



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعلم العالي و البحث العلمي
جامعة الوادي



قسم هندسة الطرائق

كلية العلوم والتكنولوجيا

مذكرة

معدة ضمن متطلبات نيل شهادة ليسانس

فرع : هندسة الطرائق

دراسة نظرية للعوامل المساعدة الكيرالية

في الإرجاع اللاتناظري

الأستاذ المؤطر:

نجيمي محمد السعيد

من إعداد الطالبات:

حمدي صابرين

درداش نورة

بن عمر ركببة

الموسم الجامعي: 2012-2013م

شكر وتقدير

الحمد لله وكفى والصلاة على النبي المصطفى ،نحمدك ربي حتى ترضى ولك الحمد اذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا.

وكما جاء في الأثر عن النبي صلى الله عليه وسلم "لا يشكر الله من لا يشكر الناس"

نتوجه بالشكر الجزيل وجل التقدير والإحترام الى الأستاذ الفاضل "نجيمي محمد السعيد"أولا لقبوله الإشراف على هذه المذكرة ،وثانيا على الدعم والمساعدة والنصائح القيمة التي لم يبخل علينا بها فجزاه الله خيرا على ذلك.

كما نتقدم بالشكر الى كل اساتذة قسم هندسة طرائق ،والى كل من ساعدنا من قريب أو بعيد على انجاز هذا العمل المتواضع.

وأخيرا نسال المولى تبارك وتعالى ان يجعل هذا العمل خالصا لوجهه الكريم وان يكون مرشدا للاجيال القادمة بعدنا ،نهدي حصاد جهدنا.

Abstract:

In 1847 a Holand scientist named Vanthouph published a research to represent atoms in the space around the carbon atom and this conclusions has been the angle stone in studing the combination of the three dimension for the organic component which are named now as the empliness chemistry.

Throughout Our research we want to focus on the know ledge about the chiral helping factors and its role in the symmeric reduction and among those roles there are stimulus energetic chemical in addition to factor RMHS .

ملخص:

في عام 1847 نشر العالم الهولندي "فانتھوف" بحثاً لتمثيل الذرات في الفراغ حول ذرة الكربون وكانت هذه الإستنتاجات هي حجرة الزاوية في دراسة التركيب ثلاثي الأبعاد للمركبات العضوية الذي يعرف حالياً بالكيمياء الفراغية.

ومن خلال بحثنا هذا نريد إبراز معارف حول العوامل المساعدة الكيرالية ودورها في الإرجاع اللاتناظري والتي من بينها: ألدهيد الألمنيوم والمحفزات الكيميائية الحيوية، بالإضافة إلى العامل المرجع (PMHS).

Resume:

En 1847, le physicien hollandais vanthouph publie un article sur le représentation des aromes dans le néant concernait le carbone. Et ces résultats étaient la base des études de la composition eu trois dimensions des composantes organiques connues achellement sous le non de chimie.

Nous voulons a travers cette recherche montrer des connaissances sur les facheurs qui contribcent chiral et leurs rôles dans la réduction asymétrique dans l aldeny de d alumincim et les excitants chimiques, et en plus au facteur PMHS.

قائمة الأشكال

- الشكل 1: رسم يوضح بلورات الكوارتز.....3
- الشكل 2: رسم يوضح بلورات ملح صوديوم امونيوم طرطرات.....3
- الشكل 3: راحة اليد و صورتها في المرآة.....4
- الشكل 4: رسم يوضح عدم تطابق راحة اليد و صورتها في المرآة.....4
- الشكل 5: رسم يوضح المركبات المفتوحة و الحلقية.....5
- الشكل 6: مماكب ضوئي يدور عكس اتجاه عقارب الساعة.....6
- الشكل 7: مماكب ضوئي يدور في اتجاه عقارب الساعة.....6
- الشكل 8: الأنواع المختلفة من المتزامرات.....8
- الشكل 9: بعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون متناظرة.....9
- الشكل 10: العلاقة بين ايزوميرات limoné و carvone الضوئية والرائحة.....10
- الشكل 11: الفاعلية البيولوجية لأيزوميرات مبيد الأعشاب dichlorprop الضوئية.....12
- الشكل 12: نسبة أنانتيومر المنفرد في 500 دواء مشهور.....12
- الشكل 13: مخطط يوضح طرق تحضير المركبات النقية ضوئياً.....16
- الشكل 14: تحضير مبيد الأعشاب Metolachor (s).....18
- الشكل 15: تحضير L-DOPA باستخدام إنزيم Tpl.....19
- الشكل 16: استخدام خميرة الخبز في الإرجاع اللاتناظري.....20
- الشكل 17: تحضير Miconazole - (R) بطريقة الكروماتوغرافيا SMB.....21
- الشكل 18: استعمال الديبان على الأزوت و الأوكسجين.....22
- الشكل 19: الإصطناع بالتقهر لجزيئة L'aspidospermidine.....22
- الشكل 20: الإصطناع تشكيل الحلقة C لجزيئة L'aspidospermidine.....23
- الشكل 21: تشكيل الحلقة D في حضور محفز لقاعدة الموليبدان.....23
- الشكل 22: تشكيل الحلقة A لجزيئة AL'aspidospermidine.....24
- الشكل 23: تشكيل الحلقة B بعد ارجاع مجموعة النتر و بالتيتان ثلاثي الكلور TiCL3.....24
- الشكل 24: تشكيل الحلقة E في وسط قاعدي انطلاقاً من المركب VII في وجود TSCL.....25
- الشكل 25: التصنيع العضوي للمركب Jatraphon.....26
- الشكل 26: رسم يوضح جهاز الكروماتوغرافيا الغازية.....28
- الشكل 27: مثال لطور ثابت في تقنية GC التحليلية.....29
- الشكل 28: بعض الأطوار الكيرالية الشائعة الإستعمال.....29
- الشكل 29: توضيح طريقة عمل جهاز الكروماتوغرافيا السائلة.....30
- الشكل 30: رسم يوضح تفاعل الهدرجة.....35
- الشكل 31: رسم يوضح تفاعل هدرجة رابطة مزدوجة على سطح حفاز.....36

الشكل 32: مخطط يوضح استراتيجية التحضير اللاتناضري باستخدام

مركبات.....37

الشكل 33: رسم يوضح بنية المركب هيدريد الألمنيوم.....38

الشكل 34: اصطناع Schult اللامتناظر.....39

الشكل 35: تفاعل Birch.....40

الشكل 36: نظام الدييان وعملية أكسدة Baeyer –villiger.....40

الشكل 37: ارجاع الرابطة المضاعفة من قبل القاعدة rhodium.....41

الشكل 38: تزاوج تريبتامين مع حمض الكربوكسيليك.....41

الشكل 39: ارجاع DIBAH في الوسط الحامضي.....42

الشكل 40: تشكيل هيكل AL'aspidospermidine بإعادة التنظيم Harley;Manson.....44

الشكل 41: آلية إعادة التنظيم Harley;Manson.....43

الشكل 42: استخدام كلوريد قصدير الثنائي في اختزال ستيفن.....44

الشكل 43: اختزال الكينون الى هيدروكينون.....44

الشكل 44: تخفيض البلاديوم للجماعات نيترو الأمينات العطرية.....45

قائمة الرموز

APTS	Para Toluène Sulphonic Acide
CDAs	Chiral Derivatizing Agents
CLSRs	Chiral Lanthamide Shift Reagents
CSAs	Chiral Solvating Agents
DIBAH	Diisobutylaluminum hydride
DOPA	Dihydroxy phenyl Alanine
DNA	Deoxyribonucleic Acid
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gas Chromatography
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
MS	Mass Spectrometer
PMHS	Poly Methyl Hydro Siloxane
RMN	Resonance Magnetic Nuclear
RNA	Ribonucleic Acid
SEM	Scanning Electronique Microscope
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SMB	Simulated Moving Bed chromatography
TPL	Tyrosine Phenol_ Lyase
TsCl	Tosyl Chloride
THF	Tetra Hydro Furan
VIS	Visible
UV	Ultra Violet

بدأ علم الكيمياء بالتطور بدءاً من العصور الوسطى وكان السيميائيون قد وجهوا جل اهتمامهم إلى المواد اللاعضوية ولم يعيروا المركبات العضوية التي كانت معروفة منذ قديم الزمان أهمية تذكر. وكان هدف الأطباء الكيميائيين - الذين كانوا يحاولون تطبيق الكيمياء على الطب في القرنين السادس عشر والسابع عشر - إنتاج العوامل الطبية، غير أن النتائج التي حصلوا عليها لم تكن مرضية. وانصرف كيميائيو القرن الثامن عشر إلى تحليل المواد آملين اكتشاف عناصر جديدة وكان يبدو لهم أن تحليل المواد ذات المنشأ الحي غير مجدٍ لأنه لم يعط سوى بعض العناصر إضافة إلى صعوبة تحليلها. وفي نهاية القرن التاسع عشر، كان الاعتقاد السائد عند الكيميائيين أن المركبات التي تأتي من الكائنات الحية شديدة التعقيد، ولها قوة حيوية، كما أنها فريدة ويمكن أن تتوالد تلقائياً، وقد أطلقوا عليها اسم عضوية ولم يتقربوا منها نظراً لتعقيدها الشديد وقتها.

وللكيمياء العضوية أهميتها بالنسبة إلى العلوم الحيوية والطبية فالمتعضيات الحية تتكون أساساً من مركبات عضوية إضافة إلى الماء، مثل الكولسترول والدهم والهرمونات والمبيدات الحشرية وغيرها. من أهم صفات مركبات الكربون ظاهرة الإيزوميرية التماكب (isomerism) فهناك مركبات توجد على شكل ايزوميرات فعالة حيويًا أو غير فعالة لذا تسبب بعض النتائج غير مرغوب فيها ودليل ذلك كارثة الثاليدوميد. وهو دواء تم استخدامه لأول مرة عام 1957 في ألمانيا وقد كان يستخدم لعلاج غثيان السيدات الحوامل. وقد اكتشف أن الدواء يسبب تشوهات للمواليد. وقد ساعدت هذه الكارثة على إختبار العقار جيداً، وتم إكتشاف أن أحد المتماكبات الضوئية للعقار آمن بينما الأخر يسبب تشوهات، ويؤثر سلباً على الأجنة أثناء نموها [1]. وفي الجسم البشري، يحدث للثاليدوميد مراسمة (racemization)، وحتى في حالة تعاطي تماكب ضوئي واحد منهما فإن الأخر ينتج. ولذلك أصبح تحليل الجزيئات والحصول عليها ضرورياً

لأجل ذلك تطورت طرق تحضير وتحليل المركبات النقية ضوئياً خاصة في مجال التحضير عن طريق الإرجاع اللاتناظري، كذلك العوامل المساعدة الكيرالية في الإرجاع اللاتناظري

وهذا ما سنتطرق إليه في موضوع عملنا الذي يضم ثلاثة فصول فالفصل الأول يتضمن عموميات حول الكيمياء الفراغية والثاني تحضير وتحليل المركبات الكيرالية أما الثالث فيبرز العوامل المساعدة الكيرالية في الإرجاع اللاتناظري.

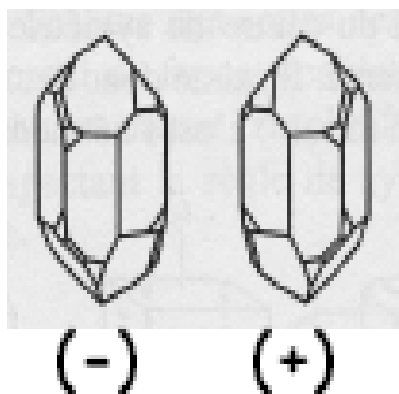
الفصل الأول

مفاهيم في الكيمياء الفراغية

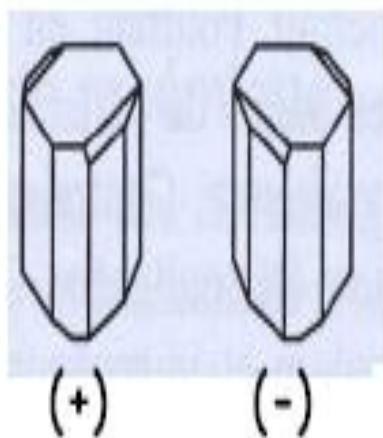
1- تاريخ الكيمياء الفراغية :

هي أحد فروع علم الكيمياء يهتم بدراسة الترتيبات الفراغية للذرات بالنسبة لبعضها البعض في الجزيء . و هناك قسم هام من أقسام الكيمياء الفراغية يدرس الجزيئات كاييرل (Chirality) فقد كان للكيمياء الفراغية دور رئيسي في التطور التاريخي لنظريات البنية الجزيئية و يعود الفضل إلى أرغو (Argo) عام 1811 بدراسة بلوات الكوارتز شكل(1) وشكل(2) في إكتشاف الأيزوميرية الفراغية [2]،و أكد بيو (Biot) عام 1913 بدراسة بعض المواد العضوية المحلولة مثل الكافور و السكر وجود الأيزوميرية الضوئية و بين فرنيل (Frensel) عام 1923 أن الضوء الذي يخترق مثل هذه المواد التي تدعى فعالة ضوئيا و ينحرف عن مساره إنما هو ضوء مستقطب[2]. و إستطاع لويس باستور عام 1848 فصل الأيزوميرات عن بعضها ، فحمض اللين الذي يفصل من النسيج العضلي يحرف الضوء المسقطب نحو اليمين، في حين يحرف حمض اللين المفصول من الحليب المحمض الضوء المستقطب نحو اليسار ، و قد عرف حتى عام 1874 نحو اثني عشر زوجا من الإيزوميرات الضوئية ،و يعتبر لويس باستور أول كيميائي فراغي يلاحظ أن أملاح حمض التارتاريك المجتمع خلال إنتاج النبيذ يمكن أن تسبب دوران للضوء المستقطب و هذه الخاصية الوحيدة فيزيائيا التي يمكن أن تفرق بين حمض التارتاريك و هذا راجع إلى التزامر الضوئي (optical isomerism) و منذ أواخر القرن التاسع عشر كانت للدراسات الكيميائية الفراغية أهمية كبيرة في تطوير كل من فرعي الكيمياء العضوية و اللاعضوية فقد عملت هذه الدراسات على تحديد بنى المركبات و تحول نوع الإيزوميرات إلى نوع آخر[3] .

ووضعت طرق جديدة لفصل الإيزوميرات و تحليلها. كما أن فهم هذا الفرع من الكيمياء يساعد على فهم أليات التفاعلات العضوية وكذلك الحيوية التي تتم على المستوى الجزيئي لما في ذلك من صلة وثيقة بكثير من المركبات العضوية الموجودة في النباتات والحيوانات وتفاعلاتها هناك [3].



شكل (1): بلورات الكوارتز



شكل (2): بلورات ملح صوديوم أمونيوم طرطرات

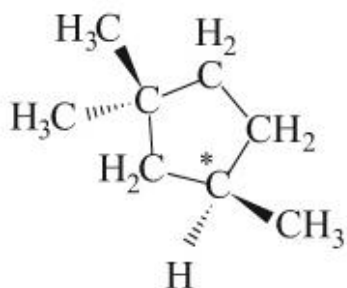
2- مفهوم الكيرالية:

يرجع مفهوم الكيرالية إلى كلفن (kalven) الذي ذكره في محاضراته التي ألقاها عام 1884 ونشرها عام 1904 ثم ما لبث ان طواه النسيان إلا ان استعماله أعيد في الفيزياء النووية في منتصف القرن العشرين ومن ثم ادخل في الكيمياء الفراغية عام 1958 فحل محل مصطلح اللاتناظر [3] .

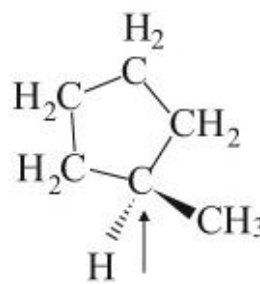
و (cheir) كلمة يونانية وتعني 'يد'. وقد سميت المركبات التي تمتاز بخاصية عدم التناظر مع صورتها في المرآة مركبات كيرالية، مثل اليد اليمنى باليد اليسرى حيث عندما نتطلع الى اليد اليمنى في المرآة فإننا نلاحظ يد اليسرى (شكل 3) واليد اليمنى لا تتطابق مع اليد اليسرى [3] (شكل 4).



والمركب الكيرالي لا يمكن ان يكون فيه مستوى تناظر، وهو المستوى الوهمي الذي ينصف الشيء الى شيئين متشابهين متطابقين كما لا يمكن أن يتضمن مركز تناظر وينطبق هذا التحليل على المركبات المفتوحة والحلقية على حد سواء [3] (شكل 5).



الذرة الموسومة بالنجمة (*) كيرالية
وكذلك الجزيء لأنه لا يمكن أن
يقسم إلى نصفين متطابقين



الذرة المشار لها بـ (↑) غير كيرالية
لأن مستويًا يمر بمجموعة الميثيل
وذرة الهيدروجين يقسم الجزيء
إلى نصفين متطابقين

شكل (5)

3- التماكب الضوئي :

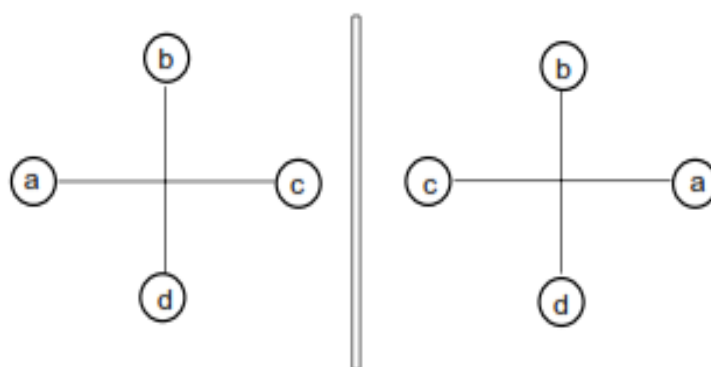
نقول على المركبات الفعالة ضوئياً والتي لها نفس الخصائص الكيميائية و الفيزيائية (درجة الغليان، درجة الانصهار ، الكثافة الخ) وتختلف عن بعضها البعض فقط بتدوير مستوى الإستقطاب وبالقيمة نفسها ولكن تختلف في الإشارة بأنها تماكبات ضوئية والظاهرة تسمى بالتماكب الضوئي [4] .

فلقد لوحظ أن الفاعلية الضوئية ترتبط بعدم تناظر جزئيات المركبات الموافقة وبأن التماكبات الضوئية تحتوي على الأقل ذرة كربون واحدة مشبعة على أنها متبادلات مختلفة تتوضع في الفراغ بشكل متماثل وتسمى بالذرة الغير متناظرة او الذرة الكيرالية وتشكل مركز عدم تناظر الجزيئي إذا كان الجزيئي cabde ذو المجاميع المرتبطة بذرة الكربون C هي $a > b > d > e$ فيكون لدينا شكلين متشابهين وغير متطابقين (شكل 6 و 7)، بحيث يكون احدهما خيالا للآخر في مرآة مستوية (شكل 6 و 7).

نلاحظ ان اتجاه السهم في (الشكل 6) يكون في اتجاه عقارب الساعة بينما (الشكل 7) عكس عقارب الساعة غير ان الشكلين متشابهين وغير متطابقين ومن هنا نشأت التماكبات الفعالة ضوئياً حيث يدعى المركب الذي يدير الضوء المستقطب ناحية اليمين بالتماكب

(desctnoutaton) ويشار اليه بالرمز D (+) بينما المماكب الذي يدير الضوء المستقطب ناحية اليسار بالمماكب (Levorotatory) ويشار اليه بالرمز L أو (-).

وإذا كان المحلول يحوي 50% مركب يميني الدوران و 50% مركب يساري الدوران يسمى مزيج راسيمي (racemate) ولا يزيح مستوي الضوء المستقطب ويرمز له $dL(\pm)$.

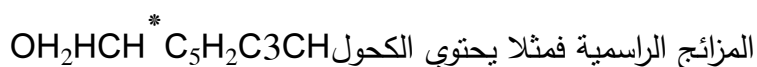


الشكل (6)

الشكل (7)

فالمزيج الراسيمي في الحالة السائلة أو البخارية يحتوي على النوعين من (D) و (L) المتماثلي التركيب والفاعلين ضوئياً وتتصف الجزيئات (D) و (L) لمزيج راسمي بالخواص الفيزيائية نفسها، ولكن لا يمكن فصل احدهما عن الآخر بالوسائل الفيزيائية المعروفة كالبلورة والتقطير وغير ذلك، لكن يمكن فصلهما بالطرائق الكيماوية (فيفصل المزيج الراسيمي لحمض عضوي بتفاعله مع أساس فعالاً ضوئياً ليعطي ملحين إيزومرين دياستيرين diastereomers)، والإزومير الدياستيري هو الواحد من شفعين من المتماكبات الضوئية (المتخايلات) التي لا يكون فيها الزوج صورة لزوج الآخر ويمكن استخدام طرائق تسمح بفصل هذا المزيج الراسمي إلى قسمين متعاكسين ضوئياً إذا تصفت المركبات المتعاكسة ضوئياً بقدرة دورانية عظمى بقيمتها المطلقة تشكلت بالفعل كميات من (D) و (L)

غير متساوية وكانت القدرة الدورانية لأحدهما أقل بالقيمة المطلقة بتلك المعاكسة ضوئياً وتدعى حينها بالمزائج الراسمية جزئياً أو غير راسمية جزئياً ويمكن لها أن تتجزأ أو تتضاعف على غرار



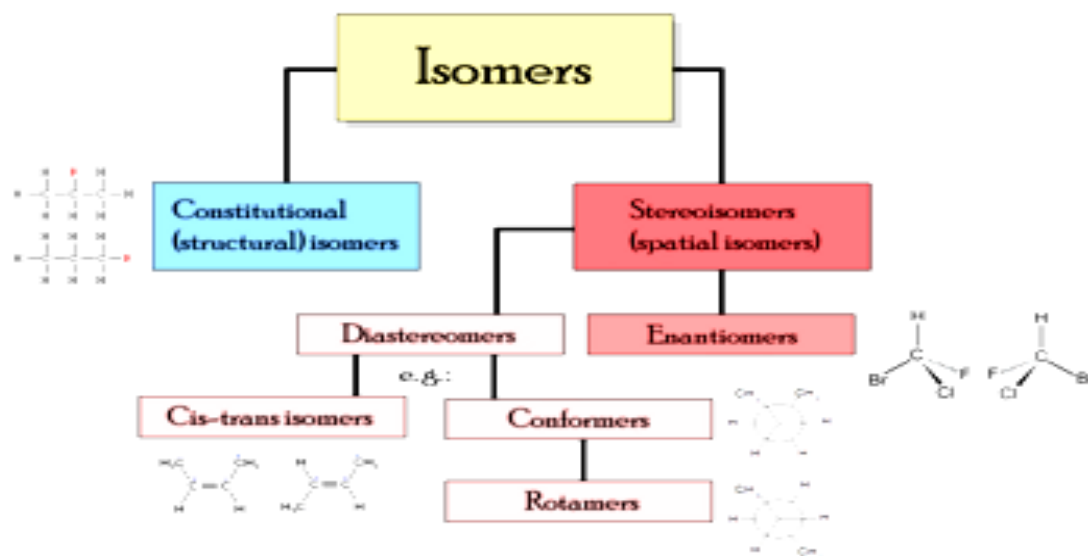
على ذرة كربون غيرمتناضرة هي الذرة الموسومة بالنجمة، فله مركبان ايزوميران متماثلاً التركيب فعالان ضوئياً أحدهما يميني (+) والأخر يساري الدوران (-) أما الكحول الراسيمي فليس له صيغة خاصة لأنه ليس إلا مزيجاً من المركبين السابقين ويشار إليه بالرمز (±)[5].

جدول 1 : خواص الفيزيائية لبعض المماكبات [4].

المركب	درجة الانصهار °C	رقم الانكسار n_D^{20}	الذوبانية g/m
d-tertaric acid	170	+11.98°	147
l-tertaric acid	170	-11.98°	147
Racemic acid	206	00.00	25
meso-tertaric acid	104	00.00	120

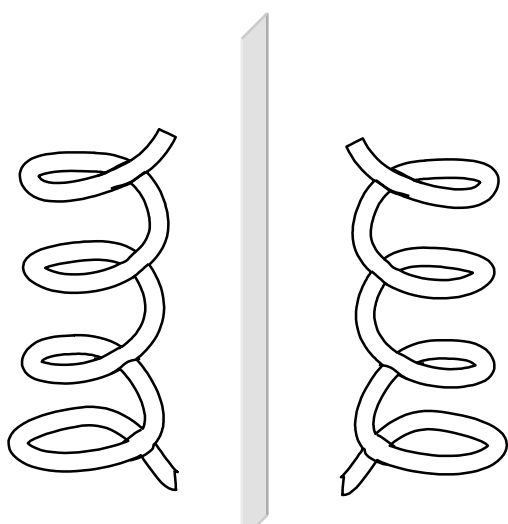
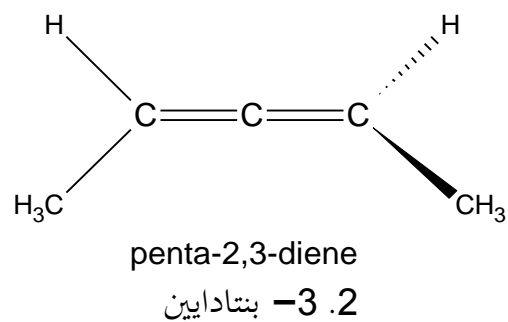
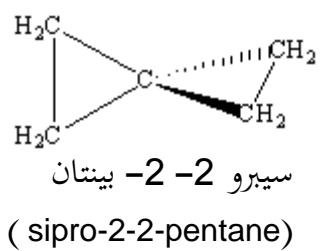
وهناك مركبات تصنف كذلك كإيزوميرات ضوئية وتحتوي على أكثر من مركب كيرالي واحد ولا ترتبط كارتباط الجسم وصورته في المرآة وتسمى الداياستير وإيزوميرات وتكون مختلفة في خواصها الفيزيائية .

الأنواع المختلفة من المتزامرات شكل (8)



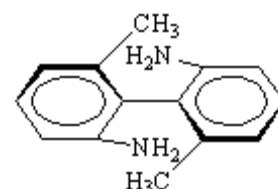
شكل (8)

إن وجود ذرة كربون كيرالية في الجزيء هو أحد دواعي ظهور الكيرالية الجزيئية إلا أن هناك الكثير من الجزيئات التي تعتبر كيرالية (لا تتطابق مع صورتها في المرآة) والتي تفتقر لمثل هي سبب وجود عائق فراغي لا يسمح بحرية الدوران ومن أمثلتها سبيرينات (spiranes) والمركبات الأليلية (allylic compounds) والمركبات ثنائية الفينيل (Biphényles) والمركبات ذات البناء الحلزوني مثل RNA و DNA (شكل 9) [6].



مرآة

البنية الحلزونية



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

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

شكل 9: بعض المركبات الكيرالية دون وجود ذرة كربون لامتناظرة

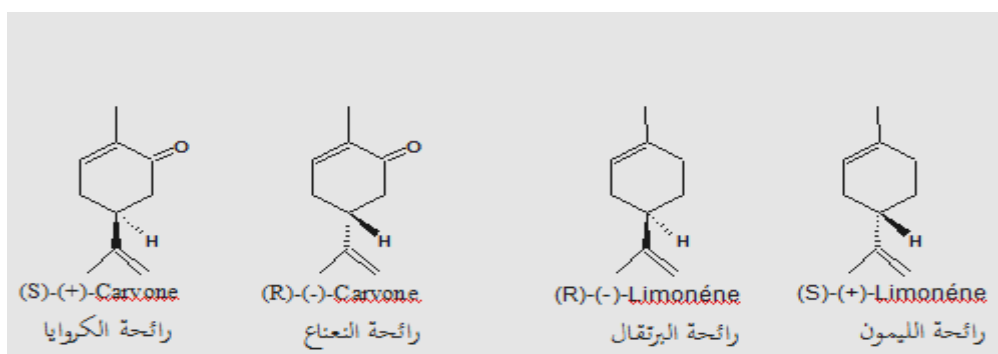
4-الكيرالية والفعالية البيولوجية :

إن للكيرالية أهمية كبيرة في التقنية الحديثة في كيمياء الأصبغة والادوية والدهانات والورق والحبر والبلاستيك والمحروقات والمطاط والاعدية والالبسة..... الخ . وتوجد على شكل ايزوميرات ضوئية (optical isomers) إذ يمكن للجزيئات التي فيها عدد الذرات نفسها ان تعطي صفات التي تختلف عن بعضها لأنذ راتها ترتبط بعضها مع بعض بطرق مختلفة ويؤدي ذلك إلى مركبات لها نفس الخواص الفزيائية مع ملاحظة الخواص الكيميائية والبنية الجزيئية المختلفة بسبب انه يمكن تمييزها بواسطة المستقبلات مثل الانزيمات تكون في حد ذاتها كيرالية او تحتوي على مواقع كيرالية[4] .

وبالتالي ليس من المفاجئ ان تكون الايزوميرات الضوئية (انانتيوميرات ،داياستيروميرات) تأثيرات بيولوجية مختلفة ومن بين الأمثلة الكلاسيكية التي توضح هذه الخاصية المركب كارفون (carvone) ومركب الليمونين (Limonène) (شكل 10) .التي تكون لها روائح مختلفة بسبب بنيتها في الفراغ والتي يتم تمييزها من قبل مستقبلات الرائحة. حيث نجد الأيزومر الضوئي

(S)-(+)-Carvone) كتون طبيعي يوجد في بذور الكروايا وله رائحة الكروايا . أما الأيزومر (R)-(-)-Carvone) يوجد في أوراق النعناع الأخضر وله رائحة النعناع [7] .و كذلك بالنسبة لليمونين نجد الأيزومر الضوئي (R)-(-)-Limonène) يوجد في قشور البرتقال وله رائحة البرتقال أما الأيزومر (S)-(+)-Limonène) يوجد في قشور الليمون وله رائحة الليمون .

مع الملاحظة أن اكثر من 285 زوج ان تيتوسين 570انتومر لها روائح مختلفة.



شكل(10)

وفي مجال الأدوية فإن الإختلاف في الفعالية البيولوجية والحيوية للاناثيتوميرات له أهمية قصوة في صناعة المواد والعقاقير الصيدلانية . بحيث الاناثيتومر فعال يسمى (eutomer) و غير فعال وله تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها أو مختلفة يسمى (distonier) ، وأحسن مثال على ذلك عقار التالمويد (thalidomide) الراسيمي في اواخر الخمسينيات وبداية الستينات . في معامل الشركة الالمانية لانتاج الادوية germonthal .

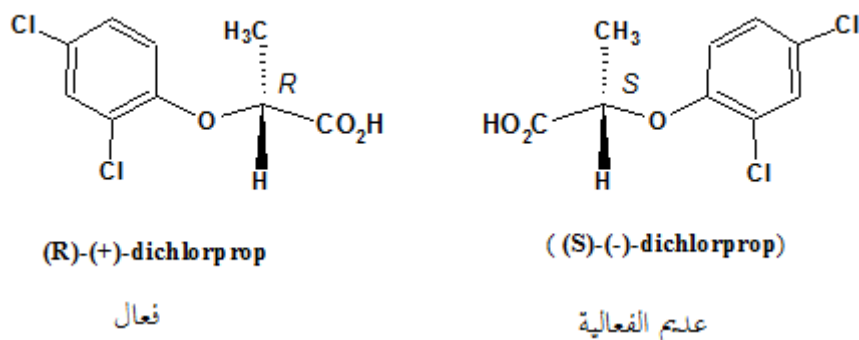
إذا صاحب ظهور هذا الدواء ضجة تسويقية حيث قامت الشركة بتقديمه للعالم على أنه دواء المعجزة يقاوم الارق ويساعد على النوم الهادئ . يقضي على تلك الاحاسيس المزعجة للحامل والرغبة في القياء . حيث انتشر الدواء كالنار وهنا كانت كارثة كبرى التي ادت إلى تشوهات خلقية ونقص الاطراف للاطفال المواليد صورة (1) و (2)[8].



صورة (2)

صورة (1)

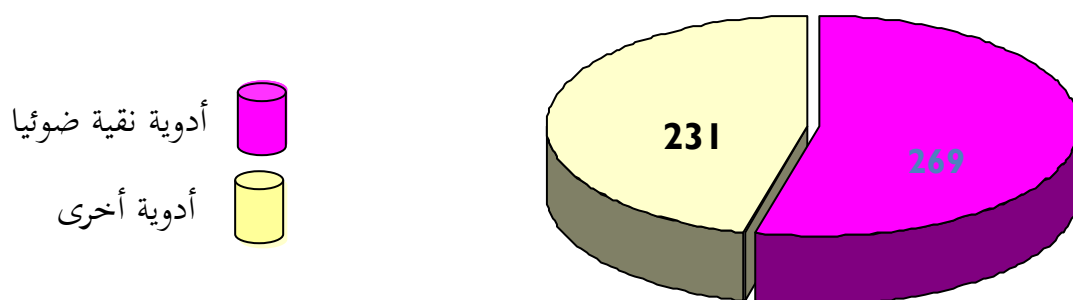
ودلت الدراسات بعد ذلك أن سبب التشوه هو الاناثيتومر (S) بينما الاناثيتومر (R) للتاليوميد هو فعال حيويًا للمهدئ (الشكل 11).



الشكل (11)

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

ومن بين 500 دواء راقى 269 دواء سوق على شكل أنانتيومر نقي شكل (12) [10].



شكل 12: نسبة أنانتيومر المنفرد في 500 دواء مشهور

5- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية :**1-5 النقاوة الضوئية : optical purity**

هي تعبير يستخدم لوصف أنانتيومر واحد أو مخلوط من أنانتيومورين . فإذا كانت عينة ما نشيطة ضوئيا مؤلفة من أنانتيومر واحد قيل أنها نقية بنسبة 100% إما إذا احتوت العينة على كمية من الأنانتيومر الآخر لا تكافئها موليا فإنها تظهر دورانا يختلف عن الدوران الذي يظهره الأنانتيومر النقي . لكن لا يساوي الصفر . فانه يمتلك نقاوة اقل من 100% ويعبر عن النقاوة الضوئية بالعلاقة التالية [11]:

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

النقاوة الضوئية (Pe : optical purity)

زاوية الدوران المقاسة للنتاج: α

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

5 - 2 الانتقائية الأنانتيوميرية (Enantiosélective)

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

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

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

R و S تمثل الترتيب المطلق للذرة الغير متناظرة (كيرالية) في الفراغ , علما أنه ليس لها علاقة باتجاه الدوران ولا يمكن تحديدها باستخدام جهاز مقياس دوران مستوي الاستقطاب polarimetre بل تحدد حديثا باستخدام أشعة x (علم البلورات) [12].

5 - 3 الانتقائية الداياستيريوميرية: (Diastéréosélectivity)

إن تحضير الداياستيريومير المفضل يتعلق بالتأثيرات الفراغية و الإلكترونية التي تسببها المجموعات المتصلة بالمركز المتفاعل ، كما تتأثر بالكاشف أو المذيب المستخدم والتفاعل المؤدي إلى إنتاج داياستيريومر معين بشكل مفضل دون الآخر فعال انه ذو انتقائية داياستيريوميرية ويعبر عنها بالزيادة في الداياستيريوميرية (diastereoisoméric excess) (de%) وفق العلاقة التالية:

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

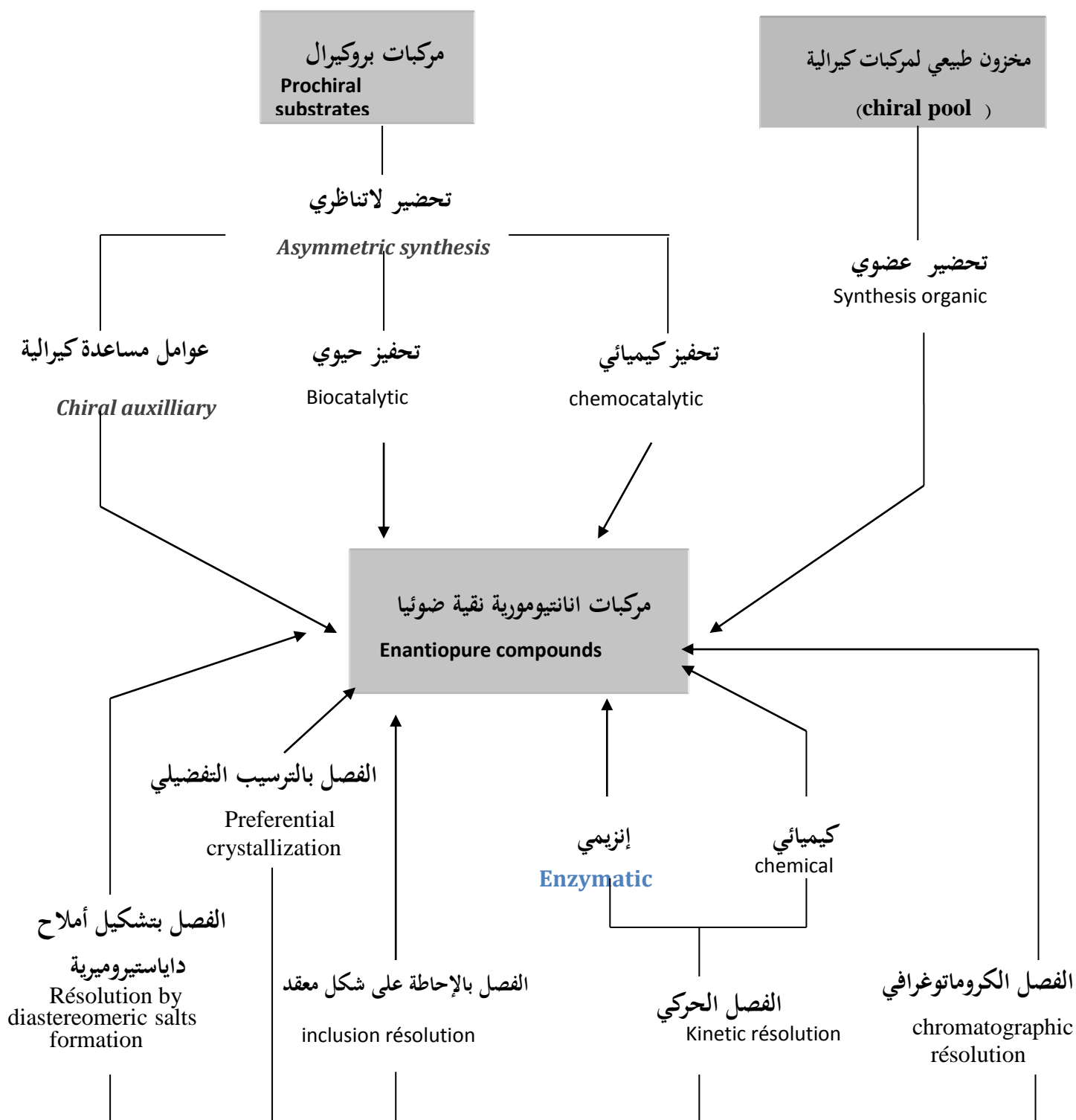
تركيز الداياستيريومر الموجود بنسبة اكبر [X]

تركيز الداياستيريومر الموجود بنسبة اقل [Y]

و الداياستيريومرات لها خواص فيزيائية مختلفة ولهذا يمكن فصلها بالطرق الفيزيائية التقليدية مثل البلورة , التقطير التجزيي الخ [6].

الفصل الثاني

تحضير وتحليل المركبات العضوية الكيرالية



1-1-1-1 طرق تحضير المركبات النقية ضوئياً

المزيج الراسيمي

Racemates

ونميز منها مايلي:

1-1-1-1 التحضير انطلاقاً من مركبات بروكيرال (prochiral substrats)

شكل 13 مخطط يوضح طرق تحضير المركبات النقية ضوئياً

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

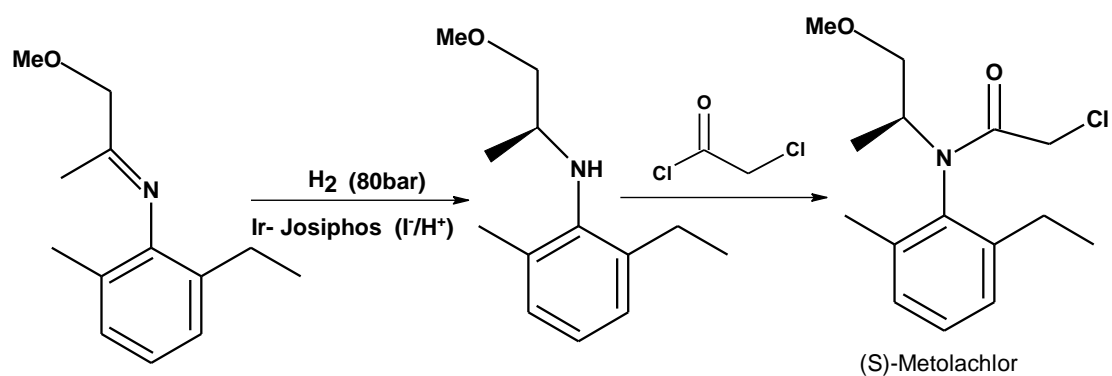
2-1-1-1 التحضير بواسطة المحفزات:

التحفيز أو العامل المساعد: في الكيمياء وعلم الأحياء هو قدرة بعض المواد، التي تسمى **محفزات**، على تغيير معدل التفاعل تسريعه أو إبطئه دون أن تستهلك، أو يحدث بها تغير كيميائي [15]. وهي أنواع:

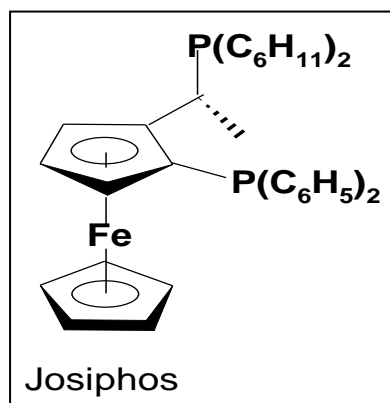
1-المحفزات الكيميائية:

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

ومن بين أهم التطبيقات في التحضير اللاتناظري الانتقائي والأوسع انتشارا باستخدام ليكاندات هو تحضير المركب ((S)-Metolachlor) (شكل 20) المعروف كمبيد أعشاب فعال من بين ايزوميراته الأخرى وخاصة في المحاصيل الصيفية (ذرة ونبات الصويا) [16] حيث يتم ذلك بالإرجاع اللاتناظري للإمين باستعمال معقد الريدوم مع ليكاند (ferroceny diphosphine) المعروف باسم (Josiphos) المتبوع بالتفاعل مع المركب ($ClCH_2COCl$) وهذا التفاعل يتم بكفاءة عالية جدا باستعمال غاز الهيدروجين (80بار) وعند 50 درجة حرارة مئوية ويكون الناتج له $ee = 79\%$ وقد حقق مبيعات عالية في السوق [17].



شكل 14 تحضير مبيد الأعشاب (s)-Metolachlor)

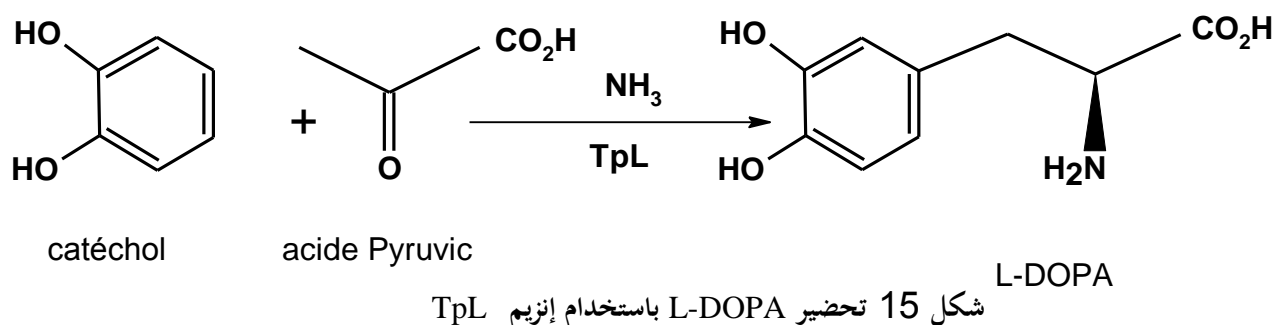


2-المحفزات حيوية:

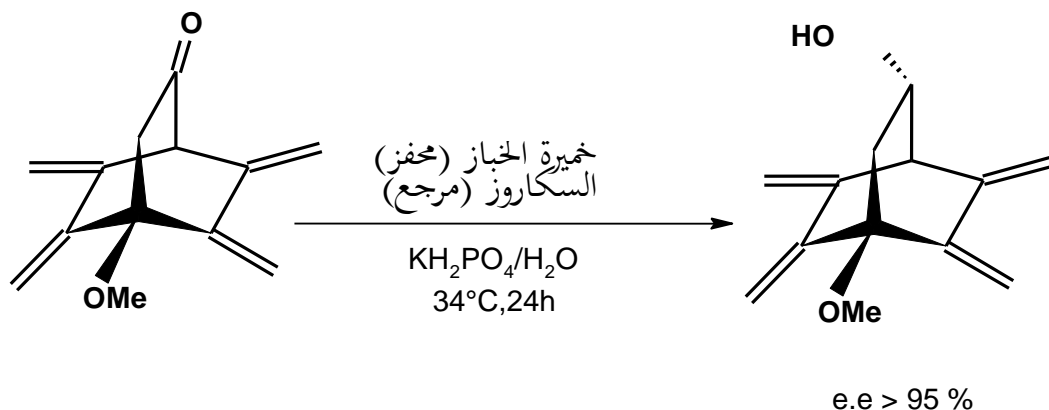
تعتبر **الإنزيمات** عاملا مساعدا (محفزات) على تنشيط التفاعلات الحيوية . فالإنزيم كلمة لاتينية تعني (في الخميرة in yeast)، إذ إن عملية الحفز الحيوي، اكتشفت أولا في عملية تخمر الجلوكوز إلى كحول بواسطة الخميرة [18].

الإنزيم عبارة عن بروتين أو معقد بروتيني معدني يعمل ضمن الجسم الحي في نطاق درجة حرارة الجسم الفيزيولوجية كوسيط يعمل على تسريع التفاعلات الكيميائية الحيوية والتحكم بالبنية الفراغية للنواتج. وتمتاز المحفزات الحيوية بميزات خاصة مقارنة بالمحفزات الكيميائية فهي ذات انتقائية فراغية عالية جدا (بحيث يمكن تحقيق إرجاع انتقائي في الكيتونات الأليفاتية بطريقة سهلة مقارنة بالمحفزات الكيميائية) كما أنها آمنة وتتفسخ بسهولة في البيئة بعد الاستعمال [19]. ومن بين الأنزيمات المستخدمة إنزيمات lyases [20], المستخدمة بشكل واسع في تحضير الأحماض الأمينية (L-Aminoacides) المهمة في مجال الصناعة الصيدلانية . فمثلا المركب (L-DOPA) ((S)-3,4dihydroxyphenylalanine) المستخدم في علاج مرض Parkinson (الشلل الاهتزازي وتعضم العضلات) كما يعتبر مادة أولية في تصنيع مادة الدوبامين (dopamine) المعروفة طبييا كمادة ناقلة عصبية تم تحضيره بمساعدة الإنزيم المسمى (Tyrosine phenol-lyase) (TpL) وفق التفاعل التالي :

(شكل 15) [21، 22].



كما استخدمت خميرة الخباز كمحفز في ارجاع لاتناظري للكيتونات [23] (شكل 16)



شكل 16 استخدام خميرة الخبز في الإرجاع اللاتناظري

3-1-1-1 التحضير بفصل المزيغ الراسيمي (resolution of racemates):

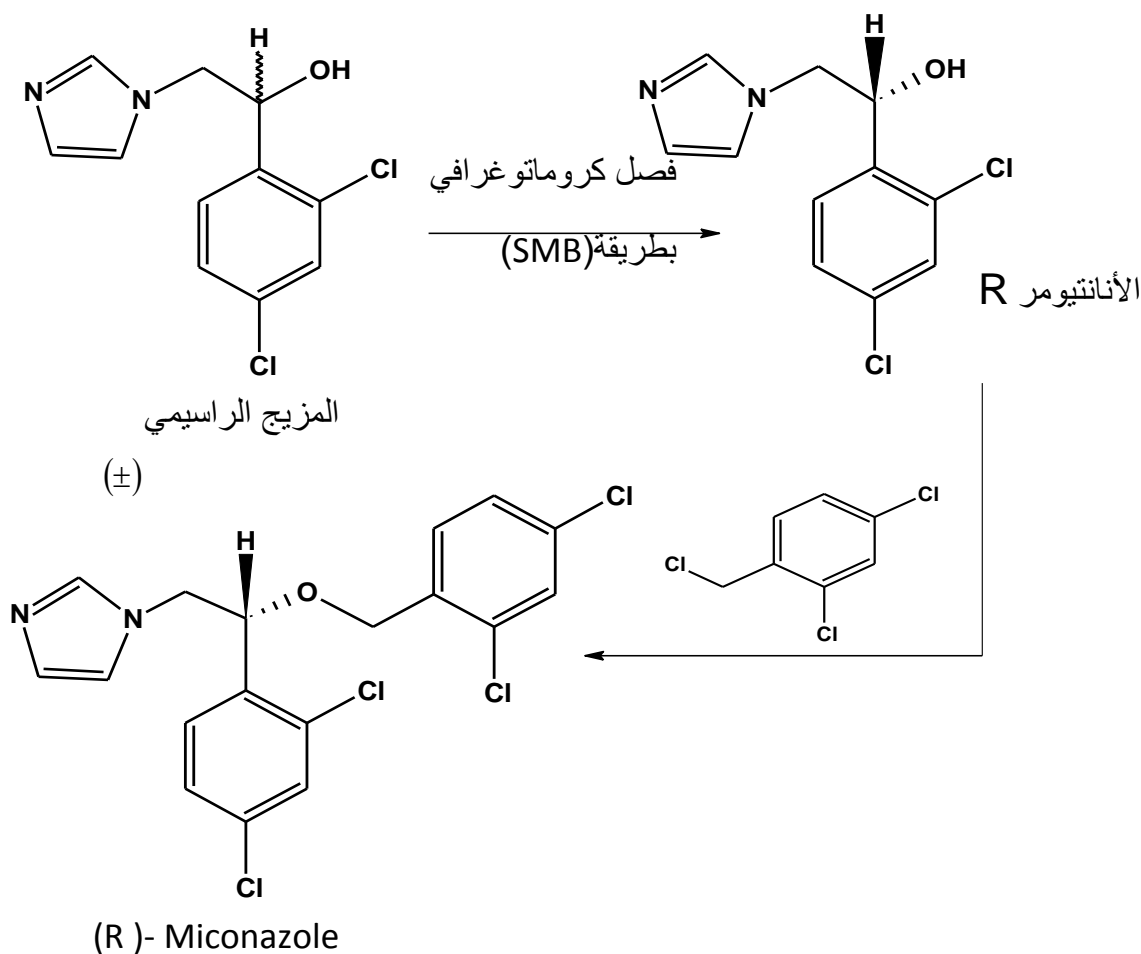
إن إجراء تفاعل كيميائي في المخبر على مركبات غير كيرالية يمكن أن ينتج مركبات كيرالية لكن تكون على شكل خليط راسيمي لأنانتيومورين وللحصول على أنانتيومر نقي عندئذ من الضروري فصل هذا المزيغ وهناك طرق عدة للحصول على أنانتيومر نقي بفصل المزيغ الراسيمي وهي :

1- الفصل الكروماتوغرافي (chromatographic resolution):

إن استخدام تقنيات الكروماتوغرافيا في فصل الأنانتيوميرات للحصول على كميات هامة من العقاقير والأدوية النقية ضوئياً أو المركبات التي تتوسط مراحل إنتاج هذه الأدوية أصبحت معتمدة ومهمة. وتعتمد تقنية الفصل الكروماتوغرافي على الاختلاف في زمن التملص للأنانتيومرات من الطور الثابت ومن بين أنواع التقنيات (Simulated moving bed chromatography) (SMB) وتكون مستمرة وتحتوي على عدة أعمدة (6 إلى 8 أعمدة) والكميات المفصولة بهذه الطريقة أصبحت في الآونة الأخيرة تقدر بالكيلو غرامات [25،24].

وكمثال على تحضير مركبات نقية ضوئياً باستخدام هذه الطريقة (SMB) تصنيع العقار الطبي (R)-Miconazole المستخدم لمعالجة مرض السل بحيث يحضر مركب نقي ضوئياً ثم يفاعل مع

2- 4 - ثنائى كلورو بنزىل كلوريد [16]، الشكل رقم (17).



شكل (17)

تحضير (R)-Miconazole بطريقة الكروماتوغرافيا SMB

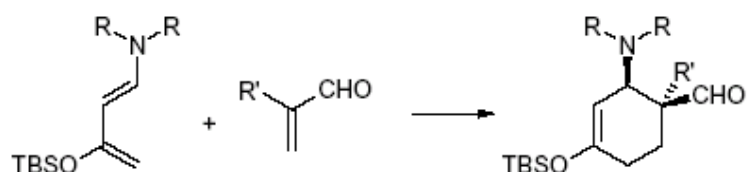
وهناك عدة طرق كروماتوغرافية أخرى استخدمت لفصل المزيج الراسيمي نذكر منها:

- ❖ طريقة HPLC (high-preformance liquid chromatography) [26].
- ❖ طريقة SFC (supercritical Fluid chromatography) [27].
- ❖ طريقة GC (Gaz chromatography) [28].

1-2 طرق تصنيع المركبات النقية ضوئياً:

1-الإصطناع الإنتقائي الأيتومتري ل Rawal:

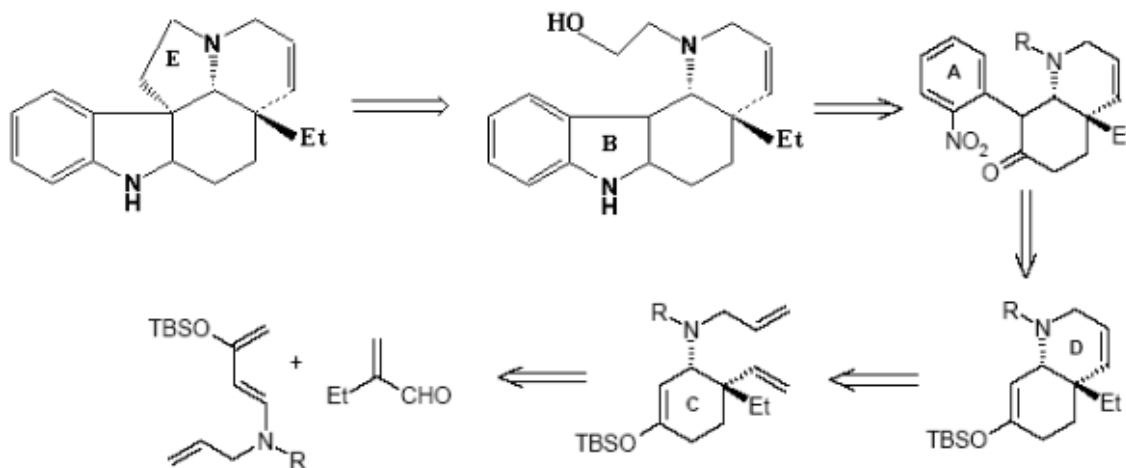
اعتمد Rawal على تفاعلات ديلز-ألدر بإستعمال الدييان المستحود على الأزوت في الموقع (1) والأكسجين في الموقع (3) حيث طور الانتقاء الأيتومتري من ناحية نواتج الزيادة الأنتيوميرية لضم الحلقي [29].



الشكل رقم (18)

وهذه الطريقة طبقت بأسلوب رائع على اصطناع القلويات من عائلة *Aspidosperma* التي منها *l'aspidospermidine*.

التحليل: الشكل رقم (19) يوضح كيفية الحصول على المركب الإبتدائي أي الديان إنطلاقاً من الإصطناع بالتقهر لجزئية *l'aspidospermidine*.

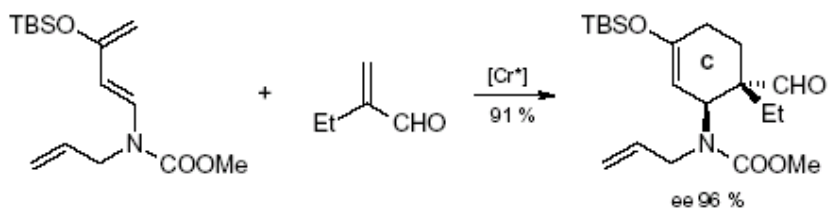


الشكل رقم (19)

الإصطناع:

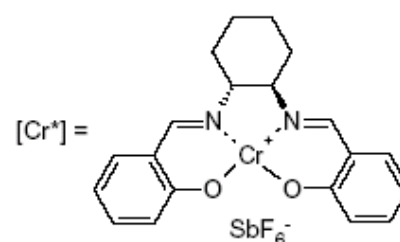
المرحلة الأولى لهذا الإصطناع تشكيل الحلقة C لجزيئة l'aspidospermidine عن طريق تفاعل ديلز-ألدار المحفز من قبل الكروم III حيث ينتج عنها مركب بمردود 91% وفائض انتيومييري 96%.

الشكل (20).

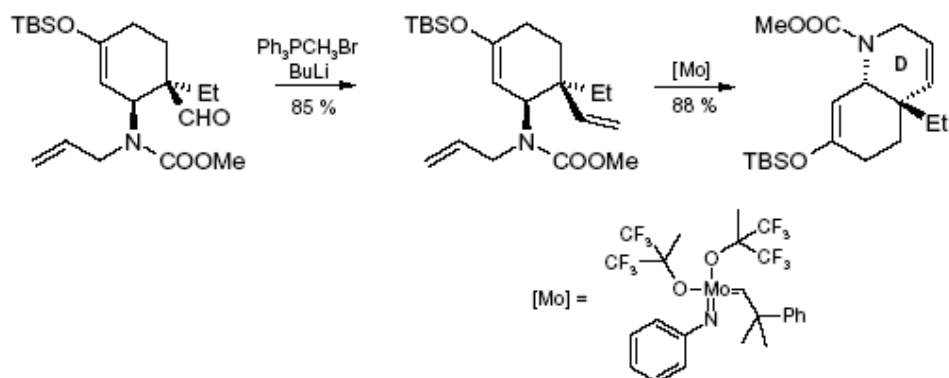


الشكل رقم (20)

المركب معدن الكروم الكيرالي له التركيب التالي:

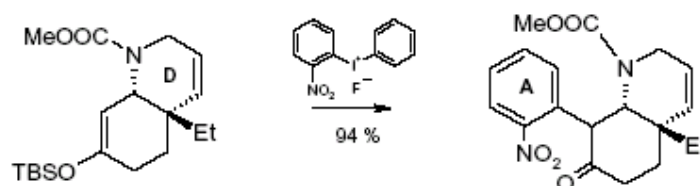


تشكيل الحلقة D ثم في حضور محفز لقاعدة الموليبدان بعد تحويل الألدheid إلى ميتيلين من تفاعل بسيط ل Wittiy [30].



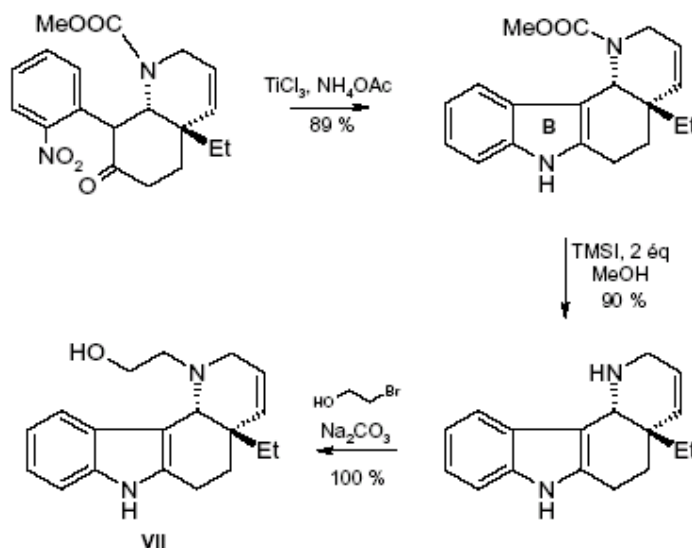
الشكل رقم (21)

إن فلوريد لفنيل-(أرتو-نيتروفنيل)-إيودونيوم يضاف خام إلى التفاعل لتشكيل الحلقة A لجزئية I'aspidospermidine الشكل(22).



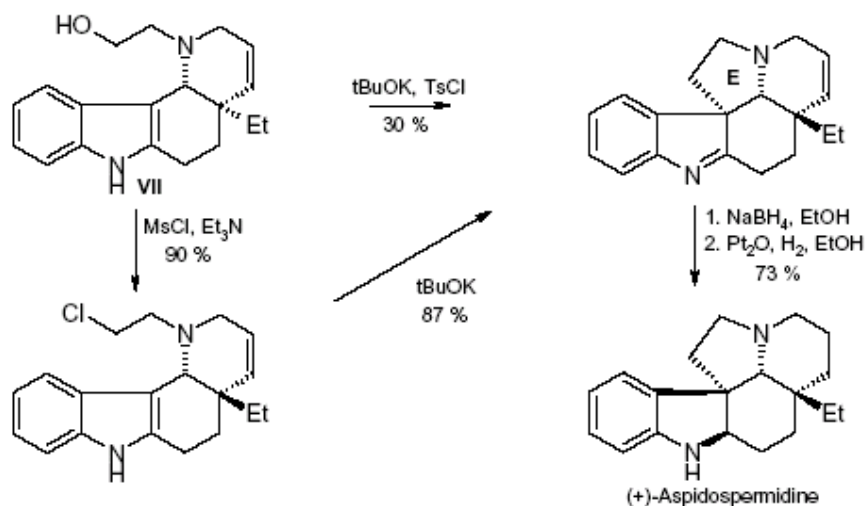
شكل رقم (22)

بالنسبة لتشكيل الحلقة B يتم مباشرة بعد إرجاع مجموعة النيتروبالتيان ثلاثي الكلور ($TiCl_3$) وفي حضور أسيتات الألمنيوم الحلقات الأربعة ناتجة يتم معالجتها من قبل ايدير ثلاثي مثيل سيليل للجهة المحررة للأمين الثانوي، ثم أكلة مباشرة ببرومو 2-ايتانول في حضور كربونات الصديوم .



الشكل رقم (23).

تشكيل الحلقة E يتم في وسط قاعدي انطلاقا من المركب VII في وجود (TSCL) ، مما يؤدي إلى إنتاج جزئية التحويل I'aspidospermidine تنتج من قبل إرجاع للأمين بيور هيد الصوديوم وينتج بهدرجة الرابطة المضاعفة الناتجة في الحلقة D[31].



الشكل رقم (24)

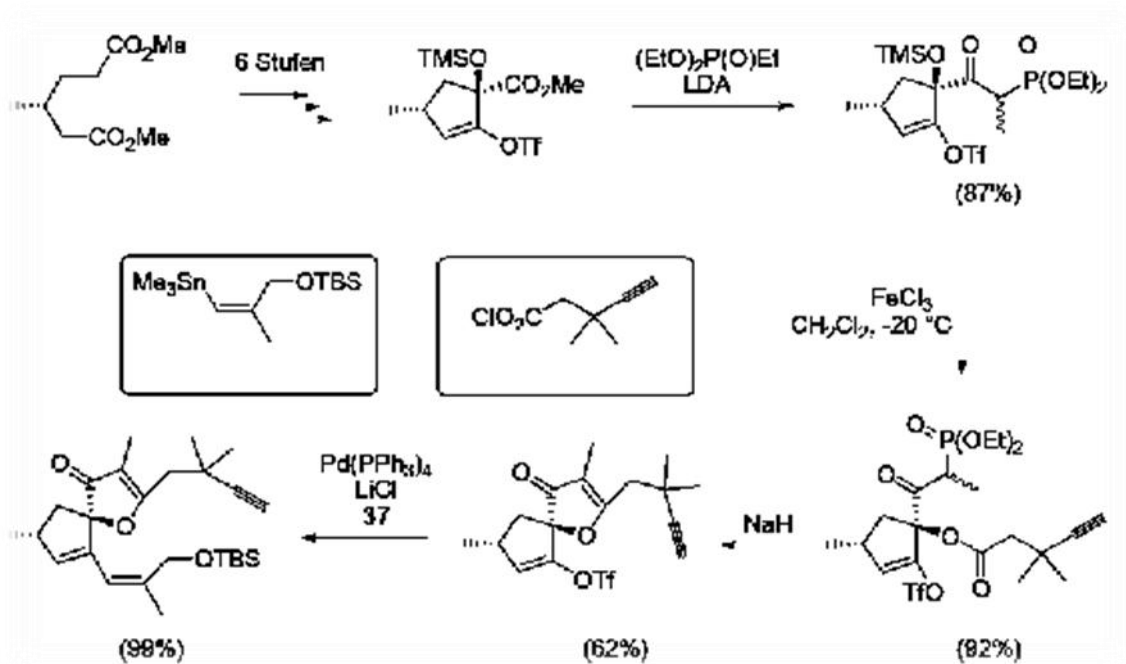
في النهاية نحصل على aspidospermidine في 11 مرحلة، مع مردود كلي 30% ومردود متوسط 90% لكل مرحلة.

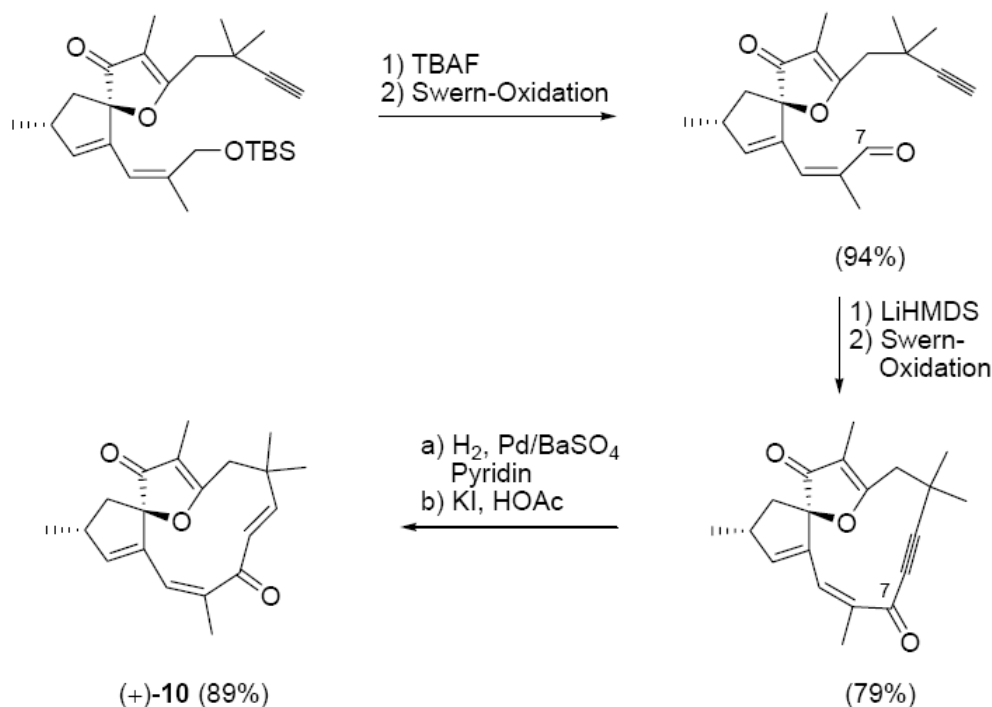
الكيرالية قدمت منذ المرحلة الأولى مع فائض في اينتيوميري 96%.

2-التصنيع العضوي للمركب **Jatrophon**:

تم تصنيع المركب وذلك إنطلاقاً من مركب تجاري بسيط فعال ضوئياً. فكل مراحل التفاعل تخضع لشروط دقيقة حيث أن كل المركبات التي تم تحضيرها لها مراكز كيرالية و باستعمال تفاعلات انتقائية و معقدة

[32]





الشكل (25)

2-1 طرق تحليل المركبات النقية ضوئياً:

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

1-2-1 الطريقة البولارومترية : (Polarimetric methods)

وهي الطريقة الكلاسيكية و الأكثر استعمالاً في تحديد النقاوة الضوئية لخليط أنانتيوميرات بحيث يستخدم فيها جهاز المقطاب (البولارومتر أو مقياس دوران مستوى الاستقطاب) وبه يتم قياس أثر الأنانتيوميرات على الضوء المستقطب في مستوى والدوران المحدد [33]. والذي يعطى بالعلاقتين التاليتين:

لأجل المحاليل :

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l.c} \dots\dots\dots 1.4$$

لأجل السوائل:

$$[\alpha]_d^t = \frac{\alpha}{l \cdot d} \dots \dots \dots 1.5$$

حيث : $[\alpha]$ الدوران النوعي
 α الدوران المشاهد
 C التركيز g/l
 l طول الأنبوب dm
 d كثافة السائل g/ml

ويعتبر الدوران النوعي من الخواص المميزة للمواد الفعالة ضوئياً كدرجة غليانها أو إنصهارها..... إلخ. وأحيانا يستعمل الدوران الجزيئي ويعبر عنه بالعلاقة التالية [34]:

$$[M]_{\lambda}^t = \frac{[\alpha]_{\lambda}^t * M}{100}$$

2-1- 2- طرق تحليل الكروماتوغرافي:

أثبت م. تسفيت (1903) أن العديد من المواد الصلبة المتباينة كثيراً ما تظهر في طبيعتها الكيميائية قدرتها على الامتصاص الانتقائي والمتتابع من محاليل مختلف المواد المذابة ، الأمر الذي يسمح بواسطتها تجزئة النواتج الطبيعية المعقدة ، كالكوروفيل وغيره ، إلى أجزائها المركبة . ولقد أطلق على هذه الطريقة اسم التحليل الكروماتوغرافي الامتزازي نظراً لأنه عند تجزئة المواد الملونة عن طريق إمرار محاليلها خلال أنبوب يحوي الماز تتكون في هذا الأنبوب مناطق مختلفة الألوان . ولكن هذه الطريقة تستخدم تحت نفس التسمية من أجل فصل النواتج غير الملونة أيضاً . وفي الوقت الحاضر تم وضع أساليب وطرق جديدة للتحليل الكروماتوغرافي [35] . وتنقسم إلى قسمين:

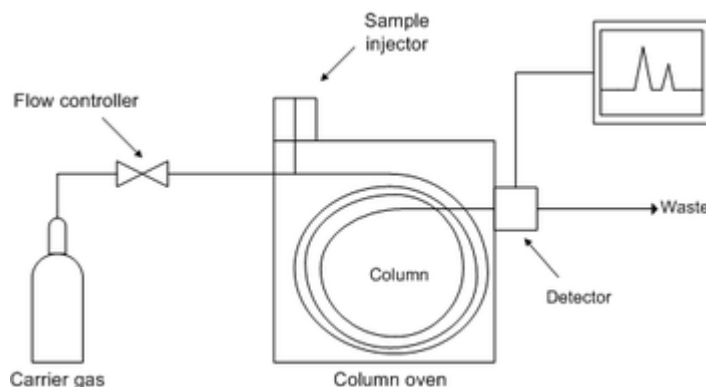
1- طرق الكروماتوغرافيا الغازية (Gas chromatographic methods):

تعتبر الكروماتوغرافيا الغازية طريقة فعالة من أجل فصل وكشف المركبات العضوية القابلة للتطاير ومزائج غازي من مركبات لاعضوية مختلفة. وهي تعتبر تقنية مفيدة اكتشفت أول مرة عام 1940 فيما بعد كأداة أولية استخدمت في مخابر عديدة. ، حيث تقدر نسبة الخطأ فيها (+) 0.05%

تقنية الكروماتوغرافيا الغازية هامة جدا حيث استخدمت في معظم الصناعات:- البيئية، والصيدلانية، والبترو، والكيميائية، والطبية، وعلم الأطعمة، ومجالات أخرى متعددة [36].

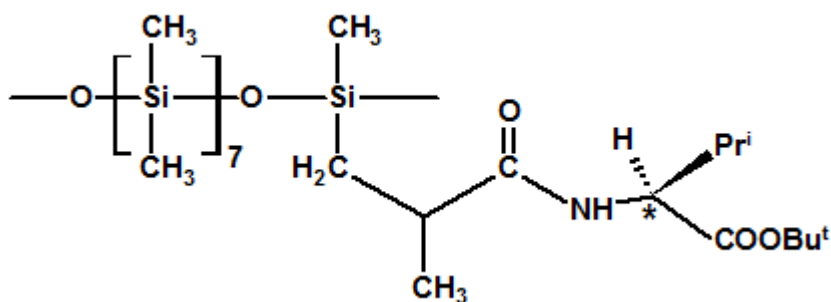
ويتضمن الـ GC التجزئة في انحلالية الغازات بين غاز الطور المتحرك الخامل الداخل والطور الصلب الساكن السائل فأهم أجزاء مكونات جهاز الكروماتوغرافيا الغازية هي: الغازات, وحجرة الحقن, والعمود, والكاشف, ونظام كسب البيانات وهو مؤلف من مقياس إلكتروني وجهاز مكاملة. [37,38].

ويتبين ذلك في الشكل (26):



الشكل (26)

ومن بين المركبات المستعملة كطور ثابت المركب



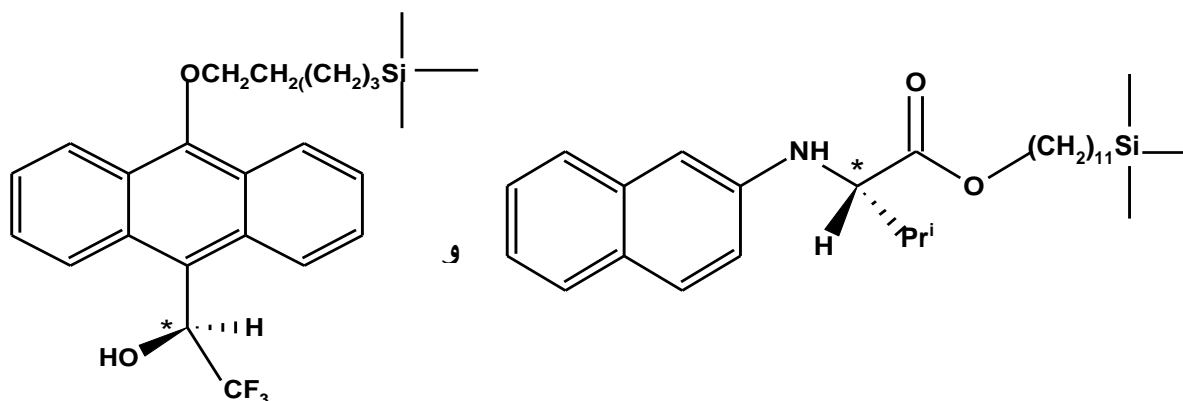
الشكل (27)

2- طرق الكروماتوغرافيا السائلة:

(Liquide chromatographic methods)

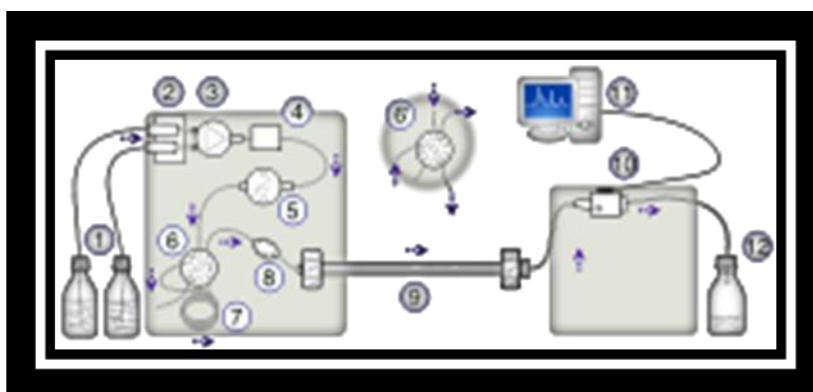
هي شكل من أشكال الفصل الكروماتوغرافي العمودي يستخدم كثيرا في الكيمياء الحيوية والكيمياء التحليلية للفصل، والتحديد، وقياس المركبات على أساس الاستقطابات التمييزية والتفاعل مع المرحلة [39].

هذه الطريقة كذلك تعتبر من الطرق المهمة لتحديد النقاوة الضوئية وإن تطورها كان ملحوظا في السنوات الأخيرة منذ 1982م، حيث إستخدمت تقنية (HPLC) لتحديد النقاوة الضوئية لآلاف المركبات وكما في حالة (GC) ففي هذه الطريقة يتطلب وجود طور كيرالي ثابت بحيث تتصلب الأنانتيوميرات في أزمنة مختلفة و بذلك يمكن تحديد تركيزها ومن بين الأطوار الكيرالية الشائعة الاستعمال في الشكل(28):



الشكل(28)

مع الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء تتوفر مضخة الضغط العالي المطلوب (بدلا من الجاذبية الأرضية) ليدفع المرحلة النقالة وتحليلها من خلال العمود المكتظ، وزيادة الكثافة تنشأ من جسيمات أصغر حجما، هذا يسمح للفصل بشكل أفضل على أعمدة أقصر عند مقارنة التغير اللوني للعمود [39]. ونوضح طريقة عمل الجهاز و نجسده بدقة في الشكل(29).



الشكل (29)

وقد استخدم مؤخرا (Nages wara.Rio) وزملاؤه هذه التقنية في تحديد النقاوة الضوئية للعقاقير الكيرالية (Citalopram) المستخدمة في علاج الاضطرابات النفسية (الكآبة والقلق مثلا) [40] .

3-2-1 طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي : (RMN-H¹)

أصبح لمطيفية الرنين النووي المغناطيسي والمتمثل في:

1- تحديد مواقع الروابط الثنائية:

يمكن تحديد مواقع الروابط المزدوجة على كل من الحلقات والسلسلة الجانبية من خلال قيم الإزاحة الكيميائية [41] .

2- تحديد النقاوة الضوئية بتقنية RMN:

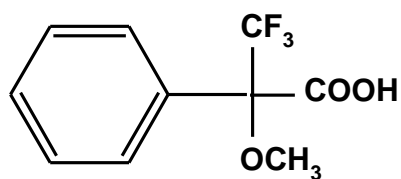
يسمح لنا RMN-H¹ من تحديد الشكل الفراغي للرابطة المزدوجة المتوضعة على السلسلة الجانبية إذ يمكن التفريق بين المتماكبات Z وE للمركبات 24-ethylidene sterols من خلال قيم الإزاحة الكيميائية التي تقدمها مطيافية RMN-H [41].

فان تحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR يتطلب تدخل عامل كيرالي مساعد لتحويل خليط أنانتيوميرات إلى خليط داياستيرومر يمكن تمييز طيفه بتقنية NMR ومن بين العوامل الكيرالية المستعملة كاشف موشر (Mosher) (1) نضرا لاحتوائه على حلقة اروماتية تكون لها إنزياحات مميزة ومختلفة للداياستيروميرات المشكلة .

والتغير في الانزياح الكيميائي يمكن أن يحدث نتيجة لتشكيل معقد بين المركب الكيرالي وكاشف كيرالي فمثلا العديد من اللانثانيدات لها القدرة على تشكيل معقد صلب مع الكحولات والكيونونات وجزئيات أخرى لها خواص قاعدية وبالتالي تتشكل بيئة كيرالية من الداياستيروميرات يمكن تمييزها بتقنية NMR كما أن بعض المذيبات تكون كيرالية وتذيب المركب الكيرالي فتشكل معه داياستيروميرات يمكن تمييزها أيضا بتقنية NMR أي يمكن القول انه هناك ثلاثة أنواع من العوامل الكيرالية المساعدة في تشكيل الداياستيروميرات لتحديد النقاوة الضوئية بتقنية NMR وهي :

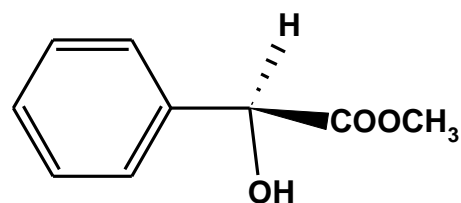
- ❖ مشتقات لكواشف كيرالية Chiral derivatising agents (CDAs) مثال المركب (2)[40]
- ❖ مذيب كعامل كيرالي Chiral solvating agents (CSAs) [42] مثال المركب (3)
- ❖ مشتقات اللانثانيدات كعوامل كيرالية Chiral lanthanide shift reagents (CLSRs) [43]

مثال المركب (4)



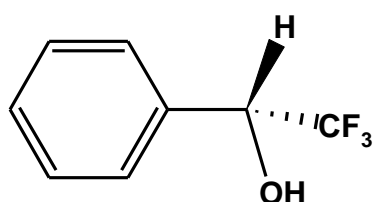
(1) (moscher فشاك)

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



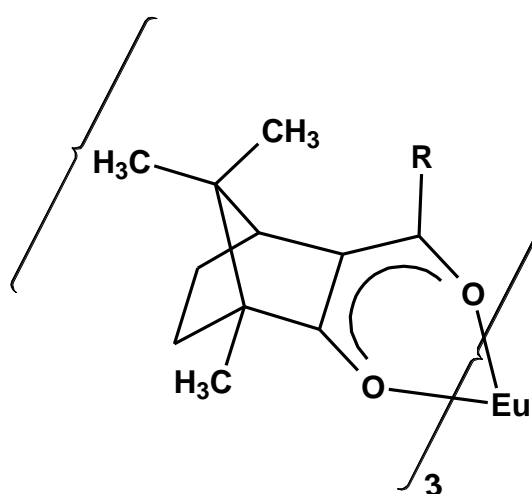
(2) (CDAs)

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



(3) (CSAs)

2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol



(4) (CLSRs)

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

R= Bu^t , R= CF₃ , R=CF₂CF₂CF₃

3-الأجهزة المستخدمة في تحليل المواد النقية ضوئياً:**1-3 جهاز كروماتوغرافيا الغاز (GC) :**

يعد هذا الجهاز من أجهزة الفصل الأساسية الشائعة الاستخدام في مجال الأدوية، المخدرات، الأغذية، البيئة، البترول، والتحليل الكليتيكية. يمكن باستخدام هذا الجهاز تحليل العينات الواردة للتحليل في أي شكل كانت صلبة، سائلة أو غازية. نقيه كانت أو خليط وذلك من خلال فصلها بواسطة العمود وحملها خلال العمود إلى الكاشف المناسب بواسطة الغاز الخامل، حيث يقوم الكاشف بإعطاء بيانات تساعد في التعرف على نوع المادة المفصولة، زود هذا الجهاز بطابعة الكترونية تقوم بطباعة البيانات الواردة من الكاشف المستخدم في كل عملية تحليل. يستخدم هذا الجهاز المواد القياسية في تحديد نوعية المادة المشتبه فيها، كما يمكن ربطه بجهاز الحاسب الآلي لتخزين البيانات واسترجاعها متى دعت الحاجة لذلك يتميز هذا الجهاز باحتوائه على كواشف عدة ويساعد في تحليل الكحول والمبيدات الحشرية والمركبات الهيدروكربونية في أشكالها المختلفة [44].

2-3 جهاز الأشعة فوق البنفسجية/ الأشعة المرئية (UV/VIS):

يعد هذا الجهاز من الأجهزة الأساسية ومن أقدم التقنيات المستخدمة للتحليل الكيفي والكمي للمركبات الكيميائية، وكذلك تحديد شكلها الكيميائي يستخدم هذا الجهاز في قياس مدى الأشعة المرئية والأشعة فوق البنفسجية من الأشعة الكهرومغناطيسية بطول موجة 190 - 900 نانومتر لقياس المرجع والعينة المراد تحليلها، وبذلك يعطي طيف العينة فقط، كما يعتبر من أفضل الأجهزة المستخدمة في كشف الشوائب في المركبات العضوية. ويمكن تحديد الأوزان الجزيئية لبعض المركبات بعد تحليلها إلى مشتقات بمعاملة معينة، إن جهاز الأشعة فوق البنفسجية ينفرد باستخدامه الشعاع المنفرد وبذاكرة حاسب آلي تساعد على تخزين الطيف واسترجاعها للمقارنة متى ما دعت الحاجة لذلك [44].

3-3 جهاز كروماتوغرافيا الغاز / مطياف الكتلة (GC/MS) :

إن التقنية المتقدمة في ربط جهاز كروماتوغرافيا الغاز - مطياف الكتلة - جعلت من هذا الجهاز كاشفاً خاصاً للمركبات الكيميائية في أية صورة كانت سائلة أو صلبة أو غازية.

يمكن التعرف على أية مادة مجهولة نقيه أو خليط بحقن جزء من الميكروليترات من محلول هذه المادة في جهاز كروماتوغرافيا الغاز والذي يقوم بفصل جميع مكونات الخليط ثم تدخل المواد التي تم فصلها إلى جهاز مطياف الكتلة واحدة تلو الأخرى حيث يقوم بتحديد نوعية هذه المواد، وذلك من خلال أوزانها الجزيئية ، ومن خلال مكتبة المعلومات الملحقة بهذا الجهاز يمكن التعرف على ذاتية المادة المراد تحليلها دون الحاجة إلى مادة قياسية. إن جهاز كروماتوغرافيا الغاز/ مطياف الكتلة يساعد في التعرف على أية مادة مهما صغرت نسبتها وكيف كانت حالتها، ويعطي نتائج بمثابة بصمة للمواد العضوية من خلال مطياف الكتلة الخاص بكل مادة ومطابقتها مع قاعدة البيانات المخزنة والتي يزيد عددها عن 400,000 مركب [44].

4-3 جهاز المجهر الإلكتروني المساح (SEM):

تقدر قدرة هذا الجهاز على التكبير بمئات الآلاف من المرات وبذلك يمكن دراسة عينات لا يتعدى حجمها عن وحدة الميكرن. وإتصال الجهاز بكاشف الأشعة السينية وذاكرة المعلومات جعلت منه جهازاً فريداً في التحليل الكمي والكيفي للنسب الضئيلة للعناصر الثقيلة وجهازاً فعالاً في مجال العلوم الجنائية والأبحاث العلمية.

يتميز هذا الجهاز عن أجهزة التكبير التقليدية بملحقاته التي تساعد في الدراسات المقارنة بين الفلزات واللافلزات، ودراسة الآثار الدقيقة بمسرح الجريمة، وكشف وتحديد المتفجرات ومخلفات الطلق الناري. وجهاز المجهر الإلكتروني المساح ، حيث تبلغ قوة تكبير العينة 300,000 مرة، وبواسطة كاشف الأشعة السينية يمكن كشف مادة بحجم الجزئ [44].

5-3 جهاز كروموتوغرافيا السائلة عالي الكفاية (HPLC):

يعد هذا الجهاز بديلاً لجهاز كروموتوغرافيا الغاز في تحليل وفصل المركبات التي تتأثر أو تتكسر بالحرارة. يتميز هذا الجهاز عن غيره من أجهزة الفصل في أنه يقوم بفصل المواد في حالتها الطبيعية دون أي تحضير كيميائي على المواد وتحليلها، كما يتميز بمرونته في استخدام عدد غير محدود من الكواشف وسوائل الفصل.

يساعد هذا الجهاز في التحليل الكيفي والكمي للمركبات وذلك باستخدام مواد قياسية للمركبات المراد تحليلها، كما يمكن تحديد نوعية ونسبة المواد التي تم فصلها باستخدام معامل الاستبقاء (RI) أو باستخدام جهاز مطياف الكتلة (MS) وذلك بربطه بهذا الجهاز بطريقة مشابهة لجهاز (GC/MS) .

ويمكن أيضاً ربط هذا الجهاز بحاسب آلي يقوم بتخزين البيانات اللازمة عند كل عملية من عمليات الفصل الكروموتوغرافي [44].

الفصل الثالث

العوامل المساعدة الكبيرة في الإرجاع اللاتناظري

1 - مدخل إلى الإرجاع:

تعد تفاعلات الأكسدة الإرجاعية، إلى جانب التفاعلات حمض-أساس من أهم التفاعلات في حياتنا اليومية. فالمعادن تستخرج عن طريق إرجاع أكاسيدها والعديد من المعادن يتخرب بفعل التاكل نتيجة تأكسد هذه المعادن.

الأكسدة الإرجاعية تتدخل في الكثير من التحولات الحيوية وكمثال على ذلك النباتات تنتج غذائها خلال عملية التركيب الضوئي بواسطة إرجاع غاز CO_2 الموجود في الجو صورة (3).

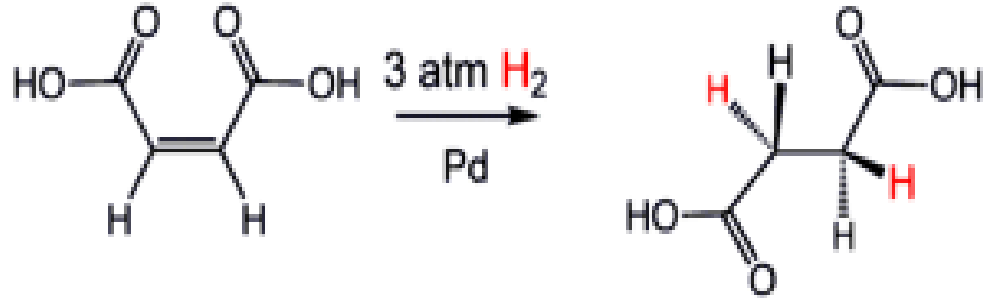


العديد من الفواكه تحتوي على عوامل مرجعة
مثل (Vitamine C)

أما عبارة الإرجاع "Réduction" فاستعملت كتفويض للأكسدة أي الحصول على المعدن إنطلاقاً من الأكسدة في القرن العشرين ومع إكتشاف الإلكترون من طرف thomson سنة 1897 وظهور فرضية Bohr سنة 1913 والإرجاع فأصبح لهما أوسع وأشمل، ولم يعد مرتبطاً بالمعادن، وإنما المفهوم الجديد متعلق بفقدان الإلكترونات [45].

1-1 العامل المساعد الهيدروجين الغازي (الهدرجة):

الهدرجة في الكيمياء هي إضافة الهيدروجين إلى عنصر كيميائي آخر أو إلى رابطة كيميائية. يستخدم تفاعل الهدرجة بشكل واسع في الكيمياء العضوية من أجل اختزال (إرجاع) أو إشباع المركبات العضوية.

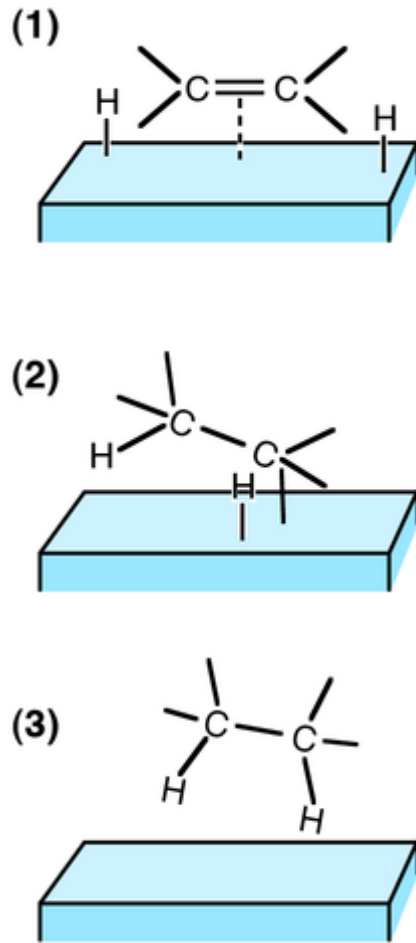


الشكل رقم (30)

2-1 الهدرجة كمحفز:

الهدرجة الحفزية للألكينات تنتج الألكان. يتم التفاعل تحت الضغط في وجود محفز فلزي. ومن الحفازات الصناعية الشائعة الاستخدام البلاتين، النيكل، البلاديوم، وذلك للاستخدام في المعامل. وغالبا ما يستخدم نيكل راني، وهو سبيكة من النيكل والألومنيوم.

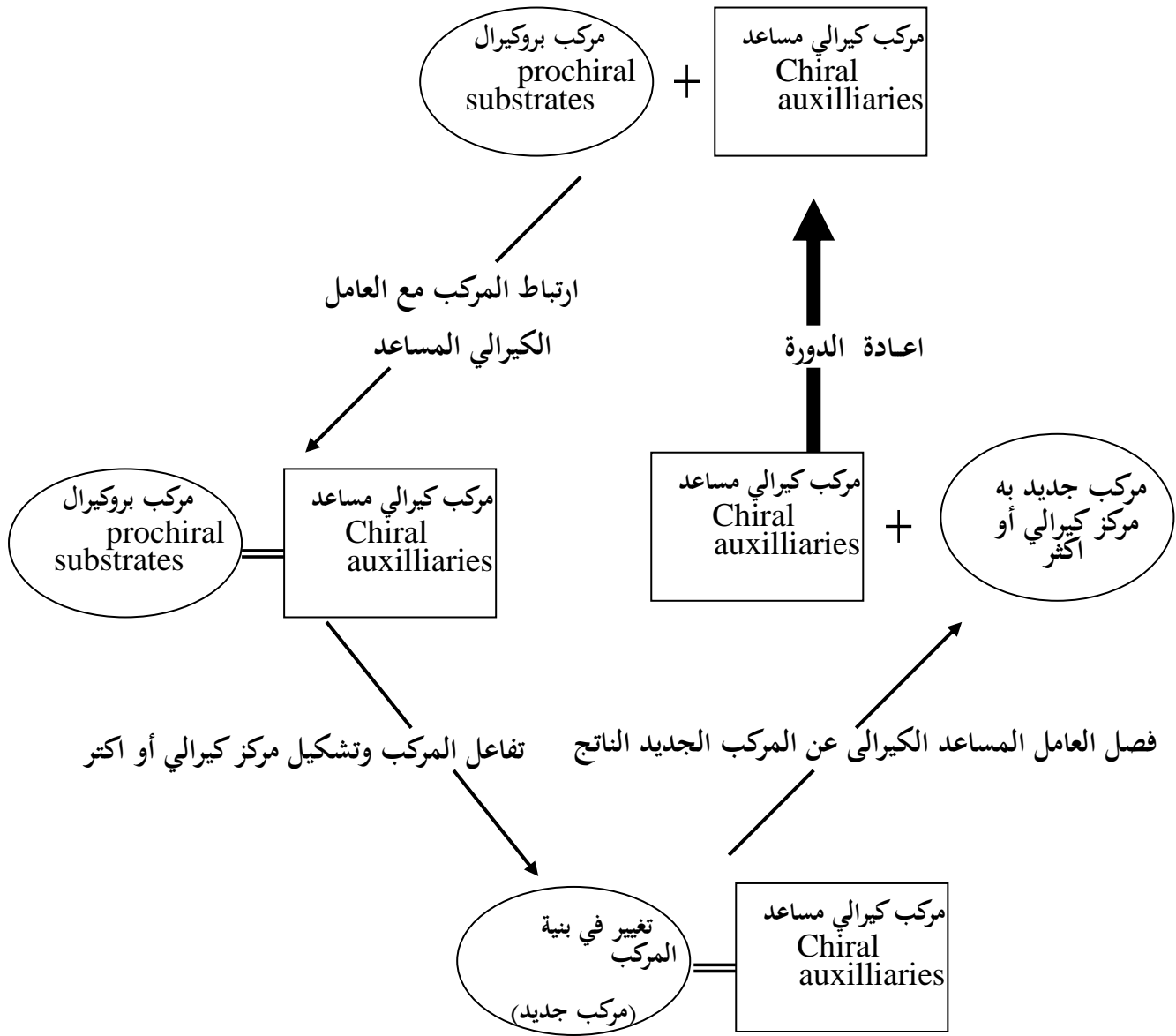
الشكل المقابل يوضح تفاعل هدرجة رابطة مزدوجة على سطح حفاز [46].



الشكل رقم (31)

2-العوامل المساعدة الكيرالية في الإرجاع اللاتناظري:

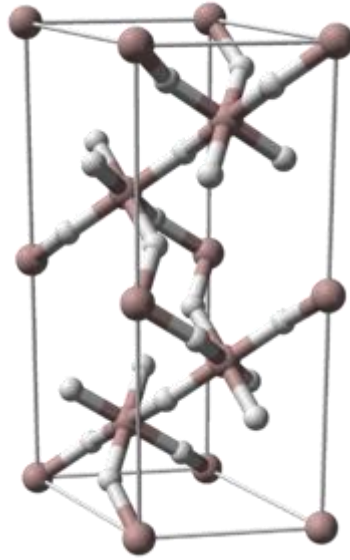
يعتبر استخدام العوامل المساعدة ضروري لإحداث وتطبيق نظرية الإرجاع اللاتناظري ،لأنه يؤثر على عملية التفاعل لإنتاج مركب كيرالي بشكل مفصل ويمكن تمثيل هذه الإستراتيجية في المخطط التالي:



شكل 16 إستراتيجية التحضير اللاتناظري باستخدام مركبات كيرالية مساعدة

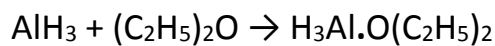
1-2 العامل المساعد هيدريد الألمنيوم-BINAL-H:

هيدريد الألمنيوم

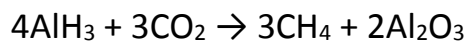


الشكل (33)

هيدريد الألمنيوم مركب كيميائي له الصيغة AlH_3 ، ويكون على شكل بلورات بيضاء. وهو مركب غير ثابت، حيث يتفكك بتماسه مع الماء والهواء الرطب بشكل عنيف. كذلك ينحل هيدريد الألمنيوم في الإيثر الإيثيلي مشكلا معقد إثيرات ثنائي إيثيل الألمنيوم. كما في المعادلة المقابلة:



يتفاعل هيدريد الألمنيوم مع غاز ثنائي أكسيد الكربون عند درجات حرارة مرتفعة حيث يرجعه إلى غاز الميثان مع تشكل أكسيد الألمنيوم حسب المعادلة:



أما استخداماته يستخدم كعامل إرجاع في الكيمياء بشكل عام وكمحفز في تفاعلات البلمرة.

وأهم خاصية يتميز بها هيدريد الألمنيوم أنه يوجد على شكل ايزومورين (R) و (S) وحضر عام 1979م من قبل العالم الياباني (Noyori) وذلك بتفاعل $LiAlH_4$ مع الأيزومير (R) و (S) للمركب ثنائي نفتول (binaphthol) وواحد مكافئي غرامي من كحول الإيثانول باستخدام المذيب THF.

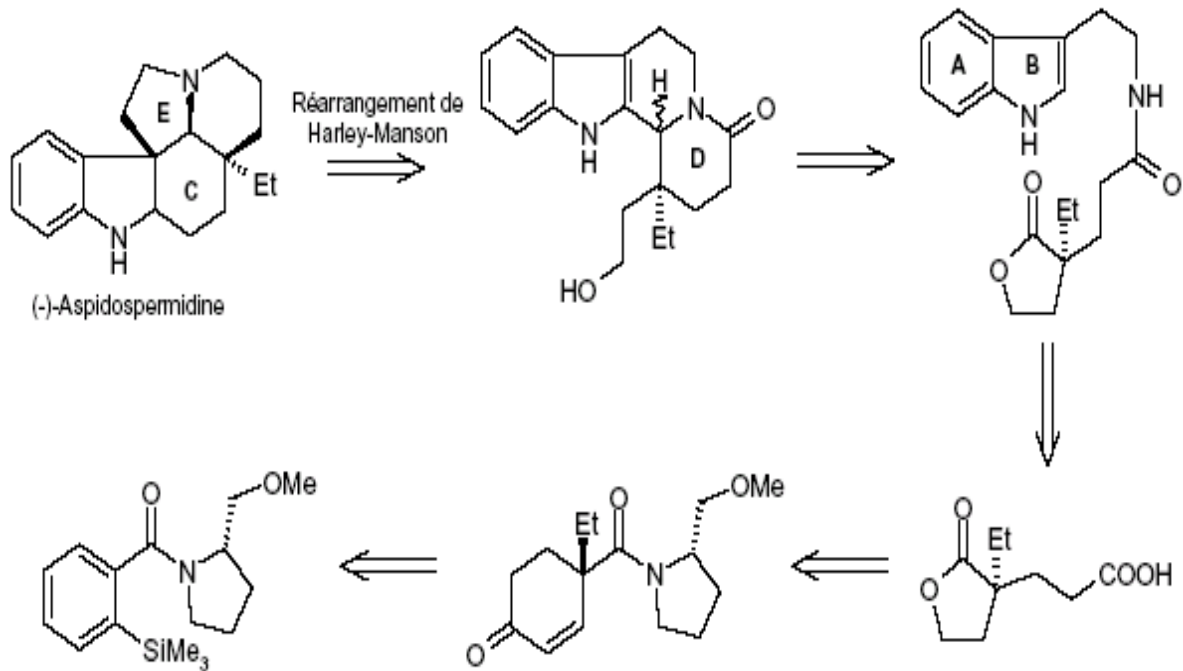
والجدول التالي يوضح أهم الخصائص [47]:

صيغة جزيئية	AlH ₃
الكتلة المولية	29.99 غ/مول
المظهر	بلورات بيضاء
الكثافة	1.486 غ/سم ³
نقطة الانصهار	150 °س
نقطة الغليان	تفكك
الذوبانية في الماء	يتفاعل

2-2 العامل المساعد Schult :

إصطناع Schult اللامتناظري يعتمد على إرجاع Birch [48]، بإستعمال البوتاسيوم في الأمونياك ومشتق Pirch، كمحرض كيرالي وهو يوضح إلى حد كبير انتقاء الدياستيري.

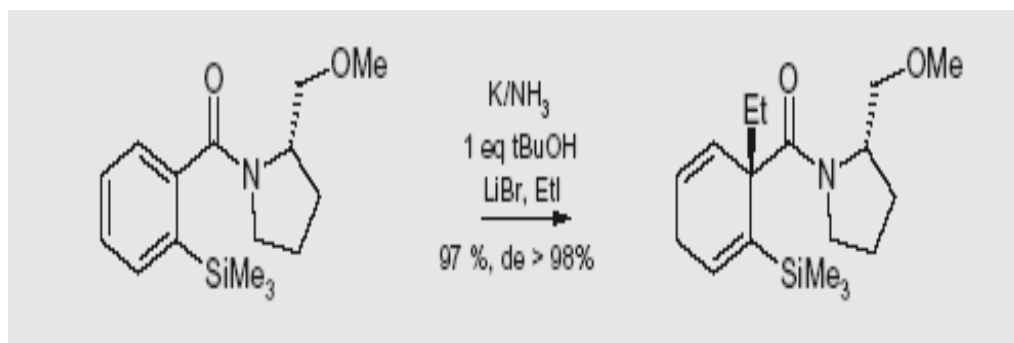
التحليل: عملية الإصطناع بالتقهر لجزيئة l'aspidospermidine توضح كيفية الحصول على المركب الابتدائي.



الشكل رقم (34)

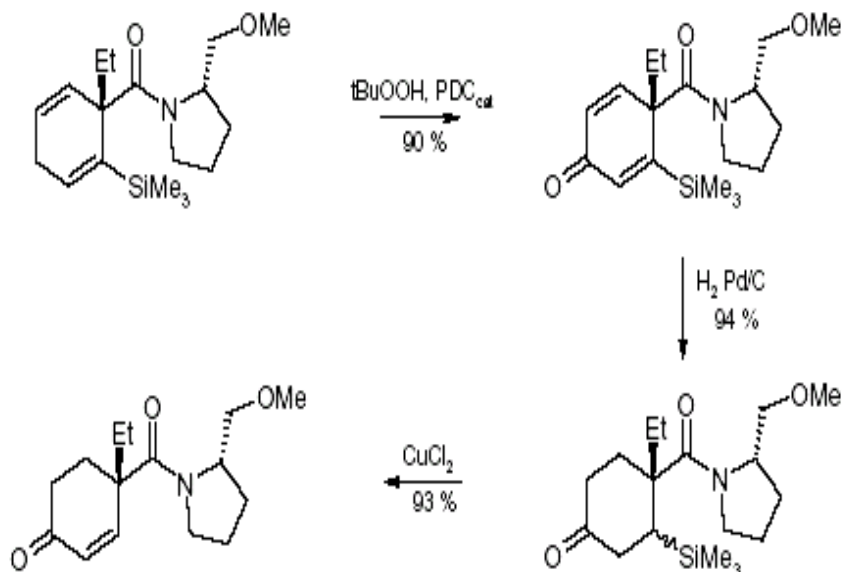
الإصطناع :

تمر مرحلة الإصطناع بعدة مراحل أولها تفاعل Birch الذي يعطي مركب ذو إنتقاء دياستيري 98% ومردود عالي جدا 97% .



الشكل (35)

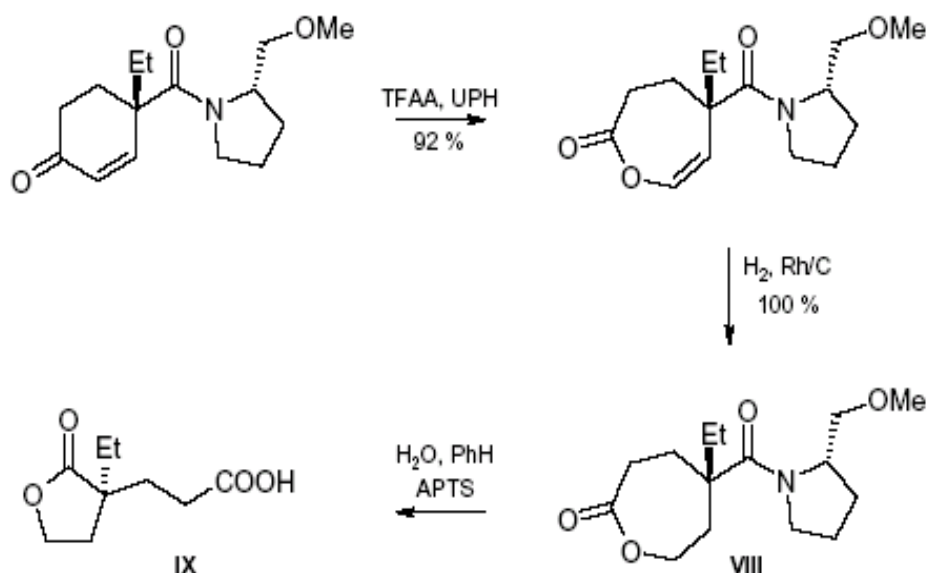
هذا النوع من نظام الديبان الناتج يكون قليل الإستقرار، حيث يقوم بعملية الأكسدة Baeyer-villiger للحصول على ايون ، وكذلك الرابطة المضاعفة تكون مرجعة قبل حذف السيلسيوم من أجل إمتلاك حلقي الهكسينون α و β الغير المشبع الكيرال [49] .



الشكل (36)

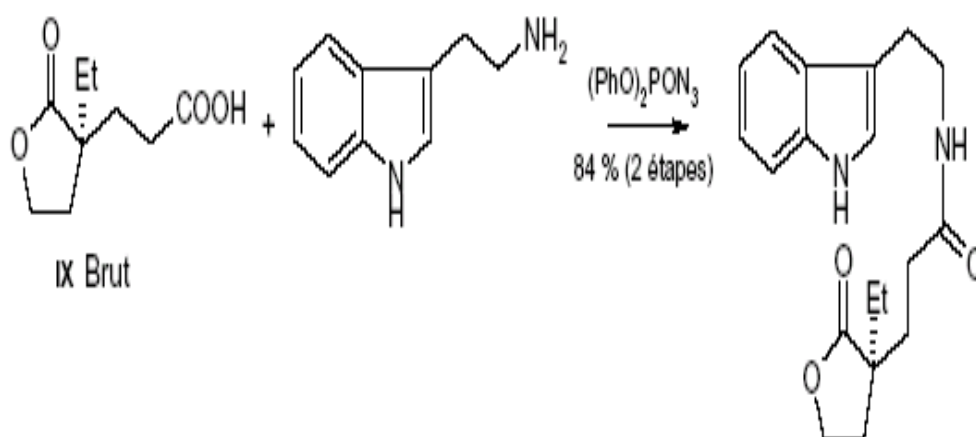
يتم تشكيل "butyrolactone" المركب IX بعد سلسلة من التفاعلات وأفضل نتيجة نتحصل عليها من إستعمال حمض trifluoroacétique .

ثم إرجاع الرابطة المضاعفة من قبل القاعدة rhodium، وتتبع بعملية الإماهة لزوج كيرالي للمركب VIII في حضور الماء و APTS .



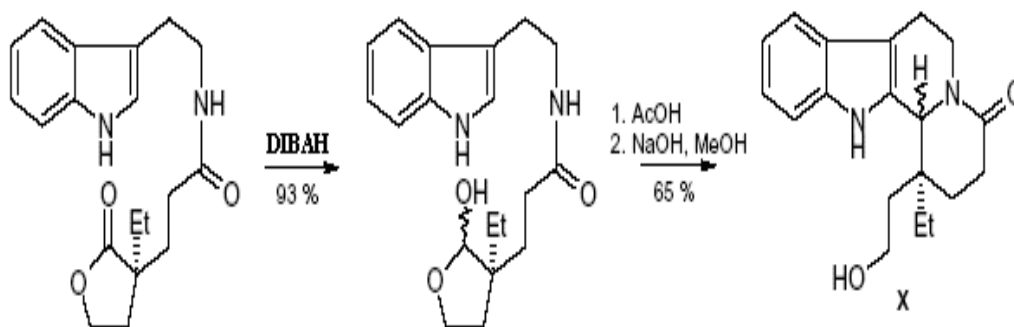
الشكل رقم (37)

Butyrolactone يتزاوج مع تريبتامين بعد تنشيط حمض الكربوكسيليك بالمفاعل .diphénylphosphoryle l'azoture de



الشكل (38)

اللاكتون يرجع إلى لكتول DIBAH وذلك في الوسط الحامضي، الذي يؤدي إلى تشكيل الحلقة C لجزيئة l'aspidopermidine عن طريق تفاعل ماناخ، وبعد المعالجة القاعدية يحدث التحلق الثاني والحصول على



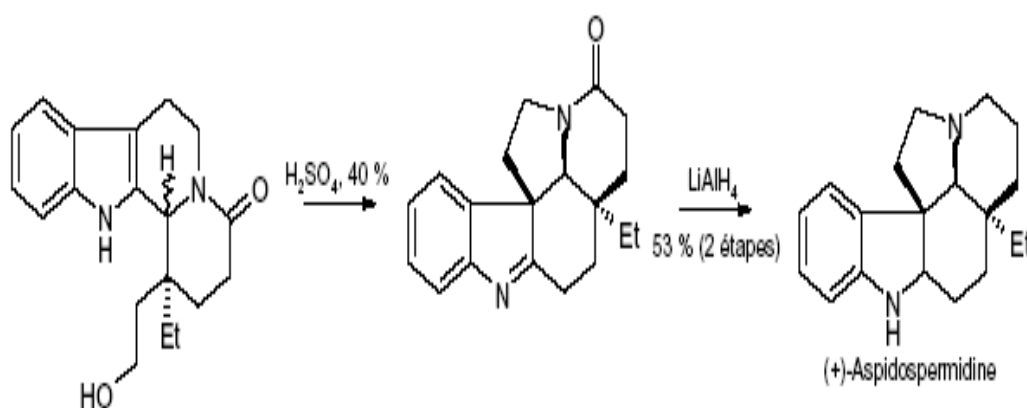
.X

المركب

الشكل رقم (39)

يتم تشكيل هيكل l'aspidopermidine من قبل إعادة التنظيم Harley -Manson الذي يعتبر من الأوائل في إصطناع جزيئة l'aspidopermidine عام 1967[50].

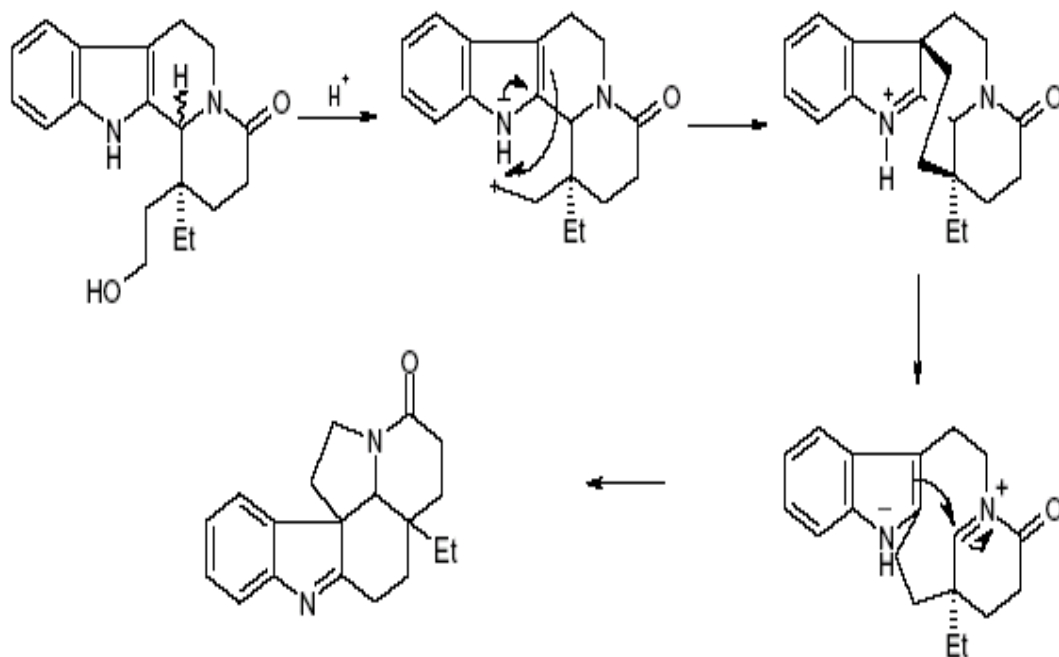
المركب X يرتب ثنائية نفسه في وجود حمض الكبريت 40% ثم يرجع بهريد لثيوم ألنيوم للحصول على جزيئة l'aspidopermidine



الشكل (40)

تنتج آلية إعادة التنظيم Harley-Manson من تشكيل الكربوكاتيون من قبل البرتنة للكحول الذي يرد على حلقة أندول من أجل مركب غير مستقر، ويتم تشكيل إمنيوم المستقر بإفتتاح الحلقة. ومنهجوم الإمنيوم على نواة الأندول.

تنتج الحلقات الخمسة لجزيئة l'aspidospermidine.



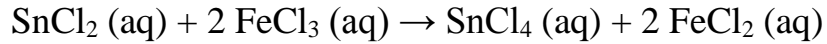
الشكل رقم (41)

وفي النهاية جزيئة l'aspidospermidine نتجت في 15 مرحلة، مع زيادة جيدة جدا للأنتوميري (>98%).

ومردود كلي % 19 الذي يقابله مردود متوسط % 87 لكل مرحلة.

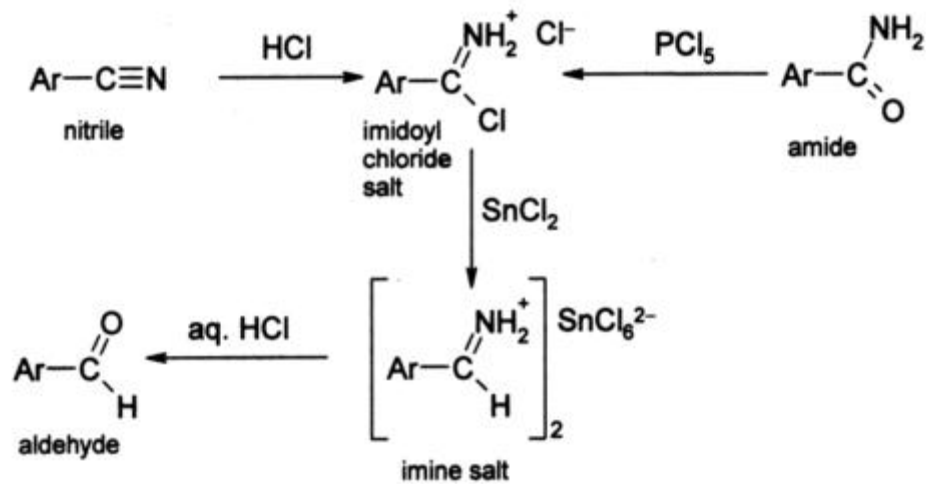
3-2 العامل المساعد ثنائي كلوريد القصدير:

ثنائي كلوريد القصدير مركب كيميائي له الصيغة SnCl_2 ، ويكون على شكل بلورات بيضاء، وينحل بشكل جيد في الماء. يتميز كلوريد القصدير الثنائي بخواصه الاختزالية، حيث يختزل أملاح الذهب والفضة إلى الفلزات، كما يختزل الثلاثي إلى الحديد الثنائي وفق المعادلة التالية:



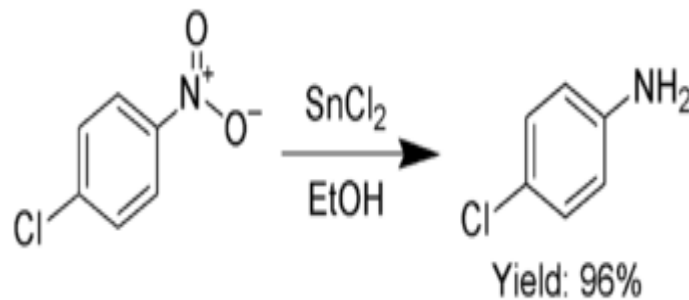
يستخدم كمحفز في إنتاج عديد حمض اللبنيك، وله تطبيقات مخبرية في الكيمياء التحليلية وذلك لخواصه الاختزالية، حيث كان يستخدم للكشف عن وجود أيونات الزئبق. أما الكيمياء العضوية يستخدم كلوريد القصدير الثنائي في اختزال ستيفن Stephen reduction ، حيث يختزل النتريل إلى إيمين والذي يتحلله بسهولة إلى ألدهيد [51].

لكن هذا التفاعل قل استخدامه حالياً، بسبب استعمال هيدريد ثنائي إيزوبوتيل ألومنيوم كبديل كما في الشكل (42).



الشكل رقم (42)

يستعمل كلوريد القصدير الثنائي في اختزال الكينون إلى هيدروكينون كما يستعمل لاختزال مركبات النترو العطرية إلى مركبات أمينية [52].



الشكل (43)

4-2 بعض الدراسات السابقة حول استخدامات العامل المرجع (PMHS):

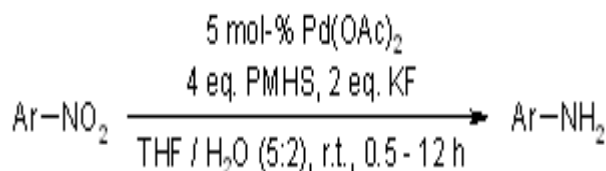
إن بولي مثيل هيدروسيلوكسان (PMHS) معروف منذ القديم (منذ حوالي 60 سنة) و متوفر بسهولة وكان أول تحضير له عام 1946 من قبل (SAUER) وزملائه وهو سائل عديم اللون ويعتبر ناتج عرضي في صناعة السيليكون. وقد استخدم ككاشف بسيط فقط في بعض التحضيرات العضوية .

ونظرا للميزات الجيدة التي يمتاز بها ، فإنه استخدم في العديد من التحضيرات العضوية المهمة وخاصة تفاعلات الإرجاع بحيث يمزج مع محفزات معدنية. وتعمل هذه المحفزات كمصادر نقل للهيدريد كما استخدم بالإضافة لهذه المعادن أيون الفلوريد ، وتبعاً للعامل المساعد المستخدم فإن (PMHS) يحقق العديد من التحضيرات نلخصها في الآتي [53]:

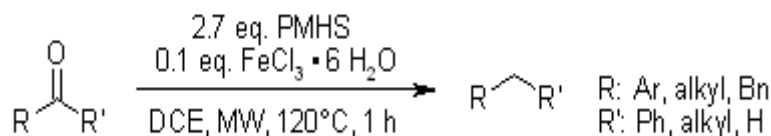
1-4-2 استخدام مركب البلاديوم كمحفز:

يعتبر كل من (Bowman وزميله Lipowitz) اول من استخدم البلاديوم كمحفز مع (PMHS) في إرجاع الألوفينات إلى ألكانات و مركبات النيترو الأروماتية إلى انيلات. كما استخدم كذلك من قبل (Chandrasekhar) وزملائه في تفاعلات فتح الأزيридиينات الحلقية (aziridines) ، وكان مردود التفاعل يتراوح ما بين 60 و 97%.

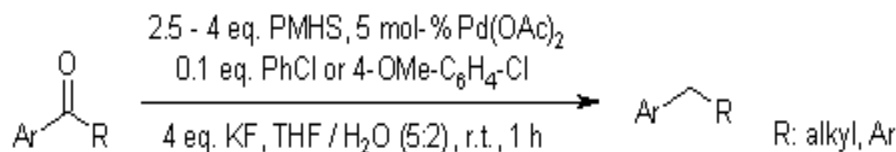
يتم تخفيض البلاديوم المحفزة للجماعات نيترو الأمينات العطرية ، مع مجموعة وظيفية باستخدام فلوريد البوتاسيوم المائي والعامل المرجع (PMHS) للمجموعات نيترو العطرية. تخفيض الأليفاتية المركبات نيترو ل hydroxylamines المناظرة باستخدام triethylsilane [54].



وكذا تخفيض مجموعة الكاتيونات من مجموعة الميثيلين.



نزع الأكسجين و تخفيض البلاديوم



الشكل (44)

خلاصة عامة:

إن هدفنا الأساسي من هذه الدراسة النظرية للعوامل المساعدة الكيرالية ودورها في الكيمياء العضوية من خلال تأثيراتها البيولوجية المختلفة وأفضل مثال على ذلك في تجسيد هذه الظاهرة بشكل حي عقار التاليدوميد .

كما تطرقنا إلى العلاقة بين الكيرالية والنقاوة الضوئية بطرقها المختلفة من خلال تحديد نقاوة السوائل والمحاليل ونسب زيادة دايا ستيرومر (%) .

ونظراً لأهمية تحضير وتحليل المركبات الكيرالية في التصنيع الصيدلي على الخصوص، لذا تناولنا تفصيلاً موضحاً بعض الطرق الأكثر شيوعاً وكذا الأجهزة المستعملة في ذلك.

وفي الأخير بيّنا العوامل المساعدة للكيرالية في إرجاع اللاتناظري، من بينها ألدهيد الألمنيوم وبعض المحفزات.

المراجع الأجنبية

1-1.A.William johnson.invitation à la chimie organique 1999 ISBN 2-7445-0138-7

2-<http://dictionary.reference.com/browse/stereo>.

3-(SHRIVER et ATKINS, Chimie Inorganique (DeBoeck Université 2001)

6-D.John.Roberts ,C.Marjorie.Caserio.chimie organique moderne 1984 Inter Edition/Paris P430-432

7-E.L.Eiel and S.H.Wilen,Stereochemistry of Organic Compounds wiley,New York,1994p49-54

9-E.Brenna,C.Fuganti and S.Serra,Tetrahedron:Asymmetry2003,14,1-42

10 a-S.C.Stinson,Chem.Eng.News75(1997)p38

b-S.C.Stinson,Chem.Eng.News75(1998)p83

c.S.C.Stinson,Chem.Eng.News75(1999)p101

11-H.Caner et al,Drug Discov.Today (2004).9,P105-110

12-P.O.Carvalho,Q.B.Cass,S.A.Calafatti,F.J.Contesini and R.Bizaco

Brazilian Journal of Chemical Engeneeing(2006)Vol.23,No.03,p-p.291-300

13-M.H.Boelens,H.Boelens and L.J.van Gemert, Sensory Properties of Optical Isomers,Perfumer and Flavorist,**1993**,18,p-p.1-15

14-E.Brenna,;C.Fuganti and S.Serra,Enantioselective perception of chiral odorants ,Tetrahedron.Asymmetry,2003,14.p-p.1-42

15-<http://ar.wikipedia.org/w/index.php?title=تحفيز&oldid=10905498>",29/042013,12:00.

16-Blaser ,H.-U. ;Buser,H.-P. ;Jalett,H.-P. ;Pugin ,B. ;Spindler,F.

Synlett**1999**,S1 ,p-p.867-868.

17-A.M.Rouhi,chem.&Eng.News 2004,82.p-p.47-62.

19-K.Nakamura,R.Yamanaka,T.Matsuda and T.Harada.

Tetrahedron Asymmetry 14(2003),p-p.2656-2681

20- Y.Hae Kim ,D.Han Park,and s.Byun J.Org.chem (1993),58,P4511-4512

21-S.Yamada,K.Nabe and N.Izuo,Appl.Environ.Microbiol.(1981),42,p733-778

22-H.U.Blaser and E.Schmidt,Asymmetric Catalysis on Industrial scale-
Challenges ,Approaches and Solutions,Wiley,NEW York,2004.chapite1;p39.

23-T.Katayama,H.Suzuki,T.Koyanagi andH.Koyanagi,BIOchem.Biochem.Biophys.

Res.Commun.2000,66,p4764-4771

24-R.Noyori,pure Appl.Chem.1981,53,p2316

25-L.S.Pais ,J.M.Loureiro andA.E.Rodrigues ,sep.purificat.Technol.2000.20,p67-77

26-L.Miller,C.Grill ,T.Yan ,O.Dapremont,E.Huthmann,M.Juza

Journal of Chromatography A ,(2003)1006 P 267-280

27-D.Abd El-Hady,N.Abo El-Maali,R.Gotti, C.Bertucci,F.Mancini,V.Andrisano

Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis(2005)37p919-925

28-C.M.Kraml,,D.Zhou,N,Byrne O.McConnell

Journal of ChromatographyA,(2005)1100p108-115

29- S . A . Kozmin ; T . Iwama ; Y . Huang ; V . H . Rawal ; J . Am . Chem . Soc . ;

30- a) G . Wittig ; U . Schollkopf ; Ber . ; 1954 ,87 , 1318.

b) G . Wittig ; W . Haag ; Ber ; 1955 , 88 , 1654.

32-Helmboldt, H., Rehbein, J., Hiersemann, M. (2004). Tetrahedron Letters. 45:

289-292 .

34-cour.univ-msila.Dz ,29/04/2013, 14 :00.

36-

- 37- Pavia, Donald L., Gary M. Lampman, George S. Kriz, Randall G. Engel (2006). (*Introduction to Organic Laboratory Techniques (4th Ed.)*. Thomson Brooks/Cole. p-797. ISBN9-28069-495-0-978
- 38- "Gas Chromatography". Linde AG. Retrieved 11 March 2012.
- 40- **R. Nageswara Rao, A. Narasa Raju, D. Nagaraju** Journal of pharmaceutical Analysis (2006) 41PP208-285.
- 41- Massey, L. J., Djerassi, C. (1979). *Org. Chem. J.* 44, 2448-2486
- 42- M.J.Ferreiro, ;Sh.K.Latypov, ;E.Qulfioti and R.Riguera
Tetrahedron:Asymmetry,(1996) Vol.7.No.8,pp.2195-2198.
- 43- G.M. Whitesides, ;D.W.Lewis, ;J. Am. Chem. Soc. (1970), 92, pp6979
- 45- <http://www.onefd.edu.dz> .17/05/2013 ,23:10.
- 46- <http://ar.wikipedia.org/w/index.php?title=هدرجة&oldid=10440810> ,15 /05/2013,23:00.
- 47- <http://ar.wikipedia.org/w/index.php?title=هدريدالالمنيوم&oldid=10488145>,15/05/2013 ,00 :00.
- 48- J. M. Hook ; L. N. Monder ; *Nat. Prod. Rep.* ; **1986** , 3 , 35
- 49- Intrahnovsky « Oxidation in organic chemistry » ; Academic Press: New York ; **1978** , 254
- 50- J. Harley –Mauson ; M. Kaplan ; *J. chem-sec;chem..commun* ;1967,p.915.
- 51- compounds with D. Bellamy and K. Ou (1984). "Selective reduction of aromatic nitro
- 52- Tetrahedron letters ."with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium.p-p.839-842.
- 53- K.K-Senapati. *Synlett*(2005),No.12.p-p.1960-1961.
- 54- T. Mizuta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 2195-2199.

المراجع العربية

- 4- عبد المجيد البلخي الكيمياء الفراغية الموسوعة العربية
- 5- صلاح يحيى الكيمياء العضوية (جامعة دمشق 1963)
- 31- رسالة مقدمة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء العضوية ، فرع إصطناع عضوي
ص (31)، بوعكاش ربيعة
- 33- تحضير وتحليل المركبات النقية ضوئياً، المؤلف:نجيمي محمد السعيد(الطبعة الأولى) ,4348,
2009،الأمال للطباعة ،ص50.
- 35-أجهزة التحليل الطيفي والكروماتوجرافي، أحمد خميس محمد سلامة،مكتبة بستان المعرفة
ص189-262
- 39-كتاب صدر حديثاً يقدم معالجة شاملة لنظرية عالية الأداء التدرج اللوني(Lloyd Snyder)
- 44- جامعة نايف العربية للعلوم الأمنية



شكر

ملخص

قائمة الأشكال

قائمة الجداول والصور

قائمة الرموز

1.....مقدمة

الفصل الأول

عموميات على الكيمياء الفراغية

1- تاريخ الكيمياء الفراغية.....2

2- مفهوم الكيرالية.....4

3- التماكب الضوئي.....5

4- الكيرالية والفاعلية البيولوجية.....10

5- متغيرات تقدير النقاوة الضوئية.....13

5-1 النقاوة الضوئية : optical purity.....13

5-2 الانتقائية الأنانتيوميرية (Enantiosélective).....13

14..... Diastéréosélectivity) 3-5 الانتقائية الدياستيروميرية:

الفصل الثاني

تحضير وتحليل المركبات العضوية الكيرالية

- 1-1 طرق تحضير وتحليل المركبات النقية ضوئيا.....15
- 1-1 طرق تحضير وتصنيع المركبات النقية ضوئيا.....15
- 1-1-1 طرق تحضير المركبات النقية ضوئيا.....17
- 1-1-1-1 التحضير إنطلاقا من مركبات بروكيرال.....17
- 1-1-1-2 التحضير بواسطة المحفزات.....17
- 1-1-1-1 المحفزات الكيميائية.....17
- 2-1-1-2 المحفزات حيوية.....19
- 3-1-1-1 التحضير بفصل المزيج الراسيمي (resolution of racemates).....20
- 1-1 الفصل الكروماتوغرافي (chromatographic resolution).....20
- 2-1 طرق تصنيع المركبات النقية ضوئيا.....22
- 1-1 الإصطناع الإنتقائي الأيتومتری ل Rawal.....22
- 2-1-2 التصنيع العضوي للمركب Jatrophon.....25
- 2-1 طرق تحليل المركبات النقية ضوئيا.....27
- 1-2-1 الطريقة البولارومترية : (Polarimetric methods).....27
- 2-1-2 طرق تحليل الكروماتوغرافي.....28
- 1- طرق الكروماتوغرافيا الغازية (Gas chromatographic methods).....28
- 2- طرق الكروماتوغرافيا السائلة: (Liquide chromatographic methods).....29
- 3-2-1 طريقة طيف الرنين النووي المغناطيسي : (RMN-H¹).....30
- 1-1 تحديد مواقع الروابط الثنائية.....30

- 30.....2-تحديد النقاوة الضوئية بتقنية RMN
- 32.....3-الأجهزة المستخدمة في تحليل المواد النقية ضوئيا
- 32.....1-3جهاز كروموتوغرافيا الغاز (GC)
- 32.....2-3جهاز الأشعة فوق البنفسجية/ الأشعة المرئية (UV/VIS)
- 32.....3-3 جهاز كروموتوغرافيا الغاز / مطياف الكتلة (GC/MS)
- 33.....4-3جهاز المجهر الالكتروني المساح (SEM)
- 33.....5-3 جهاز كروموتوغرافيا السائلة عالي الكفاية (HPLC):

الفصل الثالث

العوامل المساعدة الكيرالية في الإرجاع اللاتناظري

- 34.....1 - مدخل إلى الإرجاع
- 35.....1-1- العامل المساعد الهيدروجين الغازي (الهدرجة)
- 37.....2-العوامل المساعدة الكيرالية في الإرجاع اللاتناظري
- 38.....1-2العامل المساعد هيدريد الألمنيوم BINAL-H
- 39.....2-2العامل المساعد Schult
- 44.....3-2 العامل المساعد ثنائي كلوريد القصدير
- 45.....4-2 بعض الدراسات السابقة حول استخدامات العامل المرجع PMHS
- 45.....1-4-2 استخدام مركب البلاديوم كمحفز
- 46الخلاصة العامة
- 49.....المراجع بالاجنبية
- 50المراجع بالعربية