

المحاضرة الثانية

اصطناع المركبات القائدة والمشابهات البنيوية

Synthesis of lead compounds and structural similarities

الفصل الثاني: اصطناع المركبات القائدة والمشابهات البنيوية

❖ مقدمة:

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

الاصطناع الجزئي (Partial Synthesis):

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

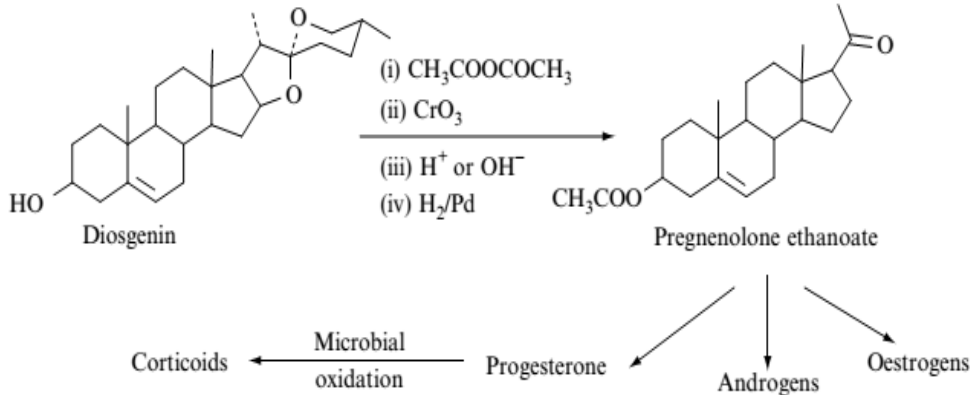
تعتمد خطط الاصطناع الجزئي على استخدام طرق الكيمياء الحيوية في إنتاج المواد الأولية اللازمة للاصطناع ومن ثم تقوم باستخدام الاصطناع العضوي التقليدي لتحويلها إلى المركبات المطلوبة.

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

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

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

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



شكل ١: الاصطناع النصفى للهرمونات القشرية.

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

الاصطناع الكلي (Total Synthesis):

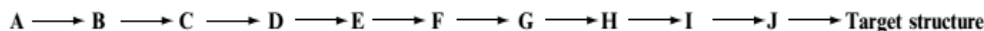
يتم في طرق الاصطناع الكلي وضع مخططات لاصطناع مركبات موجودة مسبقاً (من مصدر طبيعي أو صناعي) اعتماداً على الاصطناع العضوي التقليدي بشكل كامل وسنقوم لاحقاً بشرحها وتوضيحها.

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

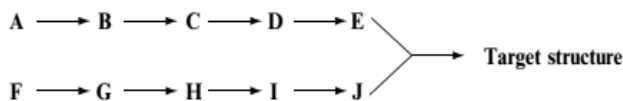
يمكن تصميم مخططات لاصطناع المركبات الدوائية وفق نمطين أساسيين هما:

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

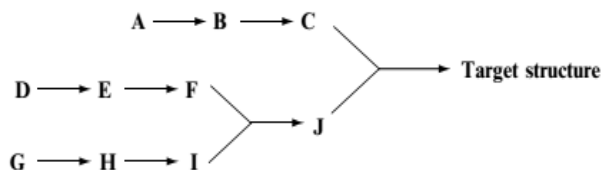
الاصطناع المتشعب (*Convergent Synthesis*): يتم فيه تحضير جزأين أو أكثر من المركب النهائي في وقت واحد قبل أن يتم تجميع هذه الأجزاء المحضرة لتعطي المركب النهائي المطلوب (شكل ٢).



(a) Overall yield of the target structure 35%



(b) Overall yield of the target structure 53%



(c) Overall yield of the target structure 66%

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

يتضمن كلا النمطين السابقين للاصطناع مراحل يتطلب بعضها استخدام مجموعات الحماية وهي عبارة عن مجموعات وظيفية ترتبط مع واحدة أو أكثر من المجموعات الوظيفية الموجودة في بنية المركب بقصد حمايتها من التأثير خلال إجراء تفاعل ما على هذا المركب.

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

- نوعية تجاه المجموعة الوظيفية المراد حمايتها.

- يمكن ربطها بسهولة إلى المجموعة المراد حمايتها.

- ثابتة في شروط التفاعل الرئيسي.

