وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الشهيد حمّه لخضر- الوادي

كلية العلوم الدقيقة

رقم الترتيب:
رقم التسلسل:

مذكرة تخرج لنيل شهادة

ماستر أكاديمي

فرع: كيمياء

تخصص: كيمياء عضوية تحليلية

من إعداد الطالبة: **الأشراف بسمة**

الموضوع

دراسة الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية (مشتقات الاسيتوفينون) بمحفزات بيوكيميائية ذات مصادر نباتية وباستخدام تقنية الأمواج فوق الصوتية

نوقشت يوم: 2015/10/20

تحت إشراف اللجنة المناقشة المتكونة من:

السيدة بن شيخة نعيمة	أستاذة محاضر (أ)	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	رئيسا
السيد نجيمي محمد السعيد	أستاذ مساعد (أ)	جامعة الشهيدحمه لخضر- الوادي	مؤطرا
السيد محمد دهمشية	أستاذ محاضر (ب)	جامعة الشهيدحمه لخضر-الوادي	مناقشا
السيد تامة نور الدين	أستاذ مساعد (أ)	جامعة الشهيدحمه لخضر-الوادي	مناقشا

الموسم الجامعي: 2014-2015

إهداء

إلى الذي يخفق له قلبي باستمرار ، ضياء ونور بصري ، محمد صلى الله عليه وسلم .

إلى فضاء المحبة وروح فؤادي وبحر الحنان ، وريحان الدنيا وبهجتها

إليك أمي العزيزة حفظها الله ورعاها.

وإلى من أكن له احترامي وتقديري ، وتاج رأسي والذي علمني أن الحياة كفاح ونضال

أبي العزيز العزيزة حفظه الله ورعاه.

إلى الذين شاركتهم تفاصيل الحياة بحلوها ومرها أختي وإخواني الأعزاء.

إلى كل أصدقائي وأحبائي التي كانت الجامعة رحابا اتعارفنا.

إلى جميع الأصحاب والزملاء والرفاق الذين عرفتهم خلال مسيرتي في الدراسة ولم اعرف عنهم إلا كل خير

يسرى

الــتـشكـر ات

قال تعالى في كتابه العظيم:(و سيجزي الله الشاكرين) و يقول أيضا في آية أخرى(و لئن شكرتم لأزيدنكم) تناثر الكلمات حبرا و تقديرا على صفائح الأوراق لكل من علمني و من أزال لثام الجهل برياح العلم الطيبة و لكل من أعاد رسم ملامحي و تصحيح عثراتي إلى الذي أقول له بشراك قول رسول الله –صلى الله عليه و سلم- (إن الحوت في البحر ،و الطير في السماء،ليصلون على معلم الناس الخير) أستاذي الفاضل نجيبي محمد السعيد.

كما لا يفوتني أن أتقدم بجزيل الشكر للجنة المناقشة على قبولها مناقشة مذكرتي.

من أي أبواب الثناء سأدخل و بأي أبيات القصيد أعبر و في كل لمسة من وجودكن و أكفكن للمكرمات أسطر كنتن كسحابة معطاءة سقت الأرض ،كنتن و لازلتن كالنخلة الشامخة تعطي بلا حدود فجزا كون عني أفضل ما جزئ العالمين المخلصين و بارك الله لكن و أسعدكن أينما حطت بكن الرحال (العاملات بالمخبر 2،وزميلاتي العزيزات).

إن قلت شكرا فشكري لن يفيكم حقا، سعيتم فكان السعي مشكور، إن جف حبري عن التعبير يكتبكم قلبا به صفاء الحب تعبيرا.فشكرا لكم من أعماق قلبي على عطائكم الدائم.

الفهرس

الفهرس

فهرس الأشكال

فهرس الجداول

المقدمة 1

الفصل الأول: الكيمياء الفراغية وتحضير وتحليل المركبات النقية ضوئيا

I - مقدمة 3

I-1- مفاهيم حول الكيمياء الفراغية..... 3

I-1-1- مفهوم المتماكبات isomers..... 3

I-1-2- مفهوم الكيرالية..... 4

I-1-3- التشكيل المطلق (النظام RS)..... 7

I-2- الكيرالية و الفاعلية البيولوجية..... 8

I-3- متغيرات النقاوة الضوئية..... 12

I-3-1- مفهوم النقاوة الضوئية (Optical purity)..... 12

I-3-2- الإنتقائية الإنانتيوميرية (Enantioselective)..... 12

I-3-3- الإنتقائية الدياستروميرية (Diastereoselectivity)..... 13

I-4- طرق تحضير و تصنيع المركبات النقية ضوئيا..... 14

I-4-1- التحضير انطلاقا من مخزون كيرالي طبيعي (Chiral pool)..... 14

I-4-2- التحضير انطلاقا من مركبات بروكيرالية (Prochiral substrats)..... 14

I-4-3- التحضير بفصل المزيج الراسيمي (Resolution of racemates)..... 17

I-5- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية 19

I-5-1- الطريقة البولارومترية (Polarimetric methods)..... 19

I-5-2- طريقة الكروماتوغرافيا الغازية ((Gas chromatographic methods (GC))..... 19

I-5-3- طريقة الكروماتوغرافيا السائلة ((Liquid chromatographic methods (LC))..... 21

I-5-4- طريقة الكروماتوغرافيا السائل الجد حرج
(Supercritical fluid chromatographic methods (SFC)) 22

I-5-5- طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}H-NMR spectroscopy)..... 22

الفصل الثاني: الإرجاع اللاتناضري لمشتقات الأسيتوفينون بمحفزات حيوية وتقنية الأمواج فوق الصوتية

II- مقدمة..... 24
II-1- المحفزات الحيوية (البيوكيميائية)..... 24
II-2- الإنزيمات..... 25
II -2-1- خواص الإنزيمات..... 25
II -2-2- تسمية الإنزيمات..... 25
II -2-3- تصنيف الإنزيمات..... 25
II -2-4- العوامل المؤثرة على نشاط الإنزيمات..... 26
II-3- الإرجاع البيوكيميائي (استخدام الإنزيمات)..... 26
II-3-1- الكحول كمصدر للهيدروجين..... 27
II-3-2- السكريات كمصدر للهيدروجين..... 27
II-3-3- الهيدروجين الجزيئي كمصدر للهيدروجين..... 28
II-3-4- الضوء كمصدر للهيدروجين..... 29
II-4- دراسات سابقة للإرجاع اللاتناضري باستخدام الإنزيمات..... 30
II-5- تقنية الأمواج فوق الصوتية Ultrasound 32
II-6- تعريف بالنبتات المستعملة 33
II-6-1- النخيل..... 33
II-6-2- البطاط الحلوة..... 34

الفصل الثالث: الجزء العملي

III- مقدمة..... 35
III-1- التجربة..... 35
III-1-1- الأدوات والأجهزة والمواد المستعملة..... 35
III-1-2- الطريقة العامة للعمل..... 36
III-2- النتائج..... 38
الخاتمة
المراجع
الملخص

فهرس الأشكال

فهرس الأشكال

رقم الشكل **الصفحة**

الفصل الأول: الكيمياء الفراغية وتحضير وتحليل المركبات النقية ضوئيا

(1) مخطط يوضح أنواع المتماكبات للمركبات العضوية..... 4

(2) رسم تخطيطي يوضح كيرالية مركب عضوي..... 4

(3) أمثلة عن جزيئات كيرالية..... 5

(4) شكل العلاقة بين الإينانتيوميرات..... 5

(5) شكل العلاقة بين ديستيريوئيزوميرات..... 6

(6) أمثلة عن مركبات كيرالية دون وجود مركز كيرالي..... 6

(7) كيفية معرفة التشكيل المطلق..... 7

(8) المتماكب L-L لـL'aspartam 8

(9) إنانتيوميرا الليمونين وأنانتيوميرا الكارفون..... 9

(10) إنانتيوميرا مبيد الأعشاب dichlorprop..... 9

(11) الإنانتيومير الفعال للمركب فرنال..... 10

(12) إنانتيوميرا التاليدوميد..... 10

(13) تطور مبيعات الأدوية بين عام 1992 م وعام 2008 م..... 11

(14) تحضير R-flamprop-isopropyl إنطلاقا من R-lactic acid..... 14

(15) الإرجاع اللاتناضري للأسيتوفينون باستخدام كحولات آمينية كعوامل مساعدة كيرالية..... 15

(16) تحضير مبيد الأعشاب (S)-Metolachlor..... 16

(17) تحضير L-DOPA باستخدام الإنزيم TpL..... 17

(18) مثال لطور ثابت مستخدم في تقنية GC..... 20

(19) كروماتوغرام فصل إينانتيوميرا Ambrox بتقنية GC..... 20

(20) أمثلة لأطوار ثابتة المستخدمة في تقنية LC..... 21

(21) كروماتوغرام لعقار Thalidomide الراسيمي بتقنية LC..... 21

(22) كروماتوغرام فصل إنانتيومرا Clenbuerol بتقنية SFC..... 22

(23) بعض العوامل الكيرالية المساعدة..... 23

الفصل الثاني: الإرجاع اللاتناضري لمشتقات الأسيتوفينون بمحفزات حيوية وتقنية الأمواج فوق الصوتية

(1) عملية الإرجاع الكيتون باستخدام الكحول كمصدر للهيدروجين..... 27

(2) عملية إرجاع الكيتون باستخدام السكريات كمصدر للهيدروجين..... 28

(3) إرجاع الكيتون باستخدام الهيدروجين الجزيئي..... 28

(4) إرجاع الكيتون باستعمال طاقة التركيب الضوئي المحفز..... 29

(5) إرجاع ثاني أكسيد الكربون باستخدام الضوء كمصدر للهيدروجين..... 30

(6) إرجاع الكيتونات باستخدام الفجل النامي..... 30

(7) إرجاع الكيتونات باستخدام الطماطم..... 30

(8) إرجاع الكيتونات باستخدام عدة نباتات..... 31

(9) إرجاع الكيتونات باستخدام Daucus carota..... 31

(10) صورة فتوغرافية للدقلة البيضاء و الجمار..... 34

(11) صورة فوتوغرافية لدرنات البطاط الحلوة..... 34

الفصل الثالث: الجزء العملي

(1) المزيج في جهاز Heidolph..... 37

(2) صور لعمليتي الترشح والاستخلاص..... 37

(3) المقطاب Polarimeter..... 37

(4) إرجاع 4'-chloroacetophenone باستخدام النباتات..... 38

(5) طيف IR للكيتون 4'-chloroacetophenone..... 38

(6) طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-chloroacetophenone باستخدام الجمار..... 38

(7) طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-chloroacetophenone باستخدام الدقلة البيضاء..... 39

(8) طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-chloroacetophenone باستخدام البطاط الحلوة..... 39

(9) إرجاع 4'-nitroacetophenone باستخدام النباتات..... 40

(10) طيف IR للكيتون 4'-nitroacetophenone..... 40

(11) طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-nitroacetophenone باستخدام الجمار..... 41

(12) طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-nitroacetophenone باستخدام الدقلة البيضاء..... 41

(13) طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-nitroacetophenone باستخدام البطاط الحلوة..... 42

(14) إرجاع 2,2,2- trifluoroacetophenone بالنباتات..... 43

(15) طيف IR للكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone..... 43
(16) طيف IR لإرجاع الكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone باستخدام الجمار..... 43
(17) طيف IR لإرجاع الكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone باستخدام الدقلة البيضاء..... 44
(18) طيف IR لإرجاع الكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone باستخدام البطاط الحلوة..... 44
(19) جهاز الأمواج فوق الصوتية..... 45

فهرس الجداول

فهرس الجداول

الرقم **الصفحة**

الفصل الثالث: الجزء العملي

(1) جدول يوضح زاوية الدوران ونسبة الزيادة في الإينانيوومير %ee بالنسبة لنتائج الإرجاع للكيتون الأول (a)..... 40

(2) جدول يوضح زاوية الدوران ونسبة الزيادة في الإينانيوومير %ee بالنسبة لنتائج الإرجاع للكيتون الثاني (b)..... 42

(3) جدول يلخص جميع النتائج..... 46

مقدمة عامة

مقدمة عامة

خلال القرن العشرين 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 . وتطبيق التصنيع العضوي الحديث لم يكن مقتصرا على الصناعات الصيدلانية بل تعداه إلى مجالات عدة مهمة في حياتنا اليومية مثل صناعة البوليميرات، صناعة النسيج، والمبيدات الحشرية، والصناعات الفلاحية ...الخ.

التصنيع العضوي يتطلب معرفة دقيقة وواسعة، حيث أن الطرق الكيميائية المستخدمة في هذا المجال تطورت ببطء من الفضول الأكاديمي المجرد إلى تقنيات الإنتاج التطبيقية المقبولة جدا. والمجالات والاختصاصات الكيميائية مازالت تنمو وتتطور بدرجة اكبر اتجاه التعقيد، وحقل التصنيع الكيميائي العضوي يبقى حقلا أساسيا للبحث الأكاديمي.

وبحلول عام 1970م كان قد أدرك الأهمية الكاملة لهذا موضوع، وكان هذا الإدراك أيضا يرجع جزئيا إلى تطوير الأدوات التحليلية اللازمة والتي تشمل على سبيل المثال LC و NMR، والذي أحدث ثورة في الكيمياء ككل خاصة لزيادة تعزيز دور الذي يلعبه التوليف غير المتماثلة في الماضي والحاضر والمستقبل لتخليق المنتجات الطبيعية النقية ضوئيا [1]. ففي الحقيقة إن العديد من العقاقير والمركبات الحيوية توجد في الطبيعة على شكل إيزوميرات ضوئية (متخايلات) Enantiomers، وعادة أحد هذه الأيزوميرات يكون فعال حيويا والأخر لا يكون فعال (عديم الفائدة) أو قد يتسبب في بعض النتائج المرعبة غير المرغوب فيها، كما حدث بالنسبة للعقار Thalidomide في الستينات، حيث وصف للعديد من النساء الحوامل فتسبب في تشوهات خلقية للأجنة، حيث دلت الأبحاث على أن الإينانتيومر (S) له هو المسئول عن ذلك وسحب العقار من الأسواق [2]. وفي عام1987م أصدرت هيئة الأدوية والصناعات الغذائية الأمريكية (FDA) تعليمات تؤكد على ضرورة أن يكون المنتج الصيدلاني أنانتيومر منفردا ونقيا بشكل مميز [3].

واهتم الصيادلة والكيميائيون بهذا الموضوع وأصبح تحليل الجزيئات والحصول عليها بشكل متخايل نقي ضوئيا ضرورية وبالغة الأهمية في البحث الأساسي، بسبب ارتباط الفاعلية البيولوجية للجزيئات العضوية بالبنية الفراغية وتزايد الطلب على المواد النقية ضوئيا في المجال الطبي والفلاحي ومواد التجميل، حيث بلغت مبيعات الأدوية الكيرالية عام 2003 م مثلا 146 بليون دولار أمريكي [4]. ومن هنا نفهم أهمية فصل الأنانتيومرات (المتخايلات) الضوئية من المزيج الراسمي أو تحضيرها عن طريق التصنيع العضوي اللاتناظري أو الانتقائي بطرق مختلفة وبالتالي فان تطوير طريقة التصنيع

العضوي وفهمها جيدا أكثر ضرورة وأهمية اليوم من أي وقت مضى وهذا ما نصبو ونتطلع إليه في بحثنا هذا حيث قمنا بإرجاع لاتناظري لكتونات بروكيرالية (prochiral ketones) تعطي كحولات نقية ضوئيا 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 والثيولات وذات أهمية كبيرة جدا في الصناعات الصيدلية وغيرها [5-7].

أصبح اليوم البحث العلمي أكثر تطور وتنوعا حيث أن العلوم الحديثة ساهمت في تطور هذا الحقل بمفاهيم جديدة ودقيقة كمفهوم الكيمياء الخضراء، والتي ترمي إلى استحداث تقنيات وطرق في الصناعة الكيميائية تكون صديقة للبيئة، ولهذا تم التوجه لاستخدام محفزات حيوية كالإنزيمات والبكتيريا في التحضير العضوي كإرجاع المركبات العضوية مثل الكيتونات، وفي السنوات الأخيرة ظهرت دراسات جديدة تهدف إلى إرجاع الكيتونات البروكيرالية باستخدام النباتات، ومنها استوحينا عملنا هذا حيث نهدف إلى الحصول على كحولات كيرالية انطلاقا من كيتونات بروكيرالية وباستخدام نباتات محلية لمعرفة إن كانا قادرين على مواكبة مثل هذه الدراسات وهل نبتات المنطقة ترقى لمثيلاتها في الدول الأخرى واستخدمنا أيضا تقنية الأمواج فوق الصوتية.

بحيث أدرج بحثنا هذا ضمن ثلاثة فصول

الفصل الأول وهو فصل نظري ويتضمن مفاهيم أساسية في الكيمياء الفراغية والفاعلية البيولوجية والحيوية للمركبات النقية ضوئيا وكذلك الطرق المختلفة المستخدمة في تحضير وتحليل هذه الأخيرة، أما الفصل الثاني أيضا نظري نتناول فيه الإرجاع اللاتناظري للكيتونات البروكيرالية باستخدام محفز حيوي وتقنية الأمواج فوق صوتية. والفصل الثالث عملي حيث قمنا بإرجاع اللاتناضري الكيتونات البروكيرالية وتحليل النتائج المتوصل إليها بالأرقام والأطياف و طريقة العمل والأجهزة المستخدمة.

واختتم عملنا هذا بخاتمة وملخص.

الفصل الأول

الكيمياء الفراغية وتحضير وتحليل المركبات النقية ضوئيا

I - مقدمة

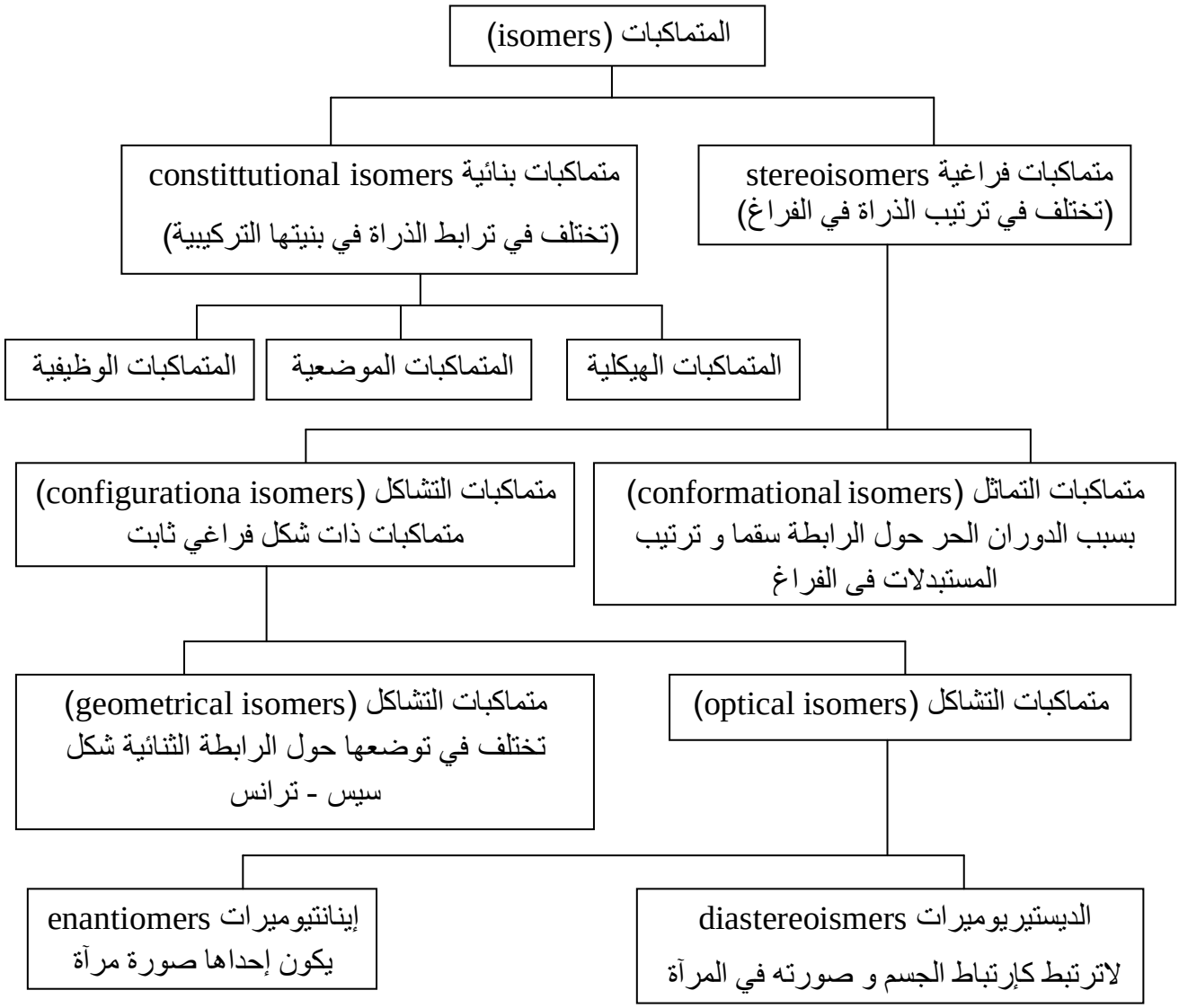
الكيمياء الفراغية هي أحد أقسام الكيمياء العضوية الأكثر تعقيدا ولا يمكن تبسيطها نظرا لارتباط الصعوبة بالخصائص الهندسية الهرمية، ويمكن تعريف الكيمياء الفراغية ذلك الفرع من الكيمياء الذي يدرس التركيب الفضائي للذرات والمجموعات المكونة للجزيئة، وتحديد العلاقات الناجمة عن توزيعها الفراغي والتي تنتج عنها متماكبات فراغية لها تأثيرات مختلفة فيزيائيا أو كيميائيا أو فسيولوجيا على صفات المادة وكذا على التفاعلات الكيميائية [8-10].

وبسبب هذه التأثيرات أصبح من الضروري تحضير وتحليل هذه المتماكبات لتحديد خصائصها كل على حدا ومعرفة من منها فعال ومن منها غير فعال أو لديه آثار غير مرغوب بها، وهناك عدت طرق لتحضير المركبات النقية الضوئية منها من يعتمد على مركبات كيرالية ذات اصل طبيعي أو فصل المزيج الراسيمي وغيرها من الطرق، ولكل طريقة طرق فرعية تعتمد منهجيات مختلفة مبنية على تلك الخصائص المختلفة بين المتماكبات. بعد تحضير المركبات النقية ضوئيا يتم تحليلها وتحديد مدى نقاوتها، وحاليا يوجد عدت طرق من أبرزها استعمال جهاز المقطاب (Polarimeter) وذلك لسهولة استخدامه، كما يوجد طرق أخرى وهي طرق كروماتوغرفية. وقد تطورت طرق التحضير والتحليل كثيرا في السنوات الأخيرة مما سلهم في تطوير البحوث العلمية في هذا الموضوع.

I-1- مفاهيم حول الكيمياء الفراغية

I-1-1- مفهوم المتماكبات isomers

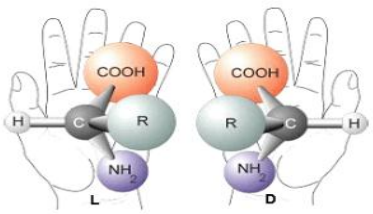
يطلق لفظ متشابهات (متشاكلات أو متماكبات " isomers ") على المركبات التي لها صيغ جزيئية واحدة ولكن مختلفة في التركيب أي أنها تحتوي علي أعداد من ذرات أو مجموعات تختلف بعضها عن بعض في الترتيبات الموجودة بداخل جزيئاتها [8-10]. يوجد نوعان من المتماكبات بنيوية وفراغية وكل نوع لديه عدة أقسام (الشكل I-1) يوضحها بالتفصيل.



الشكلI-1: *مخطط يوضح أنواع المتماكبات للمركبات العضوية* [8-10].

I-1-2- مفهوم الكيرالية

الكيرالية (Chirality) كلمة أصلها يوناني وتعني راحة اليد، وفي الكيمياء نقول عن مركبات بأنها كيرالية إذا كانت تمتلك خاصية عدم تطابق شكلها الأصلي مع صورتها في المرآة، تماما مثل عدم تطابق اليد اليمنى باليد اليسرى (الشكل I-2) [11].



الشكلI-2: *رسم تخطيطي يوضح كيرالية مركب عضوي* [11].

وتسمى المركبات الكيرالية بالمركبات غير المتناظرة، وهي تحتوي على كربون غير متناظر به أربعة مستبدلات مختلفة كما في جزيء 2-بيوتانول وجزيء حمض اللاكتيك (الشكل I-3)، أو مركز آخر لعدم التناظر مثل نيتروجين والفوسفور. أو تطلق على مركبات لاتحتوي على أحد عناصر التناظر(مركز تناظر، مستوي تناظر، محور تناظر) [12].

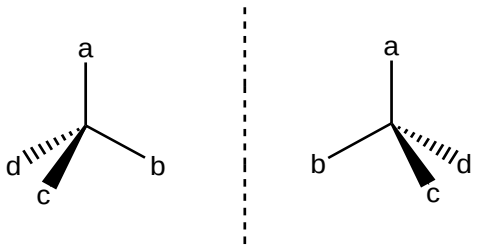
2-بيوتانول **حمض اللاكتيك**

الشكلI-3: *أمثلة عن جزيئات كيرالية* [12].

والمركبات التي تملك هذه الخاصية تكون ذات نشاط ضوئي، وإذا كانت لها نفس الصيغة المجملة وإختلفت في شكلها في الفراغ فقط تسمى إيزوميرات ضوئية وهي نوعان [13].

أ- إينانتيوميرات enantiomers:

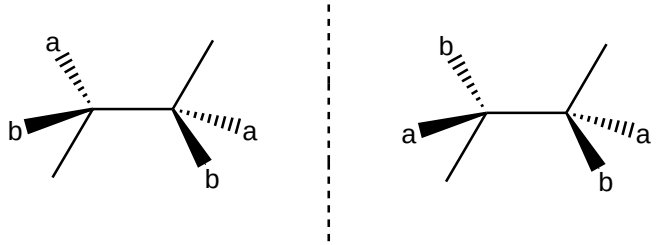
وهي مركبات كيرالية إحداها صورة مرآة للأخرى (الشكل I-4)، وتكون لها نفس الخصائص الفيزيائية (درجة الانصهار، الكثافة، رقم الإنكسار...) وتختلف فقط في إزاحة مستوى الضوء المستقطب، فمنها من يزيح الضوء المستقطب بإتجاه عقارب الساعة ويسمى يميني الدوران (dextrorotatory) ويرمز له بـ d أو (+)، والآخر يزيح مستوى الضوء المستقطب عكس اتجاه عقارب الساعة ويسمى يساري الدوران (levorotatory) ويرمز له بـ l أو (-). إذا كان المحلول يحوي 50% من مركب يميني الدوران و 50% من مركب يساري الدوران يسمى مزيج راسيمي (racemic mixture) ولا يزيح مستوي الضوء المستقطب و يرمز له بـ dl (±) [14].



الشكلI-4: *شكل العلاقة بين الإينانتيوميرات* [14].

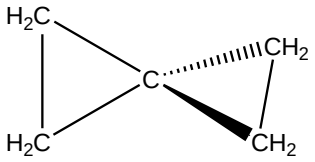
ب- ديستيريوئيزوميرات diastereoisomers:

تحتوي على أكثرمن مركز كيرالي واحد ولا ترتبط كارتباط الجسم وصورته في المرآة، وتكون مختلفة في خواصها الفيزيائية (درجة الغليان، درجة الانصهار، الكثافة...) (الشكل I-5) [14].

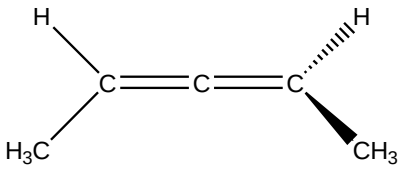


الشكلI-5: *شكل العلاقة بين ديستيريوئيزوميرات* [14].

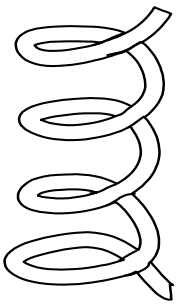
إن وجود ذرة كربون كيرالية في الجزيء هو أحد دواعي ظهور الكيرالية الجزيئية، إلا أن هناك الكثير من الجزيئات التي تعتبر كيرالية (لا تتطابق مع صورتها في المرآة) والتي تفتقر لمثل هذه الذرات، بسبب وجود عائق فراغي لا يسمح بحرية الدوران، ومن أمثلتها سبيرينات (spiranzs) والمركبات الأليلية (allylic compounds) و المركبات ثنائية الفينيل (biphenyles) والمركبات ذات البناء الحلزوني مثل DNA و RNA (الشكل I-6) [14].



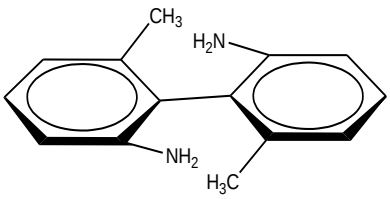
sipro2-2-pentane



penta-2,3-diene



البنية الحلزونية

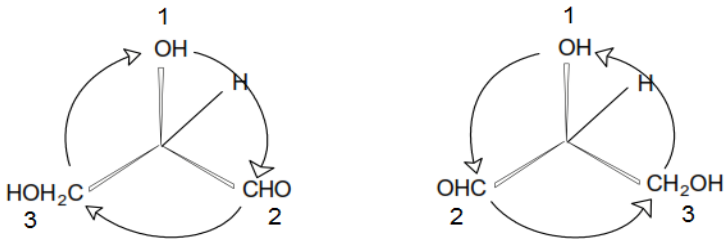


R-(-)2,2'-diamino-6,6'diméthlbiphényl

الشكلI-6: *أمثلة عن مركبات كيرالية دون وجود مركز كيرالي* [14].

I-1-3- التشكيل المطلق (النظام RS)

الطريقة العامة لتوضيح التشكيل المطلق نظريا حول ذرة كربون كيرالية يعتمد على نظام الأولويات الذي إقترحه كل من Cahn، Ingold وPrelog، وينص على أن يعطى لكل مستبدل متصل بذرة الكربون الكيرالية احد الأرقام 1أو2 أو3 أو4 (حيث يعطى الرقم 1 للمجموعة ذات الأولوية الأعلى و الرقم 4 للمجموعة ذات الأولوية الأدنى). وتحدد الأولوية على أساس العدد الذري للذراة أو المجموعة المتصلة مباشرة مع الذرة الكيرالية، فإذا كانت المجاميع أو الذراة متساوية في العدد الذري فإنه يجب الانتقال إلى الذرة الموالية، وهكذا نستمرحتى يتم تحديد الأولوية بشكل عام، إذا احتوت المجموعات المتصلة بالذرة الكيرالية على روابط ثنائية أو ثلاثية فإنه يجب تفكيك هذه الروابط كما لو انها روابط بسيطة، ينظر للجزيء من الجانب المقابل للمجموعة التي لها اقل الأولويات (التي تأخذ الرقم4)، و يكون الترتيب التنازلي للأولويات (1، 2، 3) بالنسبة للمجموعات الباقية إما تتابعا في اتجاه الساعة عندئذ يرمز إلى التشكيل بـR بمعنى يميني، أو في اتجاه عكس عقارب الساعة ويرمز إليه بـS أي يساري (الشكل I-7) [15].



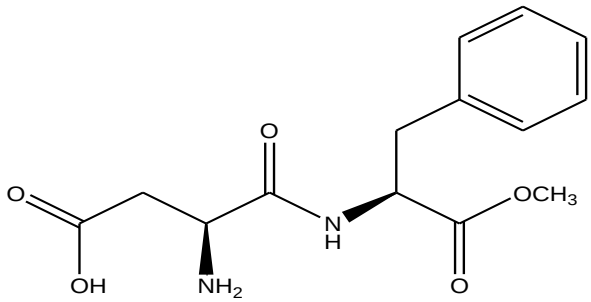
R (rectus) S(sinister)

الشكلI-7: *كيفية معرفة التشكيل المطلق* [15].

I-2- الكيرالية و الفاعلية البيولوجية

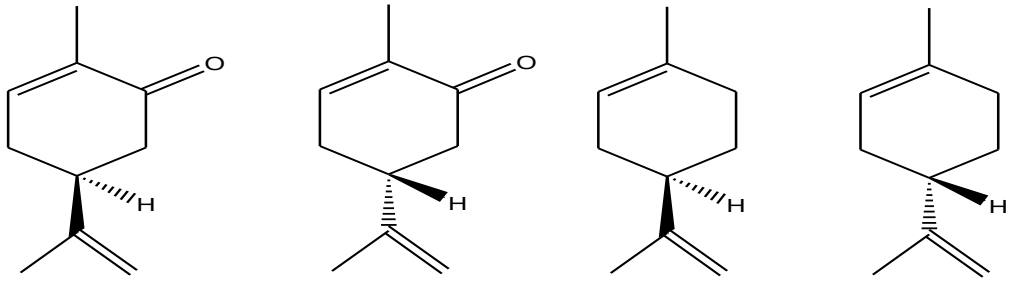
إن الكثير من العقاقير الطبية والمركبات الحيوية تكون في الطبيعة كيرالية، وتوجد على شكل مماكبات ضوئية (Optical isomers) وهذه الأخيرة تكون لها نفس الخواص الفيزيائية وتختلف في إزاحتها للضوء ورغم ذلك يمكن ملاحظة خواص كيميائية مختلفة، بسبب أنه يمكن أن يتم تميزها بواسطة مستقبلات مثل الإنزيمات تكون في حد ذاتها كيرالية أو تحتوي على مواقع كيرالية [16].

وبالتالي ليس من المفاجئ أن تكون للمماكبات الضوئية (ديستيريوميرات وإينانتيوميرات) تأثيرات بيولوجية مختلفة. فعلى سبيل المثال مستقبلات التعرف على الطعم، تتعرف على الأذواق المختلفة لدياستيريوميرات الأسبارتام L'aspartam (الأسباراتام ثنائي ببتيد يتكون من حمضين امينيين هما حمض أسبرتيك و فينيل ألانين)، المتماكب L-L (الشكل I-8) ذو مذاق حلو ويستخدم كمحلي صناعي غير سكري، وهو أحلى بـ 200 مرة تقريباً أكثر من السكر، ولكن بسعرات حرارية أقل بكثير، يسوق تحت الرمز E951 بينما المتماكبات الثلاث الأخرى D-D، L-D و D-L فطعمها لاذع [17].



الشكلI-8: *المتماكب L-L لـ L'aspartam* [17].

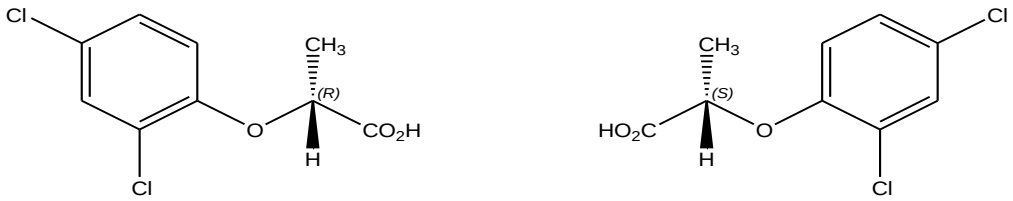
وعلى نفس المنوال مستقبلات التعرف على الرائحة تميز إينانتيوميرات الليمونين Limonene الشكل (9) فأحدهما يعطي الرائحة لليمون والآخر يعطي الرائحة للبرتقال [18]. كما الأمر بالنسبة لمركب الكارفون Carvone (الشكل I-9) الأناتيوميرS يعطي الرائحة للنعناع والأناتيومير R يعطي الرائحة لبذور الكراويا (الكمون الأخضر) [19].



(S)-(+)-Carvone (R)-(-)-Carvone (R)-(-)-Limonéne (S)-(+)-Limonéne

الشكلI-9: *إنانتيوميرا الليمونين* وأنانتيوميرا *الكارفون*.

مع ملاحظة أن أكثر من 285 أزواج إينانتيوميرية (570 إينانتيومير) لها روائح مختلفة [18]. وكذا مبيدات الأعشاب والحشرات تحتوي على مراكز كيرالية فعلى سبيل المثال المماكب الضوئي (R)-(+)-dichlorprop يكون فعالا في قتل الأعشاب الضارة بينما (S)-(-)-dichlorprop يكون عديم الفاعلية (الشكل I-10) [20].

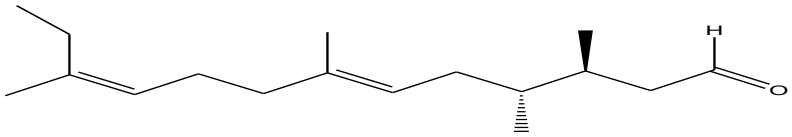


(R)-(+)-dichlorprop (S)-(-)-dichlorprop

فعال عديم الفاعلية

الشكلI-10: *إنانتيوميرا مبيد الأعشاب dichlorprop* [20].

ولتفادي التأثيرات المضادة نتيجة الإينانتيومير غير الضروري شددت عدة دول أوربية مؤخرا على أن يكون مبيد الأعشاب والحشرات المستعمل نقيا ضوئيا [21]. وابعد من ذلك هناك مادة تفرزها نملة الفرعون التي تؤثر و تكون جذابة للنملات الأخر من جنسها والتي تسمى فرنال حيث يكون المتماكب (3S,4R)-(+)Faranal)) (الشكل I-11) هو الفعال من بين أربعة متماكبات أخرى [22].

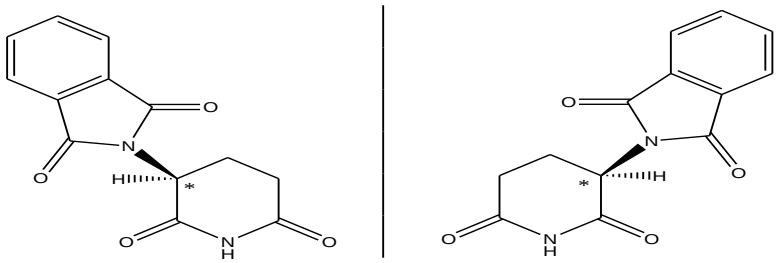


(3S,4R)-(+)-Faranal

الشكلI-11: *الإنانتيوميرالفعال للمركب فرنال* [22].

وفي مجال الأدوية، فإن الإختلاف في الفاعلية البيولوجية والحيوية للإينانتيوميرات له أهمية قصوى في صناعة المواد والعقاقير الصيدلانية. حيث يسمى الإينانتيومير الفعال (eutomer) وغير الفعال أو له تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها أو مختلفة يسمى (distomer) [23،24].

وأحسن مثال على ذلك عقار التاليدوميد (Thalidomide) الراسيمي في الستينات (الشكل I-12)، الذي وصف للنساء الحوامل كمهدئ ومعالج للغثيان المصاحب للحمل في فترات الصباح حيث تسبب في كارثة أدت إلى إحداث تشوهات خلقية للأطفال المولودين، ودلت الدراسات بعد ذلك أن المتسبب في هذه الأخيرة هو الإينانتيومير (S) بينما الإينانتيومير (R) للتاليدوميد هو الفعال حيويا كمهدئ[25،26].



(S)-thalidomide (R)-thalidomide

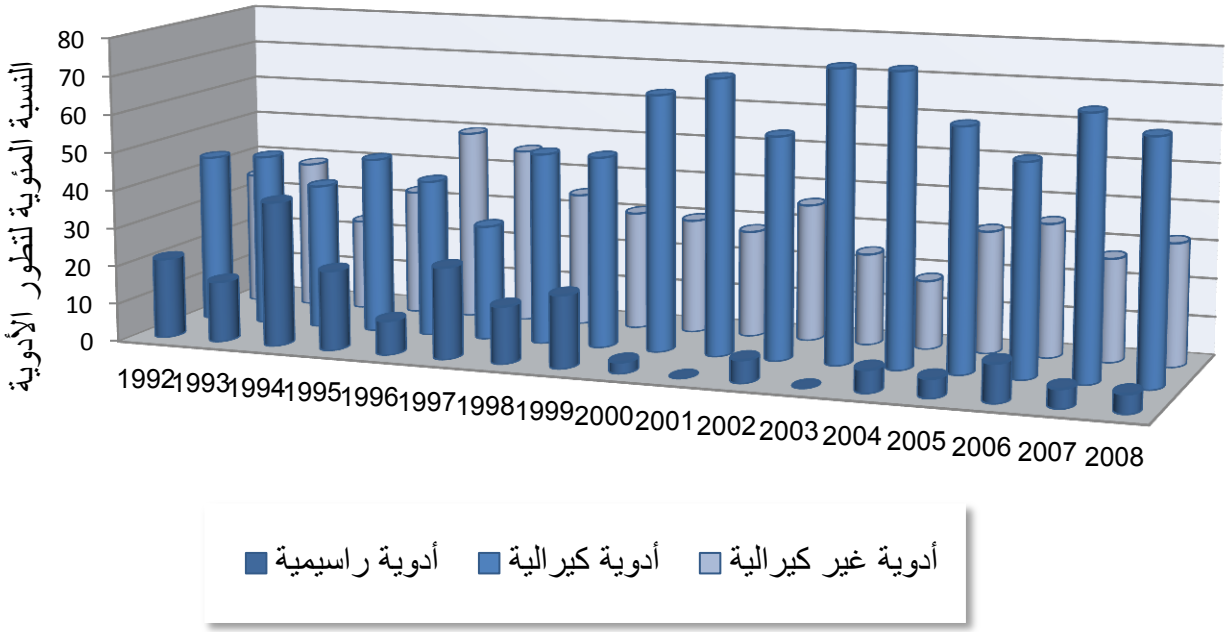
له تأثيرات مشوهة للأجنة مهدئ

الشكلI-12: *إنانتيوميرا التاليدوميد* [25،26].

ومنذ سنة 1992 م وضعت إدارة الأدوية والأغذية الأمريكية (FDA) قوانين صارمة في مجال صناعة الأدوية، حيث يطلب من كل مؤسسة تريد وضع عقار راسيمي جديد في السوق أن تميز وتحدد الفاعلية الحيوية لكل إينانتيومير بشكل منفرد، والتأكد من أن الإينانتيومير غير المرغوب فيه ليس له تأثيرات جانبية وغير سام. وهكذا اصبح من بين عشرة أدوية مباعة تسعة تحتوي على مبدأ الفاعلية الكيرالية، وكان حجم مبيعات الأدوية التي سوقت على شكل إينانتيومير منفرد نقي عام 2004 م قريب

من 9 مليار دولار أمريكي[27]. والبحث الذي يرتكز على إكتشاف الإدوية بدأ يتراوح من الأمراض الحادة و العابرة إلى الأمراض المزمنة مثل السرطان والقلق والإيدز وإلتهاب المفاصل والأمراض العصبية حيث أن الكمية الكبيرة من الأدوية المستعملة في علاجها تحتوي على مركز كيرالي أو أكثر. وحيث أن هناك مجموعة من الأدوية العلاجية والتي تطلبت نقاوة عالية للمتخايل وصفت في السنوات الماضية كعلاج لبعض الأمراض كتصلب الشرايين، الجملة العصبية المركزية، مضادات الفيروسات والأدوية المضادة للسرطان [28].

يعتبر مجال الأدوية الكيرالية مجالا للتحدي والاستثمار والبحث. ومبيعات الأدوية النقية كيميائيا وفراغيا تتطور باستمرار وبمرور الزمن (الشكل I-13) [29].



الشكلI-13: *تطور مبيعات الأدوية بين عام 1992م وعام 2008 م* [29].

وكان هذا دافعا قويا لإهتمام الكيميائين والصيادلة بتحضير مركبات نقية ضوئيا والعمل على التحسينات التكنولوجية التي لها علاقة بالموضوع وتطوير طرق لتحظير المركبات النقية ضوئيا وتقدير نقاوتها الضوئية.

I-3- متغيرات النقاوة الضوئية

I-3-1- مفهوم النقاوة الضوئية (Optical purity)

هي تغير يستخدم لوصف إينانتيوميرواحد أو مخلوط من إينانتيوميرين، فإذا كانت عينة ما نشطة ضوئيا مؤلفة من إينانتيوميرواحد قيل أنها نقية بنسبة 100% أما إذا احتوت العينة على كمية من الإينانتيوميرالآخر لا تكافئها موليا فإنها تظهر دورانا يختلف عن الدوران الذي يظهره الإينانتيوميرالنقي، لكن لا يساوي الصفر، فإنه يمتلك نقاوة أقل من 100% ويعبر عن النقاوة الضوئية بالعلاقة التالية:

$$Pe = \frac{\alpha}{[\alpha]_{\mathrm{D}}^{\mathrm{t}}} \times 100 \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (1.\mathrm{I})$$

حيث: Pe : النقاوة الضوئية.

α : زاوية الدوران المقاسة للناتج.

$[\alpha]_{\mathrm{D}}^{\mathrm{t}}$: زاوية الدوران النوعي للأنانتيوميرالنقي [30].

I-3-2- الإنتقائية الإنانتيوميرية (Enantioselective)

عندما يكون التحضير العضوي له علاقة بالكيرالية فإن إنتاج إينانتيوميرمعين بشكل مفضل مرهون (مرتبط) ببيئة التفاعل مثل الكواشف المستعملة (مذيب، محفز) ويعتمد على قدرة الكاشف على مهاجمة أحد الجهتين (أمام front face أو خلف back face)، ونتحصل على إينانتيوميرمعين يتم تحديد تشكيله المطلق بدقة وبشكل مؤكد. الإنتقائية الإنانتيوميرية في هذه الحالة تقاس بالزيادة في الإينانتيوميرمعين (enantiomeric excess) (ee%) والمعطاة بالعلاقة التالية :

$$\left.\begin{array}{l} ee_S\% = \dfrac{[S]-[R]}{[S]+[R]} \times 100 \\ \\ ee_R\% = \dfrac{[R]-[S]}{[R]+[S]} \times 100 \end{array}\right\} \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots (2.\mathrm{I})$$

[R] و[S] تركيزالإنانتيوميرذوالتشكيل المطلق R وS على الترتيب [30].

R وS ليس لها علاقة بإتجاه الدوران و لايمكن تحديدها بإستخدام جهاز مقياس دوران الإستقطاب Polarimetre بل تحدد حديثا بإستخدام أشعة السيني X أو GC Chiral أو LC Chiral أو SFC Chiral [30].

وفي حالة إستخدام المقطاب يمكن حساب ee بالعلاقة التالية:

$$ee\% = \frac{[\alpha']^{t}_{D}}{[\alpha]^{t}_{D}} \times 100 \dots\dots\dots\dots\dots\dots\dots (3.I)$$

حيث:

$[\alpha']^{t}_{D}$: زاوية الدوران النوعي المقاسة للعينة.

$[\alpha]^{t}_{D}$: زاوية الدوران النوعي لأنانتيومير النقي [30].

I-3-3- الإنتقائية الدياستروميرية (Diastereoselectivity)

إن تحضير الند المفضل يتعلق بالتأثيرات الفراغية الإلكترونية التي تسببها المجموعات المتصلة بالمركز المتفاعل، كما تتأثر بالكاشف أو المذيب المستعمل و التفاعل المؤدي إلى إنتاج دياستيرومير (diastereoisomeric) (de%) وفق العلاقة التالية :

$$de\% = \frac{[X] - [Y]}{[X] + [Y]} \times 100 \dots\dots\dots\dots (4.I)$$

حيث : [X] : تركيز الدياستيرومير الموجود بنسبة أكبر.

[Y] : تركيز الدياستيرومير الموجود بنسبة أقل [30].

الدياستيروميرات لها خواص فيزيائية مختلفة لهذا يمكن فصلها بالطرق الفيزيائية التقليدية مثل البلورة، التقطير التجزئي....إلخ [14].

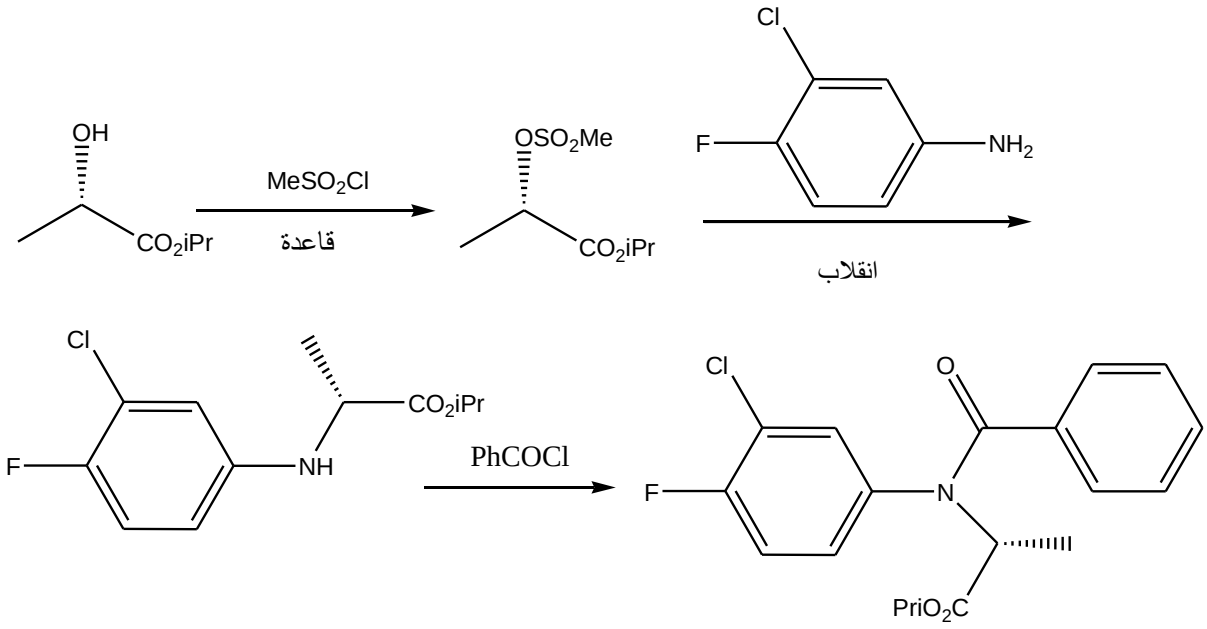
I-4- طرق تحضير و تصنيع المركبات النقية ضوئيا

نظرا لأهمية المركبات النقية ضوئيا في المجالات المختلفة (الصيدلي، الفلاحي، صناعة المبيدات وغيرها) والإختلاف الفاعلية الحيوية والبيولوجية كما ذكرنا سابقا فإن الكيميائيين والصيادلة إهتموا بتطوير طرق الحصول عليها. وهناك ثلاث طرق أساسية لتحضيرها وهي:

- التحضير انطلاقا من مركبات كيرالية ذات اصل طبيعي (Chiral pool).
- التحضير اللاتناظري من مركبات بروكيرالية (Prochiral substrates).
- التحضير بفصل المزيج الراسيمي (Resolution of racemate) [21،32].

I-4-1- التحضير انطلاقا من مخزون كيرالي طبيعي (Chiral pool)

هناك العديد من المركبات الكيرالية ذات أصل طبيعي ومن أمثلتها (الأحماض الآمينية، الكربوهيدرات، أحماض هيدروكسيلية، تربينات، كحولات آمينية) والتي يتم منها صناعة مركبات نقية ضوئيا بواسطة تحضير عضوي [33]. مثل تحضير (R-flamprop-isopropyl) الذي يستخدم كمبيد أعشاب انطلاقا من مشتقات الأحماض الكربوكسيلية والأكثر شهرة هو حمض اللاكتيك(R-lactic acid) (الشكل I-14).



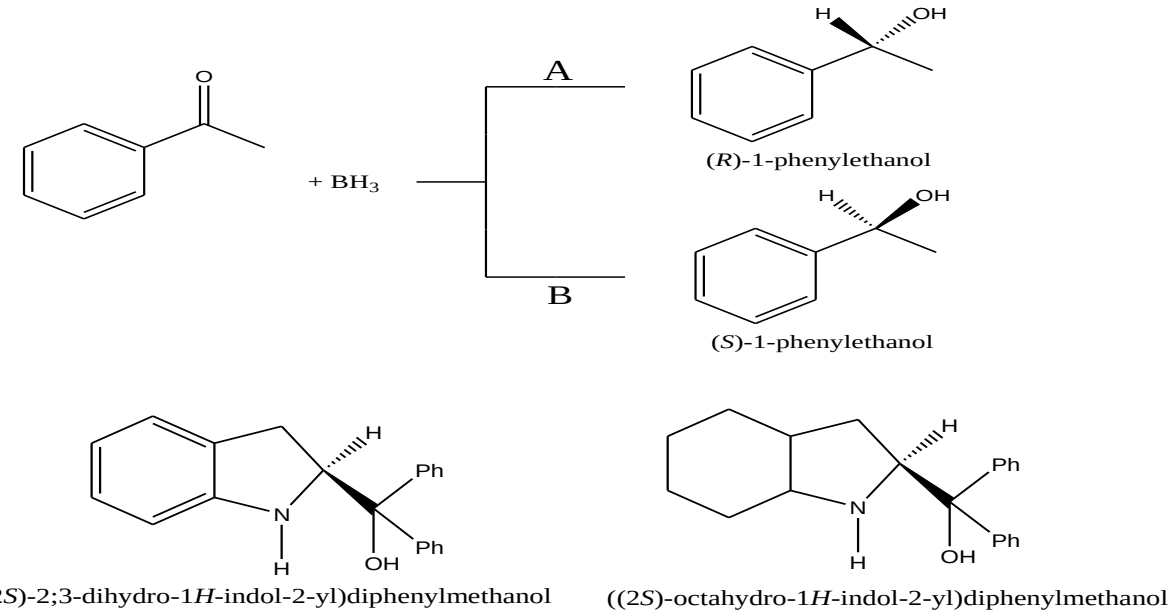
الشكل I-14: تحضير *R-flamprop-isopropyl* إنطلاقا من احد مشتقات *R-lactic acid* [33].

I-2-4- التحضير انطلاقا من مركبات بروكيرالية (Prochiral substrats)

وهي مركبات غير كيرالية 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 اللاتناضري (asymmetric synthesis) ويكون مزيج المتماكبات الضوئية الناتج (إينانتيوميرات أو دياستروميرات) بكميات ونسب غير متساوية وكمثال على ذلك الإضافة غير متناظرة على الرابطة المزدوجة (C=O, C=C) وهناك عدة إستراتيجيات مستخدمة في التحظير اللاتناظري[34].

I-2-4-1- استخدام عوامل كيرالية مساعدة (chiral auxilliaries)

الإستراتيجية الأولى في التحضير اللاتناظري هي استخدام مركبات كيرالية مساعدة حيت عند إضافة هذا الأخير إلى مركب بروكيرال فانه يؤثر على نتيجة التفاعل ويعطي مركبا ذا مركز كيرالى جديد بشكل مفضل ثم يفصل المركب الكيرالي المساعد بسهولة دون أن يؤثر على النقاوة الضوئية للمركب الناتج كما يمكن استخدامه مرة أخرى [34]. ومن بين الأمثلة على ذلك استخدام كحولات امينية كعوامل مساعدة كيرالية في الإرجاع اللاتناظري للأسيتوفينون [35]. وتحضير أنانتيوميرات نقية بنسبة جيدة (الشكل I-15).

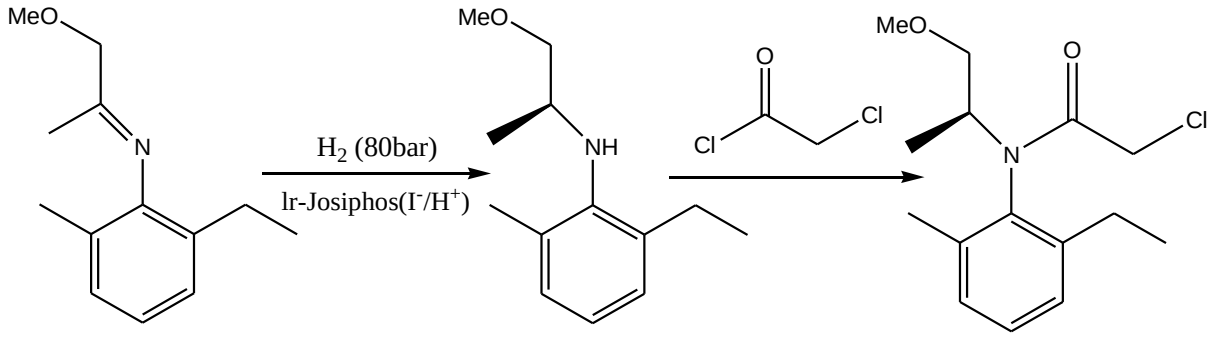


الشكل I-15: *الإرجاع اللاتناضري للأسيتوفينون باستخدام كحولات آمينية كعوامل مساعدة كيرالية*[35].

I-4-2-2- التحضير باستخدام محفزات كيميائية (Chemocatalytic)

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

ومن بين أهم التطبيقات في التحضير اللاتناظري الإنتقائي والأوسع انتشارا باستخدام مترابطات هو تحضير المركب " (S)-Metolachlor" (الشكل I-16)، المعروف كمبيد أعشاب فعال من بين إيزوميراته الأخرى وخاصة في المحاصيل الصيفية (الذرة ونبات الصويا) [36]. حيث يتم ذلك بإرجاع اللاتناضري للإيمين بإستعمال معقد الريديوم مع الربيط (ferrocenyl diphosphine) المعروف باسم (Josiphosl) المتبوع بالتفاعل مع المركب ($ClCH_2COCl$) وهذا التفاعل يتم بكفاءة عالية جدا باستعمال غاز الهيدروجين (80 بار) وعند 50 درجة حرارة مئوية ويكون الناتج له ee=79% وقد حقق مبيعا عالية في السوق [37].

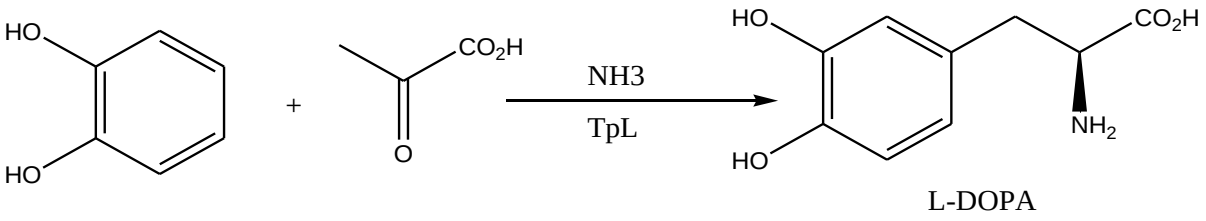


الشكلI-16: *تحضير مبيد الأعشاب (S)-Metolachlor* [37].

I-4-2-3- التحضير باستخدام محفزات حيوية (Biocatalytic)

من المعروف أن العمليات الحيوية تنضم عادة بالإنزيمات كهضم الغذاء مثلا 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 جدا (بحيث يمكن تحقيق إرجاع انتقائي في الكيتونات الأليفاتية بطريقة سهلة مقارنة بالمحفزات الكيميائية) كما أنها آمنة وتتفسخ بسهولة في البيئة بعد الاستعمال. ومن بين الأنزيمات المستخدمة إنزيمات lyases، المستخدمة بشكل واسع في تحضير الأحماض الأمنية (L-Aminoacides) المهمة في مجال الصناعة الصيدلية [38].

فمثلا المركب (L-DOPA) ((S)-3,4dihydroxyphenylalanine) المستخدم في علاج مرض باركينسون (Parkinson) (الشلل الاهتزازي وتعظم العضلات) كما يعتبر مادة أولية في تصنيع مادة الدوبامين (dopamine) المعروفة طبيا كمادة ناقلة عصبية تم تحضيره بمساعدة الإنزيم المسمى (TpL) (Tyrosine phenol-lyase) وفق التفاعل التالي (الشكل I-17) [39،40].



الشكلI-17: *تحضير L-DOPA باستخدام الإنزيم TpL* [39،40].

I-3-4- التحضير بفصل المزيج الراسيمي (Resolution of racemates)

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

- **الفصل بالترسيب التفضيلي (Resolution by Preferential crystallization)**

في محلول مشبع لمزيج راسيمي يمكن أن نقوم بترسيب تفضيلي واختياري لأحد الانانتيوميرات، بحيث نضيف للمحلول كمية قليلة (أثار) من هذا الأنانتيومر المراد فصله على شكل بلورات، ونذيب المحلول بشكل جيد فتتشكل تكتلات ونحصل على نظام غير متوازن، ثم يبرد المحلول مع الرج لفترة زمنية فيترسب الأنانتيومر . علما بأن الترسيب يتعلق بدرجة تشبع المحلول ومدة الفصل [41].

- **الفصل بتشكيل املاح دياستروميرية (Resolution by Diastereomeric salt formation)**

على الرغم من طرق الفصل المختلفة لمكونات المزيج الراسيمي إلا أن الطريقة الكلاسيكية في الفصل بتشكيل أملاح داياستيروميرية مازالت تستعمل على نطاق واسع، وإلى يومنا هذا في تحضير المركبات النقية ضوئيا، حيث أن إستراتيجية هذه الطريقة تعتمد على تفاعل حمض – أساس بين مكونات المزيج العنقودي والعامل المساعد للفصل حيث تتشكل أملاح داياستيروميرية تختلف في خواصها الفيزيائية وبالتالي يمكن فصلها بالطرق التقليدية (كروماتوغرافيا العمود، التقطير،الترشيح ...الخ) [42].

- **الفصل الكروماتوغرافي (Chromatographic resolution)**

إن استخدام تقنيات الكروماتوغرافيا في فصل الأنانتيوميرات للحصول على كميات هامة من العقاقير والأدوية النقية ضوئيا 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 (من 6 اعمدة وأكثر) والكميات المفصولة بهذه الطريقة أصبحت في الآونة الأخيرة تقدر بالكيلو غرامات [43،44].

- **الفصل الحركي (Kinetic resolution)**

يمكن فصل زوج من الأنانتوميرات بناءا على الإختلاف في سرعة تفاعل كل أنانتيومير مع عامل كيرالي، قد يكون هذا العامل محفز كيميائي (معقد معدني أو محفز عضوي كيرالي) [45]. أو محفز حيوي (إنزيم أو كائنات حية دقيقة) [46].

العيب الوحيد لهاذه الطريقة هو المردود الذي لا يتجاوز50% للأنانتيوميير المرغوب. ولكن في حالة حدوث عملية رسمزة (Racemization) فإن مردود التفاعل يمكن أن يصل إلى 100 % وتسمي العملية بالفصل الحركي الديناميكي (Dynamic Kinetic Resolution) [47].

- **الفصل بالإحاطة على شكل معقد (Inclusion résolution)**

فصل المزيج الراسيمي بهذه الطريقة (inclusion résolution) هو عبارة عن حقل جديد نسبيا والذي يعتمد على التميز والتعرف على المركب الكيرالي في مرحلة التبلور [48]. بحيث يشكل المركب الكيرالي المضيف بناء ترابطي مع الأنانتيومر المفضل بواسطة روابط هيدروجينية. والمركبات المستخدمة على نطاق واسع كمضيفات هي مشتقات حمض الطرطريك ومشتقات حمض سكسينامك ومشتقات حمض اللاكتيك [49].

I-5- الطرق التحليلية لتحديد وتقدير النقاوة الضوئية

إن تطور الطرق التحليلية لتحديد النقاوة الضوئية لخليط أنانتيوميرات بدأ مند الستينات بحيت اهتم به أثناء التحضير اللاتناظري وتسمح هذه الطرق عموما بالتقدير والتحديد الدقيق لدرجة النقاوة الضوئية للمركبات التي تعتبر عاملا بالغ الأهمية في العديد من الصناعات المختلفة وخصوصا الصناعة الصيدلانية [50]. ومن بين هده الطرق نذكر ما يالي:

I-5-1- الطريقة البولارومترية (Polarimetric methods)

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

$$[\alpha]_{\mathrm{D}}^{\mathrm{t}} = \frac{\alpha'}{l.c} \dots\dots\dots\dots\dots\dots (5.\mathrm{I})$$

حيث : $[\alpha]_{\mathrm{D}}^{\mathrm{t}}$: الدوران النوعي

α' : الدوران المشاهد

c : التركيز غ/ل

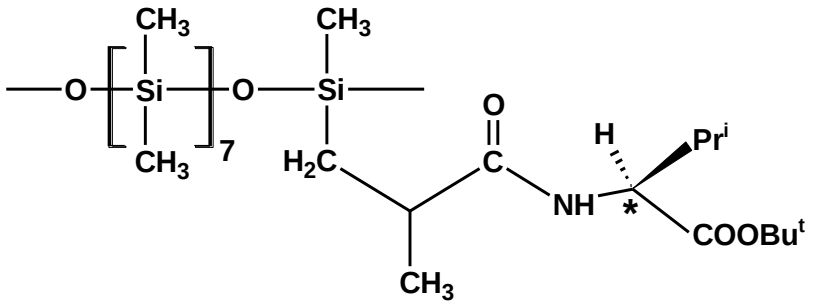
l: طول الأنبوب (دسم)

ويعتمد الدوران النوعي على درجة الحرارة t وطول موجة الضوء المستخدم λ ولهذا يجب تحديدهما بدقة. وإذا كان تدوير المحلل لاستعادة مستوى الضوء المزاح من قبل المادة النشيطة ضوئيا باتجاه عقارب الساعة فإن المركب يميني الدوران (+) وإذا كان العكس يكون يساري الدوران (-) [51].

I-5-2- طريقة الكروماتوغرافيا الغازية (Gas chromatographic methods (GC))

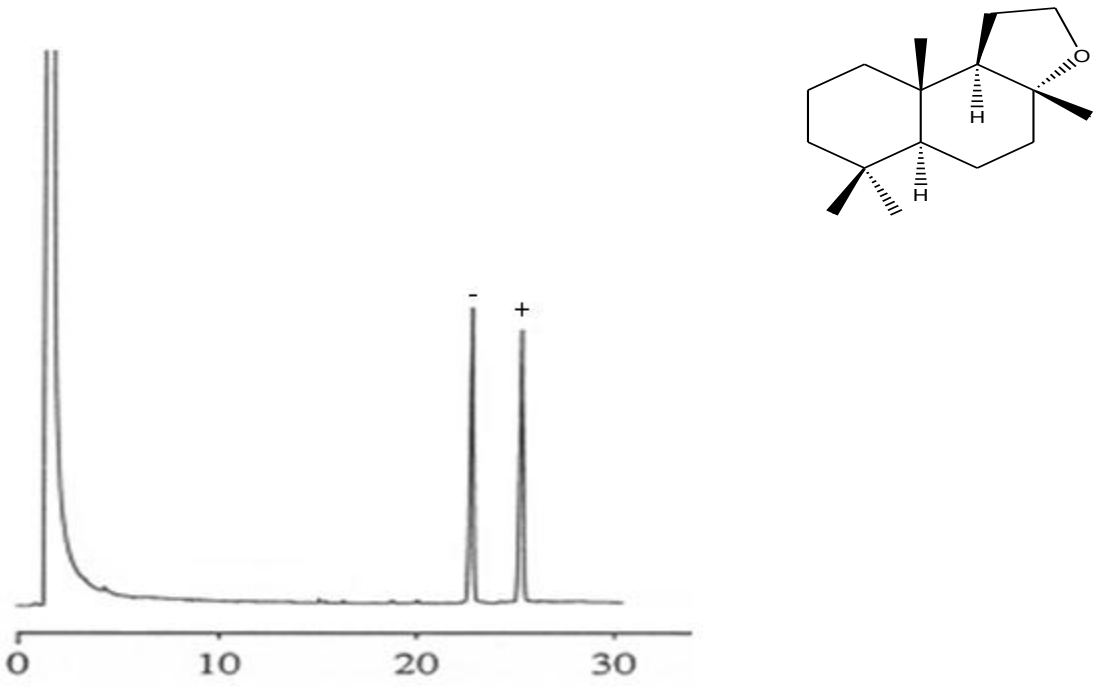
وهي طريقة مرغوبة جدا لتحليل خليط أنانتيوميرات وهي حساسة ولا تتأثر بوجود آثار من الشوائب وسريعة وبسيطة التنفيذ بحيث أن الأنانتيوميرات وبوجود طور كيرالي ثابت تكون لها تصرفات وخواص مختلفة بحيث تختلف في زمن التملص فيحقن الخليط المراد تحليله ويمرر على الطور الثابت الكيرالي وبناء على زمن التملص يحدد نوع مكوناته وتركيزها وبالتالي النقاوة الضوئية وهده الطريقة

دقيقة جدا وتكون نسبة الخطأ فيها (± 0.05 %) وتحلل حتى الخليط الذي تكون له ee>95 % ومن بين المركبات المستعملة كطور ثابت المركب الموضح بـ (الشكل I-18).



الشكلI-18: *مثال لطور ثابت مستخدم في تقنية GC* [52].

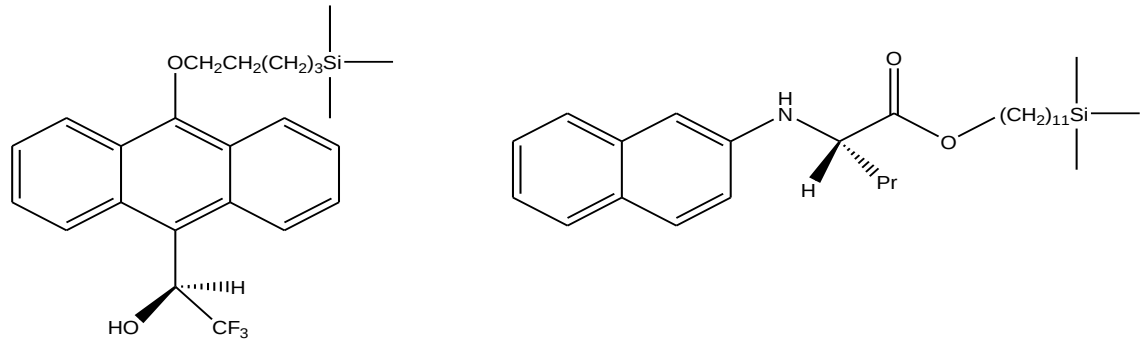
وان تطور هذه الطريقة مستمر ومجال تطبيقها في توسع [52]. الشكل التالي (الشكل I-19) يمثل كروماتوغرام فصل إينانتيوميرا Ambrox [53].



الشكلI-19: *كروماتوغرام فصل إينانتيوميرا Ambrox بتقنية GC* [53].

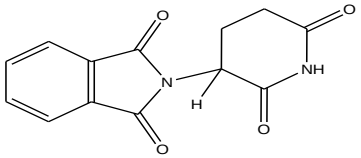
I-3-5- طريقة الكروماتوغرافيا السائلة ((Liquid chromatographic methods (LC)

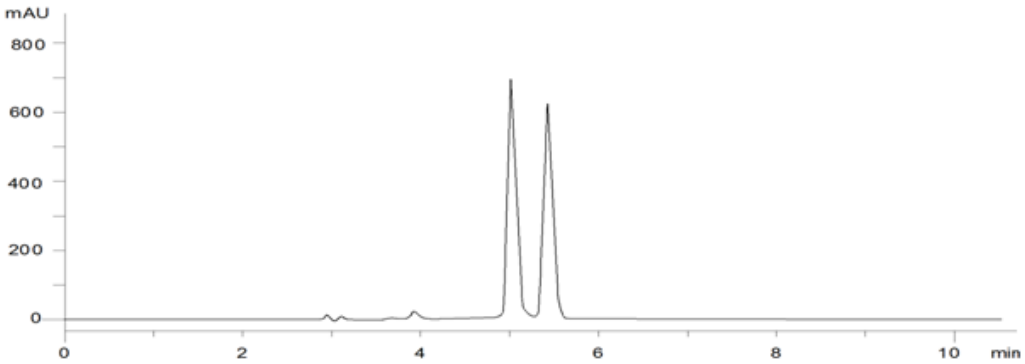
هذه الطريقة كذلك تعتبر من الطرق المهمة لتحديد النقاوة الضوئية، وتطورها أصبح ملحوظا في السنوات الأخيرة (منذ1982م)، حيث استخدمت تقنية (LC) لتحديد النقاوة الضوئية لآلاف المركبات، وكما في حالة (GC) في هذه الطريقة أيضا يتطلب وجود طور كيرالي ثابت، بحيث تتملص الأنانتيوميرات في أزمنة مختلفة وبذلك يمكن تحديد تركيزها. ومن بين الأطوار الكيرالية الشائعة الاستعمال مايلي (الشكل I-20) [54].



الشكلI-20: *أمثلة لأطوار ثابتة المستخدمة في تقنية LC* [54].

(الشكل I-21) يوضح تحليل عقار التاليدوميد (Thalidomide) الرسيمي بتقنية LC





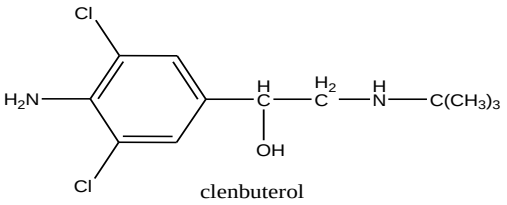
الشكلI-21: *كروماتوغرام لعقار Thalidomide الراسيمي بتقنية LC*.[55]

وقد استخدم مؤخرا (Nages wara.Rio) وزملاؤه هذه التقنية في تحديد النقاوة الضوئية للعقاقير الكيرالية (Citalopram) المستخدمة في علاج الاضطرابات النفسية (الكآبة والقلق مثلا).[54]

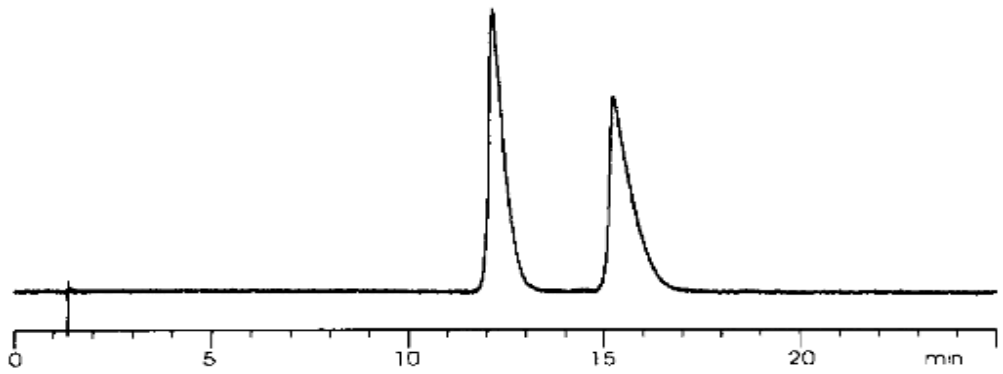
I-5-4- طريقة الكروماتوغرافيا السائل الجد حرج

(Supercritical fluid chromatographic methods(SFC))

هذه التقنية (SFC) اصبحت بديلا جيدا للطرق الكروماتوغرافية السابقة (GC و LC) في بعض الصناعات خاصة الصناعة الصيدلانية، فهي عالية الكفاءة وتتيح تحليل المخليط غير المتطايرة أو العطوبة حراريا كما لا تستعمل المذيبات العضوية في هذه التقنية. حيث يتعرض الطور المتحرك إلى ضغط ودرجة حرارة قريبة أو أعلى من نقطته الحرجة، والأكثر استخدام كطور متحرك هو غاز ثاني أوكسيد الكربون (CO_2) لإنخفاض درجة حرارته الحرجة سميته منخفضة. الشكل التالي (الشكل I-22) يوضح كروماتوغرام لفصل إنانتيومرا(Clenbuerol).[57]



clenbuterol



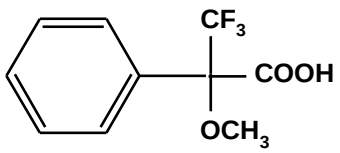
الشكلI-22: *كروماتوغرام فصل إنانتيومرا Clenbuerol بتقنية SFC* [57].

I-5-5- طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي (^{1}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 الدياستيروميرات يمكن تميزهما لعدم تكافؤ الإنزياح الكيميائي لهما. وبالتالي فإن تحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR يتطلب تدخل عامل كيرالي مساعد لتحويل خليط أنانتيوميرات إلى خليط دياستيرومر يمكن تميز طيفه بتقنية NMR، ومن بين العوامل الكيرالية المستعملة كاشف موشر (Mosher) المركب (1) نضرا لاحتوائه على حلقة آروماتية تكون لها إنزياحات مميزة ومختلفة للدياستيروميرات المشكلة. والتغير في الانزياح الكيميائي يمكن أن

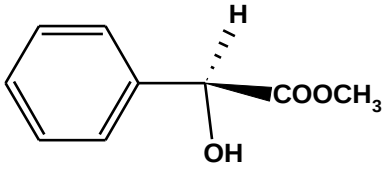
يحدث نتيجة لتشكيل معقد بين المركب الكيرالي وكاشف كيرالي، فمثلا العديد من اللانتانيدات لها القدرة على تشكيل معقد صلب مع الكحولات والكيتونات وجزيئات أخرى لها خواص قاعدية، وبالتالي تتشكل بيئة كيرالية من الدایاستيروميرات يمكن تمييزها بتقنية NMR، كما أن بعض المذيبات تكون كيرالية وتذيب المركب الكيرالي فتشكل معه دایاستيروميرات يمكن تمييزها أيضا بتقنية NMR، أي يمكن القول انه هناك ثلاثة أنواع من العوامل الكيرالية المساعدة في تشكيل الدایاستيروميرات لتحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR (الشكل I-23) وهي :

- ✓ مشتقات لكواشف كيرالية Chiral derivatising agents (CDAs) مثال المركب (2).[54]
- ✓ مذيب كعامل كيرالي Chiral solvating agents (CSAs) مثال المركب (3). [55]
- ✓ مشتقات اللانتانيدات كعوامل كيرالية Chiral lanthanide shift reagents (CLSRs) مثال المركب (4). [56]



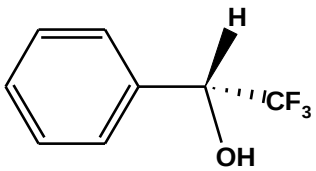
(1) (moscher فـشاك)

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



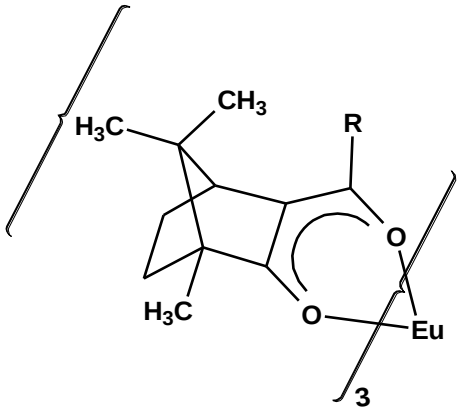
(2) (CDAs)

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



(3) (CSAs)

2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol



(4) (CLSRs)

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

R= Bu^t , R= CF_3 , R=$CF_2CF_2CF_3$

الشكلI-23: *بعض العوامل الكيرالية المساعدة*.[54-56]

الفصل الثاني

الإرجاع اللاتناظري لمشتقات الأسيتوفينون بمحفزات حيوية وتقنية الأمواج فوق الصوتية

II- مقدمة

من الطرق المذكورة سابقا (في الفصل الأول) لتحضير المركبات النقية ضوئيا قمنا باختبار التحضير العضوي اللاتناضري انطلاقا من مركبات بروكيرالية وبالتحديد الإرجاع اللاتناضري لمشتقات الاسيتوفينون باستخدام محفز حيوي ومع طريقة الرج العادي و تقنية الأمواج فوق الصوتية.

II-1- المحفزات الحيوية (البيوكيميائية)

المحفزات الحيوية أصبحت ذات أهمية كبيرة في وقتنا الحالي لما لها من مميزات جد مرغوب بها من حيث تحفيز التفاعل والرفع من المردود، وتتمثل المحفزات الحيوية في البكتيريا والإنزيمات وهذه الأخيرة الأكثر استعمالا حيث استخدمت على نطاق واسع في التخليق العضوي، الإنزيمات هي محفزات انتقائية ذات كفاءة عالية، وتطبيق التحفيز الحيوي (الإنزيمات) في التركيب العضوي أثبت بشكل كبير لأن يكون بديلا جيدا للطرق الكيميائية التقليدية. الإنزيمات تقوم بتحفيز التفاعلات بانتقائية عالية للمركب المفضل دون تشكيل مركبات غير مرغوب بها، لهذا أصبحت المحفزات الحيوية تستخدم بشكل أكبر في التحولات البسيطة والمعقدة دون الحاجة لعمليات الحجب التي عادة ما نضطر لأن تكون جزءا من عملية التحويل في حال استعمال محفز كيميائي في التركيب العضوي. ولأجل هذه المميزات للإنزيمات جعلتها محط جذب كمحفزات خاصة لتخليق المواد الصيدلانية، حيث الطلب على جزيئات الأناتيومير النقية في تزايد باستمرار [56،57].

وعلاوة على ذلك، استخدام الإنزيمات كمحفزات لهو إيجابيات كثيرة منها أن عملية التركيب العضوي تتم تحت شروط بسيطة (درجة حرارة، درجة حموضة و الضغط) والتي تقلل المشاكل في المتماكبات أو إنتاج خليط راسيمي. الإنزيمات هي أكثر كفاءة بكثير من المحفزات الكيميائية. مردود التفاعل يكون كبير جدا مقارنة بمردود التفاعل عند استخدام محفز كيميائي، بالإضافة إلى أن استعمالها أقل خطورة وأقل تلويثا للبيئة، وتستهلك طاقة أقل من التركيب العضوي الكيميائي التقليدي خاصة التي تستعمل فيها المعادن الثقيلة [59].

II-2- الإنزيمات

الإنزيم (Enzyme) هو عامل ذو تركيب بروتيني عالي الوزن الجزيئي، وكغيره من البروتينات يتألف الإنزيم من اتحاد عدد كبير من الأحماض الآمينية تكون فيما بينها سلسلة أو أكثر من عديد الببتيد.

وتوجد الأحماض الآمينية 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 تتغير بنتيجته، أي أنها تعود في نهاية التفاعل إلى وضعها الأصلي الذي كانت عليه قبل بدء التفاعل، لكنها تمتاز عن العوامل المساعدة الأخرى بكفاءتها العالية، فللإنزيمات قدرة فائقة على تسريع التفاعلات الكيميائية [60-62].

II -2-1- خواص الإنزيمات

1- الإنزيمات تعمل على تخفيض طاقة التنشيط للتفاعل، فالتفاعل العادي لا بد له من طاقة لتنشيطه كالتسخين مثلا والإنزيمات تعمل على تقليل طاقة التنشيط.
2- الإنزيمات متخصصة في عملها فالإنزيم الذي يحفز تفاعلاً قد لا يحفز تفاعل آخر.
3- تظل كما هي دون أن تتأثر بالتفاعلات ولذلك فهي عوامل مساعدة [62].

II -2-2- تسمية الإنزيمات

كانت الإنزيمات تسمى سابقا طبقا لطبيعة عملها أو مكان وجودها كالببسين والبتيالين، لكن مع اكتشاف المزيد من الإنزيمات ووجود أكثر من إنزيم للمادة الواحدة أصبح من الضروري وضع نظام. فاشتق اسم الإنزيم تبعا لمادة التفاعل ويضاف المقطع (ase) لاسم مادة التفاعل مثل الأرجينيز (Arganase) مادة تفاعله هي الأرجينين. ثم جاء الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية فوضع طريقة لترقيم الإنزيمات تعطى لكل إنزيم رقم خاص به [63].

II -2-3- تصنيف الإنزيمات

تصنف الإنزيمات إلى الأصناف التالية حسب وظيفتها:

1- إنزيمات النقل (Transferases).
2- إنزيمات الأكسدة والاختزال (Oxidoreductases).
3- إنزيمات التحلل المائي (Hydrolases).

4- إنزيمات الفصل (Lyases).
5- إنزيمات التشكل (Isomerases).
6- إنزيمات الارتباط (Ligases) [63].

II -2-4- العوامل المؤثرة على نشاط الإنزيمات

من أهم العوامل المؤثرة على نشاط الإنزيم نذكر:

1- تركيز الإنزيمات
2- الحرارة.
3- تركيز أيون الهيدروجين pH [63].

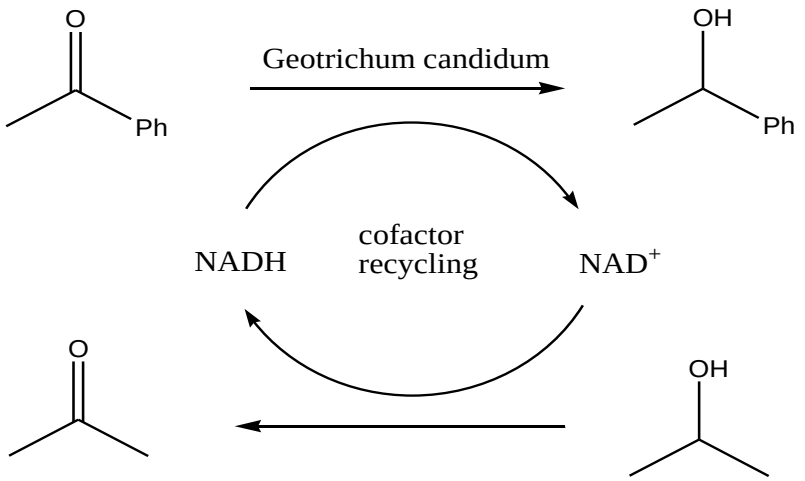
II-3- الإرجاع البيوكيميائي (استخدام الإنزيمات)

الإرجاع من أحد التفاعلات المهمة والأساسية على سبيل المثال يمكن إرجاع الكيتون إلى مركبات كيرالية، وتتحول إلى كحولات التي تدخل في تركيب المواد الكيماوية المهمة صناعيا مثل المواد الصيدلانية والمنتجات الطبيعية. المحفزات للإرجاع اللاتناضري تصنف إلى صنفين: كيميائية و بيوكيميائية وكلاهما له خواص خاصة به، إن تطوير كلاهما يمكننا من الاختيار الملائم للمحفزات وهذا ما يزيد دعم الكيمياء الخضراء. فالمحفزات البيولوجية تكون نشطة تحت شروط معتدلة. وهناك منهج جديد لتحسين الفاعلية وانتقائية الإرجاع بالإنزيمات تتطلب مصدر للهيدروجين يمكن توفره بعدة طرق[64].

الإنزيمات التي تؤدي إلى إرجاع مجموعة الكربونيل عادة تتطلب إلى مرافق الإنزيم الذي من الهدريد ينتقل إلى كربون الكربونيل. في حين ترجع الركيزة (المتفاعل) وتكون مصاحبة بأكسدة مرفق الإنزيم، وهو باهظ جدا يعتبر كاشف مرمى، فالشكل المؤكسد له ضروري للاستعمال مرة ثانية. يجب أن يتحول إلى الشكل المرجع لدورة الموالية للإرجاع، فمصدر هيدروجين الركيزة (المتفاعل) ضروري لكي يتم الإرجاع بالمحفزات البيولوجية. كالكحولات مثل الإيثانول والبروبانول-2 أما السكريات مثل الجلوكوز-6- فوسفات وجلوكوز-6-كبريت، أيضا حمض النمل dihydrogen يمكن أن يستعمل في بعض الأمثلة كمصدر للهيدروجين [64].

II-3-1- الكحول كمصدر للهيدروجين

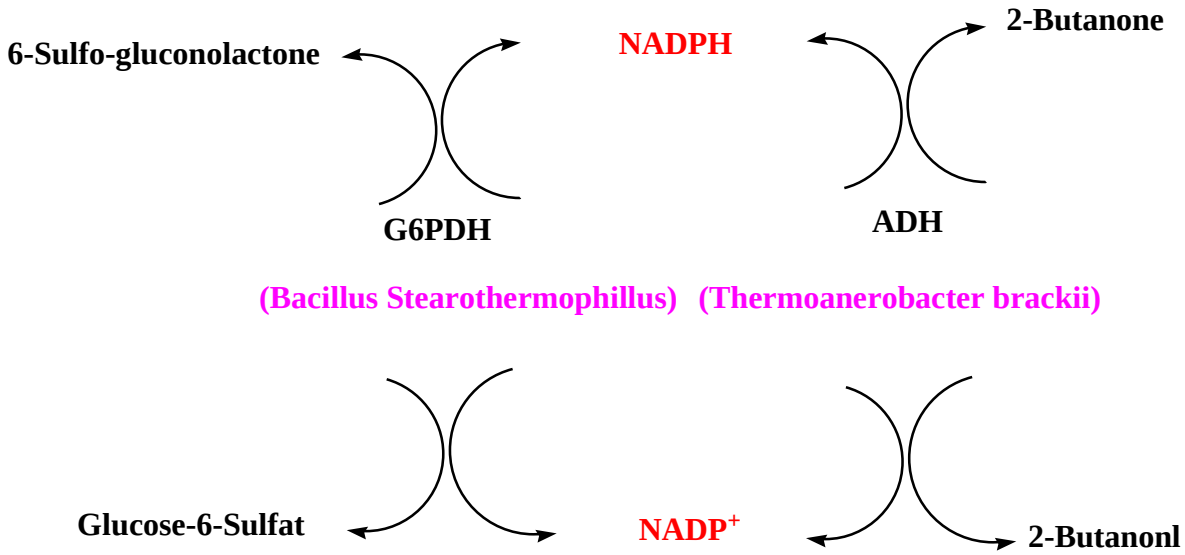
الكحولات مثل البروبانول-2 والإيثانول كان كثير لإستعمال في عملية الإرجاع لتجديد مرافق الإنزيم حفز بالكحول dehydrogenase يبدأ الأنزيم في تحفيز كلا من الأكسدة والإرجاع، عادة تكون كمية فائضة من الهيدروجين المصدر تستعمل للموازنة بإتجاه تشكيل الكحول المنتج. هناك مثال استعمل الكحول الثانوي الذي فيه إنتقائية إنانتيوميرية ومردود تفاعل حسن يسترجاع مرافق الإنزيم بإستعمال الكحول الثانوي لإرجاع الكيتون Geotrichum Candidum (الشكل II-1) .بالرغم من أن الانتقائية الأنانتيوميرية لإرجاع الأسيتوفينون كان منخفض، استعمال الخلايا المجففة كالمحفزات البيولوجية وإضافة كمية من العامل المساعد $NAD(P)^+$ مع وفرة من البروبانول-2 والبنتانول الحلقي زاد من الانتقائية الأنانتيوميرية حيث حصل على ee<%99 من الكحول (S) [64].



الشكلII-1: *عملية الإرجاع الكيتون باستخدام الكحول كمصدر للهيدروجين* [64].

II-3-2- السكريات كمصدر للهيدروجين

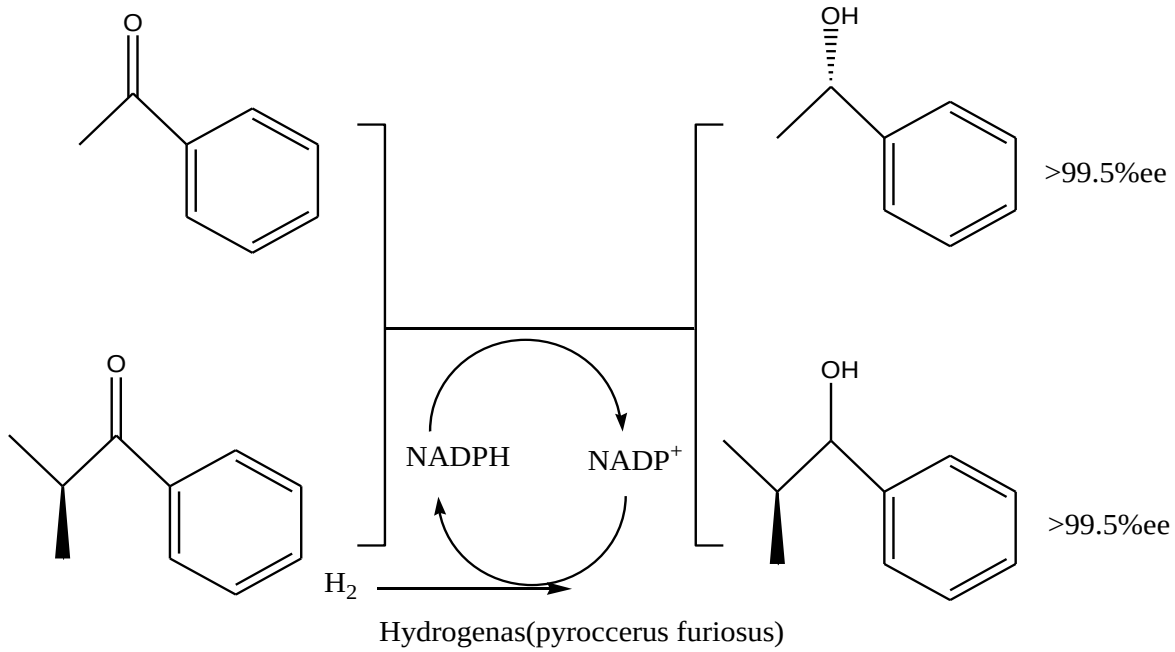
الجلوكوز وجلوكوز-6-فوسفات كان كثير الاستعمال بينما يخفض الطاقة. كما نلاحظ أن جلوكوز-6-فوسفات dehydrogenase(G6PDH) مستقر حراريا من Bacillus Stearothermphillu أستعمل لإرجاع NDPH في درجة حرارة عالية °55 م لإرجاع بيوتانون-2، أستعمل في هذا المثال (الشكل II-2) جلوكوز-6-كبريت بدلا من جلوكوز-6-فوسفات لأن كبريت أكثر فاعلية منه بثلاث مرات[64].



الشكلII-2: *عملية إرجاع الكيتون باستخدام السكريات كمصدر للهيدروجين* [64].

II-3-3- الهيدروجين الجزيئي كمصدر للهيدروجين

أستعمل الهيدروجين الجزيئي لاسترجاع مرافق الإنزيم. على سبيل المثال الهيدروجين القابل للذوبان (H_2 : $NADP^+$ أنزيم الأكسدة والإرجاع) من (PFH2aseI) يستعمل كمحفزات حيوي في إنتاج وتجديد NADPH يستعمل هيدروجينا جزئيا. هناك نموذج للأسيتوفينون اللاكيرالي وهيدروكسي-1-فنيل بروبان (2S) ترجع بشكل كمي إلى كحول (S) و(1R. 2S)-ديول بنسب ee<%99.5 وee<%98 على التوالي (الشكل II-3) [64].

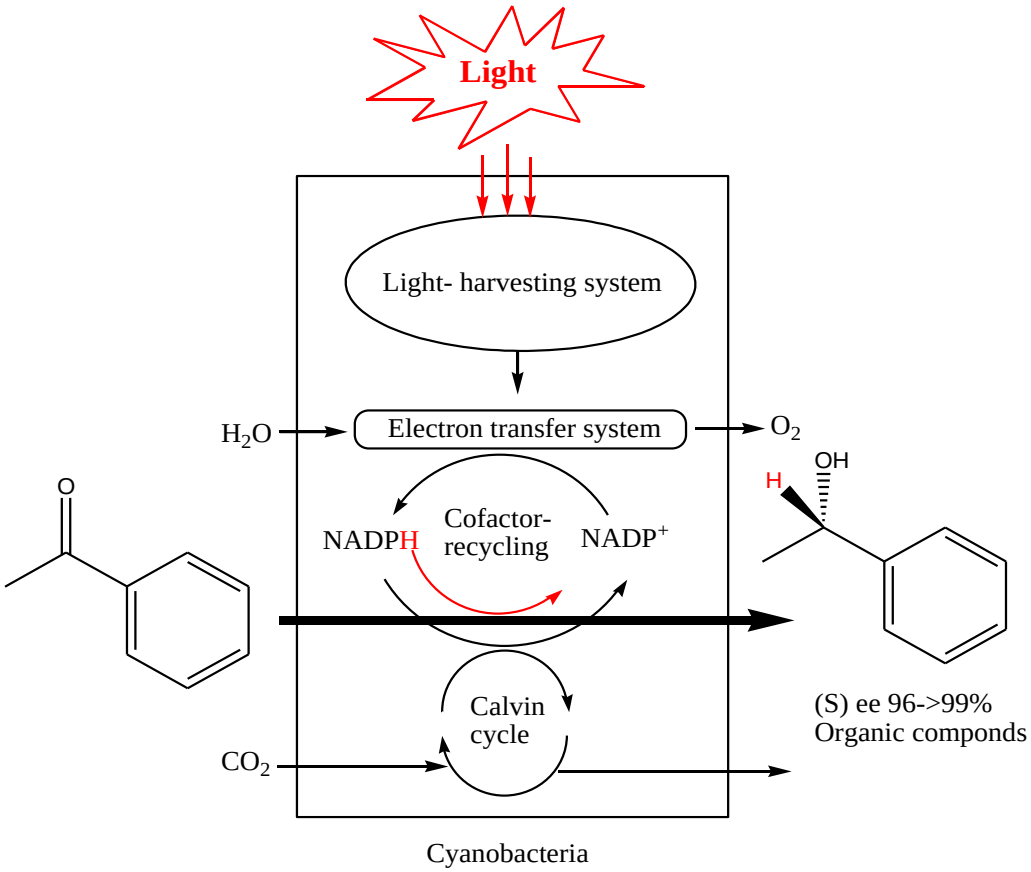


الشكلII-3: *إرجاع الكيتون باستخدام الهيدروجين الجزيئي* [64].

II-4-3- الضوء كمصدر للهيدروجين

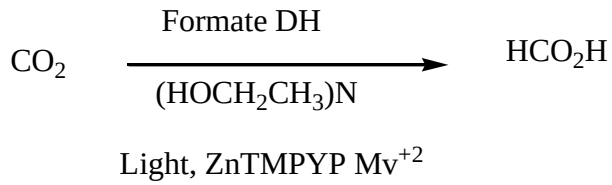
إن طرق الكيمياء الضوئية طور لتزويد النظام، حيث يستخدم الضوء لتجديد NADPH، على سبيل المثال باستعمال التركيب الضوئي المحفز Cyanobacterium لإرجاع مشتقات الأسيتوفينون فكانت النتيجة أحسن من الإرجاع في الظلام (الشكل II-4).

الضوء كان نتيجة cyanobacterium وحول إلى طاقة كيميائية عل شكل NADPH وهذا خلال نقل الإلكترون، وتستعمل هذه الطاقة لتحويل المتفاعل إلى كحول كيرالي بنسبة انتقائية إنانتيوميرية تفوق ee<%99 [64].



الشكلII-4: *إرجاع الكيتون باستعمال طاقة التركيب الضوئي المحفز* [64].

إن الضوء المستعمل عادة يرجع غاز ثاني أوكسيد الكربون لتركيب المركبات العضوية المتواجدة في الطبيعة، مؤخرا أستعمل الضوء لدعم نقل الإلكترون من التركيب الضوئي إلى$NAD(P^+)$ عن طريق كشف نقل الإلكترون، تحول ثاني أوكسيد الكربون إلى حمض النمل مع FDH الناتج من Sacharomyces cerevisiae في وجود الوسيط methylviologen (MV^{+2}) كمصدر للهيدروجين(الشكل II-5) [64].

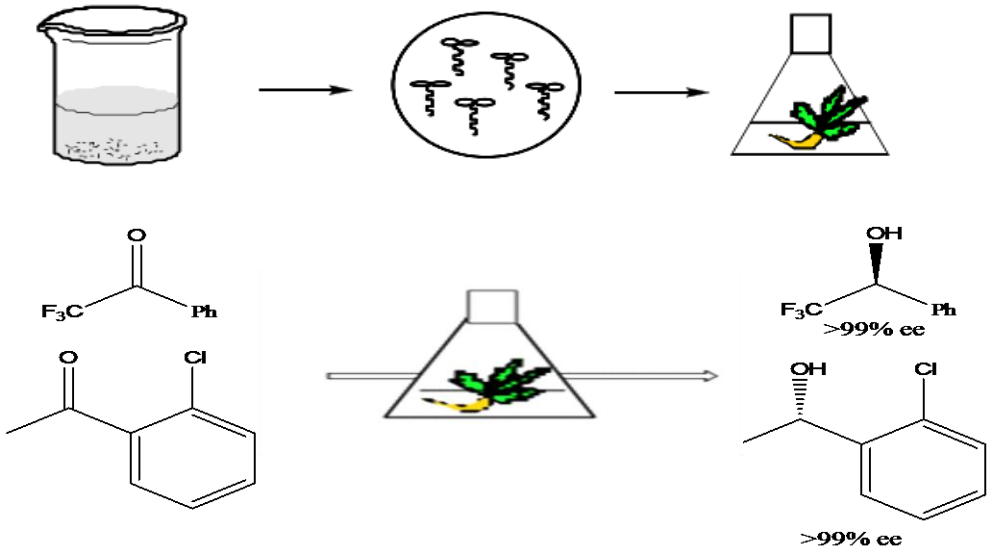


الشكلII-5: *إرجاع ثاني أكسيد الكربون باستخدام الضوء كمصدر للهيدروجين* [64].

II-4- دراسات سابقة للإرجاع اللاتناضري باستخدام الإنزيمات مناسبة

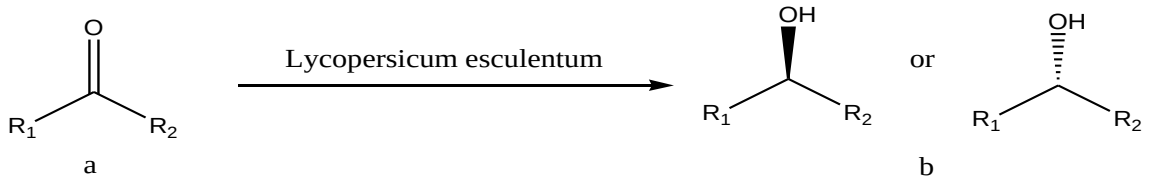
لقد تمت عدة دراسات سابقة لإرجاع اللاتناضري للكيتونات باستخدام الإنزيمات منها:

- في العام 2007 م قام Kiyoko Matsuo وزملائه بإرجاع الكيتونات باستخدام النبتات النامية كنبات الفجل الصيني (الشكل II-6) [65].



الشكلII-6: *إرجاع الكيتونات باستخدام الفجل النامي* [65].

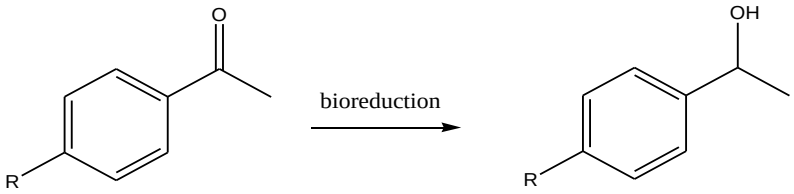
- في العام 2012 م قام Kandarpa Phukan وزملائه بإرجاع الكيتونات باستخدام النبات الطماطم (الشكل II-7) [66].



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

الشكلII-7: *إرجاع الكيتونات باستخدام الطماطم* [66].

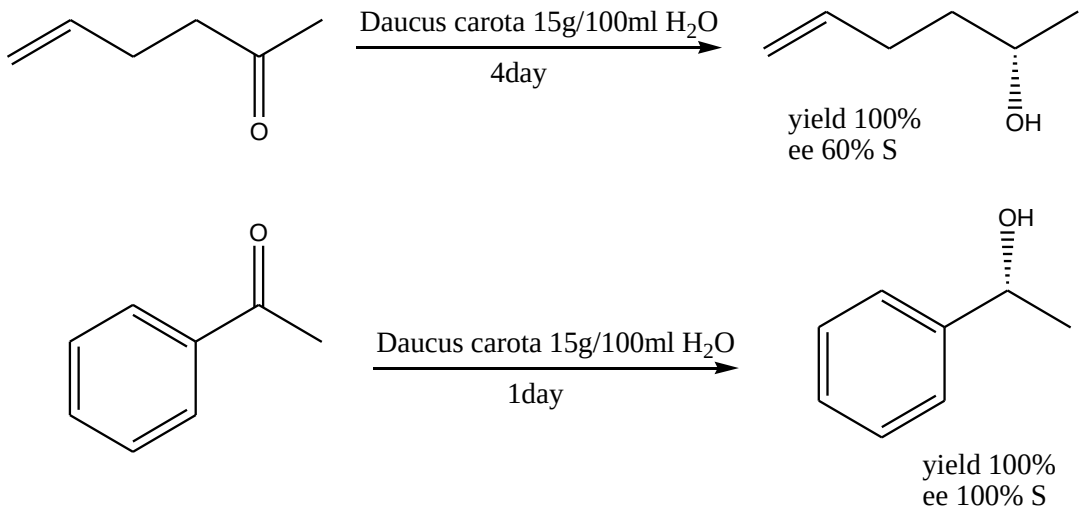
❖ في العام 2005 م قام Leandro H. Andrade وزملائه بإرجاع الكيتونات باستخدام النباتات. حيث تتم العملية كالآتي (الشكل II-8) [67].



R= H, Br, Me, NO_2, SeMe

الشكلII-8: *إرجاع الكيتونات باستخدام عدة نباتات* [67].

❖ في عام 2006 م قام Renato Bruni وزملائه بإرجاع مجموعة من الكيتونات المختلفة باستخدام الجزر Daucus carota (الشكل II-9) [68].



الشكلII-9: *إرجاع الكيتونات باستخدام Daucus carota* [68].

II-5- تقنية الأمواج فوق الصوتية Ultrasound

الفوق صوتي (Ultrasonic أو Ultrasound) مصطلح يطلق على الترددات الصوتية التي تفوق 20 كيلوهرتز والتي تكون أعلى من الحد الأعلى لسمع الإنسان[69]. في السنوات القليلة الماضية كان استخدام الموجات فوق الصوتية في الكيمياء من اختصاص الكيمياء الفيزيائية وكيمياء البوليميرات، لكن تغير هذا الوضع الآن حيث اكتشف علماء الكيمياء من جميع التخصصات أن الأمواج فوق الصوتية يمكن استخدامها ليس فقط في رفع مردود التفاعلات الكيميائية ولكن أيضا ردود فعل مباشرة على المسارات المختلفة للتفاعل (تقليل مراحل تطور التفاعل وحدوثه بصورة أسرع ومباشر). كلمة جديدة ظهرت في الآونة الأخيرة في الأدب الكيميائي لتغطية هذا المجال العلمي الآخذ في التوسع سريعا، واستخدام الموجات فوق الصوتية في الكيمياء الآن يشار إليها عموما بـ Sonochemistry وهي تعني فرع البحوث الكيميائية للتعامل مع الآثار الكيميائية وتطبيقات الموجات فوق الصوتية [70-73].

استخدمت هذه التقنية في تحضير العديد من المركبات العضوية خاصة الحلقات العطرية التي تحتوي ذرات غير متجانسة، حيث استخدمت في تفاعلات تشكيل حلقات تحتوي على ذرتين غير متجانستين مثل (Pyrazole derivatives، Imidazole derivatives وOxazole derivatives). كما ساعدت هذه التقنية في تحضير حلقات تحتوي على ثلاث ذرات غير متجانسة مثل (Triazole derivatives وOxadiazole derivatives) وغيرها، كما استخدمت لتحفيز بعض التفاعلات مثل تفاعلات التكثيف والإضافة الحلقية وتحفيز تفاعلات تشكيل البوليميرات قد لوحظ العديد من المزايا عند استخدام هذه التقنية في تحضير مثل هذه المركبات مقارنة مع المنهجيات التقليدية والطرق الكيميائية العادية وتتمثل هذه المزايا في خفض زمن التفاعل تحسين المردود[75]. الموجات فوق الصوتية يمكن أن تغيير ظروف التفاعل القاسية لظروف أكثر اعتدالا منها، تحسين الاختيارات، والأهم من كل ذلك يمكن أن تجعل من التفاعلات التي لا تحدث في ظل ظروف طبيعية تحدث على نحو سلس [76].

II-6- تعريف بالنبتات المستعملة

اخترنا نباتات محلية لاستخدام الإنزيمات المتواجدة فيها كمحفزات بيوكيميائية واعتمدنا على السكريات المتواجد بها كمصدر للهيدروجين.

II-6-1- النخيل

الاسم العلمي لنخلة التمر هو فينوكس داكتيليفيرا phoenix dactylifera وهي من عائلة النخليات palmaceae ومن النباتات ذات الفلقة الواحدة، وهي ثنائية المسكن، أي أن هناك نخلة تحمل أزهارا ذكرية وتسمى النخلة الذكر أو الفحل، ونخلة أخرى تحمل أزهارا أنثوية وتسمى الأنثى وهي التي تثمر وللنخلة برعم طرفي ضخم واحد فقط موجود في أعلى الساق. وإذا أصاب ذلك البرعم الوحيد تلف فإنها تموت [77].

وفي ما يلي التصنيف العلمي للنخلة

المملكة : نباتية

الشعبة : مغلقات البذور Angiospermes

الصنف : أحاديات الفلقة Monocotylédon

الرتبة : Palmae

العائلة : النخليلية Palmaceae

تحت العائلة : Coryphoideaec

الجنس : فيونيكس phoenix

النوع : فيونيكس داكتيليفرا phoenix dactylifera [78-80].

وقد استعملنا جزأين من نبات النخيل وهما الثمار أي التمر(الدقلة البيضاء) ولب النخيل (الجمار) (الشكلII-10).

الشكلII-10: *صورة فتوغرافية للدقلة البيضاء و الجمار.*

II-6-2- البطاط الحلوة

البطاطا الحلوة، البطاطا السكرية أو القلقاس الهندي. الاسم العلمي (Ipomoea batatas) وهو نباتي من ذوات الفلقتين تحت الفصيلة المحمودية. وثمرتها كبير نشوية، حلوة المذاق وتؤكل أوراقها أحيانا. يرجع أصلها إلى المناطق الاستوائية في أمريكا. تحتوي على ما يقرب من 50 جنسا وأكثر من 1,000 نوع.

وفيما يلي التصنيف العلمي لنبات الباطوط

المملكة : نباتية

الشعبة : كاسيات البذور Angiosperms

الصنف : ثنائيات الفلقة الحقيقية

الرتبة : باذنجانيات Solanales

الفصيلة : محمودية

الجنس : أثمان Ipomoea

النوع : I. batatas [81،82].

الشكلII-11: *صورة فوتوغرافية لدرنات البطاط الحلوة.*

الفصل الثالث

الجزء العملي

III- مقدمة

في هذا الفصل قمنا بإرجاع ثلاث كيتونات بروكيرالية بغرض الحصول على الكحولات المقابلة باستخدام نباتات محلية، وهي نبات النخيل حيث استخدمنا جزأين هما الثمار (التمر) ولب النخلة (الجمار) ونبات البطاطة الحلوة وتم تحليل المركبات الناتجة والحصول على الأطياف وزاوية الدورانα كما تم حساب الزيادة في الأنانتومير%ee.

III-1- التجربة

III-1-1- الأدوات والأجهزة والمواد المستعملة

استعملنا في عملنا عدد من الزجاجيات والأجهزة ومواد كيميائية كما استعملنا عدد من الكيتونات البروكيرالية.

III-1-1-1- الزجاجيات

1- إرلينة ماير سعة 250 مل.
2- ماصة 1مل.
3- أنبوب مدرج.
4- بيشر سعة 250مل.
5- قمع فصل.

III-1-1-2- الأجهزة

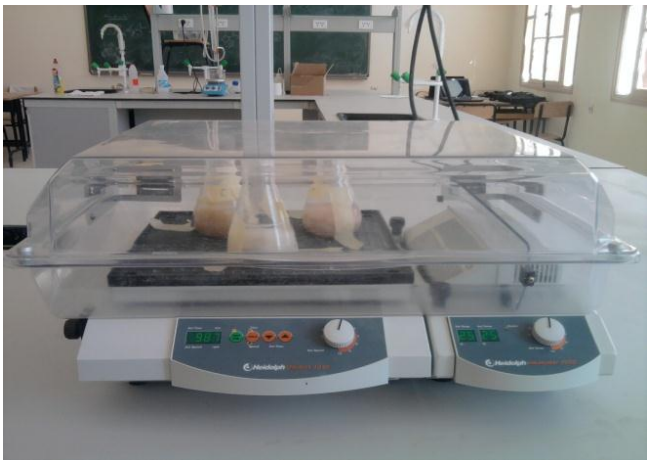
1- جهاز ترشيح تحت الفراغ.
2- Heidolph (Incubateur avec Agitateur) (حاضنة وراجت).
3- المبخر الدوار.
4- المقطاب Polarimeter.
5- جهاز الأشعة تحت الحمراء IR.

III-1-1-3- المواد الكيميائية

1- كيتونات بروكيرالية (4'-chloroacetophenone، 4'-nitroacetophenone، 2,2,2-trifluoroacetophenone).
2- إيثانول.
3- إيثرالبترول.
4- كلوروفورم.
5- كبريتات المغنزيوم.

III-1-2- الطريقة العامة للعمل

1- يتم تنظيف النبات جيدا بالماء العادي ثم بالماء المقطر بعد ذلك توضع في الإيثانول لعدة دقائق.
2- يوضع النبات على سطح للتقطيع حيث يتم تقطيعه لقطع صغيرة (5مم) مع نزع الطبقة الخارجية.
3- نأخذ 20غ من النبات في 80مل من الماء المقطر في إيرلينة ماير ونضيف (1مل) من الكيتون.
4- يتم وضع المزيج في جهاز Heidolph حيث يعمل الجهاز حفظ و رج المزيج لمدة 4 أيام ونضبط درجة الحرارة لتكون 25 °C (الشكل III-1).
5- بعد انقضاء المدة المحددة يرشح (ترشيح تحت الفراغ) المزيج ويتم استخلاص الناتج العضوي من الرشاحة باستخدام إيثر البترول (استخلاص سائل-سائل) (3مرات بـ100 مل) (الشكل III-2).
6- يتم جمع الطور العضوي وتجفيفه بـ $MgSO_4$ ويرشح ثم يتم تبخير المذيب العضوي بجهاز المبخر الدوار.
7- نقوم بتحليل العينات المتحصل عليها بـجهاز الأشعة تحت الحمراء IR وPolarimeter .



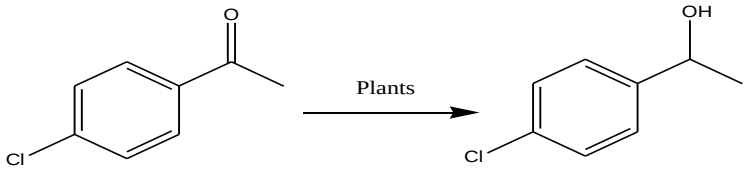
الشكلIII-1: *المزيج في جهاز Heidolph.*

الشكلIII-2: *صور لعمليتي الترشح والاستخلاص.*

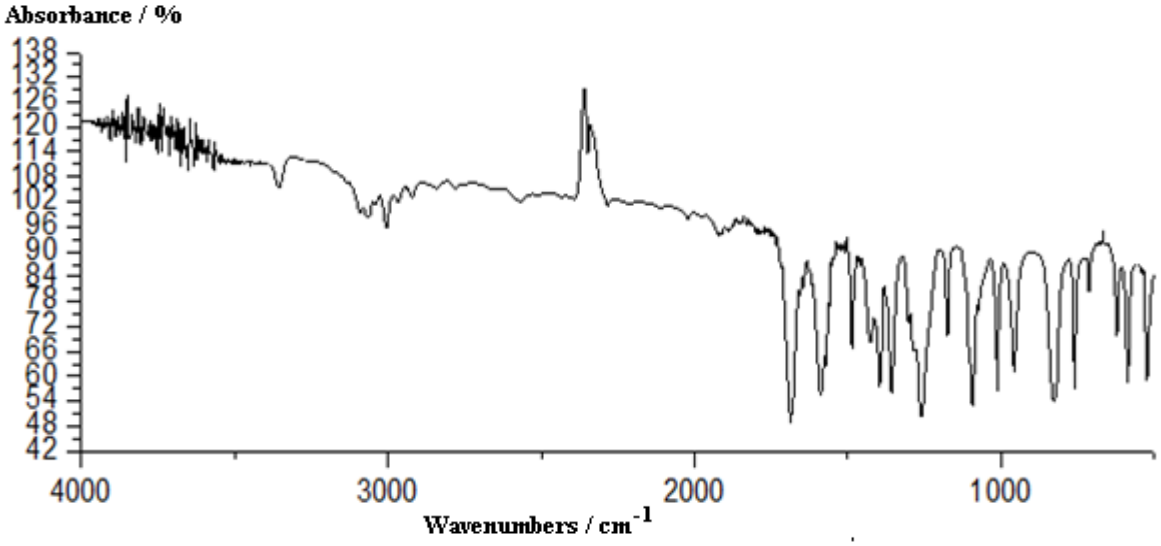
الشكلIII-3: *المقطاب Polarimeter.*

III-2- النتائج

1- إرجاع الكيتون الأول (a) (4'-chloroacetophenone)

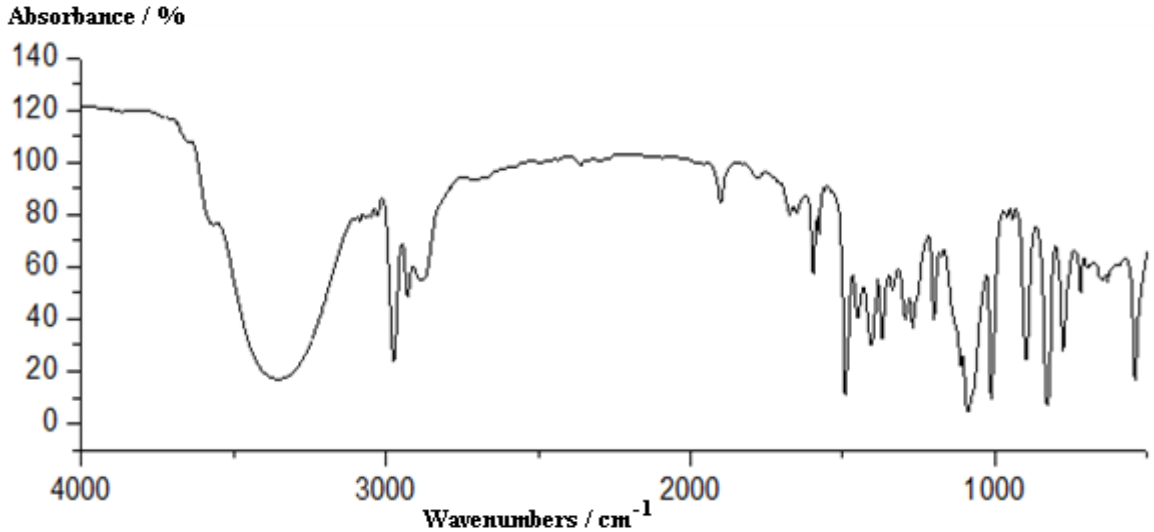


الشكلIII-4: *إرجاع 4'-chloroacetophenone*

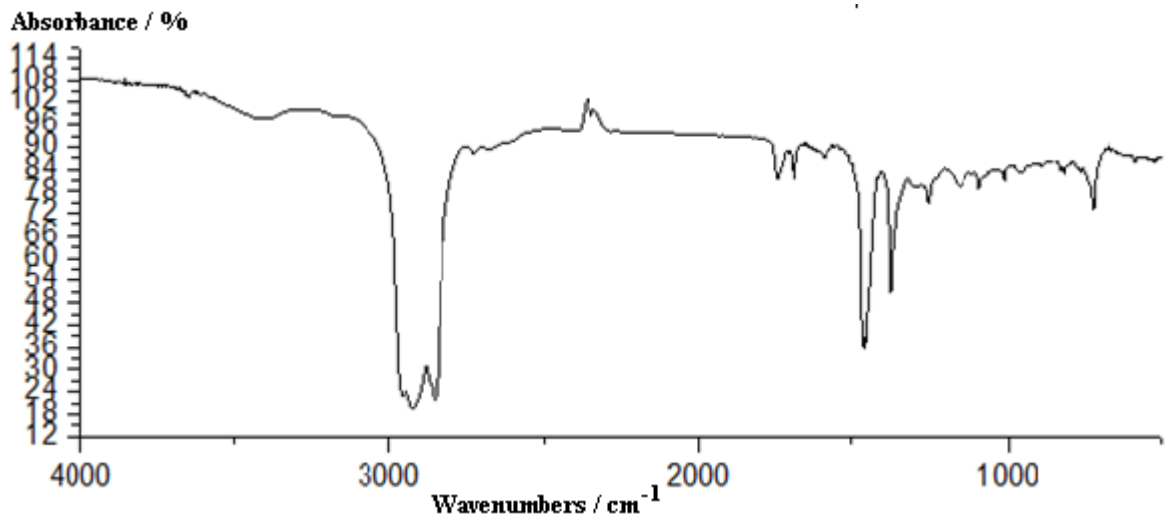


الشكلIII-5: *طيف IR للكيتون 4'-chloroacetophenone.*

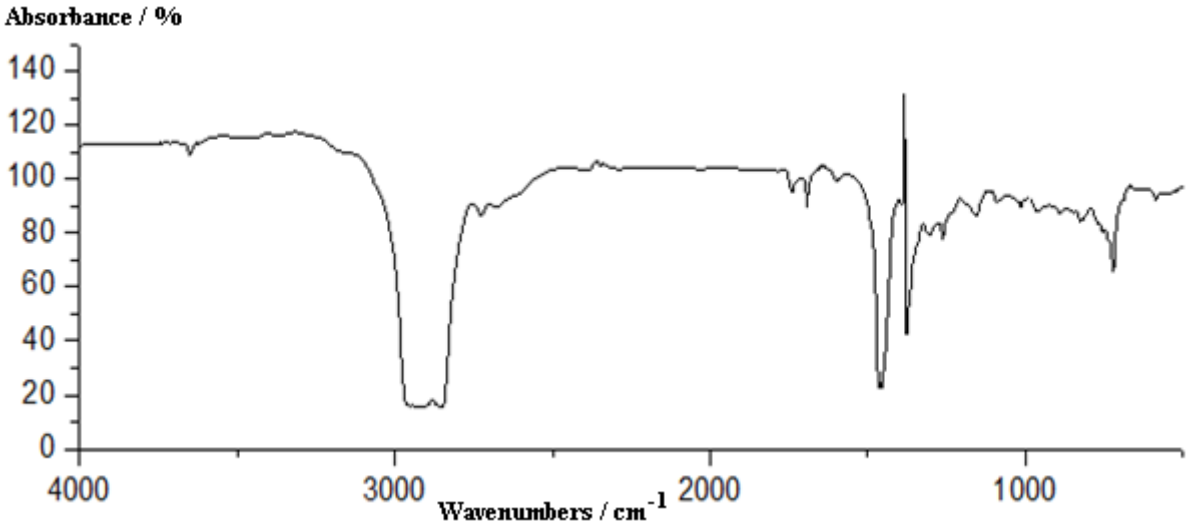
بعد إرجاع الكيتون (a) بالطريقة العامة سابقة الذكر وبعد تحليل المركبات الناتجة بجهاز IR تحصلنا على الأطياف التالية



الشكلIII-6: *طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-chloroacetophenone باستخدام الجمار.*



الشكلIII-7: *طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-chloroacetophenone باستخدام الدقلة البيضاء.*



الشكلIII-8: *طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-chloroacetophenone باستخدام البطاط الحلوة.*

عند إرجاع الكيتون (a) (*4'-chloroacetophenone*) ومقارنة الأطياف الناتجة بالطيف الأصلي (الشكلIII-5) لاحظنا اختفاء الحزمة عند $1700cm^{-1}$ الدالة على المجموعة (C=O) وظهور حزمة بجوار $3500cm^{-1}$ وهي تدل على تواجد مجموعة (-OH) في المركب الناتج وبالتالي حدوث عملية إرجاع، هذه النتيجة ملاحظة عند استخدام جميع النباتات الفرق الوحيد في الشدة فعند استخدام الجمار كانت شدة الحزمة كبيرة بينما مع الدقلة البيضاء والبطاط الحلوة كانت شدة الحزمة اقل.

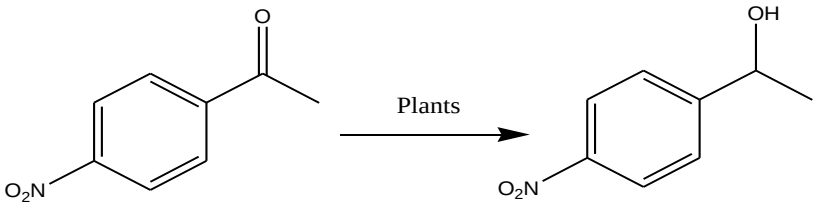
زاوية الدوران α للمركب الناتج حددناها باستخدام جهاز المقطاب حيث استخدمنا محلول للكحول الناتج تركيزه (0.7 غ لكل100 ملل ثنائي ايثيل الايثر Et2OH) علما بأن زاوية الدوران النوعي للكحول $[\alpha]_D^{25}$ (بارا كلورو فينيل ايثانول تساوي°37.5.+ للإنانتيومر R و°37.5 - للإنانتيومر S)

وهذا عند تركيز(0.7 غ في 100 ملل Et2OH) [83]. وتم حساب الزيادة في الإينانتيومير ee% بالعلاقة (3. I) المذكورة في الفصل الأول حيث كانت النتائج كما يوضحها الجدول (الجدولIII-1):

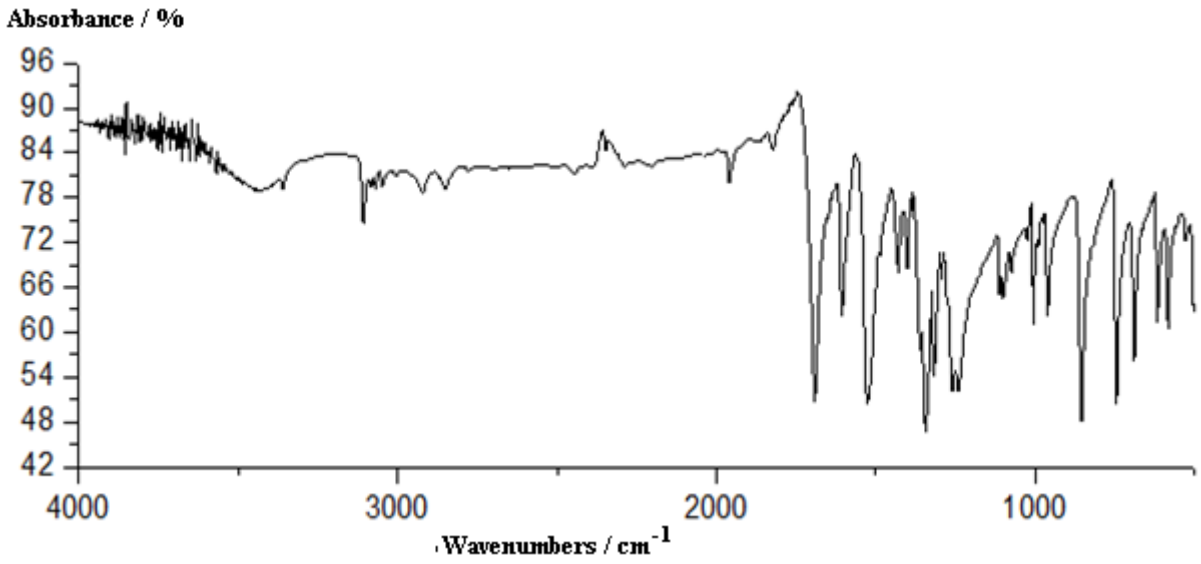
الجدولIII-1: جدول يوضح زاوية الدوران ونسبة الزيادة في الإينانيومير ee% بالنسبة لنتائج الإرجاع للكيتون الأول (a).

النبات	A	ee%
الجمار	+11.00°	29.33
الدقلة بيضاء	+15.00°	40
البطاطة الحلوة	+10.50°	28

2- الكيتون الثاني (b) (4'-nitroacetophenone)

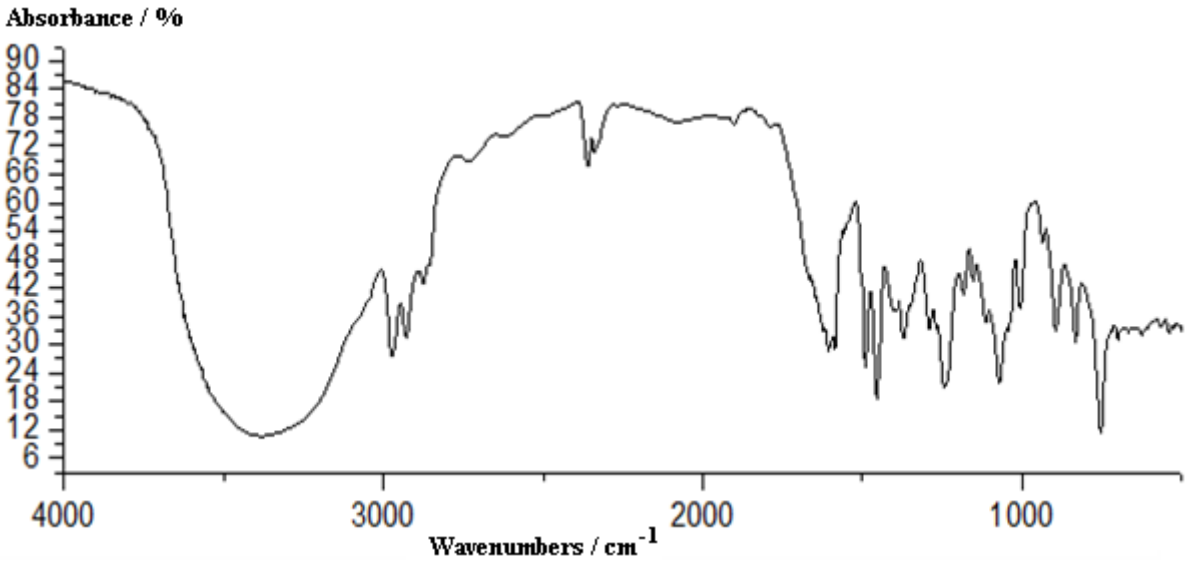


الشكلIII-9: *إرجاع 4'-nitroacetophenone باستخدام النباتات.*

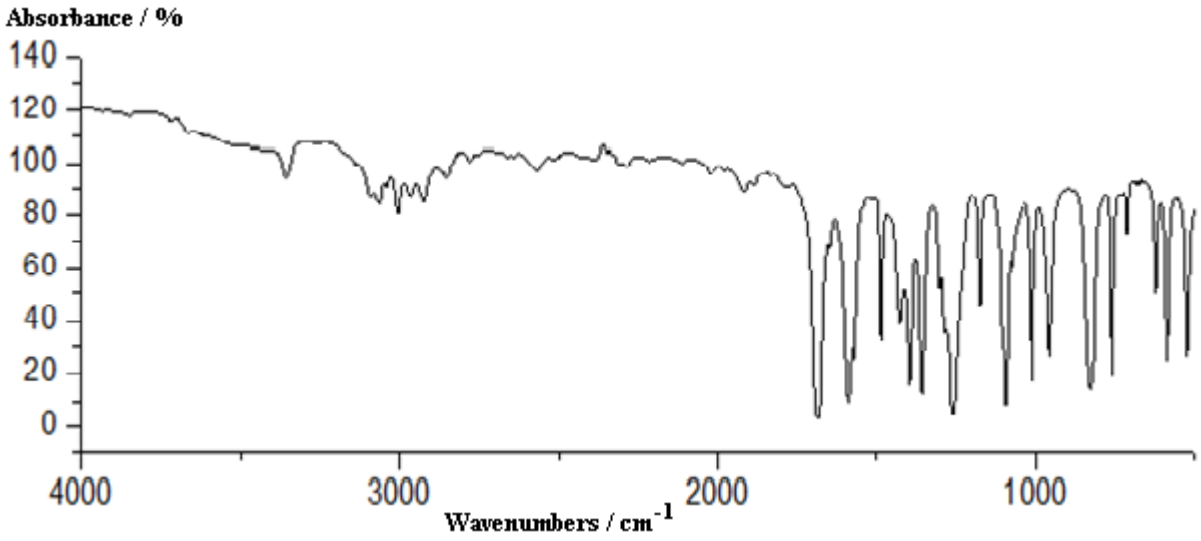


الشكلIII-10: *طيف IR للكيتون 4'-nitroacetophenone.*

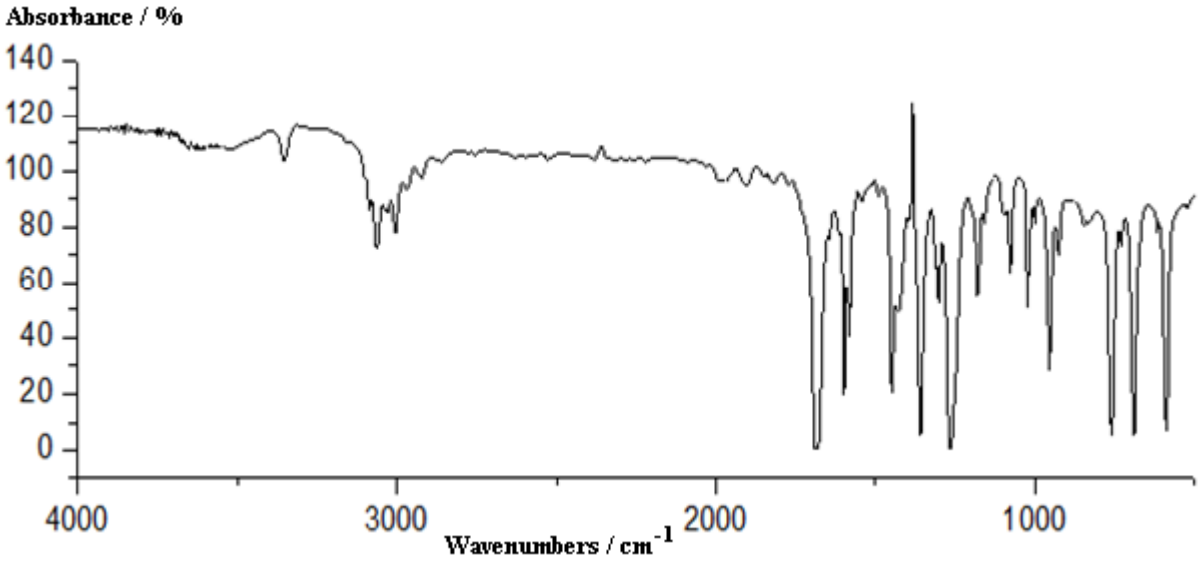
بعد إرجاع الكيتون (b) بالطريقة العامة سابقة الذكر وبعد تحليل المركبات الناتجة بجهاز IR تحصلنا على الأطياف التالية



الشكلIII-11: *طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-nitroacetophenone باستخدام الجمار.*



الشكلIII-12: *طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-nitroacetophenone باستخدام الدقلة البيضاء.*



الشكلIII-13: *طيف IR لإرجاع الكيتون 4'-nitroacetophenone باستخدام البطاط الحلوة.*

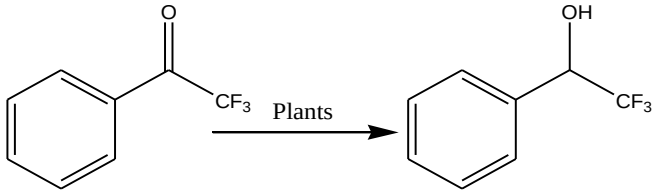
عند إرجاع الكيتون (b) (*4'-nitroacetophenone*) باستخدام الجمار ومقارنة الطيف الناتج بالطيف الأصلي (الشكلIII-10) لاحظنا اختفاء الحزمة عند $1700cm^{-1}$ الدالة على المجموعة (C=O) وظهور حزمة بجوار $3500cm^{-1}$ وهي تدل على تواجد مجموعة (OH) في المركب الناتج وبالتالي حدوث عملية إرجاع، بينما عند استخدام الدقلة البيضاء والبطاط الحلوة لم تتم عملية الإرجاع لأن عند مقارنة الأطياف لا نلاحظ اختفاء أو ظهور أي حزمة فالأطياف الناتجة تتطابق مع طيف المركب الأصلي.

واستعملنا جهاز المقطاب لتحديد زاوية الدوران α للمركب الناتج حيث استخدمنا محلول للكحول الناتج تركيزه (1.22غ لكل100 ملل ميثانول MeOH) علما بأن زاوية الدوران النوعي للكحول $[\alpha]_D^{25}$ (بارا نترو فينيل ايثانول تساوي°31.+ للإنانتيومر R و°31 - للإنانتيومر S) وهذا عند تركيز (1.22 غ في 100 ملل MeOH) [84]. وتم حساب الزيادة في الإينانتيومير ee% بالعلاقة (3.I) المذكورة في الفصل الأول حيث كانت النتائج كما يوضحها الجدول (الجدولIII-2):

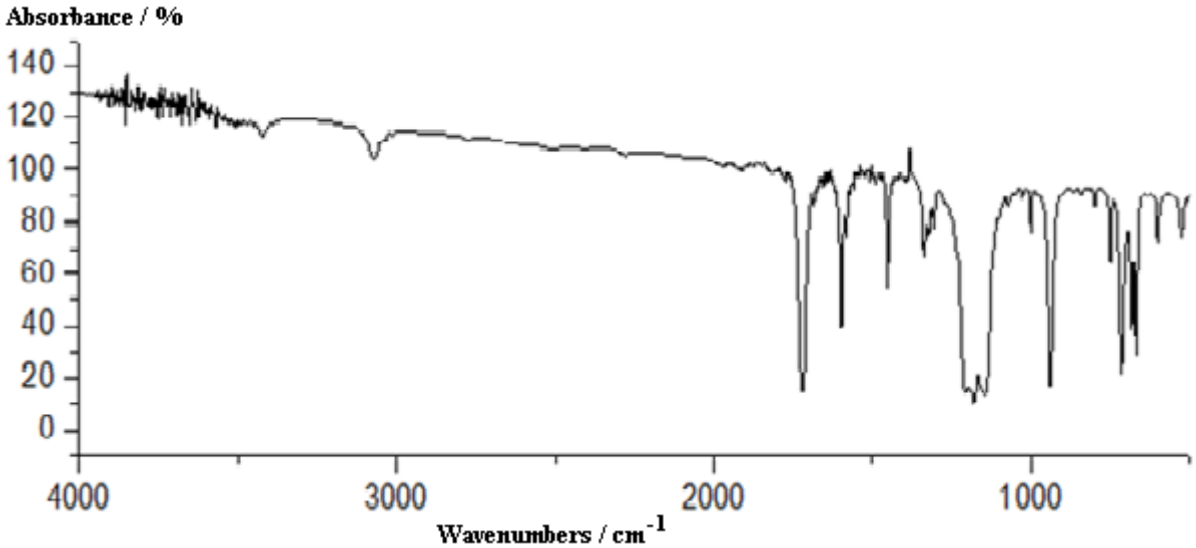
الجدولIII-2: جدول يوضح زاوية الدوران ونسبة الزيادة في الإينانيومير ee% بالنسبة لنتائج الإرجاع للكيتون الثاني (b).

النبات	α	ee%
الجمار	+11.50°	37.09

3- الكيتون الثالث (c) (*2,2,2- trifluoroacetophenone*)

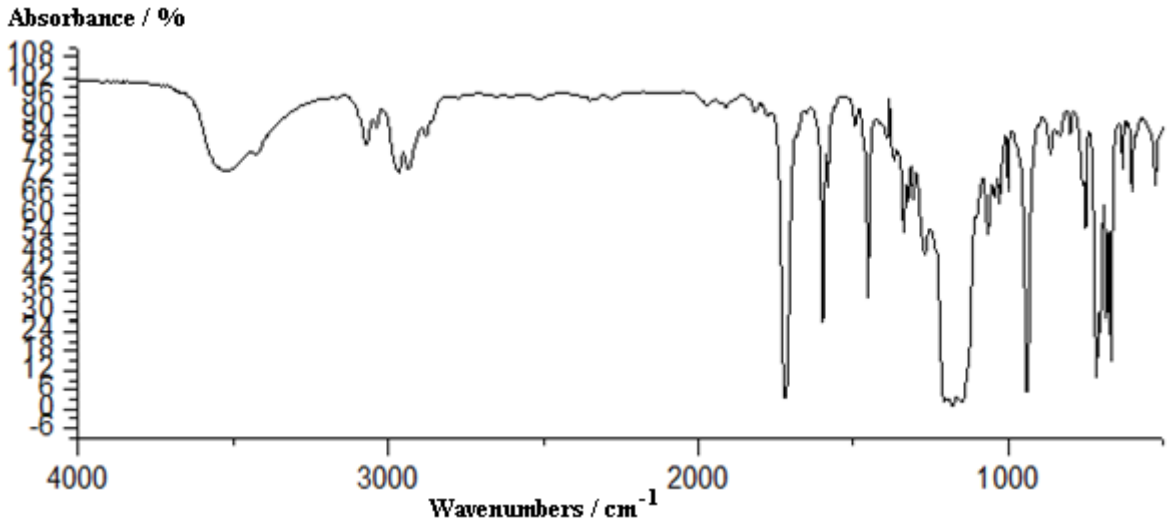


الشكلIII-14: *إرجاع 2,2,2- trifluoroacetophenone بالنباتات.*

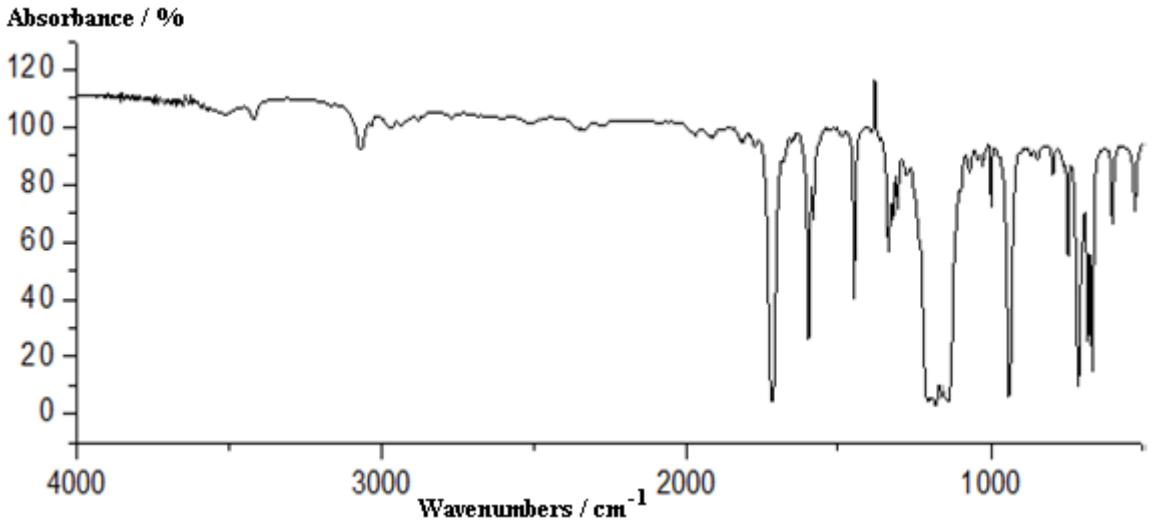


الشكلIII-15: *طيف IR للكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone.*

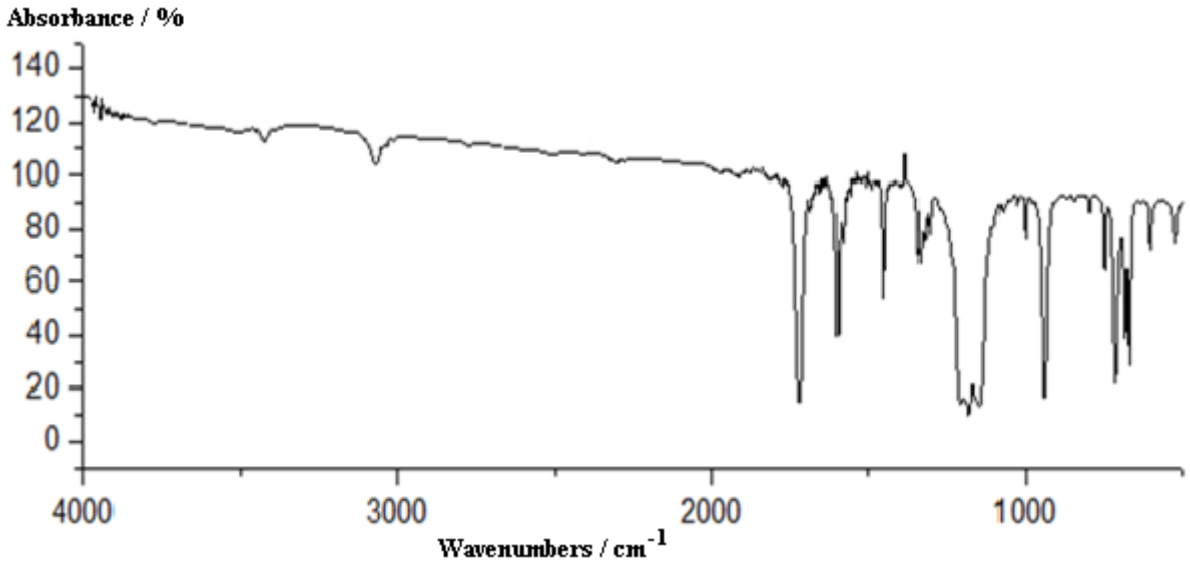
بعد إرجاع الكيتون (c) بالطريقة العامة سابقة الذكر وبعد تحليل المركبات الناتجة بجهاز IR تحصلنا على الأطياف التالية



الشكلIII-16: *طيف IR لإرجاع الكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone باستخدام الجمار.*



الشكلIII-17: *طيف IR لإرجاع الكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone باستخدام الدقلة البيضاء.*



الشكلIII-18: *طيف IR لإرجاع الكيتون 2,2,2- trifluoroacetophenone باستخدام البطاط الحلوة.*

عند إرجاع الكيتون (c) (*2,2,2- trifluoroacetophenone*) ومقارنة الأطياف الناتجة بالطيف الأصلي (الشكلIII-15) لاحظنا شبه تطابق للأطياف وعدم ظهور أو اختفاء أي حزمة مما يدل على عدم حدوث إرجاع للكيتون بأين نبات من النباتات المستخدمة.

قمنا بنفس التجارب مع استبدال جهاز (Heidolph) بجهاز الأمواج فوق الصوتية (الشكلIII-19) حيث تم وضع المزيج (الكيتون، النبات والماء) في الجهاز لمدة 15 دقيقة إلا انه لم تنجح التجربة ولم تحدث عملية إرجاع لأي كيتون.

الشكلIII-19: جهاز الأمواج فوق الصوتية

الجدول الموالي (الجدولIII-3) يلخص كل النتائج المتحصل عليها

الجدولIII-3: جدول يلخص جميع النتائج.

النباتات	الكيتونات	المدة بالأيام	المردود	α	ee%
الجمار	الكيتون (a)	2	%23.76	+10.90°	29.06
		4	%25.00	+11.00°	29.33
	الكيتون (b)	2	%22.28	+11.30°	36.45
		4	%24.04	+11.50°	37.09
	الكيتون (c)	2	-		
		4	-		
الدقلة بيضاء	الكيتون (a)	2	%20.12	+14.80°	39.46
		4	%22.08	+15.00°	40.00
	الكيتون (b)	2	-		
		4	-		
	الكيتون (c)	2	-		
		4	-		
البطاط الحلوة	الكيتون (a)	2	%19.46	+10.40°	27.73
		4	%20.16	+10.50°	28.00
	الكيتون (b)	2	-		
		4	-		
	الكيتون (c)	2	-		
		4	-		

الخاتمة

الخاتمة

كان الدافع لاختيارنا هذا البحث هو إثراء وتثمين ما يحيط بنا في بيئتنا (جنوب شرق الجزائر) وفي متناولنا من نبتات تعتبر كمصادر لمحفزات بيوكيميائية.

استطعنا في عملنا هذا تحقيق جزء مما كنا نصبو إليه والمتمثل في قدرتنا على إرجاع كيتونات باستخدام نباتات محلية حيث كانت نتائج الإرجاع كالتالي:

تم إرجاع الكيتون (a) باستخدام الجمار وكانت نسبة الزيادة في الأنانتيومر 29.33% كما تم إرجاعه باستخدام الدقلة البيضاء وكانت نسبة الزيادة في الأنانتيومير % 40 وتم إرجاعه أيضا باستخدام البطاطة الحلوة وكانت نسبة الزيادة في الأنانتيومير 28%، كما قمنا بإرجاع الكيتون(b) باستخدام الجمار وكانت نسبة الزيادة في الأنانتيومير 37.09%، ولم نستطع إرجاع الكيتون (c) رغم إعادة التجربة عدة مرات

نلاحظ من خلال النتائج السابقة أن هذه الطريقة غير مكلفة بالمقارنة مع الطرق الكيميائية من الناحية المادية إلا أنها تتطلب شروط محددة. وقد أرجعنا سبب عدم تحقق الإرجاع لبعض الكيتونات رغم تكرار التجربة لعدة مرات إلي الإنزيمات الموجودة في النباتات من ناحية وقلت تركيزها من ناحية أخرى، وبالتالي من أجل تحقق هذه الطريقة بشكل جيد يجب أن تكون لدينا معلومات كافية عن نوع ووفرة الإنزيمات والشروط المطلوبة لتكون بتركيز جيد في النباتات المختارة لكي تكون اختيار جيد كمصدر لمحفزات بيوكيميائية.

المراجع

المراجع

[1] Nogradi M., Stereoseletive Synthesis,2nd ed VCH Publishers,Inc: New York, New York (1995).

[2] A.William Johnson .*invitation a la chimie organique* (1999) ISBN 2-7445-0138.

[3] S. Ahuja. *Chiral Separations by Chromatography,* Oxford University Press, Oxford (2000) p. 33.

[4] P. 0. 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.

[5] Rajk. Dhar .*Aldrichimica Acta,* (1994) 27, No.2.p 43-51.

[6] (a) J.D .Morrison .Ed .*Asymetric Synthesis*: Acad. Press ;New york 1983-1985.
(b) K.C.Brown ,B.Singaram .Ace.chem. Res (1988) .21 .p287 .
(c) J.K .Wihitessell. Rev.(1989).89 p 1581.
(d)H,C .Brown. ; P.V ,*Ramachandran* .Pure And Appl .Chem. (1991).63 p307.
(e)J .*Crosby.Tetrahedron* (1991).47.p4789.
(f)L.Delaux , M.Srebink .*Chem*. Rev.(1993).93 p 763.

[7] (a)H.C .Brown and all ,Ramachandran Jcrg .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.

[8] C. OUAHES, *Chimie organique*, 2ème ed. OPU, Alger, (1988), p91-93.

[9] R. Milcent, *Chimie organique*, ed, France Les Ulis Cedesc A, p40-42.

[10] Clayden, Greeves, Warren, Wothers "Organic Chemistry" Oxford, (2001). p 20.

[11] H. Kagan, *La stéréochimie organique*, PUF, Paris, (1975)

[12] R.S.Cahn, C.K.Ingold, P.V, *Angew.Chem.Ind.Ed.Engl.* Prelog:,(1966).5.p385

[13] E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* Wiley, New York, (1994) p 49-54

[14] D.John.Roberts ,C.Marjorie.Caserio .*chimie organique moderne* (1984) Inter Edition/Paris p 430-432

[15] Cahn R.S., C.K. Ingold, V. *Specification of molecular chirality*. Prelog: Angew. (1966) Chem. 78: 413–447.

[16]H. Kubinyi, review . *Chemical* Similarity *and Biological Activities* *J Braz. Chem. Soc*.,(2002)Vol. 13, No. 6, pp 717-726.

[17] Rapport de Projet Tutoré Licence SIAL. *Aspartam*. Université Paris XII - Val de

Marne I.U.P. SIAL (2004) http://julientap.free.fr/travail_fichiers/aspartame.pdf

[18] E. Brenna, C. Fuganti and S. Serra, *Enantioselective perception of chiral odorants Tetrahedron : Asymmetryb* (2003).14 p 1-42.

[19] M. H. Boelens, H. Boelens and L. J. van Gernert, *Sensory* Properties *of Optical Isomers, Perfumer and Flavorist,* (1993). 18. p 1-15.

[20] J. C. Leffingwell, *Leffingwell Reports*, 3 (2003) No.1.

[21] (a)D.L.Lewis, AW.Garrison, K.E.Wommack, A.Whittemore, P. Steudler, J.Melillo. *Influence of environmental changes on degradation of chira pollutants in soils, Nature*,(1999) 401 p898-901.

(b)W.J.Hegeman, R.W. Laane, *Enantiomeric enrichment of chiral pesticides in the environment Rev. Environ. Contam. Toxicol.* (2002) 173 p 85،116.

[22] M. Kobayashi, T. Koyama, K. Ogura, S. Seto, F.J.Ritter, Bruggemann-Rotgans . JE.MBioorganic synthesis and absolute configuration of faranal, J Am. Chem. Soc.(1980) 102 (21)p 6602-6604.

[23] (a)E. J. Ariens, Eur. J Clin. *Pharmacol*. (1984), 26,p 663-668.

(b)E. J. Ariens and E.W. Wuis, *Trends Pharmacol*. Sci. (1986) 7 p 200-205

(c) E. J. Ariens and E.W. Wuis, *Biochem. Pharmacol*. (1988) 37 p 9-18.

[24] (*a)I.* W. Wainer, *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,* 2na ed.,Marcel Dekker, New York, (1993). p 6 chapter 2

(b)B. Testa, M. Reist and P.A. Carrupt, Ann. Pharm. Fr.(2000) 58 p 239.

[25] J.Seyden-Penne,*Synthese et catalyse Asymetriques*, Inter Edition/CNRS. (1994).

[26] A.William Johnson .*invitation a la chimie organique*, (1999) ISBN 2-7445-0138 -7.

[27] M. Rouhi, A. Chem. Eng. News, June (2004), 14,p 47-62.

[28] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner. Review. *Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives.* Journal of Chramatography. 906 (2001) p 3-33.

[29] Anonymous. (2009). Annual Report in Medicinal Chemistry, 1992–2009 , Vol. 27–44.

[30] C.Vollhardt, N.E.Schore .*Traite de chimie organique* (1999) p294-295.

[31] M. Breuer, K. Dittrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, Rainer Sturmer and T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed*. (2004) 43 p 788-824.

[32] R .F. Sheldon, *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds, 2n ed.,* Marcel Dekker, New York, (1993). p 39.

[33] H.-U Blaser,. *Chem. Rev.(* 1992) 92 p 935.

[34] P.Seyden, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, (1995).

[35] Y. Hae Kim, and all. *Org. Chem.* (1993) 58 p 4511-4512

[36] H.-U. Blaser, H.-P. Buser, H.-P. Jalett, B. Pugin, F. Spindler. Synlett (1999),S 1 p 867-868.

[37] A. M. Rouhi, *Chem. & Eng. News* (2004) 82 p 47-62.

[38] S. Yamada, K. Nabe and N. Izuo, *Appl. Environ. Microbial.* (1981) 42 p 773-778.

[39] H. U. Blaser and E. Schmidt, Asymmetric Catalysis on Industrial *Scale - Challenges, Approaches and Solutions,* Wiley, New York (2004).

[40] T. Katayama, H. Suzuki, T. Koyanagi and H. Koyanagi, *Biochem. Biophys. Res.* Commun.(2000) 66 p 4764-4771.

[41] H. Lorenz, and all. *Crystallization based separation of enantiomers (review)* Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy, (2007) 42 , 1 p 5-16

[42] Aboun-Enein, H.Y.; Ali, I. Introduction, *In*: *Chiral separations by liquid chromatography and related technologies*. Aboun-Enein, H.Y.; Ali I. (*Ed*s.), New York, Marcel Dekker, (2003), pp. 1-20.

[43] Nicoud, R.M. and all. *Preparative scale enantioseparation of a chiral epoxide: a comparison of liquid chromatography and simulated moving-bed adsorption technology*. *Chirality*, (1993), *5*, 267-271.

[44] Pais, L.S. and all *Chiral separation by SMB chromatography*. Sep. Purif. Technol., (2000), *20*, 67-77.

[45] Vedejs E.; Jure, M., *Efficiency in nonenzymatic kinetic resolution*. Angew. Chem. Int. Edt., (2005), *44*, 3974-4001.

[46] Bornscheuer, U.T.; Kazlauskas, R.J. *Hydrolases in organic synthesis: regio- and stereoselective biotransformations*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, (1999).

[47] Sheldon, R.A. Chirotechnology: Industrial Synthesis of optically active compounds. 2nd edt., Marcel Dekker, New York, (1993).

[48] Atwood, J.L.; Davies, J.E.D.; MacNicol, D.D. (*Eds.*), Inclusion Compounds. Academic Press: London, Oxford, 1984.

[49] Cheng, X.; Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Synthesis and optical resolution of 9,9'-spirobifluorene-1,1'-diol*. *Org. Lett.*, 2004, *6*, 2381-2383.

[50] R. A. Aitken, S. Nicholas Kilenyi .*Asymmetric Synthesis publie* Blackie Adacemie & Professional, (ISBN 0412024519) (1992) p 33-57

[51] D.G. Solmons , *chimie organique* 1 ed, translation D. A. Jarar 2ed (ISBN 0-471-09840-x) New York. (1983), p 290

[52] D. A. Evans, F. E. Michael, J.S. Tedrow, and K.R. Campos *J. AM CHEM SOC.* (2003),VOL 125, N012 p 3534-3543.

[53] http://chiral-separations.com/Chiral_GC_Applications 08-09-2015 8:15.

[54] R. Nageswara Rao, A. Narasa Raju, D. Nagaraju *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2006) 41 p 280-285.

[55] http://www.phenomenex.com. 08-09-2015 8:15.

[56] Dongjin Pyo. and Sanggyun Lee *Addition of Water in Carbon Dioxide Mobile Phase for Supercritical Fluid Chromatography.* Communications to the Editor Bull. Department of Chemistry, Kangwon National University,, Korea Korean Chem. Soc. (1999), Vol. 20, No. 4 p 405, 407

[57] K.L. Williams, L.C. Sander . Journal of Chromatography. A 785 USA (1997) p149-158.

[58] G.M.Whitesides, D.W. Lewis J. *Am. Chem Soc*. (1970) 92 p 6979.

[59] K. Omata, S.Aoyagi and K. Kabuto .*Tetrahedron: Asymmetry* (2004)15 p 2351- 2356.

[60] Koeller, K.M.; Wong, C.H. *Enzymes for chemical synthesis. Nature*, (2001), p 232-240.

[61] Carrea, G.; Riva, S. *Properties and synthetic applications of enzyme in organic solvents. Angew Chem. Int. Edt.*, (2000), *39*, p 2226-2254.

[62] Pr Marc Denis , *Biochimie Structurale* , UNIVERSITE DE RENNES I 2007-2008.

[63] http://faculty.ksu.edu.sa/Documents/1-1-0(الجزء%20الأول) الأنزيمات 26-09-2015 8:58

[64] Vicente Gotor , Ignacio Alfonso , and Eduardo Garcia-Urdirales, *Asymmetric Organic Synthesis With Enzymes* , p193-201

[65] Kiyoko Matsuo and all , Tetrohedron : Asymmetry , (2008) , p157-159

[66] Farid BABA AISSA , Encyclopedie des Plantes utiles , Edition : Librairie ModerneROUBA (2000),p282

[67] L.H. Andrade and all. *Edible catalysts for clean chemical reactions: Bioreduction of aromatic ketones and biooxidation of secondary alcohols using plants* . Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic Brazil 38 (2006) p 84–90

[68] RenatoBruni,Giancarlo Fantin,Silvia Maietti,Alessandro Medici,Paola Pedrinic,and Gianni Sacchettic , *Tetrohedron : Asymmetry* , 17 (2006**)** , p2287-91

[69] Luche, J. L. Synthetic Organic Sonochemistry, Plenum Press. New York

(1998), p 1-19

[70] Baudjou P. Nachr Chem Tech Lab(1983) ، p 31,798.

[71] Luche, J.-L. L *actualite chimique* (1982) p21.

[72] Mason, T.J. Lab Prac (1984) p 33 13.

[73] Margulis, M.A. *Ultrasonics* (1985) p 23 157.

[74] Mamaghani, M. & Dastmard, S.. *One-pot easy conversion of Baylis-Hillman adducts into arylpyrazoles under ultrasound irradiation*. Arkivoc, (2009) p. 168- 173.

[75] Lucas P. and all. *Recent Advances in the Ultrasound-Assisted Synthesis of Azoles* Universidade Federal da Grande Dourados, Mato Grosso do Sul

[76] http://www.chem.wisc.edu/areas/organic/studsemin/luo/Luo-abs.pdf 08-09-2015 8:15

[77] Mohammed Ibrahim and everyone. Palm, dates lesions in the Arab world, the academic library (1996). p 12

[78] Dr. Ibrahim Saqer Muslim, Khafji magazine, (1996)

[79] M me Messaid habiba. Mémoire de magister .optimisation du processus D'immersion-rehydratation dusystem dattes seches-jus d'orange université- Bomerdes 2007-2008.

[80] MUNIER (P), le palmier datter. Paris : Ed . Maisonneuve et larose,. (1973)

[81] Purseglove, John Williams Tropical crops: Dicotyledons. Longman Scientific and Technical. New York.(1968). John Wiley and Sons. ISBN 978-0-582-46666-

[82] Jump up to: a b c d Woolfe, Jennifer A. (5 March 1992). Sweet Potato: An Untapped Food Resource. Cambridge, UK: Cambridge University Press and the International Potato Center (CIP). ISBN 9780521402958.

[83] D. Basavaiah, K. Venkateswara Rao and B. Sekhara Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* (2006)17 p 1041-1044.

[84] S.Anwar, M.Periasamy .*Tetrahedron: Asymmetry* (2006)17 p 3244-3247

الملخص

قمنا في مشروعنا هذا بالإرجاع اللاتناضري لكيتونات بروكيرالية (مشتقات للاسيتوفينون) للحصول على كحولات كيرالية مقابلة مهمة في صناعة الصيدلانية وذلك بإتباع طرق جديدة وصديقة للبيئة حيث استخدمنا محفزات بيوكيميائية تمثلت في الإنزيمات المتواجدة في نبتات محلية (البطاطة الحلوة، النخيل) مع الرج المستمر وتقنية الأمواج فوق الصوتية. مساهمة منا في هذا المجال الحيوي وإثراء وتثمين ما يحيط بنا في بيئتنا (جنوب شرق الجزائر) وفي متناولنا كمصادر لمحفزات بيوكيميائية
الكلمات الدالة: الإرجاع اللاتناضري، كيتونات بروكيرالية، كحولات كيرالية، الإنزيمات.

Abstract

In our project, we have reduced prochiral ketones (acetophenon derivatives) to the corresponding chiral alcohols Important in the pharmaceutical industry by following a new and environmentally friendly ways where we used biochemical catalysts represented in existing enzymes in the local plants (sweet potatoes, palm) with Continuous shaking and technical ultrasound. Our contribution to this vital area and enrich and valuing what surrounds us in our environment (south east of Algeria) and in our grasp as sources of stimuli Biochemical catalysts.
Key words: Asymmetric reduction, prochiral ketones, chiral alcohols, enzymes.

Abstrait

Dans notre projet, nous avons réduit cétones prochirales (dérivés de acetophenon) aux alcools chiraux correspondants importantes dans l'industrie pharmaceutique en suivant de nouvelles et respectueuses de l'environnement façons où nous avons utilisé des catalyseurs biochimiques représentés dans les enzymes existantes dans les plantes locales (patates douces, Palm) avec l'agitation continue et les ultrasons technique. Notre contribution à ce domaine vital et d'enrichir et de valoriser ce qui nous entoure dans notre environnement (sud-est d'Algeria) et à notre portée comme sources de stimuli biochimique catalyseurs.
Mots clés: réduction asymétrique, cétones prochirales, alcools chiraux, enzymes.