



كلية العلوم

القسم :الكيمياء

السنة : الرابعة

المادة : كيمياء عضوية ٤

المحاضرة : السادسة /نظري/ د. سلمان نصر

{{ مكتبة A to Z }}

مكتبة A to Z : Facebook Group

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

2-1 مقدمة

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

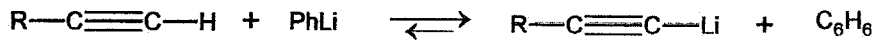
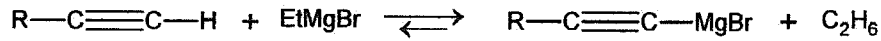
يتم اللجوء إلى مجموعات الحماية في حال وجود أكثر من مجموعة وظيفية، يمكنها أن تتفاعل مع كاشف ما، وعند الرغبة بإجراء التفاعل مع إحداها فقط، دون المساس بالمجموعات الأخرى - عندئذ - لا بد من حماية المجموعات الأخرى، ومن شروط هذه الحماية سهولة إدخالها، وكذلك بعد الانتهاء من التفاعل، سهولة إزالتها. وهناك، كما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

2-2 حماية الرابطة C-H في الأسيتيلينات الطرفية

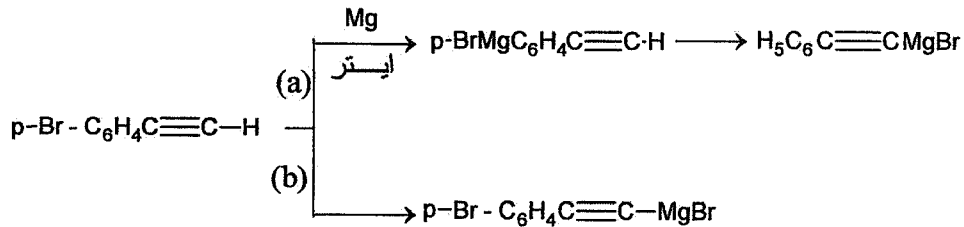
نظراً لما تتمتع به ذرة الهيدروجين من صفات حمضية واضحة، وذلك بسبب الكثافة الإلكترونية العالية بين كربوني الرابطة الثلاثية، يكون الزوج الإلكتروني المشكل للرابطة C-H أقرب إلى الكربون من الهيدروجين، وبالتالي نحتاج إلى حماية هذه الرابطة C-H عندما نرغب في إجراء تفاعلات على الرابطة الثلاثية في الأسيتيلينات.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

2-2-1 استخدام كاشف غرينيارد ومركبات الليثيوم

عند تفاعل الأسيتيلينات مع كواشف غرينيارد، أو مركبات الليثيوم، فإنها تتحول إلى مركبات عضوية معدنية، وتتميز هذه التفاعلات بكونها عكوسة مع أفضلية نحو اليمين:

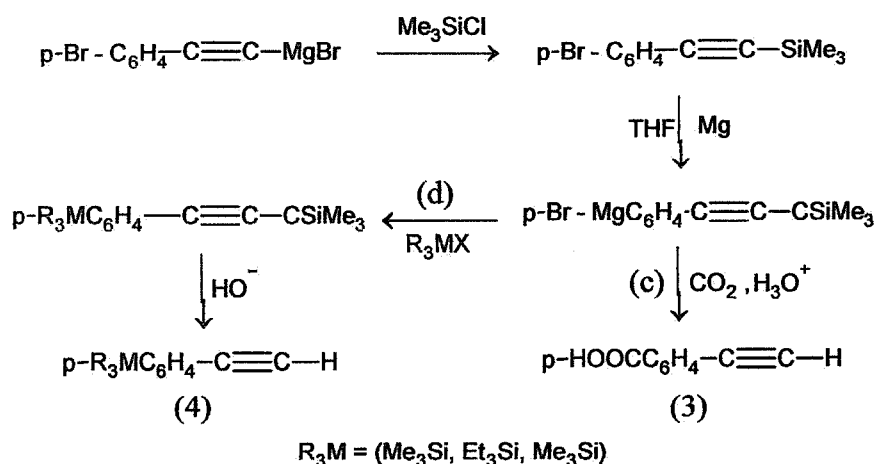


فمثلاً عند تحضير كاشف غرينيارد من خلال تفاعل بارا بروم فينيل الأسيتيلين مع المغنيزيوم بوجود الايتر الجاف، تحدث إعادة ترتيب للناتج إلى فينيل إيتينيل بروم المغنيزيوم، وذلك من خلال حذف هاليد الأريل:



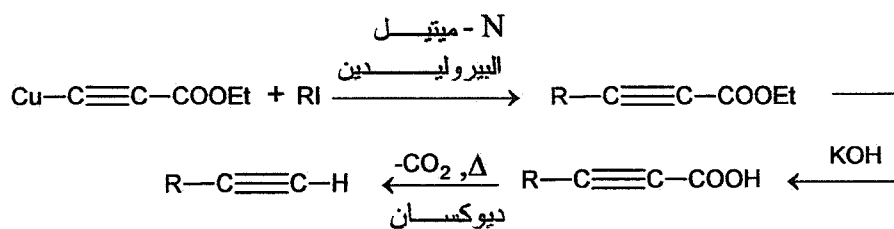
ويمكن تجنب ذلك [المسار (a)] من خلال التفاعل مع كاشف غرينيارد، أولاً، ومن ثم مفاعلة الناتج وفقاً للمسار (b) مع بوتيل الليثيوم، وينتج $\text{p-LiC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CMgBr}$. يتميز

هذا التفاعل بسهولة، إلا أنه لم يستخدم بشكل جيد في الاصطناع العضوي. ومن أكثر مجموعات الحماية أفضلية هو تفاعل مركب كلور ثلاثي الكيل السيليسيوم Me_3SiCl مع الناتج وفق المسار (b)، وبالتالي يتم حماية الرابطة $\text{C}-\text{H}$ الطرفية، ومن ثم يتم مفاعلة المركب الناتج مع كاشف غرينيارد (تفاعل المركب الناتج مع المغنيزيوم بوجود رباعي هيدروفران 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 غرينيارد مع R_3MHal [وفق المسار (d)]، ومن ثم تزال مجموعة الحماية، ونحصل على المركب (4)، وتتم كلتا المرحلتين بمرودود جيد:



2-2-1 استخدام مشتقات الأسيتيلينات الأخرى

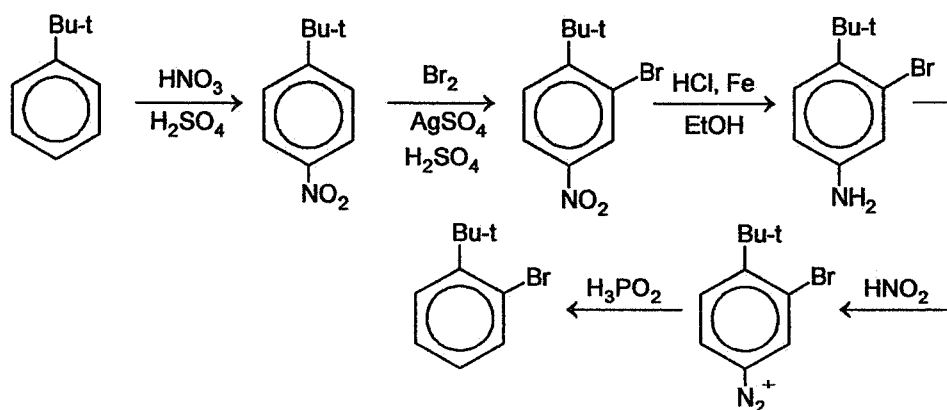
يمكن حماية الرابطة $\text{C}-\text{H}$ في الأسيتيلينات الطرفية من خلال تحضير مشتقات أسيتينية، مثل $\text{CuC}\equiv\text{C}-\text{COOEt}$ ، ومن ثم مفاعلتها مع الهاليدات، وحلمة الناتج بوجود وسط قلوي، ويتم بعد ذلك عملية حذف المجموعة الكربوكسيلية بالتسخين في الديوكسان، وفقاً لما يلي:



3-2 حماية الرابطة C-H العطرية

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

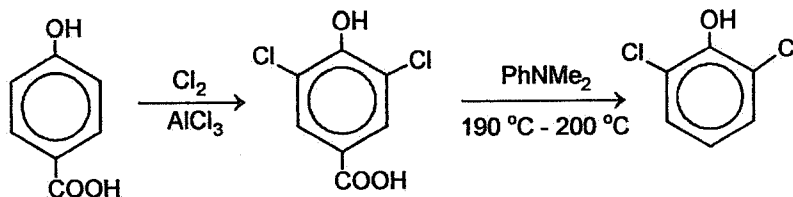
فمثلاً، تتم برومة ثالثي بوتيل البنزن في الموقع - بارا المفضل بسبب الإعاقة الفراغية، أما عندما نرغب في إدخال المتبادل في الموقع - أورثو، فيمكن حدوث ذلك عن طريق إدخال مجموعة النيترو، أولاً، في الموقع بارا، ومن ثم نقوم بتفاعل البرومة في الموقع - أورثو، وتزال - بعد ذلك - مجموعة النيترو من خلال الهدرجة، وبعدها تحول إلى الديازونيوم، وأخيراً تحذف N_2 ، من خلال التفاعل مع المزيغ $\text{HNO}_2 + \text{H}_3\text{PO}_2$:



كما يمكن أيضاً استخدام مجموعات ذات توجيه لتفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلية نحو الموقع - ميتا، مثل: مجموعة الكربوكسيل، والسلفو، والسلفاميد، إلخ.

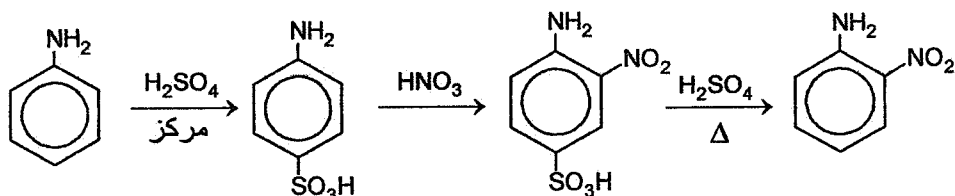
2-3-1 استخدام مجموعة الكربوكسيل

في حالة الرغبة في تحضير ثنائي كلور الفينول بدءاً 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 :

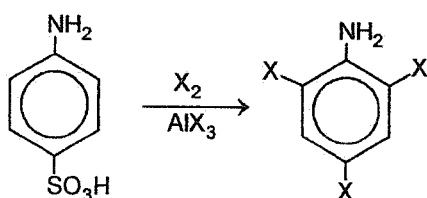


2-3-2 استخدام مجموعة السلفو، والأمين

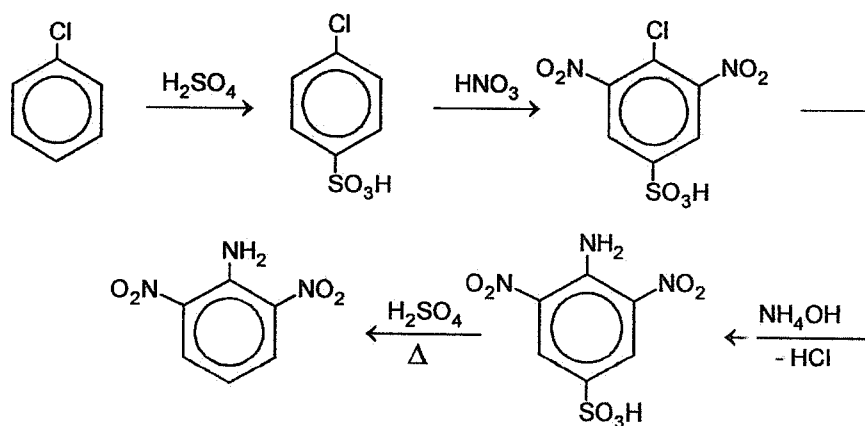
تستخدم مجموعة السلفو لحماية الموقع - بارا في الأمينات، والفينولات العطرية، حيث تتم نترجة بارا - سلفو الأنيلين، ومن ثم تدخل NO_2 - في الموقع - أورثو، وبعدها تزال مجموعة الحماية من خلال التفاعل مع حمض الكبريت والتسخين، ونحصل على أورثو نثرو الأنيلين:



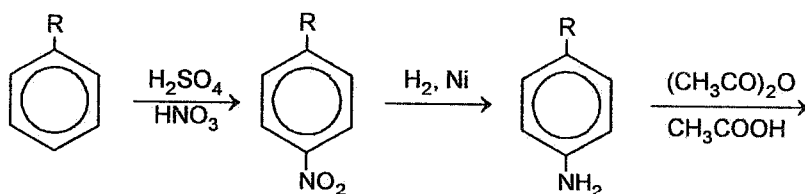
يمكن أيضاً هلجنة حمض بارا سلفو الأنيلين، حيث تتم الهلجنة في الموقعين - أورثو، وكذلك يمكن أن تستبدل مجموعة السلفو SO_3H - بالهالوجين أيضاً:

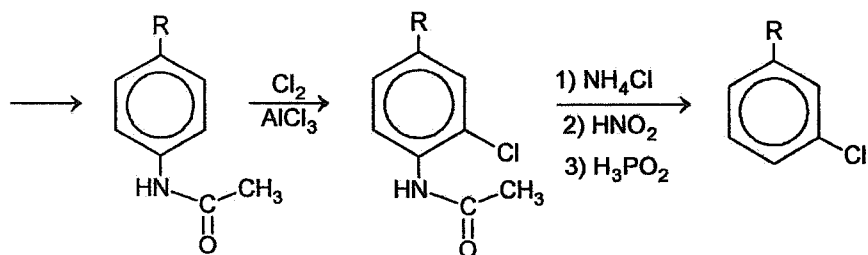


أما في حالة تحضير 6,2 - ثنائي نيترو الأنيلين، بدءاً من كلور البنزن، فنلجأ، أولاً، إلى تفاعل سلفنة كلور البنزن في الموقع - بارا، ثم نترجة الناتج، فنحصل على 6,2 - ثنائي نيترو - 4 - سلفو كلور البنزن، ثم يعالج الناتج بهيدروكسيل الأمونيوم (حيث تساعد مجموعتنا النيترو على ذلك)، وأخيراً يتم نزع مجموعة السلفو:

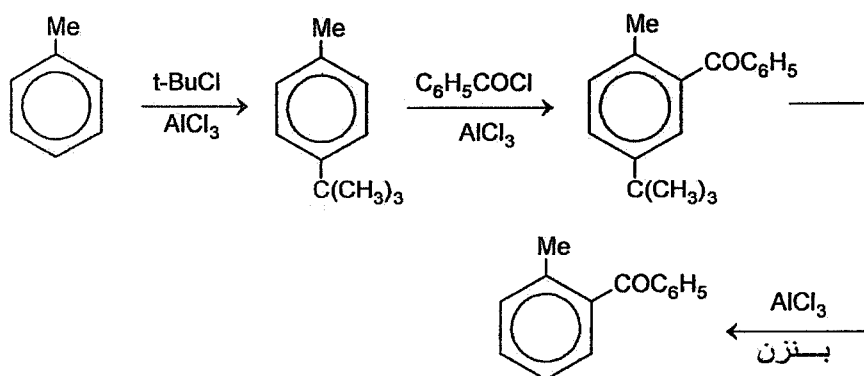


يمكن أيضاً استخدام مجموعة الأمين في حماية الرابطة C - H في الموقع - بارا للمركب الكيل البنزن، وإدخال مجموعة حماية لـ NH_4 ، التي تم إدخالها بحيث توجه التفاعل نحو ناتج أورثو واحد فقط، بسبب الإعاقة الفراغية، ومن ثم تزال مجموعة الحماية، ومجموعة NH_2 ، ونحصل على ميتا كلور الكيل البنزن:





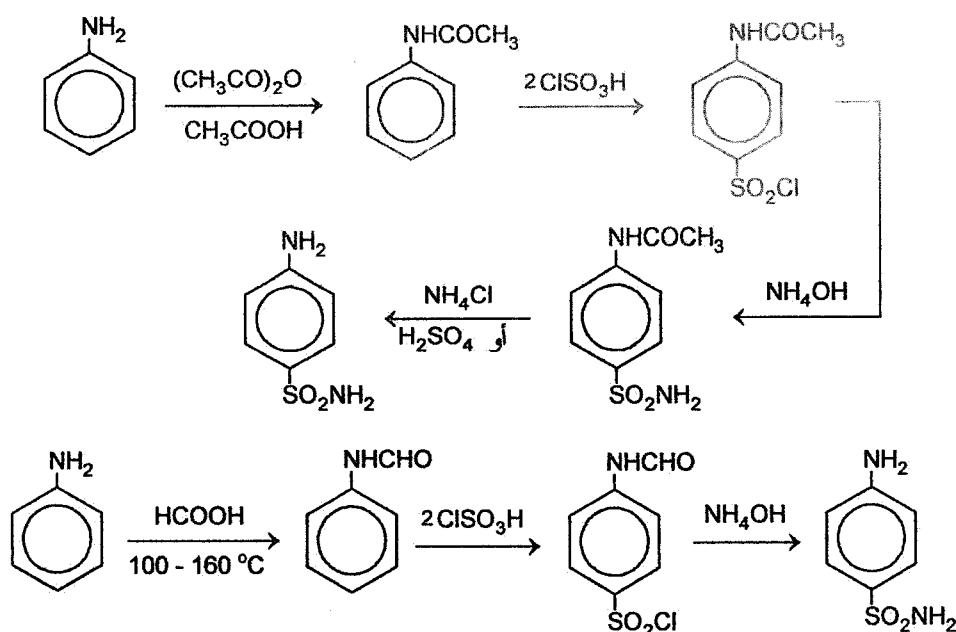
يمكن إدخال جذر الأسيل في الموقع - أورثو بالنسبة للتولوين، وذلك من خلال إدخال جذر ثالثي البوتيل في الموقع - بارا، وبسبب الإعاقة الفراغية الكبيرة له، ومن ثم نتمكن من إدخال جذر أسيل في الموقع - أورثو، ويزال جذر ثالثي البوتيل بعد ذلك. يعد هذا التفاعل من التفاعلات الهامة، وذلك نظرا لسهولة إدخال هذا الجذر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



2-4 حماية المركبات الأمينية (الرابطه 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.

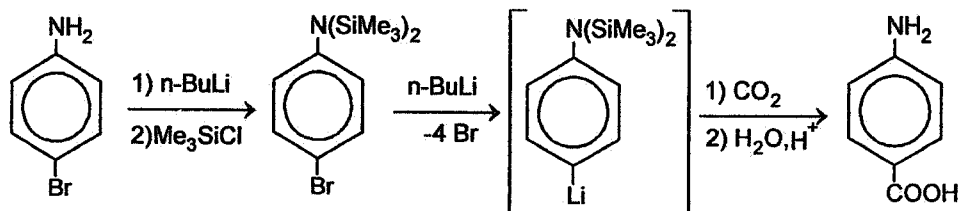
2-4-1 عن طريق المجموعة الأميدية:



ومن طرائق إزالة مجموعة الحماية نذكر الحلمة الحمضية أو القلوية.

2-4-2 تحويل الرابطة N-H إلى الرابطة N-Si

يمكن حماية الرابطة N-H عن طريق تحويلها إلى الرابطة N-Si، وخصوصاً، بوجود المشتقات الهالوجينية، وذلك في اصطناع مشتقات الإيميدازول الببتيدية، من خلال مفاعلة الأمين الأولي مع كلور ثلاثي ميثيل السيلان (Me_3SiCl) ، ويتم بعد ذلك تحويل المشتق الهالوجيني إلى حمض كربوكسيلي عن طريق تحويل الرابطة C-X إلى الرابطة C-Li، ومن ثم مفاعلة المركب الوسيط الناتج مع CO_2 ، وفي النهاية تزال مجموعة الحماية بالحلمة الحمضية:



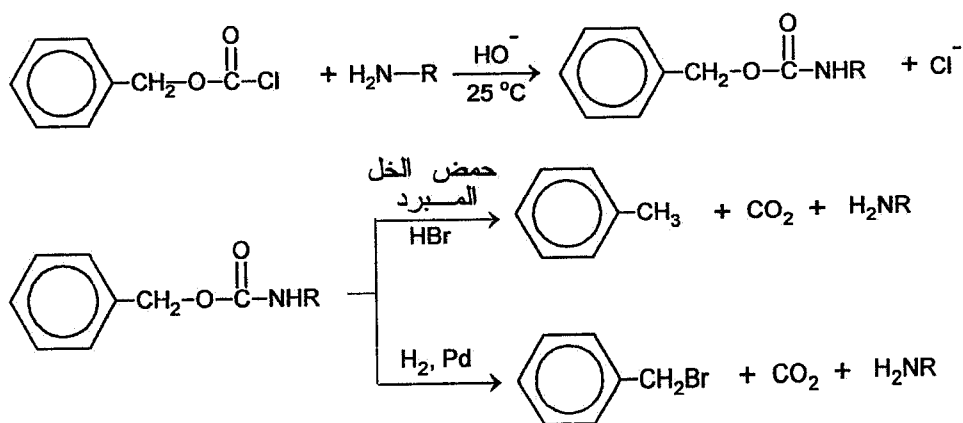
2-4-2 حماية الأمينات في مجال اصطناع الببتيدات

أما في مجال اصطناع الببتيدات، وفي أثناء تفاعل حمضين أميين 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 نوكلوفيلية 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 الأميين. ومن أهم هذه المركبات المستخدمة نذكر كلوروفورمات البنزيل، ومركبات أزيد ثلاثي بوتيلوكسي كربونيل:



أزيد ثلاثي بوتيلوكسي كربونيل كلورفورمات البنزيل

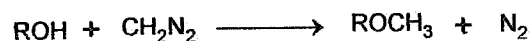
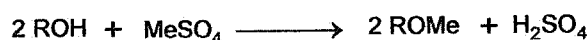
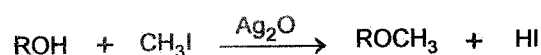
حيث يتفاعل كلا المركبين السابقين مع مجموعة الأمين بحيث تتم حمايتها من أية تفاعلات لاحقة، ويمكن إزالتها دون المساس بالرابطة الببتيدية. يمكن إزالة مجموعة كلورفورمات البنزيل بالهدرجة الواسطية، أو بالمعالجة ببروم الهيدروجين بوجود حمض الخل المبرد. أما مجموعة ثلاثي بوتيلوكسي كربونيل، فيمكن إزالتها بالمعالجة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



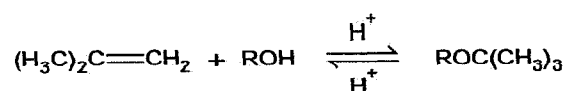
5-2 حماية الكحولات

5-2-1 حماية الكحولات عن طريق تحويلها إلى الايترات

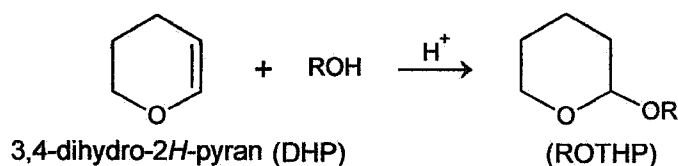
(a) عن طريق تشكيل الإيترات: يمكن حماية الكحولات عموماً، والسكريات خصوصاً، وذلك بتحويلها إلى إيترات بسيطة، وتفاعلها مع يود الميثيل (CH_3I) بوجود أكسيد الفضة Ag_2O ، أو من خلال تفاعلها مع كبريتات ثنائية الميثيل Me_2SO_4 بوجود NaOH المركزة، وكذلك من خلال التفاعل مع دي أزو ميثان:



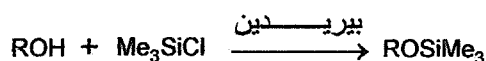
ويمكن أيضاً حماية الكحولات من خلال تفاعلها مع إيزو البوتن، وتتميز الايترات الناتجة بنباتها تجاه الحلمهة القلوية، ولكنها ليست ثابتة بالحلمهة الحمضية، وتعدُّ هذه الأخيرة إحدى الطرائق لإزالة هذه الايترات، وذلك وفقاً للمعادلة التالية:



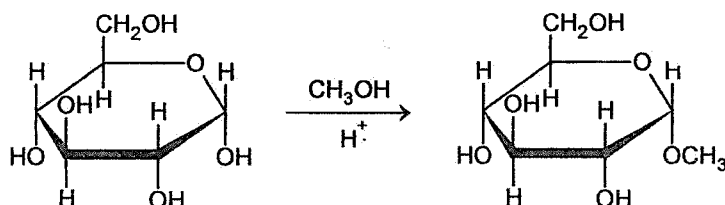
تتم حماية الكحولات أيضاً من خلال تفاعلها مع زيادة من مركب 3,2 - ثنائي هيدرو - H4 - البيران (DHP) في وسط حمضي، وعند درجة حرارة الغرفة، حيث تتحول الكحولات إلى إيتير رباعي هيدرو البيران، الذي يرمز له اختصاراً ROTHF:



وتتميز مجموعة الحماية هذه بسهولة إزالتها في وسط حمضي ممدد. ونظراً 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 ميثيل السيلان Me_3SiCl ، وذلك وفقاً للمعادلة التالية:

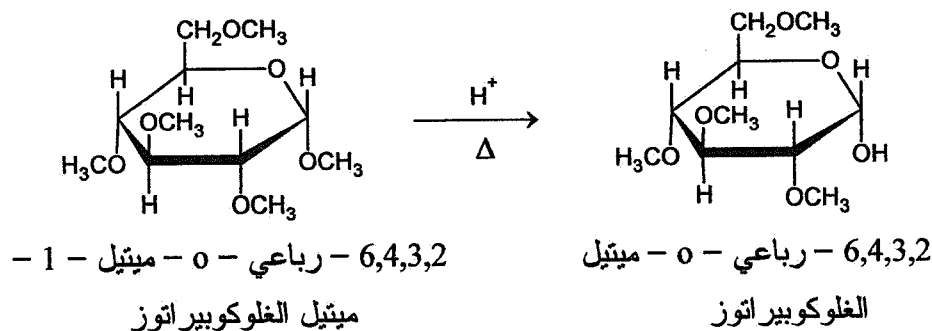


وتتميز هذه المجموعة بسهولة إزالتها من خلال تسخين الإيتير في الكحول الإيثيلي الممدد. وكذلك يمكن متيلة الهيدروكسيل الأنوميري فقط بتفاعله مع الميثانول في وسط حمضي، وتتشكل استالات نتيجة لذلك:

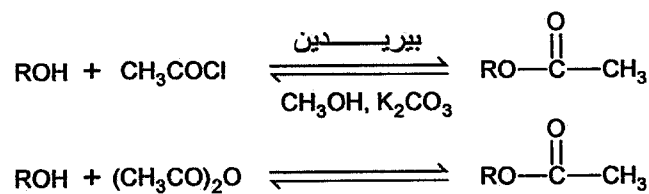


أما باقي مجموعات الهيدروكسيل، فتتطلب استعمال عوامل متيلة أكثر فعالية بكثير، مثل كبريتات ثنائية الميثيل Me_2SO_4 بوجود الصود الكاوي، أو باستخدام يود الميثيل مع

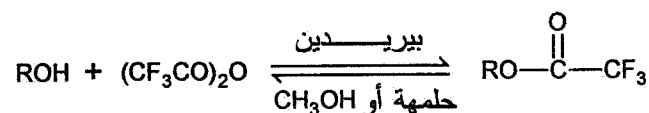
أكسيد الفضة، أو أكسيد الباريوم. ويمكن إزالة مجموعة الحماية هذه بالتسخين في وسط حمضي:



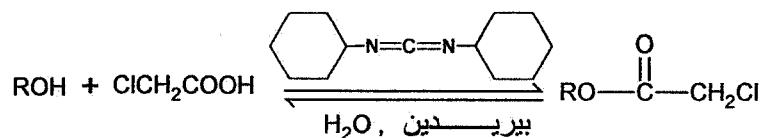
(b) عن طريق تشكيل الإسترات: يمكن حماية الكحولات عن طريق تشكيل الإسترات، حيث تتشكل الإسترات من خلال تفاعل المجموعة الهيدروكسيلية مع بلاماء حمض الخل، أو كلوريد الأسيل. تمتاز مجموعة الحماية هذه بسهولة إزالتها من خلال الحلمهة في وسط قلوي، وكذلك بسهولة إجرائها، كونها تتم في درجة حرارة الغرفة، أو أقل بقليل:



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



ويتم أيضاً حماية الكحولات من خلال تفاعلها مع كلور حمض الخل ClCH_2COOH ، بوجود (DCC) ثنائي حلقي هكسيل كربو دي إيميد:



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

2- 6 حماية الديولات

تتم حماية الديولات بتحويلها إلى كيتالات حلقة، وذلك من خلال تفاعل الديولات من النوع (2,1-) أو (3,1-) مع البنزالدهيد، أو الأسيت ألدهيد، وذلك بوسط حمضي من HCl، أو H₂SO₄، وإما بدون مذيب، أو بوجود ثنائي ميثيل فورم ألدهيد DMFA أو البنزن، وينتج في هذه الحالة الديوكسولات - 3,1، ويفصل الماء المتكون بالتقطير الازوتروبي:



تتم إزالة مجموعات الحماية هذه بالحلمة الحمضية. وتؤدي المتبادلات المرتبطة في الموقع - 2 (R, R₁)، وكذلك المتبادلات على الحلقة، دوراً كبيراً في طريقة إزالتها. فمثلاً، تتناسب سهولة إزالة مجموعة الحماية في الديوكسالات - 3,1، التي تحضر من الإيثيلين غليكول والفورم ألدهيد (R = R₁ = H)، أو الأسيت ألدهيد (R = CH₃) و (R₁ = H)، طرداً مع النسب التالية: 1 : 5 000 : 50 000.

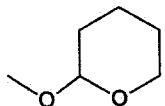
2- 7 حماية الفينولات

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 انتقائيتها من جهة، وسهولة إزالتها من جهة أخرى.

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

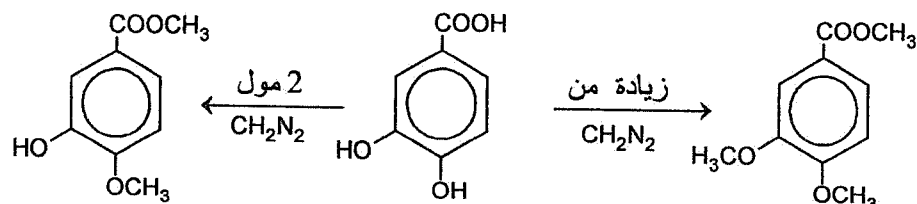
الجدول (2-1): حماية المجموعات الفينولية.

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

2-7-1 ألكلة الفينولات

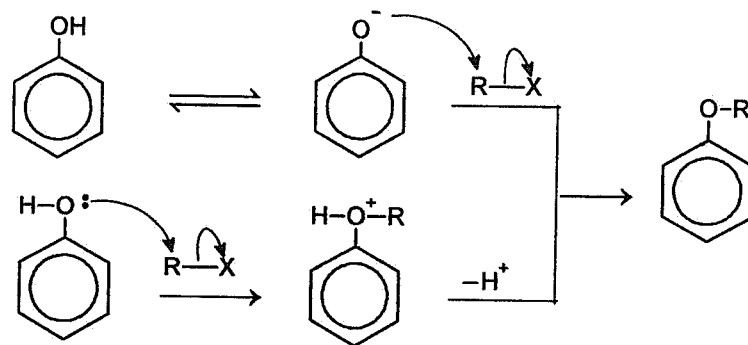
يمكن تقسيم ألكلة الفينولات إلى ثلاثة أنواع مختلفة:

1. تفاعلات الفينولات مع دي آزو الألكانات، CH_2N_2 ، CH_3CHN_2 ، أو (PHCHN_2) ، ويتم التفاعل بسرعة في درجة حرارة الغرفة، وفي محلات خاملة بدون تشكل نواتج ثانوية، وذلك وفقاً لما يلي:

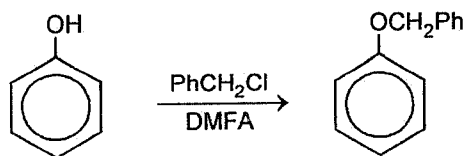


نلاحظ من هذا التفاعل أنه يمكننا التحكم بالنواتج من خلال كمية دي آزو الميثان المستخدمة، ففي حالة استخدام 2 مول فقط تتم الألكلة في الموقع - بارا، الذي يعد أكثر حمضية، بينما عند استخدام زيادة منه، فتتم الألكلة في ثلاثة مواقع. يتم تفاعل الفينول مع دي آزو الألكانات بسرعة، وذلك بسبب تنشيط التفاعل على حساب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

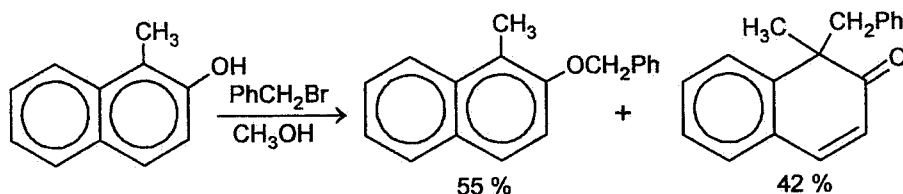
2. تفاعل الفينولات مع الهاليدات، وكبريتات الألكيل الحمضية في وسط حمضي: تتميز مثل هذه التفاعلات بأنها تفاعلات استبدال نوكلوفيلية إلى شارسة الفينوكسي أو الفينول، وتتم وفقاً للآلية التالية:



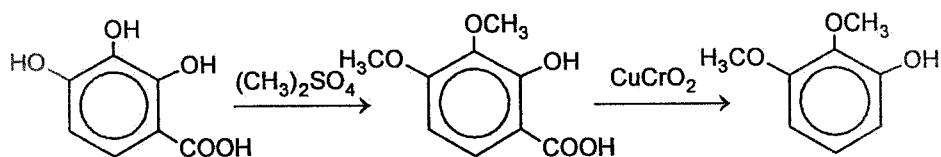
تبين أنه عند استخدام الفينوكسي لا بد من خفض الطاقة الحرة إلى 3 كيلو كالوري، واستخدام محل مناسب، وذلك لجعل الألكلة تتم على الأوكسجين وليست على الكربون. أما في حالة الفينولات، فتتم الألكلة فقط على ذرة أكسجين، إذا كانت حرة، وذلك عند استخدام محل بروتوني، مثل DMFA (ثنائي ميثيل فورم ألدهيد)، وفقا للمعادلة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



أما الألكلة على ذرة الكربون (C - ألكيل)، فتتم بوجود محلات هيدروكسيلية:



في حالة وجود مجموعة هيدروكسيل في الموقع - أورثو بالنسبة إلى مجموعة الكربونيل، فإن ألكلتها تتم بصعوبة جدا باستخدام الهاليدات، أو كبريتات الألكيل، بوسيط قلوي، وبالتالي يمكن الاستفادة من هذه الانتقائية في تحضير 2,1 - ثنائي ميثيل البيروغالول، وذلك وفقاً لما يلي:



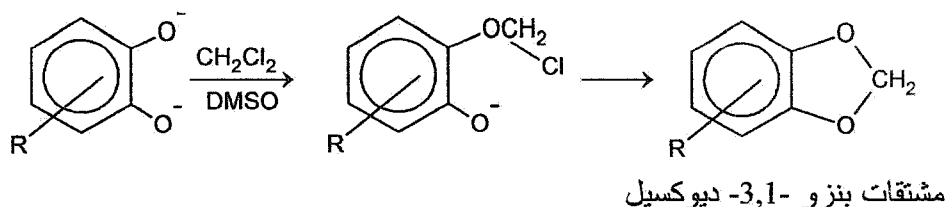
يوضح الجدول (2-2) طرائق ألكلة الفينولات.

الجدول (2-2): طرائق ألكلة الفينولات.

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

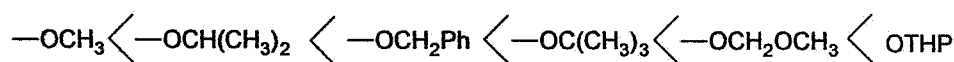
2-7-2 حماية الفينولات الثنائية الهيدروكسيل المتجاورة

تمكن الباحثان فيتغ وريمسون من ألكلة مركب البيروكاتيخين، وذلك باستخدام يود الميثيل (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 ثنائي كلور الميثان، وبوجود محلات بروتونية مطلقة، مثل دي ميثيل سلفوكسيد (DMSO)، وفقاً للمعادلة التالية:



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

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

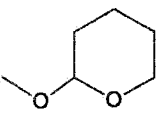


ويُعدُّ CH_3O - أكثرها ثباتاً، ويمكن إزالته فقط بتسخينه مع HX بوجود الماء، أو بحمض الخل.

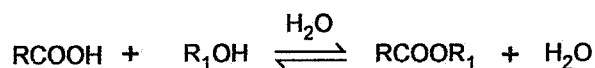
2-8 حماية المجموعة الكربوكسيلية

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

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

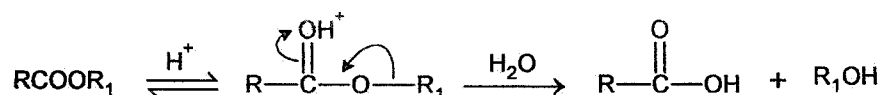
المجموعة	الكواشف والشروط
$-\text{OCH}_3$	H_2SO_4 مركز، درجة حرارة الغرفة، خلال 24 ساعة HCl مركز، محلول مائي من AcOH ، درجة الغليان. HBr ، محلول مائي AcOH ، درجة الغليان. HBr ، إيثير - CH_2Cl_2 . HI ، درجة الغليان. HNO مركز. H_2SO_4 ، $\text{Ce}(\text{SO}_4)_3$. CrO_3 - BBr_3 - BCl_3 - AlCl_3 - AlBr_3 - $\text{ZnCl}_2 / \text{POCl}_3$. كلور هيدريد البيريدين، انصهار CH_3MgI - MgI_2 - LiI ، في الكالوديوني المغلي NaOMe في MeOH - DMCO NaOH -
$-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	HBr ، غليان
$-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	$\text{HCl} - \text{CH}_3\text{OH}$ ، عند 60°C ، دقيقتان CF_3COOH ، درجة حرارة الغرفة
$-\text{OCH}_2\text{Ph}$	$\text{HCl} - \text{AcOH}$ H_2 ، Pd/C Na في BuOH
$-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$	$\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{AcOH}$ ، ثلاث دقائق
	غليان في محلول حمضي

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

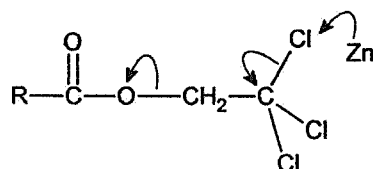


نحصل على الإستر الميثيلي، والإيثيلي، والبنزيلي، و p - نثرو البنزيلي، و p - ميتوكسي البنزيلي، وذلك من خلال تفاعل الحموض الكربوكسيلية مع الكحولات الملائمة. وأوسع هذه الطرائق تطبيقياً، تلك التي تتم عن طريق تسخين الحمض مع زيادة من الكحولات بوجود وسائط حمضية، مثل: وسيط فيشر - شبير، أو HCl، أو H₂SO₄. ويمكن تسهيل إجراء مثل هذه التفاعلات بالتقطير 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 إيثير الميثيلي، والإيثيلي، والبنزيلي، ومشتقاته، وذلك لسهولة إزالة مجموعة الحماية باستخدام الحموض الممددة بعد الانتهاء من التفاعلات على المجموعات الأخرى في الجزيء:



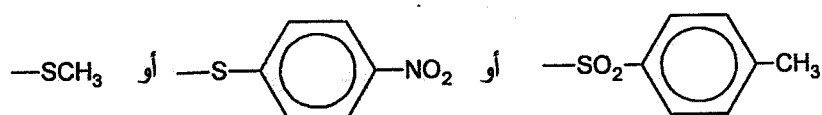
أما في حالة ثلاثي كلور إيثيل الإستر، فيمكن إزالة مجموعة الحماية باستخدام معدن الزنك Zn، في الدرجة صفر مئوية، حيث يُعدُّ معدن الزنك مصدراً للإلكترونات، مما يساعد في حذف مجموعة الحماية، وذلك وفقاً لما يلي:



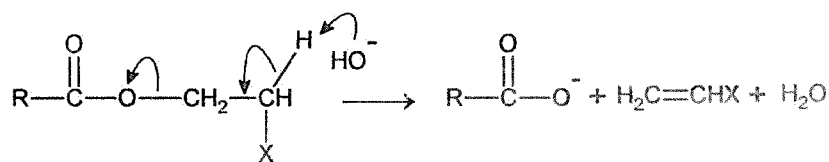
أما في حالة إزالة مجموعة حماية المجموعات الكربوكسيلية، التي لها الصيغة العامة -COOCH₂CH₂X، حيث تمثل X أحد المرتبطات التالية:

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

المجموعة	طرائق الإزالة	الكواشف والشروط
1. ميتيلي، إيتيلي —COOCH ₃ —COOCH ₂ CH ₃		(a) حلمهة، وساطة حمضية أو أساسية. (b) بيروليز الايترات الايتيلية (c) Li في DNFA، بيريدين، مزيج من الكاليد - ايتير الميتيل (d) DMCO، t-BuOk - ايتير الميتيل
2. β,β,β - ثلاثي كلور الايتيل —COOCH ₂ CCl ₃	Cl ₃ CCH ₂ OH	(a) Zn - AcOH، 0 °C، خلال 2.5 ساعة.
3. β - ميتيل نيو ايتيل —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 ⁻	(a) H ₂ O ₂ - سولفون، OH ⁻ ، (1N) (pH 10 - 11)، 12-24 ساعة. (b) CH ₃ ، درجة حرارة الغرفة، OH ⁻ ، (pH 10 - 11)، 5 - 10 دقائق.
4. β - n - توزيل الايتيل —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، بيريدين، DCK	ديوكسان المائي (a) CO ₃ ²⁻ ، 20 °C، 2 ساعة (b) OH ⁻ (1N)، 20 °C، 3 دقائق. (c) CN ⁻ ، 20 °C، 2.5 ساعة
5. β - n - (نترو الفينيل) نيو ايتيل —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	(a) H ₂ O ₂ - سولفون، OH ⁻ ، (0.1N) (pH 10 - 11)



فنتم إزالة الحماية بوساطة الحلمهة القلوية، وفقا للآلية التالية:

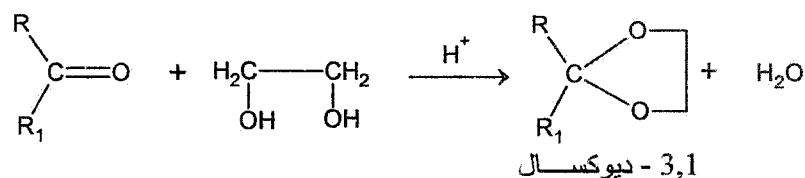


9 - حماية الألديدات والكيثونات

تعد مجموعة الكربونيل في الألديدات والكيثونات من أكثر المجموعات حساسية وفعالية 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.

2-9-1 الحماية بواسطة الأسيتال والكيثال

(a) استخدام مجموعة الديوكسال لحماية الألديدات والكيثونات: تتم الحماية وفقاً للمخطط التالي:



تستخدم مجموعة الديوكسال لحماية الألديدات والكيثونات، وتتميز مجموعة الديوكسال بأنها ثابتة في الأوساط المعتدلة والقلوية، ويتم إزالتها باستخدام مركبات الليثيوم العضوية، خصوصاً، التي تمتلك جذوراً ألكيلية، انظر الجدول (2-5).

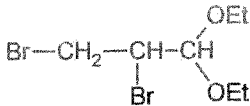
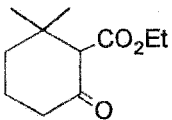
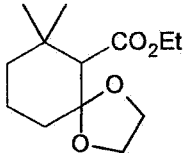
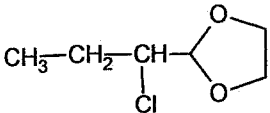
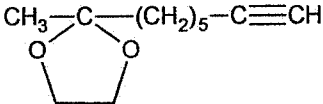
يمكن تحويل المجموعة الكيتونية إلى كيثالات من خلال تفاعلها مع الإيثيلين غليكول في وسط حمضي، ولا بد من إزالة الماء لجعل التفاعل يسير نحو اليمين. يمكن ترتيب سهولة تشكيل ديوكسالات، والكيثولات، وفقاً لما يلي:

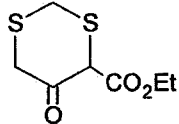
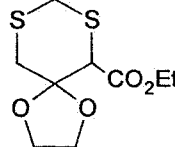
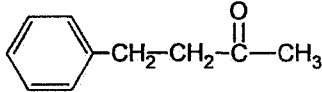
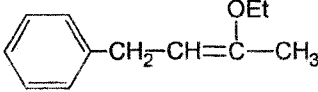
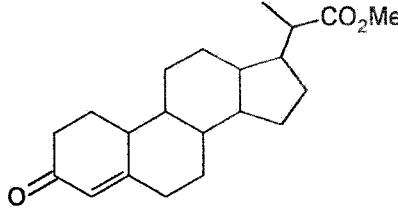
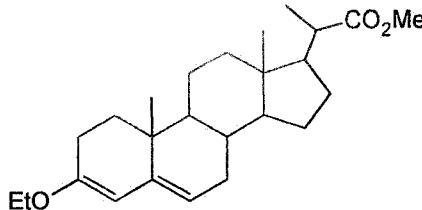
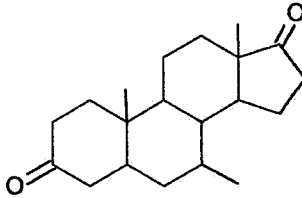
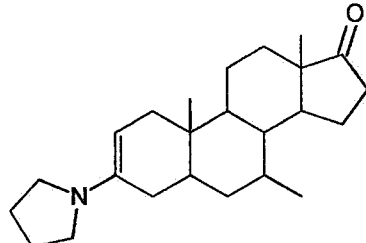
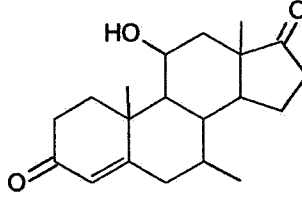
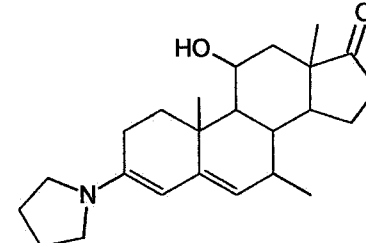
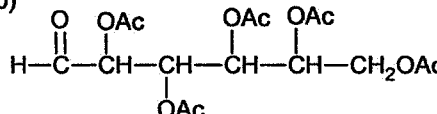
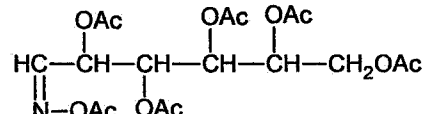
ألدريد < الكيثونات غير الحلقية، وحلقي الهكسانون < حلقي الهبتانون < α - أحادي،
وثنائي المشتقات الكيتونية << الكيثونات العطرية

ففي حالة الألهيدات والكيتونات، تتم الحماية من خلال التأثير المباشر للإيتلين غليكول عليها في وسط حمضي (مع إزالة الماء بالتقطير تحت الفراغ) [انظر التفاعلات 3-5 في الجدول (5-2)].

وفي حال احتواء المركب على وظيفتين ألهيدية وكيتونية في آن واحد، يمكن حماية المجموعة الألهيدية بتفاعلها مع الديولات (كون الألهيدات أكثر فعالية من الكيتونات).

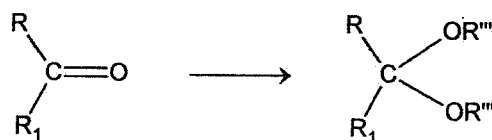
الجدول (5-2): حماية المركبات الكيتونية والألهيدية.

المادة الأولية وشروط التفاعل	الحماية
1) $\text{Br}-\text{CH}_2-\underset{\text{Br}}{\text{CH}}-\text{CHO}$ (EtO) ₃ CH, EtOH, - 20 °C	
2)  (CH ₂ OH) ₂ , PhSO ₃ H, C ₆ H ₆ , Δ	
3) $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{CHO}$ (CH ₂ OH) ₂ , H ⁺ , Δ, C ₆ H ₆	
4) $\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}\equiv\text{CH}$ (CH ₂ OH) ₂ , TSOH, C ₆ H ₆ , Δ	

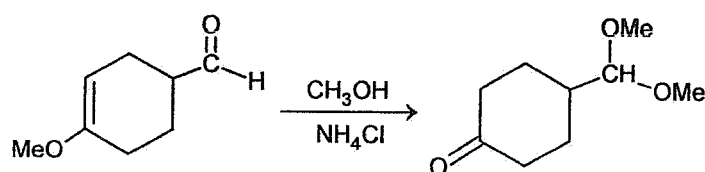
<p>5)</p>  <p>$(\text{CH}_2\text{OH})_2, \text{HCl}, -20^\circ\text{C}$</p>	
<p>6)</p>  <p>$(\text{EtO})_3\text{CH}, \text{HCl}, \text{EtOH}$</p>	
<p>7)</p>  <p>$(\text{Et}_2\text{O})_3\text{CH}, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{EtOH}$</p>	
<p>8)</p>  <p>$\text{EtOH}, \text{بيروليدون}, -20^\circ\text{C}$</p>	
<p>9)</p>  <p>$\text{بيروليدين}, \text{C}_6\text{H}_6, \Delta$</p>	
<p>10)</p>  <p>1) $\text{NaOH}, \text{EtOH}, 2) \text{Ac}_2\text{O}, \text{Py}$</p>	

هناك طرائق أخرى لحماية الكيتونات، وذلك بطريقة التبادل بين المركب الكربونيلي والدويوكسولانات الحلقية المحضرة من الكيتونات ذات درجات غليان منخفضة، وذلك في وسط حمضي، لكي ينزاح التفاعل باتجاه حماية المركب الكربونيلي.

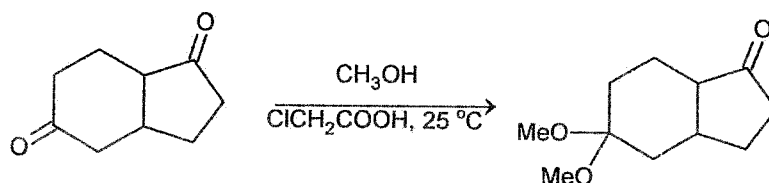
a. بطريقة الأسيتالات والكيثالات ثنائية الألكيل: يمكن حماية المركبات الكربونيلية بتحويلها إلى أسيتالات، أو كيثالات، ثنائية الألكيل، وفقا لما يلي:



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

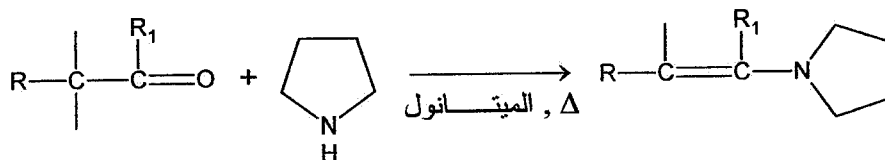


يحضر الألدهيد السابق من خلال تفاعل ديلز - ألد بين الأكرولين و 2 - ميتوكسي البوتاديين. وبإجراء مماثل للتفاعل السابق على ثنائيات الكيتونات في درجة حرارة الغرفة نحصل على كيثال أحادي:



وكنطبق على هذا النمط من التفاعلات انظر المثالين 7 و 6 في الجدول (2-5). يمكن إزالة الأسيتالات والكيثالات بوساطة الحمهة الحمضية.

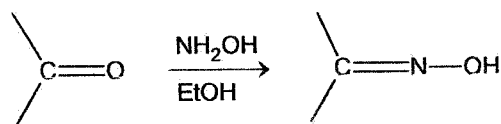
b. عن طريق الإينامينات الإينولية: وذلك من خلال تفاعل تسخين الكيتونات (بالشكل الإينولي) مع البيريدين بوجود الكحولات كمحلات، انظر المثالين 8 و 9 من الجدول (2-5)، إذ يتم التفاعل وفقاً للآلية التالية:



تتميز الإينامينات بثباتها تجاه LiAlH_4 ، وتفاعلات غرينيارد، وباقي المركبات المعدنية. ويمكن إزالة مجموعة الحماية بالحلمة القلوية أو الحمضية الممددة.

2-9-2 الحماية عن طريق الأوكسيمات

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



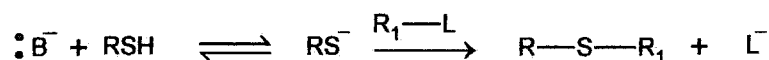
انظر المثال رقم 5 من الجدول (2-5). أما إزالة مجموعة الحماية هذه، فتتم بصعوبة جداً بواسطة الحلمة الحمضية.

2-10 حماية النيبولات

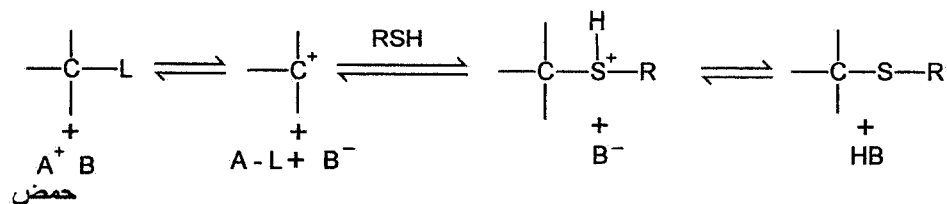
تتميز المركبات الكبريتية، مثل: السيستين والسيستئين، بأهمية كبيرة جداً في اصطناع متعددات الببتيد. ولا بد من اختيار شروط مناسبة لحمايتها، وذلك نظراً لسهولة تأكسدها إلى مركبات ثنائية الكبريت، ومن طرق الحماية نذكر:

2-10-1 الأثيرات الثيولية

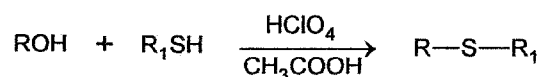
يمكن حماية الثيولات من خلال تفاعل الاستبدال النيوكلوفيلي، حيث يتفاعل مركب المركبتان (RSH) كنيوكلوفيل (من خلال التفاعل مع القلوي المستخدم):



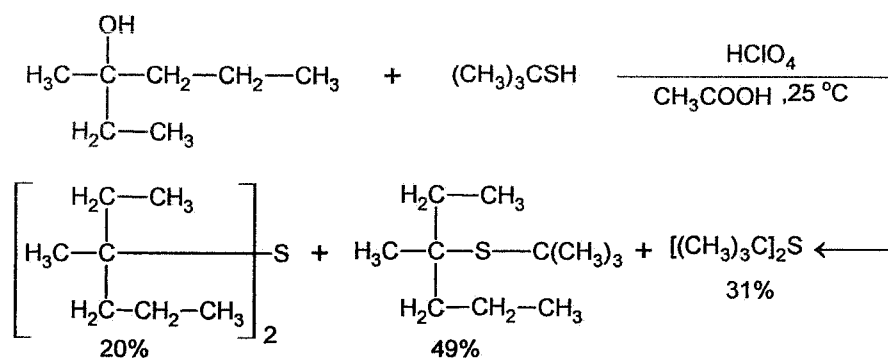
أو يمكن أن تتم في وسط حمضي، حيث يؤثر الحمض في الأيون المرتبط مع الكربون، فيتشكل الكربونيوم، الذي يتفاعل مع الثيولات لاحقاً:



يمكن تشكيل الإثيرات الثيولية من خلال تفاعل الأوليفينات التي ينتج من خلالها مجموعة الحماية (t-Bu-S)، التي تتميز بثباتها تجاه الوسط الحمضي. كذلك يمكن تحضير الإثيرات الثيولية من خلال تفاعل الثيولات مع الكحولات:



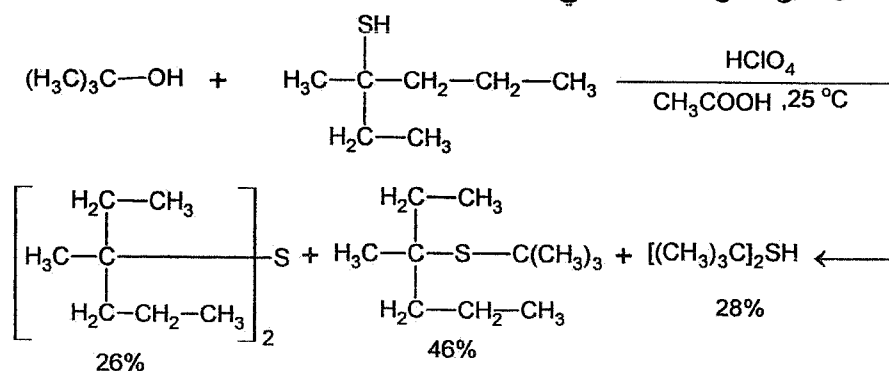
ومن الأمثلة على هذا التفاعل، انظر الجدول (2-6)، نذكر:



الجدول (2-6): تشكيل الإيترات التيولية.

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

وكمثال آخر نذكر التفاعل التالي:



ويمكن تحليل تشكّل 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 مستخدما مجموعة حماية مناسبة:

