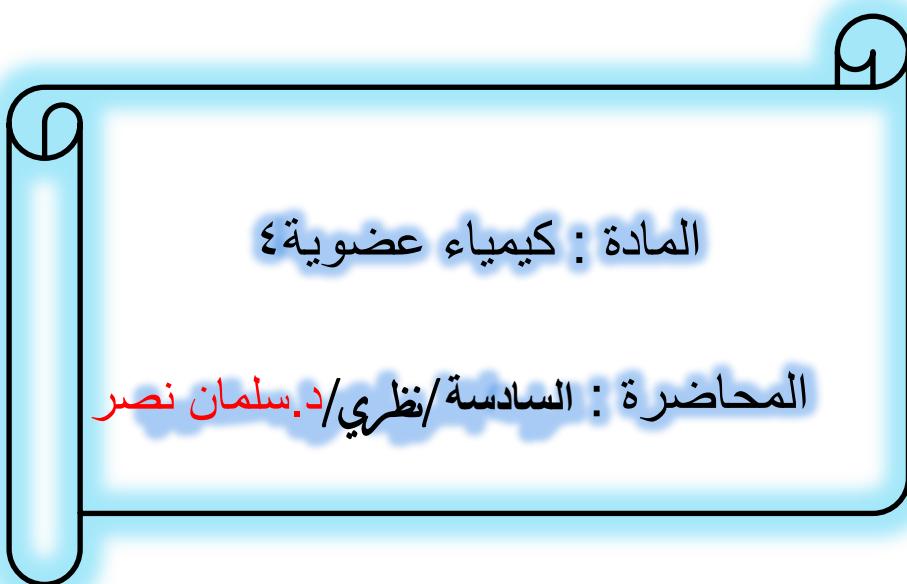




كلية العلوم

القسم : الكيمياء

السنة : الرابعة



A to Z مكتبة

Facebook Group : A to Z مكتبة

كلية العلوم ، كلية الصيدلة ، الهندسة التقنية

يمكنكم طلب المحاضرات برسالة نصية (SMS) أو عبر (What's app-Telegram) على الرقم 0931497960

الفصل الثاني

مجموعات الحماية

PROTECTING GROUPS

1 - مقدمة

ظهرت الحاجة الماسة إلى استخدام مجموعات الحماية عند اصطناع العديد من المركبات العضوية المعقدة، وبعده اصطناع البيتيدات من أكثر الاصطناعات التي تحتاج إلى استخدام مجموعات الحماية، وبمساعدة مجموعات الحماية وحدها، تم التوصل إلى اصطناع الكامل للأنسولين ومركبات الريبيو نيوكليلوزيدات (حيث يبلغ وزنها الجزيئي 13700)، انطلاقاً من ذلك، فقد تميزت حماية مجموعات الأمين، والإيمين بدراسة مفصلة جداً، بصورة أكثر من باقي المجموعات الوظيفية.

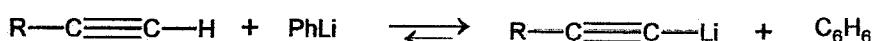
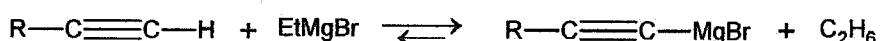
يتم اللجوء إلى مجموعات الحماية في حال وجود أكثر من مجموعة وظيفية، يمكنها أن تتفاعل مع كاشف ما، وعند الرغبة بإجراء التفاعل مع إحداها فقط، دون المساس بالمجموعات الأخرى - عدّى - لا بد من حماية المجموعات الأخرى، ومن شروط هذه الحماية سهولة إدخالها، وكذلك بعد الانتهاء من التفاعل، سهولة إزالتها. وهناك، كما نعلم، حمس طرائق لإزالتها، وهي: الطمهة القلوية، أو الحمضية، أو بتفاعلات الأكسدة - الإرجاع، أو تفاعلات الحنف.

2 - 2 هماية الرابطة H - C في الأستيلينات الطرفية

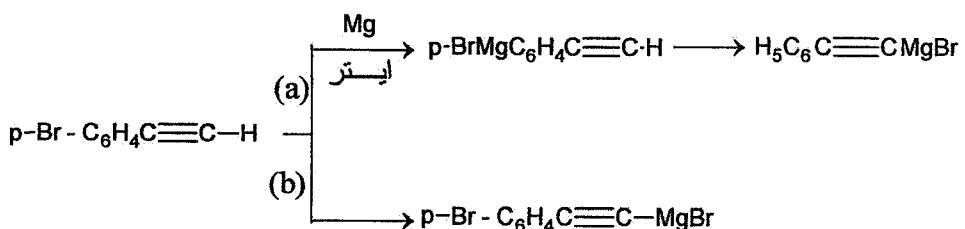
نظراً لما تتمتع به ذرة الهيدروجين من صفات حمضية واضحة، وذلك بسبب الكثافة الإلكترونية العالية بين كربوني الرابطة الثلاثية، يكون الزوج الإلكتروني المشكل للرابطة H - C أقرب إلى الكربون من الهيدروجين، وبالتالي تحتاج إلى حماية هذه الرابطة H - C عندما نرغب في إجراء تفاعلات على الرابطة الثلاثية في الأستيلينات. ومن أهم طرائق حماية هذه الرابطة ذكر:

2 - 2 - 1 استخدام كاشف غرينيارد ومركبات الليثيوم

عند تفاعل الأستيلينات مع كواشف غرينيارد، أو مركبات الليثيوم، فإنها تحول إلى مركبات عضوية معدنية، وتتميز هذه التفاعلات بكونها عكوسية مع افضلية نحو اليمين:

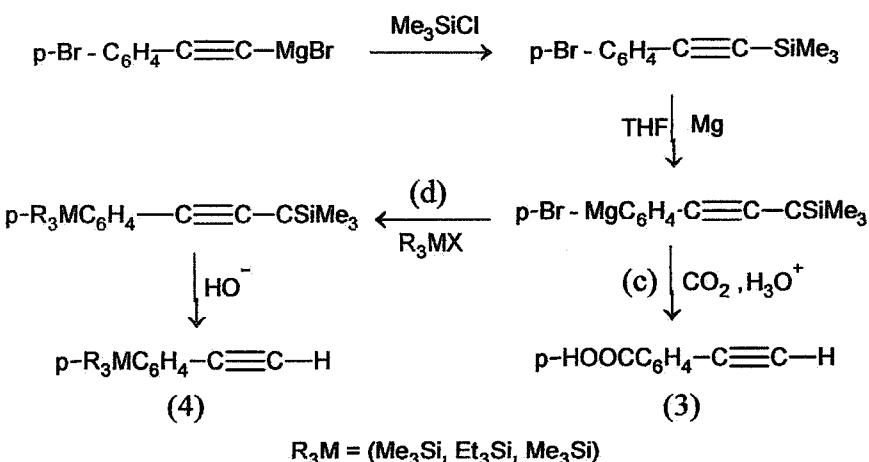


فمثلاً عند تحضير كاشف غرينيارد من خلال تفاعل بارا بروم فينيل الأسيتيلين مع المغnezيوم بوجود الایتر الجاف، تحدث إعادة ترتيب للناتج إلى فينيل إيتينيل بروم المغnezيوم، وذلك من خلال حذف هاليد الأريل:



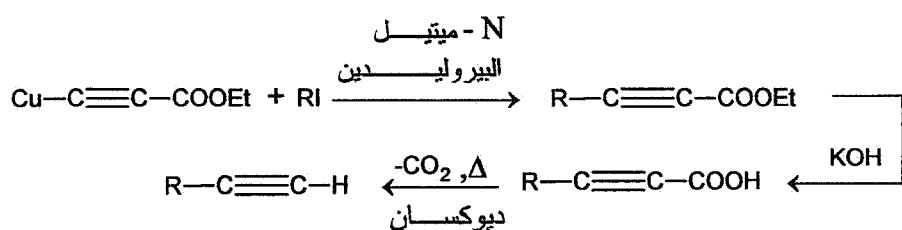
ويمكن تجنب ذلك [المسار (a)] من خلال التفاعل مع كاشف غرينيار، أولاً، ومن ثم معالجة الناتج وفقاً للمسار (b) مع بوتيل الليثيوم، وينتج $p\text{-LiC}_6H_4C\equiv CMgBr$.

