايا فطر الكمأة الصلبة والتي تغسل بالماء المقطر جيدا ( كمية صغيرة) ثم نستخلص الرشاحة باستخدام ايثر البترول (3X100ml) ثم يجفف المستخلص و نقوم بتحليل النتائج ونحدد نسبة النقاوة الأنانتيومورية (ee%) كما ذكرنا في الطريقة العامة سابقا وندون النتائج المتحصل عليها في جدول (11.I.V)



الشكل 15.I.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستيوفينون باستخدام فطر الكمأة (*Terfezia sp*)

الجدول 11.I.V: الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستيتوفينون باستخدام فطر الكمأة (*Terfezia sp*)

Products	Time, Day	Yielded(%)	ee (%)	$[\alpha]_D^t$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
1c	2	21.4	22.2	+10.0	(R)+45(c=5 in MeOH)	R
	4	30.0	18.0	+8.0		
2c	2	18.4	38.6	+14.3	(R)+37(c=0.7 in EtOH)	R
	4	37.0	46.3	+17.4		
3c	2	26.2	26.0	+10.0	(R)+39(c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	R
	4	33.0	28.2	+11.0		
4c	2	12.0	40.0	+20.0	(R)+50(c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	R
	4	16.0	50.0	+25.0		
5c	2	-	-	-	(R)+31(c=1.22 in MeOH) (S)-31(c=1.22 in MeOH)	-
	4	-	-	-		

## 2. 9.I.V- تحليل نتائج الإرجاع اللاتناظري للأستيتوفينون ومشتقاته باستخدام فطر الكمأة

بالنسبة للمركب فينيل إيثانول (1c) Phenylethanol ناتج إرجاع الأستيتوفينون تم الحصول عليه بمرود

(21.4%) وزاوية دوران نوعي  $[\alpha]_D^{25} = +0$  (c 5, MeOH) والهيئة المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع

[293]. بالنسبة للأيزومر (R)  $\{ [\alpha]_D^{25} = +45$  (c 5, MeOH) }.

بالنسبة لطيف تحت الأحمر:  $v_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) (IR) الشكل (24 الملحق) نجد امتصاص عريض

لمجموعة الكحول (OH) 3340-3060 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند 1078.21cm<sup>-1</sup> واختفاء القمة

المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) لكيتون الأستيتوفينون الشكل (4 الملحق)

وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (الأشكال 25<sub>a</sub>, 25<sub>b</sub>, 25<sub>c</sub> الملحق 1) نلاحظ

ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 1.42 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.80 (1H, q, -CHOH), 3.42 (1H, br.s, OH),

7.25-7.33 (5H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) الشكل (26 الملحق) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 24.70 (CH<sub>3</sub>CHOH), 69.61 (-CHOH), 127.0 (-CH, Ar), 127.6 (-CH, Ar),

128.3 (-CH, Ar), 145.63 (C, Ar);

بالنسبة لطيف (DEPT-135) الشكل (27 الملحق) نلاحظ عدم ظهور ذرة الكربون (CH<sub>2</sub>) وظهور ذرة

الكربون (CH<sub>3</sub>) و ذرة الكربون (CH) الأليفاتية و ذرة الكربون (CH) الأروماتية على شكل قمم موجبة.

وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو فينيل إيثانول (1c) phenylethanol

### بالنسبة للمركب 4-كلورو فنييل إيثانول 4'-Chlorophenylethanol (2c) ناتج إرجاع المركب

4-كلوروأسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (37%) وزاوية دوران نوعي ( $c$  0.7, EtOH)  $[\alpha]_D^{25} = +17.4$  والهيغة المطلقة له ( $R$ ) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر ( $R$ ) {  $[\alpha]_D^{25} = +37$  ( $c$  0.7, EtOH) } بالشكل (28 الملحق 1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3300-3400 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1080\text{cm}^{-1}$ . واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا كلورو أسيتوفينون الشكل (9 الملحق 1) وبالنسبة لطيف البروتون له ( $^1\text{H NMR}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (الأشكال 29<sub>a</sub>, 29<sub>b</sub>, 29<sub>c</sub>) (الملحق 1) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 1.35 (3H, d,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ -), 4.67 (1H, q,  $-\text{CHOH}$ ), 3.33 (1H, br.s,  $\text{OH}$ ), 7.11-7.20 (4H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له ( $^{13}\text{C NMR}$ ) ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) (الأشكال 30<sub>a</sub>, 30<sub>b</sub>) (الملحق 1) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 24.61 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ), 68.9 ( $-\text{CHOH}$ ), 126.35 ( $-\text{CH}$ , Ar), 128.36 ( $-\text{CH}$ , Ar), 132.39 ( $-\text{C}$ , Ar), 143.85 (C, Ar);

بالنسبة لطيف (DEPT-135) الشكل (31 الملحق 1) نلاحظ عدم ظهور ذرة الكربون ( $\text{CH}_2$ ) وظهور ذرة الكربون ( $\text{CH}_3$ ) و ذرة الكربون ( $\text{CH}$ ) الأليفاتية و ذرة الكربون ( $\text{CH}$ ) الأروماتية على شكل قمم موجبة. وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب هو 4-كلورو فنييل إيثانول 4'-Chlorophenylethanol (2c)

### بالنسبة للمركب 4-برومو فنييل إيثانول 4'-Bromophenylethanol (3c) ناتج إرجاع المركب

4-برومو أسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (33%) وزاوية دوران نوعي ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ )  $[\alpha]_D^{25} = +11$  والهيغة المطلقة له ( $R$ ) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر ( $R$ ) {  $[\alpha]_D^{25} = +39$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ) } بالشكل (32 الملحق 1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3200-3400 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1090\text{cm}^{-1}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا بروموأسيتوفينون الشكل (14 الملحق 1)

وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب هو 4-برومو فنييل إيثانول 4'-Bromophenylethanol (3c)



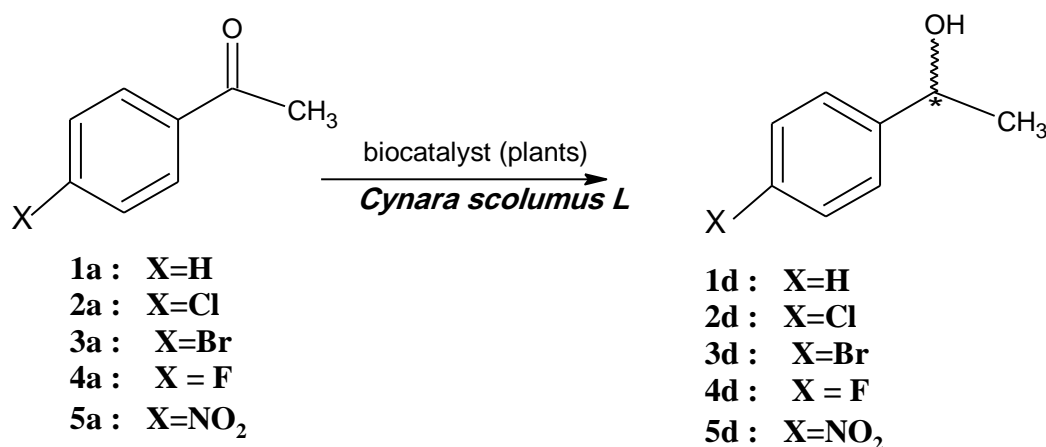
بالنسبة للمركب 4- فلورو فنييل إيثانول (**4c**-Fluorophenylethanol) ناتج إرجاع المركب

4- فلورو أسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (16%) وزاوية دوران نوعي ( $c 1, CHCl_3$ )  $[\alpha]_D^{25} = +25$  والهيغة المطلقة له (*R*) قياسا لما ورد في المرجع [293] بالنسبة للأيزومر (*R*)  $\{ [\alpha]_D^{25} = +50 (c 1, CHCl_3) \}$  بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR) ( $v_{max}$  (KBr Disk,  $Cm^{-1}$ ) الشكل **(33 الملحق 1)** نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3332-3446 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1075cm^{-1}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا فلورو أسيتوفينون الشكل **(19 الملحق 1)**

وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو 4- فلورو فنييل إيثانول (**4c**-Fluorophenylethanol)

### 3.9.I.V- الإرجاع اللاتناظري للأستيتوفينون ومشتقاته باستخدام نبات الخرشوف (*Cynara scolymus L*)

في هذه التجربة قمنا بإرجاع (0.02mol) من الكيتون باستخدام (25g) من لب نبات الأرضي شوكي في (80ml) من الماء المقطر (بعد تقطيعه إلى شرائح صغيرة وتنظيفها جيدا بمحلول من هيبوكلوريد الصوديوم المخفف (1%) ثم غسلها بالماء المقطر الخال من الأملاح) و (3% W/V) من الجلوكوز (Glucose) (أيزوبروبانول iso-Propanol في حالة الكيتونات الصلبة) كمصدر للهيدروجين عند درجة الحرارة (30°C) ثم 20ml من المحلول المنظم الفوسفاتي (pH=6.5) وفق التفاعل الشكل (16.I.V) وبعد انتهاء المدة نرشح المزيج الناتج لإزالة بقايا لب نبات الأرضي شوكي الصلبة والتي تغسل بالماء المقطر جيدا (كمية صغيرة) ثم نستخلص الرشاحة باستخدام إيثر البترول (3X100ml) ثم يجفف المستخلص و نقوم بتحليل النتائج ونحدد نسبة النقاوة الأنانتيوميرية (ee%) كما ذكرنا في الطريقة العامة سابقا وندون النتائج المتحصل عليها في الجدول (12.I.V)



الشكل 16.I.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستيتوفينون باستخدام الخرشوف (*Cynara scolymus L*)

## الجدول 12.I.V: الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأستيتوفينون باستخدام الخرشوف

(Cynara scolymus L)

Products	Time, Day	Yielded(%)	ee (%)	$[\alpha]_D^{25}$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^{25}$ (pure enantiomer)	Config
<b>1d</b>	2	30	53.3	+24	(R) +45 (c=5 in MeOH)	R
	4	34.4	49	+22		
<b>2d</b>	2	29.45	96.5	-35.7	(S) -37 (c=0.7 in EtOH)	S
	4	33.14	77	-28.6		
<b>3d</b>	2	30	79	-30	(S) -39 (c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	S
	4	42.7	81.5	-31		
<b>4d</b>	2	20	63.2	-31	(S) -49 (c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	S
	4	35.7	71.4	-35		
<b>5d</b>	2	-	-	-	(R)+31 (c=1.2 in MeOH)	
	4	21.5	-	-	(S)-31 (c=1.2 in MeOH)	-

## 4.9.I.V - تحليل نتائج الإرجاع اللاتناظري للأستيتوفينون ومشتقاته باستخدام نبات الخرشوف

بالنسبة للمركب فينيل إيثانول (1d) Phenylethanol ناتج إرجاع الأستيتوفينون تم الحصول عليه بمرود

(30%) وزاوية دوران نوعي  $[\alpha]_D^{25} = +24$  (c 5, MeOH) والهيئة المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع

[293]. بالنسبة للأيزومر (R)  $\{ [\alpha]_D^{25} = +45$  (c 5, MeOH) }.

بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR):  $\nu_{\max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (34 الملحق1) نجد امتصاص عريض

لمجموعة الكحول (OH) 3200-3450 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند 1025cm<sup>-1</sup> واختفاء القمة المميزة

لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للأستيتوفينون الشكل (4 الملحق1)

وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) الشكل (35 الملحق1) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 1.48 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.80 (1H, q, -CHOH) 3.99 (1H, br.s, OH), 7.25-7.36 (5H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) الشكل (36 الملحق1) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 25.9 (CH<sub>3</sub>CHOH), 69.8 (-CHOH), 127.0 (-CH, Ar), 127.6 (-CH, Ar), 128.4 (-CH, Ar), 145.7 (C, Ar);

وهذه النتائج تبين وتؤكد أن المركب الناتج هو فينيل إيثانول (1b) phenylethanol

بالنسبة للمركب 4-كلورو فنييل إيثانول 4'-Chlorophenylethanol (2d) ناتج إرجاع المركب

4-كلوروأستيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (29.45%) وزاوية دوران نوعي (c 0.7, EtOH)  $[\alpha]_D^{25} = -35.7$  والهيئة المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر (S)  $\{ [\alpha]_D^{25} = -37 (c 0.7, EtOH) \}$  بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR):  $v_{max}$  (KBr Disk,  $Cm^{-1}$ ): الشكل (37 الملحق) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3300-3400 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1050cm^{-1}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا كلورو أستيتوفينون الشكل (9 الملحق 1)

بالنسبة للمركب 4-برومو فنييل إيثانول 4'-Bromophenylethanol (3d) ناتج إرجاع المركب

4-برومو أستيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (42.7%) وزاوية دوران نوعي (c 1,  $CHCl_3$ )  $[\alpha]_D^{25} = -31$  والهيئة المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر (S)  $\{ [\alpha]_D^{25} = -39 (c 1, CHCl_3) \}$  بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR):  $v_{max}$  (KBr Disk,  $Cm^{-1}$ ): الشكل (38 الملحق 1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3200-3500 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1050cm^{-1}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا بروموأستيتوفينون الشكل (15 الملحق 1)

بالنسبة للمركب 4-فلورو فنييل إيثانول 4'-Fluorophenylethanol (4d) ناتج إرجاع المركب

4-فلورو أستيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (20%) وزاوية دوران نوعي (c 1,  $CHCl_3$ )  $[\alpha]_D^{25} = -35$  والهيئة المطلقة له (R) قياسا لما ورد في المرجع [293] بالنسبة للأيزومر (R)  $\{ [\alpha]_D^{25} = -50 (c 1, CHCl_3) \}$  بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR):  $v_{max}$  (KBr Disk,  $Cm^{-1}$ ): الشكل (39 الملحق 1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3200-3450 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1090cm^{-1}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) لبارا فلورو أستيتوفينون الشكل (19 الملحق 1)

بالنسبة للمركب 4-نترو فنييل إيثانول 4'-Nitrophenylethanol (5d) ناتج إرجاع المركب

4-نترو أستيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (21.5%) وزاوية دوران نوعي لم يتمكن من قياسها بسبب عدم وجود كمية كافية لتحضير المحلول بالتركيز المناسب للقياس. بالنسبة لطيف تحت الأحمر (IR):  $v_{max}$  (KBr Disk,  $Cm^{-1}$ ): الشكل (40 الملحق 1) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) 3300-3400 وامتصاص لمجموعة (C-O) عند  $1050cm^{-1}$  واختفاء القمة المميزة لمجموعة الكربونيل مقارنة بطيف تحت الأحمر (IR) للمركب بارا نترو أستيتوفينون الشكل (21 الملحق 1)

### 10.I.V - خلاصة عامة ومناقشة النتائج

في بحثنا هذا والمتمثل في الإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي للأستيوفينون ومشتقاته اتضح لنا أن لب النخيل (الجمار) عبارة عن محفز بيوكيميائي قادر على إرجاع الكيتونات البروكيرالية (الأستيوفينون ومشتقاته) للكحولات المقابلة بمردود جيد ونسبة زيادة انانتيوميرية معتبرة وذلك بعد دراسة العوامل المختلفة التي يمكن تؤثر على معدل التفاعل و إنتقائيته الفراغية حيث وجدنا مثلاً أن مرافق المتفاعل المناسب لإجراء التفاعل هو الجلوكوز (Glucose) مقارنة بالمركبات الأخرى التي تستخدم كمرافقات للمتفاعل (co-substrate) (مثل السكراروز , الأيزو بروبانول , الميثانول) كما أن الأيزو بروبانول استخدم في حالة الكيتونات الصلبة (بارا نترو اسيتوفينون , بارا برومو اسيتوفينون) حيث اظهر لب النخيل (الجمار) تراجع في مردود التفاعل عند درجات حرارة أكبر من (30°C) بينما عند درجة حرارة بين (30°C—25°C) كان مردود التفاعل يتراوح بين (52%—77) ونسبة زيادة في الأنانتيومر (ee%) بلغت (89%) كما لاحظنا عند استخدام محفزات بيوكيميائية أخرى وفق نفس شروط التجربة مثل فطر الكمأة (الترفاس) (*Terfezia sp*) كان مردود التفاعل يتراوح بين (16%—37) ونسبة زيادة في الأنانتيومر (ee%) بلغت (50%) مع عدم حدوث الإرجاع في حالة المركب بارا نترو اسيتوفينون ونبات الخرشف (الأرضي شوكي أو القرنون) (*Cynara scolymus L*) كان مردود التفاعل يتراوح بين (21.5%—42.7) ونسبة زيادة في الأنانتيومر (ee%) بلغت (96.5%). وبغض النظر عن بساطة التجربة من ناحية وحساسيتها من ناحية أخرى إلا أنها متاحة نظراً للتكلفة المنخفضة للمحفزات البيوكيميائية المستخدمة وبطريقة صديقة للبيئة مقارنة بالمحفزات الكيميائية المرتفعة التكلفة من ناحية وتأثيراتها الكارثية على البيئة من ناحية أخرى .

# الفصل الخامس

العملي

الجزء الثاني

الإرجاع اللاتناظري الكيميائي

**1.II.V-مقدمة:**

في عام 1997 نشر N.J.Lawrence وزملائه تقريرا في مجلات علمية [184,183] عن طريقة ملائمة للإرجاع المتناظر لمجموعات الكربونيل في الأسترات و الأحماض الكربوكسيلية و الكيتونات و الألدهيدات إلى الكحولات المقابلة باستخدام العامل المرجع PMHS و الحكفر TBAF حيث أن PMHS رخيص الثمن ووسط التفاعل THF أقل سمية من HMPA .

وفي الجزء الثاني من بحثنا هذا نريد معرفة إذا كان هذا العامل المرجع PMHS وفي وسط التفاعل THF ووجود أحد العوامل المساعدة الكيرالية مثل (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) يمكن أن تستخدم في الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية مثل ( الأستيوفينون ومشتقاته) إلى الكحولات الكيرالية المقابلة من ناحية ومقارنتها بالإرجاع اللاتناظري البيوكيميائي الذي حققناه في الجزء الأول باستخدام خلايا كاملة للنبات المتمثلة في لب النخيل التمر (*Phoenix dactylifera L*) (الجمار) فطر الكمأة ( الترفاس) (*Terfezia sp*) ونبات الخرشوف (*Cynara scolymus L*). من ناحية أخرى.

**2.II.V- المواد المستخدمة كمحفزات في الإرجاع الكيميائي.****1.2.II.V- العامل المرجع بولي ميثيل هيدروسيلوكسان (PMHS) polymethylhydrosiloxane**

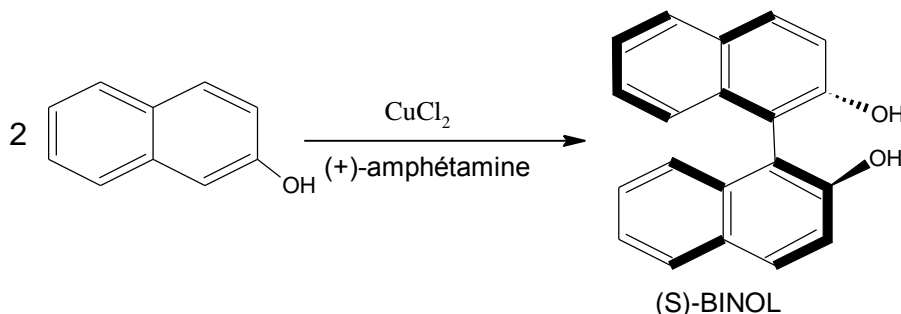
يعتبر مركب بولي ميثيل هيدروسيلوكسان أو ما يسمى إختصارا بـ (PMHS) من بين أفضل الكواشف المرجعة لعمليات الإرجاع التي لا تضر بالبيئة وذلك لكونه غير مكلف وغير سام ومستقر لا يتأثر بالهواء والرطوبة. وهو ما يختلف تماما وبشكل واضح عن كواشف الإرجاع الأخرى الشائعة الاستعمال مثل هيدريد الألمنيوم الليثيوم ، البوران BH<sub>3</sub>، والهيدروجين الغازي. المعروفة جميعا بخطورتها. بالرغم من أن مركب بولي ميثيل هيدروسيلوكسان كان معروفا ومتاحا بكل سهولة على مر قرابة 70 سنة مضت ، فقد كان يستخدم فقط بشح ككاشف في التصنيع العضوي. مع ذلك فإن عددا متزايدا من الأوراق البحثية تصف استخدامه كعامل مرجع توحى بأن إمكاناته لم تُستغل بشكل كامل وسوف يُستخدم أكثر في المستقبل. [193].

وهو سائل عديم اللون كثافته (1.006g/cm<sup>3</sup>) كتلته المولية متغيرة حصلنا عليه من شركة (Alfa Aesar) لتصنيع وتسويق المواد الكيميائية

**2.2.II.V - الليكاند (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) -2-نفترول داي**

الليكاند (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) مشتق من النفثالين وكثيرا ما يستخدم كليكاند مع المعادن الانتقالية في تحضير المركبات الغير متماثلة (الكيرالية). وبنيته تملك محور تناظر ( $C_2$ ) لكن هناك عدم حرية دوران حول الرابطة البسيطة (نفترول - نفترول) بسبب الإعاقة الفراغية لمجموعات الهيدروكسيل في الموقع أورثو لهذه الرابطة. ولهذا نجد له ايزومرين يسميا في الكيمياء الفراغية وفق المصطلح (atropoisomères) لهما زاوية دوران نوعي ( $c=1$  in THF) ( $\pm 35.5^\circ$ ) وهو مصدر لتحضير ليكاندات مهمة في التحضير العضوي اللاتناظري مثل (BINAP).

وان التحضير العضوي لـ 1,1'-Bi(2-naphthol) لم يكن تحديا كبيرا فيما يتعلق بتحضير انانتيومر منفرد فمثلا الأنانتيومر (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) يمكن تحضيره مباشرة بالأكسدة الغير متماثلة للمركب 2- نفترول باستخدام كلوريد النحاس الثنائي ( $CuCl_2$ ) في وجود (S)-(+)-أمفيتامين وفق المعادلة الشكل (1.II.V).



الشكل 1.II.V: تفاعل تحضير المركب (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol)

و الليكاند (الركيزة) (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) عبارة عن مسحوق أبيض كتلته المولية (286.324g/Lmol) درجة انصهاره ( $208-210^\circ C$ ) سام إذا ابتلع, مهيج للعيون تحصلنا عليه من شركة (ALDRICH) لتصنيع وتسويق المواد الكيميائية.



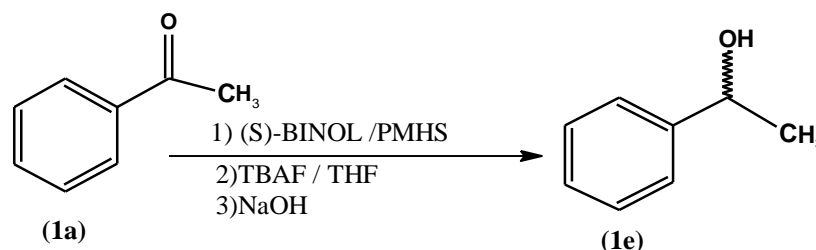
### 3.II.V- الإرجاع اللاتناظري للكينونات البروكيرالية بالعامل المرجع (PMHS) في وجود الليكاند (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol)

#### 1.3.II.V- طريقة العمل العامة.

نضع في دورق تفاعل ثلاثي العنق سعته 250 ملل عند درجة حرارة الغرفة (1g, 3.5mmol) من الليكاند (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) مذاب في من THF ثم نضيف (2ml, 1mmol) أي من (PMHS) مذاب في THF ونرج جيدا حتى المزج. ثم نضيف (2ml, 15mmol) من الكيتون مع الرج المستمر تم (0.15g) من المحفز (TBAF) مع مواصلة الرج باستخدام الخلاط المغناطيسي لمدة 8 ساعات عند درجة حرارة الغرفة (25 – 30°C) ونصل دورق التفاعل بمكثفة مرده يوجد في نهايتها مادة كلوريد الكالسيوم لامتصاص الرطوبة وبعد نهاية التفاعل نضيف حوالي 5 ملل من محلول هيدروكسيد الصوديوم (3 نظامي) قطرة قطرة بشكل معايرة ونستمر في الرج لمدة ساعة وبعد ذلك نستخلص المركب الناتج (الكحول) بـ (3x20ml) من ايثربترول ثم نجفف المستخلص باستخدام  $MgSO_4$  الصلبة والجافة. ونبخر المحلول في المبخر الدور (rotary evaporation). ثم نقي المركب الناتج باستخدام كروماتوغرافيا العمود ومسحوق السيليكا ( $SiO_2$ ) (هكسان /خلات اليثيل 3:97) ونحصل في الأخير على الكحول الناتج نقيا ونحدد زاوية الدوران له باستخدام جهاز البولارومتر .

#### 2.3.II.V- الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون (1a) باستخدام العامل المرجع (PMHS) .

الأسيتوفينون يكون سائل عديم اللون قمنا بتحقيق الإرجاع اللاتناظري له بطريقة العامة السالفة الذكر فتحصلنا على المركب فنييل ايثانول Phenylethanol (1e) ذو القوام الزيتي وفق التفاعل التالي كما الشكل (2.II.V).فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (1.I.V)



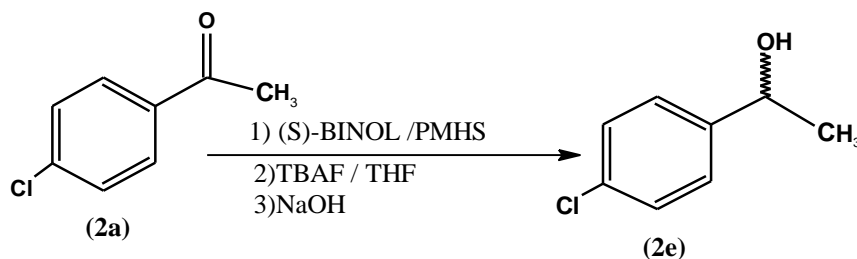
الشكل 2.II.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون (1a) باستخدام (PMHS)

الجدول 1.II.V: ناتج تفاعل الإرجاع اللاتناظري للأستوفينون (1a) باستخدام (PMHS)					
Products	Yielded(%)	ee(%)	$[\alpha]_D^{25}$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
<b>1e</b>	<b>90</b>	<b>93.3</b>	<b>- 42</b>	<b>(S) - 45 (c=5 in MeOH)</b>	<b>S</b>

وعند تحليل نتائج الطيف للمركب فينيل إيثانول (1e) Phenylethanol ناتج إرجاع الأستوفينون الذي تم الحصول عليه بمردود (90%) وزاوية دوران نوعي  $[\alpha]_D^{25} = -42$  (c 5, MeOH) والهئية المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [293] بالنسبة للأيزومر (S)  $\{ [\alpha]_D^{25} = -45$  (c 5, MeOH)  $\}$ . بالنسبة لطيف تحت الأحمر  $\nu_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (1 الملحق 2) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) عند 3340-3060cm<sup>-1</sup> وامتصاص لمجموعة (C-O) عند 1076.21cm<sup>-1</sup>. وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) الشكل (2 الملحق 2) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 1.47 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.81 (1H, q, -CHOH), 3.69 (1H, br.s, OH), 7.28-7.40 (5H, m, Ar-H) وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) الشكل (3 الملحق 2) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 25.19 (CH<sub>3</sub>CHOH), 76.62 (-CHOH), 125.47 (-CH, Ar, 2H), 127.88 (-CH, Ar, 1H), 128.45 (-CH, Ar, 2H), 146.00 (C, Ar);

### 3.3.II.V- الإرجاع اللاتناظري لبارا كلورو أستوفينون (2a) باستخدام العامل المرجع (PMHS)

بارا كلورو أستوفينون أحد مشتقات الأستوفينون ويسمي كذلك 4-كلورو أستوفينون يكون سائل عديم اللون قمنا بتحقيق الإرجاع اللاتناظري له بالطريقة العامة السالفة الذكر فتحصلنا على المركب 4-كلورو فينيل إيثانول (2e) 4'-Chlorophenylethanol زيتي القوام. وفق التفاعل كما بالشكل (3.II.V). فحصلنا على النتائج المدونة في الجدول (2.I.V)



الشكل 3.II.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا كلورو أستوفينون (2a) باستخدام (PMHS)

الجدول 2.II.V: ناتج الإرجاع اللاتناظري لبارا كلورو أسيتوفينون(2a) باستخدام (PMHS)					
Products	Yielded(%)	ee(%)	$[\alpha]_D^{25}$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
2e	80	96.4	- 35.7	(S) - 37 (c=0.7 in EtOH)	S

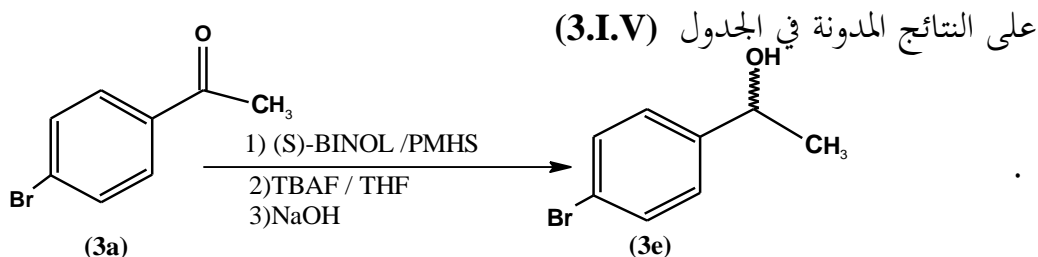
وعند تحليل نتائج الطيف للمركب 4-كلورو فنييل إيثانول (2e) ناتج إرجاع المركب 4-كلورو أسيتوفينون الذي تم الحصول عليه بمرودود (80%) وزاوية دوران نوعي  $[\alpha]_D^{25} = -35.7$  (c 0.7, EtOH) والهئية المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر (S) {  $[\alpha]_D^{25} = -37$  (c 0.7, EtOH) }

بالنسبة لطيف تحت الأحمر  $\nu_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (4 الملحق2) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) عند 3300-3450cm<sup>-1</sup> وامتصاص لمجموعة (c-o) عند 1088.52cm<sup>-1</sup>. وبالنسبة لطيف البروتون له (1H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) الشكل (5 الملحق2) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.76 (1H, q, -CHOH) 3.66 (1H, br.s, OH), 7.22-7.28 (4H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (13C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) الشكل (6 الملحق2) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 25.52 (CH<sub>3</sub>CHOH), 67.84 (-CHOH), , 126.80 (-CH, Ar), 128.40 (-CH, Ar), 132.71 (-C, Ar), 144.65 (C, Ar);

#### 4.3.II.V- الإرجاع اللاتناظري لبارا برومو أسيتوفينون(3a) باستخدام العامل المرجع (PMHS) .

المركب برومو أسيتوفينون أحد مشتقات الأسيتوفينون يكون صلب لونه ابيض مصفر قمنا بتحقيق الإرجاع اللاتناظري له وفق طريقة العمل السالفة الذكر فتحصلنا على المركب 4-برومو فنييل إيثانول (3e) ذو القوام الزيتي وفق التفاعل التالي كما الشكل (4.II.V). فحصلنا



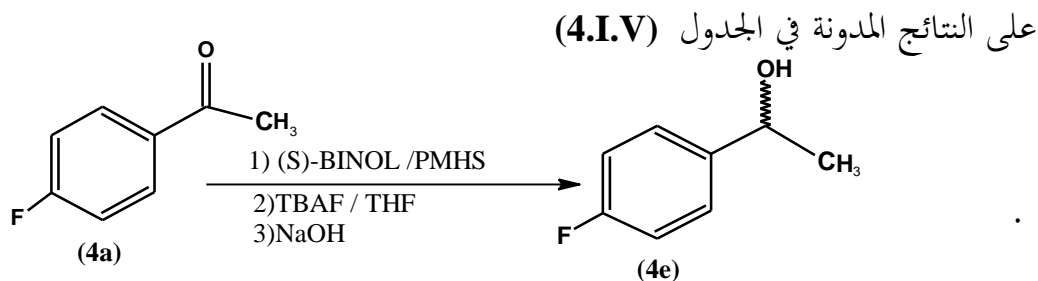
الشكل 4.II.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا برومو أسيتوفينون(3a) باستخدام (PMHS)

الجدول 3.II.V: ناتج الإرجاع اللاتناظري لبارا برومو أسيتوفينون (3a) باستخدام (PMHS)					
Produ cts	Yielded(%)	ee(%)	$[\alpha]_D^{25}$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
3e	75	76.9	- 30	(S) - 39 (c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	S

وعند تحليل نتائج الطيف للمركب 4- برومو فنييل إيثانول (3e) الذي تم الحصول عليه بمردود (75%) وزاوية دوران نوعي  $[\alpha]_D^{25} = -30$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) والهيئة المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [294] بالنسبة للأيزومر (S)  $\{ [\alpha]_D^{25} = -39$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) } بالنسبة لطيف تحت الأحمر ( $\nu_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (7 الملحق 2) نجد امتصاص عريض لمجموعة الكحول (OH) عند 3344.57cm<sup>-1</sup> وامتصاص لمجموعة (c-o) عند 1075.42cm<sup>-1</sup>. وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) الشكل (8 الملحق 2) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 1.37 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.72 (1H, q, -CHOH), 3.64 (1H, br.s, OH), 7.15-7.43 (4H, m, Ar-H) وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) الشكل (9 الملحق 2) نلاحظ ظهور القمم  $\delta$  (ppm): 25.23 (CH<sub>3</sub>CHOH), 69.39 (-CHOH), 120.89 (-C, Ar), 127.19 (-CH, Ar), 131.40 (-CH, Ar), 145.05 (C, Ar);

### 5.3.II.V- الإرجاع اللاتناظري لبارا فلورو أسيتوفينون (4a) باستخدام العامل المرجع (PMHS).

المركب بارا فلورو أسيتوفينون أحد مشتقات الأسيتوفينون سائل عديم اللون قمنا بتحقيق الإرجاع اللاتناظري له وفق طريقة العمل السالفة الذكر فتحصلنا على المركب 4-برومو فنييل إيثانول (4e) ذو القوام الزيتي وفق التفاعل التالي الشكل (5.II.V). فحصلنا



الشكل 5.II.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا فلورو أسيتوفينون (4a) باستخدام (PMHS)

الجدول 4.II.V: ناتج تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا فلورو أسيتوفينون (4a) باستخدام (PMHS)					
Products	Yielded(%)	ee(%)	$[\alpha]_D^{25}$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
4e	66	70	- 35	(S) - 50 (c=1 in CHCl <sub>3</sub> )	S

وعند تحليل نتائج الطيف للمركب 4-فلورو فينيل إيثانول (4e) ناتج إرجاع

المركب 4- فلورو أسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (66%) وزاوية دوران نوعي

المركب 4- فلورو أسيتوفينون له  $[\alpha]_D^{25} = -35$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) والهيئة المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [293] بالنسبة للأيزومر (S)

{  $[\alpha]_D^{25} = -50$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>) }

بالنسبة لطيف تحت الأحمر  $\nu_{max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (10 الملحق 2) نجد امتصاص عريض

لمجموعة الكحول (OH) عند 3336.85cm<sup>-1</sup> وامتصاص لمجموعة (c-o) عند 1083.99cm<sup>-1</sup>.

وبالنسبة لطيف البروتون له (<sup>1</sup>H NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) الشكل (11 الملحق 2) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, d, CH<sub>3</sub>CHOH-), 4.80 (1H, q, -CHOH), 3.68 (1H, br.s, OH),

6.99-7.31 (4H, m, Ar-H)

وبالنسبة لطيف الكربون 13 له (<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) الشكل (12 الملحق 2) نلاحظ ظهور

القمم  $\delta$  (ppm): 25.30 (CH<sub>3</sub>CHOH), 67.86 (-CHOH), 114.96 (-CH, Ar), 127.08 (-CH, Ar),

141.80 (-C, Ar), 161.0 (C, Ar);

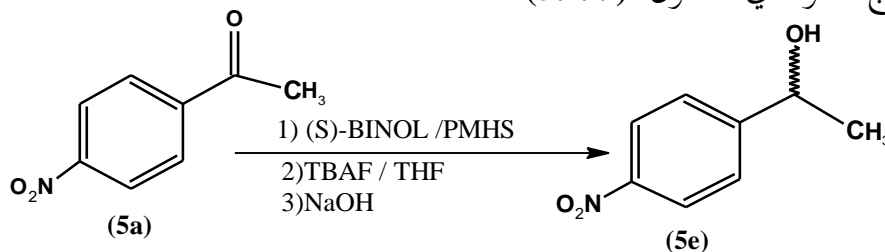
### 6.3.II.V- الإرجاع اللاتناظري لبارا نيتروأسيتوفينون (5e) باستخدام العامل المرجع (PMHS).

بارا نيترو أسيتوفينون أحد مشتقات الأسيتوفينون و هو مركب صلب لونه يميل إلى الاصفرار قمنا

بتحقيق الإرجاع اللاتناظري له وفق طريقة العمل السالفة الذكر فتحصلنا على المركب 4-نيترو فينيل

إيثانول (5e) 4'-Fluorophenylethanol (5e) ذو القوام الزيتي وفق التفاعل التالي الشكل (6.II.V). فحصلنا

على النتائج المدونة في الجدول (5.I.V)



الشكل 6.II.V: تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا نيترو أسيتوفينون (5a) باستخدام (PMHS)

الجدول 5.II.V: ناتج تفاعل الإرجاع اللاتناظري لبارا نيترو أسيتوفينون (5a) باستخدام (PMHS)					
Products	Yielded(%)	ee(%)	$[\alpha]_D^{25}$ (degrés.dm <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> .ml)	$[\alpha]_D^t$ (pure enantiomer)	Config.
5e	76	53.7	- 16.66	(S) -31 (c=1.2 in MeOH)	S

وعند تحليل نتائج الطيف للمركب 4-نترو فنييل إيثانول (5b) ناتج إرجاع

المركب 4-نترو أسيتوفينون تم الحصول عليه بمردود (76%) وزاوية دوران نوعي

(S)  $[\alpha]_D^{25} = -16.66$  (c 1.2, MeOH) والهيئة المطلقة له (S) قياسا لما ورد في المرجع [295] بالنسبة للأيزومر (S)

{  $[\alpha]_D^{25} = -31$  (c 1.2, MeOH) }

بالنسبة لطيف تحت الأحمر ( $\nu_{\max}$  (KBr Disk, Cm<sup>-1</sup>) الشكل (13 الملحق 2) نجد امتصاص عريض

لمجموعة الكحول (OH) عند 3381.0 cm<sup>-1</sup> وامتصاص لمجموعة (C-O) عند 1201.6cm<sup>-1</sup>.

## 4.II.V- الخلاصة:

نلاحظ من خلال النتائج المتصل عليها في هذا الجزء الخاص بالإرجاع اللاتناظري الكيميائي للكيتونات البروكيرالية (مشتقات الأستوفينون كنموذج) باستخدام باستخدام العامل المرجع PMHS والمحفز TBAF في وجود العامل المساعد الكيرالي (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) بدلا من العوامل المساعدة الكيرالية الأخرى مثل مركبات اوكزابروليدين (oxazaborolidines). أن غايتنا وهدفنا في هذا الجزء قد تحققت حيث أن مردود الارجاع كان بنسبة جيدة ومقبولة تتراوح بين (90% - 66%) وبانتقائية معتبرة حيث كانت نسبة زيادة في الأنانتيومر في حدود (93% - 53%). والهئية المطلقة للكحولات الكيرالية المقابلة (S) (مقارنة بالمراجع والنشرات العلمية) أي انه ممكن جدا وفق هذه الظروف التجريبية المساهمة تحضير العديد من الكحولات النقية بصريا ذات الطلب المتزايد للحاجة الملحة لها في العديد من المجالات مثل مجال تصنيع الأدوية بالخصوص وتركيب المنتجات الطبيعية وفي المجال الفلاحي وغيره بشكل عام .

الخلاصة العامة



## الخلاصة العامة

كان هدفنا في هذا البحث دراسة و تمييز ما يحيط بنا في بيئتنا من غطاء نباتي واسع ومتنوع واستخدامه كمحفيزات بيوكيميائية في مجال مهم جدا من مجالات الكيمياء ألا وهو الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية مثل الأستوفينون Acetophenone ومشتقاته مثل الكيتونات 4'-chloroacetophenone و 4'-bromoacetophenone, و 4'-fluoroacetophenone و 4'-nitroacetophenone والكيتونات الحاوية على الفسفور مثل, 2-diphenylphosphinoyl-1-phenyl ethane-1-one باستخدام (الجمار) لب النخيل المثمرة (*Phoenix dactylifera L*) و فطر الكمأة (الترفاس) (*Terfezia sp*) ونبات الخرشف (الأرضي شوكي أو القرنون) (*Cynara scolymus L*) بغرض تحضير مركبات كحولية نقية بصريا . ومقارنتها بالإرجاع اللاتناظري الكيميائي للأستوفينون ومشتقاته باستخدام مرجعات كيميائية كعامل المرجع (PMHS) polymethylhydrosiloxane والمحفز (TBAF) و في وجود العامل المساعد الكيرالي (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) في جو المخبر ( $t=25^{\circ}C$ ) حيث أظهرت النتائج المتحصل عليها أن استخدام (الجمار) لب النخيل المثمرة (*Phoenix dactylifera L*) نوع دقلة بيضاء كمحفز بيوكيميائي حقق إرجاع لاتناظري للكيتونات البروكيرالية إلى الكحولات المقابلة بمردود جيد يتراوح بين (52%—77) ونسبة زيادة في الأنانتيومر(%) بلغت (89%) والتوزيع المطلق لها(R) وعند استخدام فطر الكمأة (*Terfezia sp*) كان مردود التفاعل يتراوح بين (16%—37) ونسبة زيادة في الأنانتيومر(%) بلغت (50%) والتوزيع المطلق لها(R) . ومع نبات الخرشف (*Cynara scolymus L*) كان مردود التفاعل يتراوح بين القيم (21.5%—42.7) ونسبة زيادة في الأنانتيومر(%) بلغت (96.5%) والهيغة المطلقة لها (R) و (S) . في حين أن الإرجاع اللاتناظري الكيميائي للأستوفينون ومشتقاته في جو المخبر باستخدام العامل المرجع (PMHS) والمحفز (TBAF) و في وجود العامل المساعد الكيرالي (S)-(-)-1,1'-Bi(2-naphthol) تحقق بالحصول على كحولات نقية بصريا بمردود في حدود (66% -90%) ونسبة زيادة في الأنانتيومر (%) في حدود (53% -93%). والتوزيع المطلق للكحولات الكيرالية المقابلة (S) (مقارنة بالمراجع والنشرات العلمية).

من خلال ما سبق نستنتج انه وبغض النظر عن بساطة التجربة باستخدام الخلايا النباتية الكاملة للنباتات (*Phoenix dactylifera L*) وفطر الكمأة (*Terfezia sp*) والخرشوف (*Cynara scolymus L*) من ناحية وحساسيتها من ناحية أخرى. إلا أنها جيدة ومرغوب فيها نظرا للإنتقائية الفراغية المميزة و للتكلفة المنخفضة للمحفزات البيوكيميائية المستخدمة وبطريقة صديقة للبيئة وتعزيزا لمجال الكيمياء الخضراء .مقارنة بالمحفزات الكيميائية مثل PMHS المرتفعة التكلفة و التي تتطلب مذيبيات عضوية ومركبات كيميائية لها تأثيرات على صحة الإنسان و على البيئة غير مرغوب فيها رغم أن في هذه الأخيرة كان مردود التفاعل جيد ونسبة نقاوة انانتيوميرية مقبولة كذلك.

## التوصيات

وفي آخر بحثنا هذا توصلنا إلى مقترحات وتوصيات نذكرها في ما يلي

- الاهتمام بالغطاء النباتي الغني والمتنوع المنتشر في محيطنا و بيئتنا والعمل على تثمينه.
- استكمال هذا البحث باستخدام أجزاء مختلفة من نخيل التمر (*Phoenix dactylifera L*) كعوامل مرجعة.
- إجراء دراسات لتأثير سطح المحفز على مردود التفاعل والنقاوة الضوئية لنواتج الإرجاع اللاتناظري.
- دراسة الشروط المثلى والمناسبة لتفاعل الإرجاع اللاتناظري لكل نبات مستخدم .
- تطبيق تقنية الكروماتوغرافيا الكيرالية للتحقق من النقاوة الضوئية الكحولات الناتجة

# المراجع

## المراجع باللغة العربية

- [160] ن.ن ليبيد ف ترجمة الدكتور عيسى مسوح كيمياء وتكنولوجيا التخليق العضوي الأساسي والبتروكيمياء ( الجزء الثاني ) ( دار مير موسكو ) (1978) ص312
- [164] ستانلي.ه.باين ، جيمس.ب.هندريكسون، دونالد.ج.كرام، جورج.س.هاموند . الكيمياء العضوية (الجزء الثاني). دار ماكجروهيل (5-066476-07-ISBN) ص660
- [212] يحيى حسن فوده . نظم الإنزيمات وتطبيقاتها في التصنيع الغذائي دار العربية للنشر والتوزيع ISBN: 977-258-125-6
- [216] د.نزار حممض . مبادئ الكيمياء الحيوية . ديوان المطبوعات الجامعية الجزائر. ط الثانية (1989) condification:1.03.304
- [220] الدكتور ت.و.جراهام سولومونز ترجمة الدكتور عادل احمد جرار. الكيمياء العضوية ( الجزء الثاني) ( الطبعة الثانية) (1983) ص 688 (ISBN 0-471-09839-6) نيويورك
- [282] حسام حسن علي غالب ، كتاب اطلس اصناف نخيل التمر في دولة الامارات العربية المتحدة، مركز زايد للتراث و التاريخ ، الامارات العربية المتحدة(2008)
- [288] أبو زيد، الشحات نصر. (1986). النباتات والأعشاب الطبية. الطبعة الأولى. منشورات دارالبحار. دار ومكتبة الهلال بيروت .

## المراجع باللغة اللاتينية

- [1]. N.kurihara, J.miyamoto, G.D.paulson, Bzeeh, M.W.skidmore, 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
- [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 Universitetsservice US AB, Stockholm
- [19]. J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France* (**1874**). 22. p337.
- [20]. Eliel, E. L.; Stereochemistry of Carbon Compounds, (**1962**), McGraw-Hill Book Company, Inc., New York.
- [21]. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Stereochemistry of Organic Compounds, (**1994**), Wiley, New York.
- [22]. - Lord Kelvin; Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light, (**1904**), C.J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London
- [23]. McConathy, J.; Owens M.J. Stereochemistry in Drug Action, *J. Clin. Psychiat.*(**2003**) 5(2), 70-73
- [24]. D.John.Roberts ,C.Marjorie.Caseriochimie organique moderne (**1984**)  
Inter Edition/Paris p 430-432
- [25]. catalogue. Aldrich .France (**1996/1997**) p263 - 264
- [26]. R. Rosset, M. Caude, A. Jardy, *Chromatographie en phase liquide et supercritique*, .Masson, Paris, (**1991**).
- [27]. R. S. Shallenberger, Taste recognition chemistry, *Pure Appl. Chem.* (**1997**), 69, 659-666
- [28]. (Sheldon, R.A. Chirotechnology: Designing economic chiral syntheses. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, (**1996**), 67, 1-14.)
- [29]. H. Kubinyi, review . *Chemical Similarity and Biological Activities*  
*J. Braz. Chem. Soc.*,( **2002**)Vol. 13, No. 6, pp 717-726,.
- [30]. E. Brenna, C. Fuganti and S. Serra, *Enantioselective perception of chiral odorants Tetrahedron: Asymmetry* ( **2003**). 14.p 1-42.
- [31]. M. H. Boelens, H. Boelens and L. J. van Gemert, *Sensory Properties of Optical Isomers, Perfumer and Flavorist*, (**1993**). 18 . p 1-15.

- [32]. (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
- [33]. 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.
- [34]. Koda, Y.; Kikuta, Y.; Tazaki, H.; Tsujino, Y.; Sakamura, S.; Yoshihara, T.; Potato tuber-inducing  
activities of jasmonic acid and related compounds, *Phytochemistry, (1991)*, 30, 1435-1438.
- [35]. Weidhase, R. A.; Kramell, H.-M.; Lehmann, J.; Liebisch, H.-W.; Lerbs, W.; Parthier, B.;  
Methyljasmonate-induced changes in the polypeptide pattern of senescing barley leaf segments.  
*Plant Sci., (1987)*, 51, 177-186
- [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. Kebele, Rainer Stürmer and T. Zelinski,  
*Angew. Chem. Int. Ed.( 2004)* 43 p 788–824.
- [39]. Alan Dove Redesigner drugs Nature Biotechnology. (2004)22, 953 - 957
- [40]. Davies, N.M.; Teng, X.V. Importance of chirality in drug therapy and pharmacy  
practice, Implication for psychiatry. *Adv. Pharm., (2003)*, 1(3), 242-252.
- [41]. Echizen, H.; Manz, M.; Eichelbaum, M. Electrophysiologic effects of dextroand  
levo- verapamil on sinus node and AV node function in humans. *J. Cardiov.*  
*Pharm., (1988)*, 12, 543-546.
- [42]. Satoh, K.; Yanagisawa, T.; Taira, N. Coronary vasodilatator and cardiac effects  
of optical isomers of verapamil in the dog. *J. Cardiov. Pharm., (1980)*, 2, 309-318.
- [43]. Patocka, J.; Dvorak, A. Biomedical aspects of chiral molecules. *J. Appl. Med.(2004)*, 2, 95-100.
- [44]. Rentsch, K.M. The importance of stereoselective determination of drugs in the  
clinical laboratory, *J. Biochem. Bioph. Meth., (2002)*, 54(1-3), 1-9.
- [45]. Olsen, G.D.; Wendel, H.A.; Livermore, J.D.; Leger, R.M. Clinical effects and  
pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin.*  
*Pharmacol. Ther., (1977)*, 21, 147-157.
- [46]. Asmus, M.J.; Hendeles L. Levalbuterol nebulizer solution: Is it worth five times  
the cost of Albuterol? *Pharmacotherapy, (2000)*, 20(2), 123-129.
- [47]. Nowak, R. Single-isomer Levalbuterol: A review of the acute data. *Curr.*  
*Allergy Asthm. R., (2003)*, 3, 172-178.
- [48]. Drayer, D.E. Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug  
enantiomers in human: an overview. *Clin. Pharmac. Ther., (1986)*, 40(2), 125-133.
- [49]. Ho, I.I.; Harris, R.A. Mechanism of action of barbiturates. *Ann. Rev. Pharmacol.*  
*Toxic., (1988)*, 37(10), 1919-1926.

- [50]. Katzung, B.G. The nature of drugs, *In: Basic and Clinical Pharmacology*. 9th ed. Lange Medical Books/McGraw Hill, New York, (2004), pp. 3-5.
- [51]. Lee, E.J.D.; Williams, K.M. Chirality: Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin. Pharmacokinet.*, (1990), 18(5), 339-345.
- [52]. Stoschitzky, K.; Lindner, W.; Egginger, G.; Brunner, F. Racemic (*R,S*)-propranolol versus half-dosed optically pure (*S*)-propranolol in man at steady state: Hemodynamic effects, plasma concentrations, and influence on thyroid hormone levels. *Clin. Pharmacol Ther.*, (1992), 51, 445-453.
- [53]. Wiersinga, W.M.; Touber, J.L. The influence of  $\beta$ -adrenoceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Endocr. Metab.*, (1977), 45,293-308.
- [54]. Drayer, D.E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between drug enantiomers in humans: an overview. *Clin. Pharmacol. Ther.*, (1986), 40, 125-133.
- [55]. Landoni, M.F.; Soraci, A. Pharmacology of chiral compounds: 2-Arylpropionic acid derivatives. *Curr. Drug Metabol.*, (2001), 2(1), 37-51.
- [56]. Waldeck, B. Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements. *Pharmacol. Toxicol.*, (2003), 93(5), 203-210.
- [57]. Nguyen, L.A.; He, H.; Pham-Huy, C. Chiral drugs: An overview. *Int. J. Biomed. Sci.*, (2006), 2(2), 85-100.
- [58]. H. Kagan L'actualité chimique, 269 (2003) 10.
- [59]. Strong, M.; FDA Policy and Regulation of Stereoisomers: Paradigm Shift and the Future of Safer, More Effective Drugs, *Food and Drug Law Journal*, (1999), 54, 463-487
- [60]. S. Kirkiacharian, Techniques de l'ingénieur, 1 (2005) 3340
- [61]. R. Williams, 4th Inter. Symposium on Chiral Discrimination, Montréal, (1993) 19.
- [62]. CPMP. Note for guidance : *Investigation of Chiral Active Substances*, Commission de la Communauté Européenne, Bruxelles, (1994).
- [63]. FDA Policy : *Statement for Development of New Stereoisomeric Drugs*, Rockville, Maryland, (1996).
- [64]. H. Shindo, J. Caldwell, Chirality, (1991) 3.91.
- [65]. N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner. Review. *Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives. Journal of Chromatography A*, 906 (2001) p 3-33
- [66]. H. Caner , E.Groner, L.Levy, I.Agranat. *Drug Discov. Today* (2004) 9 p 105-110
- [67]. M. Rouhi, A. *Chem. Eng. News*, (2004), June 14, p 47-62.
- [68]. Anonymous. (2009). Annual Report in Medicinal Chemistry, 1992-2009 Vol. 27- 44.
- [69]. (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.
- [70]. Rouhi, A.M. Chiral business. *Chem. Eng. News*, (2003), 81(18), 45-55.

- [71]. R. A. Sheldon, *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, 2<sup>nd</sup> ed., Marcel Dekker, New York, (1993). p 39
- [72]. H.-U Blaser, . *Chem. Rev.*( 1992) 92 p 935.
- [73]. D. Menche, F. Arikian, J. Li, S. Rudolph, *Org. Lett.* (2007), 9, 267.
- [74]. Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J. *Chirality in Industry II*. Wiley, New York, (1997)
- [75]. David J. Ager ; handbook of chiral chemicals.p84.Madison Avenue, New York ISBN: 0-8247-1058-4
- [76]. P.Seyden, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, (1995).
- [77]. Jacqueline Seyden-Penne .*Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis* John Wiley & Sons, Inc., 605 Third Avenue, New York, NY 10158-0012.
- [78]. S. MASAMUNE, S. A. ALI, D. L. SNITMAN, D. S. GARVEY, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1980), 19,557
- [79]. F. H. vanDER STEEN, G. van KOTEN, *Tetrahedron*, (1991),47,7503
- [80]. d'ANGELO, J. MADDALUNO, *J. Am. Chem. Soc.*, (1986), 108,8112
- [81]. E. J. COREY, M. E. ENSLEY, *J. Am. Chem. Soc.*, (1975),97,6908 .
- [82]. D. L. COMINS, H. HONG, 1. *Org. Chern.*, (1993),58,5035
- [83]. B. L. FERINGA, B. de LANGE, J. F. G. A. JANSEN, J. C. de JONG, M. LUBBEN, W. FABER, E. B. SCHUDDE, *Pure and Applied Chern.*, (1992),64, 1865
- [84]. O. ORT,*Org. Synth.*, (1987),65,203
- [85]. R P. POLNIASZEK, L. W. DILLARD, *Tetrahedron Lett.*, (1990),31, 797
- [86]. C. S. SWINDELL, M. TAO, *J. Org. Chem.*, (1993),58,5859
- [87]. A. SCHWARTZ, p, MADAN, 1. K. WHITESELL, *Org. Synth.*, (1990),69.1
- [88]. K. WHITESELL, R. M. LAWRENCE, *Chimia*, (1986),40,318
- [89]. W. OPPOLZPR, *Tetrahedron*, (1987),43,1969
- [90]. C. GEN" NARI. A. BERNARDI, L. COLOMBO, C. SCOLASTICO,1. *Am. Chem. Soc.*, (1985), 107, 5812
- [91]. C. GENNARI, L. COLOMBO, G. BERTOLINI, G. SCHIMPERNA. J. *Org. Chem.*, (1987),52,2754
- [92]. 0153 C. GENNARI, F. MOLINARI, P. G. COZZI, A OLIVA. *Tetrahedron Lett.*, (1989),30,5163
- [93]. R. M. WILLIAMS, *Synthesis of Optically Active Aminoacids* .Published by Pergamon Press Ltd, Oxford , England (1989). ISBN 10: 008035940X . ISBN 13: 9780080359403
- [94]. Y. B. XIANG, K. SNOW, M. BELLEY, 1. *Org. Chem.*, (1993), 58, 993



- [95]. C. FANG, H. SUEMUNE, K. SAKAI, *Tetrahedron Lett.*, (1990),31,4751
- [96]. T. POLL, A F. A. HADY, R. KARGE, G. LINZ, . WEETMAN, G. HELMCHEN, *Tetrahedron Lett.*, (1989),30, 5595
- [97]. S. HANESSIAN, Total synthesis of natural products: The 'chiron' approach. (Organic Chemistry Series, Vol. 3). Pergamon Press, Inc. Maxwell House, Fairview Park, Elmsford, NY 10523. (1983). 291
- [98]. H. KUNZ, KRUCK, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1993),32,336
- [99]. D. A OARE, C. H HEATHCOCK, *Topics in Stereochemistry*, E. L .ELIEL and S. WILEN Ed., (1991),20, 87
- [100]. J. APSIMON, T, L. COLLIER, *Tetrahedron*, (1986),42,5157
- [101]. T. K. CHAKRABORTY, G. V. REDDY, K. A. HUSSAIN, *Tetrahedron Lett.*( 1991),32, 7597
- [102]. D. OARE, C. H. HEATHCOCK, *Topics in Stereochemistry*, E. L. ELIEL and S. WILEN Ed., (1989), 19, 227
- [103]. D. E. BERGBREITER, M. NEWCOMB in *Asymmetric Synthesis*, . D. MORRISON Ed. Academic Press, New York, (1983),2,243
- [104]. C. ROSINI, L. FRANZINI, A RAFFAELLI, P. SALVADO *Synthesis*, (1992), 503
- [105]. D, ENDERS in *Asymmetric Synthesis*, J. D. MORRISON Ed. Academic Press, New York (1984),3,275
- [106]. Y. Hae Kim, ' D. Han Park, and S. Byun *J. Org. Chem.* (1993) 58 p 4511-4512
- [107]. R. D. LARSEN, E. G. CORLEY, P. DAVIS, P. J. REIDER, E. GRABOWSKI, *Am. Chem. Soc.*, (1989), 111, 7650
- [108]. K. MATSUMOTO, H. Oilla, *Tetrahedron Lett.*, (1991), 32, 4729
- [109]. P. J. Cox, N. S. SIMPKINS, *Tetrahedron Asymm.*, (1991),2, 1
- [110]. T. HONDA, N. KIMURA, M. TSUBUKI, *Tetrahedron Asymm.*, (1993). 4. 1475
- [111]. S. Yamada , K. Nabe and N. Izuo, *Appl. Environ. Microbiol.* (1981) 42 p 773-778.
- [112]. H . U. Blaser and E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale – Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley, New York ( 2004).
- [113]. T. Katayama, H. Suzuki, T. Koyanagi and H. Koyanagi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*( 2000) 66 p 4764-4771.
- [114]. G .Bumier., P. Vogel, *Helv. Chim.Acta.*(1990)73 p 985
- [115]. H.-U. Blaser, H.-P. Buser, H.-P. Jalett, B. Pugin , F . Spindler. *Synlett* (1999),S1 p 867-868.
- [116]. A. M. Rouhi, *Chem. & Eng. News* ( 2004) 82 p 47-62.

- [117]. R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* (1981) 53 p 2316
- [118]. Pracejus, H. Justus Liebigs Ann. Chem. (1960), 634, 9–22.
- [119]. Pracejus, H.; Ma'tje, H. J. Prakt. Chem. (1964), 24, 195–205.
- [120]. Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *Am. Chem. Soc.* (1984), 106,446–447
- [121]. . Battacharya, A. Dolling, U.-H. Grabowski, E. J. J. Karady, S.; Ryan, K. M.;Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* (1986), 25, 476–477.
- [122]. Hughes, D. L. Dolling, U.-H. Ryan, K. M. Schoenewaldt, E. F. Grabowski, E. J. J. *Org. Chem.* (1987), 52, 4745–4752
- [123]. Oku, J.-i. Ito, N. Inoue, S. *Makromol. Chem.* (1979), 180, 1089–1091.
- [124]. Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* (1990), 55, 181–185.
- [125]. L. S. Pais, J. M. Loureiro and A. E. Rodrigues, *Sep. Purificat. Technol.* (2000) 20 p 67–77.
- [126]. L. Miller , C. Grill , T. Yan , O. Dapremont , E. Huthmann , M. Juza  
*Journal of Chromatography A*, (2003) 1006 p 267–280
- [127]. 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
- [128]. C. M. Kraml , , D. Zhou, N. Byrne O. McConnell *Journal of Chromatography A*, (2005) 1100 p 108–115
- [129]. E.R. Francotte, in: S. Ahuja (Ed.) *Chiral Separations, Applications and Technology*, American Chemical Society, Washington, DC, ( 1997) p 271 Chapter 10.
- [130]. E. Weber and C. Wimmeri, *Chirality* ( 1993) 5 p 315–319.
- [131]. K. Tanaka, S. Honke, Z. Urbanczyk–Lipkowska and F. Toda,  
*Eur. J. Org. Chem.* (2000) p 3171–3176.
- [132]. K. Nemark, M. Acs, Z. M. Jaszay, D. Kozma and E. Fogassy,  
*Tetrahedron* (1996) 52 p 1637–1642.
- [133]. F. Toda and K. Tanaka, *J. Org. Chem.* (1988) 53 p 3607–3609.
- [134]. X. Cheng, G. –H. Hou, J. –H. Xie and Q. –L. Zhou, *Org. Lett.* ( 2004) 6 p 2381–2383
- [135]. A. Mart´n, M.J. Cocero . *J. of Supercritical Fluids* (2007) 40 p 67–73
- [136]. L. Bereczki, ;P. Emese, ;P. Bombicz, ; G. Pokol, ;E. Fogassy and K. Marthi ,  
*Tetrahedron: Asymmetry* (2007) 18 p 260–264
- [137]. K . Sakai, M .Yokoyama, R . Sakurai and N . Hirayama  
*Tetrahedron: Asymmetry* (2006) 17 p 1541–1543
- [138]. D. Kozma, *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*, Boca Raton, (2002) p 6
- [139]. M. A. Wegman, M. H. A. Jannssen, F. Van Rantwijk and R. A. Sheldon,  
*Adv. Synth. Cat.* (2001) 343 p 559–576.

- [140]. 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.
- [141]. T. Gizur, I. Péteri, K. Harsanyi, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymmetry* (1996) 7 p 1589–1590.
- [142]. H. B. Mereyala, S. Reddy Koduru and V. Narasimhaji Cheemalapati *Tetrahedron: Asymmetry* (2006) 17 p 259–267
- [143]. 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
- [144]. T. Shiraiwa, M. Suzuki, Y. Sakai, H. Nagasawa, K. Takatani, D. Doshi, and K. Yamanashi. *Chem. Pharm. Bull.* (2002) 50(10) p 1362–1366
- [145]. H. Lorenz, A. Perlberg, D. Sapoundjiev, M. P. Elsner, A. S. Morgenstern, *Crystallization of enantiomers, Chemical Eng and Processing* (2006) 45 p 863–873
- [146]. Sara M. Palacios, and Marcela A. Palacio, *Tetrahedron: Asymmetry* (2007) 18 p 1170–1175
- [147]. (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.
- [148]. S. Yamada, T. Misono and Y. Iwai, *Tetrahedron Letters* (2005) 46 p 2239–2242
- [149]. 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
- [150]. Robert S. Ward *Dynamic Kinetic Resolution. Tetrahedron: Asymmetry* (1995) 6(7) p 1475–1490
- [151]. Hélène Pellissier. *Dynamic kinetic resolution. Tetrahedron* (2003) 59 p 8291–8327
- [152]. M. Calmes, C. Glot, T. Michel, M. Rolland and J. Martinez *Tetrahedron: Asymmetry* (2000) 11 p 737–741
- [153]. R. A. Aitken, S. Nicholas Kilényi. *Asymmetric Synthesis* publié (1992) Blackie Academic & Professional p 33–57 (ISBN 0412024519)
- [155]. D. A. Evans, F. E. Michael, J.S. Tedrow, and K.R. Campos *J. AM. CHEM. SOC.* (2003), VOL 125, NO12 p 3534–3543
- [156]. R. Nageswara Rao, A. Narasa Raju, D. Nagaraju *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2006) 41 p 280–285
- [157]. M. J. Ferreiro, Sh. K. Latypov, E. Qulfioti and R. Riguera *Tetrahedron: Asymmetry*, (1996) Vol. 7. No. 8 p 2195–2198
- [158]. G.M. Whitesides, D.W. Lewis. *J. Am. Chem Soc.* (1970) 92 p 6979.
- [159]. K. Omata, S. Aoyagi and K. Kabuto. *Tetrahedron: Asymmetry* (2004) 15 p 2351–2356

- [161]. F.A.Cary et R.J.Sundberg .*Chimie organique* , tome 2, 3<sup>e</sup>éd DeBoeck , Paris,(1997).p 219-269
- [162]. A.Kirrmann, J.Cantacuzen et P.Duhamel, *Chimie organique* tome 1,OPU.ALGER ,(1984)
- [163]. René MILCENT CHIMIE ORGANIQUE Stéréochimie, entités réactives et reactions . EDP Sciences 2007, France : ISBN : 978-2-86883-875-9
- [165]. Nicholas J. Lawrence, Mark D. Drew and Simon M. Bushell  
*J. Chem. Soc., Perkin Trans. (1999)* 1 p 3381–3391
- [166]. OLAH, George A.; SURYA PRAKASH, G. K :*Synthesis (1978)*.5. 397-398
- [167]. S.Chandrasekhar, G.Chandrasekhar, B. N. Babu, K.Vijeender, K. V. Reddy.  
*Tetrahedron Lett. (2004)* 45 p5497.
- [168]. K. K. Senapati. *SYNLETT (2005)* No. 12 p 1960–196101.08
- [169]. G. L. Grady and H. G. Kuivila, *J. Org. Chem.*( 1969) 34 p 2014.
- [170]. M. Grignon-Dubois and J. Dunogues, *J. Organomet. Chem.*( 1986) 309 p35.
- [171]. N. O. Brace, *J. Fluorine Chem . (1982)* 20 p 313.
- [172]. J. Lipowitz and S. A. Bowman, *J. Org. Chem. (1973)* 38 p 162.
- [173]. Nicholas J. Lawrence . and Simon M. Bushell . *Tetrahedron Letters (2000)* 41p 4507- 4512
- [174]. R. M. Lopez and G. C. Fu, *Tetrahedron. (1997)* 53 p 16349.
- [175]. V. Bette,A. Mortreux,C. W. Lehmann and J.F. Carpentier. *chem.commun (2003)* p332-333
- [176]. T.Ireland , F. Fontanet, G. Tchao. *Tetrahedron Lett.*( 2004) 45 p 4383.
- [177]. J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, K. Premalatha and T. Swamy  
*Tetrahedron Letters (2005)* 46 p 2687–2690
- [178]. S. Chandrasekhar and Moinuddin Ahmed . *Tetrahedron Letters (1999)* 40 .p 9325-9327
- [179]. Ronald J. Rahaim, Jr. and Robert E. Maleczka, Jr.*Tetrahedron Letters (2002)* 43  
p 8823–8826
- [180]. Robert E. Maleczka, Jr. Ronald J. Rahaim, Jr. and Robson R. Teixeira  
*Tetrahedron Letters (2002)* 43 p7087–7090
- [181]. C. Chuit, R. J. P. Corriu, R. Perz and C. Reyé. *Synthesis. (1982)* p 981.
- [182]. Y. Kobayashi, E. Takahisi, M. Nakano and K. Watatani, *Tetrahedron . (1997)* 53 p 1627.
- [183]. M.D.Drew.Nicholas J.Lawrence, David Fontaine. L.Sehkri .*SYNLETT (1997)* p 989-991
- [184]. M. D. Drew, N. J. Lawrence, W. Watson and S. A. Bowles,  
*Tetrahedron Lett. (1997)* 38 p 5857
- [185]. S. C. Berk , K. A . Kreutzer and S. L. Buchwald . *J. Am. Chem. Soc.*( 1991) 113 p 5093.

- [186]. A. Albizzati, L. Abis, E. Pettenati and E. Giannetti, *Inorg. Chim. Acta*, (1986) 120 p 197.
- [187]. B.M. Trost, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.*, (1987). 109, p. 3161
- [188]. I. Pri-Bar, O. Buchman, *J. Org. Chem.*, (1986). 51, p. 734
- [189]. S.W. Breeden, N.J. Lawrence, *Synlett*, (1994). p. 833
- [190]. M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, (1995) 60, p. 7884
- [191]. X. Verdaguer, M.C. Hansen et al., *J. Org. Chem.*, (1997). 62, p. 8522
- [192]. X. Verdaguer, S.C. Berk et al., *J. Am. Chem. Soc.*, (1995). 117, p. 12641
- [193]. Lawrence, N. J. and Bushell, S. M. *Tetrahedron Lett.* (2000), 67, p. 9080.
- [194]. S. Chandrasekhar, Ch. R. Reddy et al., *J. Org. Chem.*, (2002). 67, p. 9080
- [195]. R.M. Lopez, G.C. Fu, *Tetrahedron*, (1997). 53, p. 16349
- [196]. S. Chandrasekhar, M.V. Reddy et al., *Synlett*, (2000). p. 1351
- [197]. S. Chandrasekhar, L. Chandraiah et al., *Chem. Lett.*, (2000). p. 780
- [198]. S. Chandrasekhar, Ch. R. Reddy et al., *Tetrahedron*, (2001). 57, p. 3435
- [199]. Wandrey, C.; Liese, A.; Kihumbu, D. *Industrial biocatalysis: past, present, and future. Organic Process Res. Dev.* (2000), 4, 286–290.
- [200]. Faber, K. *Biotransformations. In Organic Chemistry: A Textbook*, 3rd Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, (1997). ISBN 978-3-540-61688-7
- [201]. R. Azerad ; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1995), 132, 17-51
- [202]. K. Omata, S. Aoyagi and K. Kabuto. *Tetrahedron: Asymmetry* (2004). 15 p 2351- 2356.
- [203]. Koeller, K.M.; Wong, C.H. *Enzymes for chemical synthesis. Nature*, (2001), p 232-240.
- [204]. Pr Marc Denis , *Biochimie Structurale* , UNIVERSITE DE RENNES I 2007-2008.
- [205]. Andr es Illanes *Enzyme Biocatalysis Principles and Applications*. Springer Science + Business Media B.V. (2008) ISBN 978-1-4020-8360-0 p
- [206]. Lehninger A *Biochemistry*. Worth Publ Inc, New York, (1970) pp 833
- [207]. [http://www.bio.miami.edu/dana/pix/protein\\_structure.jpg](http://www.bio.miami.edu/dana/pix/protein_structure.jpg)
- [208]. Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer *Biochemistry*, 5th edition . New York: W H Freeman; (2002). ISBN-10: 0-7167-3051-0.
- [209]. Voet, D. and Voet, J. *Biochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken. (2011) ISBN 13 978-0470-57095-1
- [210]. Segel, I.H. *Enzyme Kinetics*, John Wiley & Sons, Inc., New York (1995)
- [211]. Karlheinz Drauz, Harald Gro ger, and Oliver May. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* : Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, (2012). ISBN: 978-3-527-3 2547-4

- [213]. David J. Holme and Hazel Peck . Analytical Biochemistry . Addison Wesley Longman Limited (1998) : ISBN 0 582 29438-X
- [214]. S. H. Krishna ; Biotechnol. Adv., (2002), 20, 239-267.
- [215]. International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Enzyme Nomenclature, Academic Press, San Diego.(1992) ISBN 0-12-227164-5
- [217]. David Hames & Nigel Hooper :Biochemistry (Third Edition). Published by: Taylor & Francis Group . (2005) . ISBN: 0-4153-6778-6
- [218]. J.E. Puskas et al. / European Polymer Journal (2011) .47. 524–534
- [219]. a) K. Nakamura et al. Recent developments in asymmetric reduction of ketones with biocatalysts;Tetrahedron Asymmetry (2003). 14.p2659–2681  
b) Paul T .Anastas et John C.Warner , Green Chemistry : Theory and Pranctice ; Oxford University Press .New York , (1998).
- [221]. F. R. Hartley . The Chemistry of Organophosphorus Compounds, Volume 1 . John Wiley & Sons Ltd,(1990). ISBN 0 471 92607 8
- [222]. R. Thompson (Ed.), The Modern Inorganic Chemicals Industry, Chemical Society Special Publication No. 31, Chemical Society, London, (1977). ISBN 10: 085186158X ISBN 13: 9780851861586
- [223]. F. A. Cotton and G. Wilkinson, Advanced Inorganic Chemistry, 4th Ed., Wiley, New York, (1980)
- [224]. J.G. Ekerdt et al., Surface chemistry of organophosphorus compounds. J. Phys. Chem.(1988) 92,6182–6188
- [225]. B. Simpson, Sarin nerve gas or how i learned to stop worrying and love pon-1. Biotech. J. (2004)2,100–105
- [226]. J. J. Kiddle, Tetrahedron Letters. Microwave irradiation in organophosphorus chemistry. Part2: Synthesis of phosphonium salts1(2000).41 1339–1341
- [227]. T. Sugai, Aerobic oxidation under visible light rradiation of a fluorescent lamp with a combination of carbon tetrabromide and triphenyl phosphine. Gifu Pharmaceutical University. Japan. Elsevier.(2007)
- [228]. Qing Li, Chuan-Jin Hou, Yan-Jun Liu, Rui-Feng Yang, Xiang-Ping Hu : Tetrahedron: Asymmetry 26 (2015) 617–622
- [229]. a) Dinesh V. Patel, Katherine Rielly-Gauvin, Denis E. Ryono ; Tetrahedron Letters Volume 31, Issue 39, (1990), Pages 5587–5590  
b) Dinesh V. Patel, Katherine Rielly-Gauvin, Denis E. Ryono ; Tetrahedron Letters Volume 31, Issue 39, (1990), Pages 5591–5594  
c) Bernd Stowasser, Karl-Heinz Budt, Li Jian-Qi, Anusch Peyman, Dieter Ruppert; Tetrahedron Letters Volume 33, Issue 44, 27 October(1992), Pages 6625–6628
- [230]. R. S. Torr and S. Warren, J. Chem. Soc. Pak., (1979), 1, 15.
- [231]. G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri and E. Marcantoni, Tetrahedron Lett.,(1996), 37, 742
- [232]. I.Karamé ,M.Jahjah , A.Messaoudi , M.L.Tommasino , M.Lemaire *Tetrahedron: Asymmetry* . (2004)15 p1569-1581
- [233]. T.Ohkuma , H.Ooka , S.Hashiguchi , T.Ikariya ,R.Noyori.*J.Am.Chem.Soc.* (1995) 117 p 2675-2676
- [234]. 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

- [235]. R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, and M. Nishizawa :*J. Am. Chem. soc.* (1984) 106 p 6709-6716
- [236] Noyori, I. Tamino ,Y .Tanimoto . *J. Am. Chem. Soc.* (1979)101 p 3129
- [237] J.Chandraskhran ,P.V.Ramchandra, H.C.Brown . *J.Org.Chem.*(1985) 50 p 5446
- [238]. E.J.Corey ,T.P.Lot . *J. Am. Chem. Soc* (1991) 113 p 8966
- [239]. J.Fiaud ,L.A.Zouioueche . *J.Organometal.chem.* (1985) 295 p 383
- [240]. E.J.Corey, J.O.Link, *Tetrahedron Lett.* (1990) 31 p 601
- [241]. E.J.Corey, J.O.Link , *J. Am. Chem. Soc.* (1992)114 p1906
- [242]. E.J.Corey ,C.P.Chen ,M.J. Parry . *Tetrahedron Lett.* (1988) 29 p2899
- [243]. E.J.Corey ,C.P.Chen, G.A.Reichard , *Tetrahedron Lett.* (1989) 30 p5547
- [244]. E.J.Corey ,X.M.Cheng ,K.A.Cimprich , *Tetrahedron Lett.* (1991) 32 p6835
- [245]. E.J.Corey ,A.V.Gavai , *Tetrahedron Lett.* (1989) 30 p 5207
- [246]. E.J.Corey ,W.J.Su , *Tetrahedron Lett.* (1988) 29 p 3423.
- [247]. E.J.Corey ,P.Da Silva Jardine , *Tetrahedron Lett.* (1989) 30 p 7297-7300.
- [248]. E.J.Corey , S.Shibata , *Tetrahedron Lett.* (1991) 32 p 4623
- [249]. E.J.Corey , S.Shibata ,R.K.Bakshi ,C.P.Chem ,V.K.Singh, *J. Am. Chem. Soc.* (1987)109 p 7925.
- [250]. E.J.Corey, J.O.Link, *Tetrahedron Lett.* (1992) 33 p 4141.
- [251]. 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.
- [252]. J.Chandraskhran ,P.V.Ramchandra, H.C.Brown. *J. Am. Chem. Soc.* (1988) 110 p 1539-1546.
- [253]. M.Srebnik ,P.V.Ramachandron ,*Aldrich.Acta.* (1987) 20(1) p 9.
- [254]. O. I. Kolodiazhnyi, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Trans.)* (2006), 75, 227–253.
- [255]. Nataliya S. Goulioukina, Grigorii N. Bondarenko, Konstantin N. Gavrilov, Alexei V. Bogdanov, and Irina P. Beletskaya ;*Eur. J. Org. Chem.* (2009), 510–515
- [256]. M.Kitamura,M.Tokunaga, R.Noyori *J.Am.Chem.Soc* (1995) ,117 (10). 2931-2932
- [257]. J. A. R. RODRIGUES *et al.*: Asymmetric Reduction of Carbonyl Compounds, *Food Technol. Biotechnol.* 42 (4) 295–303 (2004)
- [258]. Matsuda, T.; Yamagishi, Y.; Koguchi, S.; Iwai, N.; Kitazume, T. *Tetrahedron Lett.* (2006), 47, 4619–4622
- [259]. Zhu, D.; Yang, Y.; Hua, L. Stereoselective Enzymatic Synthesis of Chiral Alcohols with the Use of a Carbonyl Reductase from *Candida magnoliae* with Anti-Prelog Enantioselectivity *J. Org. Chem.* (2006), 71, 4202–4205.

- [260]. Ei-Zahab, B.; Donnelly, D.; Wang, P. Particle-tethered NADH for production of methanol from CO<sub>2</sub> catalyzed by coimmobilized enzymes: *Biotechnol. Bioeng.* (2008), 99, 508–514.
- [261]. Zelinski, T.; Kula, M.-R.: A kinetic study and application of a novel carbonyl reductase isolated from *Rhodococcus erythropolis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1994), 2, 421–428.
- [262]. Mertens, R.; Greiner, L.; van den Ban, E. C. D.; Haaker, H. B. C. M.; Liese, Practical applications of hydrogenase I from *Pyrococcus furiosus* for NADPH generation and regeneration. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* (2003), 24–25, 39–52.
- [263]. Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Tohi, K.; Hamada H: Cyanobacterium-catalyzed asymmetric reduction of ketones. *Tetrahedron Lett.* (2000), 41, 6799–6802
- [264]. Parkinson, B. A.; Weaver, P. F. Photoelectrochemical pumping of enzymatic CO<sub>2</sub> reduction. *Nature* (1984), 309, 148–149
- [265]. Nakamura, K.; Yamanaka, R. Light-mediated regulation of asymmetric reduction of ketones by a cyanobacterium. *Tetrahedron Asymmetry* (2002), 13, 2529–2533
- [266]. Kandarpa Phukan, Nirada Devi: Biocatalytic Preparative Method of Asymmetric Alcohols Using *Lycopersicon esculentum* (Tomato). *Int. J. ChemTech Res.* (2012), 4(1), 203–207
- [267]. Zhong-Hua Yang, Rong Zeng, Gai Yang, Yu Wang, Li-Zhen Li, Zao-Sheng Lv, Man Yao, Bin Lai: Asymmetric reduction of prochiral ketones to chiral alcohols catalyzed by plants tissue. *Microbiol Biotechnol* (2008) 35: 1047–1051
- [268]. K. Matsuo et al. / Asymmetric reduction of ketones with a germinated plant. *Tetrahedron Asymmetry* 19 (2008) 157–159
- [269]. Ewa Zymanczyk-Duda, et al; Stereochemical control of biocatalytic asymmetric reduction of diethyl 2-oxopropylphosphonate employing yeasts: *Journal of Organometallic Chemistry* 690 (2005) 2593–2596
- [270]. R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia. *J. Org. Chem.* (1991) 56 p 2656–2665.
- [271]. a) V.G. Fernández, R. Brieva, V. Gotor, . Lipases: Useful biocatalysts for the preparation of pharmaceuticals. *Journal of molecular catalysis. B: Enzymatic.* (2006) 40(3-4) p 111–120.
- [272]. Bhushan, I.; Kumar, A.; Modi, G.; Jamwal, S. Chiral resolution of differently substituted racemic acetyl-1-phenyl ethanol using lipase from *Bacillus subtilis*. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, (2011), 86, 315–318.
- [273]. Lou, W. Y.; Wang, W.; Smith, T. J.; Zong, M. H. Biocatalytic anti - Prelog stereoselective reduction of 4'-methoxyacetophenone to (R)-1-(4-methoxyphenyl)ethanol with immobilized *Trigonopsis variabilis* AS2.1611 cells using an ionic liquid-containing medium. *Green Chem.*, (2009), 11, 1377–1384.
- [274]. Sanchez, J. M.; Mata, M. R.; Busto, E.; Fernandez, V. G., Gotor, V. Chemoenzymatic synthesis of rivastigmine based on lipase catalyzed processes. *J. Org. Chem.*, (2009), 74, 5304 - 5310.
- [275]. Andrade, L. H.; Utsunomiya, R. S.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. Edible catalysts for clean chemical reactions: Bioreduction of aromatic ketones and biooxidation of secondary alcohols using plants. *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, (2006), 38, 84–90.
- [276]. Giri, A.; Dhingra, V.; Giri, C. C.; Singh, A.; Ward, O. P.; Narasu, M. L. Biotransformations using plant cells, organ cultures and enzyme systems: current trends and future prospects. *Biotechnol. Adv.*, (2001), 19, 175–199.

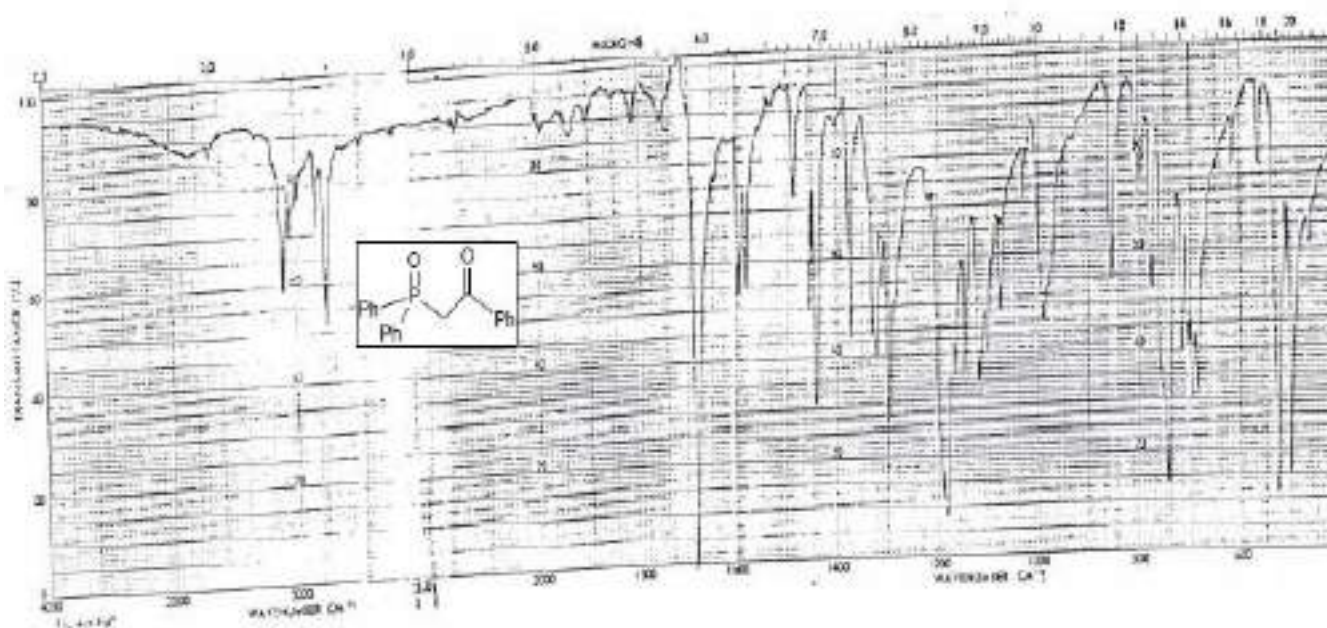


- [277]. Ch Sree Lakshmi, Goka Roopa Reddy, Adari Bhaskar Rao. Asymmetric Reduction of Heteroaryl Methyl Ketones Using *Daucus carota*. *Green and Sustainable Chemistry*, (2011) 1, 117-122
- [278]. Kumaraswamy, G.; Ramesh, S. Soaked *Phaseolus aureus* L: an efficient biocatalyst for asymmetric reduction of prochiral aromatic ketones. *Green Chem.*, (2003), 5, 306-308.
- [279]. Yadav, G. D., Devi, K. M., Enzymatic synthesis of perlauric acid using Novozym 435. *Biochem. Eng. J.* (2002), 10, 93-101.
- [280]. POPENOE, P.B. , The date palm, Henry Field, edition, Field Research Projects, Coconut, Miami, Florida, (1973) pp..247
- [281]. LINNÉ (1734) cited in KEANEY, T.H. , Date varieties and Date Culture in Tunis. Washington, U.S.D.A; Bureau of Plant Industry, Bulletin No. 92, (1906).
- [283]. Simpson, J. and Weiner, E. (1989): " Oxford English Dictionary, edition, Clarendon Press", ISBN: 9780198611868
- [284]. Ackerman, L. G. J., Van Wyk, P. J., & Du Plessis, L. M. Some aspects of the composition of the Kalahari truffle or N"abba. *S Afr Food Rev*,(1975). 2, 145-146.
- [285]. Gandeboeuf O., Caractérisation et identification moléculaire de différentes espèces de genre *Tuber*. Thèse de doctorat de l'université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand. France. (1997).
- [286]. Karen Hansen :Ascomycota truffles:Cup fungi go underground;Newsletter of the FRIENDS OF THE FARLOW .Spring (2006). Number 47
- [287]. Varda Kagan-Zur . Nurit Roth-Bejerano .Yaron Sitrit . Asuncio'n Morte :Desert Truffles Phylogeny, Physiology, Distribution and Domestication: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2014) .ISSN 1613-3382
- [289]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Artichoke> 2017.
- [290]. L. SEKHRI, N. J. Lawrence, *J. Soc. Alger. Chim.*, (2000), 10 (1), 9-21.
- [291]. L.Kobel ,*travaux pratiques d'analyse qualitative* .MASSON, Paris (1970) p57,58
- [292]. Dawson, R. M. C.; Elliot, D. C.; Elliot, W. H.; Jones, K. M. Data for Biochemical Research; 3rd ed., Oxford Science Publ., (1986). ISBN 0-19-855358-7 □
- [293]. Aldrich Catalogue Handbook of fine Chemicals, 1995/1996.
- [294]. Basavaiah, D., Venkates , K., Sekhara R B., *Tetrahedron: Asymmetry*, (2006); 17: 1041-1044.
- [295]. Anwar, S., Periasamy, M.,: *Tetrahedron Asymmetry*, (2006); 17: 3244-3247.
- [296]. J. Brussee, A.C.A. Jansen A highly stereoselective synthesis of s(-)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol :*Tetrahedron Letters* (1983),.V 24, (31), p 3261-3262

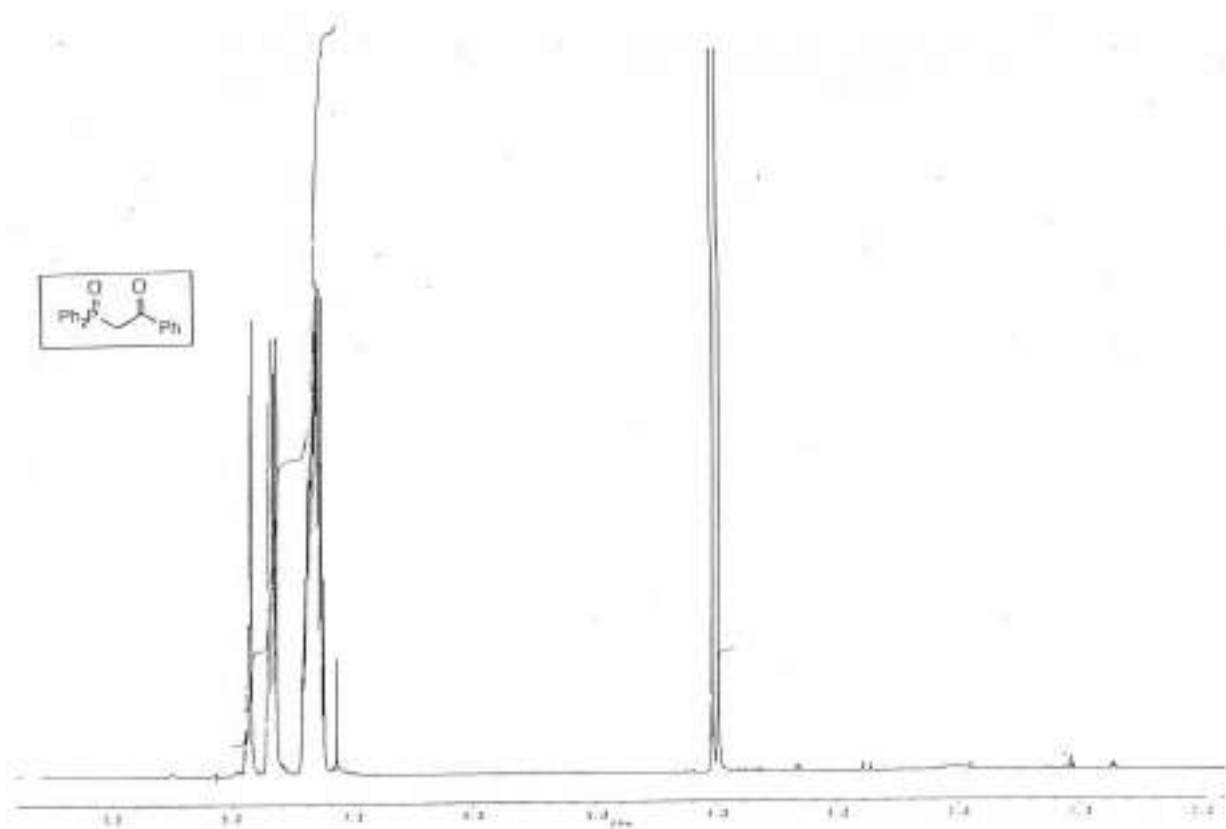
الملاحق

# الملحق (1)

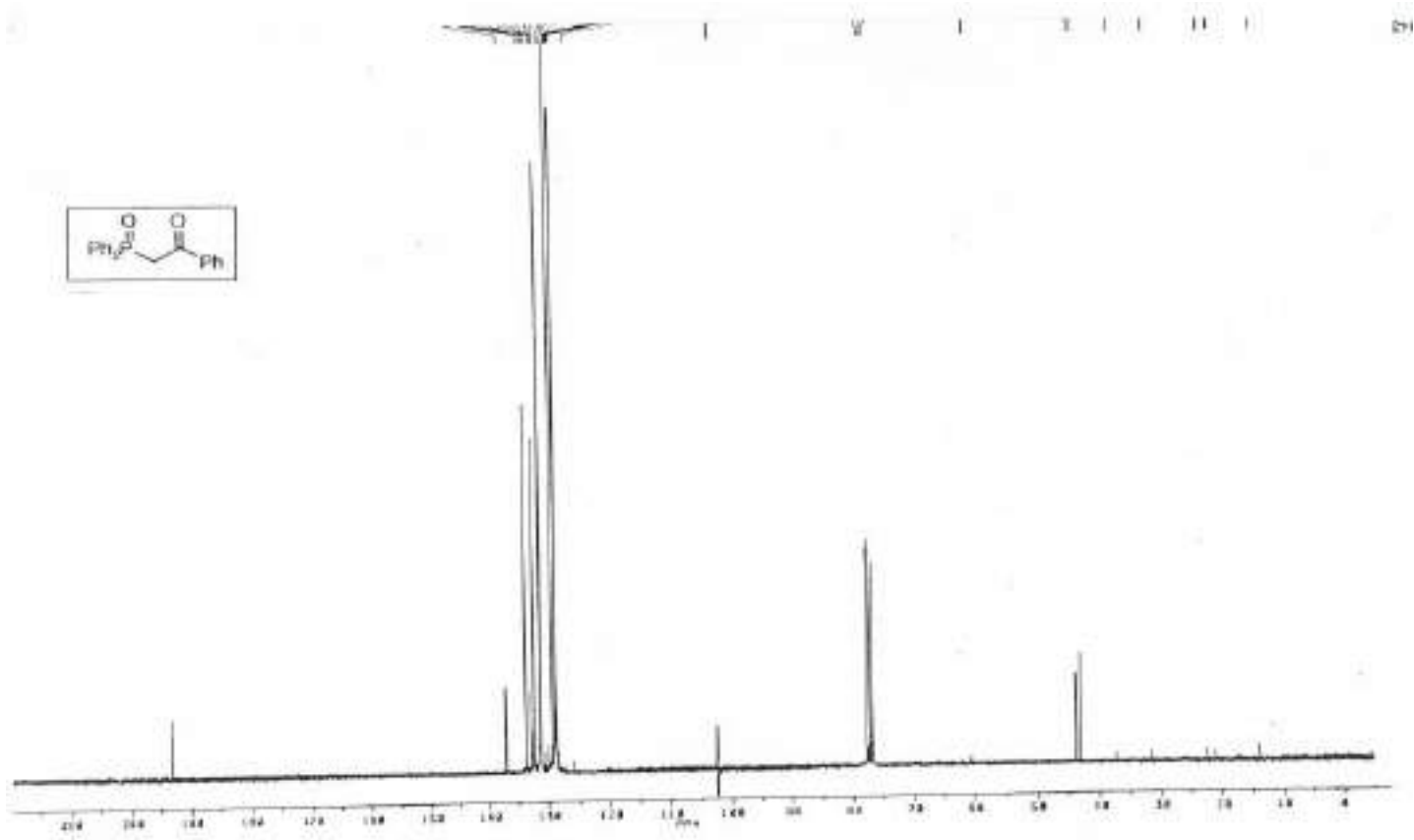
أطياف الكحولات الكيرالية الناتجة من الارجاع البيوكيويائي  
للكتونات البروكيرالية



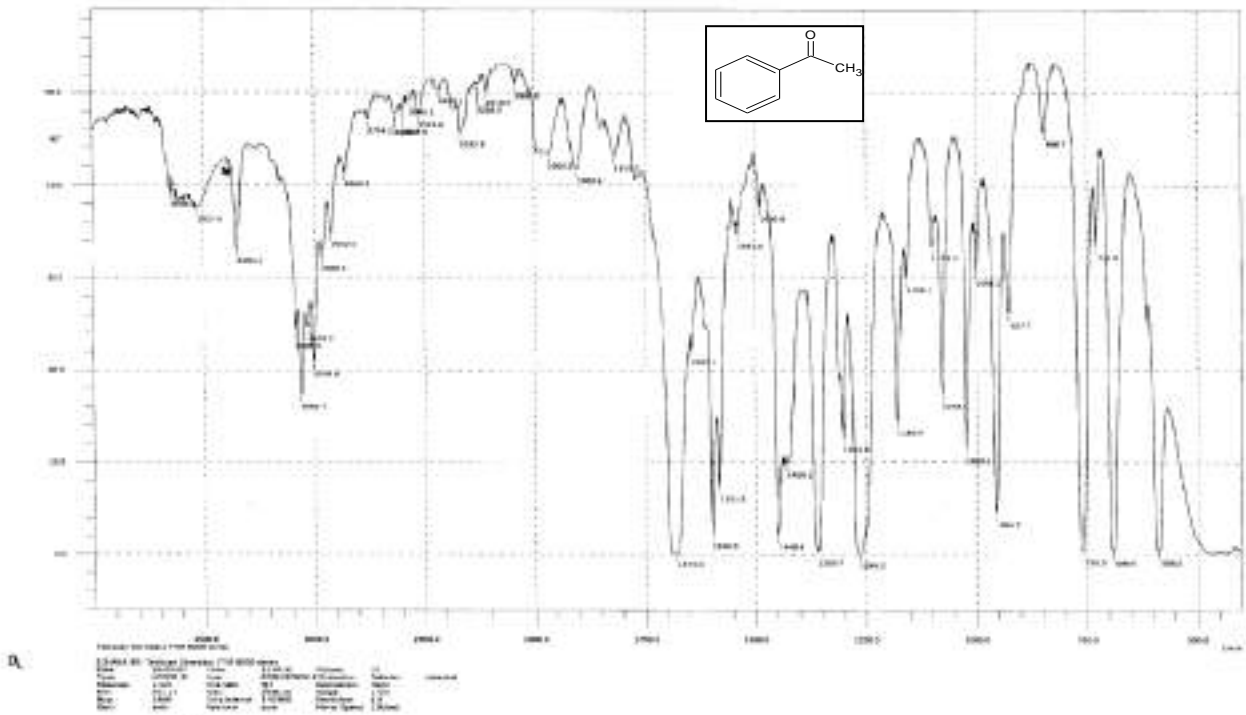
الشكل 1: طيف (IR) للمركب (6a) 2-diphenylphosphinoyl-1-phenylethane-1-one



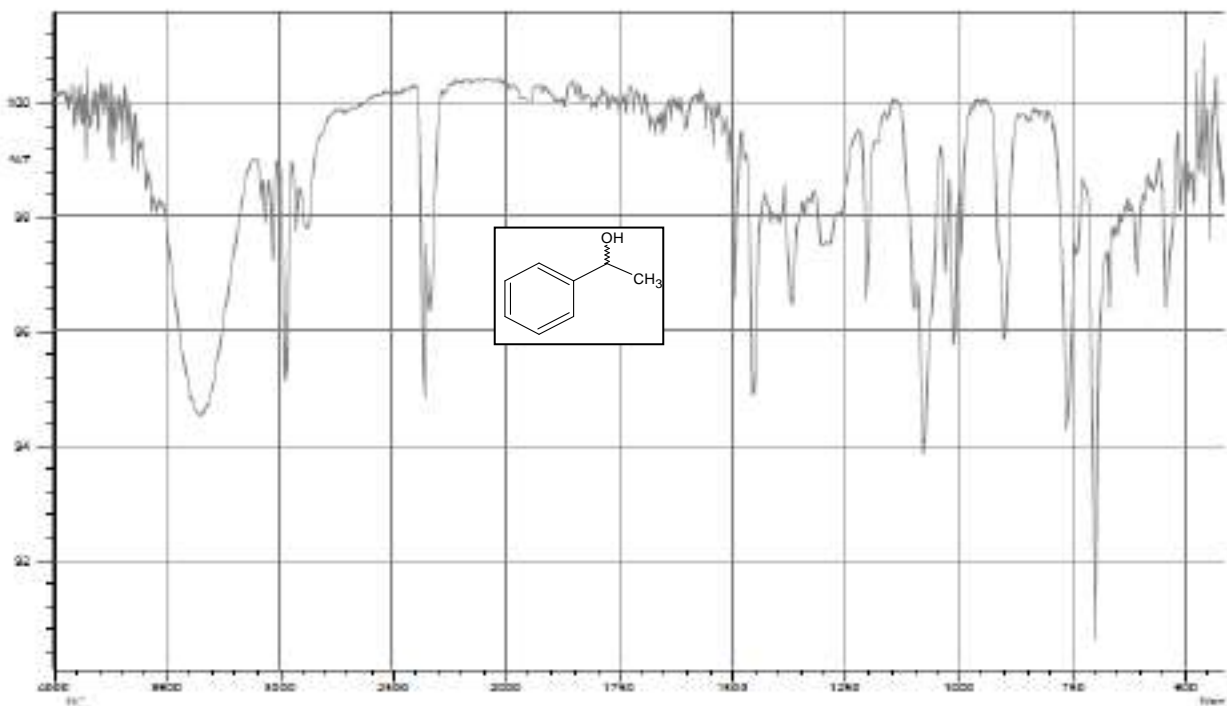
الشكل 2: طيف (¹H-NMR) للمركب (6a) 2-diphenylphosphinoyl-1-phenylethane-1-one



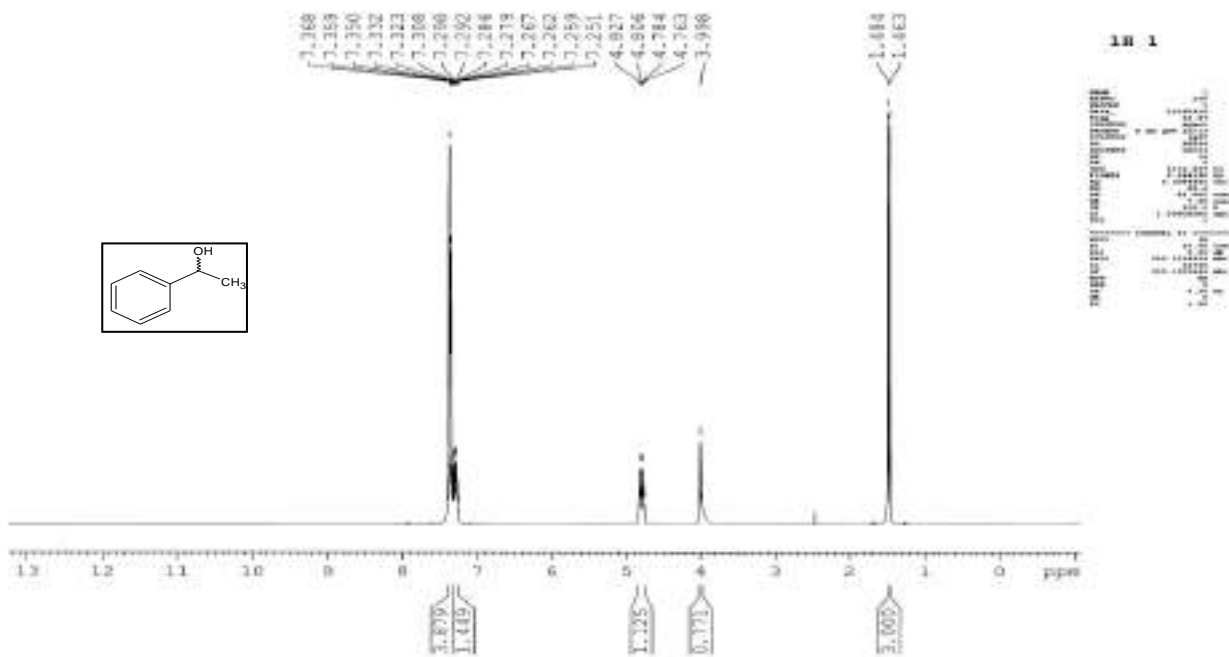
الشكل 3: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب 2-diphenylphosphinoyl-1-phenylethane-1-one (6a)



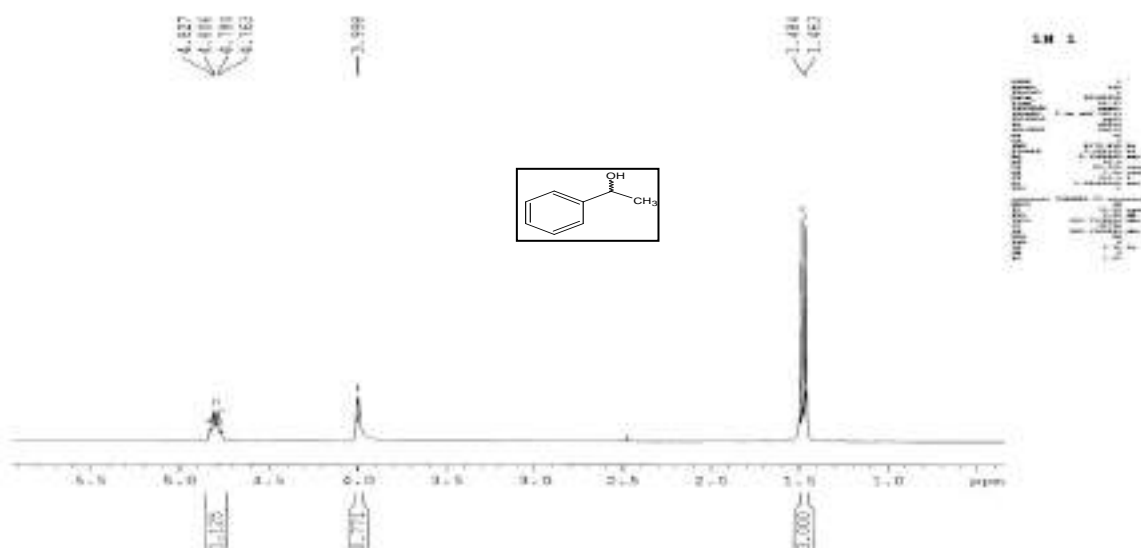
الشكل 4: طيف (IR) للأستوفينون (1a)



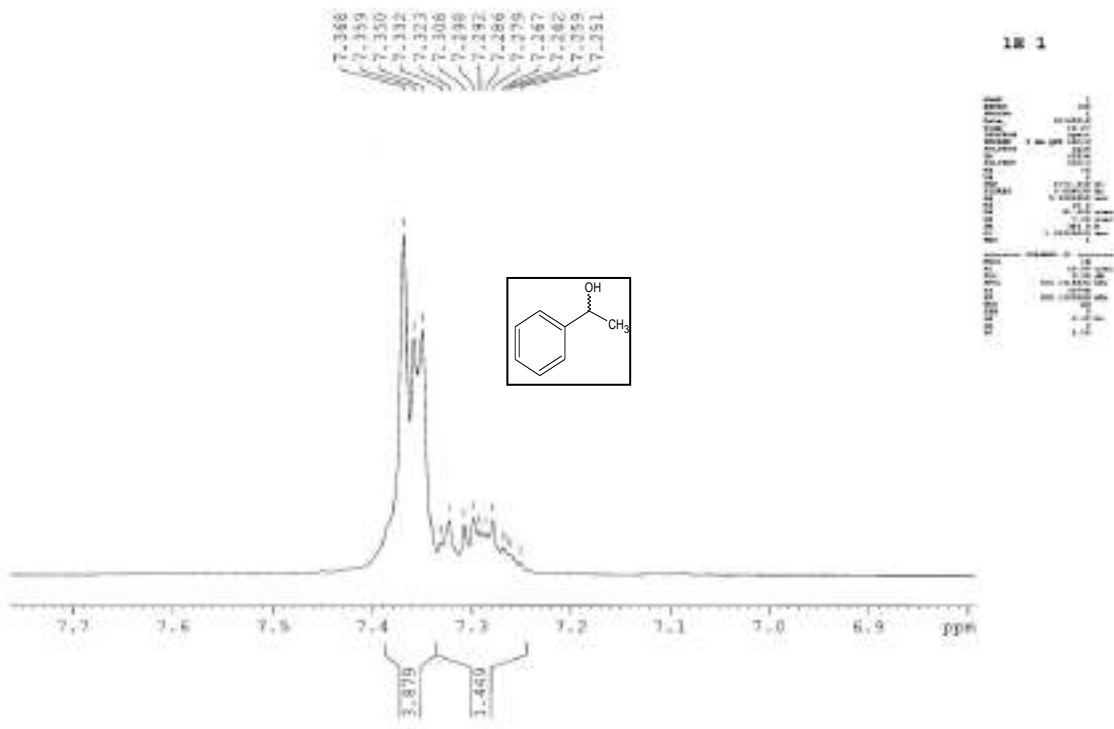
الشكل 5: طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol



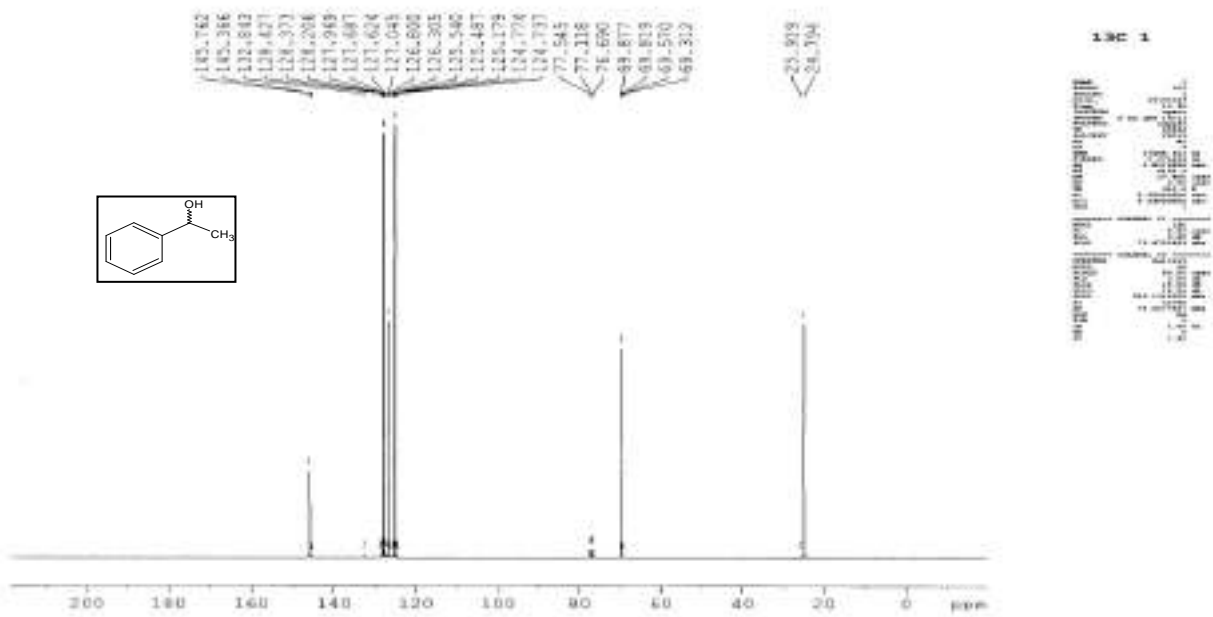
الشكل 6<sub>a</sub>: طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1b)



الشكل 6<sub>b</sub>: طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol

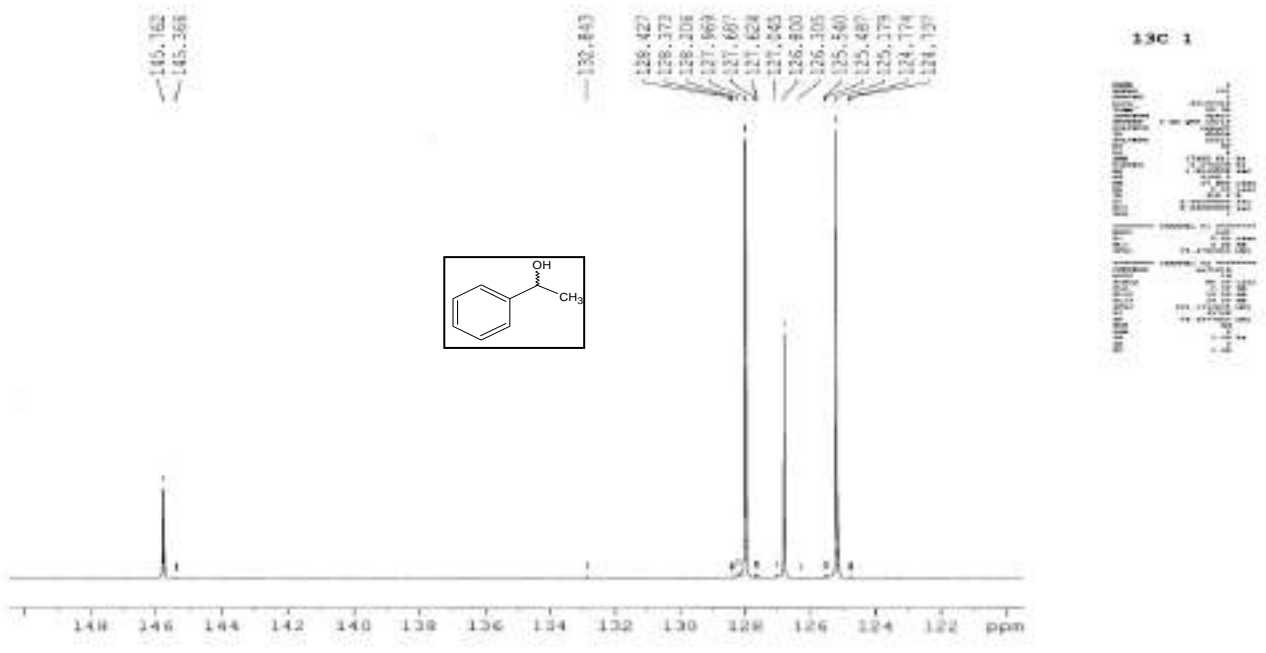


الشكل 6c: طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol



الشكل 7a: طيف ( $^{13}\text{C-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol

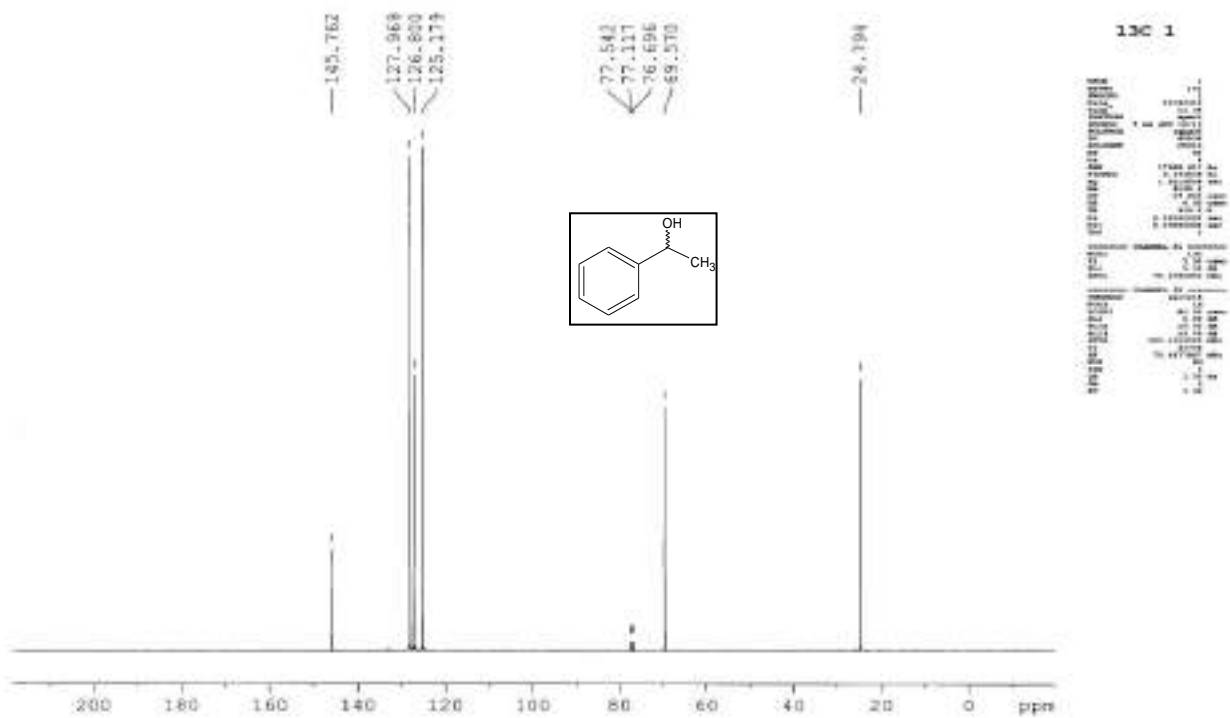




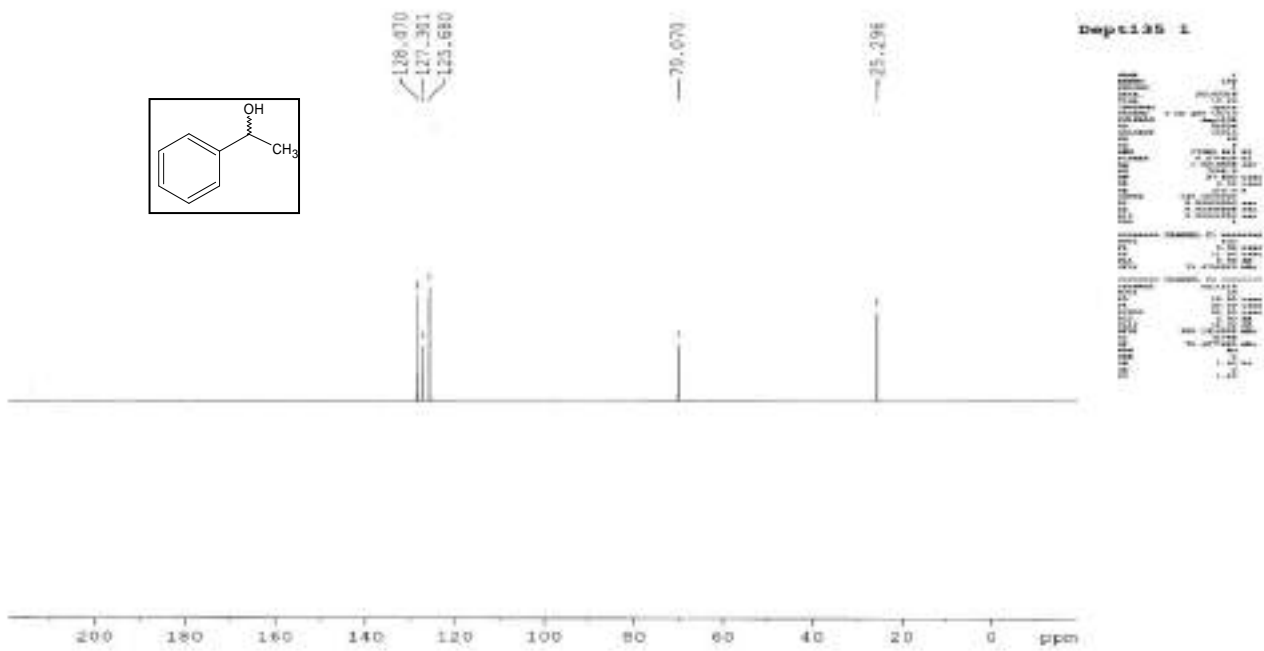
الشكل 7<sub>b</sub>: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol



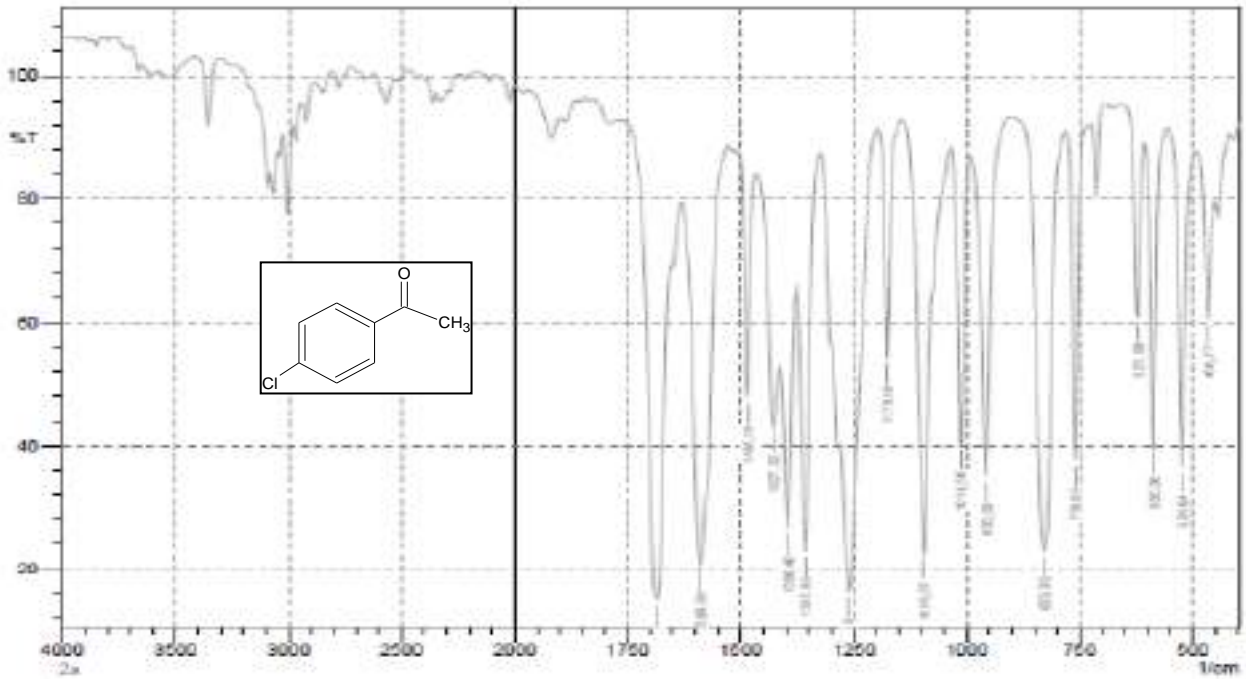
الشكل 7<sub>c</sub>: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب فينيل إيثانول (1b) phenylethanol



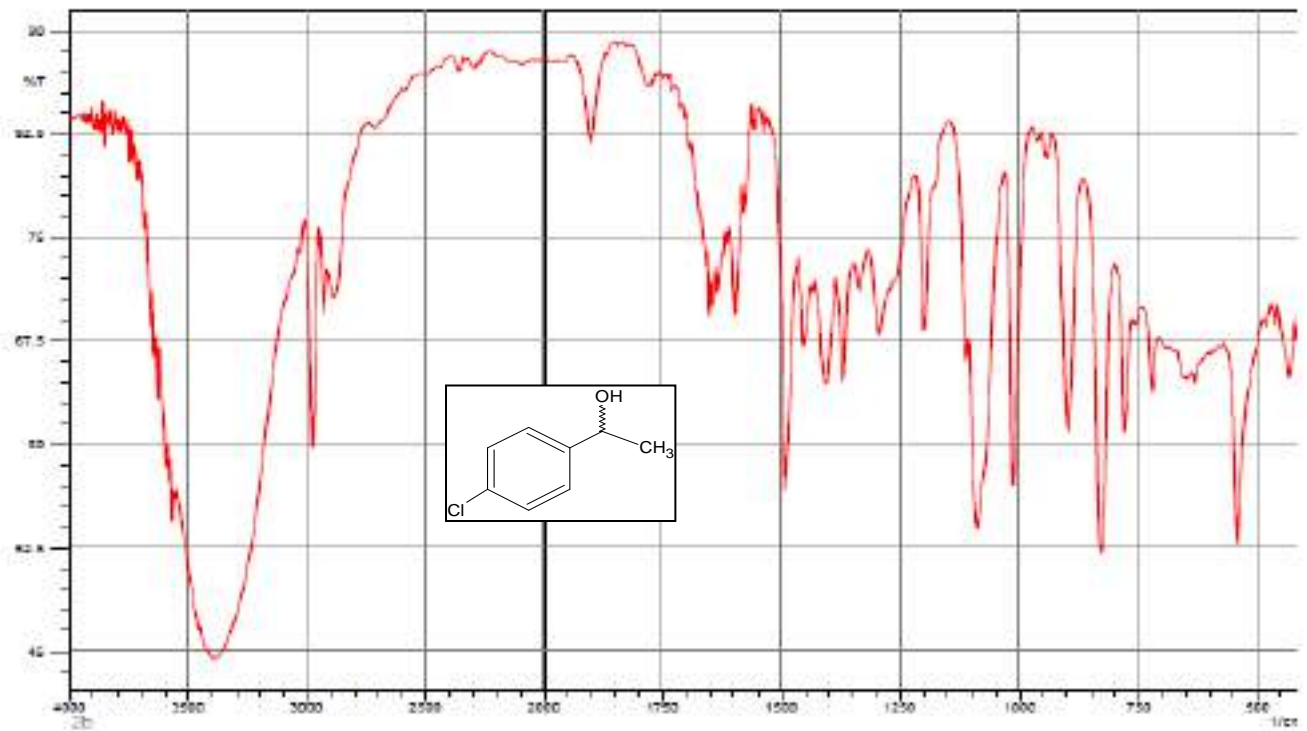
الشكل 7<sub>a</sub>: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب فينيل إيثانول (1b)



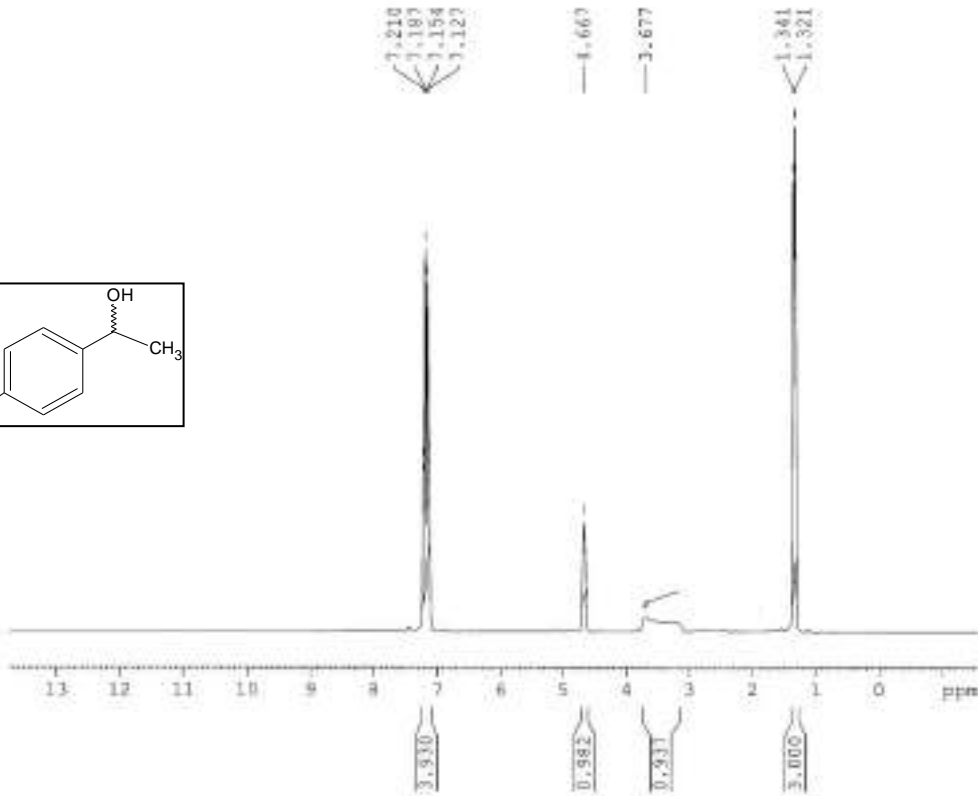
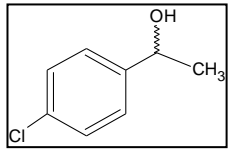
الشكل 8: طيف (DEPT-135) للمركب فينيل إيثانول (1b)



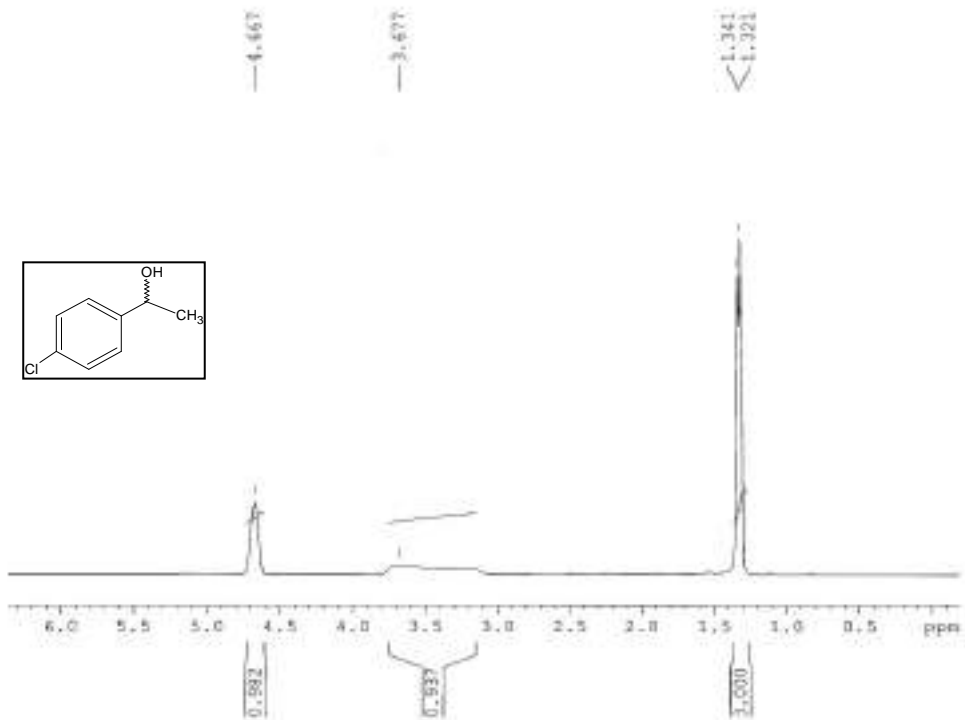
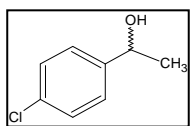
الشكل 9: طيف (IR) للمركب 4'-chloroacetophenone (2a)



الشكل 10: طيف (IR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)

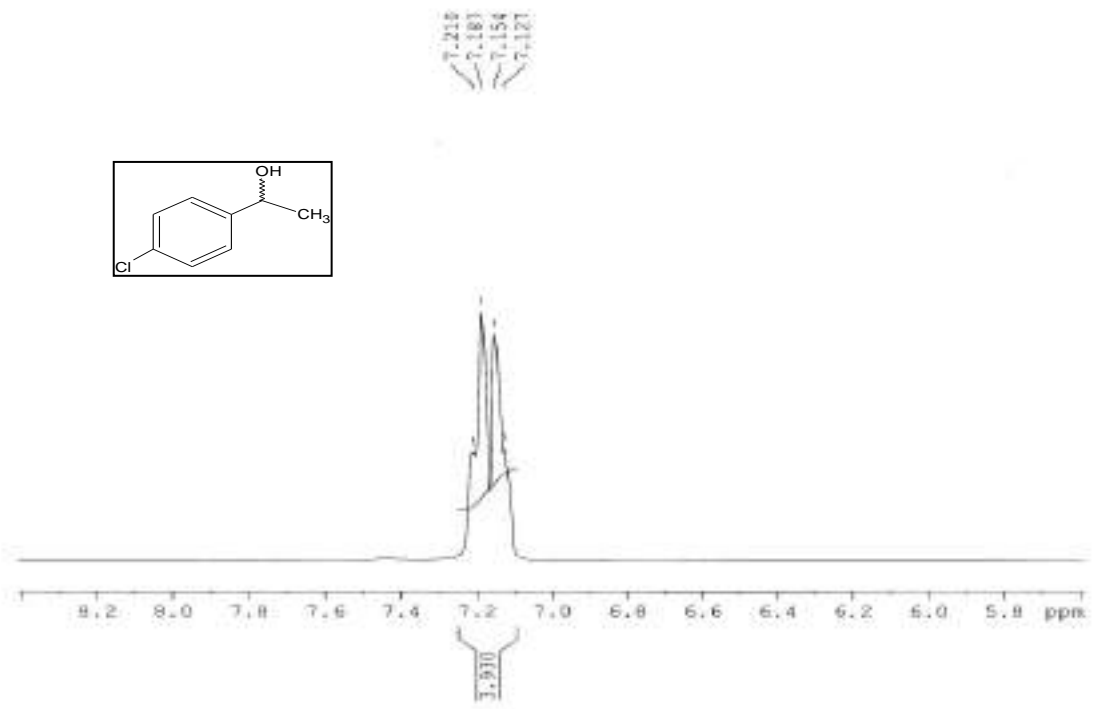
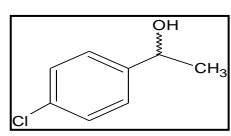


الشكل 11<sub>a</sub>: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)

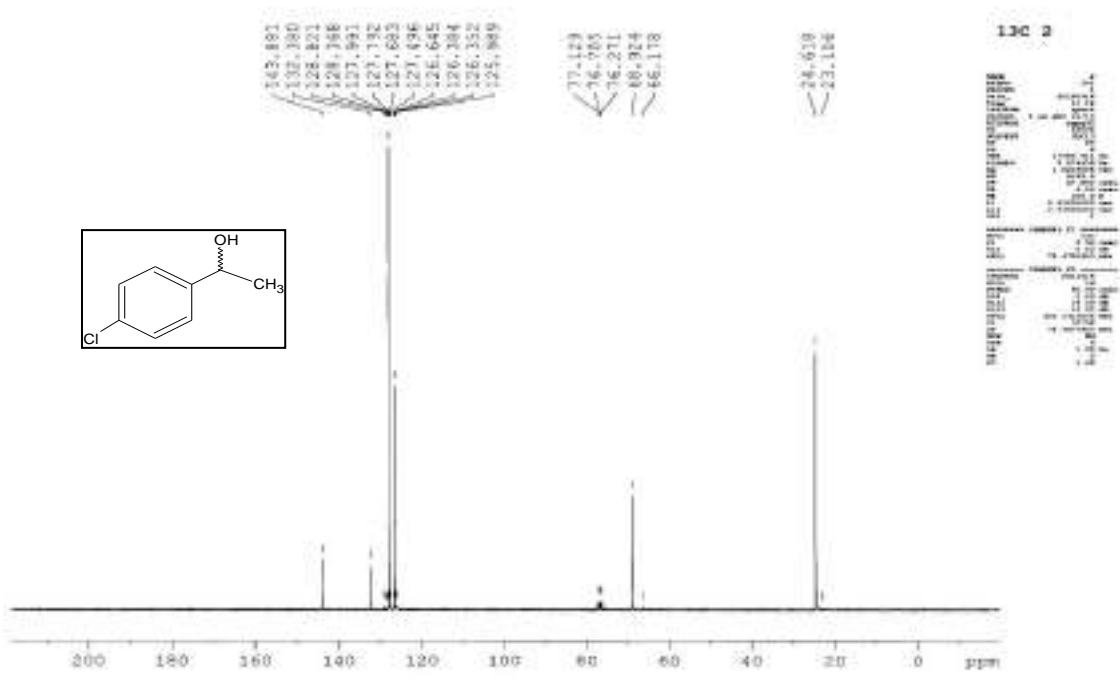


الشكل 11<sub>b</sub>: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)

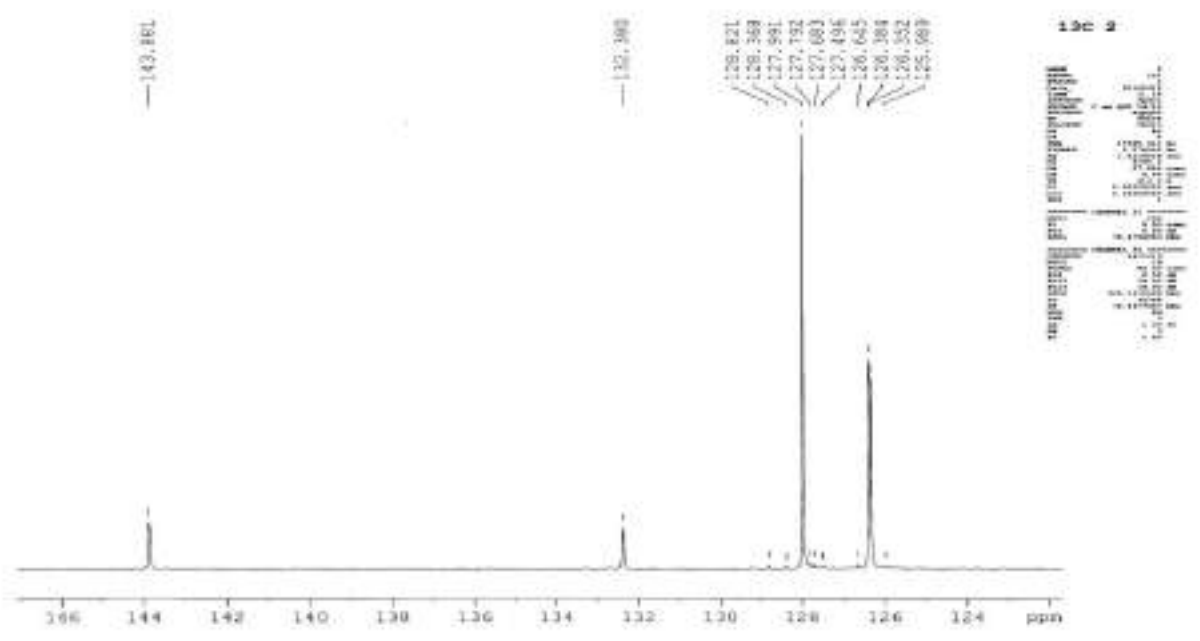
Chemical Shift (ppm)	Integration
7.210	1.0000
7.181	1.0000
7.154	1.0000
7.127	1.0000



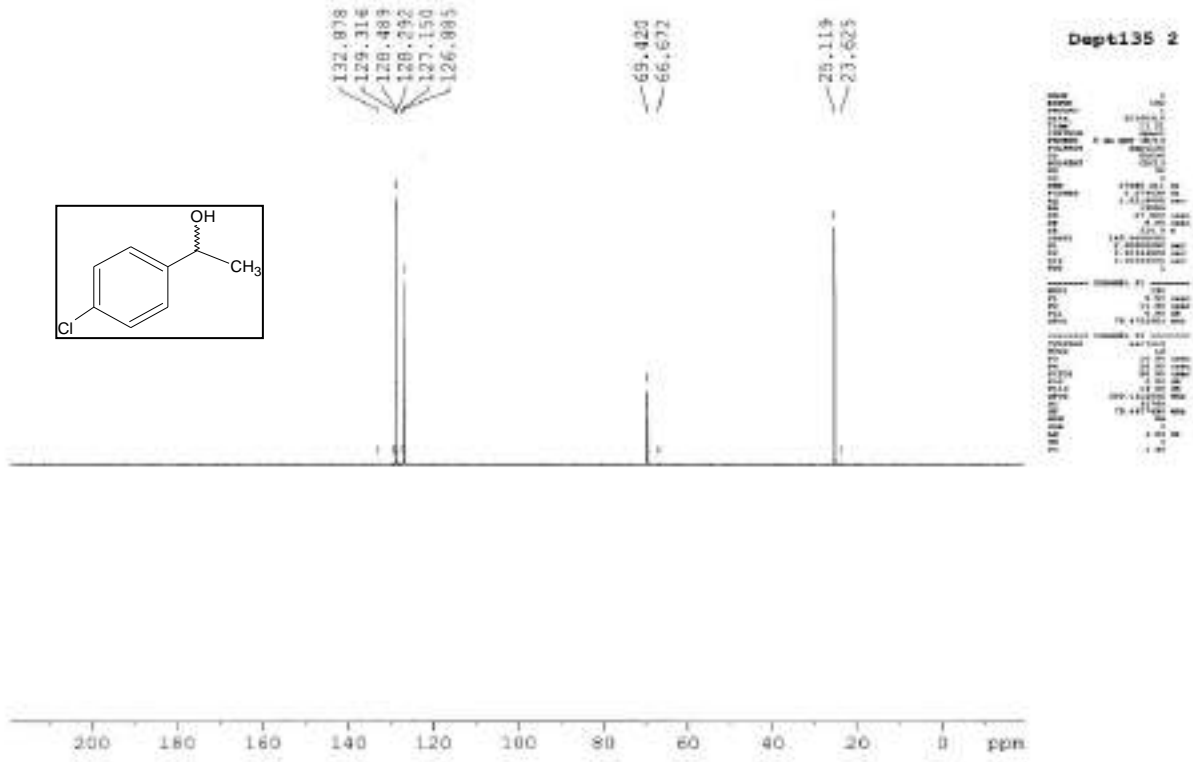
الشكل 11<sub>c</sub>: طيف (<sup>1</sup>H- NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)



الشكل 12<sub>a</sub>: طيف (<sup>13</sup>C NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)



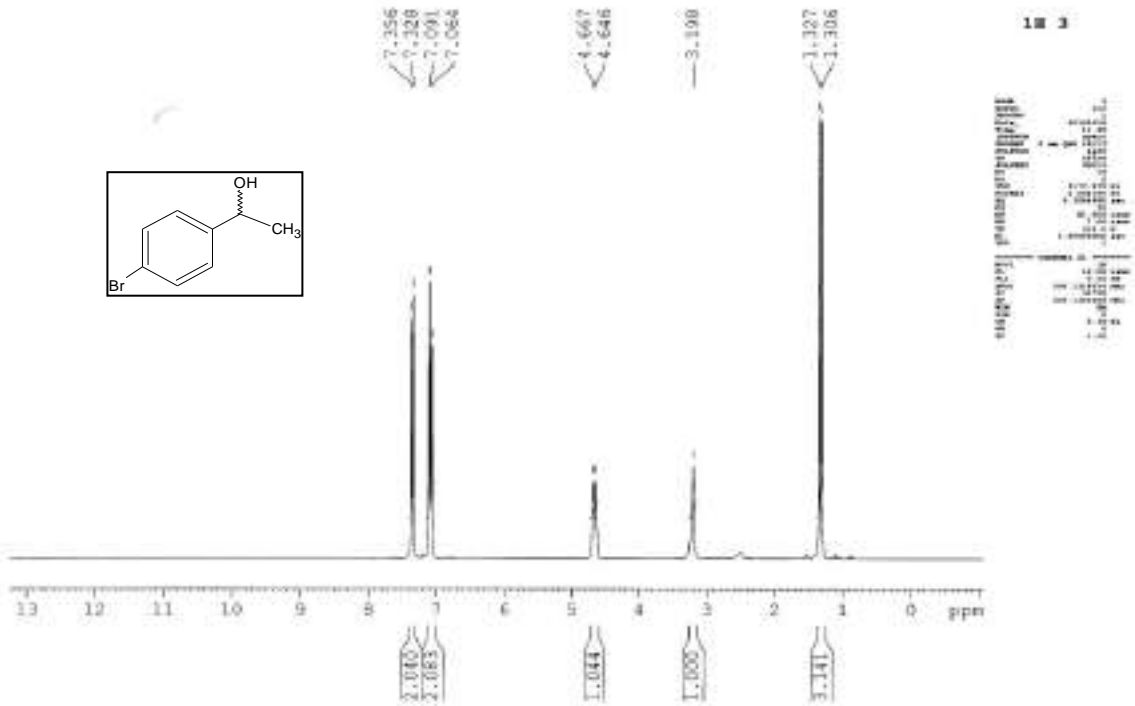
الشكل 12<sub>b</sub>: طيف (<sup>13</sup>C NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)



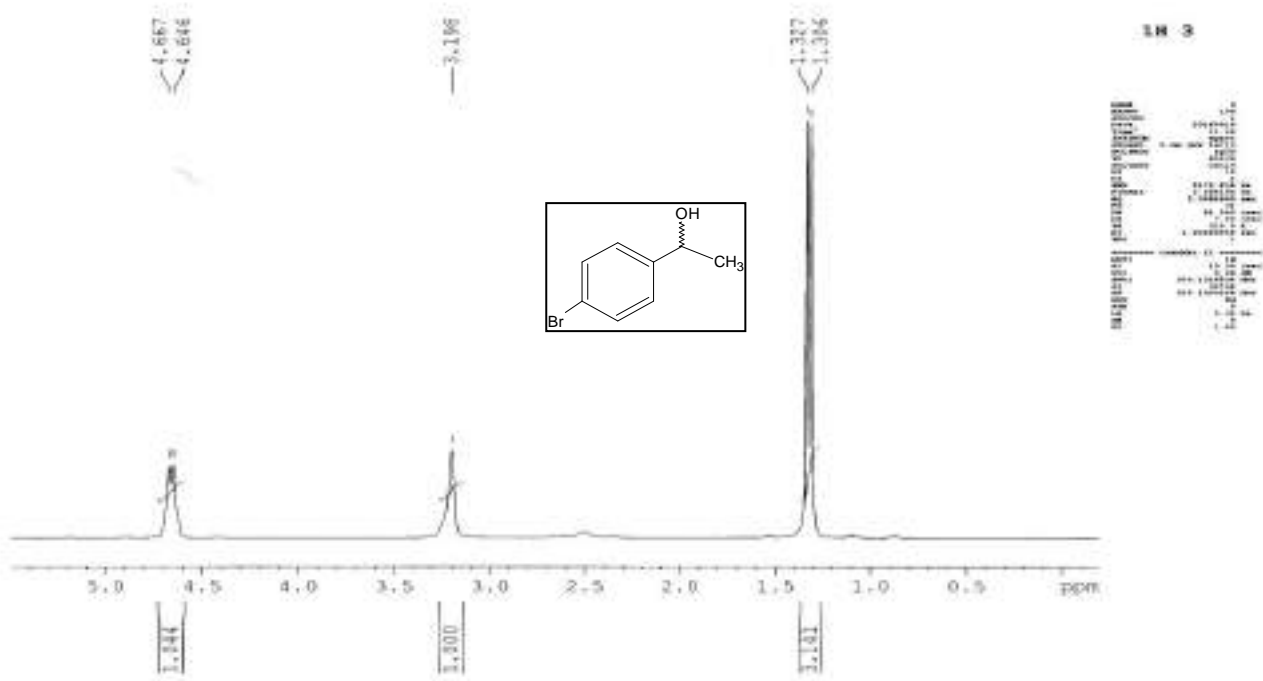
الشكل 13: طيف (DEPT-135) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2b)



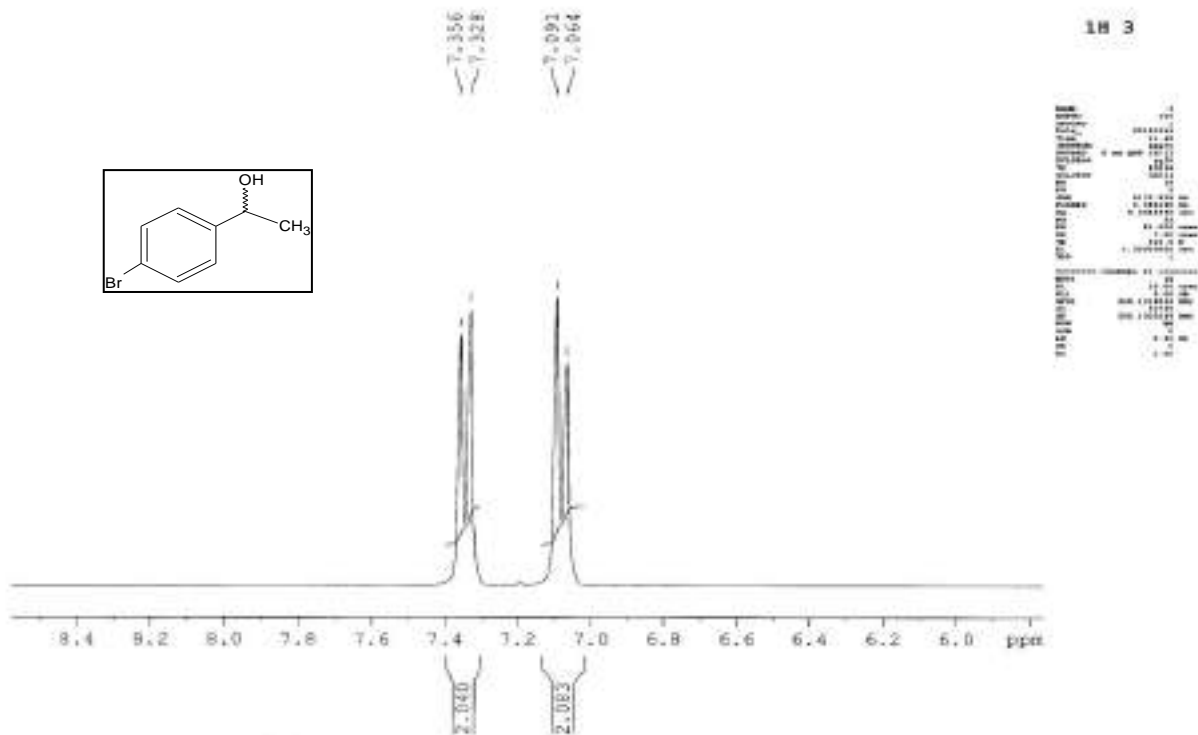




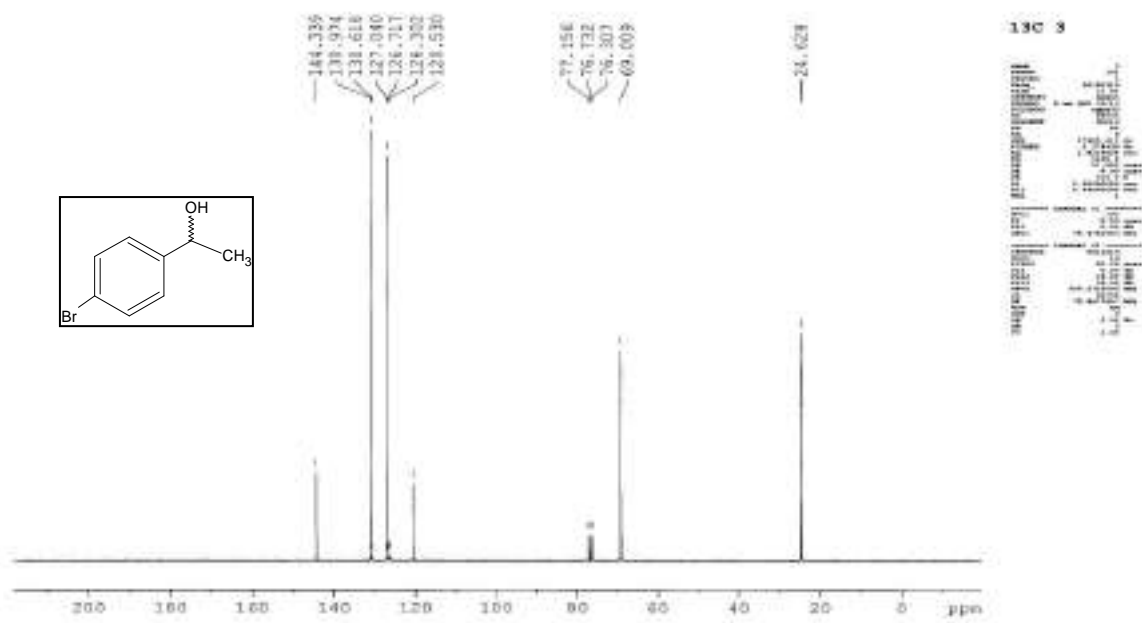
الشكل 16<sub>a</sub>: طيف (<sup>1</sup>H- NMR) للمركب 4'-Bromophenylethanol (3b)



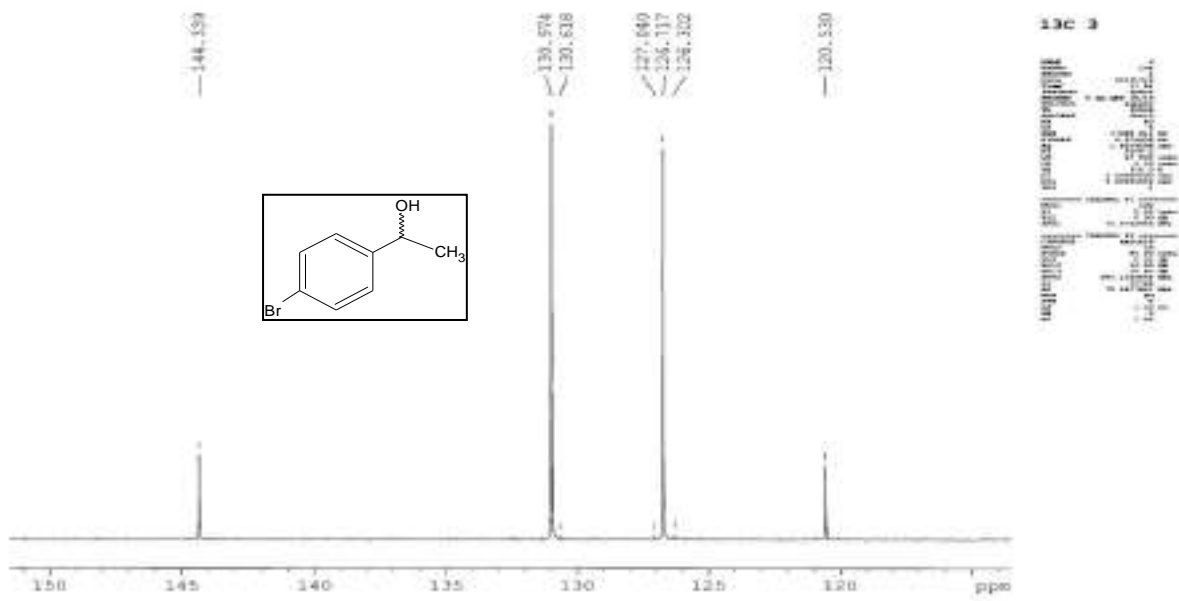
الشكل 16<sub>b</sub>: طيف (<sup>1</sup>H- NMR) للمركب 4'-Bromophenylethanol (3b)



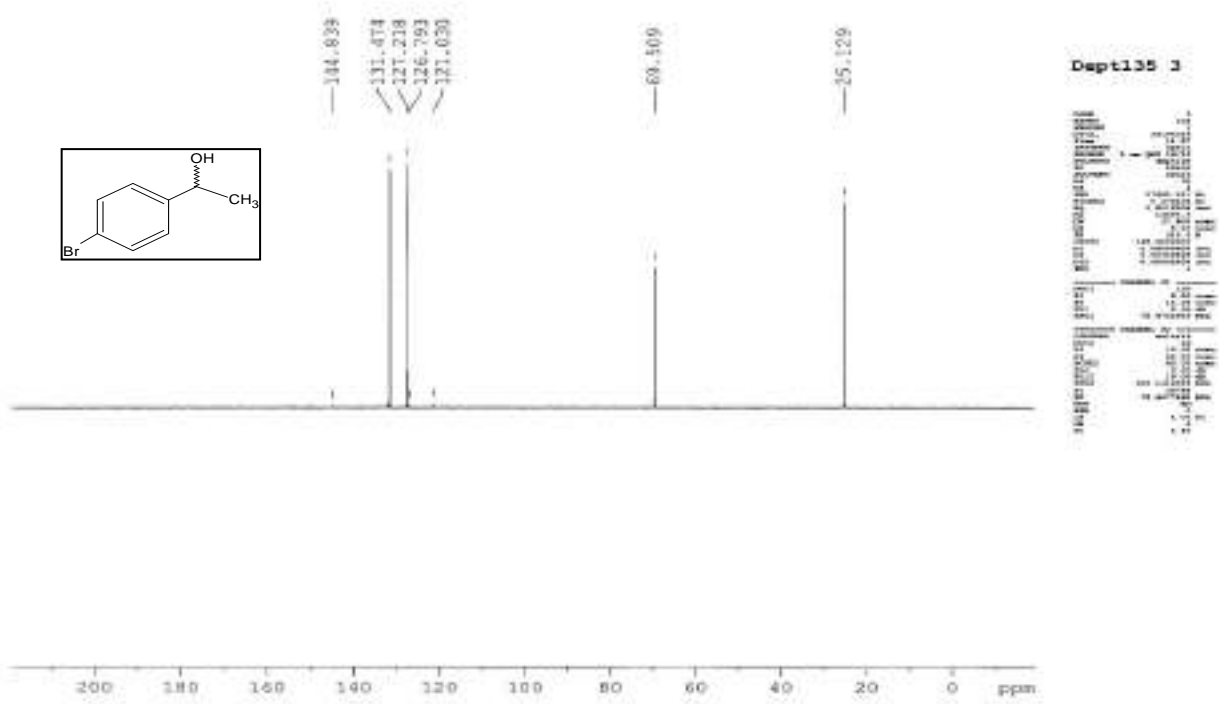
الشكل 16<sub>c</sub>: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب (3b) 4'-Bromophenylethanol



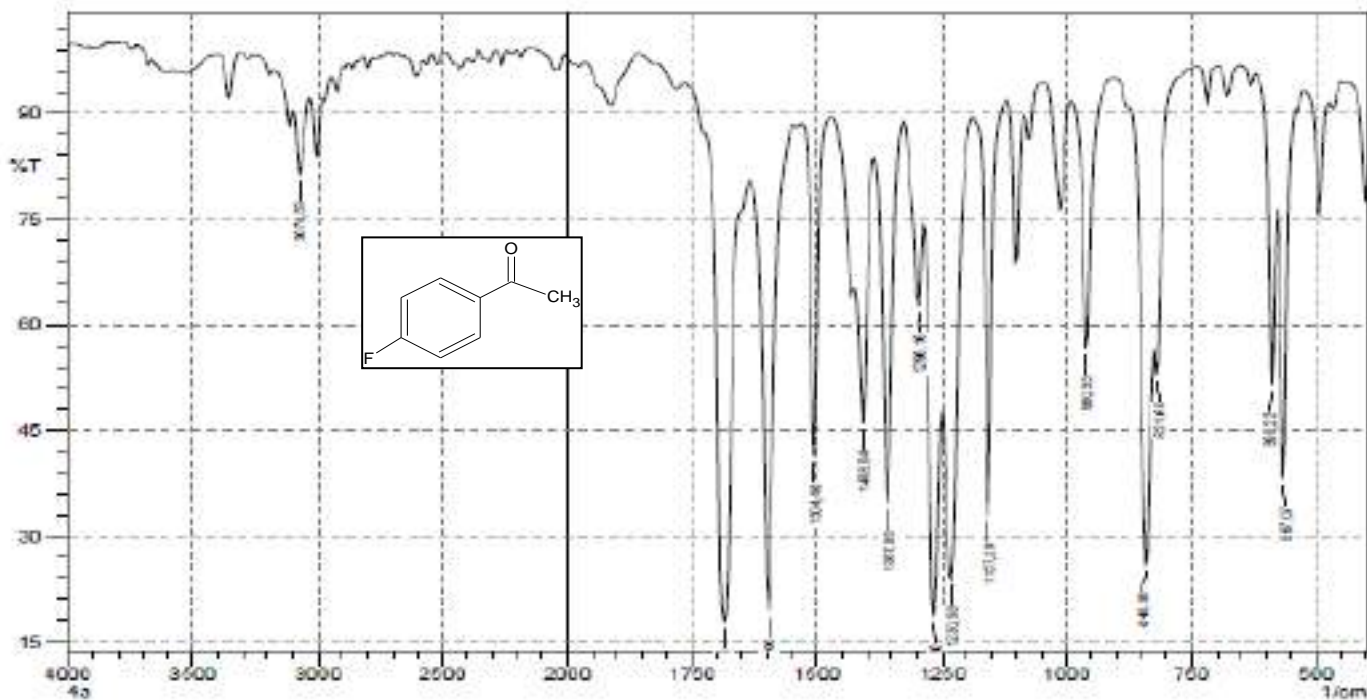
الشكل 17<sub>a</sub>: طيف (<sup>13</sup>C-NMR) للمركب (3b) 4'-Bromophenylethanol



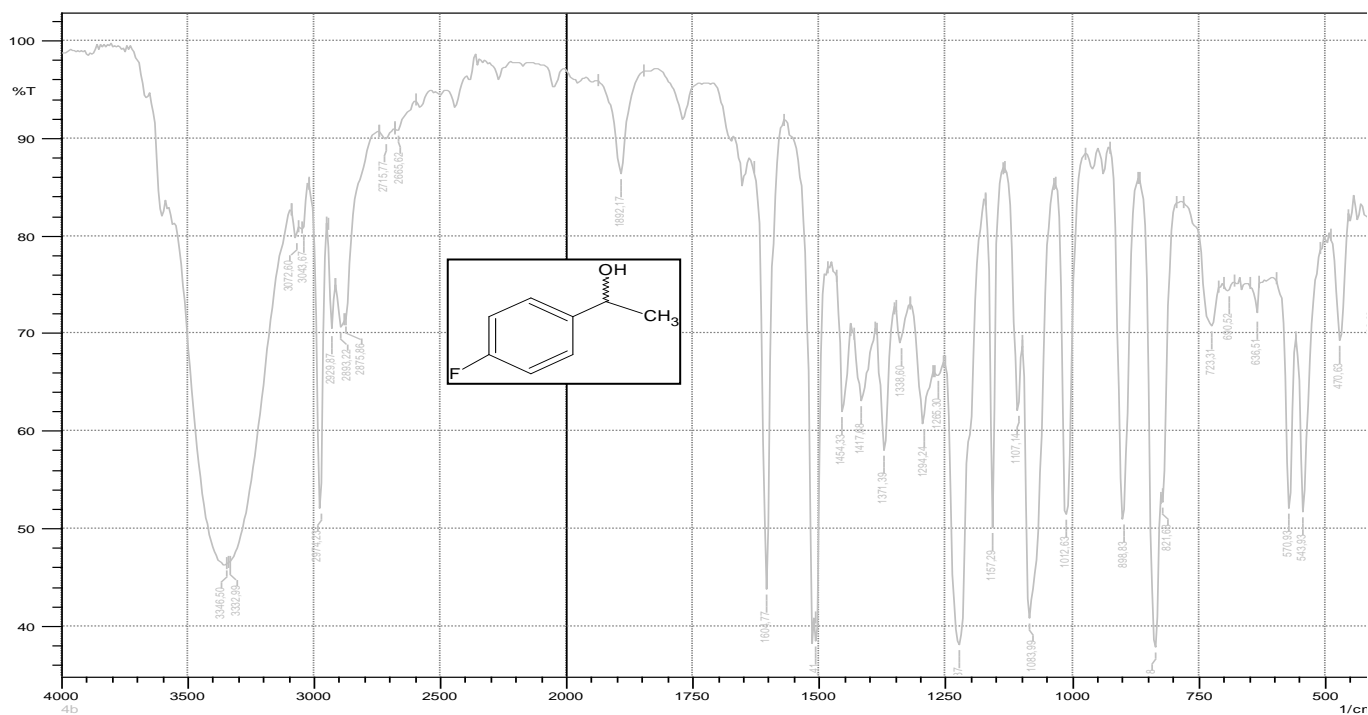
الشكل 17<sub>b</sub>: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب 4'-Bromophenylethanol (3b)



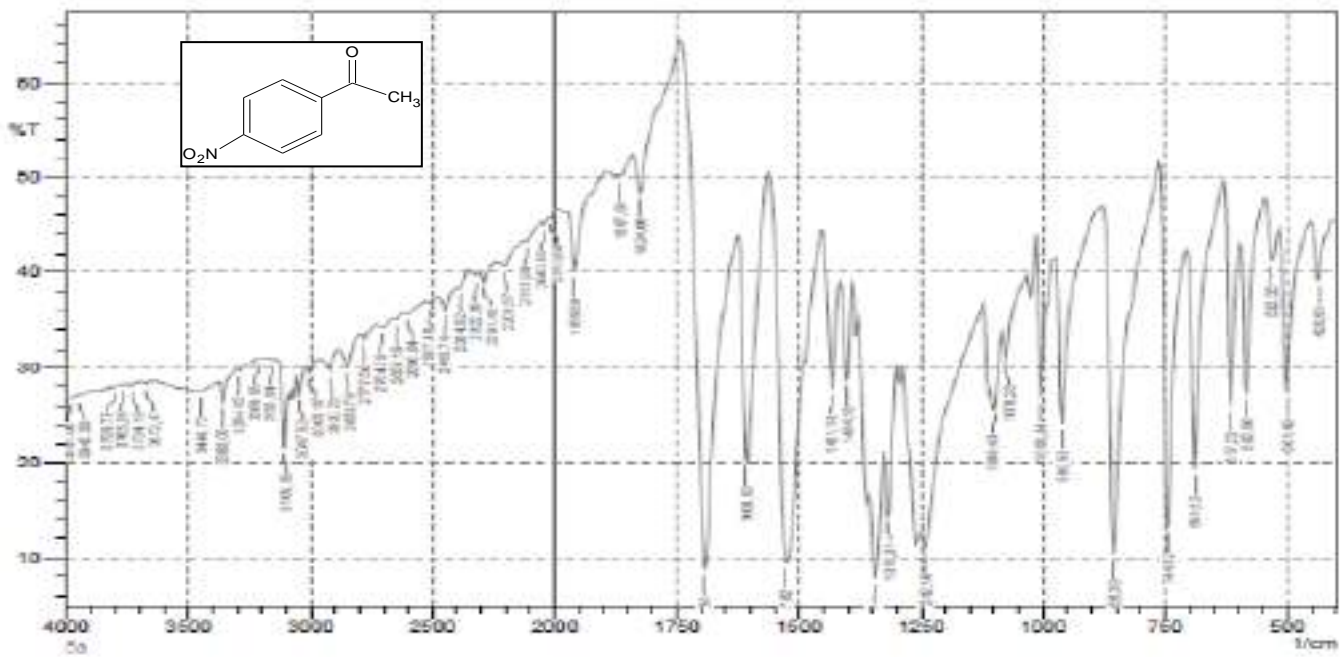
الشكل 18: طيف (DEPT-135) للمركب 4'-Bromophenylethanol (3b)



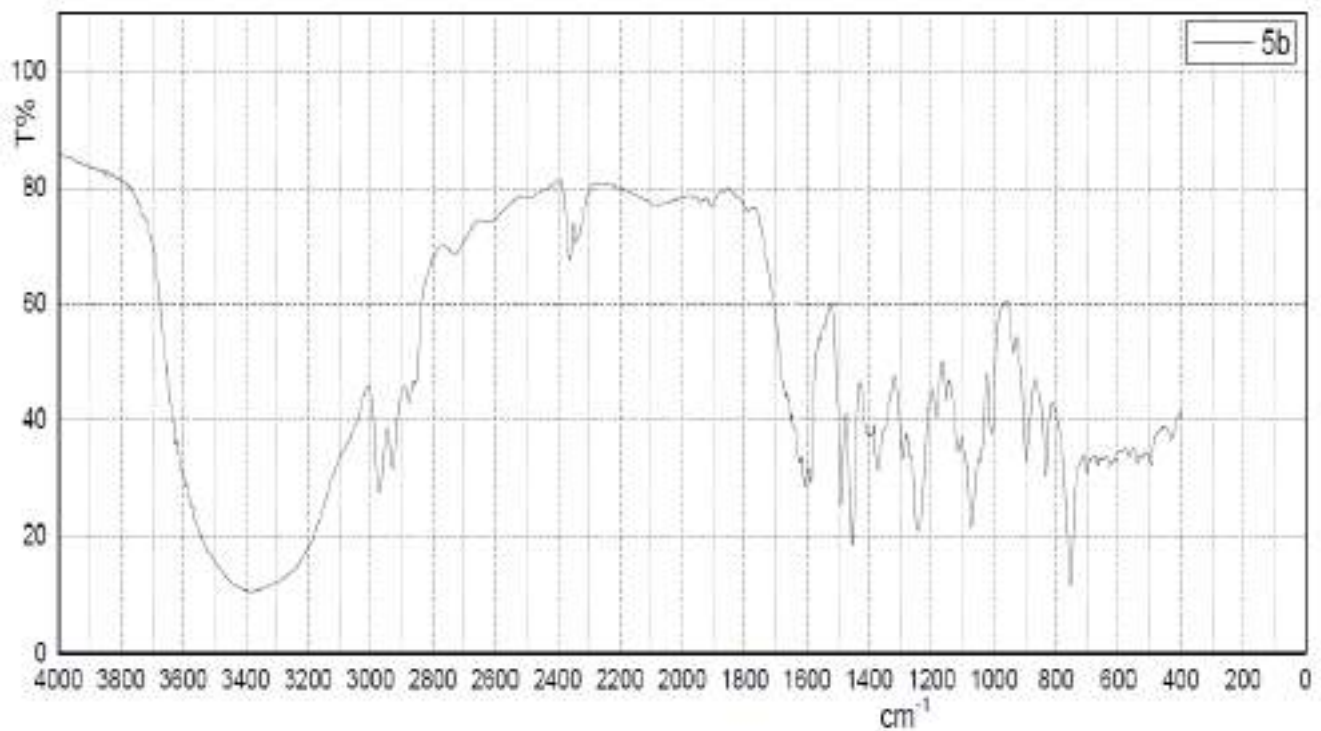
الشكل 19 : طيف (IR) للمركب (4a) 4'-fluoroacetophenone



الشكل 20 : طيف (IR) للمركب (4b) 4'-Fluorophenylethanol



الشكل 21 : طيف (IR) للمركب 4'-nitroacetophenone (5a)

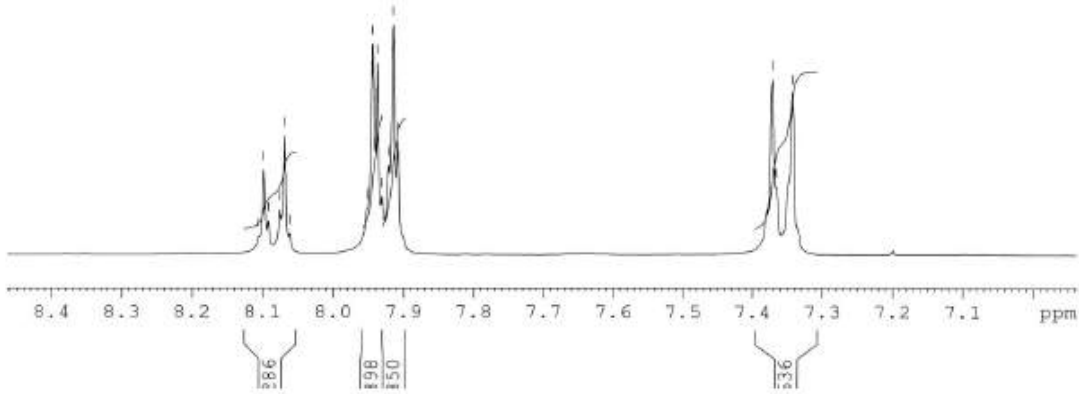
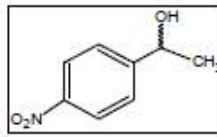


الشكل 22 : طيف (IR) للمركب 4'-Nitrophenylethanol (5b)



8.106  
8.099  
8.092  
8.076  
8.069  
8.062  
7.952  
7.945  
7.938  
7.931  
7.922  
7.915  
7.908

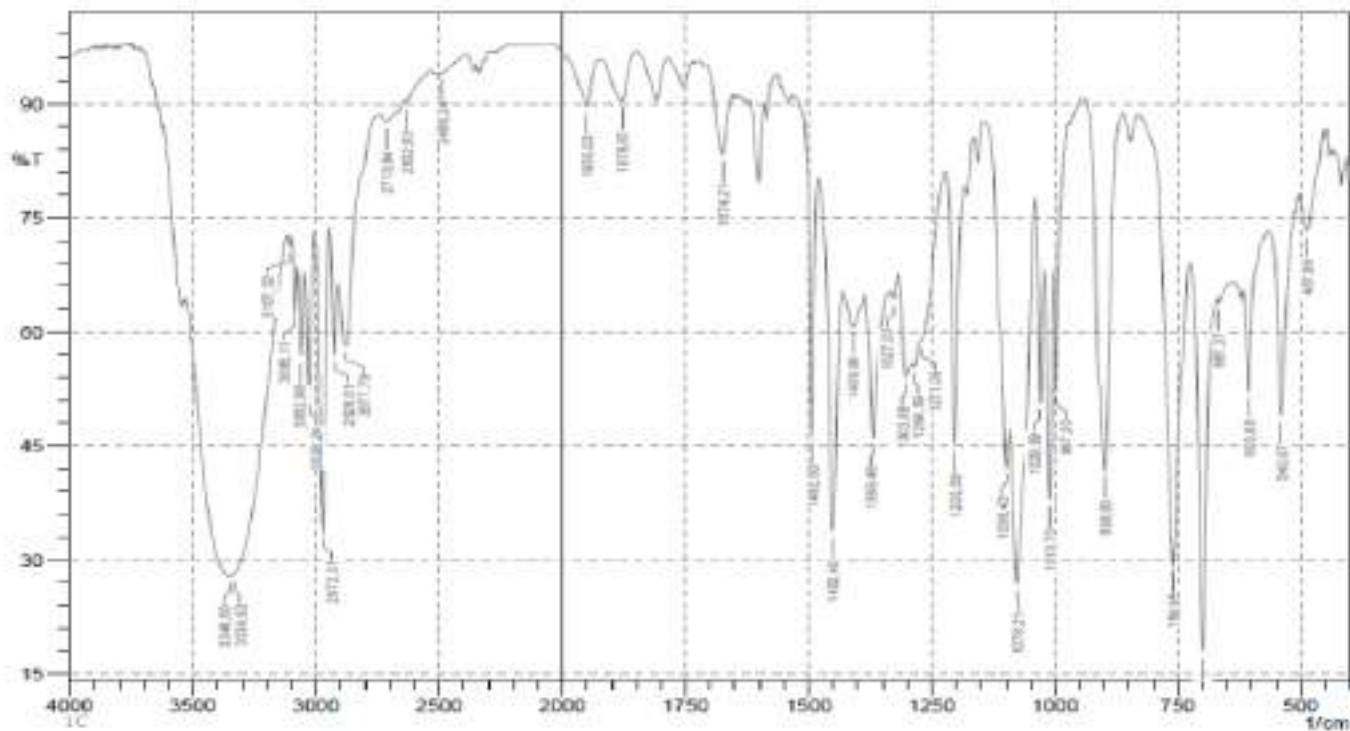
7.372  
7.367  
7.343



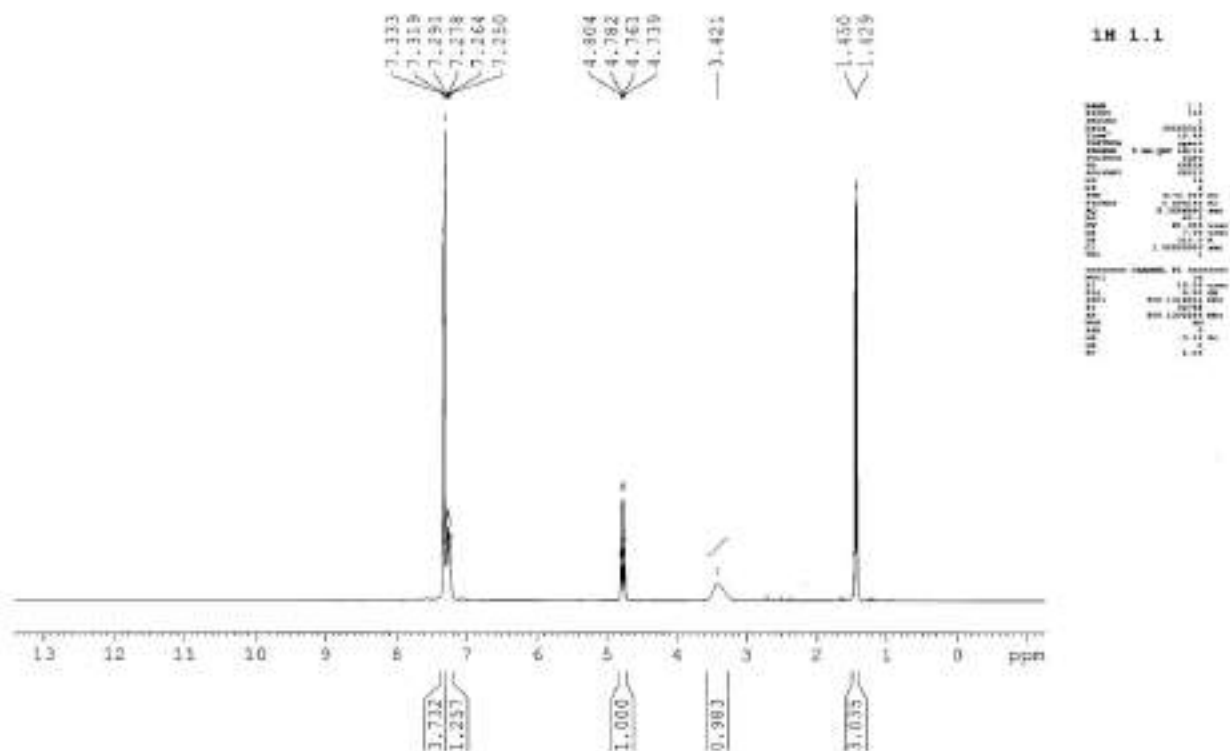
```

NAME          5b
EXPNO         17
PROCNO        1
Date_         00100417
Time          10.56
INSTRUM       spect
PROBHD1       5 mm QNP 1H/1
PULPROG       zgpg30
SU            32000
AQ            0.0510
RG            655
SI            1024
SF            300.136
WDW            EM
SSB            0
LB            3.00
GB            0
PC            1.00000000
=====
NAME          5b
PROCNO        17
EXPNO         1
Date_         00100417
Time          10.56
INSTRUM       spect
PROBHD1       5 mm QNP 1H/1
PULPROG       zgpg30
SU            32000
AQ            0.0510
RG            655
SI            1024
SF            300.136
WDW            EM
SSB            0
LB            3.00
GB            0
PC            1.00
    
```

الشكل 23: طيف  $^1\text{H-NMR}$  للمركب 4'-Nitrophenylethanol (5b)

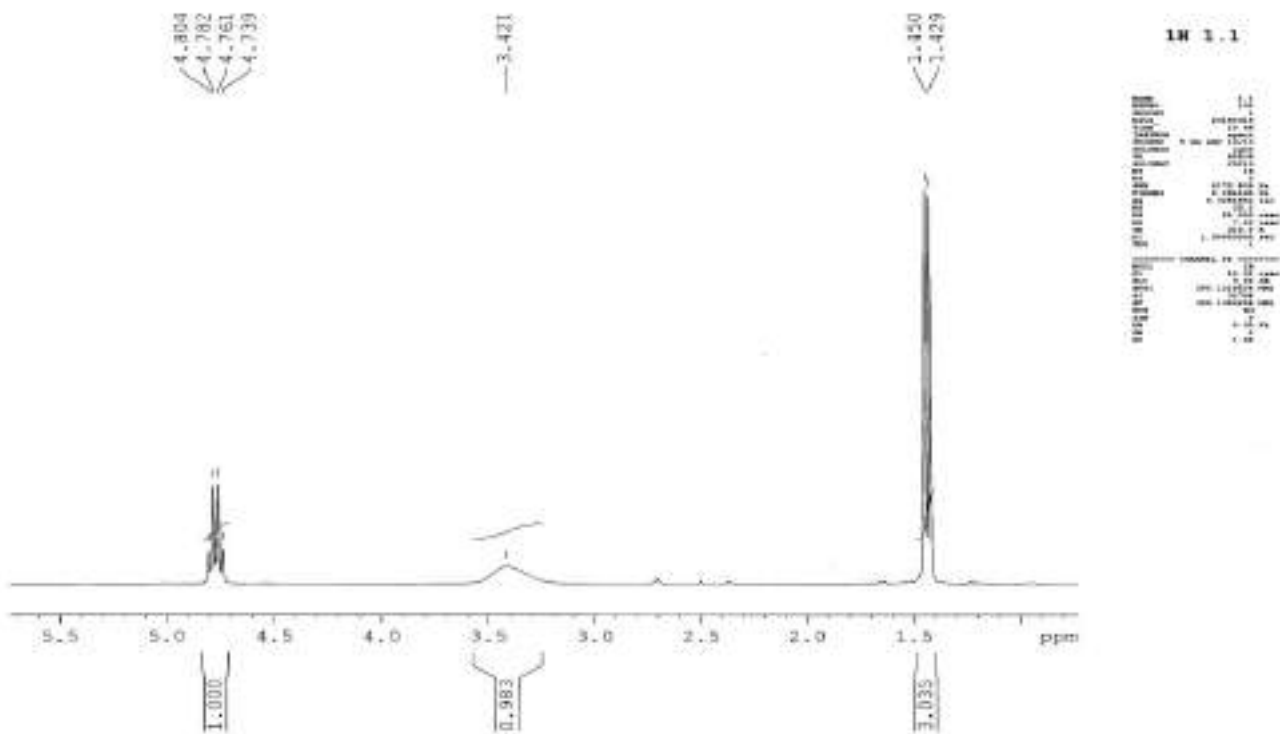


الشكل 24: طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول (1c)

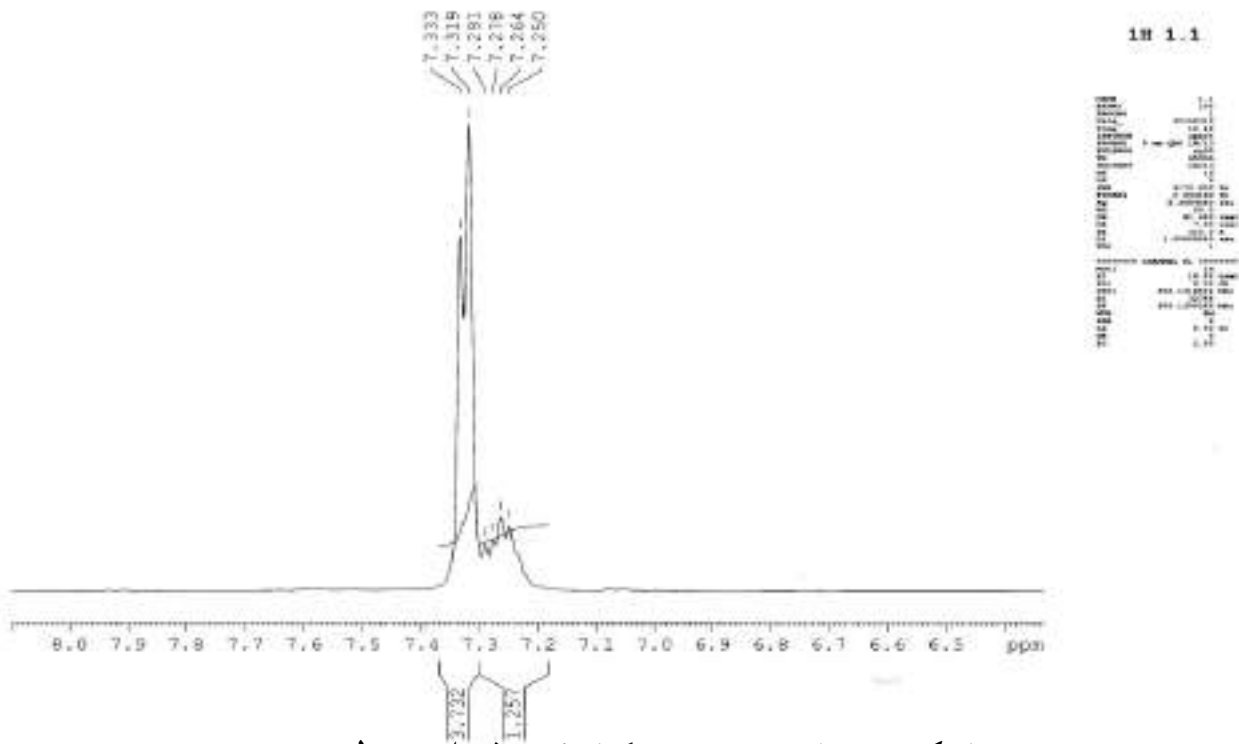


الشكل 25: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب فينيل إيثانول (1c)

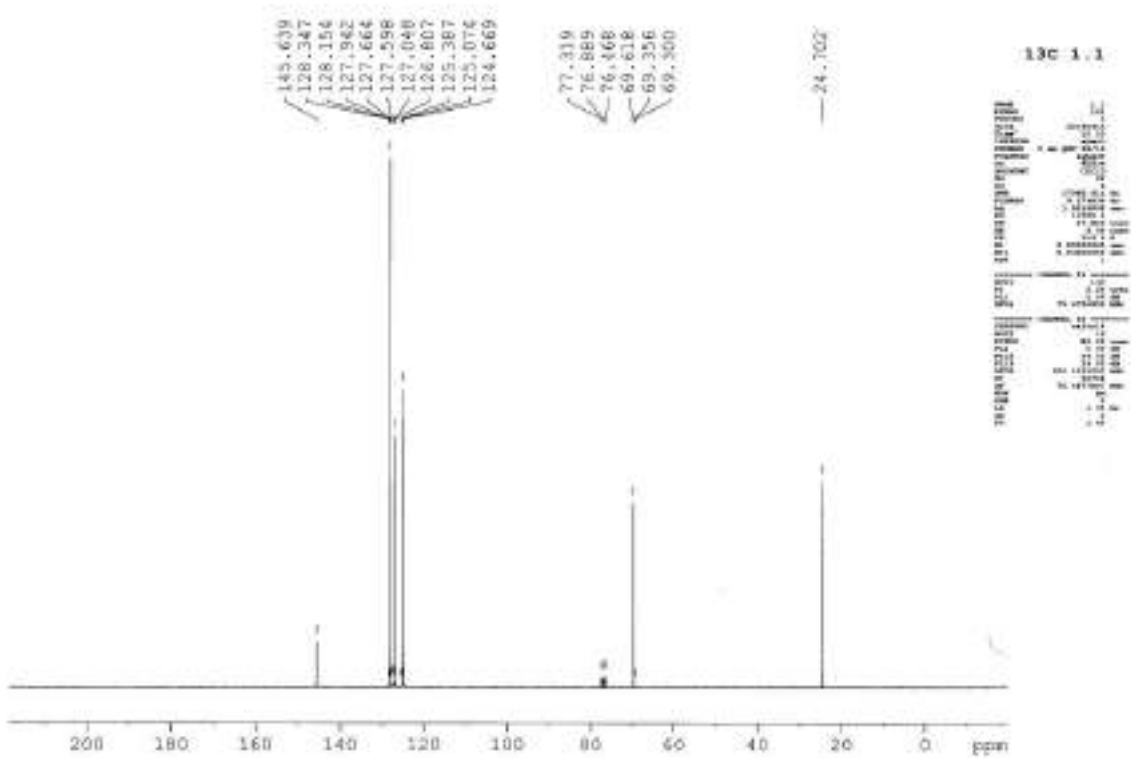




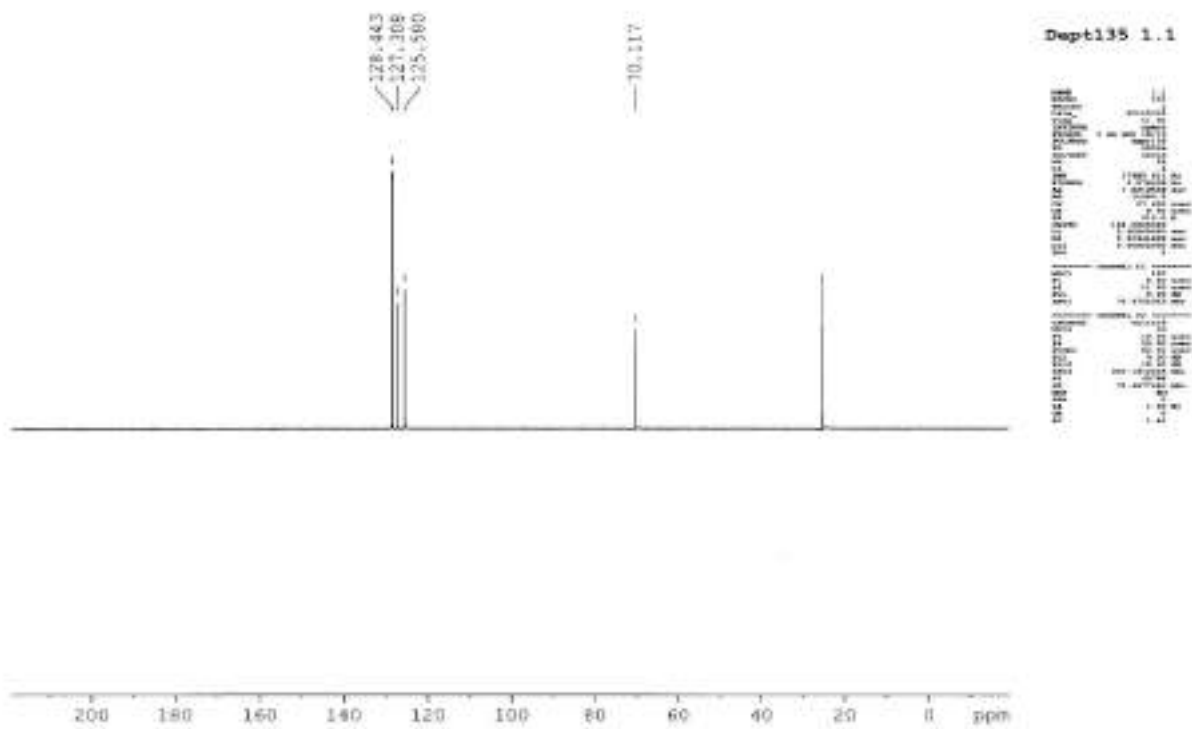
الشكل 25<sub>b</sub>: طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1c)



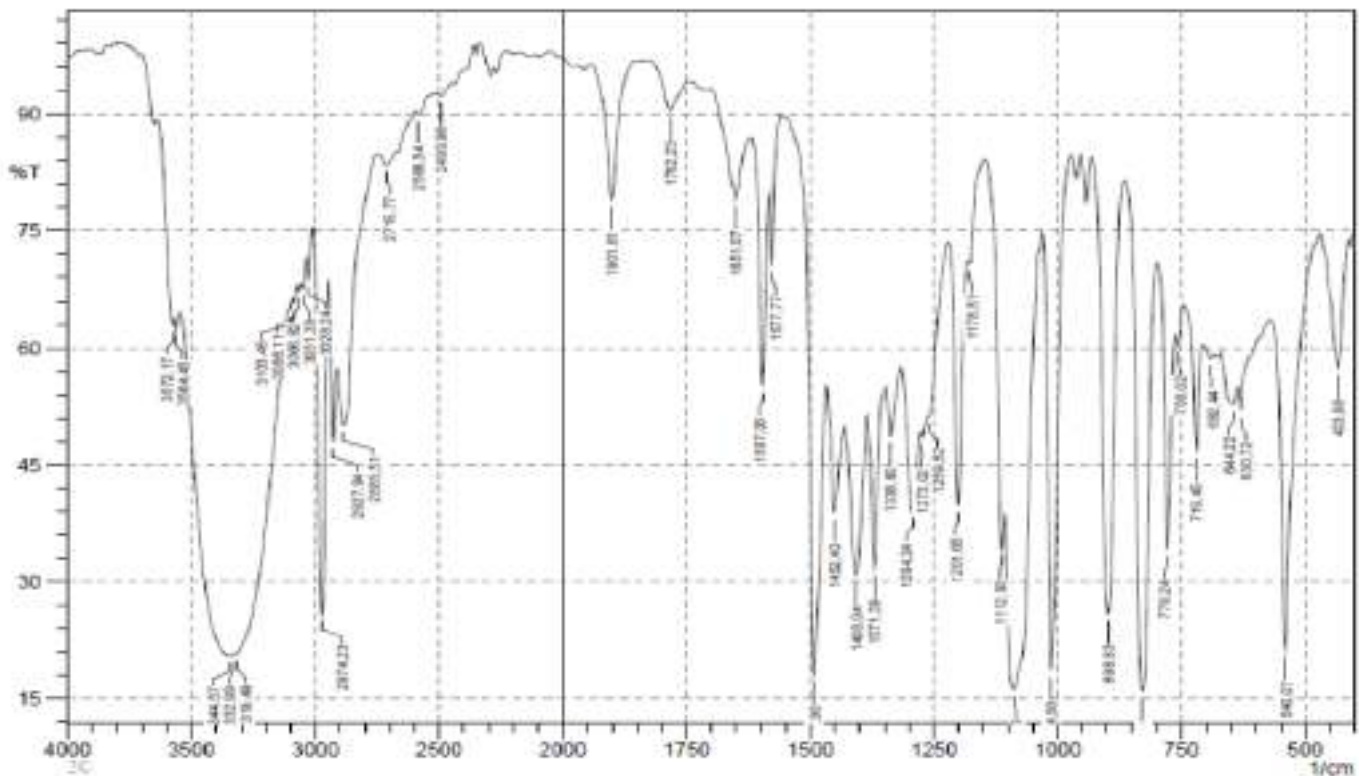
الشكل 25<sub>c</sub>: طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1c)



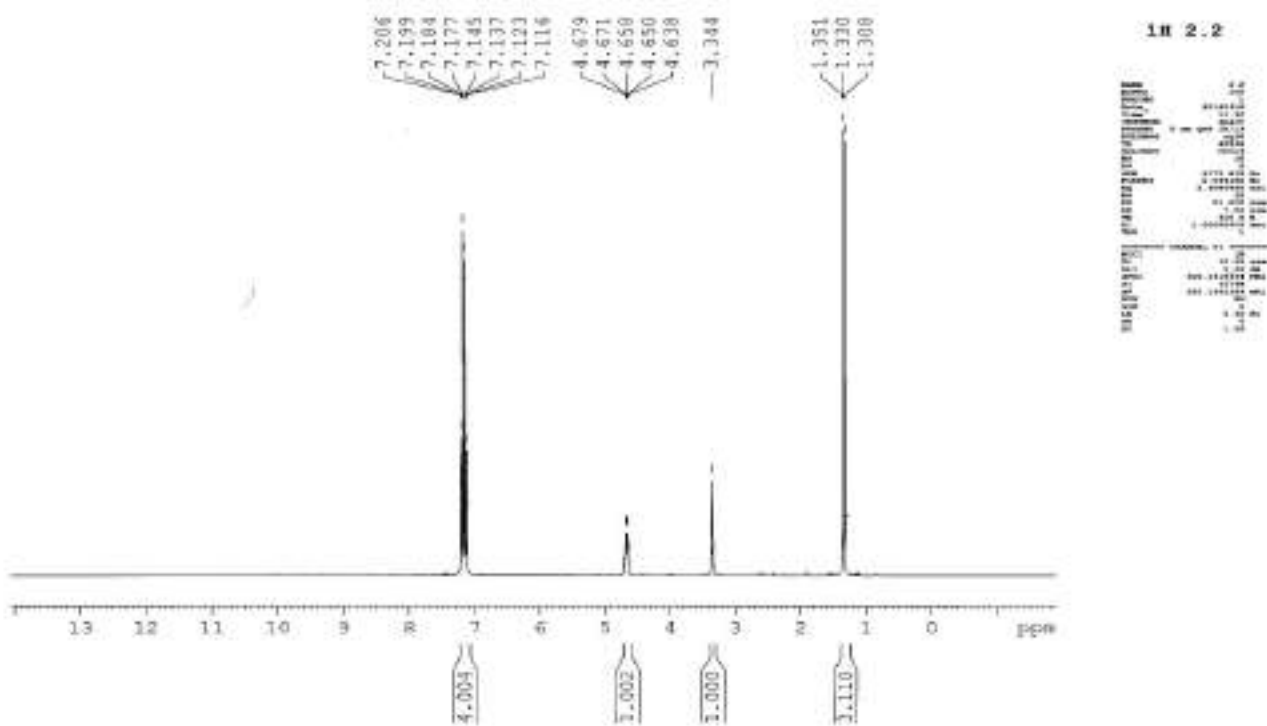
الشكل 26: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب فينيل إيثانول (1c) phenylethanol



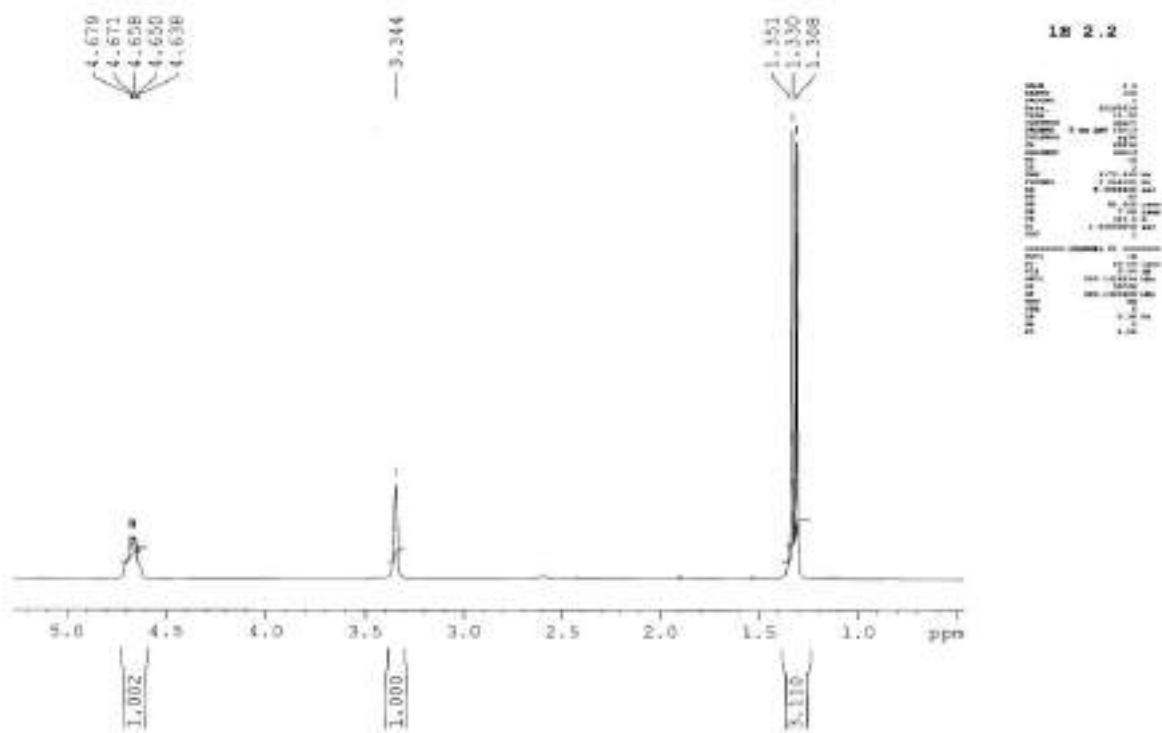
الشكل 27: طيف (DEPT-135) للمركب فينيل إيثانول (1c) phenylethanol



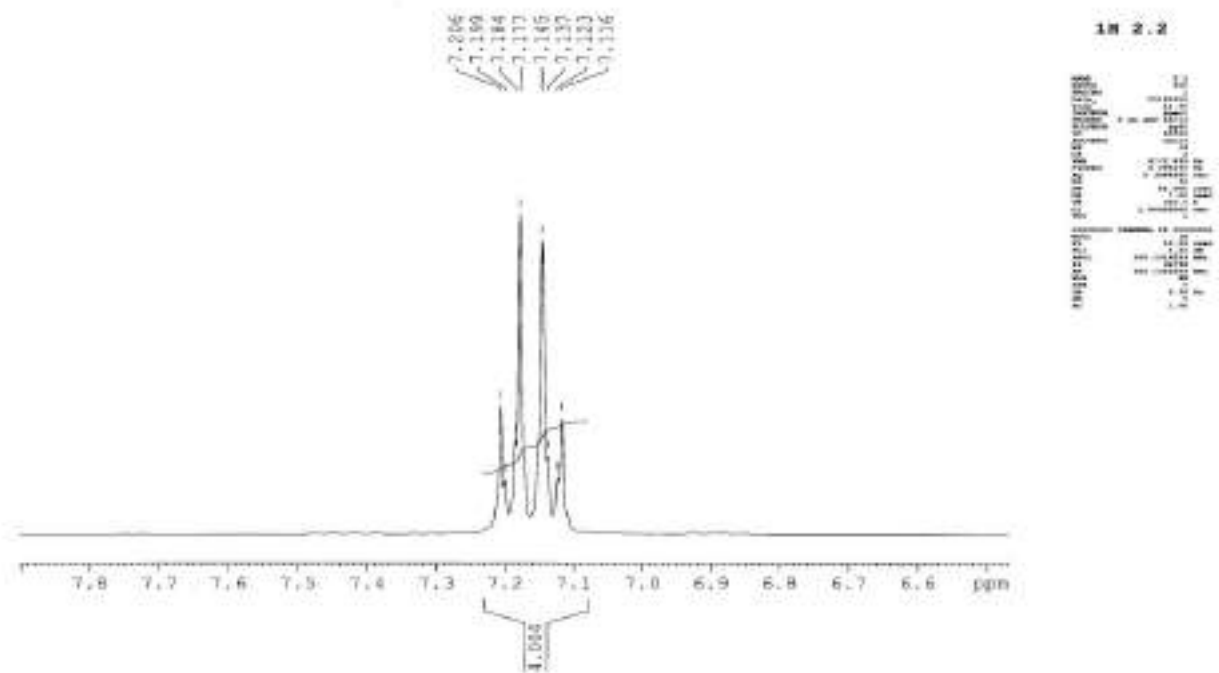
الشكل 28: طيف (IR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



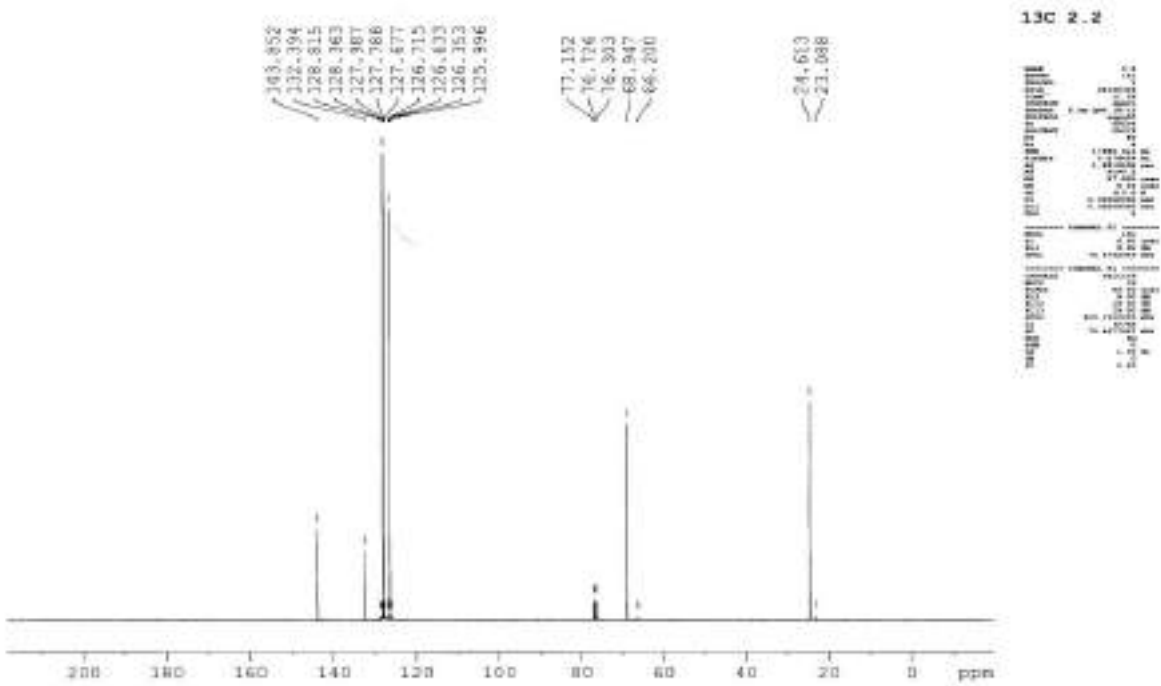
الشكل 29: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



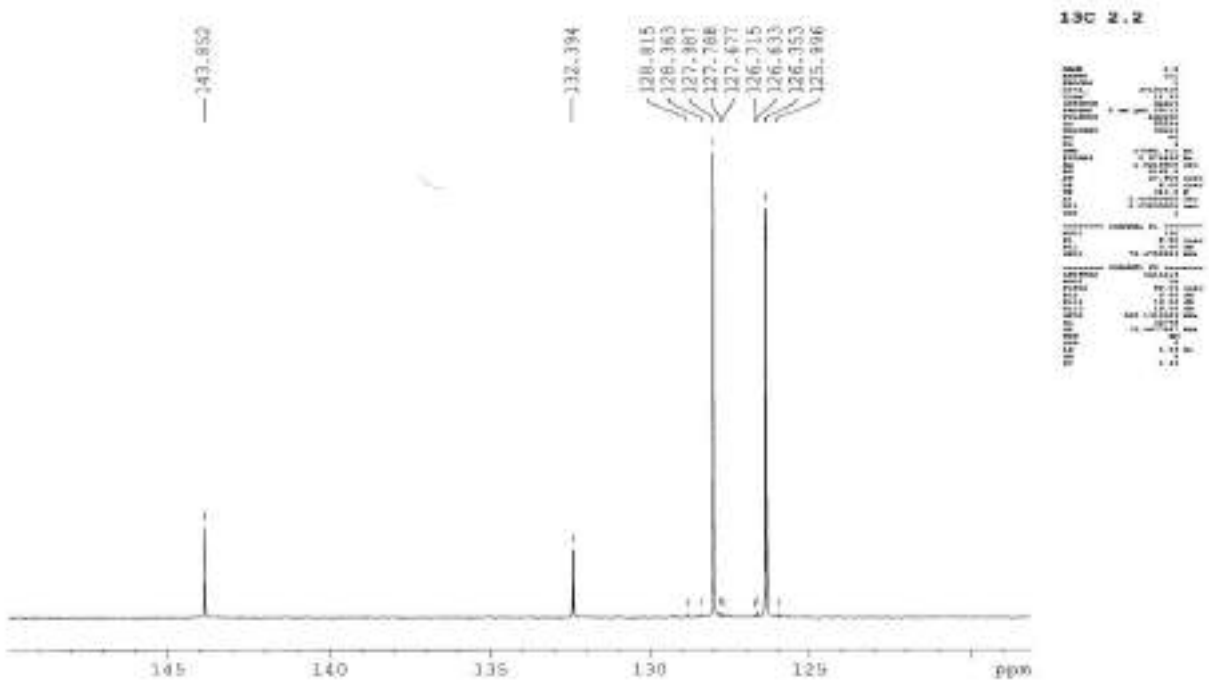
الشكل 29<sub>b</sub>: طيف (<sup>1</sup>H- NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



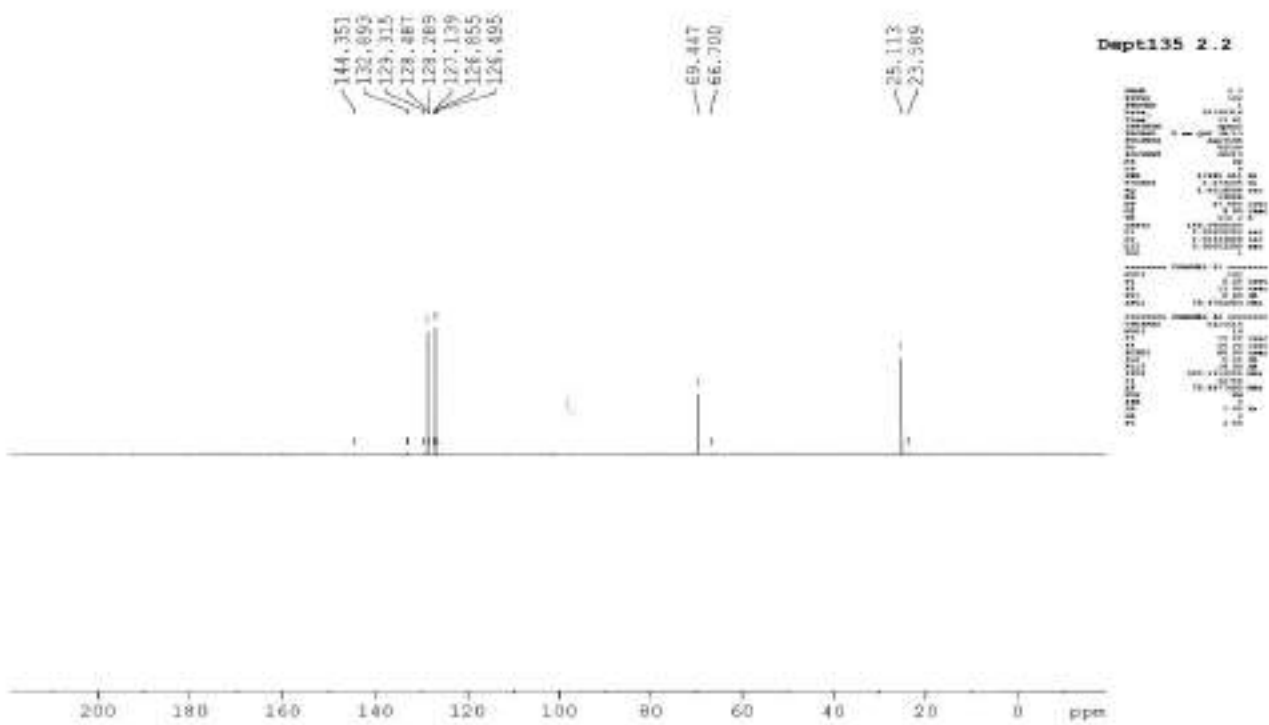
الشكل 29<sub>b</sub>: طيف (<sup>1</sup>H- NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



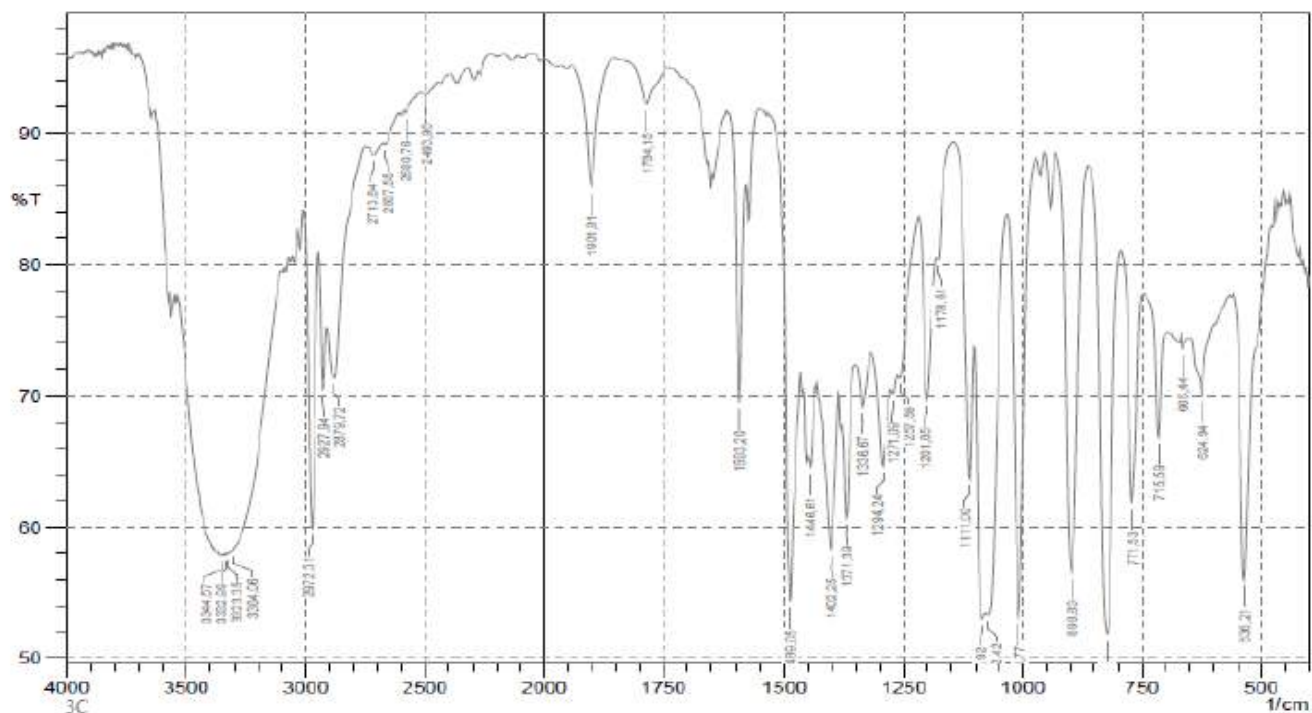
الشكل 30<sub>a</sub>: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



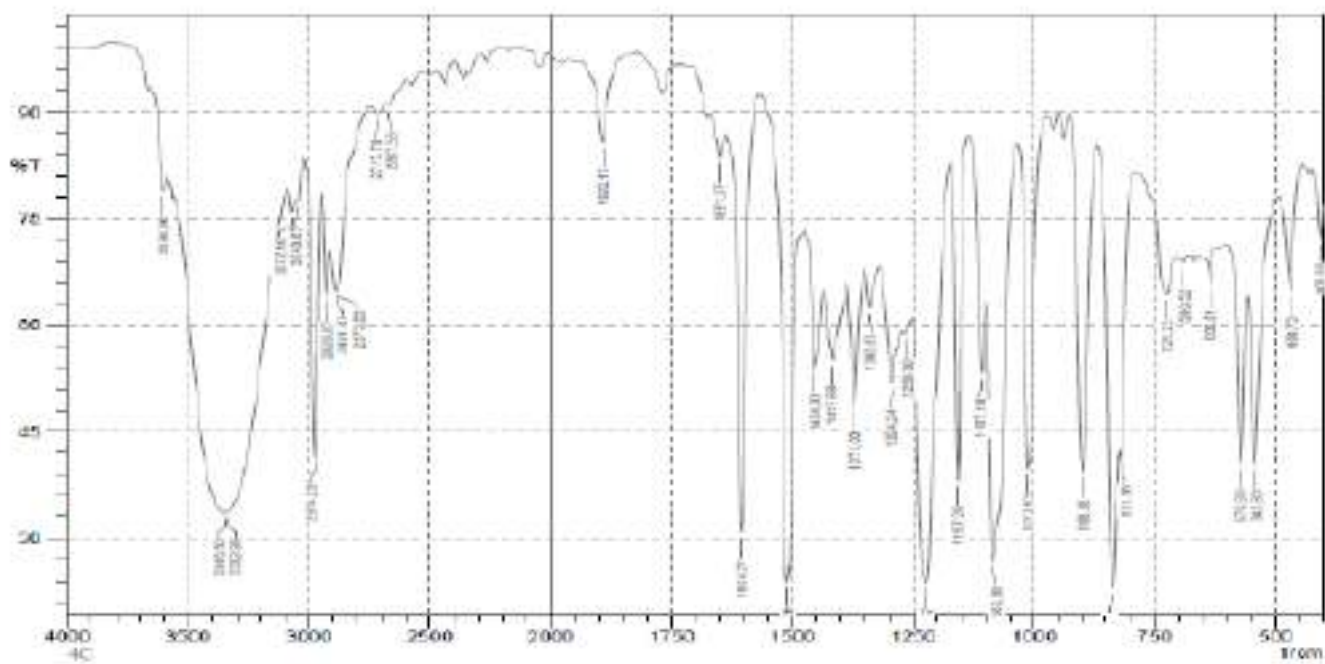
الشكل 30<sub>b</sub>: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



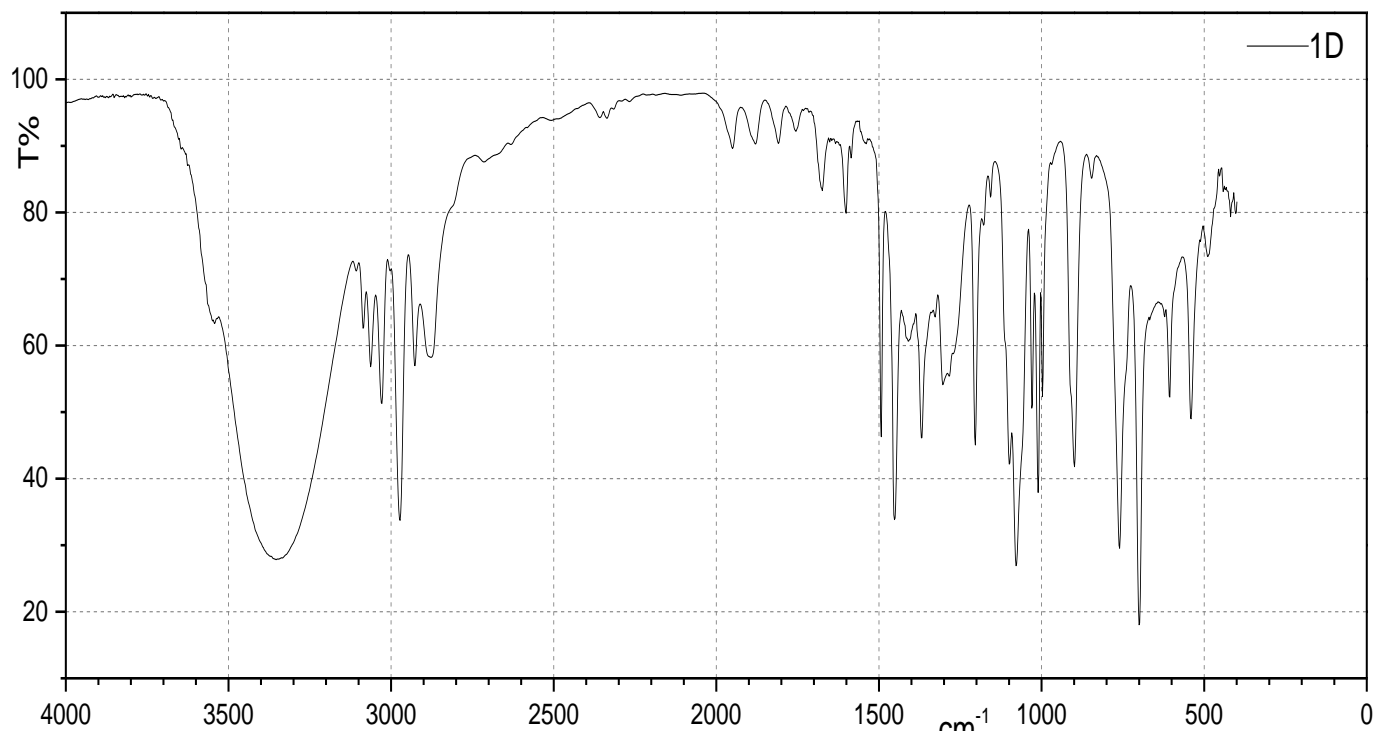
الشكل 31: طيف (DEPT-135) للمركب 4'-Chlorophenylethanol (2c)



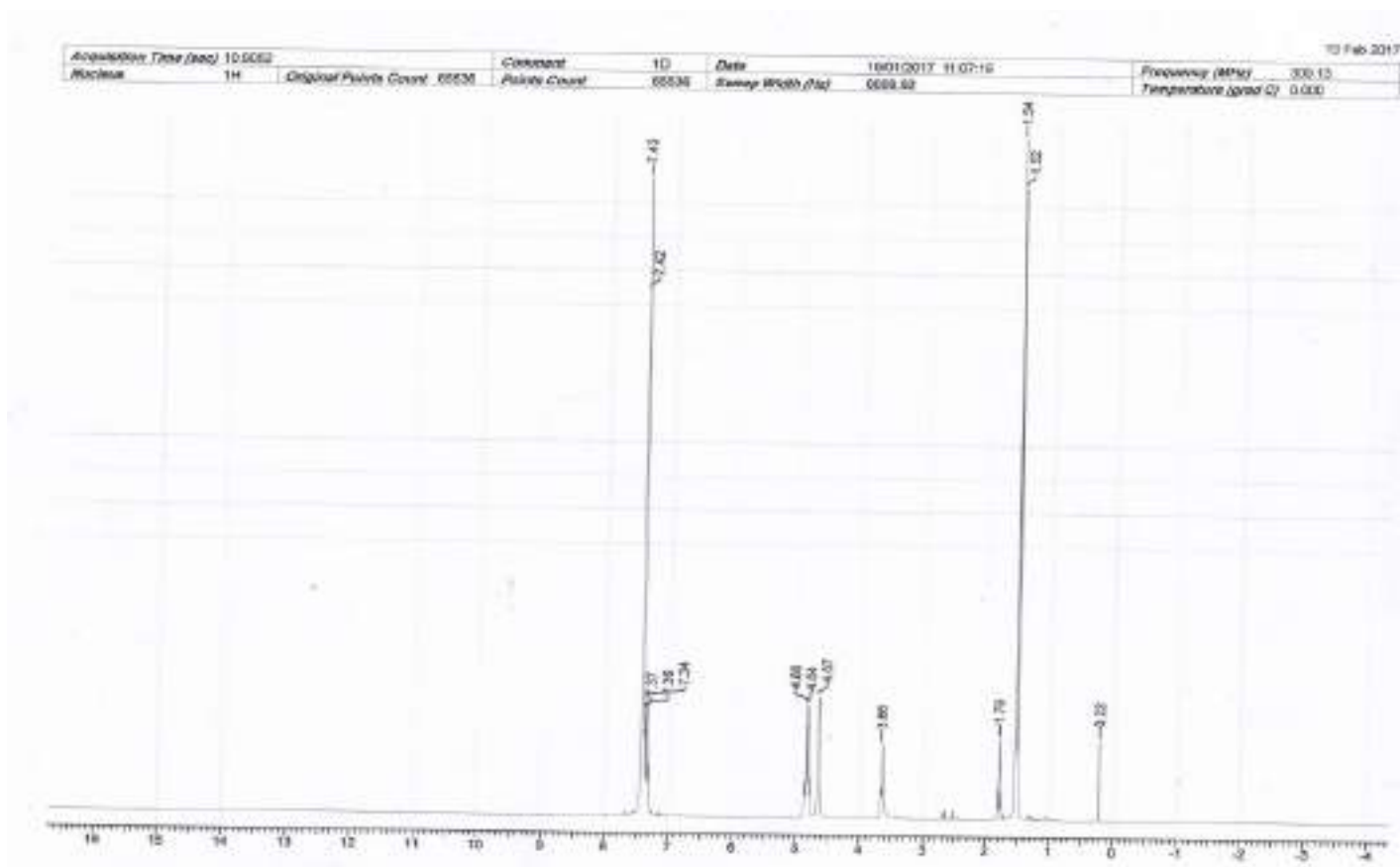
الشكل 32: طيف (IR) للمركب 4'-Bromophenylethanol (3c)



الشكل 33 : طيف (IR) للمركب 4'-Fluorophenylethanol (4c)



الشكل 34: طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول (1d)

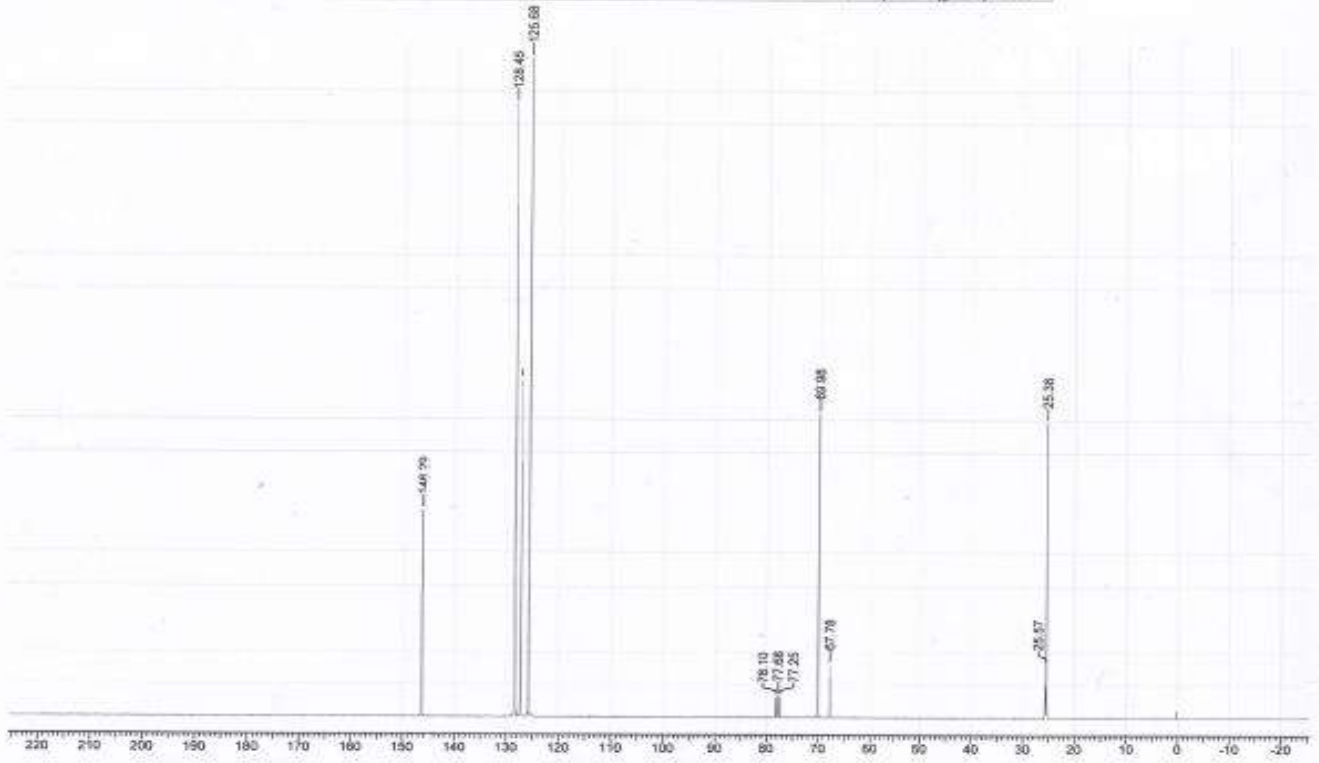


الشكل 35: طيف ( $^1\text{H-NMR}$ ) للمركب فينيل إيثانول (1d)

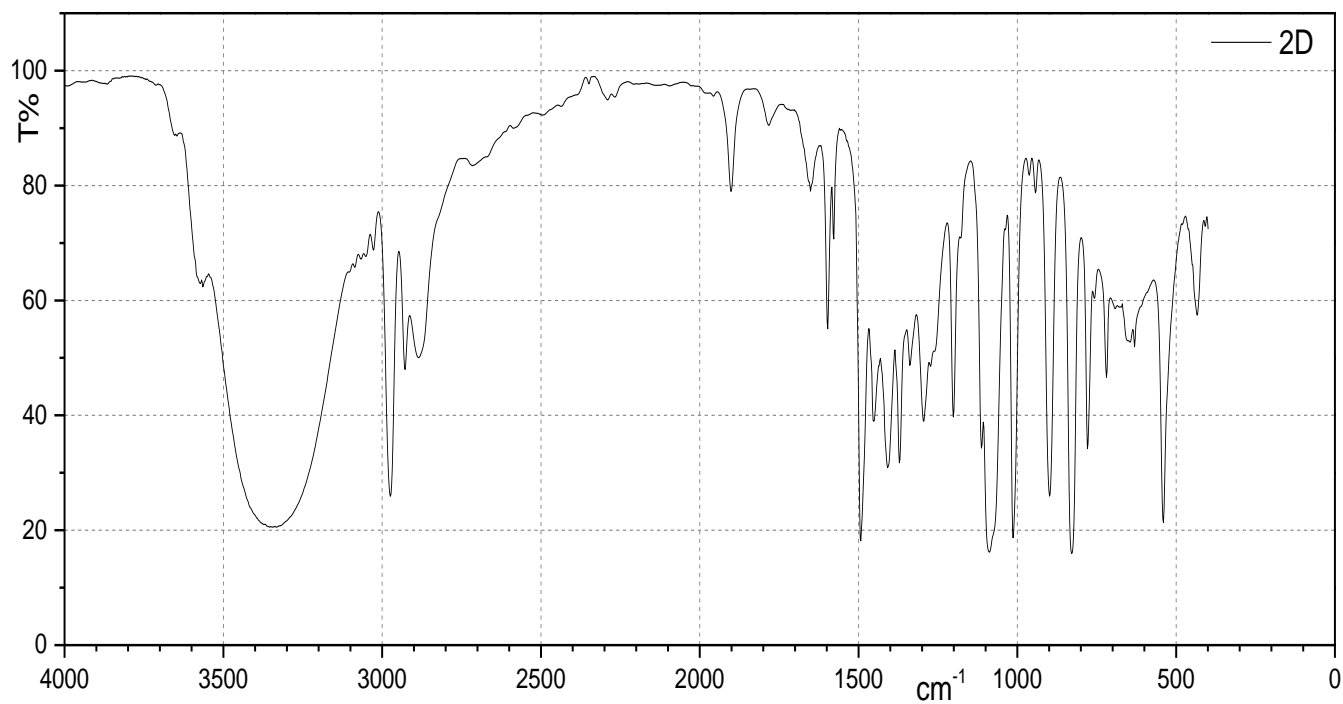


13 Feb 2017

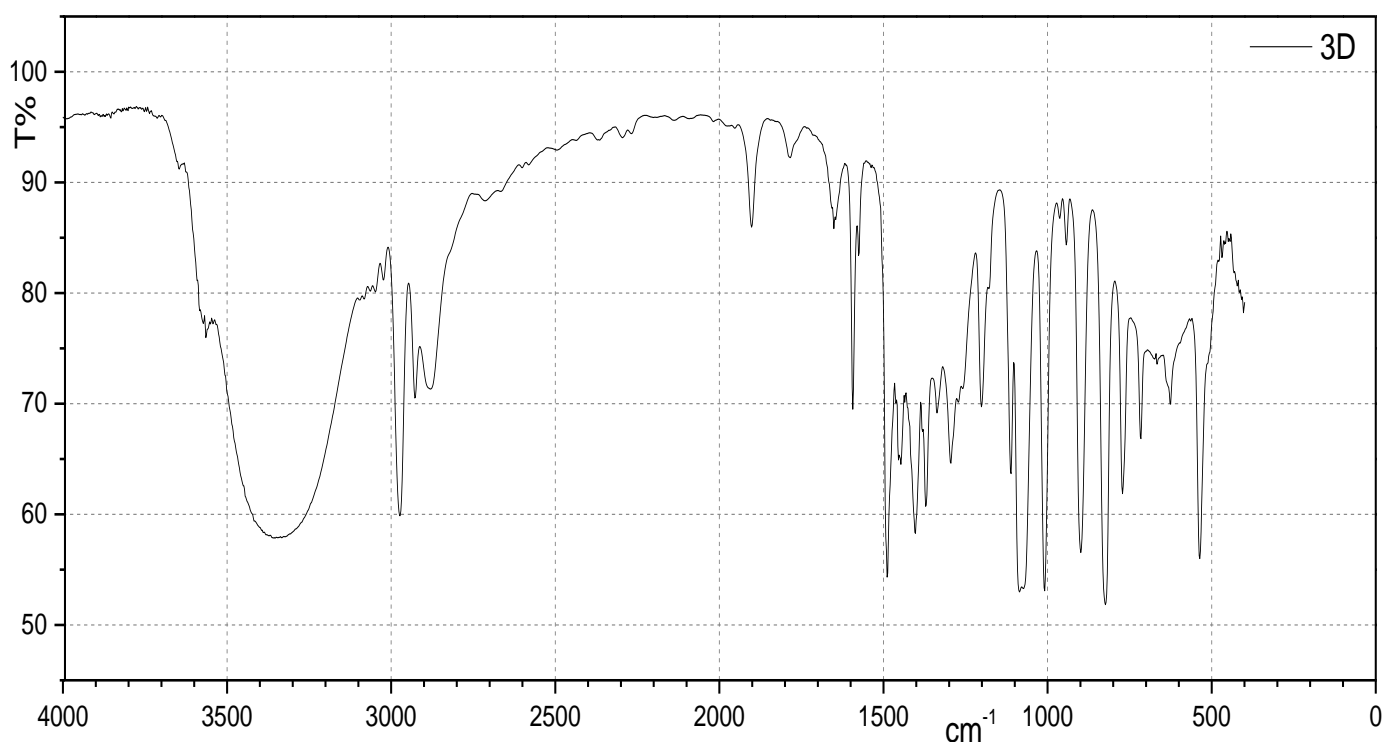
AcquireTime (sec)	1.8175	Comment	1D	Date	10/01/2017 11:24:48	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	<sup>13</sup> C
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	18528.85	Temperature (grad C)	0.000		



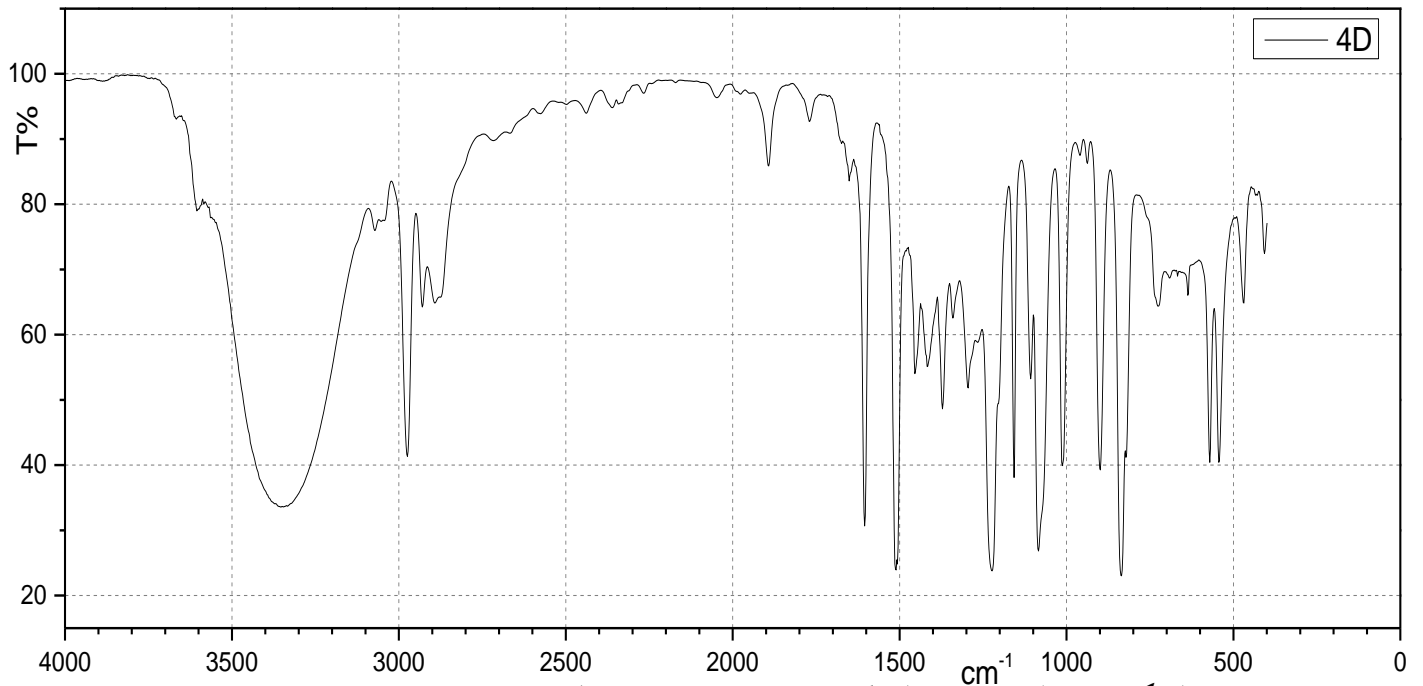
الشكل 36: طيف (<sup>13</sup>C NMR) للمركب فينيل إيثانول (1d)



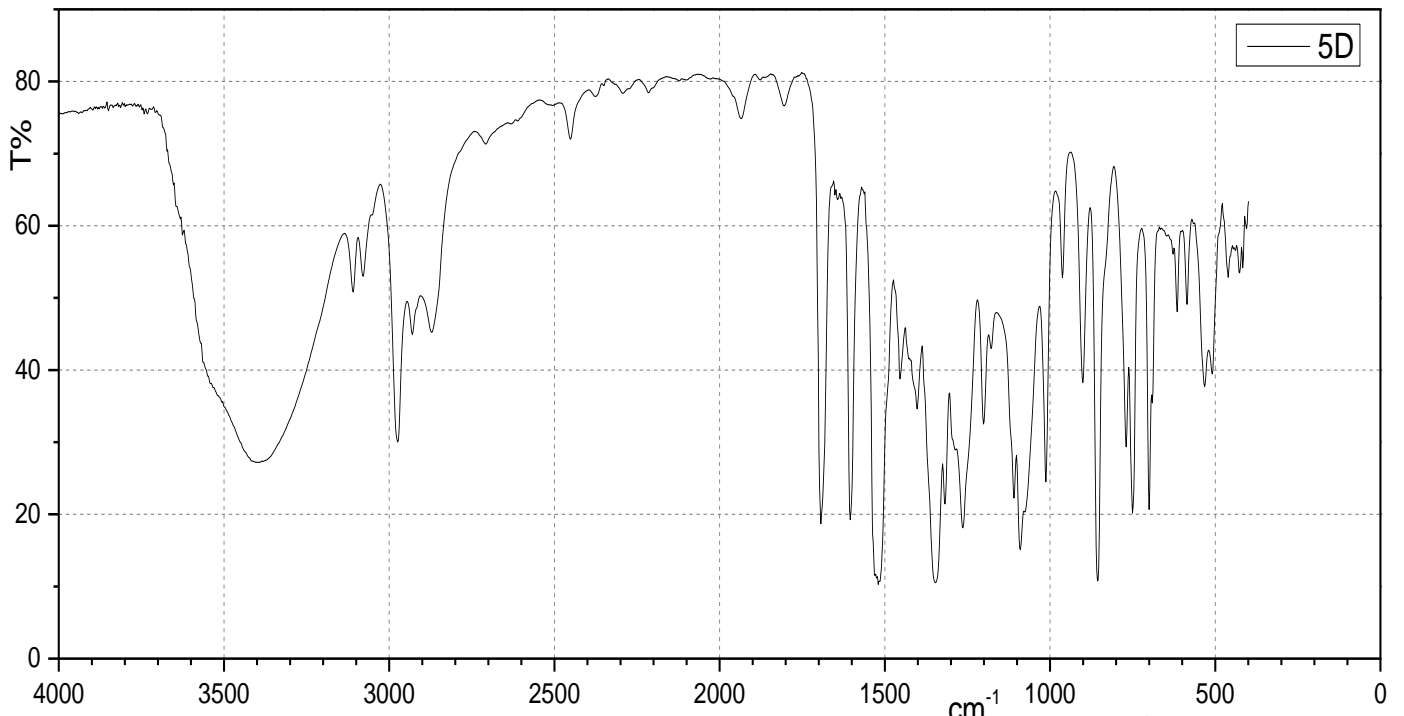
الشكل 37: طيف (IR) للمركب بارا كلوروفينيل إيثانول (2d) 4'-Chlorophenylethanol



الشكل 38: طيف (IR) للمركب بارا بروموفينيل إيثانول (3d) 4'-Bromophenylethanol



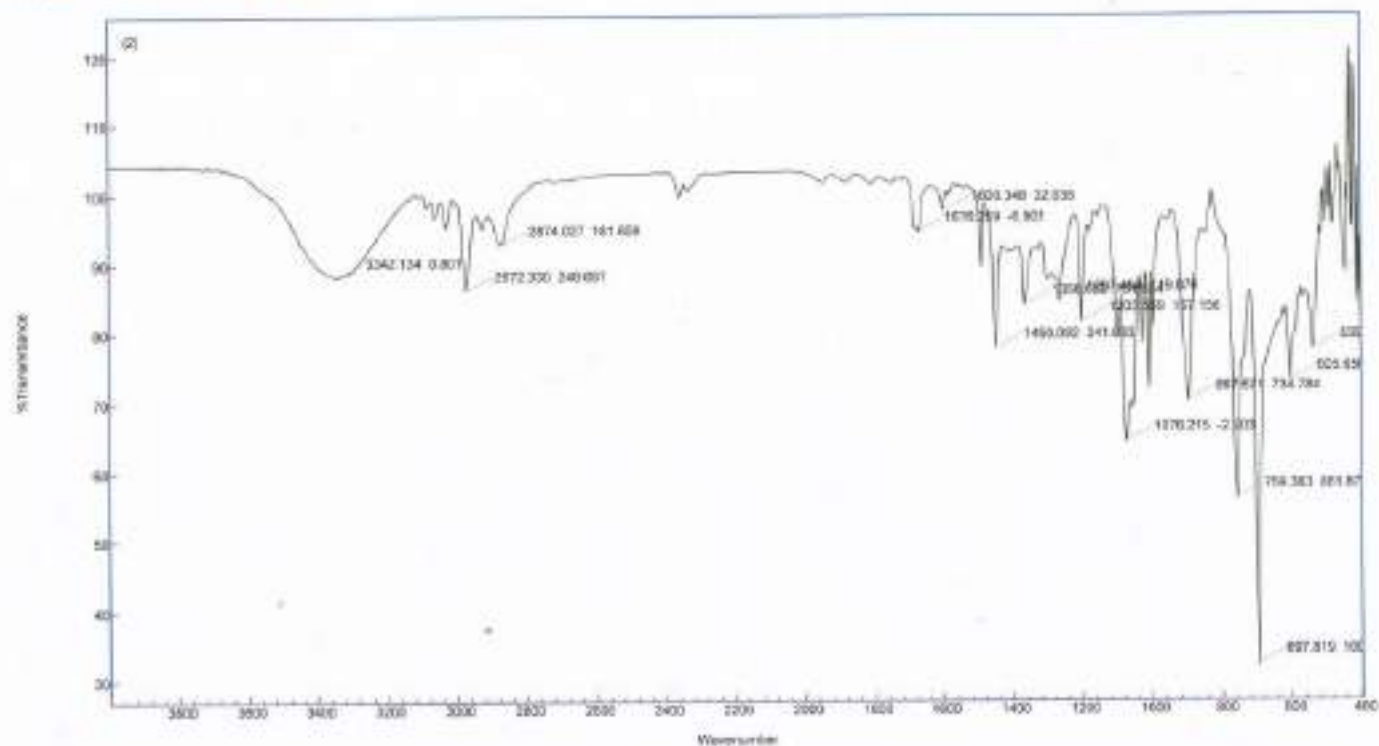
الشكل 39: طيف (IR) للمركب بارا فلوروفينيل إيثانول (4d) 4'-Fluorophenylethanol



الشكل 40: طيف (IR) للمركب بارا نيتروفينيل إيثانول (5d) 4'-Nitrophenylethanol

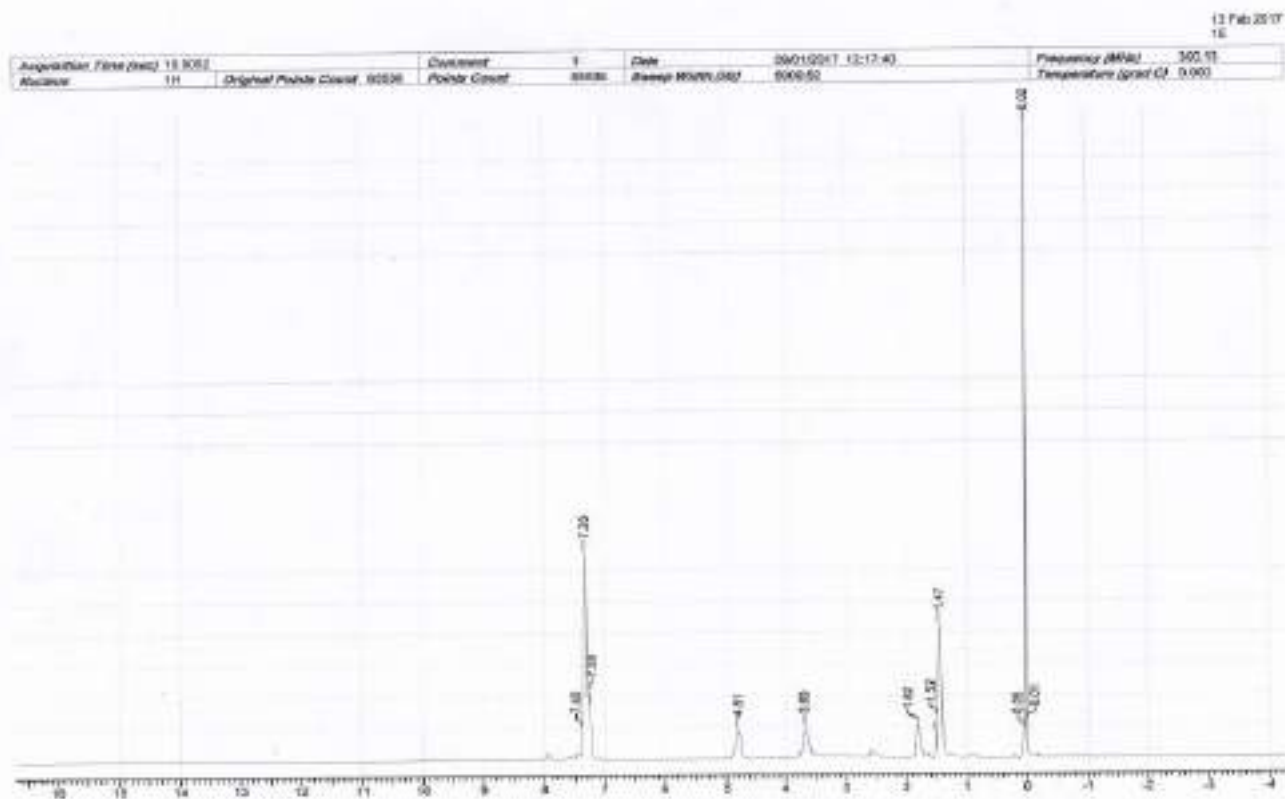
# الملحق (2)

أطياف الكحولات الكيرالية الناتجة من الإرجاع الكيميائي  
للكتونات البروكيرالية

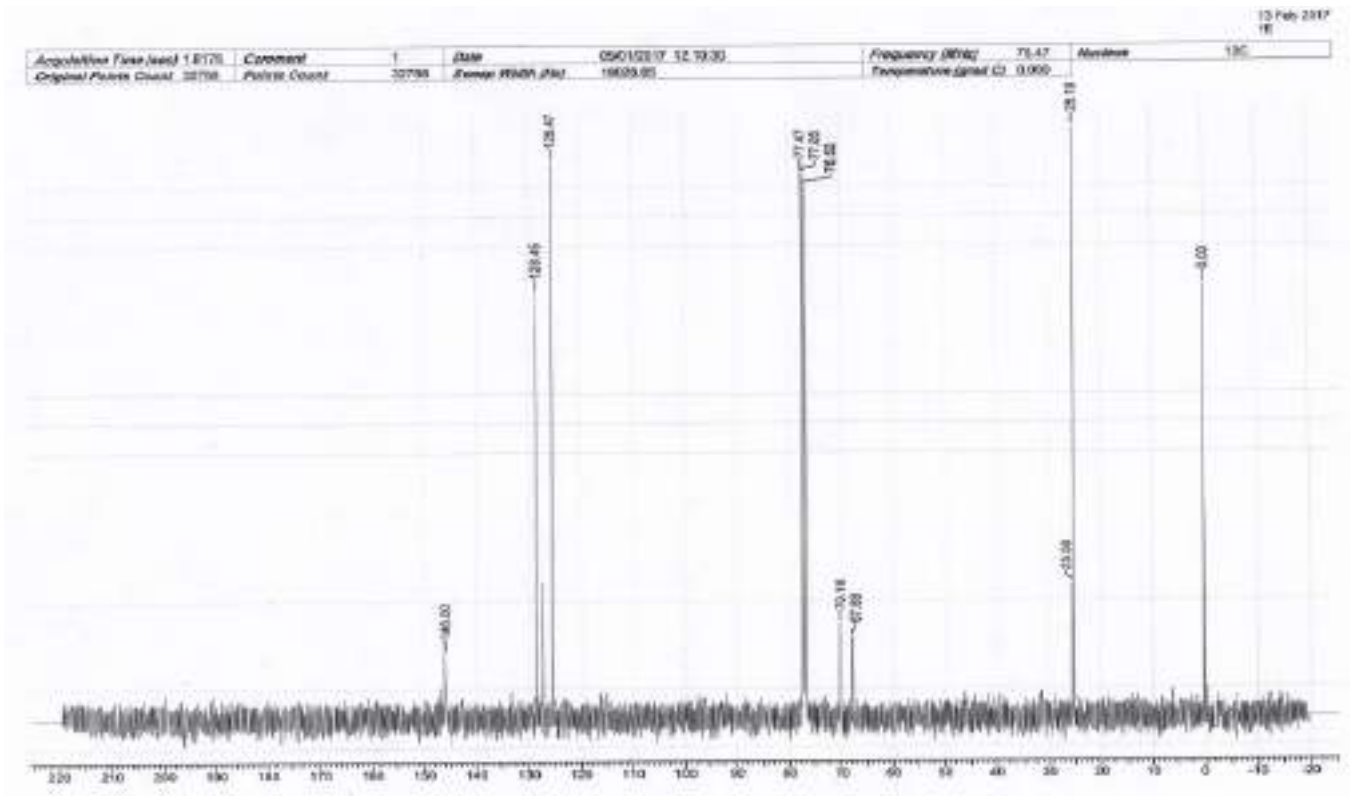


Non 1e  
[2]

الشكل 1: طيف (IR) للمركب فينيل إيثانول (1e) phenylethanol

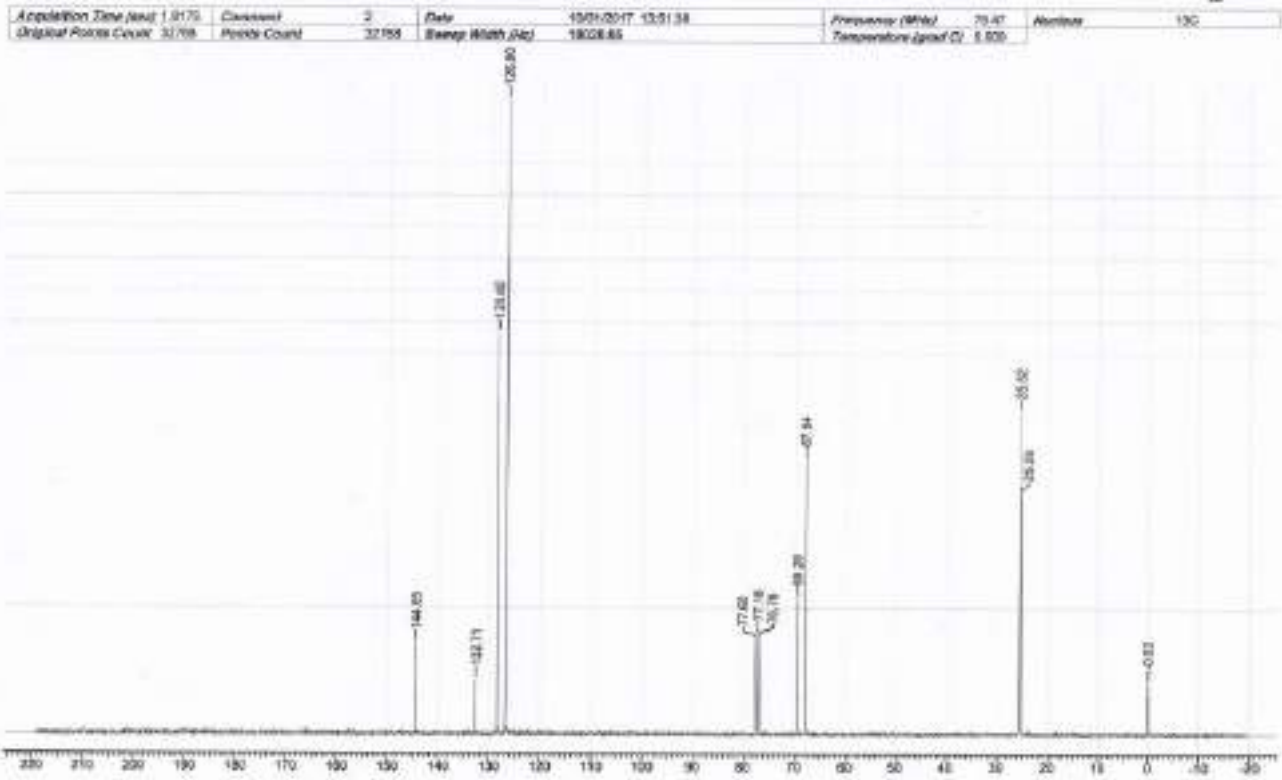


الشكل 2: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب فينيل إيثانول (1e) phenylethanol



الشكل 3: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب فينيل إيثانول (1e)

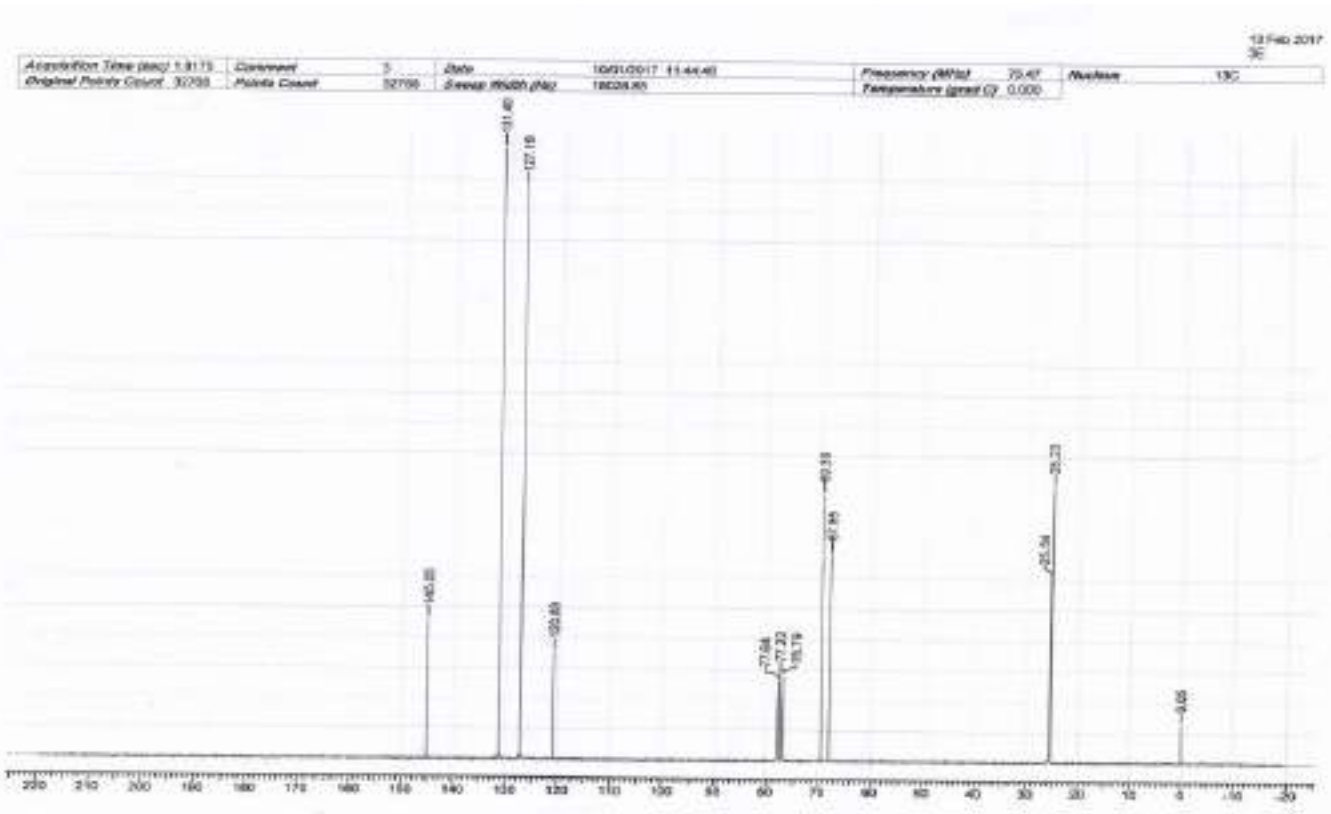




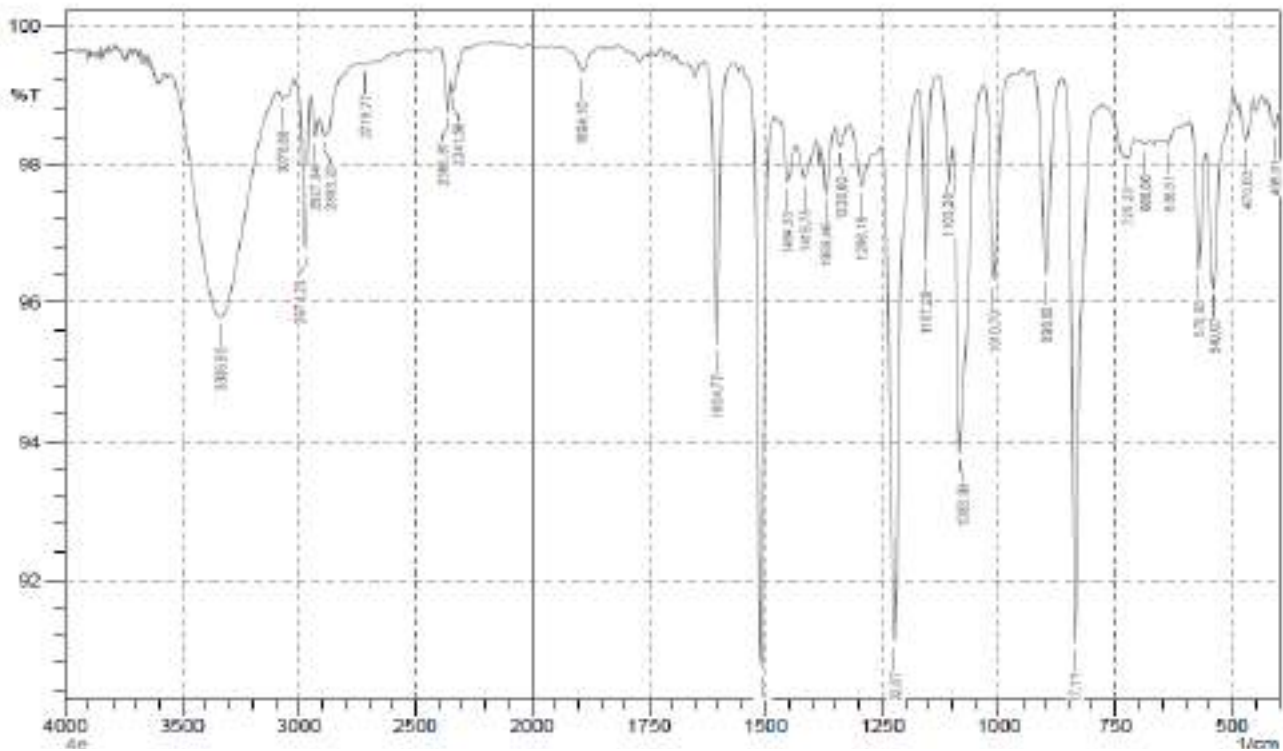
الشكل 6: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب باراكولوروفينيل إيثانول (2e) 4'-Chlorophenylethanol



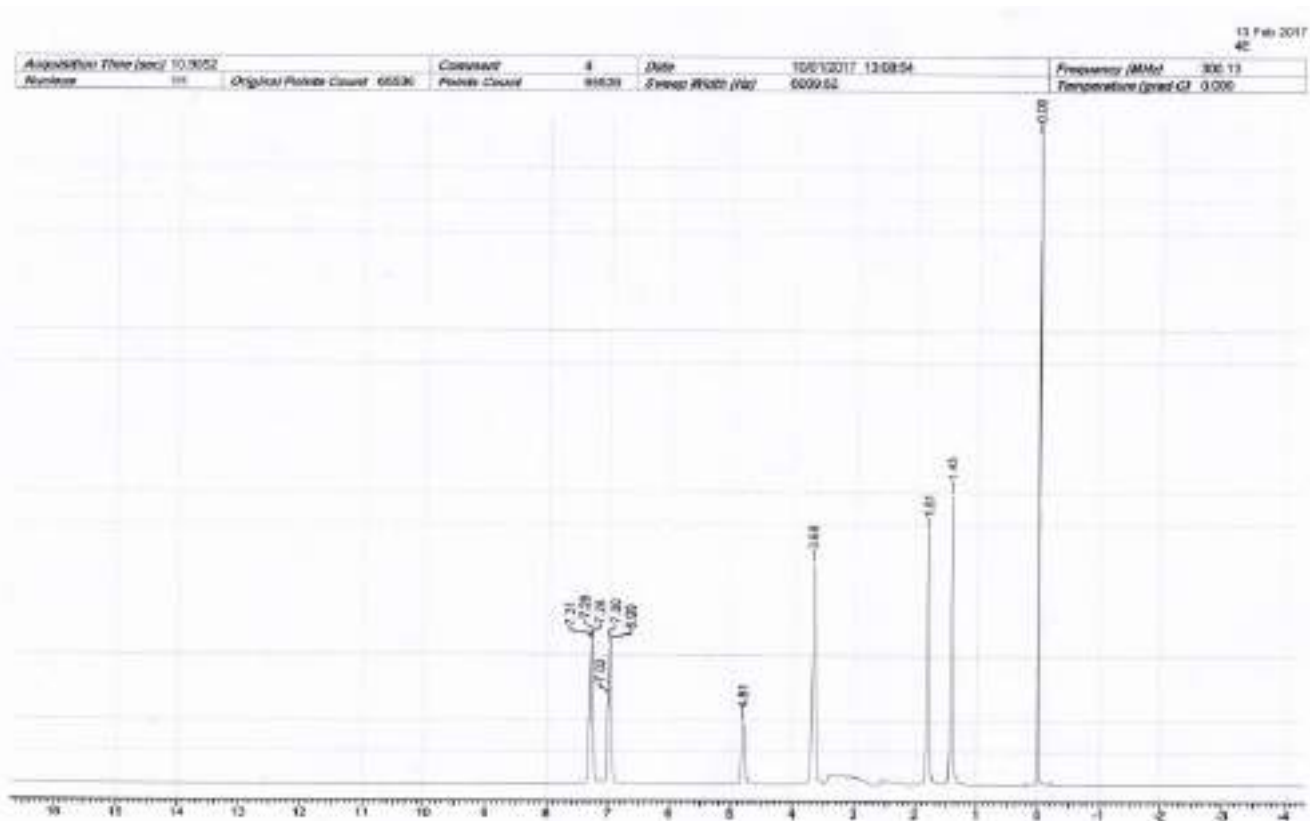




الشكل 9: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب بارا بروموفينيل إيثانول (3e) 4'-Bromophenylethanol

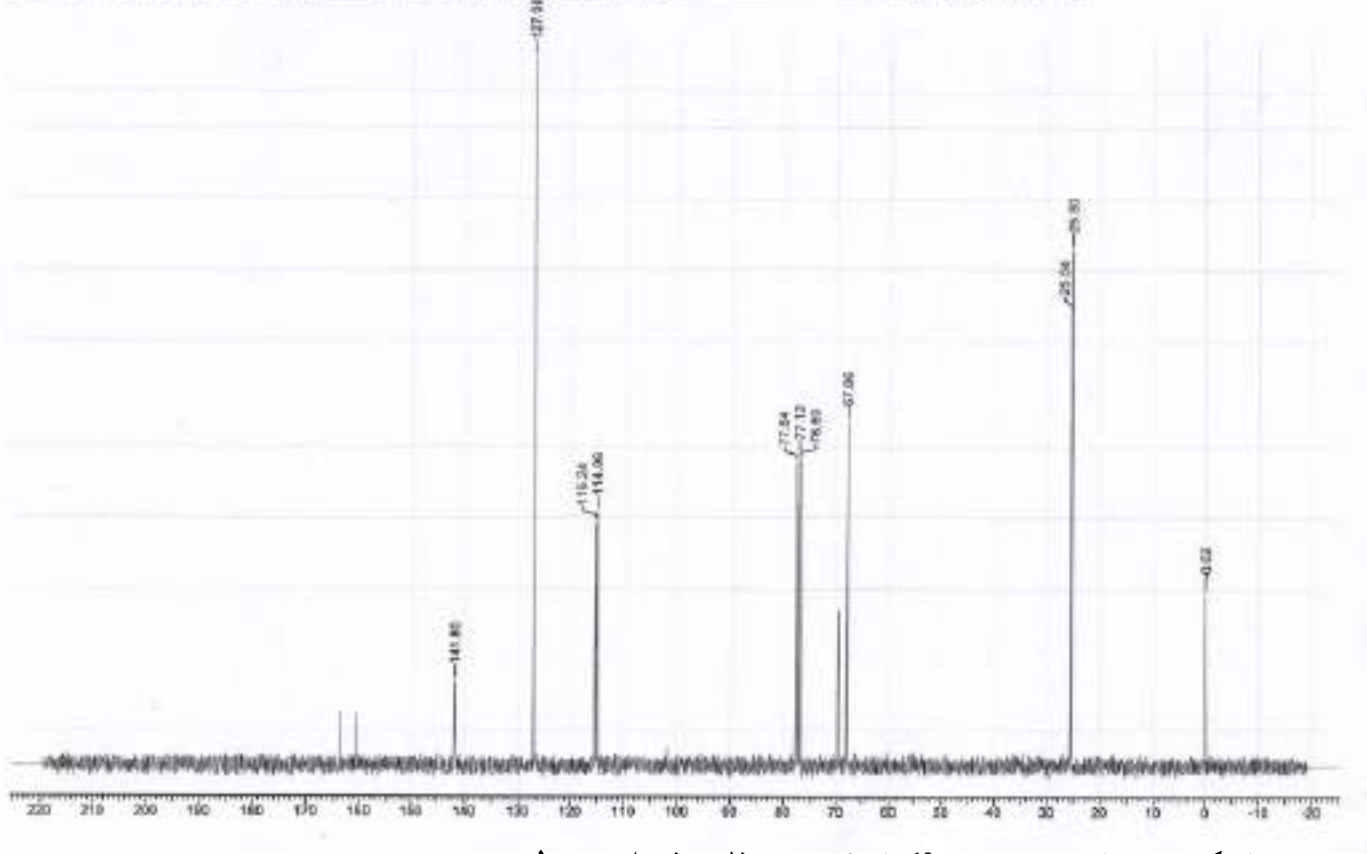


الشكل 10: طيف (IR) للمركب بارا فلورو فينيل إيثانول (4e) 4'-Fluorophenylethanol

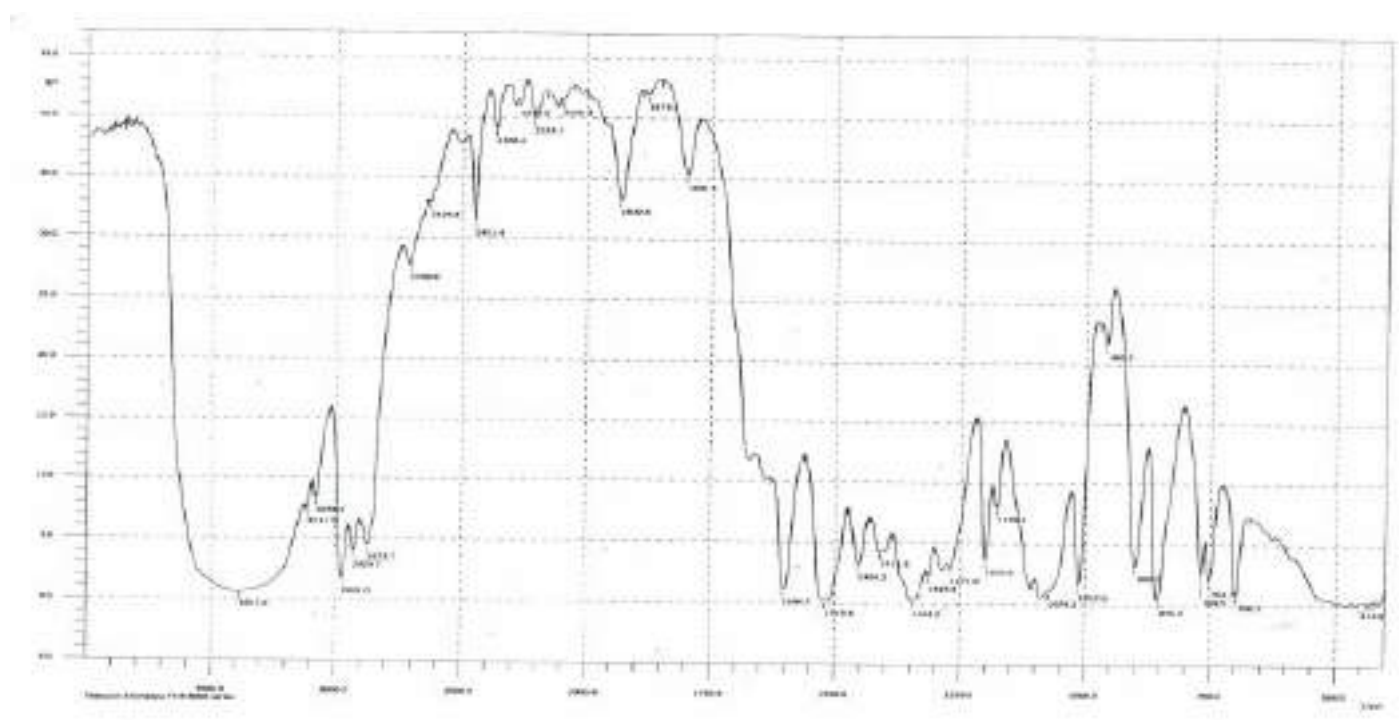


الشكل 11: طيف (<sup>1</sup>H-NMR) للمركب بارا فلوروفينيل إيثانول (4e) 4'-Fluorophenylethanol

Acquisition Time (sec)	1.9175	Comment	4	Date	10/11/2017 13:21:54	Frequency (MHz)	75.47	Width	13C
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	10029.65	Temperature (grad C)	0.000		



الشكل 12: طيف ( $^{13}\text{C}$  NMR) للمركب بارافلوروفينيل إيثانول (4e) 4'-Fluorophenylethanol



الشكل 13: طيف (IR) للمركب بارا نيترو فينيل إيثانول (5e) 4'-Nitrophenylethanol

# الملحق (3)

النشرات والمقالات العلمية