- سهولة الإزالة بعد انتهاء التفاعل الرئيسي.

- رخيصة الثمن.

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

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

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

- التفاعل ذو مردود عالي جداً، خاصةً بالنسبة لطرق الاصطناع المؤلفة من عدد كبير من المراحل.

- نواتج التفاعل سهلة الفصل والتنقية ويمكن تحديد بنيتها الكيميائية بسهولة أيضاً.

- تفاعلات انتقائية فراغياً (*Stereoselective*): أي أنها تنتج أحد المماكبات الفراغية المحتملة بشكل مفضل ويعتبر ذلك مفيداً نظراً لصعوبة فصل المماكبات الفراغية عن بعضها البعض ولتحسين المردود من المركب المطلوب.

- يجب على التفاعلات المستخدمة في مرحلة البحث العلمي أن تكون ملائمة أيضاً للتطبيق في مرحلة الإنتاج التجاري للمركب (تحضير كميات كبيرة).

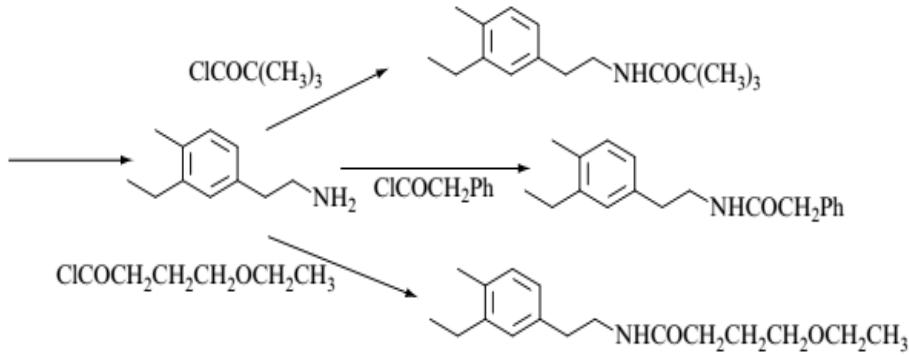
يعتبر التنوع أو التشعب من الميزات الهامة في تصميم اصطناع دوائي في الكيمياء الدوائية لذلك يجب على طريقة الاصطناع المختارة أن تتمتع بإمكانية إجراء تعديلات على البنية الكيميائية للمركب القائد بسهولة كبيرة وذلك إما بشكل مباشر على المركب النهائي أو أثناء عملية اصطناعه الكيميائي.

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

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

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

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



شكل ٣: دور المجموعة الامينية في تعديل البنية الكيميائية

❖ تصميم اصطناع عضوي:

ينطلق، عادةً، الاصطناع الكيميائي لمركب دوائي أو لمشابه بنيوي من مواد أولية متوافرة تجارياً ورخيصة الثمن ثم يقوم بتحويلها عبر سلسلة من التفاعلات غير المكلفة إلى المركب الهدف. يعتبر اصطناع كل مركب دوائي تحدياً بحد ذاته فلا توجد طرق موحدة لاصطناع جميع المركبات.

تعتمد المقاربة العامة لوضع مخطط لاصطناع مركب دوائي على الخطف خلفاً انطلاقاً من البنية الكيميائية للمركب النهائي وفق سلسلة من المراحل حتى الوصول إلى مواد أولية متوافرة تجارياً ورخيصة.

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

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

– أن يتضمن أقل عدد ممكن من المراحل.

- أقصى مردود نهائي ممكن.

- أن يتضمن التفاعلات الأسهل والأقل كلفةً والأكثر مردوداً.

- الأقل خطورةً وتلويثاً للبيئة.

■ مقارنة التقطيع (الاصطناع الراجع):

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

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

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

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

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

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

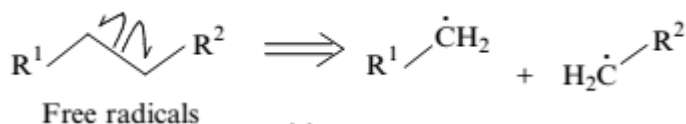
ملاحظة: يجب الأخذ بعين الاعتبار جميع احتمالات وإمكانات إجراء القطع.

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

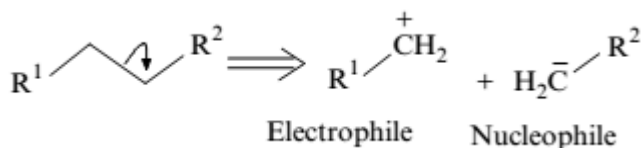
- أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع:

يمكن إجراء التقطيع وفق طريقتين:

- قطع متجانس (**Homolytic**)

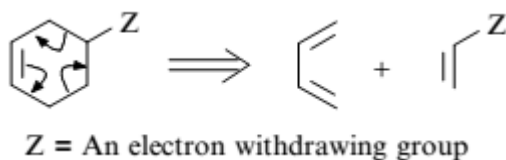


- قطع غير متجانس (*Heterolytic*)



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

- مثال تطبيقي (اصطناع البنزوكائين):

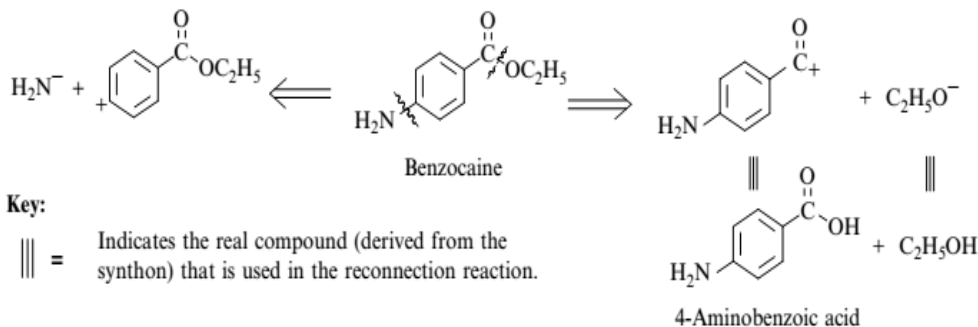
يمكن توضيح أساسيات تقنية التقطيع بدراسة مثال عملي وهو اصطناع البنزوكائين (مخدر موضعي).

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

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

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

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



شكل 4: عملية التقطيع لمركب البنزوكاين

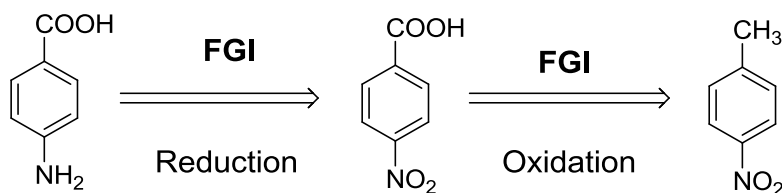
تتمثل الخطوة التالية، بناءً على ذلك، في تحديد مكان التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لحمض 4-أمينو البنزويك. لا توجد تفاعلات بسيطة وغير مكلفة لربط هذه المجموعات الوظيفية مع حلقة البنزن وبالتالي ستكون المرحلة التالية هي مرحلة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI) *Functional Group Inter Conversion*.

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

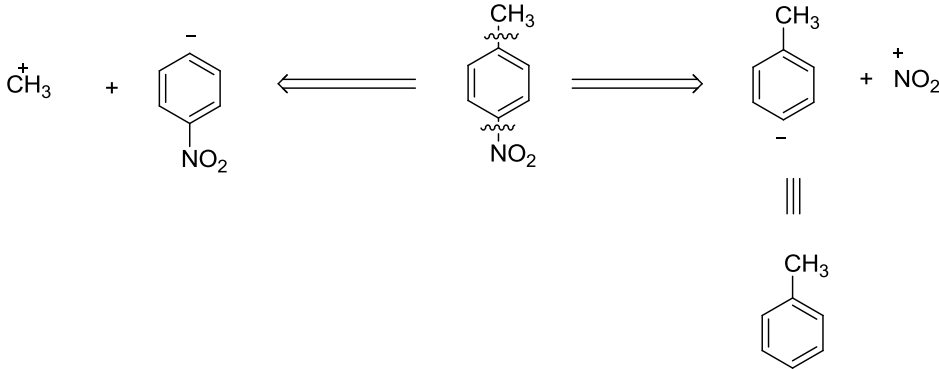
يتم إيجاد طرق التحويل بين المجموعات الوظيفية بالبحث في المراجع العلمية للتفاعلات الملائمة. أظهر البحث في المراجع العلمية، في مثالنا الحالي، أن مجموعات الحموض الكربوكسيلية العطرية يمكن إنتاجها بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية في حين أن مجموعة الأمين العطرية يمكن الحصول عليها بإرجاع مجموعة نيترو الموافقة.

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

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

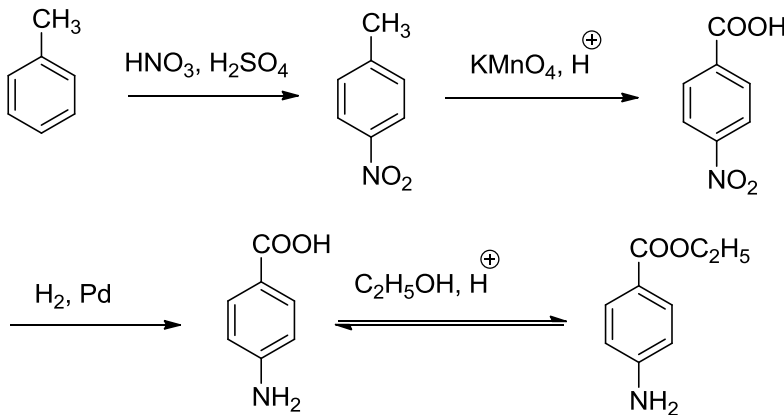


تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميثيل والنترو (شكل 5).



شكل 5: اصطناع البنزوكاين

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



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

- يؤثر ترتيب التقطيع على سهولة واتجاه التفاعلات اللاحقة.

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

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

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

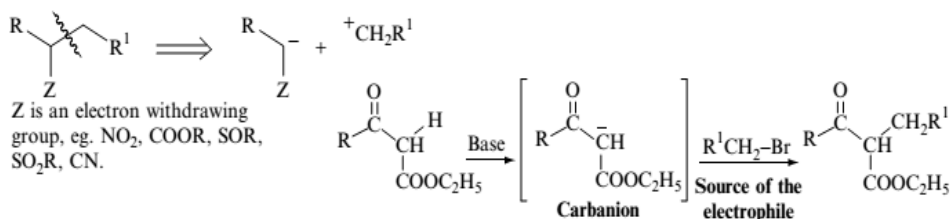
Disconnections	Examples of reconnection reactions
Functional group disconnections:	
<i>Ether:</i> $R^1-O-R^2 \Rightarrow R^1-O^- + R^2$	$R^1-OH \xrightarrow{Na} R^1-O^- Na^+ \xrightarrow{R^2-I} R^1-O-R^2$ <p>Source of the nucleophile Source of the electrophile</p> <p>For methyl ethers use dimethyl sulphate instead of R^2I</p>
<i>Amide:</i> $R^1NH-COR^2 \Rightarrow R^1-NH^- + R^2-C(=O)^+$ <p style="text-align: center;"> All types of amines Suitable acid derivatives </p>	$R^1NH_2 + R^2COCl \longrightarrow R^1NH-COR^2$ <p>Source of the nucleophile Source of the electrophile</p>
Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.	
<i>Ester:</i> $R^1CO-OR^2 \Rightarrow R^1-C(=O)^+ + R^2-O^-$ <p style="text-align: center;"> Suitable acid derivatives All types of alcohol and phenol </p>	$R^1COCl + R^2OH \longrightarrow R^1CO-OR^2$ <p>Source of the electrophile Source of the nucleophile</p>
Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.	
<i>Lactone:</i> $\text{Cyclic ester} \Rightarrow \text{Cyclic alkoxide} + \text{C=O}^+$	$\text{Cyclic hydroxy acid} \xrightarrow{H^+} \text{Lactone}$ <p>Source of both the nucleophile and electrophile</p>

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

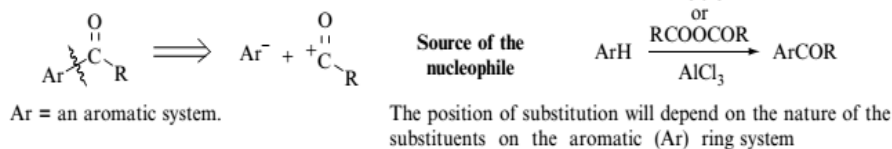
- التقطيع عند الرابطة كربون - كربون:

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

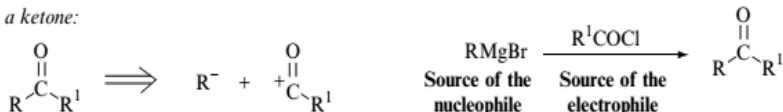
يكون، بالتالي، إعادة الربط بين الأجزاء هو عبارة عن تفاعل استبدال على شاردة الكربانيون الموافق أو تفاعل التكاثر الموافق (جدول 2).



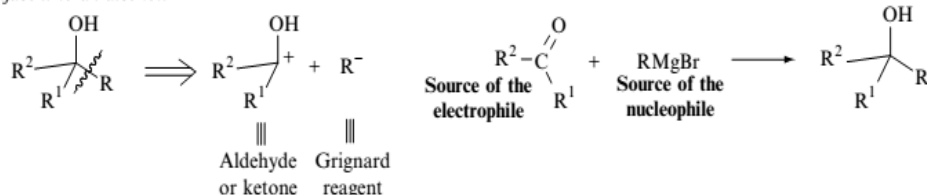
Friedel-Crafts disconnections:



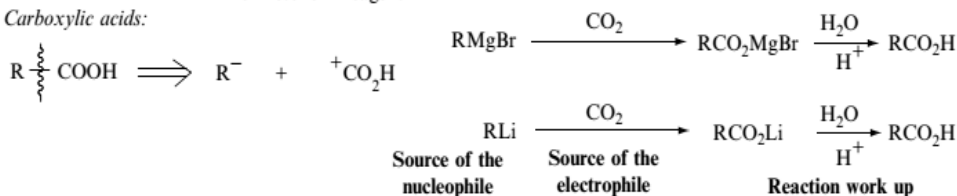
Adjacent to a ketone:



Adjacent to an alcohol:



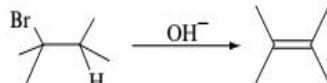
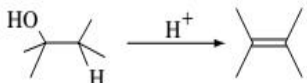
Carboxylic acids:



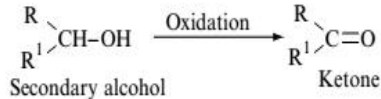
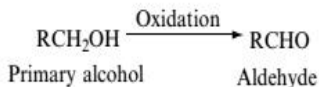
جدول 2: أمثلة لعمليات التقطيع عند الرابطة كربون - كربون وتفاعلات إعادة الربط الموافقة لها.

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

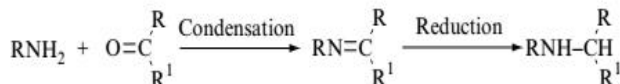
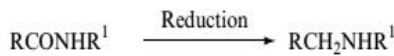
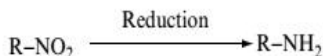
Alkenes: By elimination of alcohols and halides.



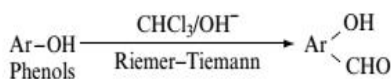
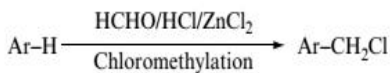
Aldehydes and ketones: By oxidation of the appropriate alcohol.



Amines:



Useful one carbon additions to aromatic ring systems:



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

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

❖ اصطناع المراكز غير المتناظرة:

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

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

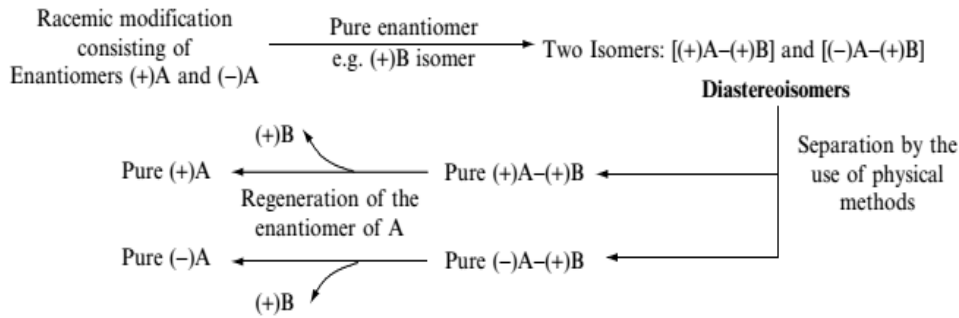
- استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (*stereoselective reactions*) والتي تعطي، بشكل رئيسي، واحد فقط من المماكبات الفراغية المحتملة.

■ استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً:

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

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

تمتلك المماكبات المرآتية خصائص فيزيائية متماثلة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض شبه مستحيل. يعتمد فصل مكونات مزيج المماكبات المرآتية عن بعضها البعض (*Resolution*) على تحويلها من مماكبات مرآتية إلى مماكبات فراغية دياستيرية وذلك من خلال تفاعلها مع مماكبات مرآتي نقي (شكل 6).



شكل 6: طريقة فصل المزيج الراسيمي.

يتم، عادةً، استخدام مماكبات مرآتي حمضي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات القلوية بينما يتم استخدام مماكبات مرآتي قلوي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات الحمضية (جدول 4).

ملاحظة: يمكن فصل المزيج الراسيمي للمركبات المعتدلة بتحويلها إلى حموض أو أسس موافقة. يتم فصل مزيج المماكبات الفراغية الناتجة بالاعتماد على الاختلاف في خصائصها الفيزيائية، ويتم الحصول على المماكبات المرآتي المطلوب انطلاقاً من المماكبات الفراغية الموافق باستخدام التفاعلات المناسبة.

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

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

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

■ استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً:

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

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

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

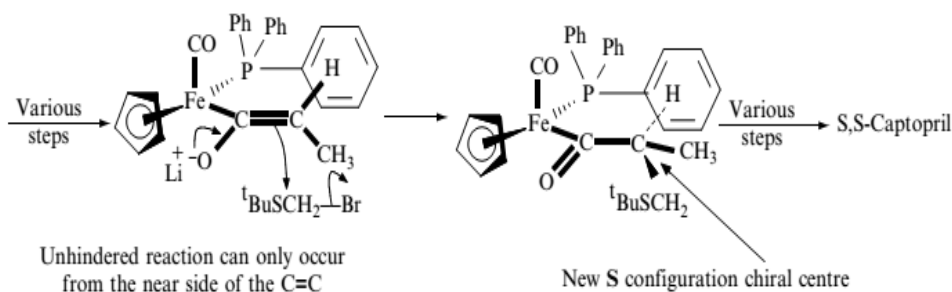
تدل قيم e.e. و d.e. المساوية للصفر (0%) على أن التفاعل يعطي جميع المماكبات الفراغية المحتملة بنسب متساوية و في هذه الحالة يكون المزيج الناتج راسيمياً إذا كانت المماكبات الناتجة مرآتية.

تشير، بالمقابل، قيم e.e. و d.e. المساوية للمئة (100%) إلى أن التفاعل قد أعطى مماكباً فراغياً واحداً من المماكبات المحتملة وهو ما يكون نادر الحدوث عملياً لأن معظم التفاعلات تعطي مزيجاً من المماكبات الفراغية ولكن بنسب متفاوتة.

يتأثر التوضع الفراغي لناتج التفاعل بالبنية الكيميائية للمواد المتفاعلة والكواشف المستخدمة وآلية التفاعل بين هذه المواد.

يميل التفاعل الانتقائي فراغياً للحدوث عند وجود إعاقة فراغية في مكان حدوث التفاعل تعيق اقتراب الكاشف من أحد الاتجاهات.

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



شكل 7: اصطناع الكابتوبريل

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

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

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

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

❖ الطرق العامة المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً:

لا توجد طريقة عامة ومحددة لتصميم اصطناع مركز غير متناظر فراغياً بل لابد من معالجة ودراسة كل اصطناع على حدى ويعتمد النجاح، في جميع الحالات، على مهارة وإبداع الباحث. يوجد مجال واسع جداً من التفاعلات المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً ولذلك من الصعب تصنيفها.

سنقوم هنا بدراسة هذه الطرق وتصنيفها إلى:

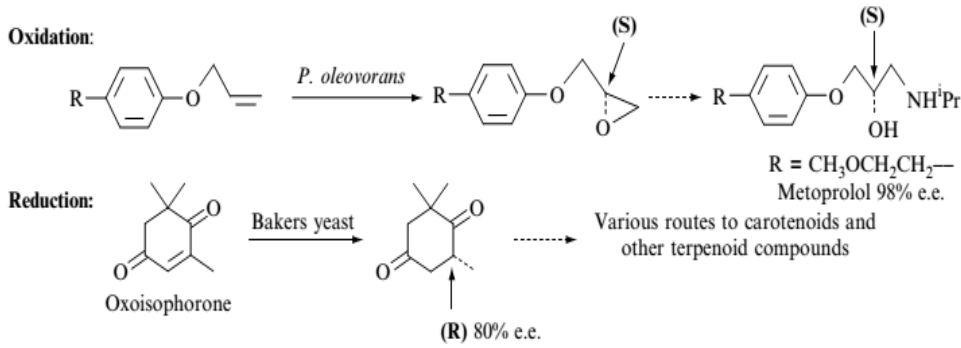
- طرق تعتمد تفاعلاتها في انتقائيتها الفراغية على وجود وسطاء.
- طرق غير معتمدة في انتقائيتها الفراغية على وجود الوسطاء.

■ الطرق المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية:

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

يوجد، حالياً، عدد كبير ومتنوع من الأنزيمات القادرة على ضبط التحولات الفراغية والتحكم فيها. تتضمن هذه التحولات تفاعلات الأكسدة والإرجاع، إضافة الأيونيا، نقل الأمين، وتفاعلات الحلمهة حيث يعتمد التوضع الفراغي (*Configuration*) للمركز غير المتناظر على البنية الكيميائية للركيزة (شكل 8).

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

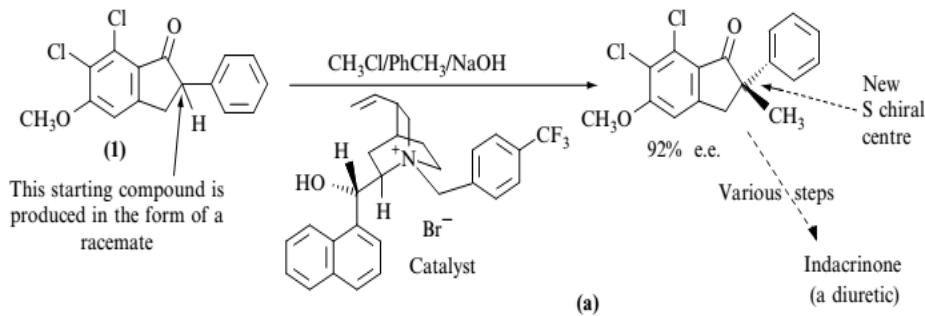


شكل 8: تفاعلات انتقائية فراغياً معتمدة على وسطاء أنزيمية

تتميز الطرق الأنزيمية بأنها اقتصادية من ناحية استخدام المادة غير المتناظرة فراغياً (*Chiral*) ولكنها قد تحتاج كميات كبيرة من الأنزيم لإنتاج كميات وفيرة من المادة الدوائية.

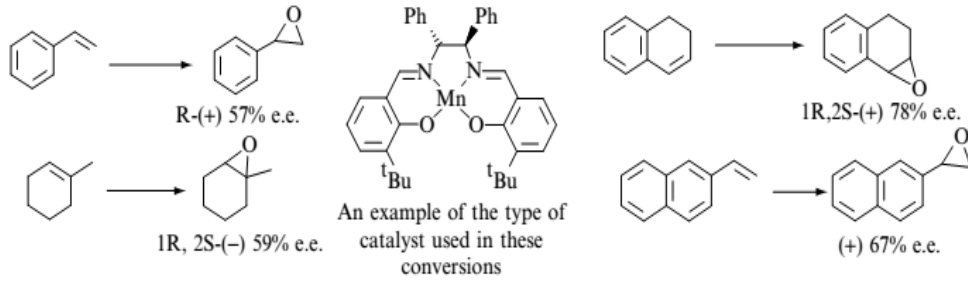
تم تطوير عدد من الوسطاء غير الأنزيمية المستخدمة في التفاعلات الانتقائية فراغياً والتي تقوم بتحويل ركازة تملك مركزاً غير متناظر فراغياً إلى منتج يملك مركزاً غير متناظر فراغياً.

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



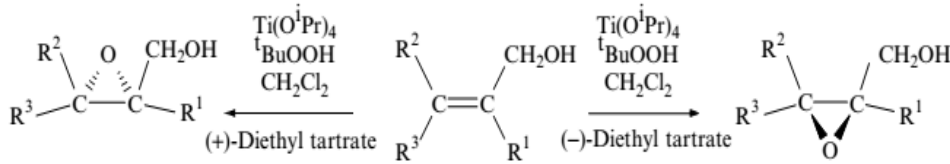
شكل 9: مثال حول استخدام معقد عضوي غير معدني كوسيط للحصول على انتقائية فراغية.

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



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

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



شكل 11: تفاعل Sharpless – Katsuki لتشكيل الايبوكسيد.

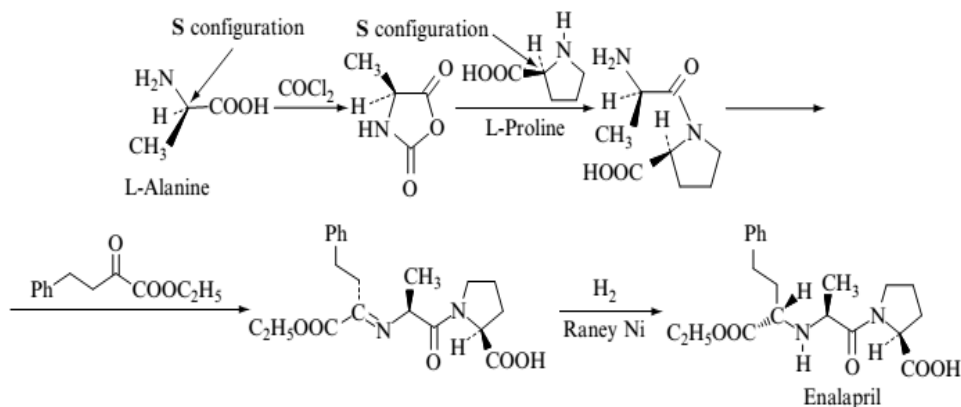
■ الطرق غير المعتمدة على الوسيط للحصول على انتقائية فراغية:

يمكن تصنيف هذه الطرق إلى :

- استخدام كتل بنيوية غير متناظرة فراغياً (Chiral building blocks):

تعتمد هذه الطريقة على استخدام كتل بنيوية تملك التوضع الفراغي المطلوب والتي تتفاعل بدورها مع الركازة المناسبة لإعطاء مركز عدم التناظر المطلوب في المركب الهدف.

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



شكل 12: اصطناع الانالابريل

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

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

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

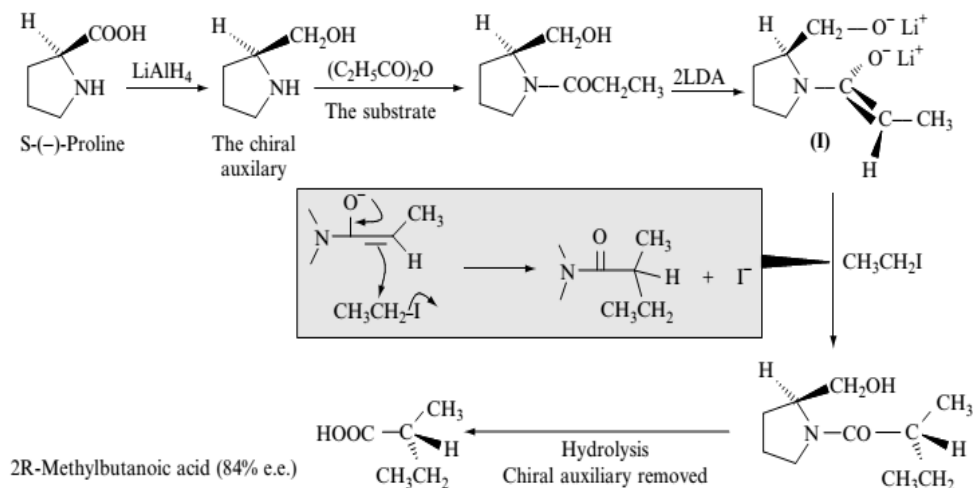
- استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً (Chiral auxiliary):

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

تقود المجموعة المساعدة إلى تشكيل أحد المماكبات الفراغية بشكل مفضل على غيره.

يتم استكمال التفاعل، في هذه الحالة، بإزالة المجموعة المساعدة والتي يمكن، أحياناً، استردادها وإعادة استخدامها مما يقلل من التكلفة المادية (شكل 13).

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



شكل 13: استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً