الرقم الترتيب:.....

الرقم التسلسلي:....

جامعــة الشهيــد حمــه لخضــر

الـــوادي

كليـــة العلـــوم الدقـــيقة

قــسم الكيـــمياء

مذكـــرة تخـــرج لنـــيل شهـادة

ماستـــر أكاديمـــي في الكيمـــياء

تخصـــص كيمـــياء عضـــوية

إعـــداد الطالبة :بنين عايدة

بعنـــــــــوان

دراسة تأثير وسط التفاعل على تفاعلات إرجاع الأحماض الأمينية بإستخدام العامل المرجع polymethylhydrosiloxane

نوقشت يوم:2018/06/10

أمام اللجنة المكونة من:

دهامشية محمد	أستاذ محاضر أ	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	رئيسا
بن شيخة نعيمة	أستاذ محاضر أ	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	ممتحنا
رغيوة عبد الله	أستاذ مساعد ب	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	ممتحنا
نجيمي محمد السعيد	أستاذ محاضر أ	جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي	مؤطرا

السنة الجامعية: 2018/2017

https://www.mesrs.dz/ar/-/le-ministere-de-l-ensignment-superieur-et-de-la-recherche-scientifique-oeuvre-a-la-rationalisation-des-affectations-des-etudiants

شكر وتقدير

الشكر لله أولا الذي وفقني لإنجاز هذا العمل ونسأله عز وجل أن يجعله في ميزان حسناتنا وأن ينفع به غيرنا.

الشكر بعد الله تعالى للتي سهرة في تربية ' أمي ' الحنونة وإلى سندي في الحياة ' أبي ' الغالي

حفظهما الله.

الشكر إلى الذين قاسموني الفرحة والعبرة في كل لحظة

إخوتي الأعزاء.

الشكر إلى الأستاذ ' نجيمي محمد السعيد ' الذي أشرف على تأطيري لإنجاز هذا العمل من

خلال توجيهاته وإرشاداته التي كان يقدمها لي خلال مراحل العمل.

أتوجه بالشكر إلى أعضاء اللجنة المناقشة ' دهامشية محمد ' , ' بن شيخة نعيمة ' , 'رغيوة عبد الله'

لقبولهم مناقشة هذه المذكرة وإفادتنا بالتصحيحات

والتوجيهات القيمة.

الشكر موجه إلى كل من ساعدني في إنجاز هذا العمل من قريب أو بعيد.

ملخص :

تم في هذا العمل دراسة تأثير وسط التفاعل على على تفاعلات إرجاع الأحماض الأمينية وذلك لتحضير الكحولات الأمينية باستخدام العامل المرجع PMHS في وجود العامل المحفز TBAF. العوامل التي تمت دراستها هي : درجة الحرارة, زمن التفاعل ونوع المذيب حيث نهدف من خلال هذه الدراسة إلى تحديد الشروط المثلى لإرجاع الأحماض الأمينية باستخدام التركيبة (PMHS – TBAF) كون PMHS عامل مرجع عصري له مزايا عديدة أهمها كونه مصدرا متجددا للهيدروجين. بعد إجراء التجارب على مركب الغليسين وتحديد الشروط المثلى لحدوث عملية الإرجاع بأحسن مردود حيث كان مردود التفاعل جيد يصل إلى 74%, وقد تم تعميم هذه الشروط على أنواع أخرى من الأحماض الأمينية وهي Isoluecine , tyrosine , Glutamic acid وقد أعطى أيضا مردود تفاعل جيد.

الكلمات المفتاحية : PMHS, TBAF, إرجاع, أحماض أمينية, الكحولات الأمينية , التحضير العضوي.

abstract

The present work is aimed mainly to investigate and find optimal conditions by changing various kinetic parameters on reaction conversion such as duration of reaction, effect of temperature, and solvent. These optimal conditions were applied on fundamental and practical PMHS/TBAF reduction reaction of amino acid “Glycine” . This study underscored the reduction of Other types of amino acid, Isoluesine, Tyrosine and Glutamice acid and the chemical yield reach about 68%.

Key words: PMHS, TBAF, reduction, amino acids, amino alcohols, organic, synthesis.

الفهارس

فهرس العناوين

شكر وتقدير I

ملخص.....II

Abstract.....III

فهرس العناوين..... V

فهرس الأشكال.....XIII

فهرس الجداول.....XVII

فهرس الرسوم التوضيحية XVIII

فهرس الملاحق..... XIX

قائمة الرموز والمختصرات XX

مقدمة.....1

الفصل الأول

عموميات حول الإرجاع والإرجاع باستخدام العامل المرجع بولي مثيل هيدروسيلوكسان

PMHS

تمهيد: 4

I-1- تعريف الإرجاع : 5

I-2- أهم طرق الإرجاع : 6

I-2-1- الإرجاع الكيميائي : 6

I-2-1-1- تفاعلات الإرجاع بالهيدريدات المعقدة : 6

I-2-1-2- تفاعلات الإرجاع بالهيدروجين الغازي : 8

I-2-1-3- تفاعلات الإرجاع بالمعادن : 9

I-2-2- الإرجاع البيوكيميائي : 10

I-2-2-1- الإرجاع باستخدام الإنزيمات : 10

I-2-2-2- الإرجاع باستخدام خلاي كاملة :..... 10

I-3- تفاعلات الإرجاع بإستخدام العامل المرجع بولي ميثيلهيدروسيلوكسانPMHS : 10

I-3-1- تعريف البولي ميثيل هيدروسيلوكسان polymethylhydrosiloxsane (PMHS):.. 10

I-3-2- تحضير البولي مثيل هيدروسيلوكسان PMHS : 12

I-3-3- أهم تفاعلات الإرجاع للوظائف العضوية التي تحدث في وجود الـ PMHS والعوامل المحفزة المختلفة: 12

I-3-3-1- البلاديوم (Pd) كعامل محفز : 12

I-3-3-2- الزنك (Zn) كعامل محفز : 15

I-3-3-3- القصدير (Sn) كعامل محفز: 16

I-3-3-4- أيون الفلوريد كعامل محفز : 18

I-3-3-5- التيتانيوم Ti كعامل محفز : 19

I-3-3-6- النحاس Cu كعامل محفز : 20

I-4-بعض تفاعلات التصنيع العضوي في وجود PMHS. : 21

I-4-2- تفاعل تحضير الأمينات Amines : 22

I-4-3- تحضير الإيثرات Ethres : 23

I-4-4- تحضير بنزإميدازول benzimidazoles : 23

I-5- إرجاع الوظيفة الكربوكسلية : 24

I-5-1- بواسطة الهدرجة الحفزية : 24

I-5-2- بواسطة الهيدريدات المعدنية المعقدة : 24

I-5-3- بواسطة ديبوران Diborane : 28

I-5-4- بواسطة البوليميثيلهيدروسيلوكسان PMHS : 29

خلاصة الفصل : 30

المراجع : 32

الفصل الثاني

الأحماض الأمينية

تمهيد:..... 37

II-1- تعريف الأحماض الأمينية :..... 38

II-2- البنية الكيميائية للأحماض الأمينية :..... 38

II-3- تسمية الأحماض الأمينية :..... 39

II-4-النشاط الضوئي في الأحماض الأمينية :..... 39

II- 5- التشكيلة المطلقة للأحماض الأمينية :..... 40

II-6- خصائص الأحماض الأمينية :..... 41

II-6-1- الخصائص الفيزيائية : 41

II-6-2- الخصائص الكيميائية : 41

II-7- تفاعلات الأحماض الأمينية : 42

II-7-1- بعض تفاعلات المجموعة الكربوكسيلية : 42

II-7-1-1- تكوين الأسترات : 42

II-7-1-2- تكوين الأميدات : 43

II-7-1-3- تكوين كلوريدات الأحماض Aminocyl chlorides :..... 44

II-7-2- بعض تفاعلات المجموعة الأمينية : 44

II-7-2-1- التفاعل مع مادة فلوريد ثنائي النترو بنزين : 44

II-7-2-2- التفاعل مع مركبات النيتروجين : 45

II-7-2-3- تفاعل إدمان Edman reaction :..... 45

II-8- التفاعلات اللونية للأحماض الأمينية : 46

II-8-1- كشف ميلون Millon :..... 46

II-8-2- كشف نتروبروسايد Nitroprusside :..... 46

II-8-3- كشف اساتن Isatin :..... 46

II-8-4- كشف الزانثوبروتيك Xanthoproeic :..... 47

II-9- تصنيف الأحماض الأمينية :..... 47

II-9-1- على حسب عدد الوظائف الأمينية والكربوكسيلية المتواجدة في الحمض الأمينية :..... 47

II-9-2- على حسب المجاميع R في الماء عند pH=7 :..... 48

II-9-3- على حسب ظروريتها للإنسان : 48

II-10- تفاعلات تحضير الأحماض الآمينية :..... 49

II-10-1- الإستبدال النكليوفيلي على الحمض الكربوكسيلي-α-هالوجين :..... 49

II-10-2- تحضير قابرييل(Gabriel) باستخدام مشتق بروم أستر مالونيك (dérive bromé ester malonique) : 49

II-10-3- تحضير ستريكتر (setrckter):..... 50

II-11- بعض الدراسات السابقة حول إرجاع الأحماض الأمينية :..... 51

II-11-1- الإرجاع بإستعمال البورهيدريدات $M(BH_4)x$:..... 51

II-11-1-1- الإرجاع باستعمال $NaBH_4$ في وجود اليود كعامل إلكتروفيلي :..... 52

II-11-1-2- الإرجاع باستعمال $NaBH_4$ في وجود حمض الكبريت كعامل إلكتروفيلي :.... 52

II-11-1-3- الإرجاع بإستعمال $NaBH_4$ في وجود هيدرات المعادن كعامل إلكتروفيلي :.. 52

II-11-2- الإرجاع بإستعمال هيدريد ألمنيوم اللثيوم $LiALH_4$:..... 53

II-11-3- الإرجاع بإستعمال البوران : 53

II-12- الكحولات الأمينية :..... 54

II-12-1- تعريفها: 54

II-12-2- تحضيرها : 54

II-12-3- أهميتها : 56

II-12-4- تفاعلات تحضير الحلقات غير المتجانسة باستخدام الكحولات الأمينية :..... 56

II-12-4-1- صناعة الأوكسازولدين Oxazolidine :..... 56

II-12-4-2- صناعة الأوكسازوليدينون Oxazolidinone :..... 57

II-12-4-3- صناعة الأوكسازولين : 57

خلاصة الفصل :..... 59

المراجع : 61

الفصل الثالث

الجانب التطبيقي

تمهيد :..... 65

III-1- مبدأ العمل : 66

III-2- المواد والأجهزة المستعملة : 69

III-2-1 المواد : 69

III-2-2 الأجهزة المستعملة :..... . 71

III-3- طريقة العمل :..... . 71

III-3-1- خطوات التجربة :..... 71

III-3-2- الاستخلاص :..... ... 72

III-3-3- التجفيف والترشيح :..... 73

III-3-4- المبخر الدوار :..... 73

III-3-5- التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء :..... 73

III-3-6- التنقية عن طريق الكروماتوغرافيا السريعة (Flash Chromatography):..... 74

III-4- مراحل الدراسة :..... 74

III-4-1- المرحلة الأولى :..... 74

III-5-2- المرحلة الثانية :..... 76

III-5- النتائج والمناقشة :..... 77

III-5-1- المرحلة الأولى :..... 77

III-5-1-1- المجموعة الأولى :..... 77

III-5-1-2- المجموعة الثانية :..... 80

III-5-1-3- ملخص نتائج المجموعتين :..... 81

III-5-1-4- ملخص نتائج المرحلة الأولى :..... 82

III-5-2- المرحلة الثانية :..... 82

III-5-2-1- إرجاع الحمض الآميني Isoleucine :..... 82

III-5-2-2- إرجاع الحمض الآميني Tyrosine :..... 83

III-5-2-3- إرجاع الحمض الآميني Glutamic acid :..... 84

III-5- 3- ملخص نتائج المرحلتين :..... 85

خلاصة الفصل :..... 88

المراجع : 90

الخاتمة : 91

فهرس الأشكال		
رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
الفصل الأول		
الشكل I-1	تفاعلات نزع ذراة ذات كهروسالبية	5
الشكل I-2	تفاعل إرجاع أوكسيد الأمين إلى أمين	5
الشكل I-3	تفاعل إرجاع الألدهيد إلى كحول	6
الشكل I-4	تفاعل إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية باستخدام الهيدريدات المعقدة $NaBH_4$,$LiAlH_4$	7
الشكل I-5	تفاعل إرجاع الكيتوإستر باستخدام $NaBH_4$	8
الشكل I-6	مخطط الطاقة لتفاعل الهدرجة الحفزية	8
الشكل I-7	مخطط آلية تفاعل الهدرجة الحفزية	9
الشكل I-8	تفاعل الإرجاع بالمعادن على مركب البنزوفينون	10
الشكل I-9	مركب PMHS	11
الشكل I-10	تفاعل تحضير PMHS	12
الشكل I-11	إرجاع مجموعة النترو العطرية باستخدام PMHS في وجود البلاديوم كمحفز	13
الشكل I-12	فتح الأزيريدينات الحلقية باستخدام PMHS في وجود محفز (Pd−C)	13
الشكل I-13	إرجاع الهالو ارينات باستخدام PMHS في وجود خلات البلاديوم	13
الشكل I-14	تفاعل حذف الهالوجينات باستخدام PMHS في وجود خلات البلاديوم	14
الشكل I-15	تفاعل ارجاع مركب 4'−كلورو أسيتوفينون 4' −chloroacetophenone إلى إيثيل بنزن ethylbenzene باستخذام PMHS في وجود خلات البلاديوم	14
الشكل I-16	تفاعل ارجاع الكيتونات العطرية باستخدام PMHS في وجود الزنك	15
الشكل I-17	تفاعل إرجاع اللاكتونات باستخدام PMHS في وجود $Zn(2-EH)_2$ كمحفز	15
الشكل I-18	تفاعل فتح الإيبوكسيدات الأولية باستخدام PMHS في وجود $Zn(2-EH)_2$ كمحفز	16

الشكلI-19	تفاعل أرجاع هاليدات الألكيل و الأريل باستخدام PMHS في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيك القصدير $(Bu_3Sn)_2O$ كمحفز	16
الشكل I-20	تفاعل إرجاع ثنائي برومو حلقي البروبان باستخدام PMHS في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيك القصدير $(Bu_3Sn)_2O$ كمحفز	17
الشكل I-21	تفاعل إرجاع 1.2- بروموإيثرز 1,2-bromoethers باستخدام PMHS و محفز القصدير $(Bu_3Sn)_2O$	17
الشكل I-22	تفاعل إرجاع الكيتونات باستخدام PMHS في وجود القصدير كمحفز	18
الشكل I-23	تفاعل إرجاع الكيتونات باستخدام PMHS في وجود فلوريد البوتاسيوم KF كمحفز	18
الشكل I-24	تفاعل إرجاع الاسترات باستخدام PMHS في وجود فلوريد البوتاسيوم KF كمحفز	18
الشكل I-25	تفاعل إرجاع الكيتونات الحلقية باستخدام PMHS في وجود TBAF كمحفز	19
الشكل I-26	تفاعل إرجاع الأميدات الأولية الأليفاتية والأروماتية باستخدام PMHS في وجود محفز التيتانيوم $Ti(OiPr)_4$	19
الشكل I-27	تفاعل إضافة الأمينات الموجهة لـ β-هيدروكسي-الكيتونات باستخدام PMHS في وجود التيتانيوم كمحفز	20
الشكل I-28	تفاعل إرجاع اللاكتول باستخدام PMHS ومحفز التيتانيوم	20
الشكل I-29	تفاعل فتح حلقة ميثلان سيكلوبروبان باستخدام PMHS في وجود النحاس كعامل محفز	21
الشكل I-30	تفاعل تحضير أريل امين arylamines إنطلاقا من هاليد الأريل والأمين الثانوي بواسطة PMHS ومحفز النايكل	21
الشكل I-31	تفاعل تحضير الأمينات الثالثية باستخدام PMHS ومحفز ثنائي كلوريد القصدير	22
الشكل I-32	تفاعل تحضير الأمينات باستخدام PMHS في وجود معقد الإريديوم كمحفز $[IrCl(Cod)]_2$	22

الشكل I-33	تفاعل تحضير الإيثر باستخدام PMHS في وجود البوران كمحفز	23
الشكل I-34	تفاعل تحضير بنزاميدازول باستخدام PMHS ومحفز الزنك	23
الشكل I-35	تفاعل هدرجة الأسترات	24
الشكل I-36	تفاعل إرجاع الأحماض الكربوكسيلية والأسترات باستخدام $LiAlH_4$	25
الشكل I-37	ناتج إرجاع مجموعة الكربوكسيل باستخدام $NaBH_4$	26
الشكل I-38	آلية تفاعل إرجاع مجموعة الكربوكسيل باستخدام $NaBH_4$ بوجود إلتكتروفيل	27
الشكل I-39	إرجاع مجموعة الكربوكسيل باستخدام $NaBH_4$ والكاشف BOP	28
الشكل I-40	تفاعل إرجاع مجوعة الكربوكسيل باستخدام البوران	28
الشكل I-41	إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية باستخدام البوران	29
الشكل I-42	إرجاع الأحماض والأسترات الكربوكسيلة بواسطة PMHS بوجود المحفز TBAF	29
الفصل الثاني		
الشكل II-1	الصيغة الكيميائية العامة للحمض-∝-أميني	38
الشكل II-2	الصيغة العامة المفصلة للحمض-β-أميني	38
الشكل II-3	الصيغة العامة المفصلة للحمض-γ-أميني	38
الشكل II-4	التسمية L-للحمض-α-أميني	39
الشكل II-5	التسمية D- للحمض-α-أميني	40
الشكل II-6	التشكيلة المطلقة لـ S- سيستين	40
الشكل II-7	التشكيلة المطلقة لـ R-ألانين	40
الشكل II-8	مخطط يوضح مختلف حالات التوازن التي تحدث للحمض الأميني داخل محلول	41
الشكل II-9	مخطط يوضح تفاعل تشكيل أستر أمين	43
الشكل II-10	مخطط يوضح تكوين الأسترات الآمينية انطلاقا من الأحماض الأمينية	43
الشكل II-11	تفاعل تشكيل الأميدات انطلاقا من الأحماض الأمينية	43
الشكل II-12	تفاعل تكوين كلوريدات الأحماض انطلاقا من الأحماض الأمينية	44

الشكل II-13	تفاعل تشكيل الحامض الآميني ثنائي النتروفينيلي	44
الشكل II-14	تفاعل تشكيل حامض الهيدروكسي انطلاقا من الأحماض الآمينية	45
الشكل II-15	تفاعل تشكيل كلورو حمض الخل إنطلاق من الغليسين	45
الشكل II-16	تفاعل مجموعة الآمين للحمض الأمين مع فينيل أيزوثايوسيانيت	46
الشكل II-17	تفاعل الكشف على الأحماض الأمينية الأروماتية باستخدام حمض النتريك	47
الشكل II-18	تفاعل تحضير الأحماض الأمينية انطلاقا من الحمض الكروكسيلي−**α**−هالوجين	49
الشكل II-19	مخطط تفاعل Gabriel لتحضير الأحماض− **α**−الأمينية	50
الشكل II-20	تشكيل الحمض الأميني انطلاقا من الألدهيد	51
الشكل II-21	إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة $NaBH_4$ في وجود I_2	52
الشكل II-22	إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة $NaBH_4$ بوجود H_2SO_4	52
الشكل II-23	إرجاع بعض الأحماض الأمينية بواسطة$NaBH_4$ بحضور مركبات وسائطية لمعادن انتقالية	53
الشكل II-24	إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة $LiAlH_4$	53
الشكل II-25	إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة البوران	53
الشكل II-26	الصيغة العامة للكحولات−β−الآمينية	54
الشكل II-27	تحضير الكحولات الآمينية انطلاقا من إرجاع الأحماض الأمينية باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة	54
الشكل II-28	تفاعل تحضير الكحولات الأمينية انطلاقا من إرجاع acid ester amino باستخدام العامل المرجع $NaBH_4$	55
الشكل II-29	تحضير الكحولات الأمينية انطلاقا من الإيبوكسيدات	55
الشكل II-30	تصنيع الأوكسازولدين انطلاقا من الكحولات الأمينية	56
الشكل II-31	تصنيع الأوكسازوليدينون انطلاقا من الكحولات الأمينية	57
الشكل II-32	مخطط تصنيع الأوكسازولين انطلاقا من الكحولات الأمينية	58
الشكل II-33	صيغ بعض المحفزات التي مصدره الأساسي الكحولات الأمينية	58

الفصل الثالث		
الشكل III-1	تفاعل إرجاع الحمض الآميني باستخدام التركيبة TPAF-PMHS	66
الشكلIII-2	مخطط آلية إرجاع الأحماض الآمينية بواسطة TPAF-PMHS	67
الشكل III-3	التركيب التجريبي الخاص بالتحضير العضوي	72
الشكل III-4	الإستخلاص سائل–سائل	72
الشكل III-5	عملية التجفيف بـ $CaCl_2$	73
الشكIII-6	عملية الترشيح العادي	73
الشكلIII-7	(الشكلIII-5) تركيبة الكروماتوغرافيا السريعة Flash Chromatograph	74
الشكل III-8	مخطط تفاعل إرجاع مركب الغليسين بواسطة (TBAF-PMHS)	75
الشكل III-9	مخطط تفاعل إرجاع مركب ايزوليوسين بواسطة (TBAF-PMHS)	82
الشكل III-10	مخطط تفاعل إرجاع مركب التيروسين بواسطة (TBAF–PMHS)	83
الشكل III-11	مخطط تفاعل إرجاع مركب حمض قليتاميك بواسطة (TBAF-PMHS)	84

فهرس الجداول		
رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
الجدول I-1	الخصائص الفيزيائية والكيميائية لمركب PMHS	11
الفصل الثالث		
الجدول III-1	المذيبات المستعملة وبعض خصائصها	69
الجدول III-2	أهم المواد المستعملة وبعض خصائصها	70
الجدول III-3	شروط تفاعلات إرجاع الغليسين في المرحلة الأولى	75
الجدول III-4	الأحماض الآمينية المختارة من أجل تفاعلات الإرجاع للمرحلة الثانية	76
الجدول III-5	نتائج قيم المردود لإرجاع الغليسين في المرحلة الأولى لكل تجربة في مذيب THF	77
الجدول III-6	بعض خصائص المادة(Glycinol) الناتجة من تفاعل الإرجاع	79
الجدول III-7	يوضح نتائج المردود لكل تجربة في مذيب MeOH	80
الجدول III-8	أفضل نتائج مردود تفاعل إرجاع الغليسين في المذيبين	81
الجدول III-9	الشروط المثلى لإرجاع الغليسين باستخدام PMHS في وجود العامل المحفز TBAF	82
الجدول III-10	بعض خصائص المادة (Isoleucinol) الناتجة من تفاعل الإرجاع	83
الجدول III-11	بعض خصائص المادة (Tyrosinol) الناتجة من تفاعل الإرجاع	84
الجدول III-12	بعض خصائص المادة 2-aminopentane-1,5-diol الناتجة من تفاعل الإرجاع	85
الجدول III-13	مردود تفاعل إرجاع الغليسين والأحماض الآمينية الأخرى باستخدام PMHS في الشروط المثلى	86

فهرس الرسوم التوضيحية		
رقم الرسم	عنوان الرسم	الصفحة
1-III	منحنى التغير في قيم المردود بدلالة درجة حرارة التفاعل لتفاعلات تجارب المجموعة الأولى (THF)	78
2-III	منحنى التغير في قيم المردود بدلالة درجة حرارة التفاعل لتفاعلات تجارب المجموعة الثانية (MeOH)	80
3-III	أعمدة بيانية لمردود تفاعل أرجاع الغليسين والأحماض الآمينية الأخرى في الشروط المثلى التي تم إختياره.	86

فهرس الملاحق		
رقم الملحق	عنوان الملحق	الصفحة
الفصل الأول		
ملحق I- 1	درجة أكسدة الكربون في مجموعات وظيفية مختلفة	94
الفصل الثاني		
ملحق II- 1	الأحماض الآمينية الـ 20 الداخلة في تكوين البروتين	95
الفصل الثالث		
ملحق III- 1	جهاز طيف الأشعة تحت الحمراء	98
ملحق III- 2	جهاز المبخر الدوار	98
ملحق III- 3	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Glycine	99
ملحق III - 4	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 2-Aminoethan-1-ol (Glycinol) المرجع في THF كمذيب	99
ملحق III - 5	طيف أشعة $RMN^{13}C$ النظري لمركب 2-aminoethan- (Glycinol) 1-ol	100
ملحق III - 6	طيف $RMN^{13}C$ لمركب 2-Aminoethan-1-ol (Glycinol) المرجع في مذيب THF	101
ملحق III - 7	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 2-Aminoethan-1-ol (Glycinol) المرجع في مذيب MeOH	102
ملحق III - 8	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Isoleucine	103
ملحق III - 9	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Isoleucinol المرجع في مذيب THF	103
ملحق III - 10	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Tyrosine	104
ملحق III - 11	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Tyrosinol المرجع في مذيب THF	104
ملحق III - 12	طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Glutamice acid	105
ملحق III - 13	طيف الأشعة تعت الحمراء لمركب 2-amino pentane-1,5-diol في مذيب THF	105

قائمة الرموز والمختصرات	
PMHS	بولي ميثيل هيدروسيلوكسان
TBAF	فلوريد رباعي بوتيل الألمنيوم
TS	Tosyl
THF	Tetrahydrofurane
DMF	Dimethylformaamide
r.t	درجة حرارة الغرفة
DME	Dimethylether
DCM	Dichloromethane
DMSO	Dimethylsulfoxide
DNP amino acid	Dinitrophenylamino acid
BOP	haxafluorophasphate phosphonium
Ar	Aryl
RMN	الرنين النووي المغناطيسي
t-Boc	tetra-Butyloxycarbonyl
Ac	مجموعة أسيتيل
Ph	Phenyl group
Me	Methyl group

قائمة الرموز الرياضية	
α	ألفا
β	بيتا
γ	قاما

المقدمة

مقدمة

تلعب تفاعلات الإرجاع دورا مهما في الكيمياء العضوية خاصة في تفاعلات الاصطناع العضوي للمركبات المختلفة من أهمها المركبات العلاجية, لذا لازال البحث قائما لإيجاد طرق جديدة لإجراء مثل هذه التفاعلات باستخدام مركبات جديدة يمكن أن تلعب دور العامل المرجع بحيث تكون هذه العوامل أكثر فاعلية في الإرجاع وأقل ضرر.

يعد PMHS من العوامل المرجعة التي تم اكتشافها مؤخرا وهو المركب الذي اخترناه في هذه الدراسة فقد أثبت PMHS كفاءته في إرجاع الأحماض الأمينية ونهدف من خلال هذه الدراسة إلى تحديد الشروط المثلى التي يتم فيه إرجاع الأحماض الأمينية.

يحتوي هذا العمل على ثلاث فصول فصلين نظريين, الفصل الأول سنتطرق فيه إلى مفهوم الإرجاع وأهم طرقه الكيميائية كالإرجاع بالهيدريدات المعقدة ,الإرجاع بالهدرجة الحفزية والإرجاع باستخدام العامل المرجع PMHS باستخدام عوامل محفزة مختلفة وكذلك إرجاع الوظيفة الكربوكسيلة باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة. أما الفصل الثاني فيحتوي على مفهوم الأحماض الأمينية, أهم خصائصها وكذلك تفاعلات إرجاعه باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة. كما يشمل هاذ الفصل على مفهوم الكحولات الأمينية وأهمتها من الناحية العلاجية وكذلك الصناعية ودورها في تصنيع المركبات الحلقية غير المتجانسة.

لقد أثبت PMHS كفاءته في إرجاع العديد من الوظائف العضوية المختلفة مع تسجيل مردود مرتفع في ظروف سلسة. وما دفعنا لاختيار هذا المركب كونه صديق للبيئة ولا يشكل خطر على صحة مستخدميه إذ أنه لم يسجل أي حالة من حالات التسمم. كذالك كونه مصدر متجدد للهيدريد ذلك لإحتوائه على العديد من مراكز التفاعل قد تصل حتى 35 مركز. كما أثبت PMHS كفاءته في إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية المتواجدة في الأحماض الأمينية فهل ستكون ظروف إرجاع الأحماض الأمينية باستخدام PMHS سلسة والمذيبات مناسبة؟ أم أنها ستكون قاسية كما في أغلب عوامل الإرجاع الأخرى.

سيتم الإجابة على هاته الأسئلة في الفصل الثالث الذي يحتوي على الجانب العملي لهذه الدراسة حيث يعرض الطرق المتبعة في العمل وكذلك النتائج المتحصل عليها.

الجزء النظري

الفصل الأول

عموميات حول الإرجاع والإرجاع باستخدام العامل المرجع

Polymethylhydrosiloxane

‘PMHS’

تمهيد:

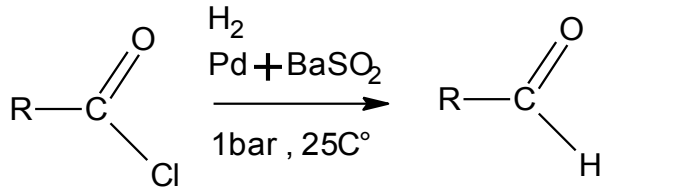
يعد كل من الزنك, الحديد وكبريتيد الحديد من أقدم العوامل المحفزة التي استخدمت في تفاعلات الإرجاع في الكيمياء العضوية, حيث استخدمت في خلال مطلع القرن التاسع عشر. وقد كانت تفاعلات الإرجاع بالهدرجة الخفزية Catalytic hydrogenation(1897) والهيدريدات المعدنية Reduction with methal hydrides (1947) من الإكتشافات التي صنعت الحدث في تاريخ الإرجاع[1] .

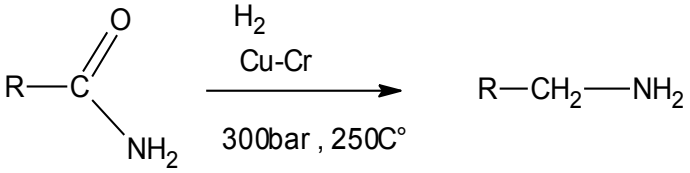
أما في الوقت الحالي فيعتبر مركب بولي ميثيل هيدروسيلوكسان polymethylhydrosiloxane والذي يختصر بـ PMHS من بين أكثر الكواشف المرجعة لعمليات الإرجاع إذ أنه يختلف عن باقي كواشف الإرجاع الأخرى كهيدريد ألمنيوم الليثيوم, والبوران BH_3 بالإضافة للهيدروجن الغازي المعروفة جميع بخطورتها. على عكس مركب PMHS الذي لم يسجل أي حالة تسمم إضافة إلى أنه من السهل التعامل معه كونه مستقر في الهواء والرطوبة. على الرغم من أن PMHS كان معروفا منذ حوالي 70 سنة مضت إلا أنه كان يستخدم بكميات قليلة ككاشف في التصنيع العضوي. ولم تستغل إمكاناته بعد بشكل كامل وستستخدم أكثر في المستقبل القريب[2].

I-1- تعريف الإرجاع :

في مجال الكيمياء اللاعضوية يعرف تفاعل الإرجاع على أنه تفاعل يرافقه اكتساب إلكترونات فمثلا عند إكتساب (Fe^{+3}) إلكترونا فإنه يرجع إلى (Fe^{+2})[3], كما يتعلق الإرجاع في الكيمياء اللاعضوية بالانخفاض في درجة الأكسدة لعنصر ما فمثلا عند إرجاع كحول أليفاتي $R-CH_2OH$ إلى الألكان المقابل $R-CH_3$ حيث تنخفض درجة أكسدة الكربون (من 2- إلى 3-). (الملحقI-1)[4] .

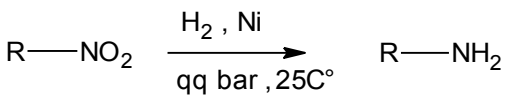
أما في مجال الكيمياء العضوية فقد أعطي للإرجاع عدة تعريفات إذ يعرف على أنه تفاعل يتم من خلاله نزع ذراة ذات كهروسالبية كالأوكسجين أو الهالوجين (شكلI-1) أو إضافة ذرة هيدروجين [3] فمثلا الألكاين Alkyne يرجع إلى ألكين Alkene والذي بدوره يرجع إلى ألكانAlkane [4] .



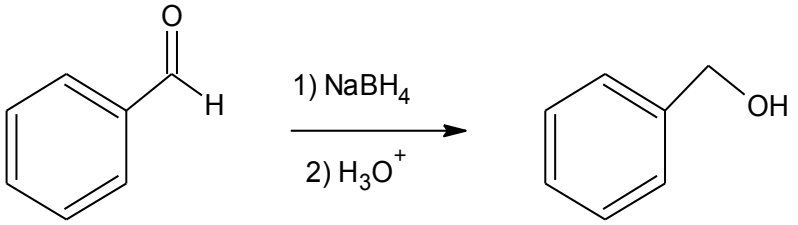


(شكلI-1) تفاعلات نزع ذراة ذات كهروسالبية

و يعرف أيضا على أنه تحول وظيفي في سلسلة كربونية ثابتة مع خفض لمستوى الأكسدة إما بنزع أوكسجين (أوكسيد الأمين ـ أمين) (شكلI-2)[4] (حمض كربوكسيلي ـ ألدهيد) أو بضم هيدروجين (ألدهيد ـ كحول) (شكلI-3) [6].



(شكلI-2) تفاعل إرجاع أوكسيد الأمين إلى أمين



(شكلI-3) تفاعل إرجاع الألدهيد إلى كحول

تلعب تفاعلات الإرجاع في الكيمياء العضوية دورا مهما في الاصطناع العضوي وقد تنوعت وتعددت طرق الإرجاع إذ تختلف فيما بينها على حسب المجوعات الوظيفة التي إرجاعها يتم وكذلك شروط الإرجاع التي تعمل فيها. يمكن تقسيم أهم طرق تفاعلات الإرجاع إلى قسمين وهما : الإرجاع الكيميائي والإرجاع البيوكيميائي . وسيتم التركيز في هذه الدراسة على النوع الأول من تفاعلات الإرجاع بينما نكتفي بذكر الأنواع المتواجد في الإرجاع البيوكيميائي.

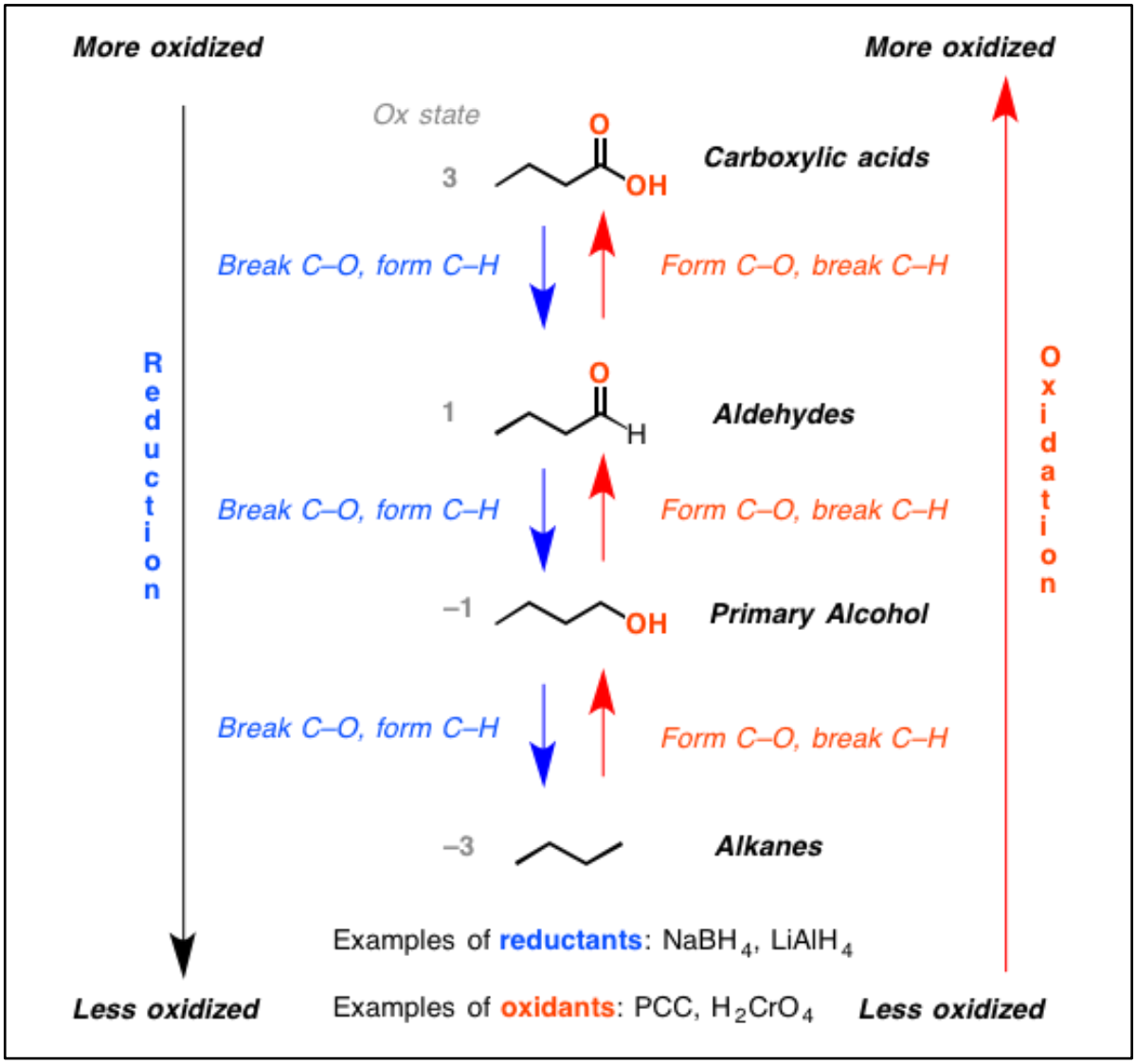
I-2- أهم طرق الإرجاع :

I-2-1- الإرجاع الكيميائي :

I-2-1-1- تفاعلات الإرجاع بالهيدريدات المعقدة :

هناك عدة انواع من الهيدريدات المعقدة المستعملة في عمليات الإرجاع , من أهمها هيدريد الليثيوم ألمنيوم $LiALH_4$ وبورو هيدريد الصوديوم $NaBH_4$ واللذان انتشرا بسرعة منذ عام 1947 حيث كانت تستخدم هذه الهيدريدات بصورة عامة في الاصطناع العضوي [7].

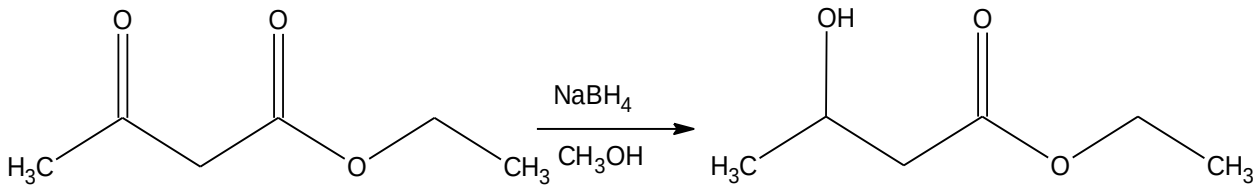
وقد أستعمل في الكيمياء العضوية لإرجاع الأسترات, الالدهيدات, الأحماض الكربوكسلية (شكلI-4), الإيبوكسيدات والكيتونات إلى الكحولات المقابلة والمركبات النيتروجنية إلى أمينات [8].



(الشكلI-4) تفاعل إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية باستخدام الهيدريدات المعقدة $NaBH_4$,$LiAlH_4$

إن هيدريد الليثيوم ألمنيوم $LiALH_4$ أو المعروف إختصارا بـ LAHعامل إرجاع أقوى من بوروهيدريد الصوديوم NaBH4 وذالك بسبب ضعف الرابطة هيدروجين– ألمنيوم (H-Al) مقارنة بالرابطة هيدروجين– بور (B-H) [7].

يعد بوروهيدريد الصوديوم $NaBH_4$ عاملا مرجعا أكثر إنتقائية من هيدريد الليثيوم ألمنيوم $LiALH_4$ حيث لديه القدرة على إرجاع الألدهيدات والكيتونات إلى الكحولات المقابلة [9] دون تفاعله مع الأسترات أو كربونيل الحمض إن وجدة في نفس المركب (شكلI-5) [10], إلا أنه غير قادر على إرجاع الأميدات, الأسترات والأحماض الكربوكسلية [9].

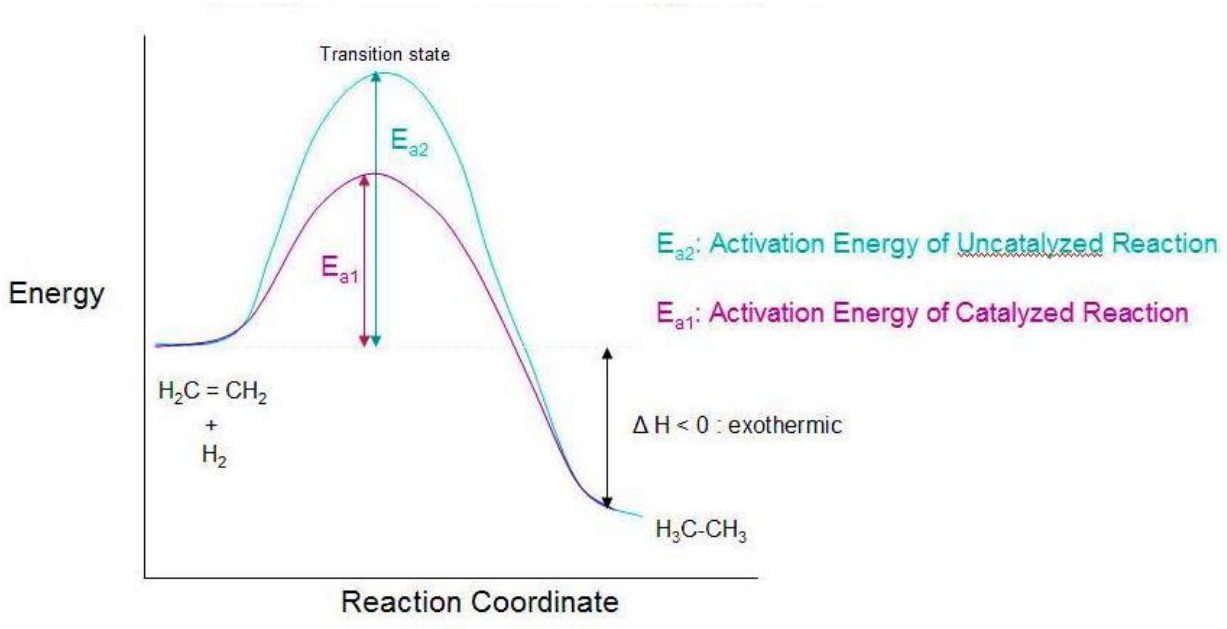


(الشكلI-5) تفاعل إرجاع الكيتوإستر باستخدام $NaBH_4$

تكون تفاعلات الإرجاع بإستخدام الهيدريدات المعقدة على شكل هجوم نكليوفيلي للهيدريد H^- حيث تتم هذه التفاعلات في مذيب إيثري مثل رباعي هيدروفيوران THF وثنائي هيدروفيوران [11].

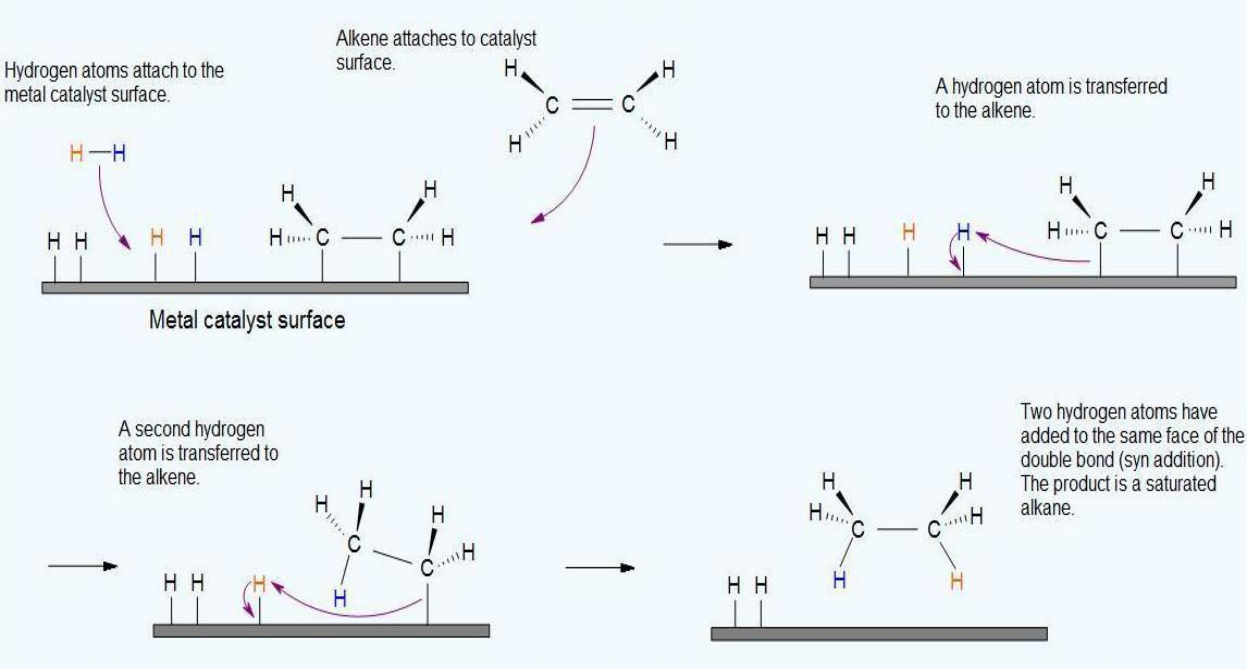
I-2-1-2- تفاعلات الإرجاع بالهيدروجين الغازي :

تسمى أيضا بالهدرجة الحفزية ذلك لأن عملية الإرجاع لا يمكن أن تتم دون وجود محفز بسبب ضعف الفاعلية للرابطة (H-H) حيث لا يتفاعل بطريقة تلقائية مع الوظائف العضوية [12] ويكون التفاعل بطيء ويتطلب طاقة عالية ولذا فان تفاعلات الهدرجة تكون دائما محفزة وذلك من اجل تخفيض طاقة التنشيط للتفاعل (الشكلI-6) ومن بين المحفزات المستخدمة نجد البلاديوم Pb, البلاتينيوم Pt, الكوبالت Co, الحديد Fe [13] وغيرها من المعادن الأخرى.



(الشكلI-6) مخطط الطاقة لتفاعل الهدرجة الحفزية

هذا النوع من التفاعلات يتم على سطح المعدن المنتشر على حامل عادة ما يكون من الكربون أو الألومين وذلك من أجل جعل سطح التلامس كبير [12] وحسب الشروط المحفزة يمكن هدرجة مجموعات وظيفية مختلفة مثل الكين Alkene(شكلI-7) كيتون[14].

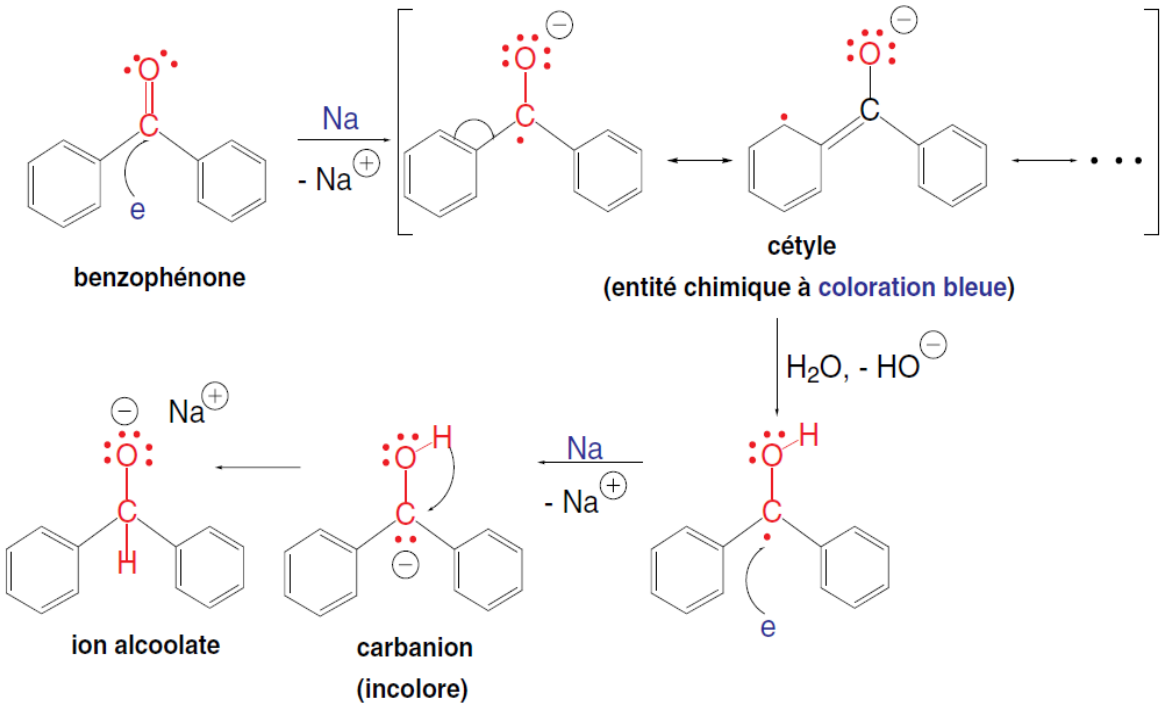


(الشكلI-7)مخطط آلية تفاعل الهدرجة الحفزية

عند التماس غاز الهيدروجين بسطح المعدن يشكل روابط هيدروجينية مع المعدن فيتثبت الهيدروجين على سطحه, يعمل الهيدروجين على سحب الرابطة الهيدروجينية نحوه لتتثبت على سطحه عن طريق ظاهرة الإدمصاص حيث ترتبط ذرة الهيدروجين مع المركب الحامل للرابطة الثنائية لتتشكل رابطة هيدروجينية جديدة ثم ترتبط ذرة هيدروجين أخرى من نفس الجهة ليتحرر المركب من على سطح المعدن [13].

I-2-1-3- تفاعلات الإرجاع بالمعادن :

في هذا النوع من تفاعلات الإرجاع يتخلى المعدن فيه عن إلكتروناته, وتصبح ذات صفة جذرية شاردية , وهذا ما يتطلب حضور مانحات للبروتونات والتي تساهم في تعديل المركبات الأنيونية الوسيطية , ومن أهم المعادن المستخدمة في هذه التفاعلات هي الليثيوم Li, الصوديوم Na, القصدير Sn, الزنك Zn, الحديد Fe [15]. (الشكلI-8)



(شكلI-8) تفاعل الإرجاع بالمعادن على مركب البنزوفينون[5]

I-2-2- الإرجاع البيوكيميائي :

I-2-2-1- الإرجاع باستخدام الإنزيمات.

I-2-2-2- الإرجاع باستخدام خلاي كاملة.

أما في هذه الدراسة فسيتم التطرق إلى الإرجاع باستخدام العامل المرجع بولي ميثيل هيدروسيلوكسان PMHS لكونه عامل مرجع صديقا للبيئة ومن السهل التعامل معه كما أنه مصدر متجدد للهيدريد ولقد استخدم في إرجاع العديد من الوظائف العضوية المختلفة.

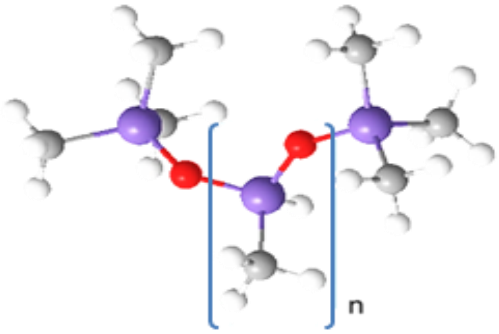
I-3- تفاعلات الإرجاع بإستخدام العامل المرجع بولي ميثيل هيدروسيلوكسانPMHS :

I-3-1- تعريف البولي ميثيل هيدروسيلوكسان polymethylhydrosiloxsane (PMHS) :

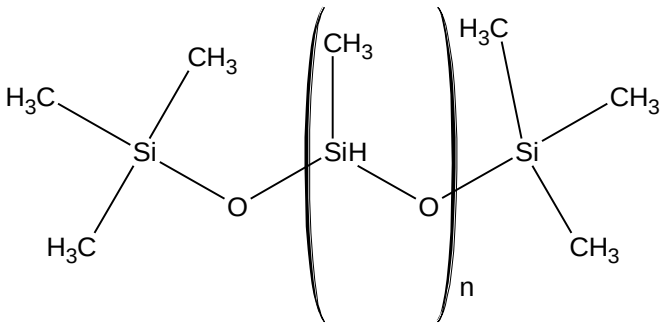
هو عبارة عن ناتج عرضي في صناعة السيليكون (selicon)[16] وعند دمجه مع مختلف المحفزات مثل القصدير(Sn),التيتانيوم(Ti),البلاديوم(Pd),الزنك(Zn) , النحاس(Cu) والزير كونيوم (Zr) وجد أن فعاليته تكون ممتازة كعامل مرجع وبديل في التركيب العضوي [17]حيث تعمل هذه المعادن على نقل الهيدروجين

[18,17] كما يمكن لبعض النكليوفيلز مثل فلوريد البوتاسيوم (KF) أن تعمل كعامل محفز الإضافة للمعادن[19,16].

لمركب PMHS الصيغة الخطية التالية $Me_3SiO(MeHSiO)_{30-35}SiMe_3$ حيث n يتراوح مابين 30 وحتى 35 وحدة (الشكلI-10), وهو عبارة عن سائل عديم اللون[20] , غير مكلف, متاح تجاريا وغير سام كما أنه منخفض اللزوجة ويذوب في معظم المذيبات العضوية إضافة إلى أنه لا يتحلل في الهواء والرطوبة [17] حيث يمكن تخزينه إلى فترات طويلة من الزمن دون فقدان نشاطه [21] ونقطة وميضهِ 121C° أي أنه غير قابل للاشتعال عند درجات حرارة أقل [22].



ب- محاكاة لمركب PMHS في الفضاء



أ- الصيغة الكيميائية لمركب PMHS

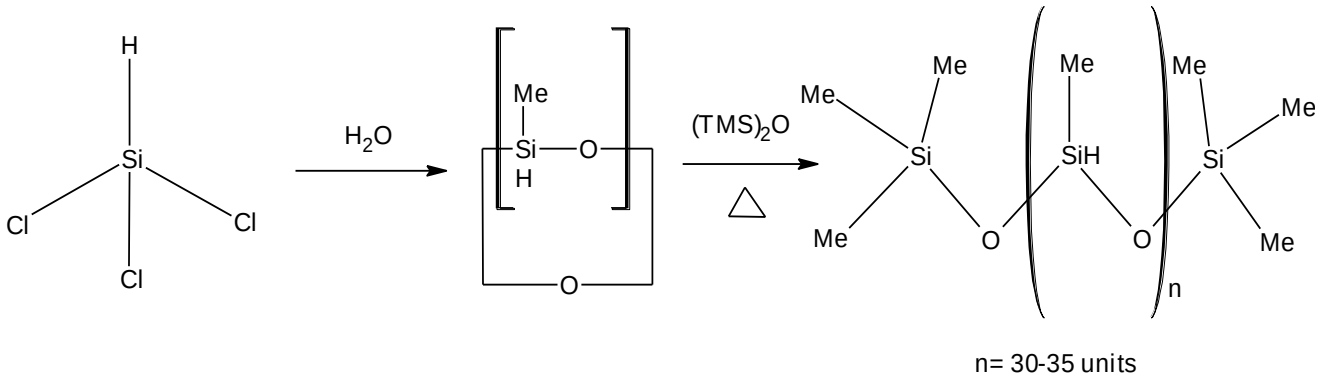
(الشكلI-9) مركب PMHS

يمكن تلخيص الخصائص الفيزيائية و الكيميائية لمركب PMHS في الجدول التالي :

الصيغة العامة	$Me_3SiO(MeHSiO)_{30-35}SiMe_3$
اللزوجة	12-45cP
الذوبانية	يذوب في معظم المذيبات العضوية
المظهر	سائل عديم اللون
الكثافة	1.006 g/cm³
الكتلة المولية	1700-3200 g/mol
نقطة الوميض	121C°

I-3-2- تحضير البولي مثيل هيدروسيلوكسان PMHS :

تم تصنيع البولي مثيل هيدروسيلوكسان لأول مرة عام 1946 من قبل ساور وزملائه [24]. يتم تحليل ديكلوروسيلان لأول methyldichlorosilan مرة في الإيثر éther لإنتاج خليط من السيلوكسان الحلقي cyclic siloxane والتي تحتوي على من 4إلى6 وحدات سيلوكسين siloxane units (الشكل I- 10).



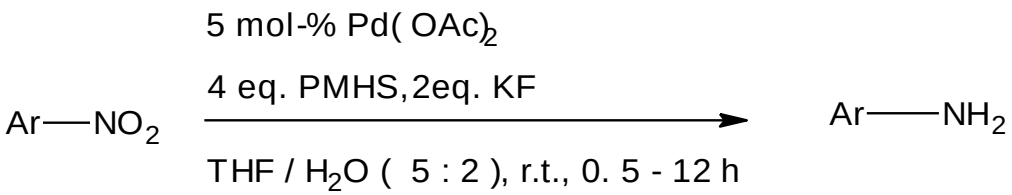
(الشكلI-10) تفاعل تحضير PMHS

يتم تحضير مركبات البولي سيلوكسان الخطية linear polysiloxanes عند موازنة سيلوكسين الحلقي في وجود فائض من هكسا مثيل ديسيلوكسان hexamethyldisiloxane عن طريق التسخين إلى درجات حرارة ما بين(60-150°C) [24].

I-3-3- أهم تفاعلات الإرجاع للوظائف العضوية التي تحدث في وجود PMHS والعوامل المحفزة المختلفة:

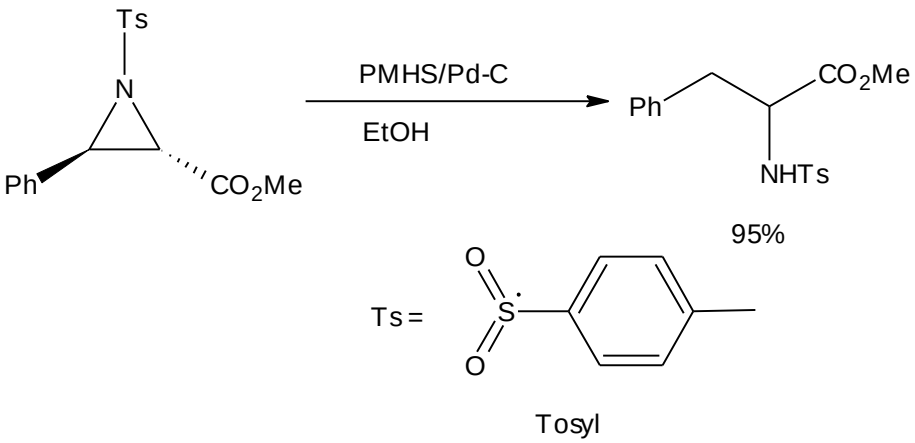
I-3-3-1- البلاديوم (Pd) كعامل محفز :

يعمل البلاديوم كعامل محفز في إرجاع مجموعات النيترو العطرية aromatic nitro إلى آمينات amines وذالك باستخدام فلوريد الوتاسيوم المائية KF و PMHS, ويتحقق ذلك في زمن قصير ودرجة حرارة الغرفة r.t ويكون التفاعل ذو مردود جيد [25] (الشكل I-11).



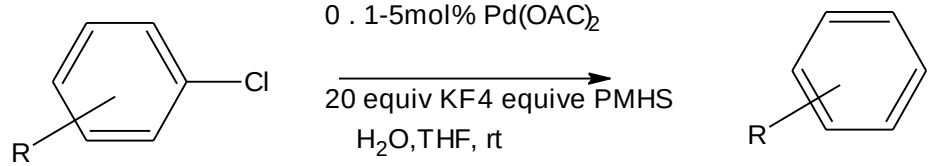
(الشكل I-11) إرجاع مجموعة النترو العطرية باستخدام PMHS في وجود البلاديوم كمحفز

كما استخدم البلاديوم من قبل chandrasekhar وزملائه في العمل في تفاعلات فتح حلقات الأزيريدين aziridine وأعطى التفاعل مردودا يتراوح ما بين 60%–97% [26] (الشكل I-12)



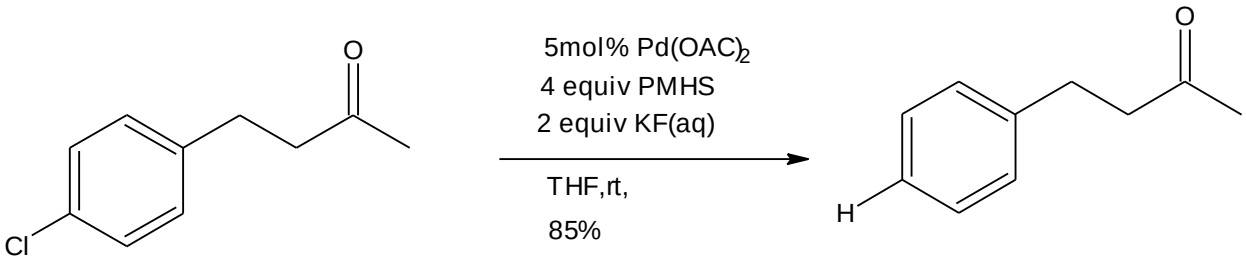
(الشكل I-12) فتح الأزيريدينات الحلقية باستخدام PMHS في وجود محفز (Pd–C)

يعمل PMHS في وجود خلات البلاديوم $Pd(OAc)_2$ وفلوريد البوتاسيوم المائي على إرجاع أريل الكلوريد aryl chlorides إلى أريل aryl وذالك يتم بسرعة وفي درجة حرارة الغرفة مع تسجيل إرتفاع في المردود(الشكل I-13).[18]



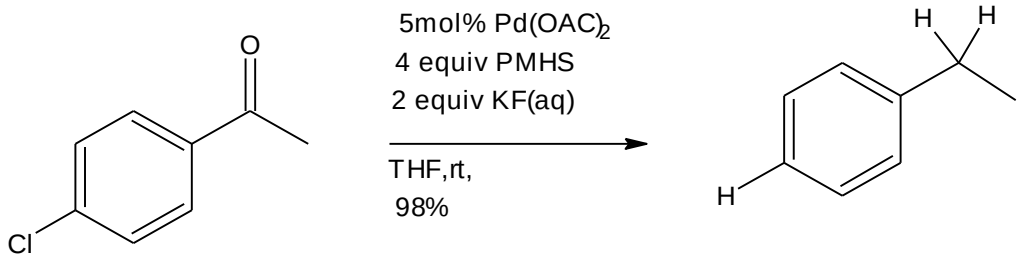
(الشكل I- 13) إرجاع الهالو ارينات باستخدام PMHS في وجود خلات البلاديوم

كما أن PMHS في وجود خلات البلاديوم $Pd(OAc)_2$ وفلوريد البوتاسيوم المائي KF يعمل على تسريع تفاعل حذف الهالوجينات من مركبات أريل الكلوريد aryl chlorides [27]على الرغم من قدرة PMHS على إرجاع الكيتونات إلى الكحول [28] إلا أن هذا النظام ذو إنتقائية كيميائية chemoselectively لنزع الكلور من مركب 4−(4 كلورو فينيل)2− بوتانون 4−(4−chlorophenyl)−2−butanone (الشكل I-14).



(الشكل I-14) تفاعل حذف الهالوجينات باستخدام PMHS في وجود خلات البلاديوم

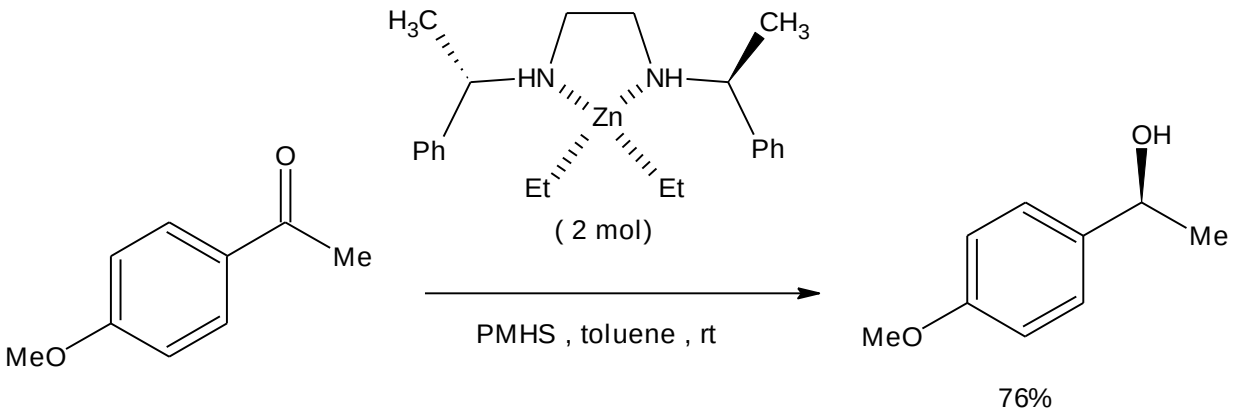
وفي المقابل عندما تم استخدام مركب 4'−كلورو أسيتوفينون chloroacetophenone− ’4 تحت نفس الشروط السابقة فقد حدث له إرجاع كلي إلى إيثيل بنزن ethylbenzene (الشكل I- 15).[29]



(الشكل I- 15) تفاعل ارجاع مركب 4'−كلورو أسيتوفينون chloroacetophenone– ’4 إلى إيثيل بنزن ethylbenzene باستخذام PMHS في وجود خلات البلاديوم

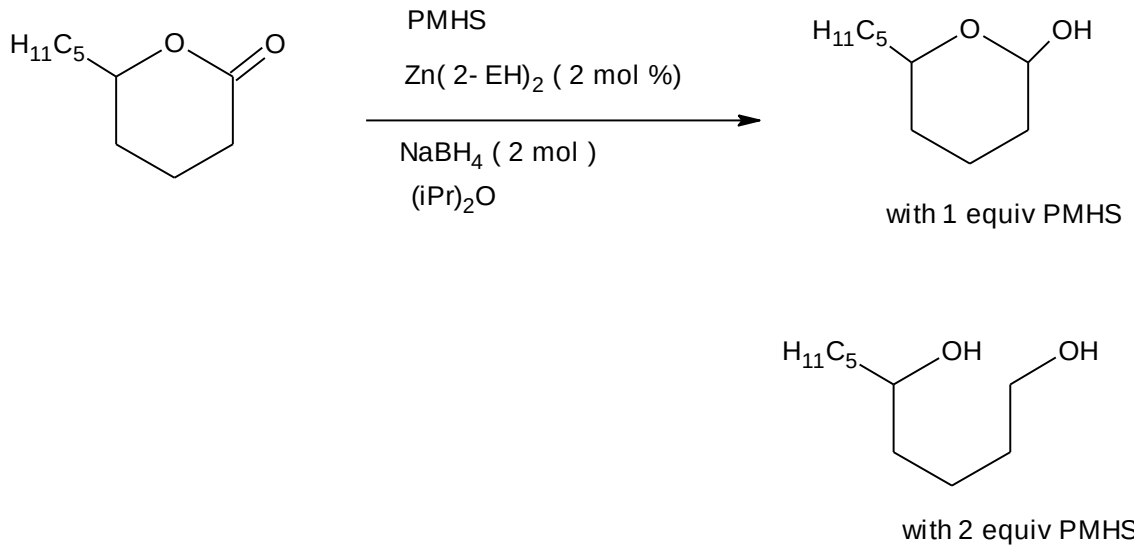
I-3-3-2- الزنك (Zn) كعامل محفز :

يعمل PMHS في وجود الزنك Zn على إرجاع الكيتونات العطرية Aromatic ketones إلى كحولات alcohols المرافق بمردود جيد (64-81%) مع إنتقائية إنونتيومرية enantioselectivily ممتازة [30-31] (الشكل I- 16) في حين يتم إرجاع الكيتونات غير العطرية بشكل إنتقائي selectively وبمردود أقل (15-20%).



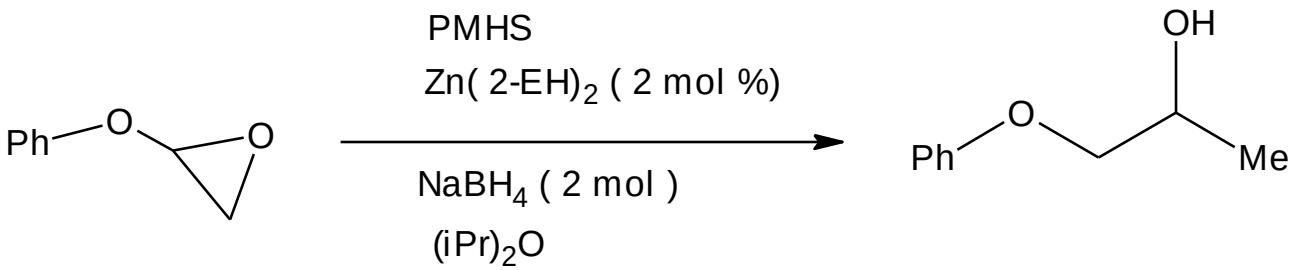
(الشكل I- 16) تفاعل ارجاع الكيتونات العطرية باستخدام PMHS في وجود الزنك

يمكن لمحفز الزنك $Zn(2\text{-}EH)_2$ ($Zn(2\text{-ethylhexanoate})_2$) في وجود الـ PMHS أن يرجع الأكتونات lactones إلى اللاكتول المقابل lactols أو ثنائي الكحول المقابل diols بإستخدام 1 أو 2 مكافئ من الـ PMHS على التوالي (الشكل I-17)



(الشكل I-17) تفاعل إرجاع اللاكتونات باستخدام PMHS في وجود $Zn(2\text{-}EH)_2$ كمحفز

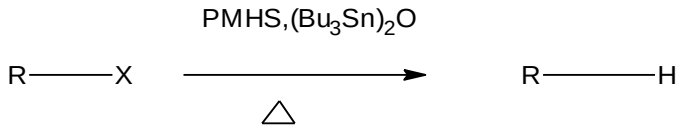
كما يتم فتح الإيبوكسيدات الأولية primary epoxides في نفس الشروط السابقة فتعطي الكحول الثانوي secondary alcohols المقابل (الشكل I- 18). في حين أن الإيبوكسيدات التي لها أكثر مستبدلات لا تتأثر [31].



(الشكل I- 18) تفاعل فتح الإيبوكسيدات الأولية باستخدام PMHS في وجود $Zn(2\text{-}EH)_2$ كمحفز

I-3-3-3- القصدير(Sn) كعامل محفز:

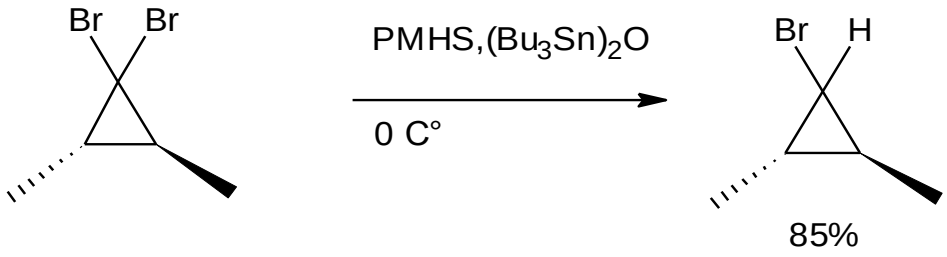
يعمل أكسيد ثلاثي بيوتيك القصدير $(Bu_3Sn)_2O$ والذي يلعب كمصدر لنقل الهيدريد في وجود PMHS على إرجاع هاليدات الألكيل alkyl halides إلى ألكانات alkanes وهاليدات الأريل aryl halides إلى أرينات arenes (الشكل I-19).



R = alkyl , aryl

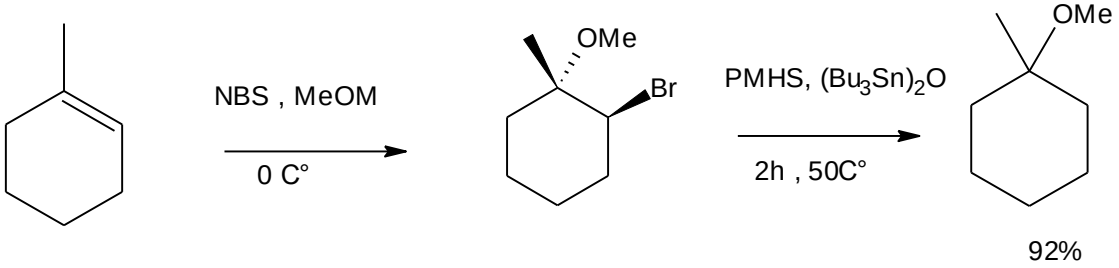
(الشكل I-19) تفاعل أرجاع هاليدات الألكيل و الأريل باستخدام PMHS في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيك القصدير $(Bu_3Sn)_2O$ كمحفز

وبنفس الطريقة يتم إرجاع ثنائي هاليد التوؤمي مثل ثنائي برومو سيكلوبروبان dibromocyclopropane إلى المشتق المقال وهو أحادي برومو monobromo derivative (الشكل I-20) كما أستخدمت هذه الطريقة في إرجاع ثنائي كلورو سيكلوبروبان dichlorocyclopropanes[32] ويوديد الألكيل alkyl iodides [33] وذالك يتم في درجة حرارة منخفضة [31].



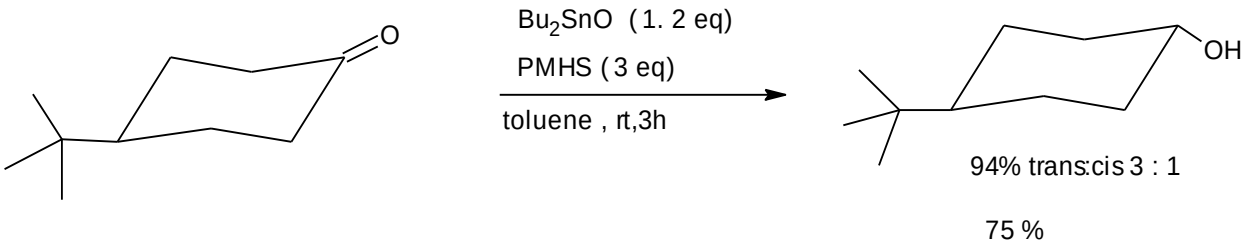
(الشكل I-20) تفاعل إرجاع ثنائي بورمو حلقي البروبان باستخدام PMHS في وجود أكسيد ثلاثي بيوتيك القصدير $(Bu_3Sn)_2O$ كمحفز

كما أن إرجاع 1.2- بروموإيثرز 1,2-bromoethers في وجود الـ PMHS و محفز القصدير $(Bu3Sn)_2O$ يعد خطوة مفيدة من خطوتين في تحضير الأثيرات ethers انطلاق من الألكين (الشكل I-21) [34].



(الشكل I-21) تفاعل إرجاع 1.2- بروموإيثرز 1,2-bromoethers باستخدام PMHS و محفز القصدير $(Bu3Sn)_2O$

كما ويتم إرجاع الكيتونات الحلقية في وجود الـ PMHS ومحفز أوكسيد ثنائي بيوتيك القصدير Bu_2SnO [35] حيث كان التفاعل ذو مردود جيد % 75 ذو نوعية فراغية (الشكل I-22).

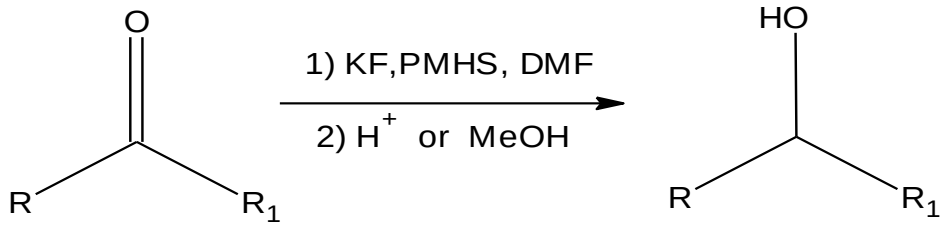


(الشكل I-22) تفاعل إرجاع الكيتونات باستخدام PMHS في وجود القصدير كمحفز

I-3-3-4- أيون الفلوريد كعامل محفز :

يعمل أيون فلوريد مع PMHS ككاشف نيكليوفيلي يعزز التبرع بالهيدريد, إذ يعمل على نقل الهيدريد بإستمرار عبر سلسلة البوليمير وقد أستخدم فلوريد البوتاسيوم كمصدر لأيون الفلوريد بحيث يتم إرجاع الألدهيدات والأسترات والكيتونات وذالك في وجود المذيبات DMSO و DMF في درجات حرارة مختلفة.

فالكيتونات يتم إرجاعه عند درجة حرارة تتراوح ما بين 30C°-60C° (الشكل I-23).



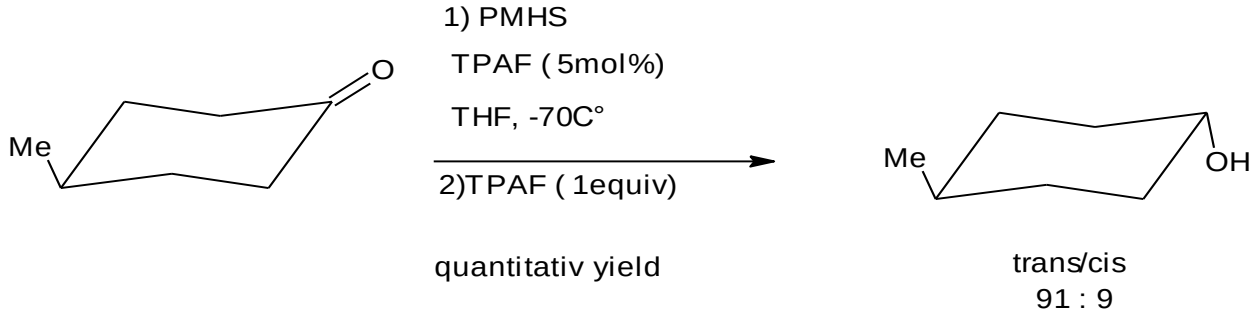
(الشكل I- 23) تفاعل إرجاع الكيتونات باستخدام PMHS في وجود فلوريد البوتاسيوم KF كمحفز

أما الأسترات فترجع عند درجة حرارة تتراوح ما بين 80C°-100C° بحيث يستخدم فيه مذيب الـ DMSO (الشكل I- 24).

(الشكل I- 24) تفاعل إرجاع الاسترات باستخدام PMHS في وجود فلوريد البوتاسيوم KF كمحفز

أما بالنسبة للألدهيدات فيتم إرجاعه عند درجة حرارة 20C° [36].

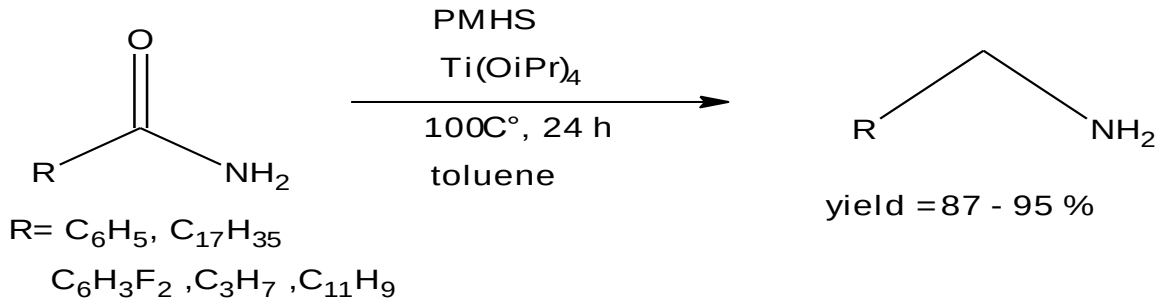
كما أن هناك مصدر آخر لأيون الفلوريد وهو TPAF بحيث يعمل في وجود PMHSعلى إرجاع متشتقات الأسيتوفينون والألدهيدات الأروماتية والأسترات والكيتونات الحلقية [37](الشكل I- 25)



(الشكل I- 25) تفاعل إرجاع الكيتونات الحلقية باستخدام PMHS في وجود TBAF كمحفز

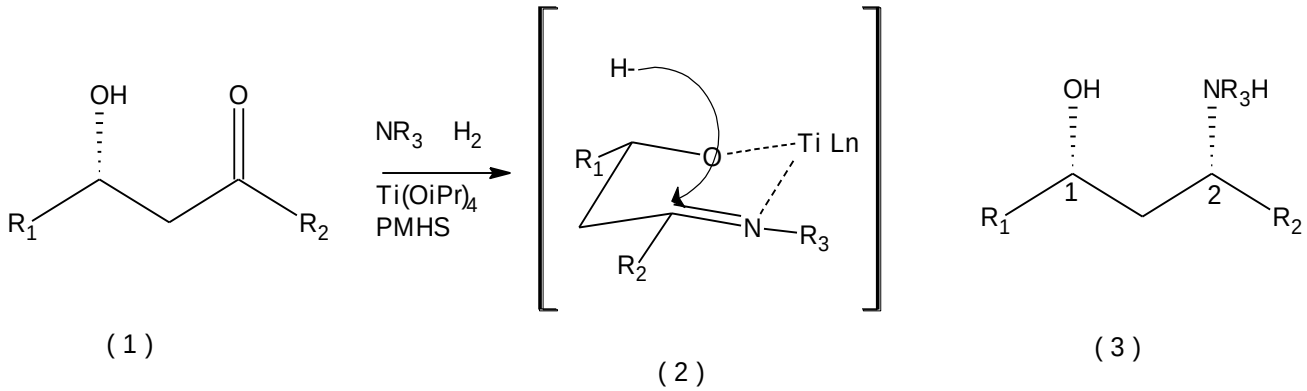
I-3-3-5- التيتانيوم Ti كعامل محفز :

يعمل PMHS في وجود محفز التيتانيوم $Ti(OiPr)_4$ رباعي إيزو بروبوكسيد التيتانيوم على إرجاع الأميدات الأولية الأليفاتية وكذالك الأروماتية إلى الأمينات المقابلة بإنتقائية عالية ومردود ممتاز (الشكل I - 26) [38].



(الشكل I-26) تفاعل إرجاع الأميدات الأولية الأليفاتية والأروماتية باستخدام PMHS في وجود محفز التيتانيوم $Ti(OiPr)_4$

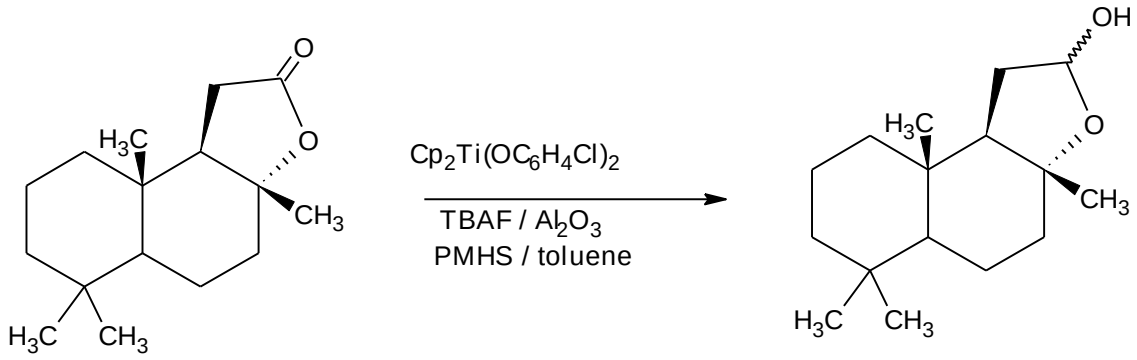
كما تم إجراء إضافة للأمينات الموجهة لـ β-هيدروكسي-الكيتونات β-hydroxy-ketones (1) وذالك لتحضير 3,1- مماثل- الكحولات الأمينية 1,3 syn-amino alchols (3) بطريقة ذات انتقائية فراغية stereoselective وهذه الطريقة سهلة من الناحية العملية حيث يستخدم فيها $Ti(OiPr)_4$ رباعي إيزو بروبوكسيد التيتانيوم للتنسيق بين الأمينو ألكول الوسيط intermediate imino alcohol (2) و PMHS كعامل مرجع (الشكل I- 27)[39].



(1) (2) (3)

(الشكل I- 27) تفاعل إضافة الأمينات الموجهة لـ β-هيدروكسي-الكيتونات باستخدام PMHS في وجود التيتانيوم كمحفز

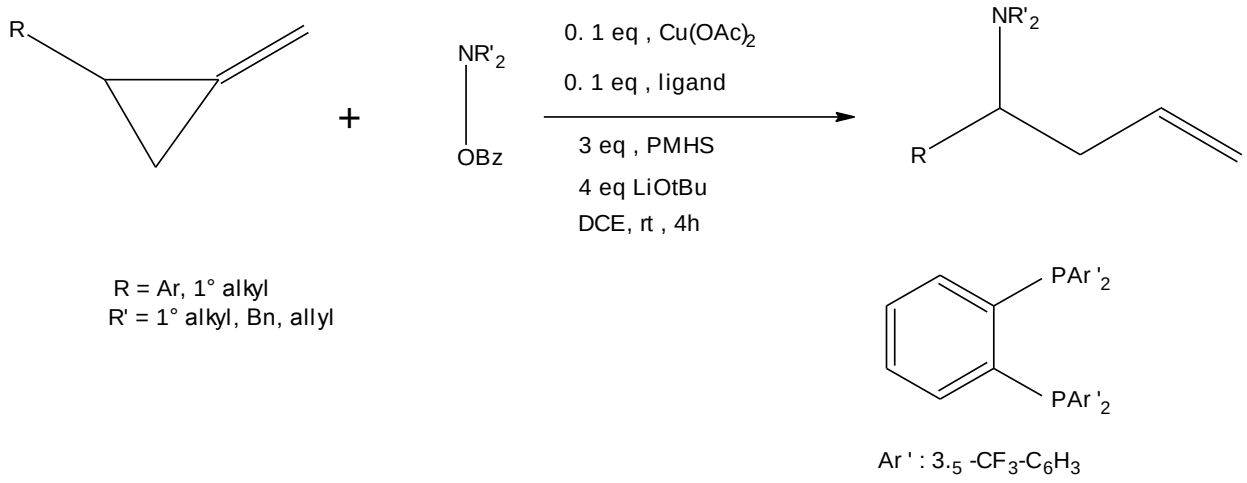
وقد تم تحويل الاكتونات lactones إلى اللاكتول lactols وذالك عن طريق الإرجاع في وجود PMHS ومحفز التيتانيوم (الشكل I- 28)[40].



(الشكل I- 28) تفاعل إرجاع اللاكتول باستخدام PMHS ومحفز التيتانيوم

I-3-3-6- النحاس Cu كعامل محفز :

يعمل الـ PMHS و O- بنزويلهيدروكسيل أمين *O*-benzoylhydroxylamines في وجود محفز النحاس Cu على فتح حلقة الميثلان سيكلوبروبان methylenecyclopropanes وذالك للحصول على homoallylamines بمردود جيد, حيث تنكسر الرابطة C-C في حلقة السيكلوبروبان cyclopropane بشكل إنتقائي في الموضع الأكثر مستبدلات (الشكل I- 29)[41].

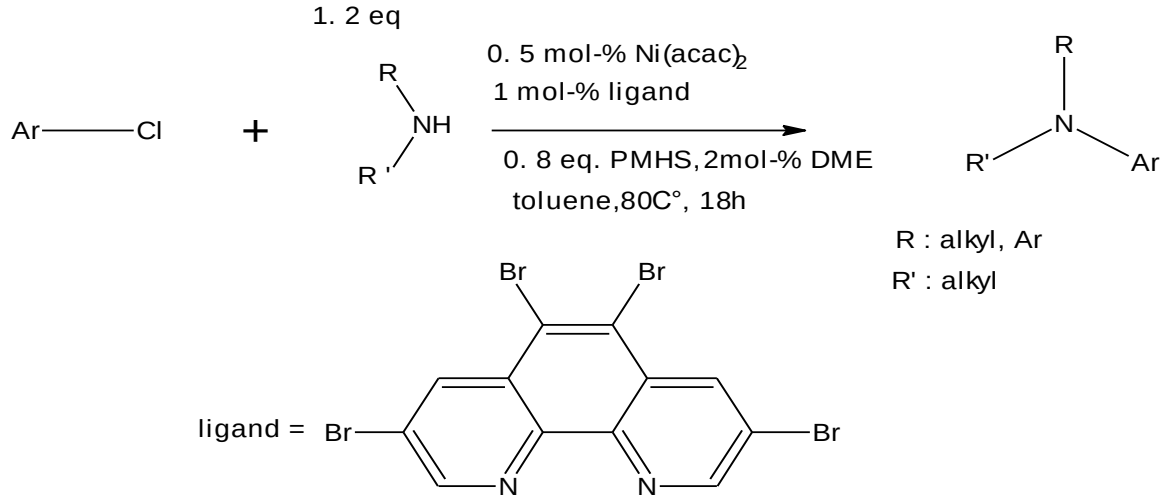


(الشكل I- 29) تفاعل فتح حلقة ميثلان سيكلوبروبان باستخدام PMHS في وجود النحاس كعامل محفز

I-4- بعض تفاعلات التصنيع العضوي في وجود PMHS :

I-4-1- تفاعل تحضير أريل الأمين arylamines :

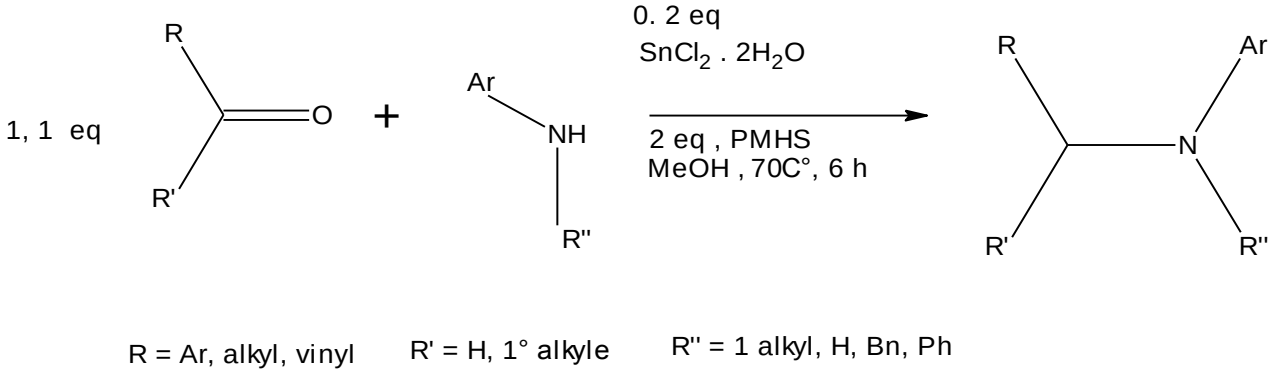
يعمل الـ PMHS في وجود محفز النايكل $Ni(acac)_2$ ليقاند 3,5,6,8-tetrabromo-1,10-phenanthroline على تحضير أريل امين arylamines إنطلاقا من هاليد الأريل والأمين الثانوي بمردود جيد (الشكل I- 30) [42].



(الشكل I- 30) تفاعل تحضير أريل امين arylamines إنطلاقا من هاليد الأريل والأمين الثانوي بواسطة PMHS ومحفز النايكل

I-4-2- تفاعل تحضيرالأمينات Amines :

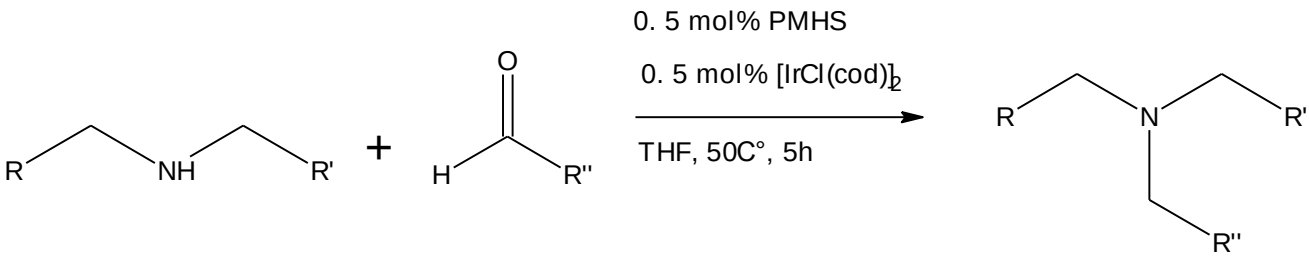
يعمل محفز القصدير $SnCl_2$ ثنائي كلوريد القصدير عن طريق الإرجاع الإنتقائي الكيميائي لمركبات الكربونيل مع الأمينات العطرية باستخدام PMHS غير المكلف كعامل مرجع في وجود الميثانول, حيث تسمح هذه الطريقة بتحضير الأمينات الثالثية و الثانوية (الشكل I- 31) وكذالك الحلقات غير المتجانسة [43].



R = Ar, alkyl, vinyl R' = H, 1° alkyle R'' = 1 alkyl, H, Bn, Ph

(الشكل I- 31) تفاعل تحضير الأمينات الثالثية باستخدام PMHS ومحفز ثنائي كلوريد القصدير

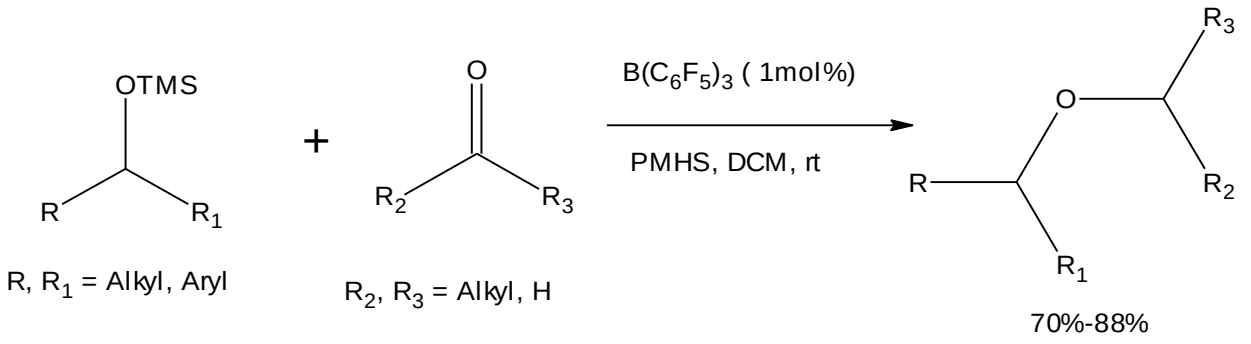
كما وتم استخدام PMHS كونه صديق للبيئة والذي من السهل التعامل معه و رخيص الثمن في وجود معقد الإريديوم كمحفز iridium complex (Ir) $[IrCl(cod)]_2$ في الإرجاع الألكيلي للأمينات الثانوية مع الألدهيدات (الشكل I- 32)[44]



(الشكل I- 32) تفاعل تحضير الأمينات باستخدام PMHS في وجود معقد الإريديوم كمحفز $[IrCl(Cod)]_2$

I-4-3- تحضير الإيثرات Ethres :

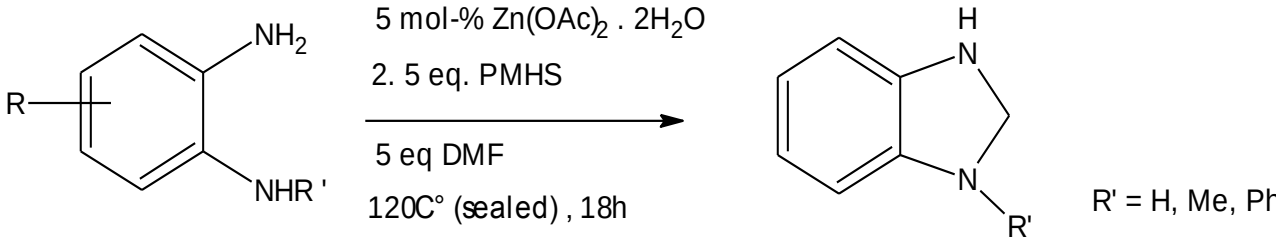
هناك أنواع مختلفة من الإيثرات المتناظرة وغير المتناظرة التي يمكن تحضيرها باستخدام PMHS و في وجود (1مول) من محفز ثلاثي(خماسي الفلور فينيل) بوران $B(C_6F_5)_3$ حيث يحدث هذا التفاعل من خلال الإرجاع المزدوج من مختلف TMS–للإيثرات و مركبات الكرونيل (الشكل I- 33) [16].



(الشكل I- 33) تفاعل تحضير الإيثر باستخدام PMHS في وجود البوران كمحفز

I-4-4- تحضير بنزإميدازول benzimidazoles :

يعمل PMHS في وجود محفز الزنك على تشكيل حلقة benzimidazoles انطلقا من o– فينيلن دي أمين *o*–phenylenediamines بمردود جيد, كما ويمكن اصطناع مركبات Benzoxazole و benzothiazole بما في ذالك مشتقاتهم (الشكل I- 34) [45].



(الشكل I- 34) تفاعل تحضير بنزاميدازول باستخدام PMHS ومحفز الزنك

تلعب عوامل الإرجاع في الكيمياء العضوية على إرجاع العديد من الوظائف المختلفة كالوظيفة الكيتونية والوظيفة الأميدية وغيرها من الوظائف العضوية إلا أنه سيتم التركيز في هذه الدراسة على إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية باستخدام طرق الإرجاع المختلفة.

I-5- إرجاع الوظيفة الكربوكسلية :

I-5-1- بواسطة الهدرجة الحفزية :

من المعروف أنه ليس من السهل إضافة هيدروجي إلى مجموعة الكربونيل كما يفعل بالرابطة كربون-كربون الثنائية والثلاثية أي أنه من السهل إرجاع وظيفة الألكين و الألكاين دون أن تؤثر على وظائف الكربونيل في نفس الجزيء [46].

لذا فإنه لا يمكن هدرجة الأحماض الكربوكسلية وأملاحها, ويتم التفاعل مع الأسترات [15] (الشكل I- 35).

$$BuCOOEt \xrightarrow[250C^{\circ}\ -230at-\ 13h]{H_2\ -CrO_3\ -CuO} BuCH_2OH$$

(الشكل I- 35) تفاعل هدرجة الأسترات

هناك العديد من التقارير التي تشير إلى أنه لا يمكن أن تحدث الهدرجة الحفزية على الأحماض الكربوكسيلية [47], وفي تقارير أخرى يمكن ان تحدث لاكن في ظروف جد قاسية [48].

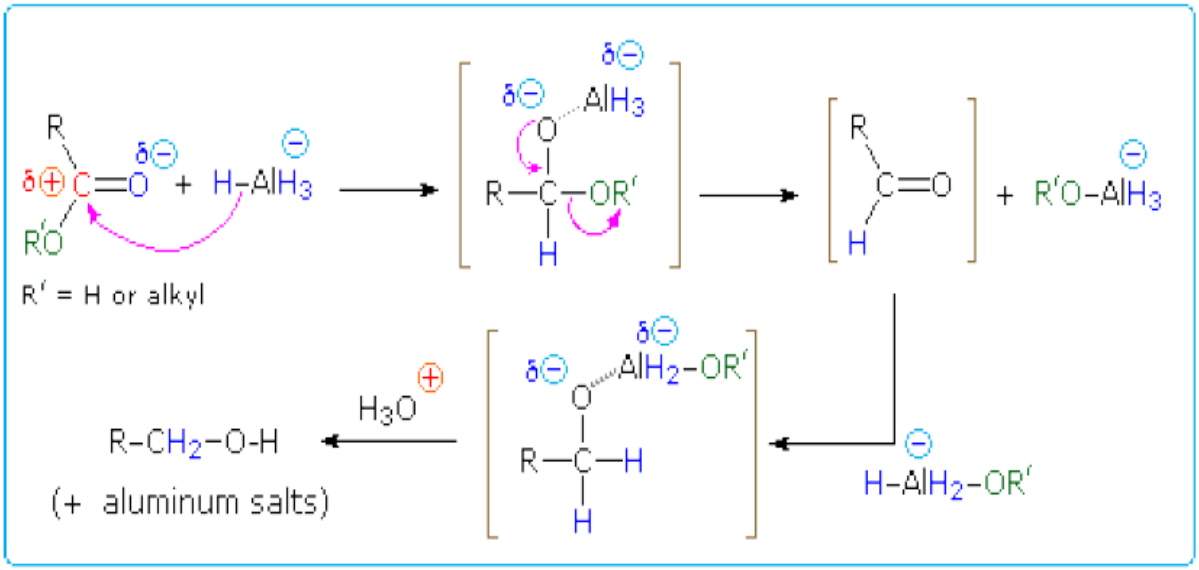
I-5-2- بواسطة الهيدريدات المعدنية المعقدة :

لقد لوحظ إستخدام هيدريد ألومنيوم الليثيوم LiALH4 وصوديوم بورو هيدريد NaBH4 كعوامل لإرجاع الألديهدات والكيتونات إلى 1 و 2-كحول على التوالي ,هيدريد ألومنيوم الليثيوم الذي غالبا ما يختصر بـ LAH, هو الأكثر فائدة في إرجاع مشتقات الأحماض الكربوكسيلية .بفضل تفاعله العالي[46] كونه قاعدة قوية تدخل في تفاعل ناشر للحرارة مع الحمض الكربوكسيلي تفاعل حمض- قاعدة سريع [49].

يعمل الـ LAH بسهولة على إرجاع جميع أنواع مشتقات الاحماض الكربوكسيلية بشكل عام إلى حالة الأكسدة (-1) .

وكما هو الحال في إرجاع الالدهيدات والكيتونات تكون أول خطوة في كل حالة هي إضافة الهيدريد .

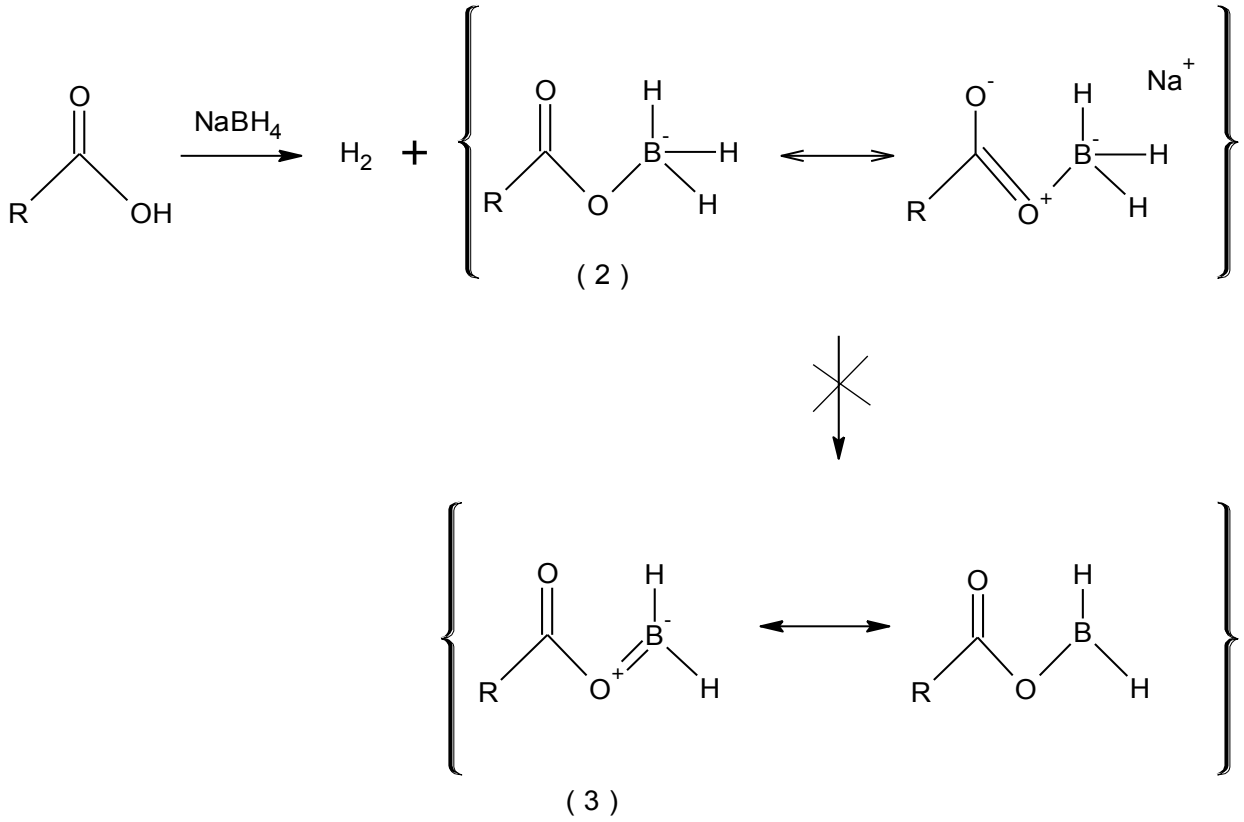
لا شك أن الترابط المنسق لأوكسجين الكربونيل مع معدن لويس الحمضي (Li ,Al) يعزز من طبيعة الكربون الكهربية (الشكل I- 36)



(الشكل I- 36) تفاعل إرجاع الأحماض الكربوكسيلية والأسترات باستخدام $LiAlH_4$

يكتب الجزء المتبرع بالهيدريد من الشكل AlH_4^- , من المحتمل أن تكون جميع الهيدروجينات الأربعة متاحة للتخفيض, ولكن عندما يتم إرجاع الأحماض الكربوكسلية يتفاعل أحد الهيدريدات مع H-O الحمضي لتوليد غاز الهيدروجين, على الرغم من عدم ظهور Li إلا أنه سيكون موجود في الناتج كمكون كاتيوني للأملاح الأيونية [46].

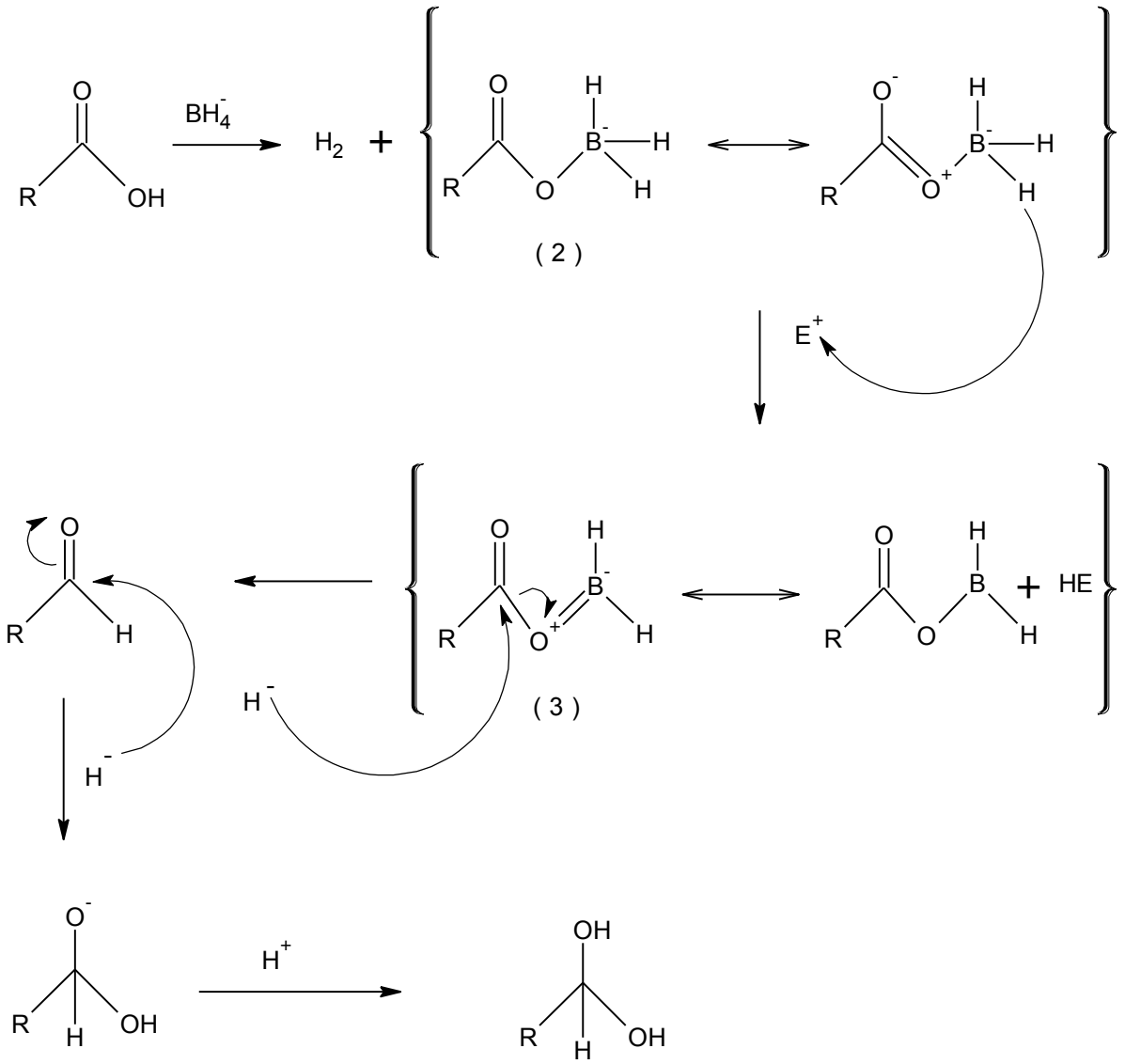
إن إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية بإستخدام صوديوم بورو هيدريد $NaBH_4$ يعطي فقط ألكيلوكسي بوروهيدريدير الذي يبقى ثابتا تحت الشروط المألوفة (الشكل I-37) [50].



(الشكل I- 37) ناتج إرجاع مجموعة الكربوكسيل باستخدام $NaBH_4$

الإنتقال من (الوسيط 2)إلى (الوسيط 3) لا يمكن أن يتم إلا بفقد هيدريد وبتغيير الوسط الإلكتروني للكربون الحامل لمجموعة الكربونيل .

إلا أنه هناك عدة تقارير تشير إلى أنه بعد إضافة ابتدائية للحمض الكربوكسيلي إلى صوديوم بورو هيدريد $NaBH_4$ ثم إضافة موالية للإلكتروفيل من جزيء اليود I_2 أو حمض الكبريت H_2SO_4 [51] فإن الحمض الكربوكسيلي يرجع إلى الكحول المرافق (الشكل I- 38)

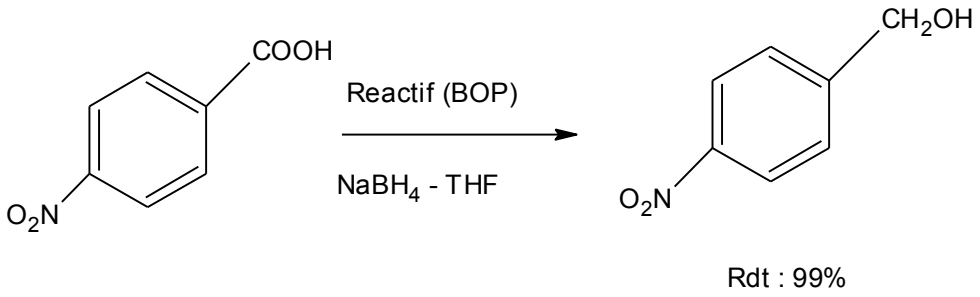


(الشكل I- 38) آلية تفاعل إرجاع مجموعة الكربوكسيل باستخدام $NaBH_4$ بوجود إلتكتروفيل

من خلال المخطط نلاحظ أن الكربون الكربونيلي للوسيط 2 غير معرض لهجوم الهيدريد ويتفاعل مع الإلكتوفيل المضاف لينتج الوسيط 3 .

حالة الرنين الأيسر للوسيط 3 تظهر أن البورون ثلاثي الرابطة إذ يستخدم لسحب الإلكترونات من الأوكسجين المجاور تاركا ذرة الكربون الكربونيلية عرضة للهجوم النكليوفيلي من طرف الهيدريد H^-.

كما وجد أن صوديوم بورو هيدريد $NaBH_4$ يرجع الأحماض الكربوكسيلية بإختيارية كيميائية وذلك في وجود الكاشف haxafluorophasphate phosphonium والذي يختصر بـ BOP (الشكل I- 39) [52].



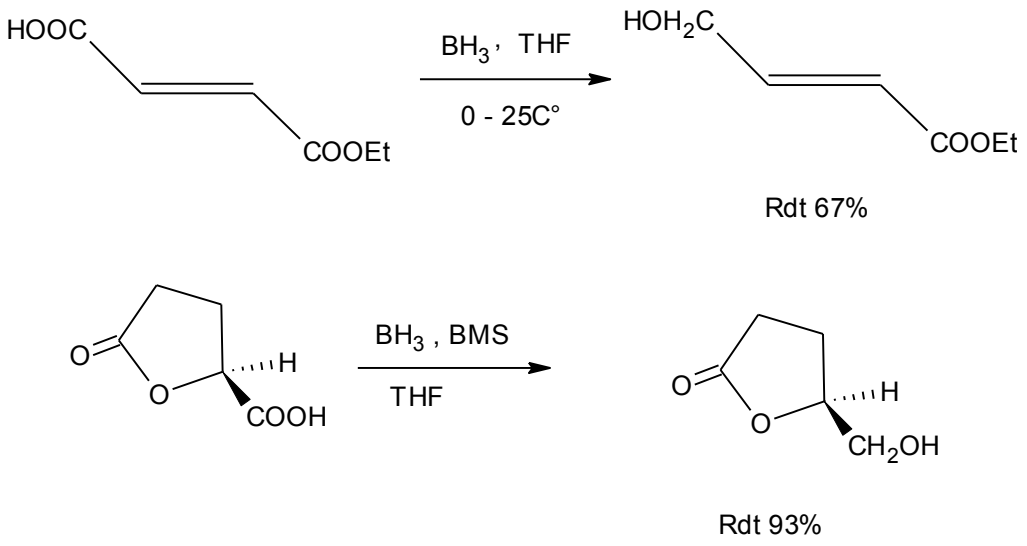
(الشكل I- 39) إرجاع مجموعة الكربوكسيل باستخدام $NaBH_4$ والكاشف BOP

I-5-3- بواسطة ديبوران Diborane :

تم تقديم الخصائص الإرجاعية للديبوران المفصول إلى BH_3 في الأثير أو محلول THF لأول مرة على مركبات الألكين و الألكاين ويضل هذا تطبيقا أساسيا لهذا الكاشف, كما ويعمل أيضا على الإرجاع السريع والكامل للأحماض الكربوكسيلية (الشكل I- 40) , الأميدات والنيتريلات بخلاف ALH حيث يوفر هذا الكاشف واحدة من أفضل الطرق لإرجاع الأحماض الكربوسيلية إلى 1- كحول [46].

(الشكل I- 40) تفاعل إرجاع مجوعة الكربوكسيل باستخدام البوران

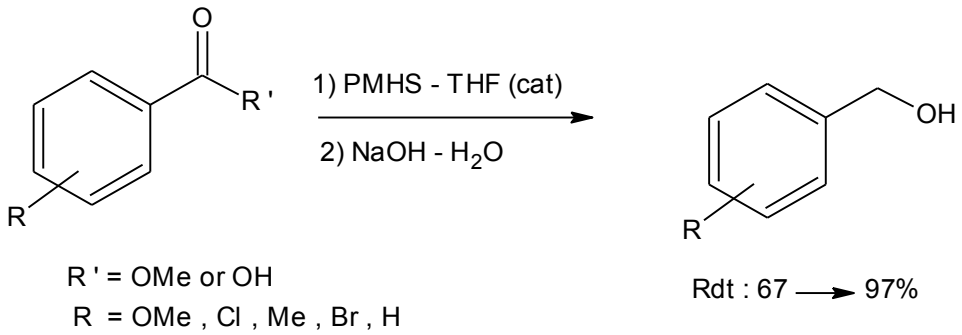
كما يعد البوران والذي هو عبارة عن حمض لويس عامل مرجع إنتقائي للأحماض الكربوكسيلية (الشكل I-41) و تأثير البوران إتجاه الوظائف العضوية المختلفة مرتبة حسب الترتيب التنازلي كالتالي : الأحماض الكربوكسيلية › الكيتونات › النتريلات › الإيبوكسيدات › الأميدات › الأسترات › كلوريدات الاحماض [53] .



(الشكل I- 41) إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية باستخدام البوران

I-5-4- بواسطة البوليميثيلهيدروسيلوكسان PMHS :

يعمل الـ PMHS على تحويل عدة أسترات و أحماض كربوكسيلية إلى الكحولات المرافقة (الشكل I- 42). بحيث يتطلب إرجاع الأسترات على الأقل مكافئين من الـ PMHS و لإرجاع الأحماض الكربوكسيلية 3 مكافئات.



(الشكل I- 42) إرجاع الأحماض والأسترات الكربوكسيلة بواسطة PMHS بوجود المحفز TBAF

يكون الناتج الإبتدائي للتفاعل عبارة عن سيليل الإيثر ويخلص إلى كحول وذلك بعد معالجته بهيدركسيد الصوديوم الممدد [54].

كما يعمل الـ PMHS على إرجاع الأحماض الكربوكسيلية الأليفاتية إلى كحول تحت شروط بسيطة بإستخدام تيتانات الاستر [55] .

خلاصة الفصل :

تم في هذا الفصل التطرق إلى مفهوم الإرجاع في الكيمياء العضوية والكيمياء اللاعضوية بالإضافة إلى أهم طرق تفاعلات الإرجاع كالإرجاع بالهيدريدات المعدنية, الإرجاع بالهدرجة الحفزية والإرجاع استخدام المعادن وقد تم التركيز على الإرجاع باستخدام العامل المرجع PMHS في وجود عوامل محفزة متنوعة كالبلاديوم, الزنك, القصدير وفلوريد البوتاسيوم على مجموعات وظيفية مختلفة.

لقد أثبت PMHS فاعليته في إجراء تفاعلات الإرجاع مع العديد من المجموعات الوظيفية وبمردود ممتاز مع انتقائية عالية وهذا ما يجعلنا نعتقد بأنه سيعطي مردود جيد في ظروف عادية للتفاعل الذي سنقوم بدراسته في الجانب العملي من هذه المذكرة.

كما تم التطرق في هذا الفصل إلى إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة.

المراجع

المراجع باللغة الأجنبية

[1] M. HUDLICKY, reduction in organic chemistry, USA: ELLIS HORWOOD LIMITED, 1984.

[2] N. J. Lawrence, M. D. Drew and S. M. Bushell, "Polymethylhydrosiloxane: a versatile reducing agent for organic synthesis," *The Royal Society of Chemistry*, 1999.

[3] Vollardt et Schose,Traitè de Chimie Organique,3e èd.,De Boeck, Paris, **1999**,294-295.

[4] R. Milcent, Chimie Organique, France: EDP Sciences, 2007.

[5] René MILCENT. chimie organique. Stéréochimie, entités réactives et réactions. BP 112- 91944.

[7] M. T.; Drewes, M. W.; Schwickardi, R. Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p.256 (2004); Vol. 76, p.110 **1999**

[8] A.Dibi et V.I.Kelarev, J.SOC. Alg. Chim., **1997**, 7(1) ,1.

[9] Banfi, L.; Narisano, E.; Riva, R. "Sodium Borohydride" in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed: L. Paquette 2004, J. Wiley & Sons, New York. DOI: 10.1002/047084289.

[10] Ragnarsson, U.; Sune, M.K.; Bengt,E.S.; Lars, EE. L.Org. Synth. 1993,6,203.

[11] Nicholas J. Lawrence, Mark D, Draw and Simon M. Buchell J. Chem. Sec., Perkin Trans. (1999) 1 P 3381-3391.

[13] J. Lew, "Chemistry LiberTexts," Chemistry LiberTexts, 30 12 2013. [Online]. Available: http://chem.libretexts.org/Core/Organic_Chemistry/Hydrocarbons/Alkenes/Reactivity_of_Alkenes/Catalytic_Hydrogenation. [Accessed 11 11 2016]

[14] U.K.Singh et M.A.Vannice,J.Catal., **2000,**191,165

[16] Chandrasekhar, S.; Chandrasekhar, G.; Babu, B. N.;Vijeender, K.; Reddy, K. V. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5497.

[17] Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 3381.

[18] Rahaim, R. J. Jr.; Maleczka, R. E. Jr. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 8823.

[19] Maleczka, R. E. Jr.; Rahaim, R. J. Jr; Teixeira, R. R. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 7087.

[20] A. Dutta, New inexpensive polymer supported reagents based on polysiloxanes, UK: A thesis submitted as part requirement for the degree of doctor of philosophy at CARDIFF university, Department of chemistry, 2005.

[21] C. Bellec, Chimie organique, Paris: Vuibert, 2013.

[22] Alfa Aesar, "Alfa," 24 11 2015. [Online]. Available: https://www.alfa.com/en/content/msds/USA/88756.pdf. [Accessed 06 10 2016].

[23] R. O. Sauer, W. J. Scheiber and S. D. Brewer, J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 962.

[9] The synthetic applications of PMHS have previously been reviewed. See J. Lipowitz and S. A. Bowman, Aldrichimica Acta, 1973, 6, 1.

[24] R. J. Rahaim, R. E. Maleczka, Jr., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5087-5090.

[25] S. Chandrasekhar and Moinuddin Ahmed. Tetrahedron Letters (1999) 40. P 9325-9327.

[26] Rahaim, R. J., Jr.;Maleczka, R. E., Jr.Tetrahedron Lett. 2002, 43, 8823–8826.

[27] (a) Larson, G. L.; Fry, J. L. Org. React. 2008, 71, 1–771. (b) Mimoun, H. J. Org. Chem. 1999, 64, 2582– 2589. (c) Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 3381–3391.

[29] (a) Blum, J.; Bitan, G.;Marx, S.; Vollhardt, K. P. C. J. Mol. Catal. 1991, 66, 313–319. (b) Blum, J.; Pri-Bar, I.; Alper, H. J. Mol. Catal. 1986, 37, 359–367 .

[30] Mimoun, H.; de Saint Laumer, J.-Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Floriani, C., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6158.

[31] Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M., Tetrahedron 2000, 56, 2779.

[32] M. Grignon-Dubois and J. Dunogues, J. Organomet. Chem., 1986, 309, 35.

[33] N. O. Brace, J. Fluorine Chem., 1982, 20, 313.

[34] G. L. Grady and S. K. Chokshi, Synthesis, 1972, 483.

[35] G. L. Grady and H. G. Kuivila, J. Org. Chem. (1969) 34 p 2014.

[36] C. Chuit, R. J. P. Corriu, R. Perz and C. Reyé. Synthesis (1982) p 981.

[37] M. D. Drew.Nicholas J. Lawrence, David Fontaine. L.Sehkri .SYNLETT (1997) p 989-991.
[38] https : // dio. Org /10.106/j. tetlet. 2011.05.09 – 27/12/2017.
[39] D. Menche, F. Arikan, J. Li, S. Rudolph, Org. Lette. 2007,09 p 267-270.
[40] Verdaguer, X. et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 8522.
[41] D. Nishikawa, R. Sakae, Y. Miki, K. Hirano, M. Miura, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 12128-12134.
[42] G. Manolikakes, A. Gavryushin, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1429-1434.
[43] O. S. Nayal, V. Bhatt, S. Sharma, N. Kumar, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 5912-5918.
[44] T. Mizuta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2195-2199.
[45] D. B. Nale, B. M. Bhanage, *Synlett*, **2015**, *26*, 2831-2834.
[46] http : www2 . chemistry .msu . edu/ faculty/ reusch / virTxtjml/ carbacide2. Htm.nomen
[47] M. Lauwiner, P. Rys, J. Wissmann, *J. Appl. Cat. A*, **1998**, 172, 141.
[48] F.A.Cary et R. J. Sundberg, Chimie Organique A vanceé, tome 2, 3e èd.,De Boeck, Paris, **1997**,219,269.
[50] J.W.Simek.; T. Tuck; Bush, K-C.*J. Chem. Education.* **1997**.74.107.
[51] Kanth, J.V.B.J Periasamy, M.*J.Org. Chem*.**1991**,56,5964.
[52] McGeary,R.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**,39,3319.
[53] Alcantara, A.F.C.; Barroso, H.D.S . Quim. Nova. **2002**, 25(2), 231.
[54] Drew, M.D.; Lawrence, N.J.; Fontaine, D.; Sekhri, L., SYNLETT, **1997**,989
[55] S. W. Breeden and N. J. Lawrence, *Synlett*, p. 833, 1994.

المراجع باللغة العربية

[6] ألبـير كيرمان ، جان كانـتالوزن ، بييردوهامل ؛ " الكيمـياء العضويـة" ، مترجم ، ديوان المطبوعات الجامعية بن عكنون الجزائر **1982** .

[12] الكيمياء العضوية (الجزء الثاني) ستانلي.هـ.باين ,جيمس.ب.هندريكسون, دونالد.ج.كرام,هاموند دار ماكجروهيل (ISBN(-07-066476-5 ص 660.

[15] وفائي حقي ، يحي قدسي ؛ " المطيافية العضوية والاصطناع الكيمياوي " ، ديوان المطبوعات الجامعية : 10- **92**.

[49] ستانلي هـ - باين ، جيمس ب - هيدريكسون ، جورج س – هاموند . ترجمـة : أ. عبد العزيز ياسين ، ج . حسن تمام ، م. علي خليفـة ؛ " الكيمياء العضوية " ، المجلد الثاني ، الدار الدوليـة للنشر والتوزيع شارع إبراهيم الغرابي – النزهة الجديدة القاهرة . الطبعة الرابعة **1996**.

الفصل الثاني

الأحماض الأمينية

تمهيد:

لقد كان الفضل في إكتشاف الأحماض الأمينية للعالم الإيطالي 'براكونا' أثناء بحثه في تركيبة البروتينات, حدث ذلك عند تحليله للجيلاتين حيث تحصل على مواد بلورية ذات طعم حلو سميت غليكوكول (أمينو حمض الخل) .

احتاج البرهان على أن البروتينات تتكون من أحماض أمينية حوالي 80 عاما, في سنة 1900 تم التعرف على 15 حمض أميني تدخل في تركيب البروتين ومن بعدها تم التعرف على أن البروتينات تتكون من 20 حمض أميني مختلف. وقد كان الفضل الأول في حل بنية البروتينات للباحث الألماني فيشر[1].

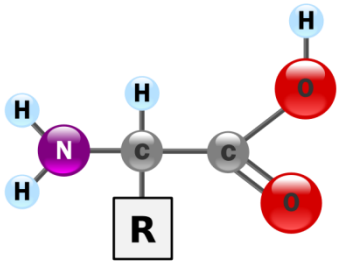
II-1- تعريف الأحماض الأمينية :

تعرف الأحماض الأمينية بأنها اللبنة الأساسية لبناء جميع البروتينات, كما وتعد مواد أولية لبناء الهرمونات والفيتامينات, إن عدد الأحماض الأمينية التي تبنى منها البروتينات في الطبيعة هي عشرون حمض أميني والتي تنتج من التحلل الكامل للبروتين, أو التصنيع بالطرق الكيماوية [2].

II-2- البنية الكيميائية للأحماض الأمينية :

الأحماض الأمينية تحتوي في تركيبته البنائية على :

- مجموعة كربوكسلية (COOH).



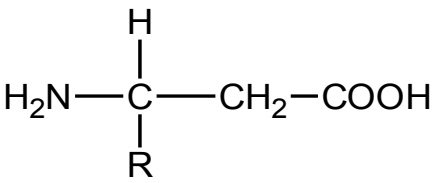
(الشكل II-1) الصيغة الكيميائية العامة للحمض-∝-أميني

- مجموعة أمينية (NH_2).

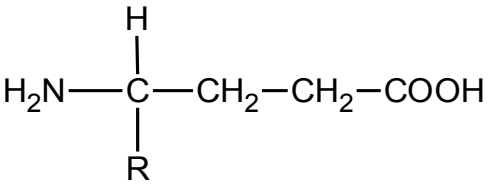
- ذرة هيدروجين

- جذر (R) بحيث تختلف الأحماض الأمينية فيما بينها باختلافه (**الشكل II-1**).

إن ارتباط المجموعة الأمينية بالموضع ألفا (α) أو بيتا (β) (**الشكل II-2**) أو جاما (γ) (**الشكل II-3**) بالنسبة إلى مجموعة الكربوكسيل يؤدي بنا إلى تمييز نوعين آخرين للحمض الأميني.



(الشكل II-2) الصيغة العامة المفصلة للحمض-β-أميني



(الشكل II-3) الصيغة العامة المفصلة للحمض-γ-أميني

إلا أن الصيغة العامة التي يعرف بها الحمض الأمينية هي حمض -α-أميني والتي تدخل في تكوين البروتين [3].

II-3- تسمية الأحماض الأمينية :

تتم تسمية الأحماض الآمينية بالطريقة الشائعة على الرغم من أن هذه التسمية لا تعطي وصفا دقيقا للمركب إلا أنه تتميز بأنها أقصر من التسمية النظامية (طريقة قاعدة جنيف) UPAC, حيث أنها تدل على مصدر الحمض الآميني وخصائص المادة فمثلا[4]

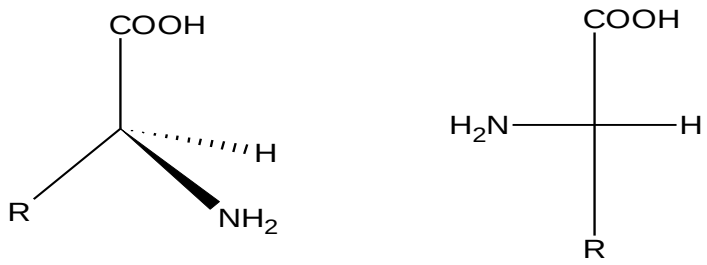
الحمض الأميني أسبارجين (Asparagine) يسمى بهذا الإسم لأنه مستخلص من عصير الأسبارجوس (Aspargus) .

يرمز عادة للأحماض الآمينية بثلاثة حروف (ملحقII-1) ومنذ وقت قصير أصبح يرمز لها بحرف واحد [5].

II-4- النشاط الضوئي في الأحماض الأمنية :

جميع الأحماض- α- الأمينية باستثناء الجلايسين تمتلك على الأقل كربون غير متماثل وبالتالي نقول بأنها نشط ضوئيا (تتصف بالفاعلية الضوئية).

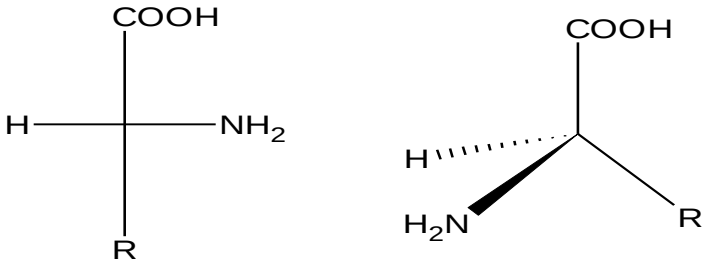
جميع الأحماض- α- الأمينية الطبيعية والتي تدخل في تكوين البروتين لها ترتيب فراغي من النوع (L) كما موضح في تمثيل فيشر (Fischer) (**الشكل II-4**) بحيث تكون الوظيفة الأمينية من الجهة اليسر للسلسلة الكربونية.



Cream Fischer

(الشكل II-4) التسميةL-للحمض-α-أميني

إلا أنه هناك كثير من الميكروبات تحتوي على الأحماض أمينية ذات الترتيب الفراغي D. ويدخل هذا النوع من الأحماض الأمنية في تكوين الجدار الخلوي للبكتيريا والتي تحيط بالغشاء السيتوبلازمي المسئول عن شكل وقوة الخلية(**الشكل II-5**) [3]

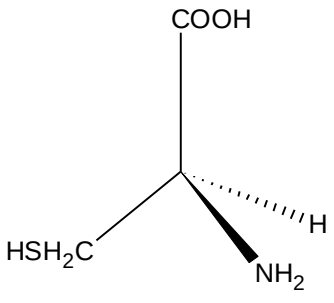


(الشكل II-5) التسمية D- للحمض-α-أميني

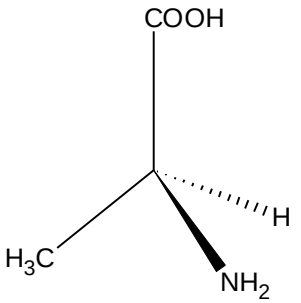
II-5- التشكيلة المطلقة للأحماض الأمينية :

جميع الأحماض الأمينية التي تدخل في تكوين البروتين لها ترتيب فراغي (L) وتكون التشكيلة المطلقة لها 2S (**الشكلII-6**), بإستثناء السيستين تكون تشكيلته المطلقة 2R (**الشكل II-7**) وذالك راجع إلى أن ترتيب أولوية المستبدلات فيه كالتالي :

NH2>CH2SH>COOH>H (لأن S>O) [6]



(الشكل II-6) التشكيلة المطلقة لـ S- سيستين



(الشكل II-7) التشكيلة المطلقة لـ R-ألانين

II-6- خصائص الأحماض الآمينية :

6-1- الخصائص الفيزيائية :

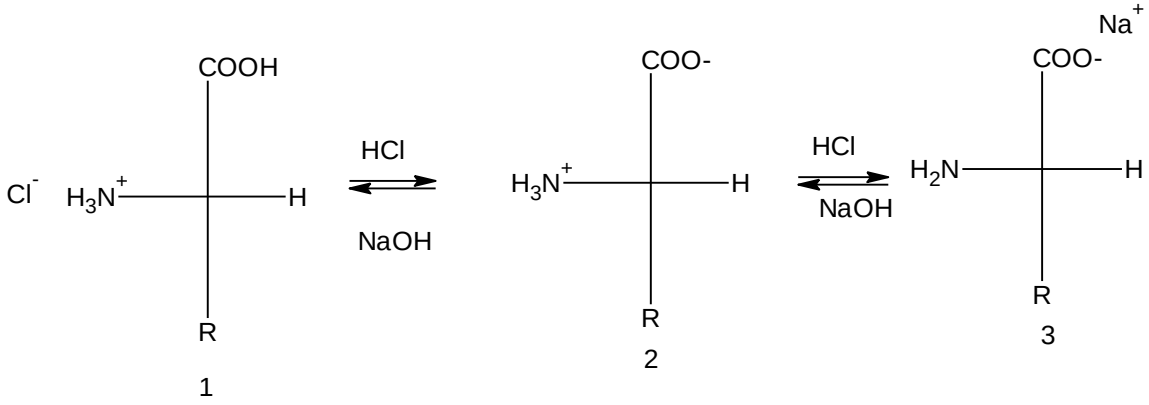
- في كثير من الأحيان نقطة الانصهار تكون عالية تصل إلى 200C° وفي بعض الحالات تتجاوز 300C° [1] .
- الأحماض الامينية عادة ما تكون عديمة اللون عندما تكون نقية [5-7].
- الأحماض الأمينية تكون على شكل بلورات صلبة مميزة [8] .

-لا تذوب الأحماض الأمينية في المذيبات العضوية ولكنها تذوب في الماء[6].

II-6-2- الخصائص الكيميائية :

الخصائص الحمضية القاعدية :

في محلول مائي، حالة التأين للأحماض الأمينية تعتمد على درجة الحموضة. في الواقع، يتم تغيير ملح وظيفة أمين في درجة الحموضة الحمضية جدا إلى ملح وظيفة الحمضية في درجة الحموضة الأساسية جدا. بين هاتين الحالتين المتعاكستين لدينا خليط من الأحماض الأمنية 1 و 2 لديهم pH>pHi و 2 و 3 لديه (pH isoélectrique) pH<pHi. الحمض الأميني 2 يكون تماما في شكل ملح داخلي. pHi يختلف من حمض أميني إلى آخر, وهو بين 5 و 7 للأحماض الأمينية التي لا تمتلك وظيفة الحمضية أو الأساسية في المجموعة R (**الشكل II-8**) [6].



(الشكل II-8) مخطط يوضح مختلف حالات التوازن التي تحدث للحمض الأميني داخل محلول

كما تسمى بالخاصية الأمفوتية ampholyte بمعنى أن لديه القدرة على التفاعل مع الحموض والقواعد لذا يمكن أن تعمل الأحماض الأمينية والبروتينات كمحاليل منظمة حيوية. بحيث تستطيع المحافضة علىpH داخل الجسم وتعرف الحالة 2 للحمض الأميني بأيون زويتر zwitter ion [3].

II-7- تفاعلات الأحماض الأمينية :

تعتمد التفاعلات التي تقوم بها الأحماض الأمينية على وجود مجموعة الكربوكسيل COOH ومجموعة الأمين NH_2 والمجاميع الأخرى التي تعطي الصفات الخاصة بالأحماض الأمينية الأميدازول Imidazole والكوانيدينو Guanidino .

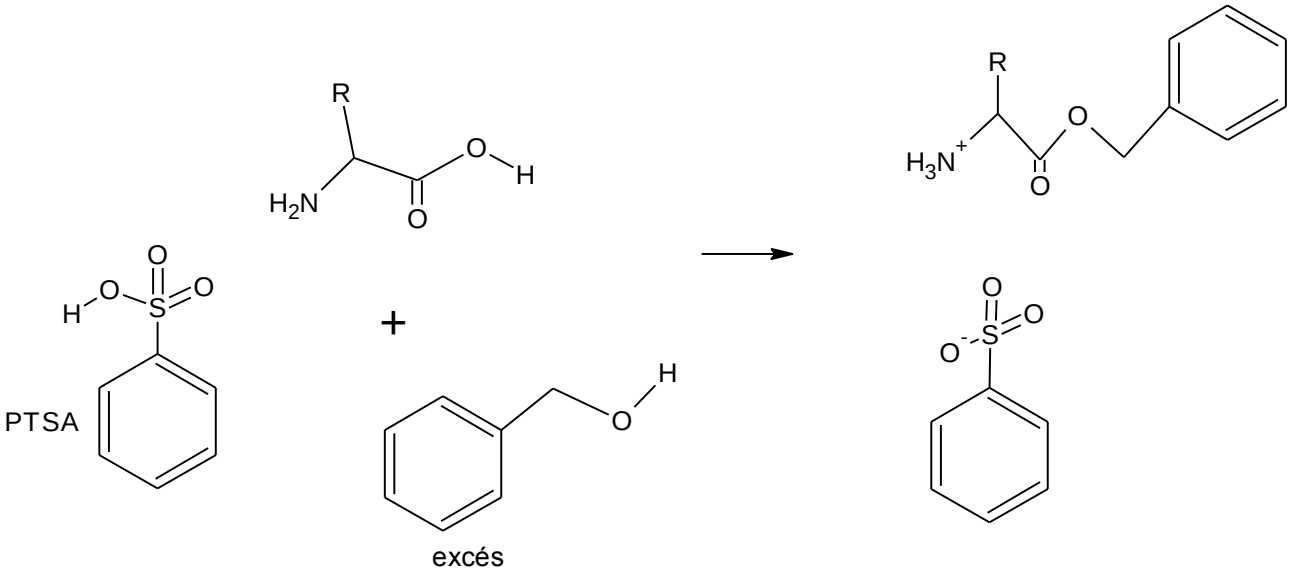
II-7-1- بعض تفاعلات المجموعة الكربوكسيلية :

تتفاعل المجاميع الكربوكسيلية للأحماض الأمينية لتكوين الأميدات, الأسترات, وكذالك الهاليدات الحامضية [7] :

II-7-1-1- تكوين الأسترات :

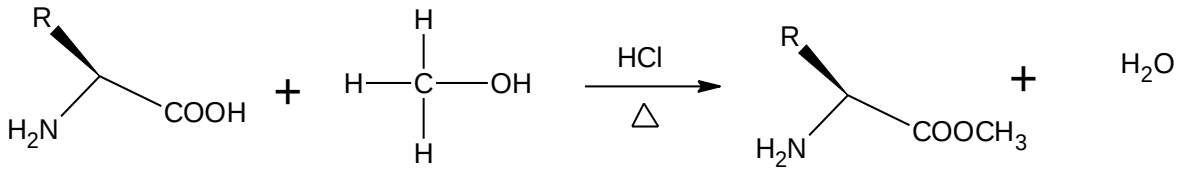
يتم تحضير استرات الأحماض الأمينية عن طريق التفاعل مع الكحول المشبع في وجود حمض الهيدروكلوريك الغازي(acide chlorhydrique gazeux) أو في وجود فائض من حمض باراطولوين سلفونيك (acide paratoluéne sulfonique). في كلتا الحالتين، نتحصل على ملح استر أميني[6], ويمكن الحصول من هذا الأخير على الأستر الأميني النقي بمعالجته بقاعدة ضعيف[9]

(الشكل II-9)



(الشكل II-9) مخطط يوضح تفاعل تشكيل أستر أمين

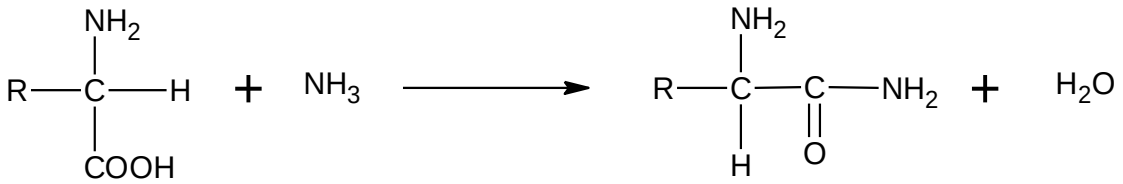
كما يمكن أن تتفاعل الأحماض الأمينية مع الكحولات بوجود حمض HCl الجاف لتشكل الأستر المناسب (**الشكل II-10**) [10]



(الشكل II-10) مخطط يوضح تكوين الأسترات الآمينية انطلاقا من الأحماض الأمينية

II-7-1-2- تكوين الأميدات :

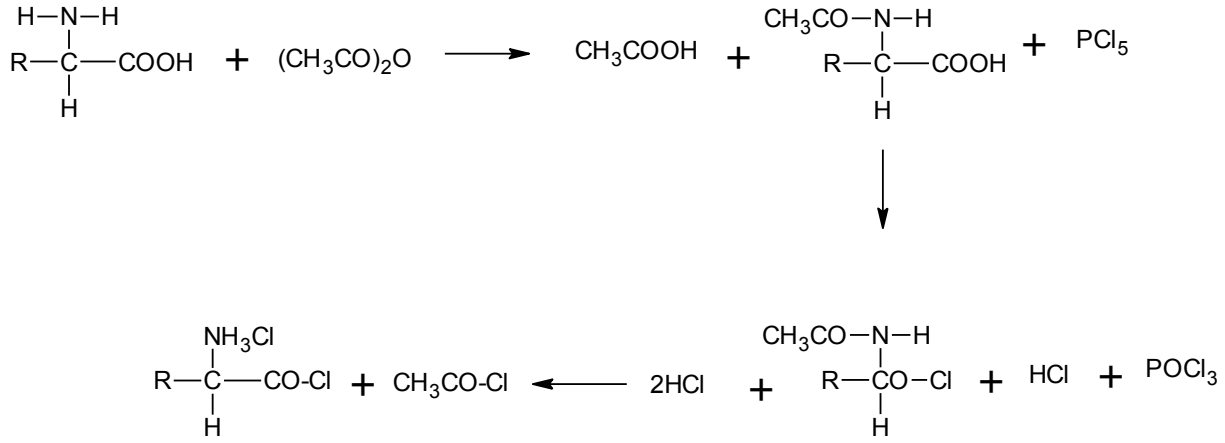
تتفاعل مجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني مع الأمونيا لتشكيل الأميدات (**الشكل II-11**)



(الشكل II-11) تفاعل تشكيل الأميدات انطلاقا من الأحماض الأمينية

7-1-3- تكوين كلوريدات الأحماض Aminocyl chlorides:

تنتج كلوريدات الأحماض من تفاعل مجموعة الكربوكسيل مع خامس كلوريد الفوسفور, بعد حماية مجموعة الآمين بأستلتها. ويمكن بعد ذلك إزالة مجموعة الأسيتيل بمعاملتها بالهيدروكلوريك الجاف [7] **(الشكل II-12)**.

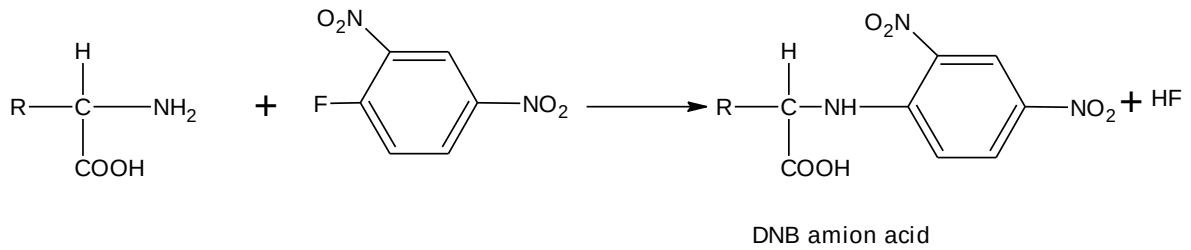


(الشكل II-12) تفاعل تكوين كلوريدات الأحماض انطلاقا من الأحماض الأمينية

II-7-2- بعض تفاعلات المجموعة الأمينية :

II-7-2-1- التفاعل مع مادة فلوريد ثنائي النترو بنزين :

تتفاعل مجموعة الآمين للحمض الأميني مع مادة فلور ثنائي النترو بنزين في وسط قاعدي ضعيف مكونة ثنائي النتروفينيل للحمض الأميني DNP amino acid حيث تظهر باللون الأصفر وتكون مقاومة للتحليل المائي **(الشكلII-13)**[6]

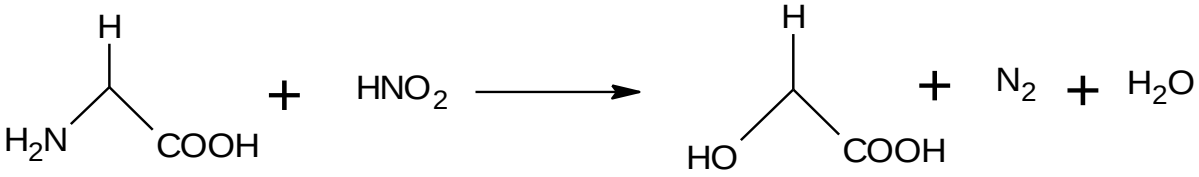


DNB amion acid

(الشكل II-13) تفاعل تشكيل الحامض الأميني ثنائي النتروفينيلي

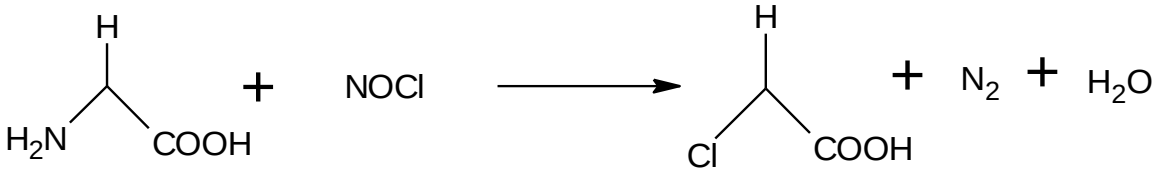
II-7-2-2- التفاعل مع مركبات النيتروجين :

تتفاعل مجموعة الأمين للحمض الأميني مع المركبات النيتروجينية فمثلا تتفاعل المجموعة الأمينية للحمض الأميني الغليسين مع حمض النيتروز HNO_2 (**شكل II-14**) لينتج عنه حمض الغليكولي (حامض الهيدروكسي) مع تحرر للنيتروجين وبعض النواتج الأخرى [7].



(الشكل II-14) تفاعل تشكيل حامض الهيدروكسي انطلاقا من الأحماض الأمينية

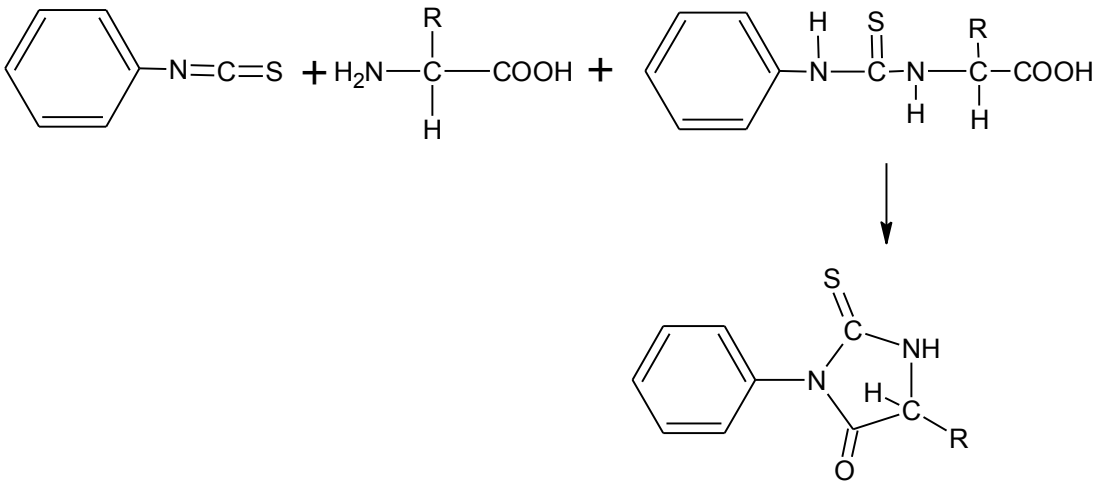
كما يتفاعل الغليسين مع مركب كلوريد النتروزيل معطيا كلورو حمض الخل[6] (**شكل II-15**).



(الشكلII-15) تفاعل تشكيل كلورو حمض الخل إنطلاق من الغليسين

II-7-2-3- تفاعل إدمان Edman reaction :

تتفاعل مجموعة الآمين (ألفا) مع مركب فنيل أيزوثايوسيانيت Phenyl isothiocyanate في وسط قاعدي مكونا فنيل ثايوهايدانتون Phenyl thionhydantion [7](الشكل II-16).



(الشكل II-16) تفاعل مجموعة الأمين للحمض الأمين مع فينيل أيزوثايوسيانيت

II-8- التفاعلات اللونية للأحماض الأمينية :

تمارس الأحماض تفاعلات لونية متعددة على المجاميع الخاصة التي تحملها ويستفاد من هذه التفاعلات للكشف على الكثير من الأحماض الأمينية نذكر منها :

II-8-1- كشف ميلون Millon :

يستعمل هذا الكشف لتشخيص الحمض الأميني التيروسين Tyrosine ذلك لاحتوائه على مجموعة الفينول معطيا لونا أحمر نتيجة تفاعله مع نترات الزئبقيك المذابة في حمض النتريك.

II-8-2- كشف نتروبروسايد Nitroprusside :

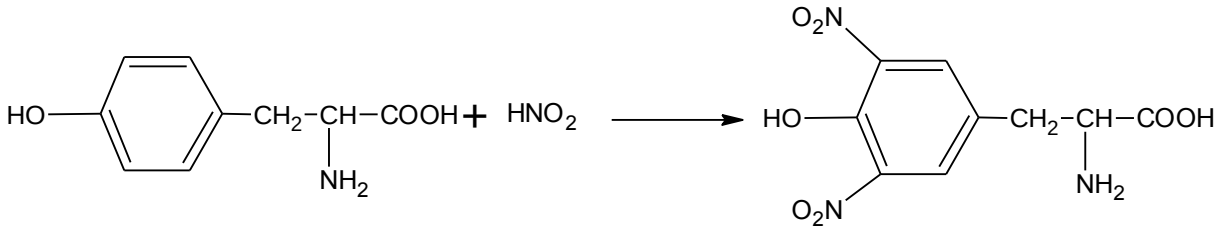
يظهر لون أحمر بنفسجي عند تفاعل السيستين Cysteine (SH) مع النتروبروسايد .

II-8-3- كشف اساتن Isatin :

يعطي لون أزرق حين يتفاعل حمض البرولين والهيدروكسي برولين عند تفعلهما مع محلول أساتن.

II-8-4- كشف الزانثوبروتيك Xanthoproeic :

يستعمل هذا الكشف للتفريق بين الأحماض الأمينية الأروماتيكية والأليفاتيكية حيث يعتمد هذا الكشف على وجود مجموعة حلقة البنزين, ويتم الكشف بتفاعل حمض النتريك المركز مع الحامض الأميني مكونا محلولا ذو لون أصفر يتحول بوجود الآمونيا إلى لون برتقالي (**شكل II-17**) [7]



(الشكل II-17) تفاعل الكشف على الأحماض الأمينية الأروماتية باستخدام حمض النتريك

II-9- تصنيف الأحماض الأمينية :

هناك العديد من الطرق لتصنيف الأحماض الأمينية إلا أن أهم الطرق المستعملة لتصنيف الأحماض الأمينية هي :

II-9-1- على حسب عدد الوظائف الآمينية والكربوكسيلية المتواجدة في الحمض الأميني :

1- أحماض أمينية متعادلة : تحتوي على مجموعة أمينية واحدة وجموعة كربوكسيلية واحدة.

2- أحماض أمينية قاعدية : تحتوي في تركيبتها البنائية على عدد من الوظائف الأمينية أكثر من عدد الوظائف الكربوكسيلية .

3- أحماض أمينية حامضية : تحتوي في تركيبتها البنائية على عدد من الوظائف الكربوكسيلية أكثر من عدد الوظائف الأمينية [3] (ملحقII-1) .

II-9-2- على حسب المجاميع R في الماء عند pH=7 :

تعد هذه الطريقة من أفضل الطرق لتصنيف الأحماض الأمينية حيث ينقسم هذا التصنيف إلى أربعة أقسام :

1- أحماض أمينية ذات سلاسل قطبية كارهة للماء, هذه الأحماض قليلة الذوبان في الماء نذكر منها :

- فينيل ألانين (Phénylalanine) - تريبتوفان(Tryptophane) - ميثيونين(Méthionine)

- برولين(Proline) - ايزوليوسين(Isoleucine) - ليوسين(Leucine) - فالين(Valine)

- ألانين (Alanine)

2- أحماض أمينية ذات سلاسل طرفية غير مشحونة ومحبة للماء :

- جلاسين(Glycine) - سيرين(Sérine) - ثريونين(- Thréonine) - سستين (Cyctéine) - تيروسين (Tyrocine)- أسباراجين (Asparagine) - جلوتامين (Glutamine) .

هذا النوع من الأحماض أمينية أكثر ذوبانية في الماء ذلك لاحتوائه على مجاميع فعالة التي لديه القدرة على تكوين روابط هيدروجنية مع الماء.

3- أحماض أمينية ذات سلاسل طرفية مشحونة بشحنة موجبة :

- لايسين (Lysine) - أرجنين (Araginin) - هستدين (Histidine)

4- أحماض أمينية ذات سلاسل طرفية مشحونة بشحنة سالبة :

- حمض جلوتاميك (Acide glutamique) - حمض الأسبارتيك (Acide aspartique) [2].

II-9-3- على حسب ظروريتها للإنسان :

1- الأحماض الأمينية الأساسية : وهي الأحماض التي لا يستطيع الجسم أن يبنيها من مركبات أخرى أثناء البناء الحياتي ولهذا يعتبر الغذاء المصدر الرئيسي لها مثل : الليوسين و الأرجينين .

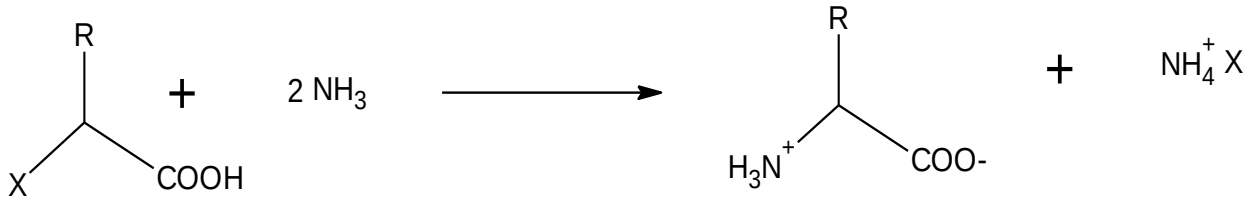
2- الأحماض الأمينية غير الأساسية : وهي الأحماض التي يمكن للجسم أن يبنيها بالقدر الملائم ولا يسبب نقص تناولها أضرارا للجسم [5-7].

II-10- تفاعلات تحضير الأحماض الأمينية :

الأحماض الأمينية يمكن تحضيرها بثلاث طرق مختلفة : بإستبدال نكليوفيلي على الحمض الكربوكسيلي-α-هالوجين(acide carboxylique-α-halogene) , من خلال تحضير قابرييل (Gaberiel) بإستخدام مشتق برومو استر المالونيك (bromé d'un ester malonique)، ومن خلال تحضير ستريسكر (Stresker).

II-10-1- الإستبدال النكليوفيلي على الحمض الكربوكسيلي-α-هالوجين :

يمكن الحصول من خالالها على الأحماض الأمينية بواسطة تفاعل حمض الكربوكسيل-α-هالوجين في وجود فائض من الأمونياك (**الشكل II-18**) عن طريق الإستبدال النكليوفيلي وهي بسيطة جدا[10] إلا أن هذه الطريقة لا تستخدم كثيرا نظرا لضعف مردودها من الحمض الأميني [3].



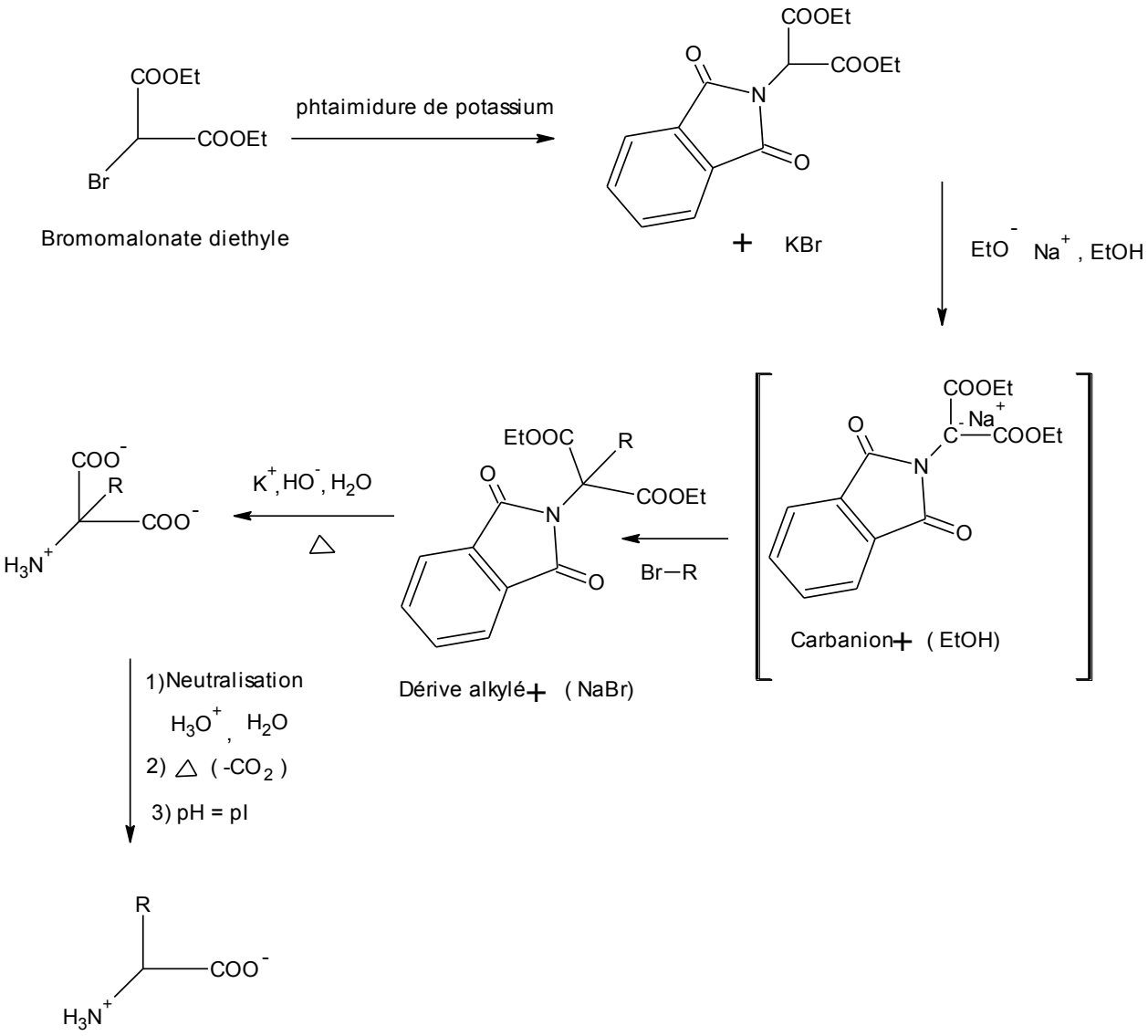
Acide carboxylique-α-halogéné(X=Br, Cl) acide-α-aminé

(الشكل II-18) تفاعل تحضير الأحماض الأمينية انطلاقا من الحمض الكروكسيلي-α-هالوجين

II-10-2- تحضير قابرييل(Gabriel) باستخدام مشتق بروم أستر مالونيك dérive bromé (ester malonique) :

يتفاعل الفثاليد البوتاسيوم أولا مع α-برمومونات ديثيل فيشكل مشتق α-فثاليميدو. هذا المشتق يكون حامل لهيدروجين حمضي في الموضع α حيث يتم انتزاعه بواسطة قاعدة قوية ليشكل الكاربانيون المقابل

(C^-) والذي يتفاعل مع هاليد الألكيل ليتم إدخال السلسلة R في الموضع α المركب الناتج تحدث له عملية الإماهة ليعطي حمض-α- أميني (**الشكل II-19**)

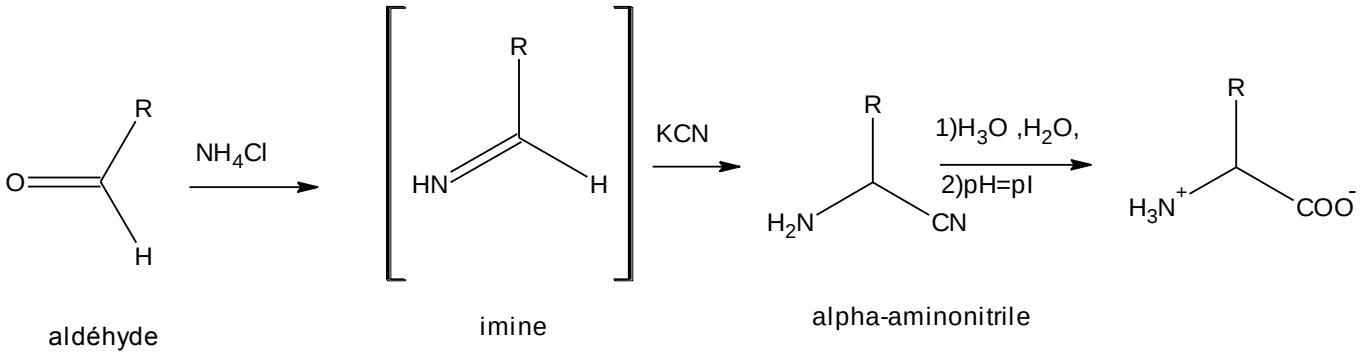


(الشكل II-19) مخطط تفاعل Gabriel لتحضير الأحماض- α-الأمينية

II-10-3- تحضير ستريكتر(setrckter):

تم تسميتها تكريما للكيميائي الألماني أولف ستريكر سنة (1822-1871) يسمح هذا التفاعل بالحصول على الأحماض الأمينية انطلاقا من الألدهيد. وذالك بتفاعل الألدهيد مع كلوريد دامنيوم

ليعطي إيمين imine وهذا الأخير يتفاعل مع سيانيد البوتاسيوم ليعطي α–أمينونيتريل , و بإماهة وظيفة النتريل في وسط حمضي يتم تحرير الحمض الأميني (**الشكل II-20**). بحيث تتعلق السلسلة الجانبية R للحمض الأميني الناتج تتعلق بالألدهيد المستخدم في بداية هذا التحضير [10].



(الشكل II-20) تشكيل الحمض الأميني انطلاقا من الألدهيد

II-11- بعض الدراسات السابقة حول إرجاع الأحماض الأمينية :

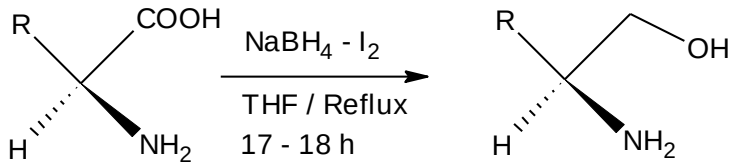
تعد طريقة الإرجاع للأحماض الأمينية من أفضل الطرق للحصول على الكحولات الأمينية بطريقة سهلة وغير مكلفة, هناك العديد من العوامل المرجعة التي استخدمت في عملية إرجاع الأحماض الأمينية منها$LiALH_4$, البورهيدريدات و البوران.

II-11-1- الإرجاع بإستعمال البورهيدريدات $M(BH_4)x$:

إن عملية الإرجاع للأحماض الأمينية بواسطة البورهيدريدات M(BH4)x حيث M هو عبارة عن ايون معدني Na,Li والذي يسمى على التوالي بـ بورهيدريد الليثيوم وبورهيدريد الصوديوم, هذا النوع من العوامل المرجعة يتطلب وجود عوامل الكتروفيلية مساعدة لحدوث عملية الإرجاع باستثناء $Zn(BH_4)_2$ الذي لديه القدرة على إرجاع الأحماض الأمينية في غياب الإلكتروفيل [11].

II-1-1-1- الإرجاع باستعمال $NaBH_4$ في وجود اليود كعامل إلكتروفيلي :

وصفت التقارير التي جاء بها مايرس Mayres ومساعدوه في العمل بأن عملية الإرجاع للأحماض الآمينية بإستعمال بورهيدرات الصوديوم بحضور اليود كعامل الكتروفيلي مساعد في وجود مذيب الـ THF المرتد تتم في زمن يقدر بـ 18h حيث مردود التفاعل يتراوح ما بين 45-90% (**الشكل II-21**) [12].

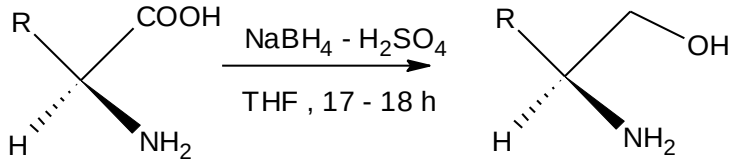


R = Alkyl , Benzyl , Hétérocycle

(الشكل II-21) إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة $NaBH_4$ في وجود I_2

II-1-1-2- الإرجاع باستعمال $NaBH_4$ في وجود حمض الكبريت كعامل إلكتروفيلي :

في سنة 1962 وصفت التقارير التي جاء به Abiko ومساعديه إلى أن عملية الإرجاع لسلسلة من الأحماض الأمينية بإستخدام النظام $NaBH_4$-H_2SO_4 يكون فيها مردود التفاعل جيد يصل حتى 98% (**الشكل II-22**) [13].



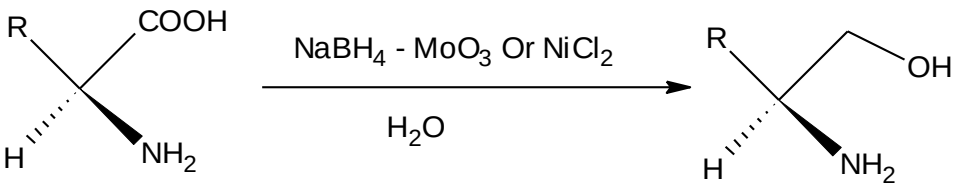
R = Alkyl , Benzyl , Hétérocycle

(الشكلII-22) إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة $NaBH_4$ بوجود H_2SO_4

II-1-1-3- الإرجاع بإستعمال $NaBH_4$ في وجود هيدرات المعادن كعامل إلكتروفيلي :

تعمل بور هيدرات الصوديوم بحصور مركبات وسائطية لمعادن انتقالية مثل [$Cr(NO_3)_2 - 9H_2O$, $SnCl_2 - 2H_2O$, $Ni(NO_3)_2 - 6H_2O$ ، $Co(NO_3)_2\ 6\ H_2O$ ، $Cd(NO_3)_2 - 4H_2O$ ، $NiCl_2 - H_2O$ ، $MoO_3 - H_2O$] والتي تؤدي دور العامل الالكتروفيلي على ارجاع الاحماض

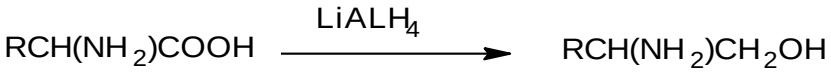
الأمينية حيث تم وصف هذا النوع من التفاعلات من قبل Dimert و مساعديه (**الشكل II-23**) [14].



(الشكلII-23) إرجاع بعض الأحماض الأمينية بواسطة$NaBH_4$ بحضور مركبات وسائطية لمعادن انتقالية

II-11-2- الإرجاع بإستعمال هيدريد ألمنيوم اللثيوم $LiALH_4$:

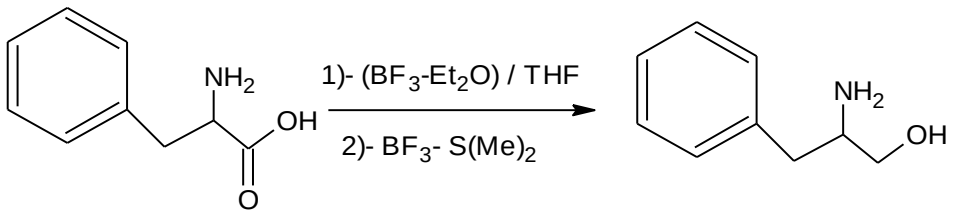
يعمل هيدريد الليثيوم على إختزال مجموعة الكربوكسيل في الأحماض الأمينية لينتج عنه الكحول الأميني المرافق (**الشكل II-24**) [15].



(الشكلII-24) إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة $LiAlH_4$

II-11-3- الإرجاع بإستعمال البوران :

في بداية سنة 1989 وجد Gage وزملائه في العمل أن البوران عامل مرجع للأحماض الأمينية الطبيعية بحيث يعمل على تحويلها مباشرة إلى الكحول الأميني المرافق فمثلا عند إرجاع الحمض الأميني S- فينيل ألانين في وجود معقد (BF3-Et2O) كإلكتروفيل ينتج فينيل ألانينول(**شكل II-25**) [16].

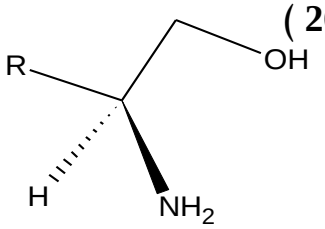


(الشكل II-25) إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة البوران

II-12- الكحولات الأمينية :

II-12-1- تعريفها:

هي عبارة عن مركبات به وظائف مختلفة حيث يحتوي جزيئها على وظيفة هيدروكسيلية (OH-) ووظيفة أمينية (NH_2-), ومن الكحول الأمينية المعروفة, كحولات-β-أميني ذات الصيغة الصيغة الكيميائية الموضحة في (**الشكل II-26**)



R = Alkyl , Benzyl , Hétérocycl

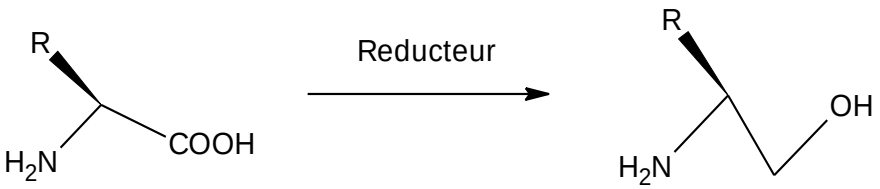
(**الشكل II-26**) الصيغة العامة للكحولات-β-الأمينية

II-12-2- تحضيرها :

يمكن تحضير الكحولات الأمينية بعدة طرق نذكر منها :

1- عن طريق الإرجاع المباشر للأحماض الأمينية وذلك باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة [13]

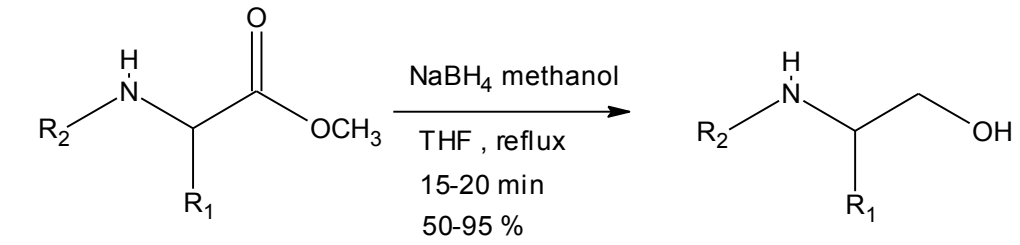
(الشكل II-27) :



Reduteur = $LiAlH_4$, $M(BH_4)X$ { M : Na^+ ,Li^+ ,Zn^{+2}}, BH_4.

(الشكل II-27) تحضير الكحولات الأمينية انطلاقا من إرجاع الأحماض الأمينية باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة

2- يمكن تحضير أيضا عن طريق إرجاع الأسترات الأمينية بإستعمال $LiALH_4$ [17], أو من الكربونيلات الأمينية [18]. كما يمكن أيضا تحضيرها عن طريق إرجاع أمينو حمض أستر Amino acid ester باستخدام العامل المرجع $NaBH_4$ في وجود الميثانول MeOH في زمن قصير من 15-20 دقيقة وكان مردو التفاعل يتراوح ما بين 50-95% [19](**الشكلII-28**).



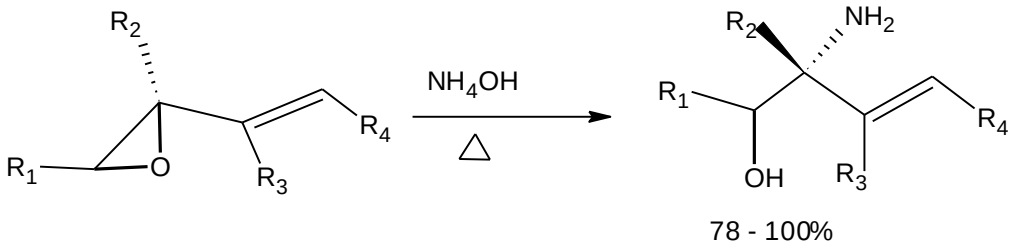
R_1 = H, CH_3, CH_2Ph, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$

R_2 = H, Bz, Cbz

(الشكلII-28) تفاعل تحضير الكحولات الأمينية انطلاقا من إرجاع amino acid ester

باستخدام العامل المرجع $NaBH_4$

3- كما يمكن تحضيرها باستخدام الإيبوكسيدات وذالك بتفاعل الإيبوكسيد مع مركب ذو وظيفة أمينية مع التسخين إلى درجات حرارة عالية [20] (**الشكل II-29**).



(الشكلII-29) تحضير الكحولات الأمينية انطلاقا من الإيبوكسيدات

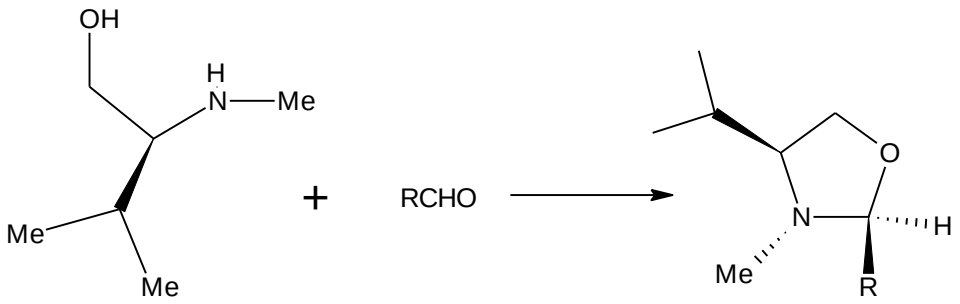
II-12-3- أهميتها :

تلعب الكحولات الأمينية دورا مهما في الكيمياء العضوية الحديثة, إذ يمكن تحضير العديد من الحلقات الخماسية والسداسية غير المتجانسة انطلاقا من الكحولات-β-الأمينية ومصدر أهمية هذه المركبات أنها توجد في كثير من المنتجات الطبيعية, وفي بعض الأدوية, وكذلك الأصباغ [21] . تستخدم الكحولات الأمينية مثل الإيثانول أمينات [$(OHCH_2 CH_2)_3 N - (OHCH_2 CH_2)_2 NH - (OHCH_2 CH_2) NH_2$] في مختلف عمليات تنقية الغازات بما فيها استخلاص ثنائي أكسيد الكربون من الغازات المنصرفة [22].

II-12-4- تفاعلات تحضير الحلقات غير المتجانسة باستخدام الكحولات الأمينية :

II-12-4-1- صناعة الأوكسازولدين Oxazolidine :

يمكن الحصول على هذه المركبات إنطلاقا من تكثيف الألدهيدات والإيثانول أمينات الثانوية والثالثية. إذ وصفت الكحولات-β-الأمينية الناتجة من إرجاع الأحماض-α-الأمينية الطبيعية بأن لها دور مهم في تحضير الأوكسازولدين . فمثلا عند تكثيف الكحول الأميني S- مثيل فالينول (S-methyl valinol) باستخدام الألدهيد يعتبر طريقة أنتقائية لإنتاج مركب لا تناظري وحيد (**الشكلII-30**) [23]

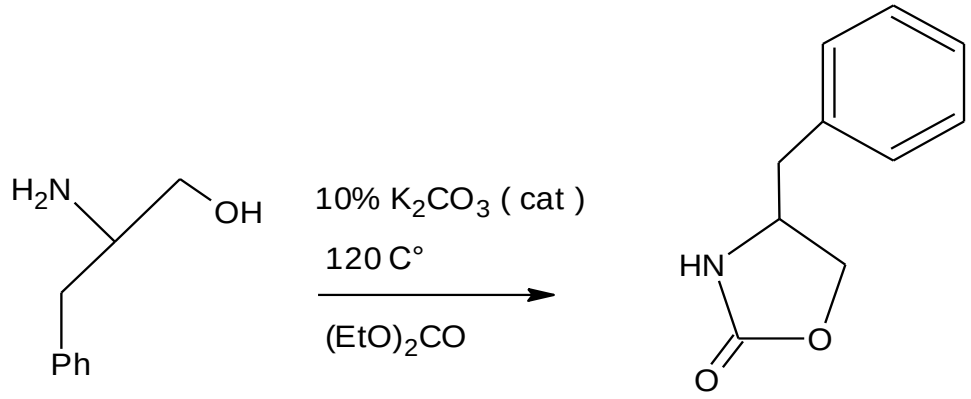


(الشكل II-30) تصنيع الأوكسازولدين انطلاقا من الكحولات الأمينية

يستعمل الأوكسازولدين في العديد من الميادين مثل التطبيقات البيولوجية (كمادة أولية لإنتاج المبيدات الحشرية)[24].وفي الاصطناع العضوي (الإضافة النكليوفيلية)[25].

II-12-4-2- صناعة الأوكسازوليدينون Oxazolidinone :

تعتبر هذه الطريقة الأكثر شيوعا لإنتاج هذا النوع من الحلقات غير المتجانسة وذلك انطلاقا من تفاعل الكحول الأميني مع ثنائي إيثيل كربونات (diéthle carbonate)[24] (**الشكلII-31**).

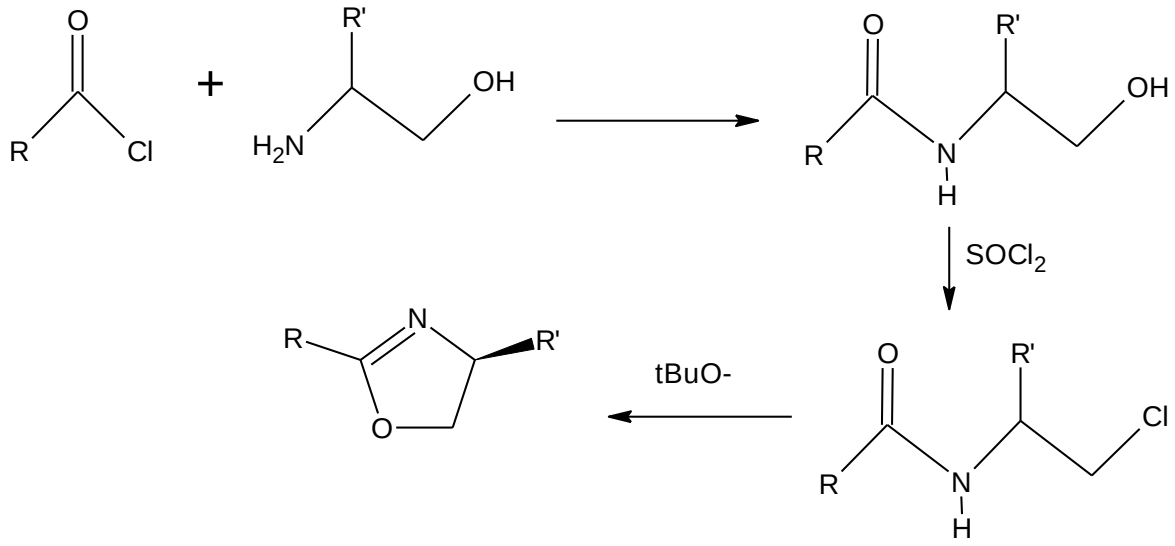


(الشكلII-31) تصنيع الأوكسازوليدينون انطلاقا من الكحولات الأمينية

تستعمل مركبات الأكسازوليدينونات (les oxazolidinones) بكثرة في التفاعلات اللاتناظرية مثل تفاعلات الألكلة [26], الاضافة [27], الاستبدال [28].

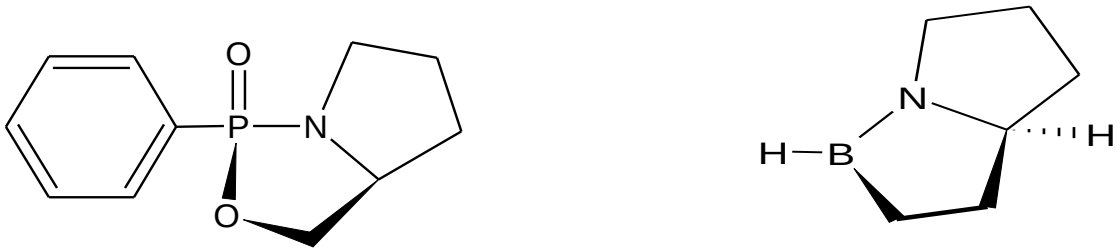
II-12-4-3- صناعة الأوكسازولين :

تعتبر الكحولات الأمينية المركبات الأساسية لتحضير الأوكسازولينات (oxazolines) بطرق عديدة : منها تفاعل الكحول الأميني مع كلوريد الحمض (**الشكلII-32**) [29].



(**الشكلII-32**) مخطط تصنيع الأوكسازولين انطلاقا من الكحولات الآمينية

كما تعد الكحولات−β−الأمينية المصدر الأساسي لصناعة بعض المحفزات التي تستعمل لتفاعلات الإرجاع اللاتناظري مثل : محفزات الأكسازفوليدينات (oxazapholidines) ومحفزات الأكسازبروليدينات (oxazaborolidines) (**شكل II-33**) [30].



OXazaphspholidine OXazaborolidines

(الشكلII-33) صيغ بعض المحفزات التي مصدره الأساسي الكحولات الأمينية

خلاصة الفصل :

لقد تعرفنا في هذا الفصل على مفهوم الأحماض الأمينية كذلك تصنيفها,خصائصها الكيميائية والفيزيائية وأهم التفاعلات التي تقوم به المجاميع الوظيفية الموجودة به فالمجموعة الكربوكسيلية تقوم بتفاعلات عديدة كتفاعل تكوين الأسترات, تفاعل تكوين الأميدات وتفاعل تكوين كلوريدات الأحماض, كذلك المجموعة الأمينية هي أيضا تقوم بتفاعلات عديدة حيث تتفاعل مع مركب ثنائي فلوريد النترو بنزان, ومع المركبات النتروجنية. كما تم التطرق في هذا الفصل إلى تفاعلات الإرجاع التي تحدث للأحماض الأمينية للحصول على الكحولات الأمينية باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة.

أيضا تم التطرق في هذا الفصل إلى التعريف بالكحولات الأمينية وأهميتها من الناحية الصناعية وكذلك العلاجية بالإضافة إلى أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة التي يمكن تصنيعها من خلالها.

المراجع

المراجع باللغة الأجنبية

[6] H.Galons, Chimie organic. MaSSON, 32-38.

[10] Isabelle Paquin , Dominique Thoraval, Azélie arpin, Alain lachapelle chimie organique 2, Chenéliere Education, 63-69.

[11] Narasimhan, S.; Balakumar, R. *Aldrichimica Acta*. **1998**,31(1),19.

[12] Mckennon, M.J.; Meyers, A.I.*J. Org Chem*.**1993**,58,3568-3571.

[13] Abiko, A.; Masamune, S. . *Tetrahedron Lett.* **1992**,33(38),5517**.**

[14] Demir, A.S.; Akhmedov. M.I.; Sesenoglu, O. *Turk J. Chem* **. 1999**, 23, 123.

[15] (a) A. I. Meyers, D. A. Dickman, T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc***., 1985** 107**,** 7974, . (b) D. A. Evans, M .

[16] Gage, J.R.; Evans, D.A. *Org. Synth*. **1989**, 68, 77.

[17] Seki, H.; Koga, K.; Matsuo, H.; Yamada, S. *Chem.Pharm. Bull.* **1965**, 13, 995.

[18] Tramontini, M. *Synthesis* **1982**, 605.

[19] Articles. Simple Methodology for the Preparation of Amino Alcohols from Amino Acid Esters Using $NaBH_4$–Methanol in THF , R. S. B. Gonçalves , A. C. Pinheiro , E. T. da Silva , J. C. S. da Costa , C. R. Kaiser & M. V. N. de Souza. Pages 1276-1281 | Received 16 Sep 2009, Published online: 30 Mar 2011.

[20] Fujiwara, M.; Imada, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 739.

[21] Ager , D.J.; Prakash ,I.; Schaad , D.R .*Chem. REV*. **1996**, 96, 835 -875 .

[23] Evans, D. A.; Takacs, J.M.; McGee, L. R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartroli, *J. Pure Appl. Chem*. **1981**, 53, 1109.

[24] Wu, M. J.; Pridgen, L. N. *Synlett*, **1990**, 636

[25] Takahashi, H.; Chida, Y.; Higashiyama, K.; Onisi, H.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**,

[26] Iseki, K.; Asada, D.; Takahashi, M.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7399.

[27] Wu, M. J.; Yeb, j. Y. *Tetrahedron* **1994**, 56, 4908.

[28] Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Chem. Soc*. **1981**, 103, 2127.

[29] Meyers, A.I. ; Shipman, M. *J.Org. Chem* **1991**, 56, 7098.

[30] Chiodi, O.; Fotiadu, F.; Sylvestre, M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(1), 39.

المراجع باللغة العربية

[1] هيفاء العظمة ؛ " الكيمياء الحيوية " ، ديوان المطبوعات الجامعية بن عكنون الجزائر ، 03-**92.**

[2] تقنية البيئة , الكيمياء الحيوية , المؤسسة العامة للتعليم الفني والتدريب المهني , المملكة العربية السعودية .

[3] د. حسن بن محمد الحازمي, د. محمد بن إبراهيم الحسن, " الكيمياء العضوية " , دار الخريجي للنشر والتوزيع, 1421هـ , المملكة العربية السعودية.

[4] م . بن عبد الله اللحيدان ، س . بن سليم الذياب ؛ " المركبات الحلقية غير المتجانسة والحيوية عمادة شؤون المكتبات ، جامعة الملك سعود.

[5] أحمد مالو و آخرون ؛ " الكيمياء الحيوية البنيوية " ، ديوان المطبوعات الجامعية بن عكنون الجزائر 03-**91**.

[7] سامي المظفر ؛ " كيمياء البروتينات" ، دار المسيرة للنشر والتوزيع ، عمان الأردن ، الطبعة الأولى 1421- **2000.**

[8] ستانلي هـ - باين ، جيمس ب - هيدريكسون ، جورج س – هاموند . ترجمة : أ. عبد العزيز ياسين ، ج . حسن تمام ، م. علي خليفة ؛ " الكيمياء العضوية " ، المجلد الثاني ، الدار الدولية للنشر والتوزيع شارع إبراهيم الغرابي – النزهة الجديدة القاهرة . الطبعة الرابعة **1996**.

[9] د. فاروق قنديل, د. أحمد الحمصي, " الكيمياء العضوية العامة " , منشورات جامعة حلب.

[22] ب. بافلوف ، أ. تيرينتييف ؛ "الكيمياء العضوية "، دار مير للطباعة والنشر ، الإتحاد السوفياتي موسكو **1979**.

الجزء العملي

تمهيد :

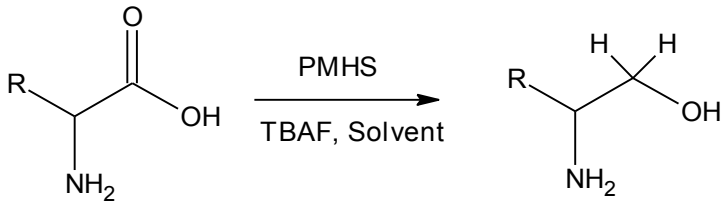
في هذا الفصل سيتم فيه عرض الأجهزة والأدوات المستعملة بالإضافة إلى النتائج المتوصل إليها ومناقشتها. أيضا يعرض الطرق المتبعة في إرجاع الأحماض الأمينية باستخدام التركيبة (PMHS-TBAF) للحصول على الكحولات الأمينية, وذالك بإرجاع الوظيفة الكربوكسيلية للحمض الآميني وتحويلها إلى وظيفة كحولية, حيث نهدف من خلال هذه الدراسة إلى تحديد الشروط المثلى لحدوث عملية الإرجاع والتي تعطي أحسن مردود.

الشروط التي تم اختياره من أجل هذه الدراسة هي :

- نوع المذيب.
- درجة الحرارة.
- زمن التفاعل.

III-1- مبدأ العمل:

في هذه الدراسة سيتم إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية للحمض الأميني إلى وظيفة الكحول للحصول على الكحولات الأمينية في وجود التركيبة (PMHS-TBAF) بحيث يعمل TBAF كمحفز نكليوفيلي يعزز تحرير الهيدريد من PMHS اللازم لحدوث عملية الإرجاع في وسط عضوي (الشكلIII-1).

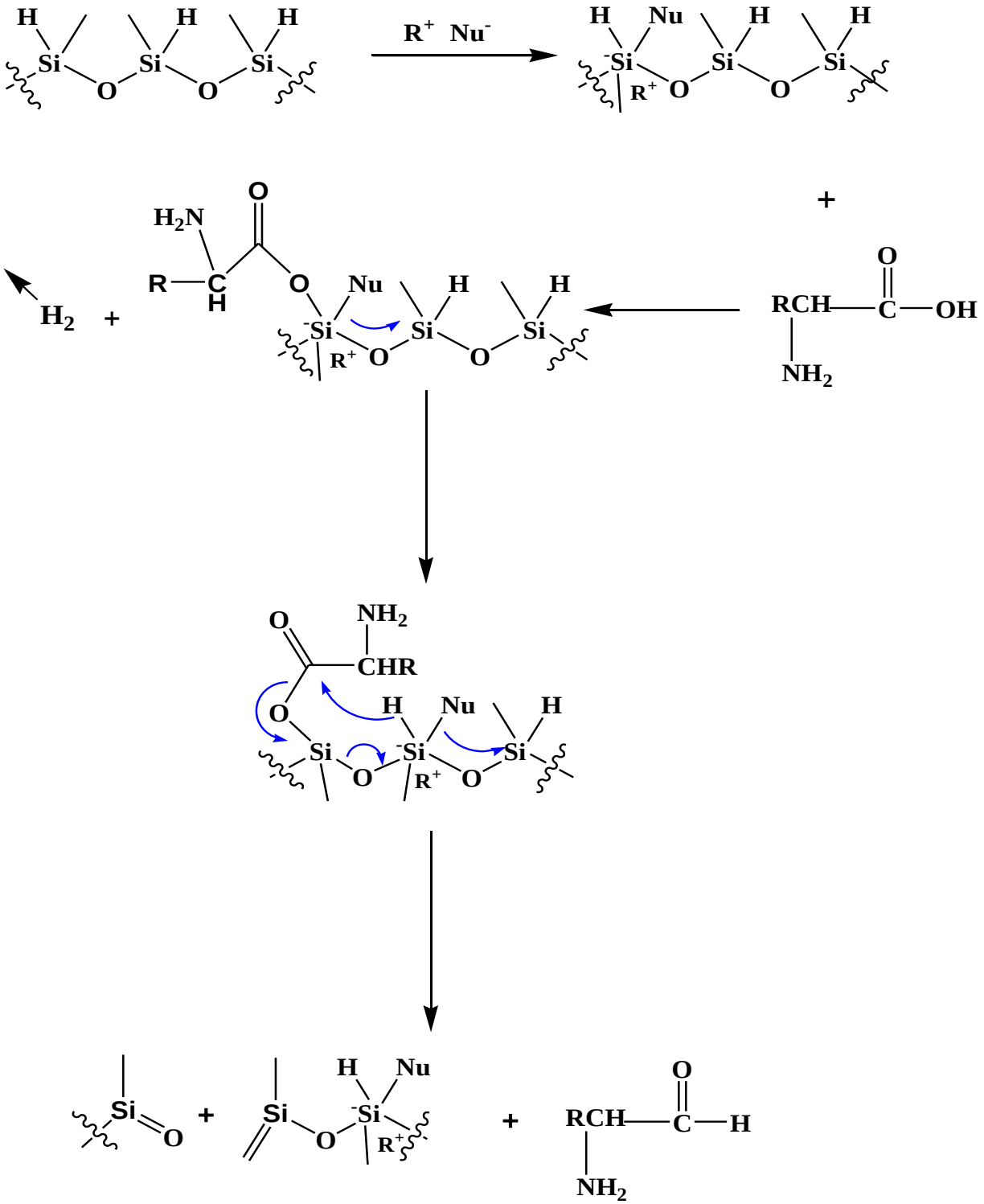


(الشكلIII-1) تفاعل إرجاع الحمض الآميني باستخدام التركيبة (PMHS-TBAF)

الآلية التي تم اقتراحها لهذا التفاعل هي:

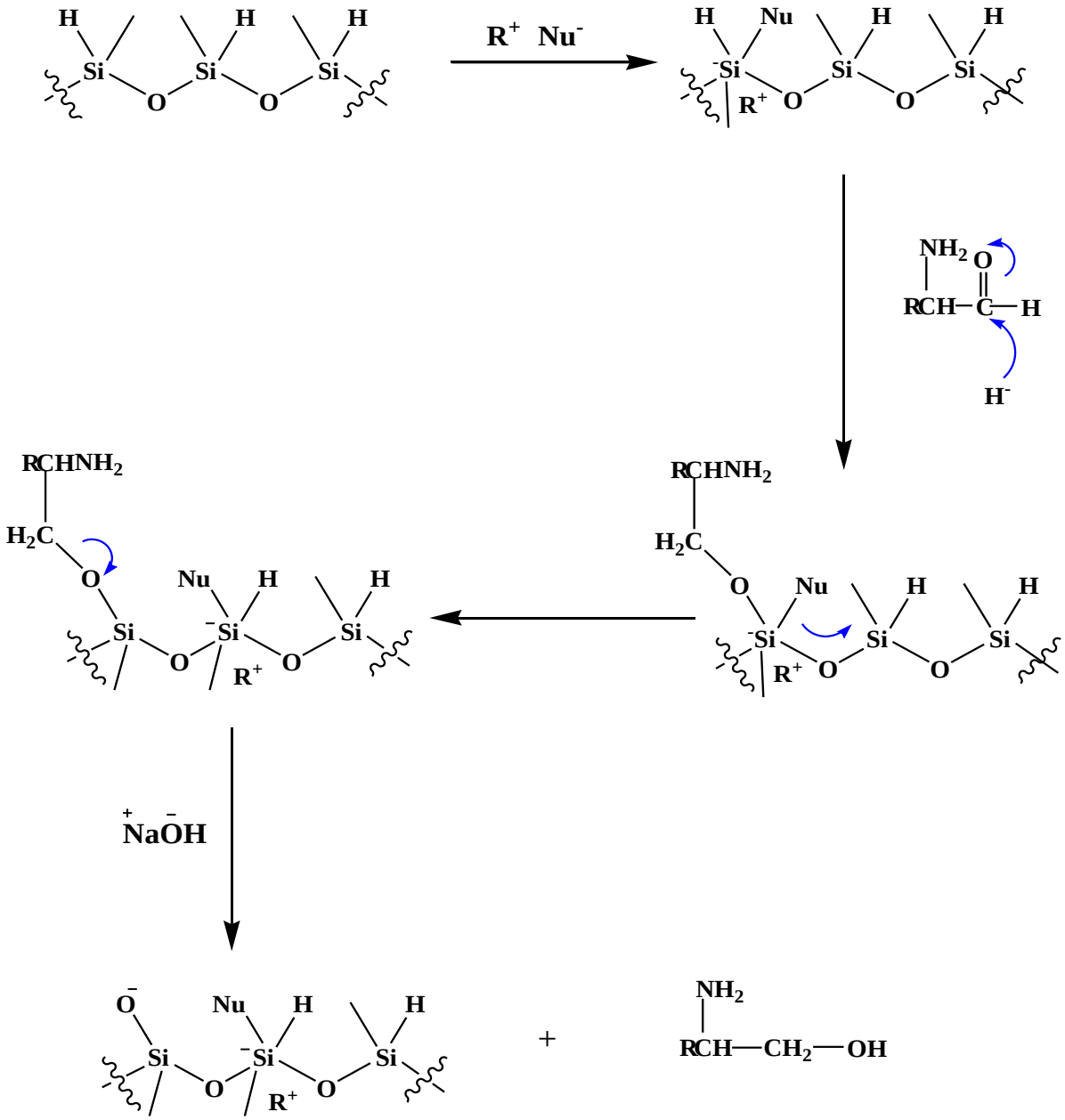
يتم هذا التفاعل وفقا لمرحلتين :

المرحلة الأولى : في هذه المرحلة يتم إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية إلى وظيفة الألدهيد (المرحلة الأولى – الشكلIII-2)



المرحلة الأولى(الشكل III-2) تشكيل الألدهيد [1]

المرحلة الثانية : في هذه المرحلة سيتم إرجاع وظيفة الألدهيد إلى وظيفة الكحول (المرحلة الثانية الشكلIII-2)



المرحلة الثانية (الشكلIII-2) تشكيل الكحول الأميني[1]

الشكلIII-2 مخطط آلية تفاعل إرجاع الأحماض الأمينية بواسطة (TBAF-PMHS)

III-2- المواد والأجهزة المستعملة :

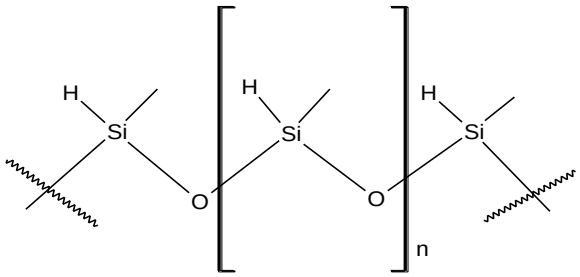
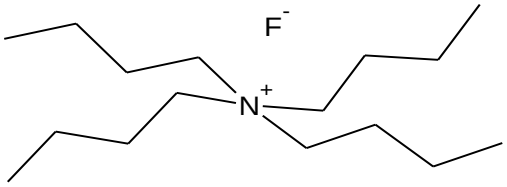
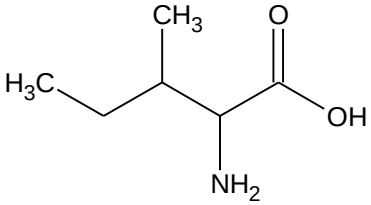
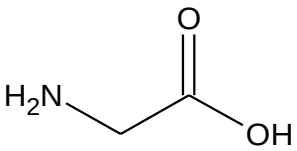
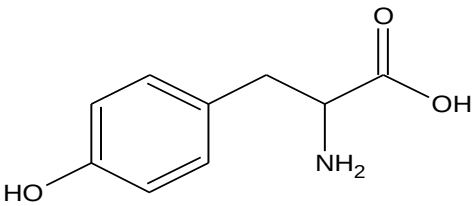
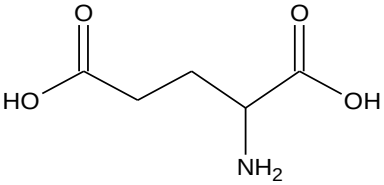
III-2-1 المواد :

- المذيب (30 مل)
- الحمض الآميني 1 غ
- TBAF (من 4-6 قطرات)
- PMHS (2 مول)
- NaOH بتركيز 10%(30 مل)
- CH_2Cl_2 (120 مل)
- $CaCl_2$ (كمية قليلة تستعمل للتجفيف)
- هلام السيليكا silica gel

جدول (III-1) المذيبات المستعملة وبعض خصائصها[2]

الخاصية / المادة	M(g/mol)	d(g/ml)	BP(C°)	P(%)	المخاطر
CH_2Cl_2	84.93	1.327	39.6	98	مثير للجلد والجهاز التنفسي
NaOH	39.9971	2.13	1388	---	مادة حارقة للجلد
$CaCl_2$	110.978	1.85	1670	---	-
THF	72.11	0.889	66	98	سريع الاشتعال ومثير للجلد والجهاز التنفسي
MeOH	32.04	0.792	64.7	98.9	سام

جدول (III-2) أهم المواد المستعملة وبعض خصائصها [2]

PMHS		TBAF
 n= 30-35		
170-320	M(g/mol)	261.46
1.006	d(g/ml)	0.953
--	BP(C°)	62
98	P(%)	--
-	المخاطر	مادة حارقة للجلد
Isoleucine 		Glycine 
$C_6H_{13}NO_2$	الصيغة العامة	$C_2H_5NO_2$
132.18	M(g/mol)	75.7
-	d(g/ml)	1.607
168-170	BP(C°)	233
---	P(%)	---
Tyrosine 		Glutamic acid 
$C_9H_{11}NO_3$	الصيغة العامة	$C_5H_9NO_4$
181.19	M(g/mol)	147.13
0.479	d(g/ml)	1.460
343	BP(C°)	175
---	P(%)	---

(-): لا يوجد, (--): غير محدد, (---): مادة صلبة.

III -2-2 الأجهزة المستعملة :

- لوح التسخين مع جهاز مقياس للحرارة
- المبخر الدوار
- جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR (ملحقIII-1)
- تركيبة الكروماتوغرافيا السريعة Flash Chromatography

III-3- طريقة العمل :

III-3-1 خطوات التجربة :

- عند درجة حرارة 25C° نقوم بتحضير حمام مائي فوق لوح التسخين المزود بجهاز مقياس الحرارة ونثبته عند هذه الدرجة.
- نثبت الدورق الكروي ثلاثي العنق المزود بقضيب للرج على حامل ونضعه في الحمام المائي(الشكلIII-3).
- في الدورق نمزج (30 مل) من المذيبTHF مع 1غ من الحمض الآميني (الغليسين) ونظيف إليها (من 4 - 6) قطرات من . TBAF.
- نقوم بإنزال المكثفة وتثبيته على الدورق ثم نشغل جهاز الرج المغناطيسي.
- نقوم بإضافة 3 مكافئات من PMHS قطرة بقطرة ونتأكد من غلق الدورق لكي لا يتعرض المزيج للهواء .
- بعد ترك المزيج يرج طيلة ليلة كاملة نقوم بإضافة(30 مل) من NaOH بكميات قليلة على فترات زمنية متباعدة ونترك المزيج مع الرج لمدة 30 دقيقة.

(الشكلIII-3) التركيب التجريبي الخاص بالتحضير العضوي

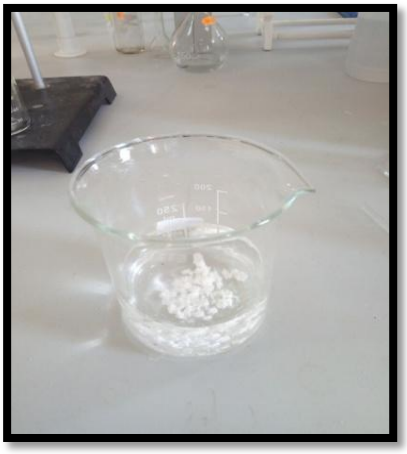
III-3-2 الاستخلاص :

- نسكب المزيج في قمع الفصل نضيف (15 مل) من محلو مائي مشبع بـ NaCl.
- نقوم بإضافة (40 مل) من دكلورو الميثان CH_2Cl_2 الذي يمثل الطور العضوي ثم نفصل الطورين على حسب الكثافة ونكرر هذه العملية ثلاث مرات (3 x 40) على التتابع(الشكلIII-4)

(الشكلIII-4) الاستخلاص سائل-سائل

III-3-3 التجفيف والترشيح :

- نضيف كمية قليلة من $CaCl_2$ إلى الطور العضوي من أجل امتصاص كمية الماء المتبقية فيه **(الشكلIII-5)**.
- نقوم بترشيح الخليط باستخدام ورق الترشيح بتقنية الترشيح تحت الفراغ أو الترشيح العادي من اجل التخلص من $CaCl_2$ وباقي الشوائب الفيزيائية **(الشكلIII-6)**.



(الشكلIII-5) عملية التجفيف بـ $CaCl_2$

(الشكلIII-6) عملية الترشيح العادي

III-3-4 المبخر الدوار :

يتم تبخير كل من المذيب وCH_2Cl_2 وذلك بتثبيت درجة حرارة الحمام المائي لجهاز المبخر الدوار عند درجة الحرارة التي توافق درجة تبخيرهما معا (ملحقIII-2).

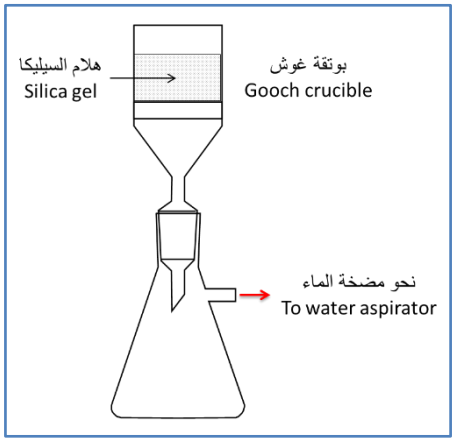
III-3-5- التحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء :

يتم فيها التحقق من حدوث عملية الإرجاع للحمض الأميني عن طريق مقارنة طيف المادة الناتجة بطيف المادة الأصلية حيث تختفي عصابة الإمتصاص الخاصة بالوظيفة الكربوكسيلية وتظهر عصابة الإمتصاص الخاصة بالوظيفة الكحولية في طيف الأشعة تحت الحمراء.

III-3-6-التنقية عن طريق الكروماتوغرافيا السريعة (Flash Chromatography):

نلجأ إلى هذه الخطوة في حالة ما إذا وُجِدت المادة غير نقية. تعتمد هذه الطريقة على نفس مبدأ عمل كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة وكروماتوغرافيا العمود الكلاسيكي وهي طريقة سهلة وعملية للغاية حيث تُستخدم لفصل وتنقية المواد المختلفة في القطبية. يكون الطور الساكن في هذه العملية هو هلام السيليكا أما الطور المتحرك فهو المذيب العضوي الذي تذوب فيه المادة ومن أجل تنقية الكحول الناتج وفصله عن الحمض الأميني المُتبقي قمنا باستخدام الميثانول كطور متحرك.

أما عن التركيبة فهي بسيطة للغاية كما يوضحها (الشكلIII-7) حيث تتطلب بوتقة غوش مع دورق تفريغ ومضخة الماء.[2]



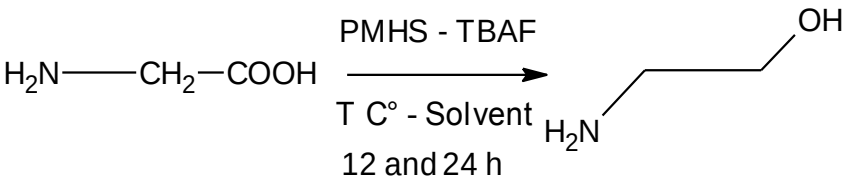
(الشكلIII-7) تركيبة الكروماتوغرافيا السريعة [3]Flash Chromatography

III-4- مراحل الدراسة :

من أجل تحديد الشروط المثلى لإرجاع الأحماض الأمينية باستخدام PMHS وفي وجود TBAF وذلك بتغيير النوع المذيب ودرجة الحرارة وكذالك زمن التفاعل حيث تمت الدراسة وفقا لمرحلتين :

III-4-1- المرحلة الأولى :

في هذه المرحلة يتم إرجاع مركب الغليسين Glycine في شروط مختلفة من درجة الحرارة وزمن التفاعل وكذلك نوع المذيب حيث يمكن تلخيص تفاعل الإرجاع لمركب الغليسين في المعادلة التالية (شكل III-8).



(الشكلIII-8) مخطط تفاعل إرجاع مركب الغليسين بواسطة (TBAF-PMHS)

في هذه المرحلة تم تقسيم التجارب إلى مجموعتين وفقا لنوع المذيب المستخدم وكل مجموعة قسمت إلى قسمين وفقا لزمن التفاعل وكل قسم من هاذين القسمين تتم فيه أربع تجارب يكون المتغير الوحيد فيها هو درجة الحرارة. الجدول **(3-III)** يبين جميع التجارب المطبقة وشروط كل تجربة.

الجدول(3-III) شروط تفاعلات إرجاع الغليسين في المرحلة الأولى

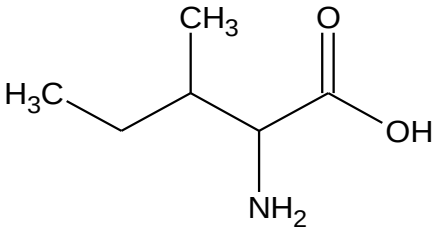
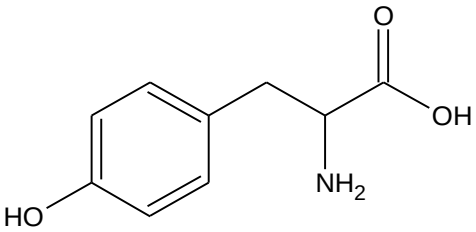
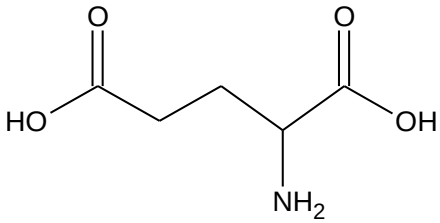
الحمض الآميني	المذيب	زمن التفاعل	درجة الحرارة	رقم التجربة
الغليسين	THF	12h	0C°	01
			25C°	02
			35C°	03
			50C°	04
		24h	0C°	05
			25C°	06
			35C°	07
			50C°	08
الغليسين	MeOH	12h	0C°	09
			25C°	10
			35C°	11
			50C°	12
		24h	0C°	13
			25C°	14
			35C°	15
			50C°	16

في كل تجربة يتم التأكد من حدوث عملية الإرجاع للمركب الناتج عن طريق التحليل مطيافية الأشعة تحت الحمراء.

III-4-2- المرحلة الثانية :

بعد إجراء التجارب على مركب الغليسين في المرحلة الأولى والتحقق من حدوث عملية الإرجاع بمطيافية الأشعة تحت الحمراء. يتم تحديد الشروط المثلى لعملية الإرجاع, ومن ثم تعميم هذه الشورط على أنواع أخرى من الأحماض الآمينية.

الجدول(III-4) الأحماض الأمينية المختارة من أجل تفاعلات الإرجاع للمرحلة الثانية

الاسم	الصيغة الكيميائية	الحالة
Iso-luecine		Solid
Tyrosine		Solid
Glutamic acid		Solid

III-5- النتائج والمناقشة :

III-5-1 : المرحلة الأولى :

كما ذكرنا سابقا تجارب المرحلة الأولى تحتوي على مجموعتين :

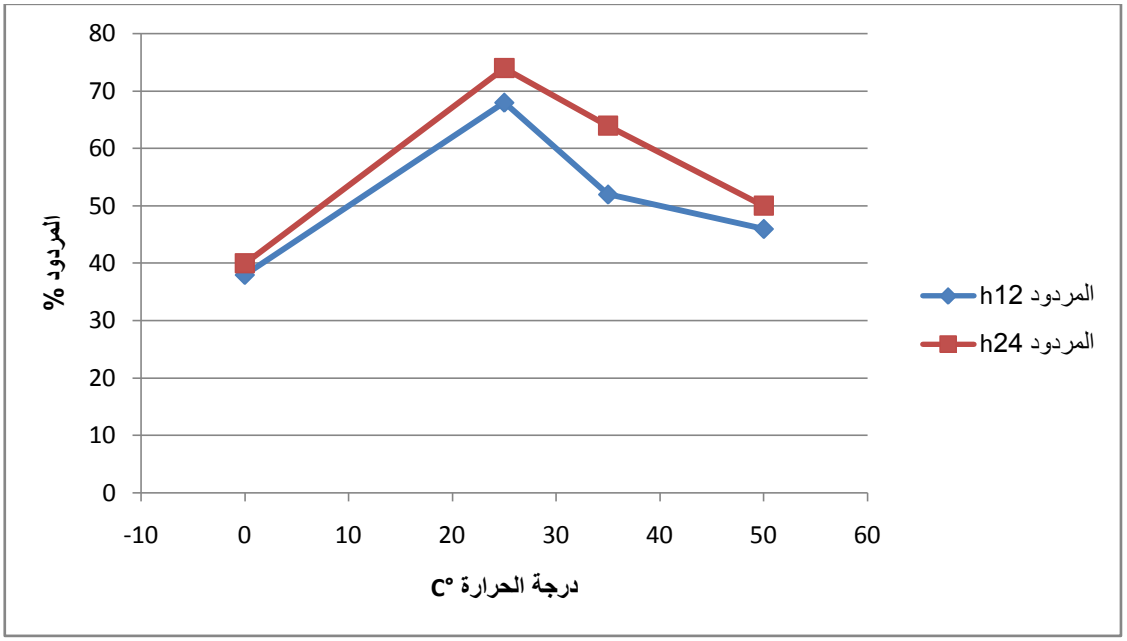
III-5-1-1- المجموعة الأولى :

في هذه المجموعة تمت التجارب في مذيب الـ THF وتم تغيير زمن التفاعل ودرجة الحرارة. الجدول **(III-5)** يبين نتائج المردود لكل تجربة على حدى.

الجدول(III-5) نتائج قيم المردود لإرجاع الغليسين في المرحلة الأولى لكل تجربة في مذيب THF

الحمض الآميني	المذيب	زمن التفاعل	درجة الحرارة	رقم التجربة	المردود
الغليسين	THF	12h	0C°	01	38%
			25C°	02	68%
			35C°	03	52%
			50C°	04	46%
		24h	0C°	05	40%
			25C°	06	74%
			35C°	07	64%
			50C°	08	50%

من أجل توضيح النتائج المدرجة في الجدول(III-5) تم تحويلها إلى منحنى بياني والذي يوضح التغير في قيم المردود لكل مدة زمنية (12–24h) بدلالة درجة الحرارة (الرسم التوضيحي III-1)



رسم توضيحي (1-III) منحنى التغير في قيم المردود بدلالة درجة حرارة التفاعل لتفاعلات تجارب المجموعة الأولى (THF)

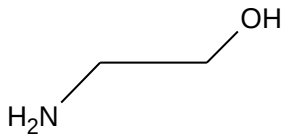
يظهر المنحنى(1-III) تغير قيم المردود في درجات الحرارة المختلفة وزمني التفاعل (12hو 24h) في تجارب المجموعة الأولى. حيث يبدو واضحا أن المردود في الفترة الزمنية 24h كان أفضل منها في المدة الزمنية 12h وأعطت في كل درجات الحرارة مردودا أفضل لكن درجة الحرارة التي أعطت أفضل قيمة للمردود كانت عند 25C° وكان مردود التفاعل يصل إلى 74% .

بعد إجراء التفاعل على مركب (الغليسين) تم عرض الناتج على مطيافية الأشعة تحت الحمراء حيث تمت مقارنة طيف المادة الناتجة مع طيف المادة الأصلية, وكانت النتائج تظهر إختفاء خواص الغليسين (إختفاء عصابة الامتصاص (C=O) الخاصة بالوظيفة الكربوكسيلية (COOH)) وظهور خواص الإيثانول أمين (ظهور عصابة الامتصاص الخاصة بالوظيفة الكحولية (O–H)) على طيف الأشعة تحت الحمراء وهذا ما يؤكد على حدوث عملية الإرجاع باستعمال التركيبة (PMHS-TBAF) (انظر الملحق4-III)

كما تم التأكد من صحة بنية الجزيء عن باستخدام التحليل الطيفي للرنين النووي المغناطيسي $RMN^{13}C$ (انظر الملحق6-III).

وفيما يلي بعض خصائص المادة الناتجة :

الجدول(III-6) بعض خصائص المادة(Glycinol) الناتجة من تفاعل الإرجاع

	الصيغة العامة	C_2H_7NO
	الاسم حسب قاعدة IUPAC	2-Aminoethan-1-ol
	الشكل	زيت غروي غليظ القوام
	اللون	برتقالي

الحزم المميزة في IR : (انظر الملحقIII-4)

- 3300–3460 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص عريضة وقوية ناتجة عن اهتزاز الامتطاط للرابطتين (N–H. O–H).
- 3870–3880 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص قوية ناتجة عن اهتزاز الامتصاص للرابطة (C–H) الأليفاتية .
- 1635 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص قوية ناتجة عن اهتزاز الانحناء للمجموعة (NH_2).
- 1480 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص قوية ناتجة عن اهتزاز الانحناء داخل المستوي للمجموعة (C–O–H).
- 1385 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص متوسطة ناتجة عن اهتزاز الانحناء خارج المستوي للمجموع(CH_2).
- 1080 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص ضعيفة ناتجة عن اهتزاز الامتطاط للرابطة (C–O).
- 889 (سم$^{-1}$) عصابة امتصاص قوية ناتجة عن اهتزاز الامتطاط للرابطة (C–O–H).
- 730(سم$^{-1}$) عصابة امتصاص ضعيفة ناتجة عن اهتزاز الانحناء خارج المستوي للمجموعة (NH_2).

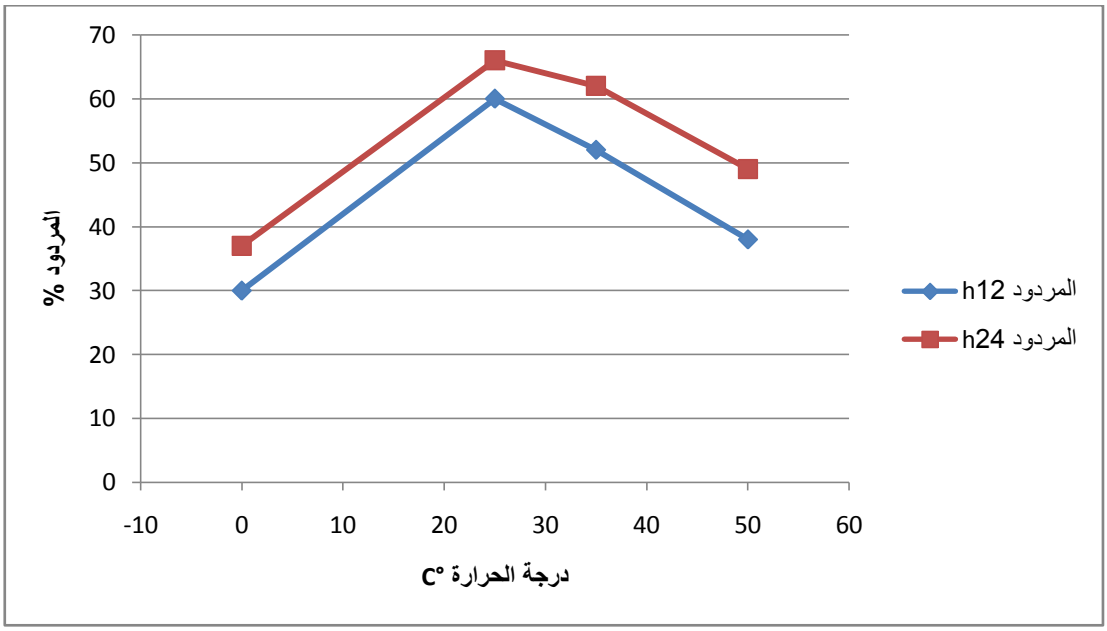
5-1-2- المجموعة الثانية :

في هذه المجموعة المذيب المستخدم هو MeOH . الجدول(III-7) يبين نتائج المردود في كل تجربة.

الجدول(III-7) يوضح نتائج المردود لكل تجربة في مذيب MeOH

الحمض الآميني	المذيب	الزمن	درجة الحرارة	رقم التجربة	المردود
الغليسين	MeOH	12h	0C°	09	30%
			25C°	10	60%
			35C°	11	52%
			50C°	12	38%
		24h	0C°	13	37%
			25C°	14	66%
			35C°	15	62%
			50C°	16	49%

من أجل توضيح النتائج المدرجة في الجدول(III-7) تم تحويلها إلى منحنى بياني والذي يوضح التغير في قيم المردود لكل مدة زمنية (12-24h) بدلالة درجة الحرارة (الرسم التوضيحي III-2)



رسم توضيحي (III-2) منحنى التغير في قيم المردود بدلالة درجة حرارة التفاعل لتفاعلات تجارب المجموعة الثانية (MeOH)

يظهر المنحنى(III-2) تغير قيم المردود في درجات الحرارة المختلفة وزمني التفاعل (12hو 24h) في تجارب المجموعة الثانية كما يبدو واضحا أيضا أن المردود في الفترة الزمنية 24h كان أفضل منها في المدة الزمنية 12h مثل ماهو في المجموعة الأولى وأعطى في كل درجات الحرارة مردودا أفضل لكن درجة الحرارة التي أعطت أفضل قيمة للمردود كانت عند 25C° حيث كان مردود التفاعل يصل إلى 66%.

كما تم التحقق من حدوث عملية الإرجاع باستخدام التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء(أنظر الملحقIII-7)

III-5-1-3- ملخص نتائج المجموعتين :

يمكن ملاحظة من خلال نتائج المجموعتين أن أفضل الشروط لإرجاع الأحماض الآمينية بمردود جيد في كلا المجموعتين هي :

- زمن التفاعل : 24 ساعة.
- درجة الحرارة 25C°.

وبمقارنة نتائج المردود لكلا المجموعتين عند هاته الشروط في كلا المذيبين يتم تحديد المذيب الأفضل لهذا التفاعل. الجدول التالي يوضح أفضل النتائج لكلا المجموعتين (الجدول III-8).

الجدول(III-8) أفضل نتائج مردود تفاعل إرجاع الغليسين في المذيبين.

المجموعة	الحمض الآميني	نوع المذيب	المردود
1	الغليسين	THF	74%
2		MeOH	66%

من خلال مقارنة نتائج قيم المردود في المجموعتين أظهرت النتائج أن المذيب الذي حقق أحسن مردود هو: – مذيب الـ THF.

III-5-1-4- ملخص نتائج المرحلة الأولى :

من خلال نتائج المرحلة الأولى تم تحديد الشروط المثلى لحدوث عمليه الإرجاع للغليسين باستخدام التركيبة (THF-TBAF), من درجة الحرارة وزمن التفاعل كذلك نوع المذيب والذي حقق أحسن مردود في التجارب التي أجريت في كلا المجموعتين السابقتين الجدول (III-9).

الجدول(III-9) الشروط المثلى لإرجاع الغليسين باستخدام PMHS في وجود العامل المحفز TBAF

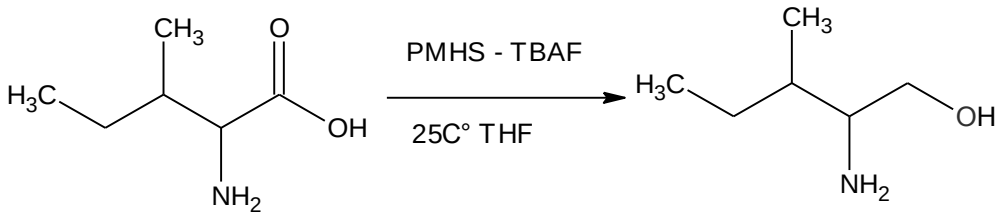
المتغير	الثابت المحدد من التجارب
درجة الحرارة	25C°
الزمن	24h
نوع المذيب	THF

III-5-2- المرحلة الثانية :

بعد إجراء التفاعل على مركب الغليسين وتحديد الشروط التجريبية المثلى للحصول على أكبر مردود, تم تطبيق هذه الشروط على مجموعة أخرى من الأحماض الآمينية المتوفرة لدينا.

III-5-2-1 : إرجاع الحمض الأميني (Isoleucine) :

المركب الثاني الذي تم إجراء التفاعل عليه هو الحمض الآميني إيزوليسين الذي هوا عبارة عن مادة صلبة على شكل بلورات بيضاء.



(الشكلIII-9) مخطط تفاعل إرجاع مركب ايزوليوسين بواسطة (TBAF-PMHS)

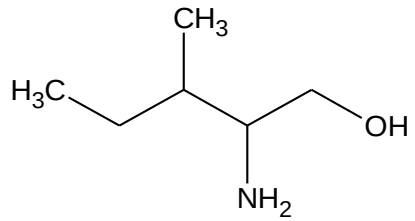
بنفس خطوات التجربة التي أجريناها على مركب الغليسين وبتطبيق الشروط التجريبية المثلى التي تم اختيارها, تم عرض الناتج على مطيافية الأشعة تحت الحمراء ليتم التأكد من أن الحمض الأميني إيزوليسين Isoleucine أرجع إلى الكحول لأميني المرافق إيزوليسينول (Isoleucinol) وكان مردود التفاعل يقدر بـ 68%.

وفيما يلي بعض خصائص المادة الناتجة :

الحزم المميزة في IR : (انظر الملحقIII-9)

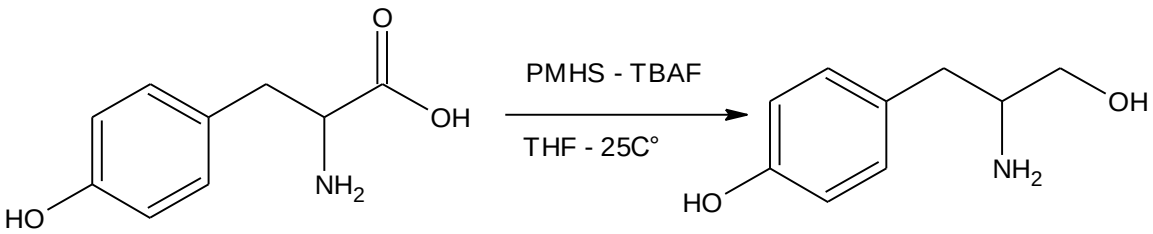
IR : (cm^{-1}) : 3425.3 ($\nu_{OH\ et\ NH2}$) ; 2883.7- 2953.4 (ν_{C-H}) ; 1648.2(ν_{N-H}) ; 1072.3 (ν_{C-O}) ; 735.8 (ν_{NH2}) ; 1489.2 (ν_{C-O-H}).

جدول(III-10) **بعض خصائص المادة (Isoleucinol) الناتجة من تفاعل الإرجاع**

$C_6H_{15}NO$	الصيغة العامة	
2-Amino-3-methylpentane-1-ol	الاسم حسب الـ IUPAC	
سائل زيتي	الشكل	
أصفر	اللون	

III-5-2-2: إرجاع الحمض الأميني Thyrosine :

كما تم إجراء نفس خطوات التجربة على الحمض الآميني تيروسين (شكلIII-10)



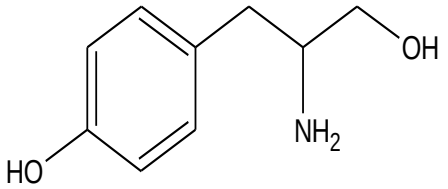
(الشكلIII-10) مخطط تفاعل إرجاع مركب التيروسين بواسطة (TBAF-PMHS)

تم تعريض الناتج على مطيافية الأشعة تحت الحمراء فلوحظ اختفاء خصائص التيروسين Tyrosine وظهور خصائص التيروسينول Tyrosinol الكحول الآميني المقابل و كان مردود التفاعل يقدر بـ 64% وفي مايلي بعض خصائص المركب الناتج :

الحزم المميزة IR (انظر الملحقIII-11)

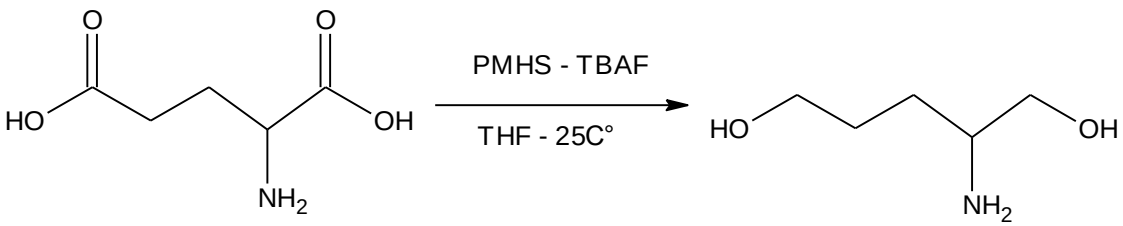
IR : (cm^{-1}) : 3385.4 ($\nu_{OH\ et\ NH2}$) ; 2873, 2938.4 (ν_{C-H}) ; 1637.2 (ν_{N-H}) ; 1077.4 (ν_{C-O}) ; 748.7 (ν_{NH2}) ; 1489.2 (ν_{C-O-H})

الجدول(III-11) بعض خصائص المادة (Tyrosinol) الناتجة من تفاعل الإرجاع

$C_9H_{13}NO_2$	الصيغة العامة	
4-(2-amino-3-hydroxypropyl)phenol	الاسم حسب IUPAC	
مادة لزجة نصف صلبة	الشكل	
أصفر فاقع	اللون	

III-5-2- 3- إرجاع الحمض الأميني (Glutamic acid) :

الحمض الآميني الثالث الذي تم إجراء عليه الدراسة هو حمض القليتاميك الذي يحتوي على وظيفتي حمض كربوكسيلي **(الشكلIII-11)**.



(الشكلIII-11) مخطط تفاعل إرجاع مركب حمض قليتاميك بواسطة (TBAF-PMHS)

كما رأينا مع المركبات السابقة تم القيام بنفس الخطوات الا انه تمت مضاعفة كميات المواد الأساسية المستعملة في التفاعل (PMHS−TBAF) بسبب وجود مجوعتين من الحمض الكربوكسيلي بالمركب وفقا لدراسات سابقة [1] وبعد الحصول على الناتج تم عرضه على مطيافية الأشعة تحت الحمراء وذلك للتأكد من إرجاع المجموعتين الكربوكسيليتين والحصول على الكحول الآميني المرافق

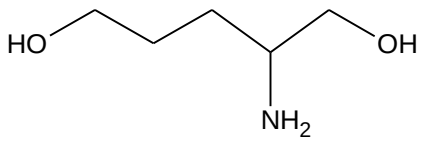
2−aminopentane−1,5−diol وكان مردود التفاعل يقدر بـ52 %.

وفي ما يلي بعض خصائص المركب الناتج :

الحزم المميزة في IR (انظر الملحق III-13)

IR : (cm^{-1}) : 3380.4 ($\nu_{OH\ et\ NH2}$) ; 2896، 2962.4 (ν_{C-H}) ; 1628.9 (ν_{N-H}) ; 1068.7 (ν_{C-O}) ; 749.7 (ν_{NH2}) ; 1477.9 (ν_{C-O-H})

الجدول(III-12) بعض خصائص المادة 2-aminopentane-1,5-diol الناتجة من تفاعل الإرجاع

	الصيغة العامة	$C_5H_{13}NO_2$
	الاسم حسب IUPAC	2-aminopentane-1,5-diol
	الشكل	سائل زيتي غليظ القوام (نصف صلب)
	اللون	برتقالي

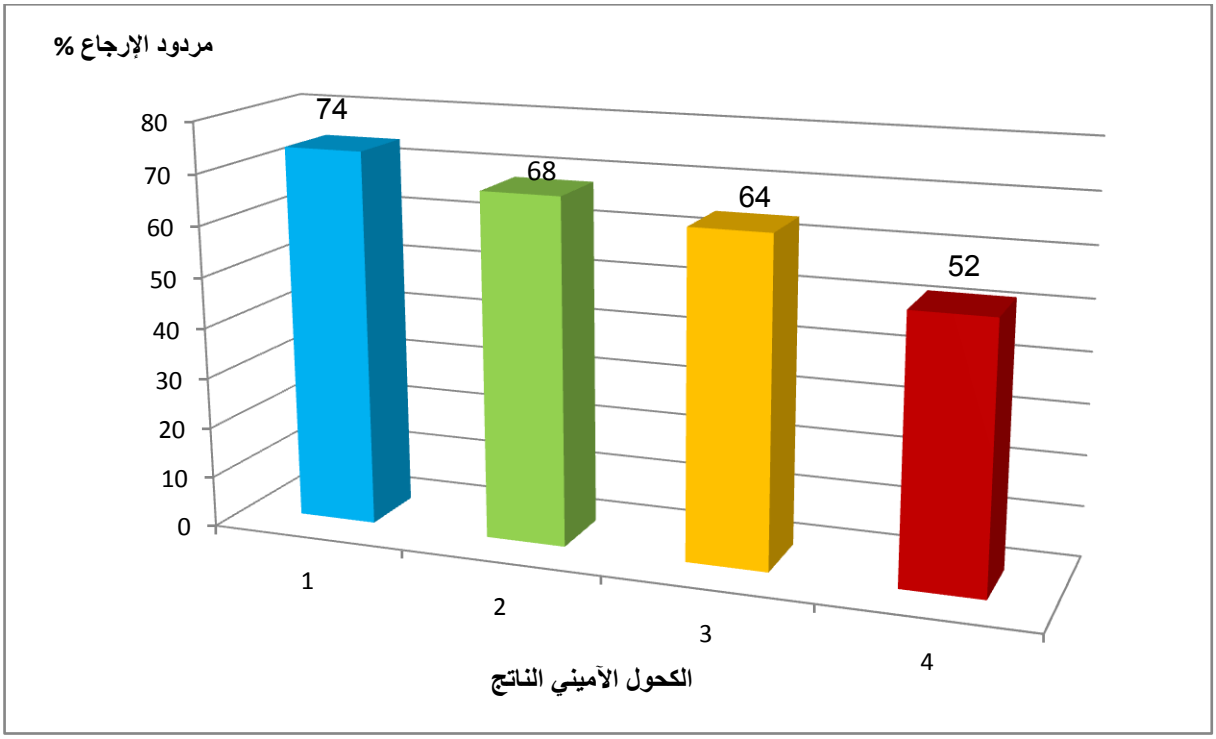
III−5−3− ملخص نتائج المرحلتين :

بعد إجراء تجارب المرحلة الثانية وبتطبيق الشروط المثلى المختارة في المرحلة الأولى على الأحماض الآمينية الأخرى كانت نتائج مردود إرجاع كل مركب كما موضحة في الجدول التالي (الجدول III-13).

الجدول(III-13) مردود تفاعل إرجاع الغبيسين والأحماض الآمينية الأخرى باستخدام PMHS في الشروط المثلى

رقم الحمض الآميني	الحمض الآميني	درجة الحراة	زمن التفاعل	المذيب	المردود
1	Glycine	25C°	24h	THF	74%
2	Isoleucine				68%
3	Tyrosine				64%
4	Glutamice acid				52%

من أجل توضيح ومقارنة نتائج المردود المبينة في الجدول لكل مركب تم رسم الأعمدة البيانية والتي تمثل مردود إرجاع الغيليسين والأحماض الأمينية الأخرى في الشروط المثلى (الرسم التوضيحي III-3).



رسم التوضيحي(III-3) أعمدة بيانية لمردود تفاعل أرجاع الغليسين والأحماض الآمينية الأخرى في الشروط المثلى التي تم إختياره.

يوضح الرسم البياني (III-3) ما يلي :

- **العمود رقم ①** : مردود تفاعل إرجاع Glycine باستخدام التركيبة (PMHS-TBAF) في مذيب THF ودرجة حرارة 25C° وزمن تفاعل 24h والذي يقدر بـ 74%.
- **العمود رقم ②** : مردود تفاعل إرجاع Isoleucine في نفس الشروط السابقة حيث قدر بـ 68%.
- **العمود رقم ③** : مردود تفاعل إرجاع Tyrosine في نفس الشروط السابقة حيث قدر بـ 64%.
- **العمود رقم ④** : مردود تفاعل إرجاع Glutamice acid في نفس الشروط السابقة حيث قدر بـ 52%.

من خلال النتائج الموضحة في هذا البيان يمكن القول بأن الشروط التي تم إختيارها في المرحلة الأولى من الدراسة لإرجاع الغليسين التي أعطت أحسن مردود قد أعطت نتائج مقبولة للغاية بل وجيدة مع الأحماض الأمينية المختارة في المرحلة الثانية من الدراسة. يمكن تعليل التباين في قيم المردود بين الأحماض الأمينية إلى الإختلاف في شكل الجزيء خطي وحلقي كذلك البنية الفراغية للجزيء والتي يمكن أن تعيق تثبيت الحمض الأميني على PMHS (الإعاقة الفراغية), كما أن احتواء الحمض الأميني على وظيفتين كربوكسيليتين يقلل من قيمة المردود وهذا ما هو واضح بالنسبة لمركب Glutamice acid حيث أعطى قيم مردود أقل مقارنة بالأحماض الأمينية الأخرى .

خلاصة الفصل:

النتائج التي تم التوصل إليها والمبينة في هذا الفصل يمكن تلخيص أهمها كالتالي :

- مركب PMHS أثبت فعاليته الممتازة في إرجاع الأحماض الأمينية في وجود محفز TBAF بمردود يصل إلى 74%.
- الزمن المناسب لهذا التفاعل هو 24 ساعة.
- درجة الحرارة المناسبة لهذا التفاعل هي 25C° وهي درجة حرارة الغرفة.
- المذيب المناسب لهذا التفاعل هو THF لكن حتى MeOH أثبت كفاءته في التفاعل وأعطى قيم مردود معتبر.

المراجع

المراجع بالغة الأجنبية

[2] Sigma-Aldrich, “Sigma-Aldrich,” 28 12 2010. [Online]. Available: http://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/polymethylhydrosiloxane123456314857211?lang=en&region=DZ. [Accessed 14 10 2017].

[3] B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith and A. R. Tatchell, Textbook of: Practical Organig Chemistry, New york: Longman scintific & technical, 1989.

المراجع باللغة العربية

[1] درير محمد الحبيب, ' إرجاع الأحماض الآمينية باستعمال PMHS-TBAF', مذكرة تخرج لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء, جامعة قاصدي مرباح ورقلة, 2008.

الخاتمة :

في نهاية هذا العمل الذي تم تقسيمه إلى ثلاث فصول : فصلين نظريين الأول يشمل مفاهيم أساسية لتفاعلات الإرجاع في الكيمياء العضوية, وكذلك التعريف بالعامل المرجع PMHS ودره في إرجاع مختلف المجموعات الوظيفية باستخدام محفزات مختلفة. أما الفصل الثاني فقد اشتمل على مفهوم الأحماض الأمينية وأهم تفاعلاتها كما اشتمل هذا الفصل على إرجاع الأحماض الأمينية باستخدام عوامل الارجاع المختلفة, والفصل الثالث شمل الطرق المتبعة في هذه الدراسة بالإضافة إلى النتائج المتوصل إليها.

تطرقنا في هذا الفصل إلى مفهوم تفاعلات الإرجاع من أجل فهم هذه التفاعلات بالإضافة إلى التعرف على طرق الإرجاع المختلفة. إذ تختلف هذه الطرق على حسب المجاميع الوظيفية التي يتم إرجاعها, كما تم التعرف أيضا على أنواع مختلفة من العوامل المرجعة ودورها في إرجاع الوظيفة الكربوكسيلية حيث يختلف كل عامل عن غيره في طرقة عمليه وكذلك ظروف الإرجاع اللازمة له. كما تم التركيز في هذا الفصل على العامل المرجع PMHS والذي هو محور هذه الدراسة كونه عامل مرجع عصريا صديق للبيئة, ومن السهل التعامل إذ لم يسجل أي حالة تسمم إلى الوقت الحالي كما أنه لا يتأثر بالرطوبة لذا يسهل تخزينه بالإضافة إلى كونه مصدر متجدد للهيدريد, أما بالنسبة لفعاليته في إرجاع المجاميع الوظيفية فهو فعال جدا ويعطي مردودا مرتفع.

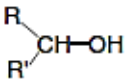
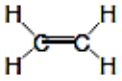
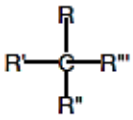
في الفصل الثاني تم التطرق إلى التعريف بالأحماض الأمينية بالإضافة إلى التعرف على خصائصها وبعض تفاعلات المجاميع الوظيفية التي تحتويها. كذلك بعض تفاعلات تحضير كطريقة ستريكتر و قابرييل. كما تم التطرق في هذا الفصل إلى إرجاع الأحماض الأمينية باستخدام عوامل الإرجاع المختلفة كالهيدريدات المعدنية والتي تشمل بورهيدريد الصوديوم وهيدريد ألمنيوم الليثيوم, والإرجاع باستخدام البوران. كما تم التعريج في هذا الفصل إلى مفهوم الكحولات الأمينية ودورها في من الناحية الصناعية والعلاجية, بالإضافة إلى أهم المركبات الحلقية غير المتجانسة التي يمكن تصنيعه من باستخدامه.

أما الفصل الثالث فقد شمل الجانب العملي لهذه الدراسة حيث تمت فيه دراسة الشروط الملائمة لإرجاع الأحماض الأمينية. بالنسبة للشروط المختارة في هذه الدراسة هي : درجة الحرارة, نوع المذيب وزمن التفاعل بالنسبة لنوع المذيب فقد اقتصرت الدراسة على نوعين فقط نظرا لضيق الوقت المتاح لهذا

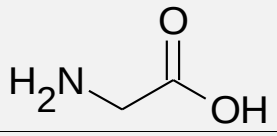
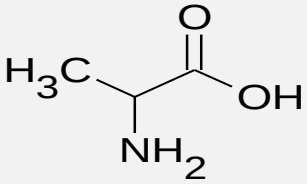
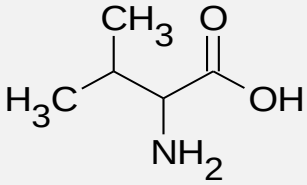
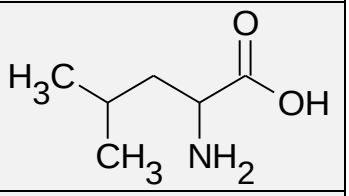
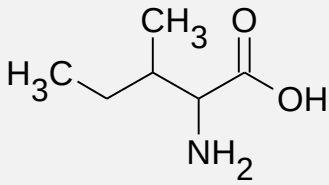
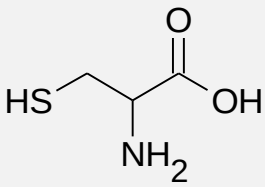
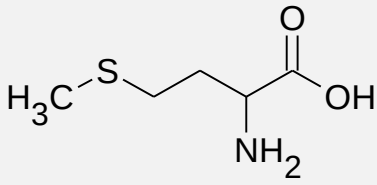
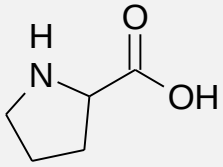
العمل. من بين الشوط التي تم تحديدها في هذه الدراسة حيث أثبت PMHS فعاليته في إرجاع الأحماض الآمينية بمردود يصل حتى 74% في شروط عادية حيث كانت درجة الحرارة المناسبة لهذا التفاعل 25C° أما بالنسبة للمذيب فقد أعطى نتائج جيد مع مذيب THF أيضا بالنسبة لمذيب MeOH لكن بقيم أقل منه بقليل, الزمن المناسب لهذا التفاعل هو 24 ساعة.

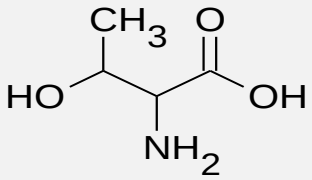
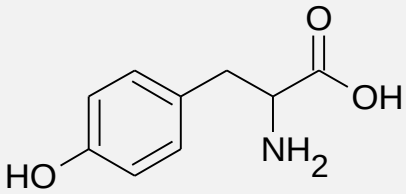
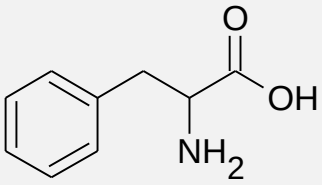
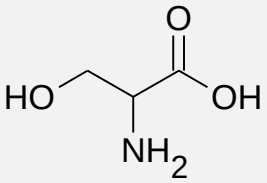
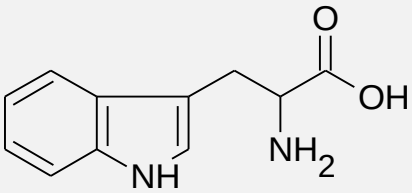
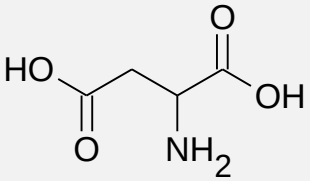
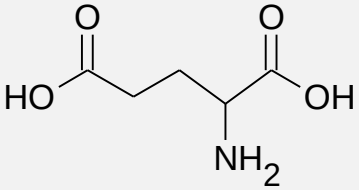
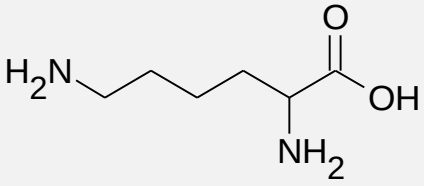
الملاحق

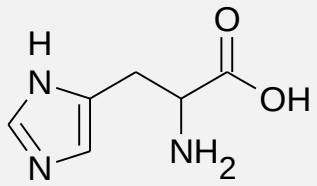
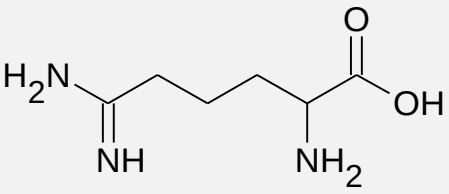
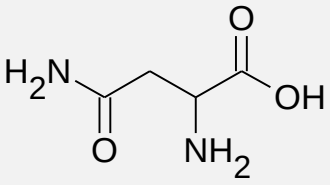
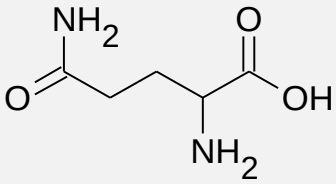
ملحقI-1 درجة أكسدة الكربون في مجموعات وظيفية مختلفة

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
CH_4	$\cdot CH_3$	CH_3-O-H	RCH_2OH	C (solide)	RCH=O	C=O	R-COOH	CO_2
				$H_2C{=}O$		HCOOH		CS_2
								
								
	R-CH_3							
		CH_3Cl	RCH_2-Cl	CH_2Cl_2		$HCCl_3$		CCl_4
	CH_3NH_2	RCH_2NH_2		RCH=NH		RCN		
		CH_3SH						

ملحقII-1 الأحماض الأمينية الـ 20 الداخلة في تكوين البروتين

الاسم المختصر	الصفة الكيميائية	الاســم	الصيغة البنائية
Gly	متعادل	Glycine	
Ala	متعادل	Alanine	
Val	متعادل	Valine	
Leu	متعادل	Leucine	
Ile	متعادل	Isoleucine	
Cys	متعادل	Cysteine	
Met	متعادل	Methionine	
Pro	متعادل	Proline	

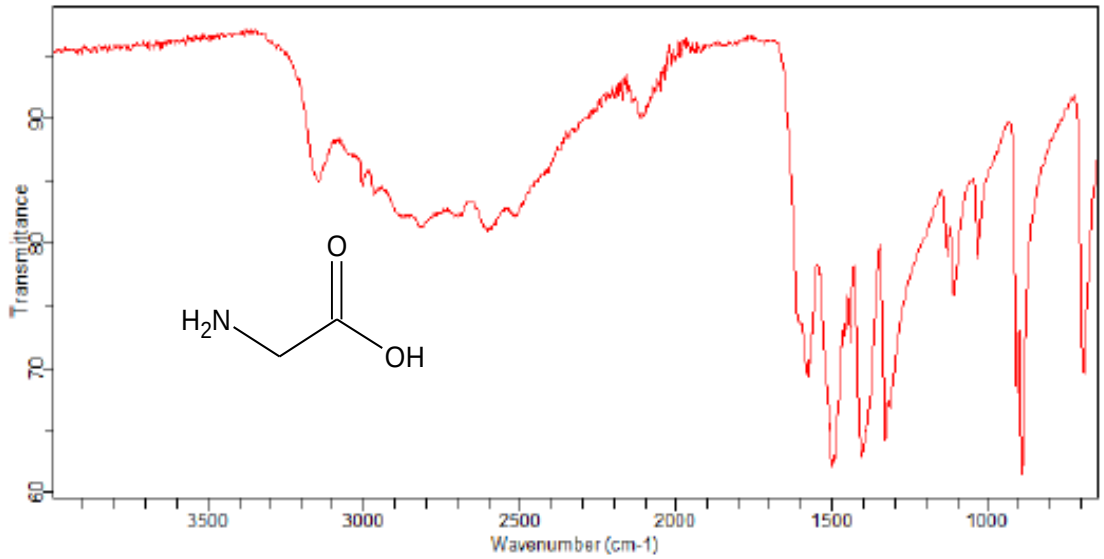
Thr	متعادل	Threonine	
Tyr	متعادل	Tyrosine	
Phe	متعادل	Phenylalanine	
Ser	متعادل	Serine	
Trp	متعادل	Tryptophan	
Asp	حامضي	Aspartic Acid	
Glu	حامضي	Glutamic Acid	
Lys	قاعدي	Lysine	

His	قاعدي	Histidine	
Arg	قاعدي	Aragenine	
Asn	متعادل	Asparagine	
Gln	متعادل	Glutamine	

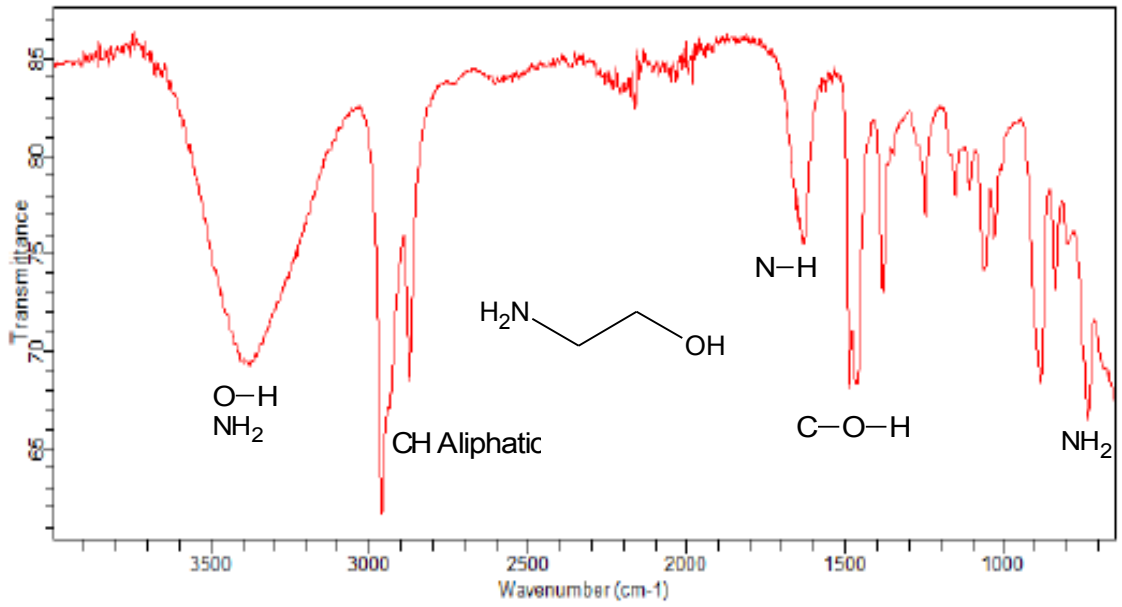
ملحقIII-1 جهاز الأشعة تحت الحمراء

ملحقIII-2 جهاز المبخر الدوار

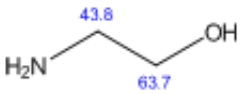
ملحق (3-III) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Glycine



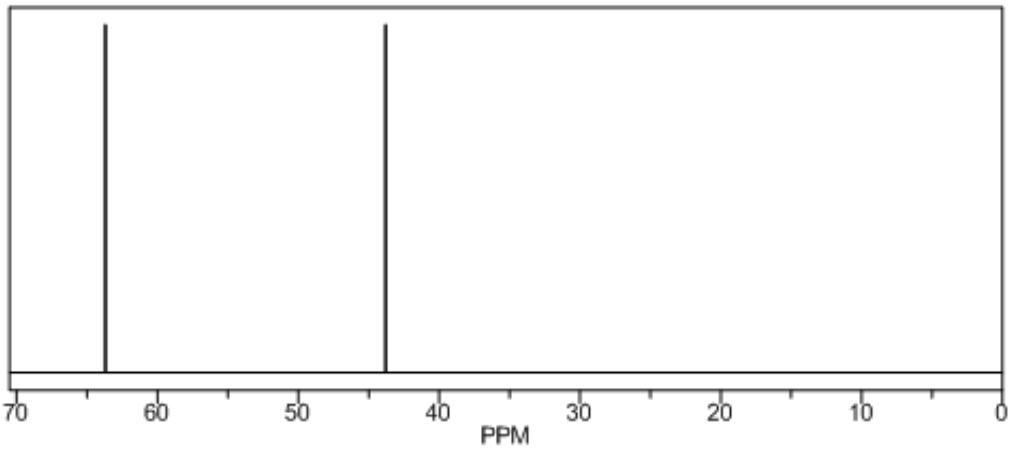
ملحق (4-III) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب (Glycinol) 2-Aminoethan-1-ol المرجع في مذيب THF



ملحق (III-5) طيف RMN13C النظري لمركب(Chemdraw) 2-Aminoethan-1-ol (Glycinol)

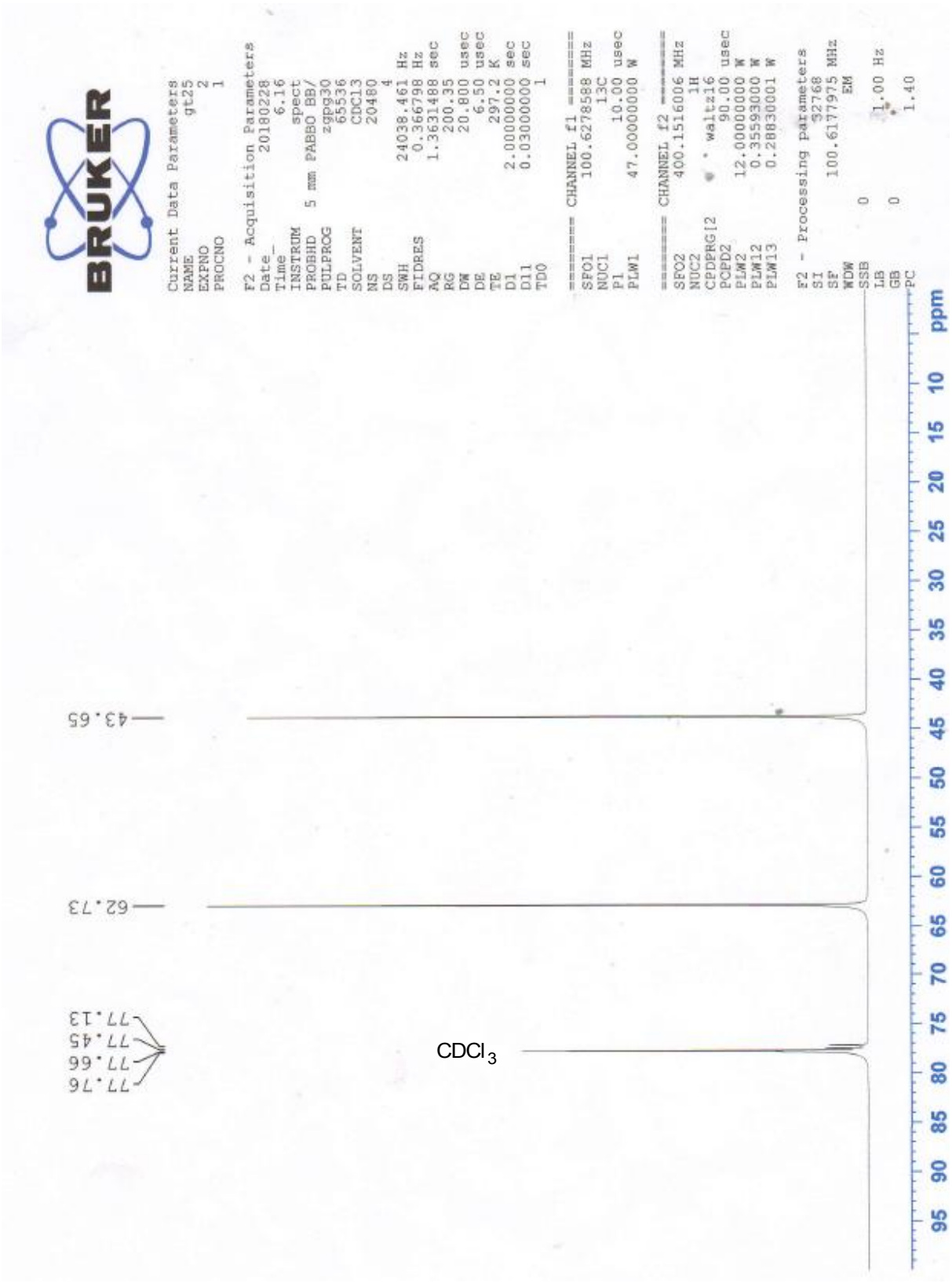


Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

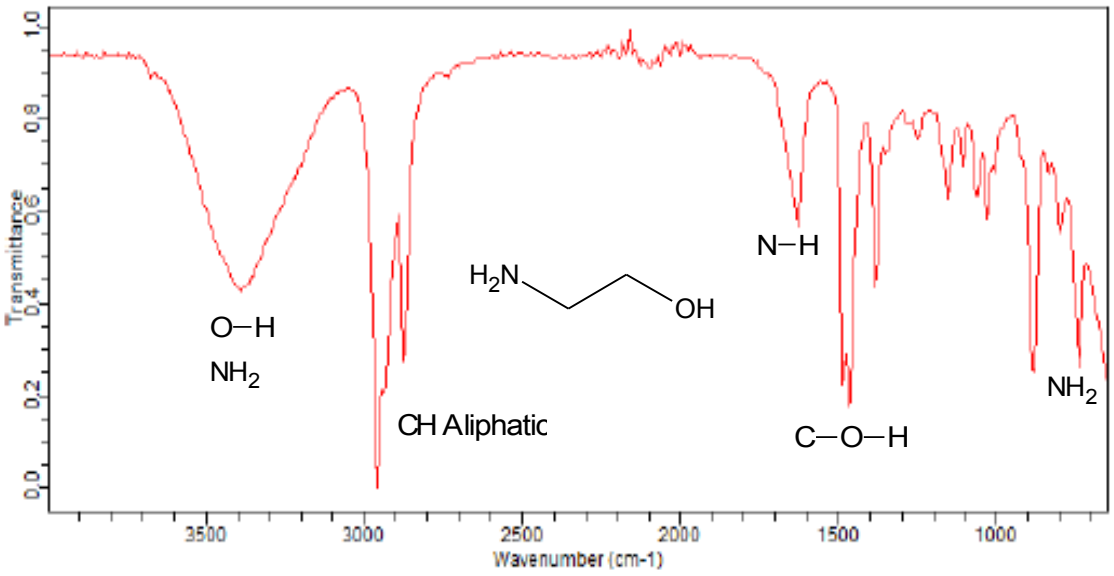



```
Protocol of the C-13 NMR Prediction: (Lib-S)

Node      Shift     Base + Inc.    Comment (ppm rel. to TMS)

CH2 63.7               -2.3       aliphatic
                        9.1          1 alpha -C
                       49.0          1 alpha -O
                       11.3          1 beta -N
                       -3.4          general corrections
CH2 43.8               -2.3       aliphatic
                        9.1          1 alpha -C
                       28.3          1 alpha -N
                       10.1          1 beta -O
                       -1.4          general corrections
```

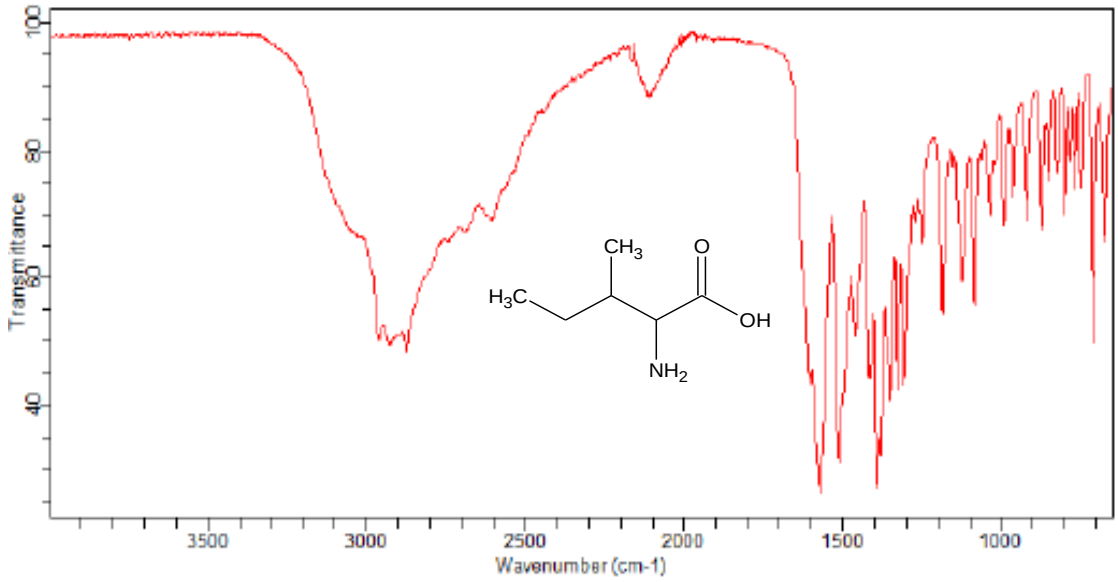
ملحق (6-III) طيف RMN13C لمركب 2-Aminoethan-1-ol (Glycinol) المرجع في مذيب THF



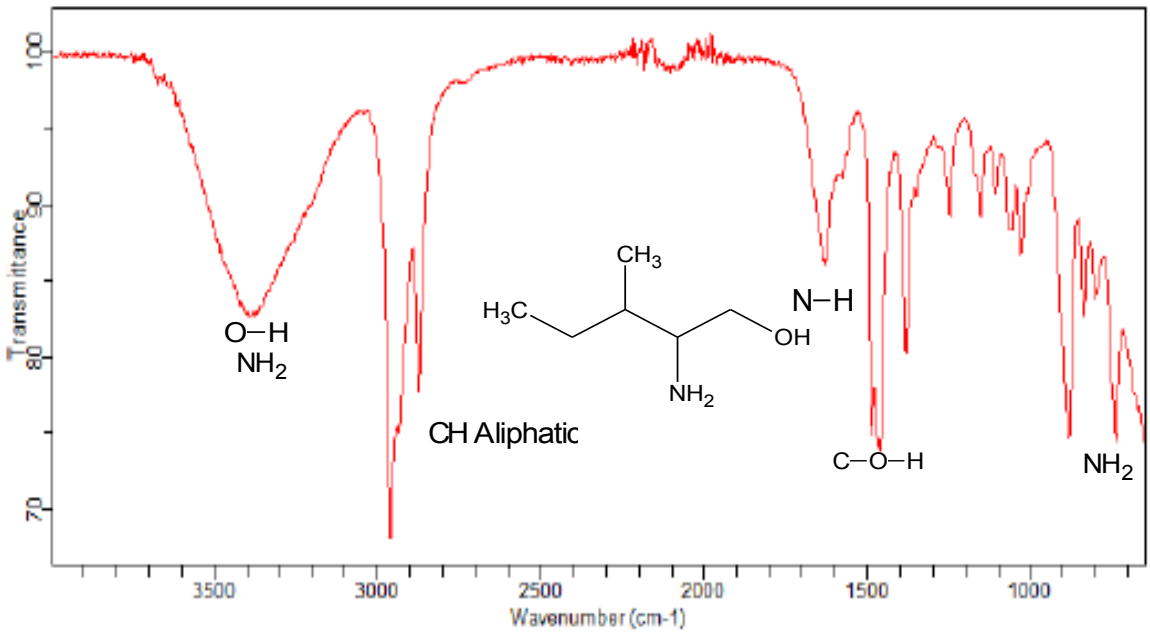
ملحق (III-7) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب(Glycinol) 2-Aminoethan-1-ol المرجع في مذيب MeOH



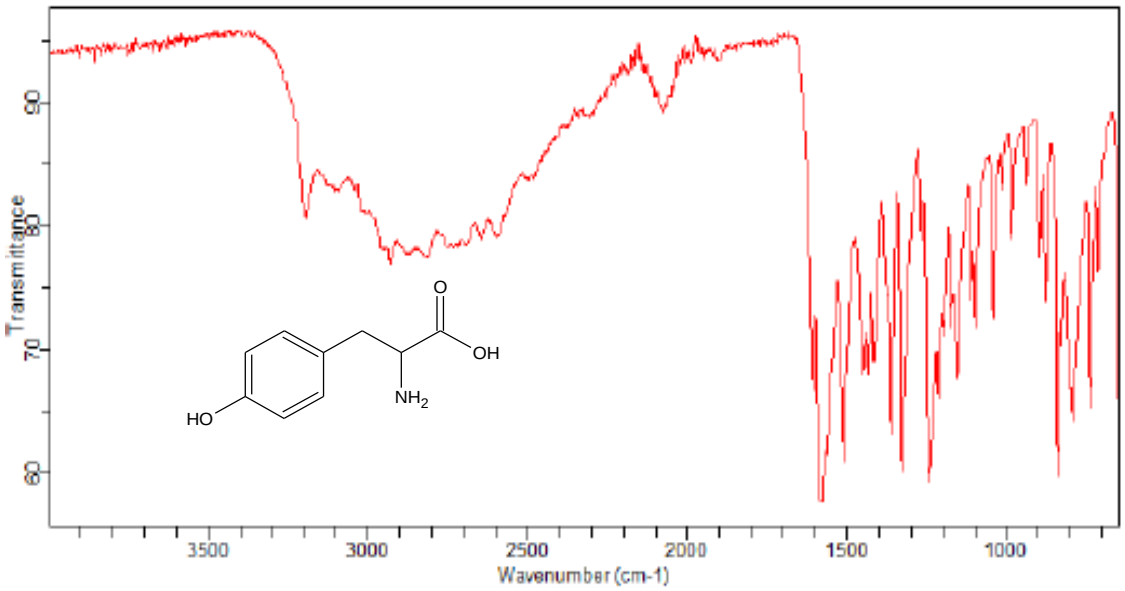
ملحق (III-8) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Isoleucine



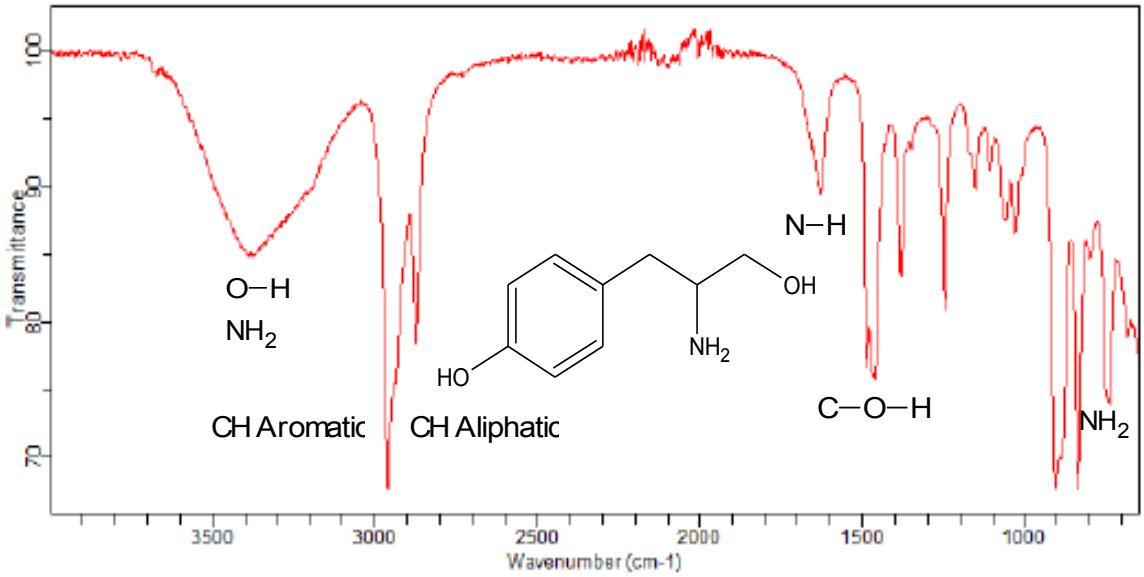
ملحق (III-9) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Isoleucinol المرجع في مذيب THF



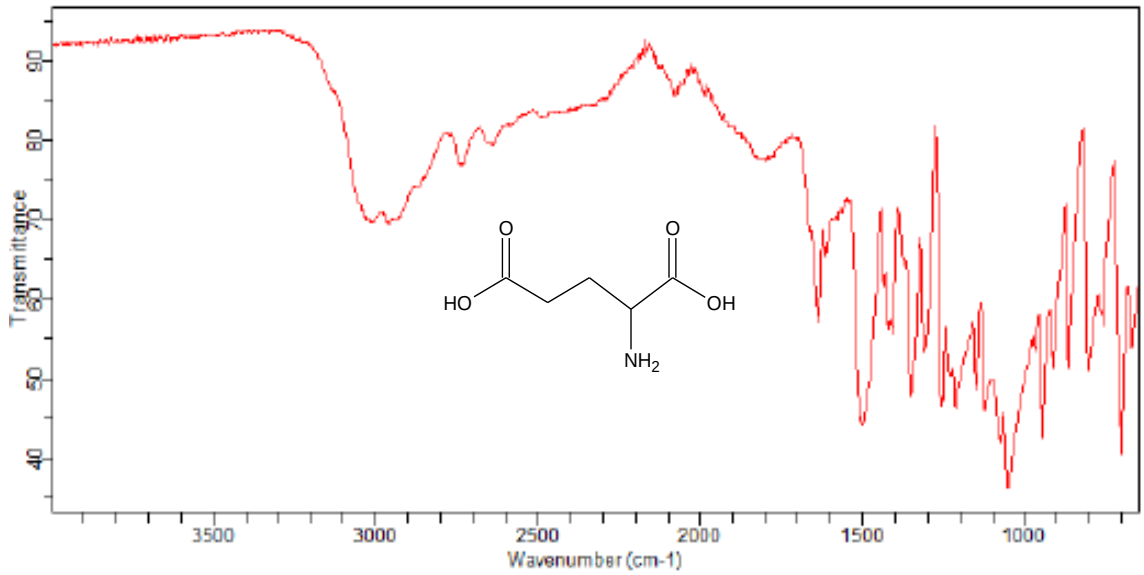
ملحق (III-10) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Tyrosine



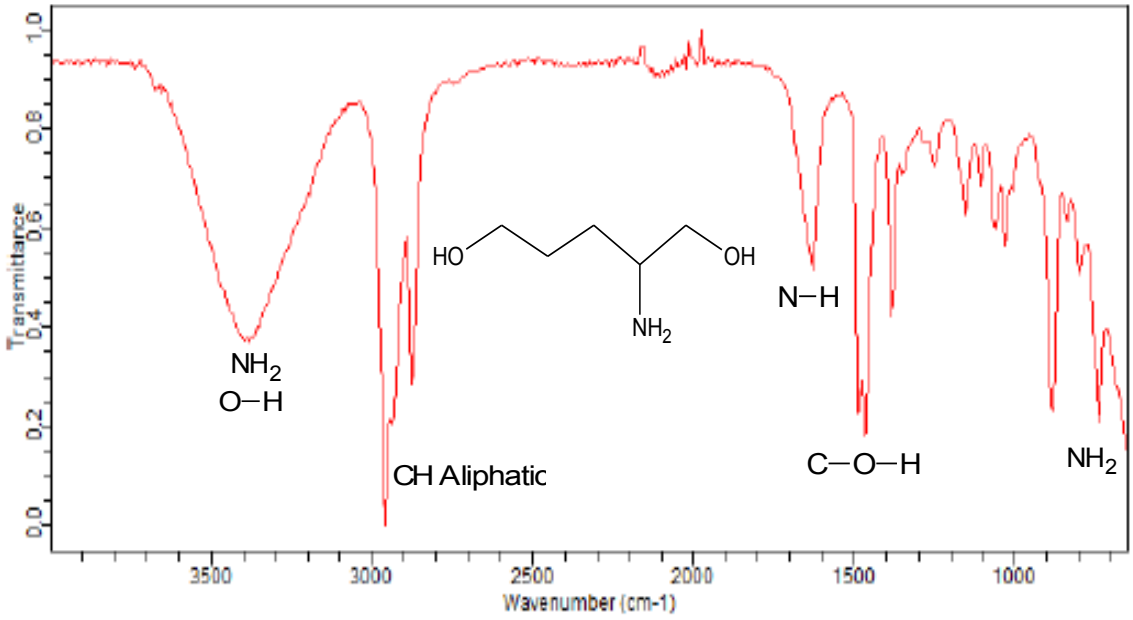
ملحق (III-11) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Tyrosinol المرجع في مذيب THF



ملحق (III-12) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب Glutamic acid



ملحق (III-13) طيف الأشعة تحت الحمراء لمركب 2-amino pentane-1,5-diol المرجع في مذيب THF



ملخص :

تم في هذا العمل دراسة تأثير وسط التفاعل على تفاعلات إرجاع الأحماض الأمينية وذلك لتحضير الكحولات الأمينية باستخدام العامل المرجع PMHS في وجود العامل المحفز TBAF. العوامل التي تمت دراستها هي : درجة الحرارة, زمن التفاعل ونوع المذيب حيث نهدف من خلال هذه الدراسة إلى تحديد الشروط المثلى لإرجاع الأحماض الأمينية باستخدام التركيبة (PMHS – TBAF) كون PMHS عامل مرجع عصري له مزايا عديدة أهمها كونه مصدرا متجددا للهيدروجين. بعد إجراء التجارب على مركب الغليسين وتحديد الشروط المثلى لحدوث عملية الإرجاع بأحسن مردود حيث كان مردود التفاعل جيد يصل إلى 74%, وقد تم تعميم هذه الشروط على أنواع أخرى من الأحماض الأمينية وهي , Isoluecine , tyrosine Glutamic acid وقد أعطى أيضا مردود تفاعل جيد.

الكلمات المفتاحية : PMHS, TBAF, إرجاع, أحماض أمينية, الكحولات الأمينية , التحضير العضوي.

abstract

The present work is aimed mainly to investigate and find optimal conditions by changing various kinetic parameters on reaction conversion such as duration of reaction, effect of temperature, and solvent. These optimal conditions were applied on fundamental and practical PMHS/TBAF reduction reaction of amino acid “Glycine” . This study underscored the reduction of Other types of amino acid, Isoluesine, Tyrosine and Glutamice acid and the chemical yield reach about 68%.

Key words: PMHS, TBAF, reduction, amino acids, amino alcohols, organic synthesis.