هذا التفاعل بسهولته، إلا أنه لم يستخدم بشكل جيد في الاصطناع العضوي. ومن أكثر مجموعات الحماية أفضليّة هو تفاعل مركب كلور ثلاثي الكيل السيليسيوم Me_3SiCl مع الناتج وفق المسار (b)، وبالتالي يتم حماية الرابطة $\text{H} - \text{C}$ الطرفية، ومن ثم يتم مفاعلة المركب الناتج مع كاشف غرينبيارد (تفاعل المركب الناتج مع المغنيزيوم بوجود رباعي هيدروفوران THF)، ويتم بعد ذلك مفاعلة الناتج، لاحقاً، إما مع غاز ثاني أكسيد الكربون في وسط حمض، فينتج الحمض الكربوكسيلي [وفقاً للمسار (c)], وبعدها تتم إزالة مجموعة الحماية، والحصول على المركب (3)، أو من خلال تفاعل كاشف غرينبيارد مع R_3MHal [وفق المسار (d)], ومن ثم تزال مجموعة الحماية، ونحصل على المركب (4)، وتتم كلتا المراحلتين بمحدود جيد:



2-2-1 استخدام مشتقات الأستيلينات الأخرى

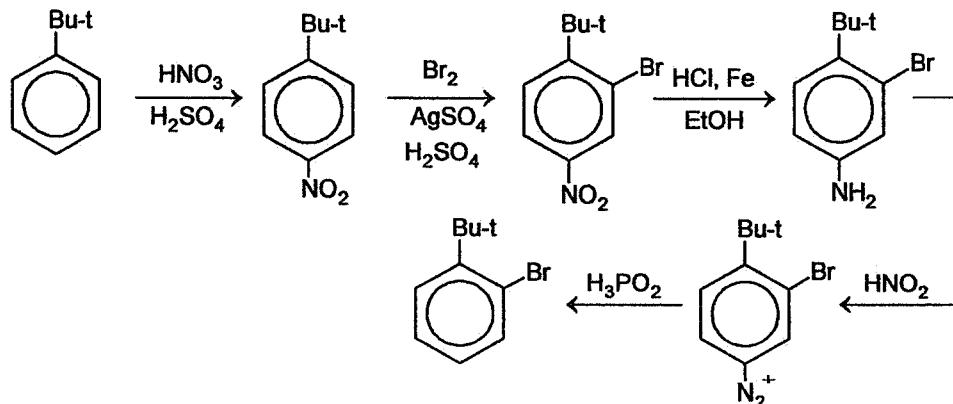
يمكن حماية الرابطة $\text{H} - \text{C}$ في الأستيلينات الطرفية من خلال تحضير مشتقات أستيلينية، مثل $\text{CuC} \equiv \text{C} - \text{COOEt}$ ، ومن ثم مفاعلتها مع الهاليدات، وحلمهة الناتج بوجود وسط قلوبي، ويتم بعد ذلك عملية حذف المجموعة الكربوكسيلية بالتسخين في الديوكسان، وفقاً لما يلي:



2 - 3 همایة الرابطة H - C العطرية

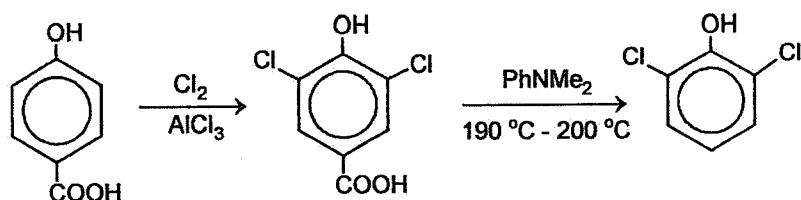
نظراً لأهمية تفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلية العطرية، واستخداماتها الواسعة في تفاعلات الاصطناع العضوي، فلا بد من دراستها بالتفصيل [حيث تؤدي قواعد التوجيه دوراً أساسياً وهاماً جداً]. ففي بعض الأحيان تلجأ إلى تغيير التوجيه من خلال زيادة الإعارة الفراغية بالقرب من بعض المواقع بحيث توجه تفاعلات الاستبدال نحو الموضع الأخرى، وفي النهاية، يمكن إزالة مجموعة الحماية هذه.

فمثلاً، تم برومة ثالثي بوتيل البنزن في الموضع - بارا المفضل بسبب الإعارة الفراغية، أما عندما نرغب في إدخال المتبادل في الموضع - أورتو، فيمكن حدوث ذلك عن طريق إدخال مجموعة النترو، أولاً، في الموضع بارا، ومن ثم نقوم بتفاعل البرومة في الموضع - أورتو، وتزال - بعد ذلك - مجموعة النترو من خلال الهرجة، وبعدها تحول إلى الديازونيوم، وأخيراً تحذف N_2 ، من خلال التفاعل مع المزيج $\text{HNO}_2 + \text{H}_3\text{PO}_2$



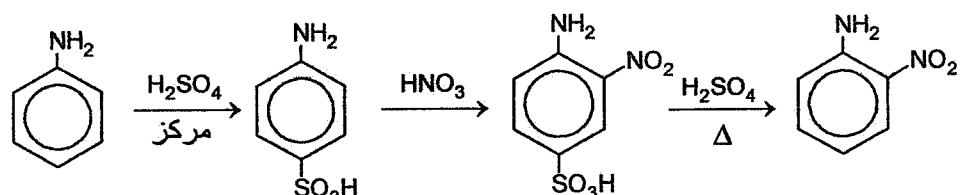
١ - ٣ - ٢ استخدام مجموعة الكريوكسيل

في حالة الرغبة في تحضير ثلائي كلور الفينول بدهن من الفينول، فلا بد من إدخال مجموعة الكربوكسيل في الموقع - بارا، ومن ثم القيام بتفاعل الكلورة، وبعدها تزال مجموعة الكربوكسيل بعملية التسخين إلى الدرجة 200°C :

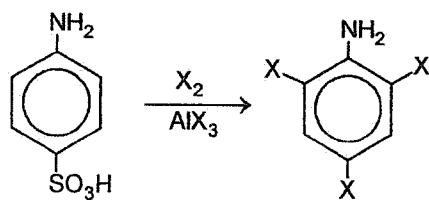


2 - 3 - 2 استخدام مجموعة السلفو ، والأمين

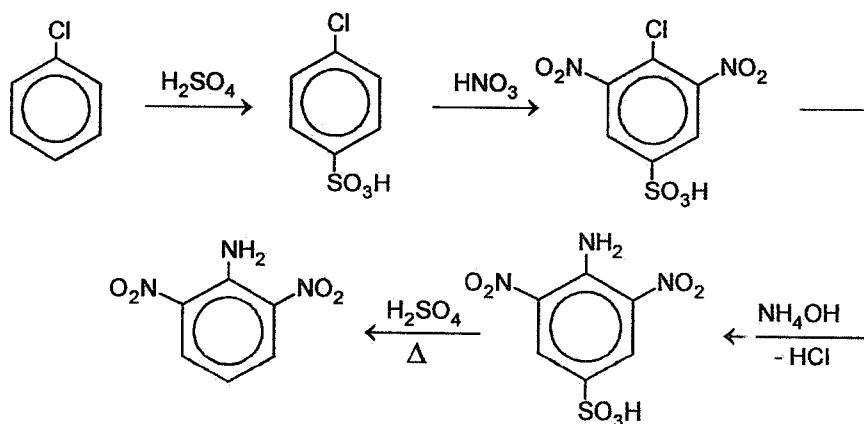
تستخدم مجموعة السلفو لحماية الموقع - بارا في الأمينات، والفينولات العطرية، حيث تتم نترجة بارا - سلفو الإتيلين، ومن ثم تدخل NO_2 - في الموقع - أورتو، وبعدها تزال مجموعة الحماية من خلال التفاعل مع حمض الكبريت والتسخين، ونحصل على أورتو نترو الأتيلين:



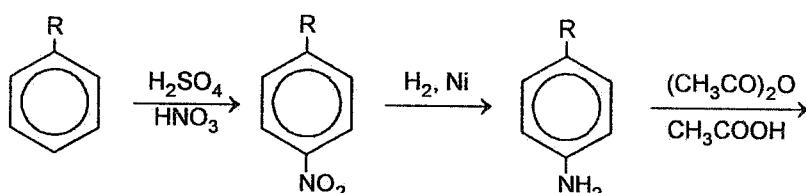
- يمكن أيضاً هلجة حمض بارا سلفو الأنيلين، حيث تتم الهلجة في الموقعين - أورتو، وكذلك يمكن أن تستبدل مجموعة السلفو SO_3H - بالهالو حين أيضاً:

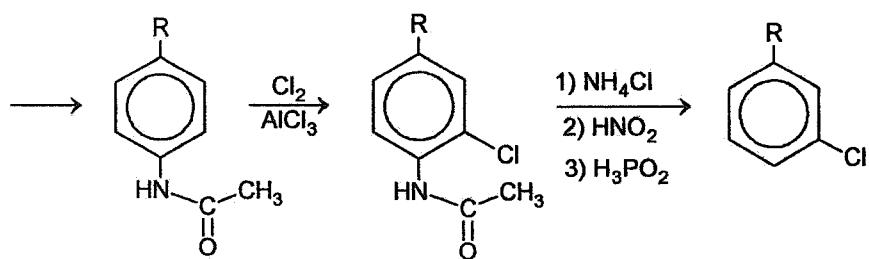


أما في حالة تحضير 6,2 - ثائي نترو الألينين، بدءاً من كلور البنزن، فلنبدأ،
أولاً، إلى تفاعل سلفنة كلور البنزن في الموقع - بارا، ثم نترجة الناتج، فنحصل على
6,2 - ثائي نترو - 4 - سلفو كلور البنزن، ثم يعالج الناتج بهيدروكسيل الأمونيوم
(حيث تساعد مجموعة النترو على ذلك)، وأخيراً يتم تزعم مجموعة السلفو:

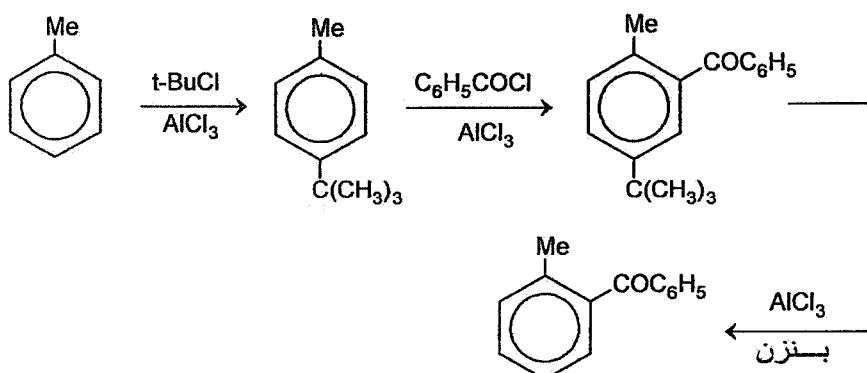


يمكن أيضاً استخدام مجموعة الأمين في حماية الرابطة C - H في الموقع - بارا
للمركب الكيل البنزن، وإدخال مجموعة حماية لـ NH_4^+ ، التي تم إدخالها بحيث توجه
التفاعل نحو ناتج أورتو واحد فقط، بسبب الإعاقبة الفراغية، ومن ثم تزال مجموعة
الحماية، ومجموعة NH_2 ، ونحصل على مينا كلور الكيل البنزن:





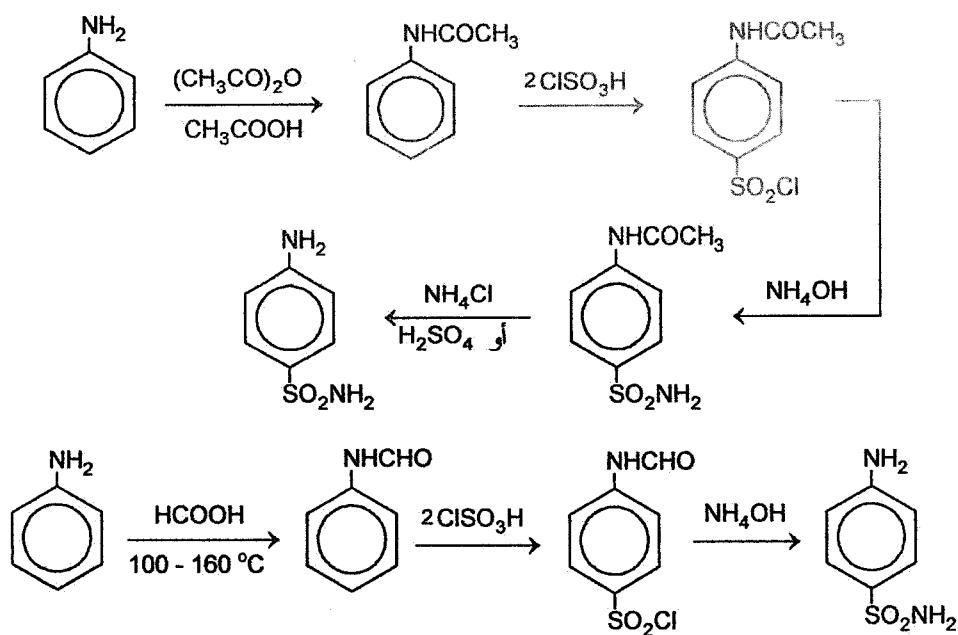
يمكن إدخال جذر الأسيل في الموقع - أورتو بالنسبة للتولوين، وذلك من خلال إدخال جذر ثالثي البوتيل في الموقع - بارا، وبسبب الإعاقبة الفراغية الكبيرة له، ومن ثم نتمكن من إدخال جذر أسيل في الموقع - أورتو، ويزال جذر ثالثي البوتيل بعد ذلك. يعد هذا التفاعل من التفاعلات الهامة، وذلك نظراً لسهولة إدخال هذا الجذر بوساطة تفاعل فريدل - كرافت، وسهولة إزالتها بوساطة AlCl_3 مع البنزن، أو باستخدام HF مع ميتا كريزول، وكذلك يساعد ثالثي البوتيل بتوجيه التفاعل نحو الموقع - ميتا، وذلك بحسب المجموعة الوظيفية الموجودة في الحلقة:



2 - 4 - حماية المركبات الأمينية (الرابطة N - H ومجموعة R_3N):

تتميز الأمينات الأولية بأنها حساسة جداً تجاه تفاعلات الأكسدة، وتفاعلات استبدال مجموعة الأمين، لذلك لا بد من البحث عن كيفية حماية الرابطة $\text{N} - \text{H}$ السهلة، وكذلك إزالة هذه الحماية بعد انتهاء التفاعل، ويتم ذلك بتحويلها إلى مجموعة أميدية.

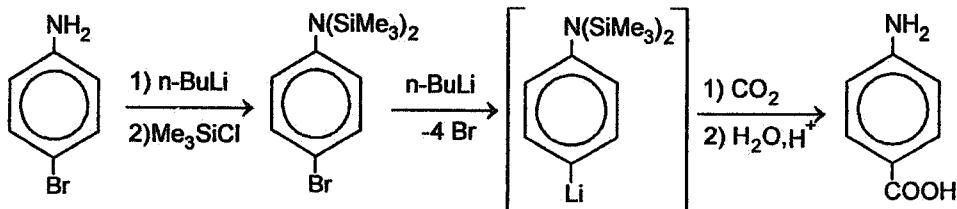
٤ - ١ عن طريق المجموعة الأميدية:



ومن طرائق إزالة مجموعة الحماية نذكر الحلمهة الحمضية أو القلوية.

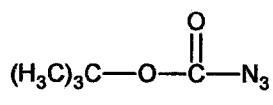
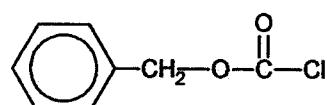
٤ - ٢ تحويل الرابطة N - H إلى الرابطة N - Si

يمكن حماية الرابطة H - N عن طريق تحويلها إلى الرابطة N - Si، وخصوصاً بوجود المشتقات الهالوجينة، وذلك في اصطناع مشتقات الإيميدازول الببتيدية، من خلال مفاعلة الأمين الأولي مع كلور ثلاثي ميثيل السيلان (Me₃SiCl)، ويتم بعد ذلك تحويل المشتق الهالوجيني إلى حمض كربوكسيلي عن طريق تحويل الرابطة C - X إلى الرابطة C - Li - C، ومن ثم مفاعلة المركب الوسطي الناتج مع CO₂، وفي النهاية تزال مجموعة الحماية بالحلمة الحمضية:



٢ - ٤ حماية الأمينات في مجال اصطناع الببتيدات

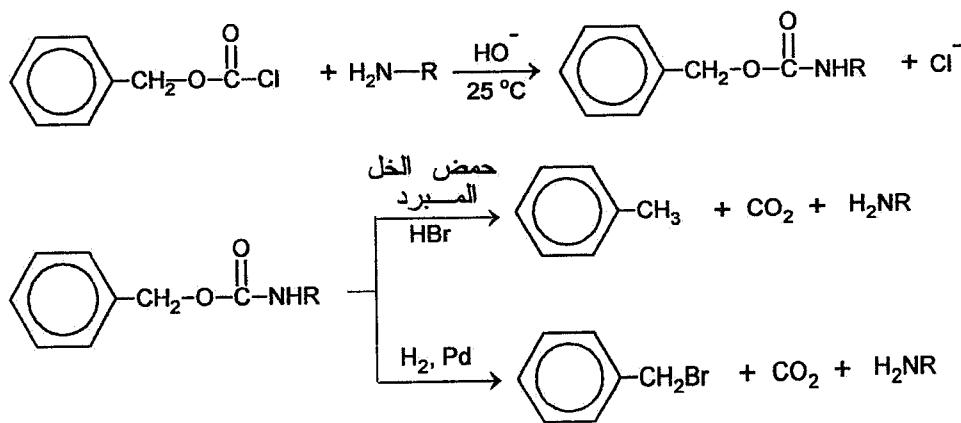
أما في مجال اصطناع الببتيدات، وفي أثناء تفاعل حمضين أمينيين مع بعضهما بعضاً، يمكن القيام بحماية مجموعة الأمين في الحمض الأميني الأول، قبل تنشيطه وتفاعله مع الحمض الأميني الثاني، ونعني بالحماية هنا، تحويل مجموعة الأمين إلى مجموعة أخرى ذات نوكليوفيلية منخفضة، وذلك بتحويلها إلى مجموعة أخرى غير نشطة. ومن الضروري اختيار مجموعة الحماية بدقة شديدة، بحيث يمكن إزالتها عند الحاجة دون التأثير في الرابطة الأميدية التي تنشأ بين الحمضين الأمينيين. ومن أهم هذه المركبات المستخدمة ذكر كلوروفورمات البنزيل، ومركبات أزيد ثلاثي بوتيلوكسي كربونيل:



كلوروفورمات البنزيل

أزيد ثلاثي بوتيلوكسي كربونيل

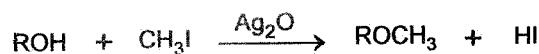
حيث يتفاعل كلا المركبين السابقين مع مجموعة الأمين بحيث تتم حمايتها من أية تفاعلات لاحقة، ويمكن إزالتها دون المساس بالرابطة الأميدية. يمكن إزالة مجموعة كلوروفورمات البنزيل بالهدرجة الوساطية، أو بالمعالجة ببروم الهيدروجين بوجود حمض الخل المبرد. أما مجموعة ثلاثي بوتيلوكسي كربونيل، فيمكن إزالتها بالمعالجة بحمض كلور الماء، أو ثلاثي كلور حمض الخل بوجود حمض الخل، عند درجة حرارة الغرفة:



٥-٢ حماية الكحولات

٥-١ حماية الكحولات عن طريق تحويلها إلى الأيترات

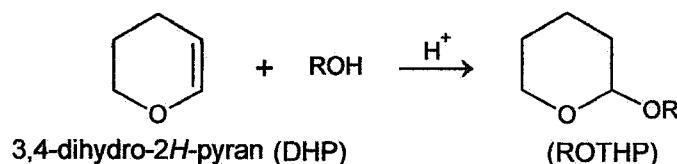
(a) عن طريق تشكيل الإيترات: يمكن حماية الكحولات عموماً، والسكريات خصوصاً، وذلك بتحويلها إلى أيترات بسيطة، وبنقاصلها مع يود الميثيل (CH_3I) بوجود أكسيد الفضة Ag_2O ، أو من خلال تفاعಲها مع كبريتات ثنائية الميثيل Me_2SO_4 بوجود NaOH المركزية، وكذلك من خلال التفاعل مع دي آزو ميتان:



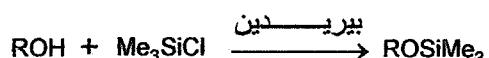
ويمكن أيضاً حماية الكحولات من خلال تفاعلهما مع إيزو البوتزن، وتتميز الإيترات الناتجة بثباتها تجاه الحممه القلوية، ولكنها ليست ثابتة بالحممه الحمضية، وتُعد هذه الأخيرة إحدىطرائق لإزالة هذه الإيترات، وذلك وفقاً للمعادلة التالية:



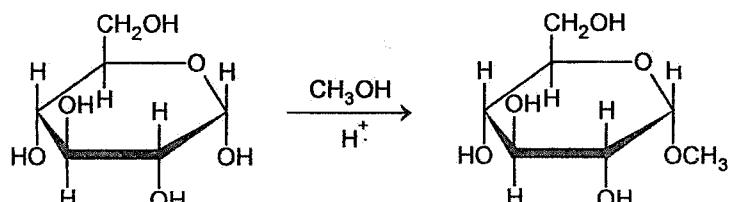
تتم حماية الكحولات أيضاً من خلال تفاعلها مع زيادة من مركب 3,2 - ثنائي هيدرو - H4 - البيران (DHP) في وسط حمضي، وعند درجة حرارة الغرفة، حيث تتحول الكحولات إلى إيتير رباعي هيدرو البيران، الذي يرمز له اختصاراً: ROTHp



وتتميز مجموعة الحماية هذه بسهولة إزالتها في وسط حمضي ممدد. ونظرأً لكون هذه الطريقة صالحة لجميع أنواع الكحولات الأولية، والثانوية، والثالثية، فمن غير الممكن استخدامها لحماية الكحولات نوعياً في السكريات، أو الغليكولات. وعندها يستخدم تفاعل السكريات مع كلور ثلاثي ميتيل السيلان Me_3SiCl ، وذلك وفقاً للمعادلة التالية:

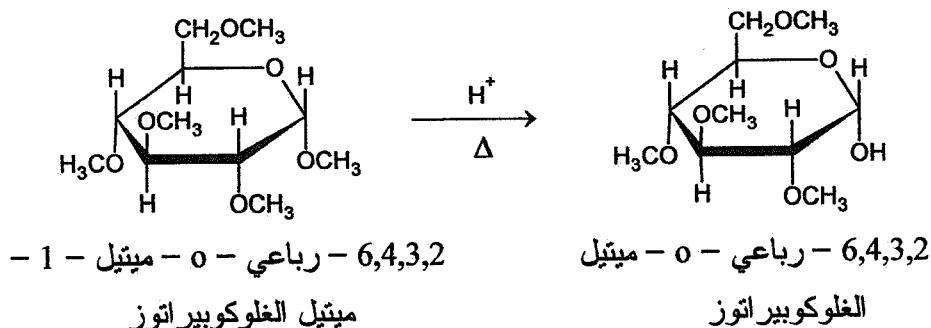


وتتميز هذه المجموعة بسهولة إزالتها من خلال تسخين الإيتير في الكحول الإيثيلي الممدد. وكذلك يمكن مثيلة الهيدروكسيل الألوميري فقط بتفاعله مع الميتانول في وسط حمضي، وتشكل استالات نتيجة لذلك:

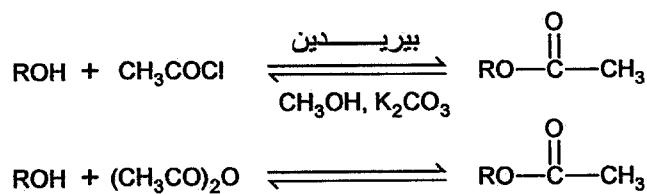


أما باقي مجموعات الهيدروكسيل، فتتطلب استعمال عوامل مثيلة أكثر فعالية بكثير، مثل كبريتات ثنائية الميتيل Me_2SO_4 بوجود الصود الكاولي، أو باستخدام يود الميتيل مع

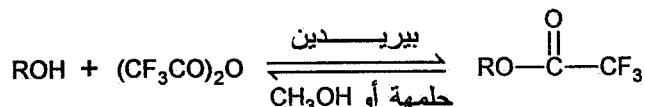
أكسيد الفضة، أو أكسيد الباريوم. ويمكن إزالة مجموعة الحماية هذه بالتسخين في وسط حمضي:



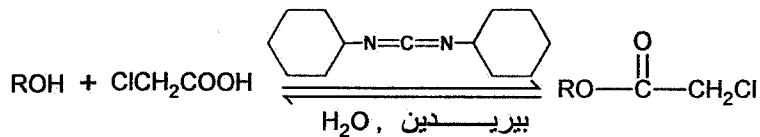
(b) عن طريق تشكيل الإسترات: يمكن حماية الكحولات عن طريق تشكيل الإسترات، حيث تتشكل الإسترات من خلال تفاعل المجموعة الهيدروكسيلية مع بلاماء حمض الخل، أو كلوريد الأسيل. تمتاز مجموعة الحماية هذه بسهولة إزالتها من خلال اللمهة في وسط قلوي، وكذلك بسهولة إجرائها، كونها تتم في درجة حرارة الغرفة، أو أقل بقليل:



ويمكن أيضاً حماية الكحولات عن طريق تفاعಲها مع ثلاثي فلور بلاماء حمض الخل، أو ثلاثي فلور خلات الصوديوم : CF_3COONa



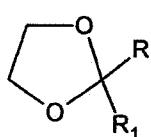
ويتم أيضاً حماية الكحولات من خلال تفاعلهما مع كلور حمض الخل ClCH_2COOH ، يوجد (DCC) ثانوي حلقي هكسيل كربو دي إيميد:



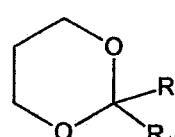
وبالرغم من سهولة إدخال هذه المجموعة، وسهولة إزالتها، في لم تستخدم بشكل واسع في الاصطناع العضوي.

2 - حماية الديولات

تتم حماية الديولات بتحويلها إلى كيتالات حلقة، وذلك من خلال تفاعل الديولات من النوع (3,1) أو (2,1) مع البنزالدهيد، أو الأسيت الدهيد، وذلك بوسط حمضي من HCl ، أو H_2SO_4 ، وإما بدون مذيب، أو بوجود ثاني مبديل فورم الدهيد DMFA أو البنزن، وينتج في هذه الحالة الديوكسولات - 3,1، ويفصل الماء المنكون بالقطير الأزوتروبي:



ديوكسولات - 3,1



ديوكسان - 3,1

تتم إزالة مجموعات الحماية هذه بالحلمية الحمضية. وتؤدي المتبادلات المرتبطة في الموقع - 2 (R , R_1)، وكذلك المتبادلات على الحلقة، دوراً كبيراً في طريقة إزالتها. فمثلاً، تتناسب سهولة إزالة مجموعة الحماية في الديوكسولات - 3,1، التي تحضر من الإيتيلين غликول والفورم الدهيد ($\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$)، أو الأسيت الدهيد ($\text{R} = \text{CH}_3$ و $\text{H} = \text{R}_1$)، طرداً مع النسب التالية: 1 : 5 000 : 50 000.

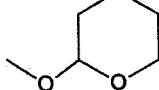
2 - حماية الفينولات

تستخدم لحماية الفينولات الطرائق نفسها التي تستخدم لحماية الكحولات أيضاً، أثناء تفاعلات الاصطناع العضوي، مما يؤكد الخواص الكيميائية المشتركة للمجموعة

OH، ولكن فعالية الفينولات تختلف عن الكحولات، مما يزيد من انفاقتها من جهة، وسهولة إزالتها من جهة أخرى.

يمكن تقسيم مجموعة حماية المشتقات الفينولية إلى مجموعتين أساسيتين: إيترات بسيطة، ومعقدة، انظر الجدول (1-2). نلاحظ من الجدول (1-2) تنوعاً كبيراً في مجموعات حماية الفينولات من جهة، وتتميز بتتنوع كبير في انفاقية التفاعلات بخصوص تفاعಲاتها مع الحمض والأكسجين، وكذلك في تفاعلات الأكسدة - الإرجاع، من جهة أخرى.

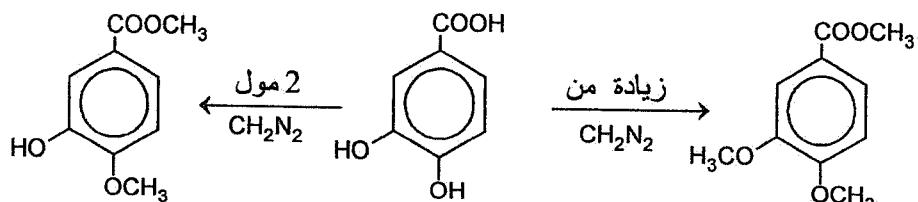
الجدول (1-2): حماية المجموعات الفينولية.

إيترات بسيطة وأسيتاليات	إيترات معقدة
$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCHO}$
$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{OCOCH}_3$
$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	
$-\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-\text{OCOPh}$
$-\text{OCH}_2\text{COPh}$	
$-\text{OCH} = \text{CH}_2$	$-\text{OCOAr}$
$-\text{OAr}$	$-\text{OCONH}_2$
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{OCOOCH}_3, -\text{OCOOC}_2\text{H}_5$
$-\text{OCHOCH}_3$ OR	$-\text{OCOSPh}$
$-\text{O-glycolazides}$	$-\text{OCOCH}_2\text{CCl}_3$
$-\text{OSiMe}_3$	$-\text{OSO}_2\text{CH}_3$
	$-\text{OSO}_2\text{Ar}$ $-\text{OSO}_3\text{H}$

١ - ٧ - ١ أكلاة الفينولات

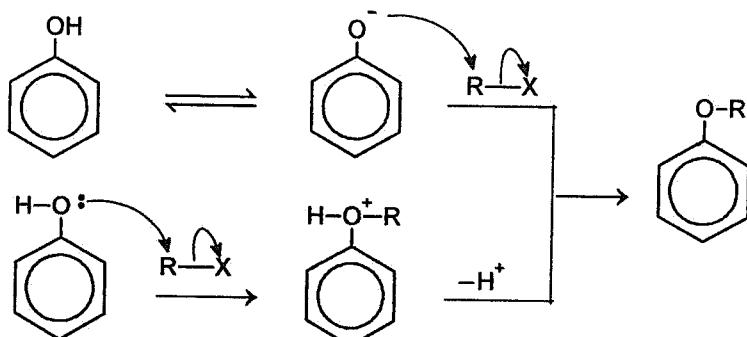
يمكن تقسيم أكلاة الفينولات إلى ثلاثة أنواع مختلفة:

1. تفاعلات الفينولات مع دي آزو الأكانات، CH_3CHN_2 ، أو CH_2N_2 ، أو $(\text{PHCHN}_2)_2$ ، ويتم التفاعل بسرعة في درجة حرارة الغرفة، وفي محلات خاملة بدون تشكيل نواتج ثانوية، وذلك وفقاً لما يلي:

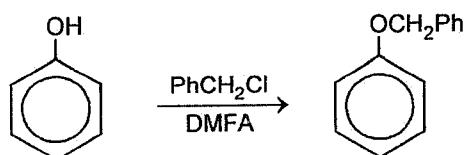


نلاحظ من هذا التفاعل أنه يمكننا التحكم بالنواتج من خلال كمية دي آزو الميتان المستخدمة، ففي حالة استخدام 2 مول فقط تتم الأكلاة في الموقع - بارا، الذي بعد أكثر حموضية، بينما عند استخدام زيادة منه، فتتم الأكلاة في ثلاثة مواقع. يتم تفاعل الفينول مع دي آزو الأكانات بسرعة، وذلك بسبب تنشيط التفاعل على حساب انتقال البروتونات من الفينولات إلى دي آزو الأكانات.

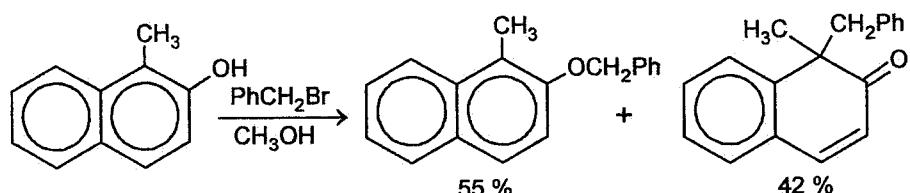
2. تفاعل الفينولات مع الهايليدات، وكبريتات الألكيل الحمضية في وسط حمضي: تتميز مثل هذه التفاعلات بأنها تفاعلات استبدال نوكليوفيلية إلى شارببة الفينوكسي أو الفينول، وتتم وفقاً للآلية التالية:



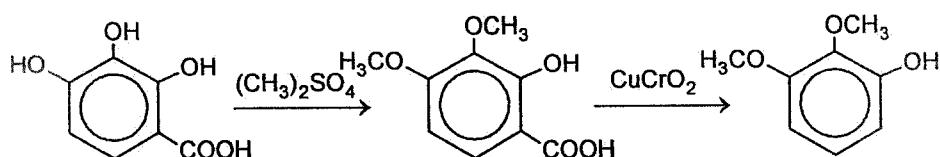
تبين أنه عند استخدام الفينوكسي لا بد من خفض الطاقة الحرية إلى 3 كيلو كالوري، واستخدام محل مناسب، وذلك لجعل الألكلة تتم على الأوكسجين وليس على الكربون. أما في حالة الفينولات، فتتم الألكلة فقط على ذرة أكسجين، إذا كانت حرة، وذلك عند استخدام محل بروتوني، مثل DMFA (ثنائي ميتيل فورم الدهيد)، وفقاً للمعادلة التالية:



أما الألكلة على ذرة الكربون (C – أكيل)، فتتم بوجود محلات هيدروكسيلية:

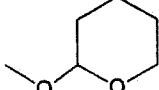
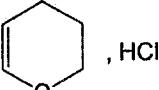


في حالة وجود مجموعة هيدروكسيل في الموقع – أورتو بالنسبة إلى مجموعة الكربونيل، فإنّ الألكلتها تم بصعوبة جداً باستخدام الهايدرات، أو كبريتات الأكيل، بوساطة قلوي، وبالتالي يمكن الاستفادة من هذه الانتقائية في تحضير 2,1 – ثانوي ميتيل البورو غالول، وذلك وفقاً لما يلي:



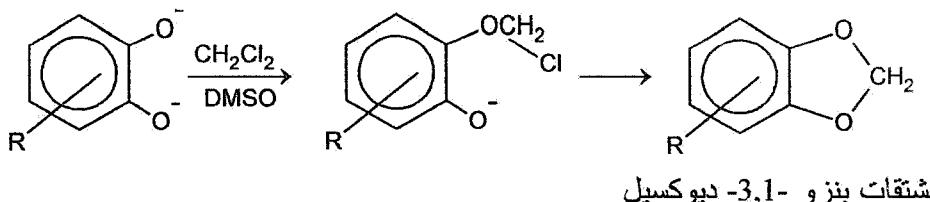
يوضح الجدول (2-2) طرائق الألكلة الفينولات.

الجدول (2-2): طرائق الكلة الفينولات.

المجموعة	مجموعة الحماية	الكاشف والشروط
$-\text{OCH}_3$	فينول فينول أو K_2CO_3 , CH_3I , NaOMe أو مشتقاته الأسيتيلية فينول أو مشتقاته الأسيتيلية	CH_2N_2 في الایتر، والكحول . CH_2Cl_2 أو DMVA في Ag_2O أو CH_3I . DMCO NaOH في الماء أو $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ الكحول. K_2CO_3 في الأسيتون $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ أو DMCO
$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	فينول	K_2CO_3 في الأسيتون أو $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{SO}_4$
$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	فينول	H_2SO_4 , $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ في ایتر . CH_2Cl_2 أو البترول
$-\text{OCH}_2\text{Ph}$	فينول فينول أو مشتقاته الأسيتيلية - " - - " -	PhCHN_2 ، في الایتر البترول أو . CH_2Cl_2 K_2CO_3 , PhCH_2Br أو PhCH_2Cl في الأسيتون، أو DMFA ، أو DMCO K_2CO_3 , KI , PhCH_2Cl الأسيتون، أو DMFA NaOCH_3 ، NaOH ، PhCH_2Cl في الكحول أو الماء.
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$	شاردة الفينولات	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, تولوين.
	فينول	
$-\text{OCH}_2\text{COPh}$	فينول	K_2CO_3 , PhCOCH_2Br الأسيتون

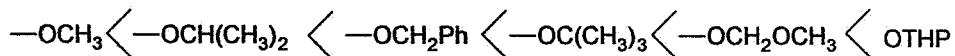
2 - 7 - 2 حماية الفينولات الثانية الهيدروكسيل المتجاورة

تمكن الباحثان فينج وريمسون من إكلاة مركب البيروكاتينين، وذلك باستخدام بود الميتيل (CH_3I) بوجود (KOH) ، ولكن كان مردود التفاعل قليلاً جداً، ومن ثم قام الباحثان بونترون وكونفورز بإجراء التفاعل بنجاح، وبمردود جيد جداً يصل إلى 91%， وذلك باستخدام ثانوي كلور الميتيان، وبوجود محلات بروتونية مطلقة، مثل دي ميتييل سلفوكسيد (DMSO)، وفقاً للمعادلة التالية:



في حالة $\text{R} = \text{H}$ (بنزو - 3,1 - ديوكسيل) كان المردود 91%， بينما في حالة المشتقات الأخرى وصل المردود إلى 70% - 80%. بضم الجدول (2-3) طرائق مختلفة لإزالة مجموعات الحماية للفينولات.

في الحقيقة، يمكن إزالة مجموعات حماية الفينولات بوساطة الشروط الحمضية - المعدنية المناسبة، أو الحموض الهايوجينية (HX)، وكذلك باستخدام حموض لويس، وتزداد سهولة سرعة إزالة المجموعات الألكيلية وفقاً للترتيب التالي:

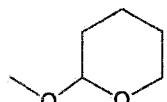


وينعد CH_3O^- - أكثرها ثباتاً، ويمكن إزالته فقط بتتسخينه مع HX بوجود الماء، أو بحمض الخل.

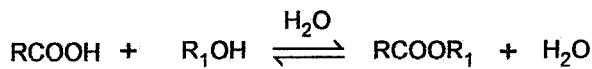
2 - 8 حماية المجموعة الكربوكسيلية

نحتاج معظم الأحيان في تفاعلات الاصطناع العضوي لحماية مجموعة الكربوكسيل، وذلك للقيام بتفاعلات معينة مع مجموعات أخرى موجودة في الجزيء،

الجدول (2-3): طرائق إزالة مجموعة الحماية للفينولات.

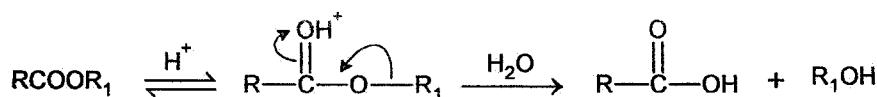
المجموعة	الكاشف والشروط
$-\text{OCH}_3$	مركز، درجة حرارة الغرفة، خلال 24 ساعة مركز، محلول مائي من HCl - مركز، محلول مائي من AcOH ، درجة الغليان. مركز، محلول مائي من HBr - ليتر، HBr - CH_2Cl_2 - درجة الغليان. مركز، HNO_3 - H_2SO_4 ، $\text{Ce}(\text{SO}_4)_3$ - CrO_3 - BBr_3 - BCl_3 - AlCl_3 - AlBr_3 - $\text{ZnCl}_2 / \text{POCl}_3$ - كلور هيدريد البيريدين، انصهار CH_3MgI - MgI_2 - في الكالوديني المغلي LiI - $\text{DMCO} - \text{MeOH}$ في NaOMe - NaOH -
$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	غليان، HBr -
$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	عند 60°C ، $\text{CH}_3\text{OH} - \text{HCl}$ - درجة حرارة الغرفة CF_3COOH -
$-\text{OCH}_2\text{Ph}$	$\text{AcOH} - \text{HCl}$ - $\text{Pd/C}, \text{H}_2$ - BuOH في Na -
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$	ثلث دقائق $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{SO}_4$ -
	غليان في محلول حمضي

ومن ثم إزالة مجموعة الحماية دون المساس بفعالية المجموعات الأخرى. ومن الأمثلة المتمالية لحماية المجموعة الكربوكسيلية، تحويلها إلى مجموعة إستر، ومن ثم إزالتها عند الحاجة، نذكر:

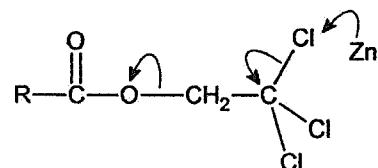


نحصل على الإستر الميتيلى، والإيتيلي، والبنزيلي، و $\text{p}-$ نترو البنزيل، و $\text{p}-$ ميتوкси البنزيل، وذلك من خلال تفاعل الحموض الكربوكسيلية مع الكحولات الملائمة. وأوسع هذه الطرائق تطبيقياً، تلك التي تتم عن طريق تسخين الحمض مع زيادة من الكحولات بوجود وسائل حمضية، مثل: وسيط فيشر - شير، أو HCl ، أو H_2SO_4 . ويمكن تسهيل إجراء مثل هذه التفاعلات بالتقشير بوجود البنزن، ورباعي الكربون، مما يجعل التفاعل يسير نحو اليمين. يوضح الجدول (4-2) طرائق حماية الحموض الكربوكسيلية، وطرائق إزالتها.

لا بد من الإشارة إلى أنه يفضل استخدام بتر الميتيلى، والإيتيلي، والبنزيلي، ومشتقاته، وذلك لسهولة إزالة مجموعة الحماية باستخدام الحموض الممدة بعد الانتهاء من التفاعلات على المجموعات الأخرى في الجزيء:



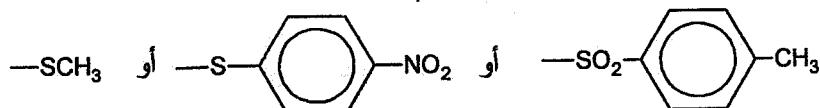
أما في حالة ثالثي كلور إيتيل الإستر، فيمكن إزالة مجموعة الحماية باستخدام معدن الزنك Zn ، في الدرجة صفر مئوية، حيث يُعد معدن الزنك مصدراً للإلكترونات، مما يساعد في حذف مجموعة الحماية، وذلك وفقاً لما يلي:



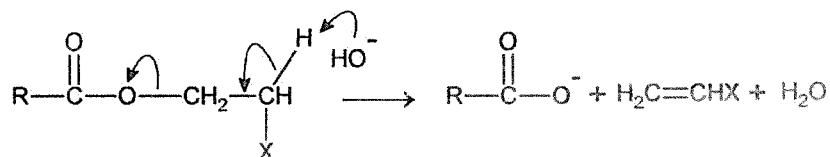
أما في حالة إزالة مجموعة حماية المجموعات الكربوكسيلية، التي لها الصيغة العامة $\text{-COOCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ ، حيث تمثل X أحد المرتبطات التالية:

الجدول (4-2) طرائق حماية المجموعات الكربوكسيلية وإزالتها.

المجموعة	طرائق الإزالة	الكاشف والشروط
1. ميتيلى، إيتيلي —COOCH ₃ —COOCH ₂ CH ₃		(a) حلمهة، وساطة حمضية أو أساسية. (b) ببروليز الأيتيرات الإيتيلية (c) في Li في DNFA، بيريدين، مزج من الكاليد - إيتري الميتيلى (d) — DMCO - t-BuOK - إيتري الميتيلى
.2 - ثلثي كلور الإيتيل —COOCH ₂ CCl ₃	.Cl ₃ CCH ₂ OH	‘0 °C ، AcOH - Zn (a خلال 2.5 ساعة.
.3 - ميتيلى تيو إيتيل —COOCH ₂ CH ₂ SCH ₃	‘CH ₃ S(CH ₂) ₂ OH .ArSO ₃ H .Et ₃ N ‘CH ₃ S(CH ₂) ₂ Cl ‘I	OH ⁻ - سولفون، H ₂ O ₂ (a 12-24 (pH 10 - 11) (1N) ساعة. (b) درجة حرارة CH ₃ I، OH ⁻ (pH 10 - 11) الغرفة، 5 - 10 دقائق.
.4 - توزيل الإيتيل —CO ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	‘CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ (CH ₂) ₂ OH .DCK	ديوكسان المائي ‘CO ₃ ²⁻ (a 20 °C، 2 ساعه 3، 20 °C (1N) OH ⁻ (b دقائق. ‘CN ⁻ (c 2.5 ساعه 20 °C،
.5 - تيو إيتيل - (تنرو الفينيل) تيو إيتيل —CO ₂ CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ NO ₂	‘NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ (CH ₂) ₂ OH .ArSO ₃ H	OH ⁻ - سولفون، H ₂ O ₂ (a (pH 10 - 11) (0.1N)



فتتم إزالة الحماية بوساطة الحلمهة القلوية، وفقاً للآلية التالية:



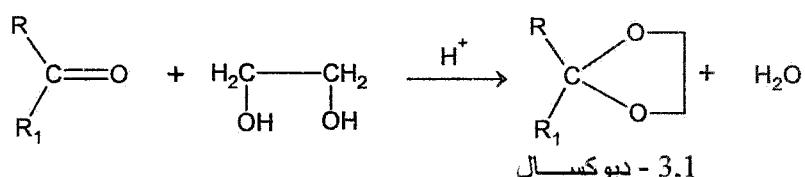
٩ - حماية الألدهيدات والكيتونات

تُعد مجموعة الكربونيل في الألدهيدات والكيتونات من أكثر المجموعات حساسية وفصالية في الكيمياء العضوية، لذا فإن حماية هذه المجموعات تعد ذات أهمية كبيرة جداً. لذلك لا بد من البحث عن مجموعات حماية تتميز بسهولة إدخالها وإزالتها.

٢ - ٩ - ١ الحماية بوساطة الأسيتال والكيتال

a) استخدام مجموعة الديوكسال لحماية الألدهيدات والكيتونات: تتم الحماية وفقاً

للمخطط التالي:



تستخدم مجموعة الديوكسال لحماية الألدهيدات والكيتونات، وتتميز مجموعة الديوكسال بأنها ثابتة في الأوساط المعتنلة والقلوية، وتتم إزالتها باستخدام مركبات الليثيوم العضوية، خصوصاً، التي تمتلك جذوراً كليلة، انظر الجدول (٢-٥).

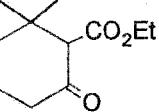
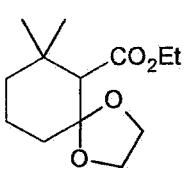
يمكن تحويل المجموعة الكيتونية إلى كيتالات من خلال تفاعلها مع الإيتيلين غليكول في وسط حمضي، ولا بد من إزالة الماء لجعل التفاعل يسير نحو اليمين. يمكن ترتيب سهولة تشكيل ديوكسالات، والكيتولات، وفقاً لما يلي:

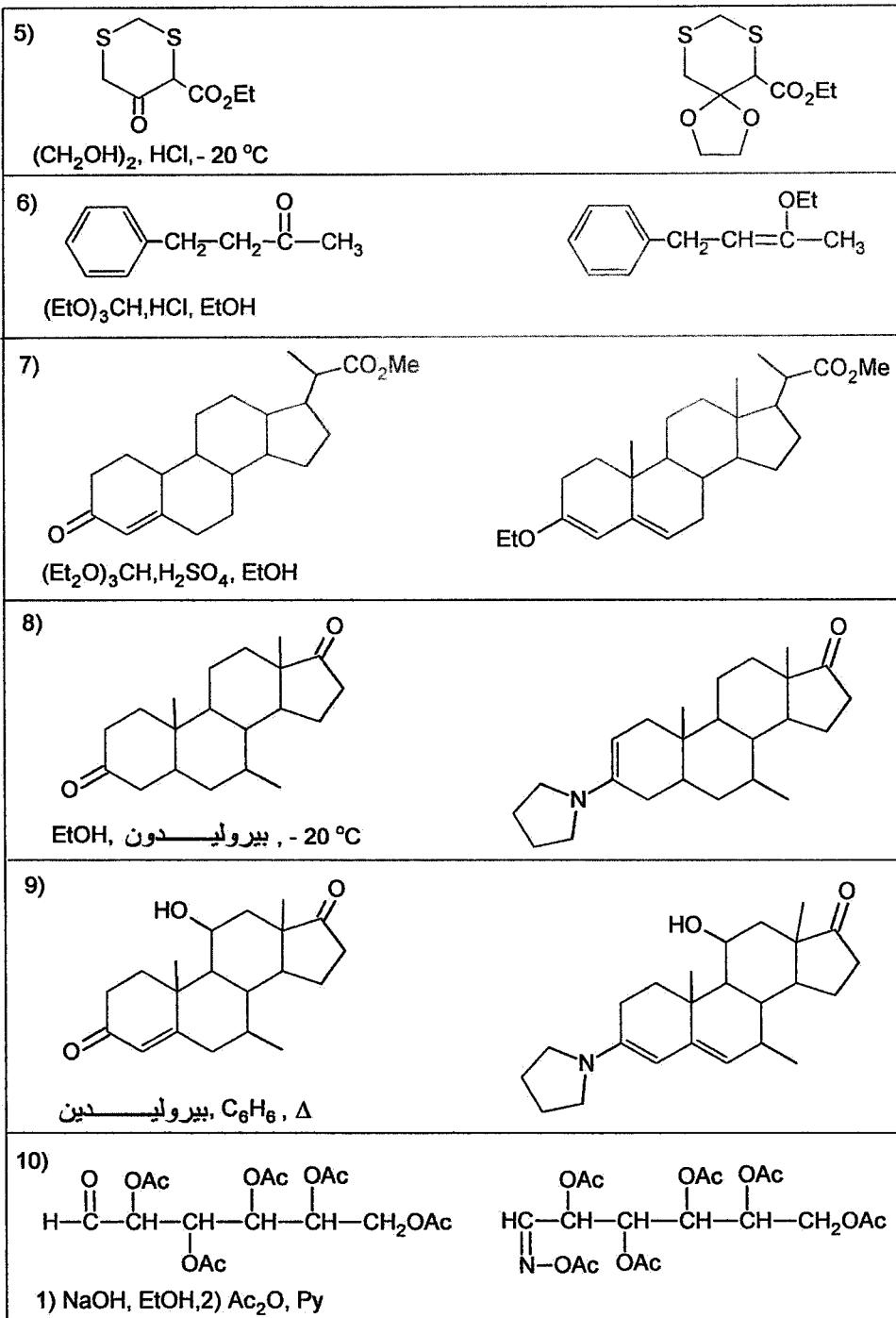
ألدهيد > الكيتونات غير الحلقة، وحلقي الهكسانون > حلقي الهبتانون < α - أحادي، وثنائي المشقات الكيتونية << الكيتونات العطرية

وفي حالة الألدهيدات والكينونات، تتم الحماية من خلال التأثير المباشر للإيثيلين غليكول عليها في وسط حمضي (مع إزالة الماء بالتقطر تحت الفراغ) [انظر التفاعلات 3-5 في الجدول (2-5)].

وفي حال احتواء المركب على وظيفتين ألدهيدية وكينونية في آن واحد، يمكن حماية المجموعة ألدهيدية بتفاعلها مع الديولات (كون الألدهيدات أكثر فعالية من الكينونات).

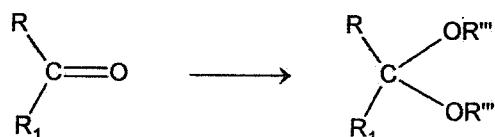
الجدول (2-5): حماية المركبات الكينونية والألدهيدية.

المادة الأولية وشروط التفاعل	الحماية
1) $\text{Br}-\text{CH}_2-\underset{\text{Br}}{\text{CH}}-\text{CHO}$ $(\text{EtO})_3\text{CH}$, EtOH, - 20 °C	
2)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2, \text{PhSO}_3\text{H}, \text{C}_6\text{H}_6, \Delta$	
3) $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{CHO}$ $(\text{CH}_2\text{OH})_2, \text{H}^+, \Delta, \text{C}_6\text{H}_6$	
4) $\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}\equiv\text{CH}$ $(\text{CH}_2\text{OH})_2, \text{TSOH}, \text{C}_6\text{H}_6, \Delta$	

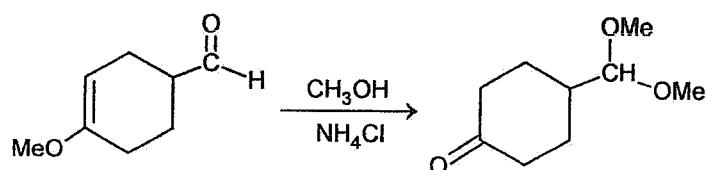


هناك طائق آخر لحماية الكيتونات، وذلك بطريقة التبادل بين المركب الكربوني والدوبيوكسولات الحلقية المحضرة من الكيتونات ذات درجات غليان منخفضة، وذلك في وسط حمضي، لكي ينزاح التفاعل باتجاه حماية المركب الكربوني.

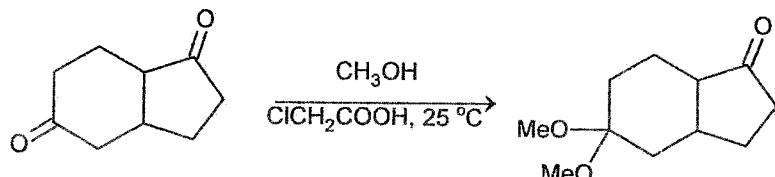
a. بطريقة الأستيالات والكيتالات ثنائية الألكيل: يمكن حماية المركبات الكربونيلية بتحويلها إلى أستيالات، أو كيتالات، ثنائية الألكيل، وفقاً لما يلي:



حيث يمكن بهذه الطريقة حماية المركبات الكربونيلية (الألدهيدات أو كيتونات) الفعالة (غير المعاقة فراغياً)، وذلك من خلال مفاعلة هذه المركبات مع الكحولات في وسط حمضي:

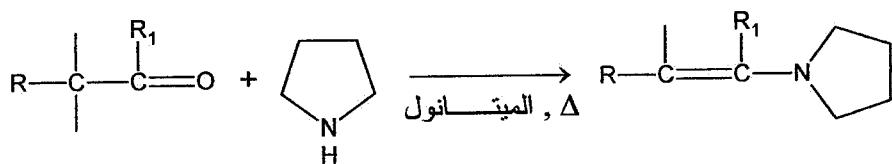


يحضر الألدهيد السابق من خلال تفاعل ديلز - أللر بين الأكرولين و 2 - ميتوкси البوتاديئين. وبإجراء مماثل للتفاعل السابق على ثانية الكيتونات في درجة حرارة الغرفة نحصل على كيتال أحادي:



وكتطبيق على هذا النمط من التفاعلات انظر المثالين 7 و 6 في الجدول (2-5). يمكن إزالة الأستيالات والكيتالات بوساطة الحمهة الحمضية.

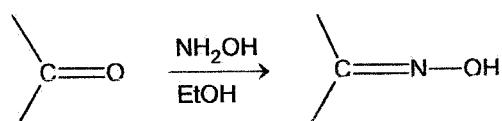
b. عن طريق الإينامينات الإينولية: وذلك من خلال تفاعل تسخين الكيتونات (بالشكل الإينولي) مع البيريدين بوجود الكحولات ك محلات، انظر المثالين 8 و 9 من الجدول (2-5)، إذ يتم التفاعل وفقاً للآلية التالية:



تتميز الإينامينات بثباتها تجاه LiAlH_4 ، وتفاعلاتها غير بنشطة، وبقي المركبات المعdenية. ويمكن إزالة مجموعة الحماية بالحلمهة القلوية أو الحمضية الممددة.

2 - 9 - 2 الحماية عن طريق الأوكسيمات

يمكن حماية الكيتونات من خلال تفاعلها مع هيدروكسيل أمين بوجود الميتابولانول، وبالتسخين، وذلك وفقاً للمعادلة التالية:



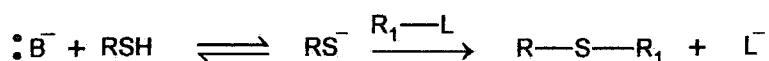
انظر المثال رقم 5 من الجدول (2-5). أما إزالة مجموعة الحماية هذه، فتتم بصعوبة جداً بوساطة الحلمهة الحمضية.

2 - 10 حماية التبيولات

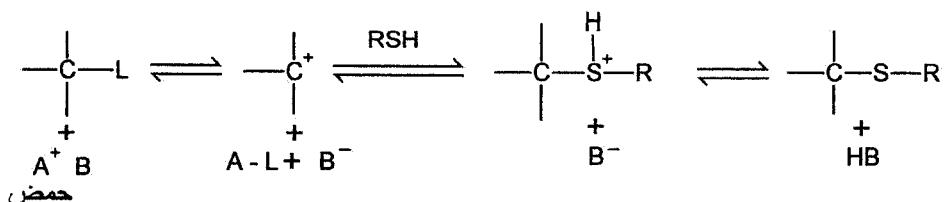
تتميز المركبات الكبريتية، مثل: السيستين والسيستين، بأهمية كبيرة جداً في اصطناع متعددات البيريد. ولا بد من اختيار شروط مناسبة لحمايتها، وذلك نظراً لسهولة تأكسدها إلى مركبات ثنائية السفليد، ومن طرق الحماية ذكر:

10-2 الإيترات التيولية

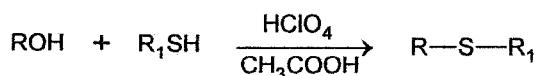
يمكن حماية التيولات من خلال تفاعل الاستبدال النيوكلوفيلي، حيث يتفاعل مركب المركبتان (RSH) كنيوكروفيل (من خلال التفاعل مع القلوي المستخدم):



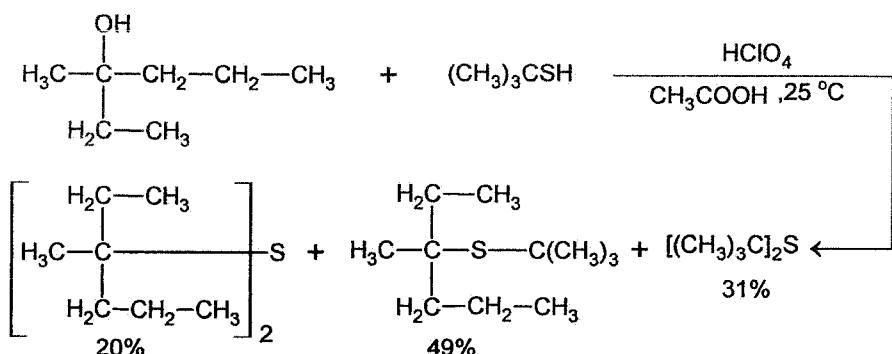
أو يمكن أن تتم في وسط حمضي، حيث يؤثر الحمض في الإيون المرتبط بالكربون، فيتشكل الكربونيوم، الذي يتفاعل مع التيولات لاحقاً:



يمكن تشكيل الإيترات التيولية من خلال تفاعل الأوليفينات التي ينتج من خلاها مجموعة الحماية (*t*-Bu-S)، التي تتميز بثباتها تجاه الوسط الحمضي. كذلك يمكن تحضير الإيترات التيولية من خلال تفاعل التيولات مع الكحولات:



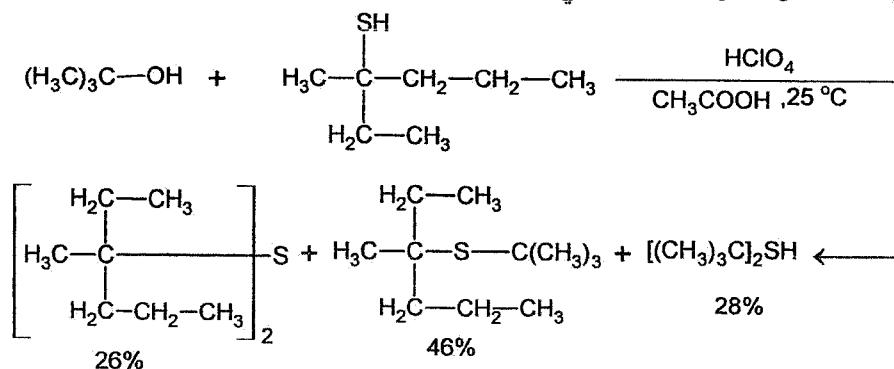
ومن الأمثلة على هذا التفاعل، انظر الجدول (6-2)، نذكر:



الجدول (6-2): تشكيل الإيترات التيولية.

ROH	R'SH
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}-$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-$
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}-$
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$
$(\text{H}_3\text{C})_2\overset{\text{ }}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$(\text{H}_3\text{C})_2\overset{\text{ }}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{ }}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ CH_2-CH_3

وكمثال آخر نذكر التفاعل التالي:



ويمكن تعليل تشكيل مزيج من النواتج بسبب قدرة كلا المركبين ROH و R'SH على تشكيل كاتيون مستقر.

تمارين

1-2 اكتب مخطط اصطناع كل من التفاعلات التالية مستخدماً مجموعة حماية مناسبة:

