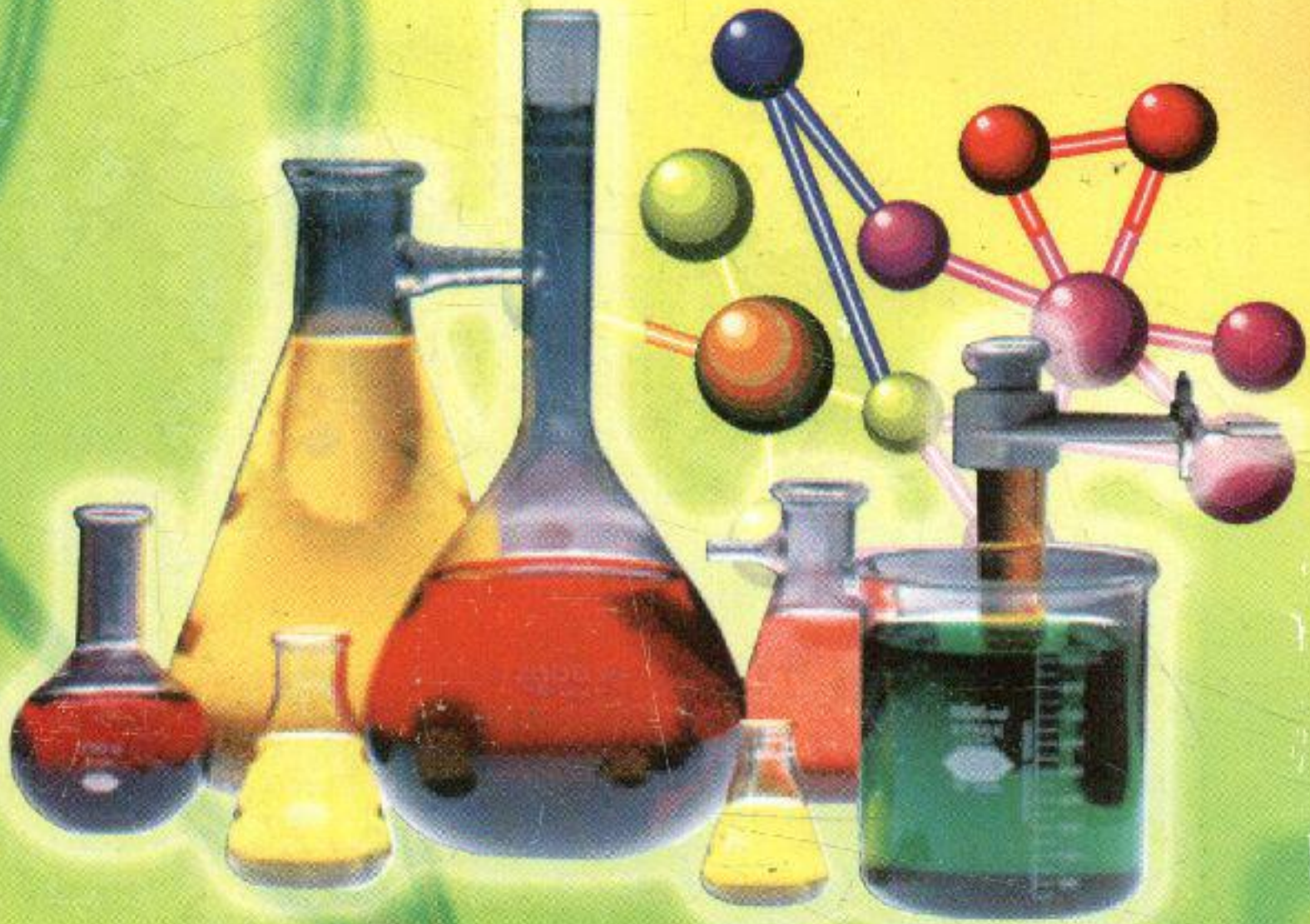


تخليق وتصنيع المبيدات

الكتاب من جزئين
(الجزء الأول)



أستاذ دكتور

زيدان هندي عبد الحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم
كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر
ماترا جروب

تَخْلِيَقٌ وَتَصْنِيعٌ الْمَبِيدَاتِ

الجزء الأول

الأستاذ الدكتور

زيدان هندي عبد الحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والمسموم

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر

كانزا جروب

٢٠٠٤

تخليق وتصنيع المبيدات

الجزء الأول

إعداد: الأستاذ الدكتور

زيدان هندي عبد الحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة – جامعة عين شمس

التسويق الداخلي:

احمد حسين عواد

الناشر: كائزا جروب للنشر والتوزيع

٩ عمارات أعضاء هيئة التدريس بجامعة عين شمس

الدمرداش – القاهرة – جمهورية مصر العربية

ت/ف: ٤٨٥٤٧١١ – ٤٨٣٥٥٤٣ (٢٠٢)

الطبعة: الأولى ٢٠٠٤ (جميع حقوق الطبع والنشر © ٢٠٠٤ محفوظة للناشر)

رقم الابداع: ١٠٥٦٦ / ٢٠٠٤

لا يجوز طبع أو استنساخ أو نقل أو تصوير أي جزء من مادة الكتاب بأي طريقة كانت إلا بأذن كتابي مسبق من الناشر.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ الْمَوْتَادَ مِنْ طِينٍ
وَالْبَشَرُ مِنْ نَجَسٍ

الأهل

☞ إلهي والدي ووالدتي رحمة الله عليهما

☞ تحية وإعزاز وتقدير إلهي زوجتي العزيزة

أ.د. نجوي محمود محمد حسين

رئيس بحوث معهد بحوث وقاية النبات
مركز البحوث الزراعية – وزارة للزراعة

☞ الزوجة التي شاركتني مر الحياة وحلوها.... وكانت لي عوناً كبيراً
ولأسرتي خير راعياً.... مع الدعاء أن يحفظها الله ويرعاها....

☞ ابنائي الأعمام / عمرو زيدان – أيمن زيدان – خالد زيدان
وفقههم الله فقد كانوا عوناً وسنداً لنا كل الوقت.

☞ أساتذتي وزملائي بكلية الزراعة جامعة عين شمس – الجامعات الأخرى
– مراكز البحوث والمعاهد البحثية.... لما قدموه لي من عون صادق.

☞ أحفادي / سليمي أيمن زياد عمرو سليم أيمن

المحتويات

الجزء الأول

الباب الأول

- ٥ بعض المعلومات الأساسية في الكيمياء العضوية والتخليقية عصب
الحصول على المبيدات والجرعات الفعالة حيويًا
- ٦ الفصل الأول: أساسيات وطبيعة الكيمياء العضوية
أولاً: مقدمة عن طبيعة الكيمياء العضوية
٦
ثانياً: خصائص الروابط الكيميائية
١٦
- ٤٩ الفصل الثاني: معلومات أساسية في الكيمياء العضوية للتخليقية
أولاً: ماهية وضرورة وأسباب أساسيات التخليق للحصول على
٤٩ جزيئات كيميائية جديدة
ثانياً: عرض مختصر عن بعض طرق تحضير المركبات العضوية التابعة
٧٩ للمجموعات الكيميائية المختلفة
٩٢ ثالثاً: التحليل الكيميائي للمركبات العضوية الجديدة أو المقيدة

الباب الثاني

- ١٠٠ الاقترايات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بينياً
١٠١ لولاً: الكشف عن مبيدات قابلة للانهيار الحيوي وملاحح تطوير الصناعة
١١٧ ثانياً: الابتكار في كيمياء وتخليق المبيدات الحشرية
١٣٨ ثالثاً: الاقترايات الصناعية للاستفادة من المركبات الكيميائية الطبيعية
ومشتقاتها في وقاية المزروعات
١٤٥ رابعاً: دور الصناعة في تطوير استراتيجيات جديدة في مكافحة الآفات

الباب الثالث

- ١٥٣ مدخل عن المبيدات العضوية المخلقة في الماضي والمستقبل
وضوح الرؤي وتحقيق الاهداف
- ١٥٤ الفصل الأول: المبيدات المخلقة وتلك من المصادر الطبيعية الأكثر
شيوعاً في مكافحة والسيطرة على الآفات الضارة
- ١٩٠ الفصل الثاني: مدخل عن الخلفية العلمية والتاريخية التي أدت للحصول
على تخليق أهم المبيدات الحشرية العضوية

- ١٩٧ اولا: تطور تخليق مركبات الكلور العضوية كمبيدات تكافح الافات الحشرية
 ٢٠٦ ثانيا: تطور وتخليق المبيدات الفوسفورية العضوية كمبيدات تكافح الافات الحشرية
 ٢١٧ ثالثا: تطوير وتخليق مبيدات الكاربامات كمبيدات تكافح الافات الحشرية
 ٢٢٢ رابعا: تطوير وتخليق البيروثرويدز كمبيدات تكافح الافات الحشرية

الباب الرابع

- اهمية ودور العلاقة بين التركيب الكيميائي للمبيدات والتاثيرات
 البيولوجية والتوكسيكولوجية علي الافات والتدييات والنظم
 الحيوية الاخرى
 ٢٣٥
 الفصل الاول: دور التركيب الكيميائي للمبيدات والصفات الطبيعية
 والفراغية علي التاثير البيولوجي ضد الافات
 ٢٣٦
 الفصل الثاني: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية
 الكيميائية للمبيدات والتاثيرات التوكسيكولوجية علي
 التدييات والنظم الحيوية الاخرى
 ٢٤٨
 اولا: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية
 والتاثير العصبي السام المتاخر
 ٢٤٨
 ثانيا: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية مع
 الفاعلية الحيوية والتاثيرات التوكسيكولوجية (تساولات واجبات)
 ٢٥٩
 ثالثا: العلاقة بين النشاط البيولوجي والتركيب الجزيئي للمبيدات
 الحشرية الحلقية
 ٢٩٧
 رابعا: اشباه النيكوتين (نيكوتينويدز كمبيدات حشرية)
 ٣٤١

الباب الخامس

- نظام التخطيط والتصميم في تخليق مبيدات الافات من خلال الدراسات
 المرجعية والمعلومات المتاحة عن العلاقة الكمية بين التركيب
 الكيميائي والفاعلية QSAR
 ٣٧٢
 اولا: النماذج الجزيئية في تصميم كيميائيات وقاية المزروعات
 - الرؤي الراهنة والمستقبلية -
 ٣٧٢
 ثانيا: الدور المركزي لتصميم التجارب في استراتيجيات التصميم الكمي
 للكيميائيات الزراعية
 ٣٨٨
 ثالثا: استخدام اقتراب الموائمة البسيط المتتابع في تصميم للحصول علي المبيدات
 ٤٠٧

- رابعاً: النمذجة الجزيئية المؤازرة بالكمبيوتر: وسيلة لاعتبارات
التركيب-الفاعلية لمثبطات الاكسدة الانزيمية لمركب انت-
كوارين وحتى حمض انت كوارينويك
٤١٤
- خامساً: التخليق المصمم للمبيدات باستخدام طرق QSAR: تطوير
مشابه هورمون الحدائة في الحشرات
٤٢٢
- سادساً: تخليق مانعات التغذية في الحشرات
٤٣٠
- سابعاً : تخليق وبيولوجية مبيدات الحشائش ايميدازولينون
٤٤١
- ثامناً : كيمياء المبيدات الفطرية في مجموعة الازول - ن الاحلالية
٤٥٥
- تاسعاً: مركبات السليكون العضوي للفعالة بيولوجيا: المبيدات للفطرية
للترايازول المحتوي علي السليكون
٤٧١

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة الكتاب:

بعد ان انتهيت او اتممت كتابي الاخير عن بكتريا الياسيليس Bt ودور منتجاتها من التوكسينات في السيطرة علي الافات التي تهاجم المحاصيل الزراعية وتلك التي تنقل مسببات الامراض المتوطنة والوبائية للانسان والحيوان وغيرها من مخلوقات القادر الخالق العظيم وقد وصفتها بمايسترو المبيدات الحيوية كنت في حيرة في اختيار الكتاب التالي لذا اذن العلي سبحانه وتعالى وكان في العصر بقية. كنت في حيرة من امري بين اختياريين او ثلاثة: الاول عن تخليق مبيدات الافات وهو اصعب الخيارات بسبب سرية كل ما يتعلق بهذه التكنولوجيا والكيمياء التخليقية وغيرها بل هي ستار حديدي بعيدا عن العبث حماية للاستثمارات الضخمة التي تنفق في سبيل الحصول علي مركب جديد مقبول بيئيا يوفي كل المتطلبات خاصة ما يتعلق منها بالفاعلية والامان البيئي بشمولية لا تقبل النقصان او الاعفاءات. كان الخيار الثاني يتعلق بتناول التجربة المصرية في الفورمونات او الجانبات الجنسية في برنامج الادارة المتكاملة للافات في حقول القطن وما تحقق من نجاحات جعلت مصر تحتل الصدارة بين دول العالم في تعظيم ادخال هذه الوسيلة الامنة ترشيدا لاستخدام المبيدات بل وخفض كمياتها ومرات استخدامها بشكل اذهل كل العاملين في مجال وقاية النباتات. كنت اريد ان اوضح ضرورة اعادة دخول هذه الوسيلة غير التقليدية الاكثر امانا علي الانسان والبيئة والنبات مع استيعاب الدرس الذي لدي لفشل برنامج الادارة المتكاملة للافات في القطن كلية والقاء التهم علي الفورمونات وهي برئية برائة الذئب من دم ابن يعقوب. كان الفشل هذا والذي حدث عام ١٩٩٨ خير دليل علي خطورة وخطا اتخاذ القرارات العشوائية دون دراسة والمام بكل الظروف المحيطة بالافات والمحصول فالامر ليس بمنهجية ... الخيار الثالث كان يتمثل بمؤلف عن مبيدات الحشائش علي امل ان يعرف مسئولو مكافحة الافات في مصر اهمية مكافحة الحشائش في تحديد الانتاجية

المحصولية وجودة المحصول الناتج لان استخدام هذه الوسيلة الكيميائية في مصر يثير الاسي بالرغم من تاثيراتها الجانبية الضارة علي المحاصيل والتربة والبيئة. لتعني تعظيم ادخال مبيدات الحشائش في منظومة الادارة المتكاملة للافات بالرغم من تعاضم لتجاه الزراعة العضوية وتقليل او منع كل ما هو كيميائي معدني او عضوي في عملية الانتاج حتي يتواءم المنتج مع متطلبات التصدير للدول المتقدمة خاصة الاوربية بعد ان تم التوقيع علي اتفاقية التجارة الحرة العالمية "الجات". في النهاية تغلب علي البداية في الكتابة في موضوع تخليق المبيدات اثرء للمكتبة العربية بوجه عام والمكتبة المصرية بوجه خاص لان الموضوع صعب وتناولة اصعب وعلي الله قصد السبيل.

لقد كان هناك عامل ضاغط اخر في اختياري للكتابة في موضوع تخليق المبيدات وهو اني كنت مكلف بتدريس مقرر "تخليق المبيدات" لطلبة الدراسات العليا بالكلية وكان علي ان افصل واميز بين للتخليق والتصنيع ولو انهما مطلوبان معا حتي يجد المركب مكانا في سوق المبيدات كوسيلة مفضلة لمكافحة الافات. دون ان اتعمد وجدنتي تناولت موضوع التخليق والحصول علي مركب جديد ذات نشاط وحيوية ضد الافات بتفصيل يتمشي مع موضوع الكتاب الذي تم نشره عام ٢٠٠٢ من خلال الناشر "كانزا جروب" تحت عنوان "السموم النباتية ومكافحة الافات" حيث تناول الباب الاول "استعراض عن الاقترابات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بيئيا" في فصلين: الاول بعنوان "استعراض تاريخي والكش عن مبيدات قابلة للاهيار الحيوي" والفصل الثاني تناول "الابتكار في كيمياء المبيدات الحشرية". في هذا المجال تناولت باختصار وبقدر المعلومات التي اتيت لي في ذلك الوقت الاستعراض التاريخي عن المبيدات، تطوير صناعة المبيدات، اقترابات الكشف عن المبيدات الحشرية القابلة للاهيار الحيوي، التخليق والاختبارات التجريبية، التخليق الحيوي العقلاني والتفرقة بين كفاءة المركبات لقد وفقني الله سبحانه وتعالى في الحصول علي معلومات عن مفاهيم ونماذج التخليق، التفرقة الشاملة بين للمركبات الطبيعية، ثم البحث عن الجيل الرابع من مبيدات الافات والتطور التاريخي للمبيدات الحشرية، لمكافحة الهورمونية في

الحشرات ثم تطرقت الي مسارات جديدة للبحث عن كيمياءات زراعية جديدة من المصادر الطبيعية لادارة السيطرة علي الافات وخاصة الفورمونات واحماض البوليتيك النباتية وكان لابد ان اتناول دور الصناعة في هذا المضمار التخليقي ووضع استراتيجيات جديدة في مكافحة الافات وتحمل مسئوليات التقويم الخاص بالمخاطر والامان وادارتها ومسئولياتها في التدريب والتوعية بل والمشاركة الجادة والامنة في وضع ادوار تنفيذ التشريعات علي المستوى المحلي والقومي والعالمي. عندما وجدت هذه النقاط قد تناولت في كتاب السموم النباتية تراجعت فكرة الاستمرار في هذا الكتاب وبعد مراجعة للنفس قلت لا غضاضة سوف اتناول التخليق للمبيدات والمواد الفعالة الحيوية من كافة المصادر الطبيعية والتخليقية مهما كانت المصاعب والصعوبات. لذلك كان التساؤل من اين ابدأ ؟ جاءت الاجابة سريعة تتمشي مع ما لوّمن به واناادي به دائما من ان من لا يعرف اساسيات واصول الكيمياء خاصة العضوية لن يكون قادرا علي فهم وهضم والامام بكل ما يتعلق بالمبيدات. الكثير يعتبرون ان علم المبيدات ما هو الا عمليات رش المنتجات النهائية وهذه هي اضعف واسهل ما في الموضوع. لقد قصدت وجة الكريم جلت قدرته وعلي الله قصد السبيل. مرة اخري اقول وبصدق ان كل ما يسفر عنه العلم هو من فيض الخالق الكريم ونعمته الذي خلق كل شيء فاحسن خلقه يارب.

بادئ ذي بدأ أقول ان الكيمياء chemistry تطلق علي علم طبيعة الاشياء حيث يستهدف تفسير طبيعة المواد التي تكون البيئة الطبيعية وتلقي الضوء عن اسباب وجود خصائص مختلفة توصف هذه المكونات وكيفية فهم التراكيب. وكيف تتغير وتتدخل في المناورات السلوكية والمصيرية وغيرها. مع فجر القرن التاسع عشر وفي بداية العصر الذهبي للكيمياء كانت المواد الطبيعية التي تخلق في الكائنات الحية هي مصدر فهم الكيمياء العضوية كما في الاخشاب والعظام والطعام والادوية ومكونات اجسامنا وغيرها. بالطبع لا يمكن نسيان المواد غير للعضوية في المعادن مثل الاملاح والصخور والزجاج وغيرها. بسبب سيادة الاعتقاد بالقوي الحيوية للمركبات العضوية

تم فصل الكيمياء العضوية عن الكيمياء غير العضوية وكان ذلك طاعيا في منتصف للتاسع عشر. لقد اتفق علي ان الكيمياء العضوية هي كيمياء الكربون او المركبات التي تحتوي علي الكربون مثل الكربونات، ثاني اكسيد الكربون، السيانيدات المعدنية والاخيرة احدثت لبس في الموضوع ولذلك استقر علي ان الكيمياء العضوية هي كيمياء المركبات التي تحتوي علي رابطة كربون-كربون. لقد تم تعريف علي ما يزيد عن ٢ مليون مركب عضوي حتي الان يضاف اليها عشرات الالاف من المركبات الجديدة كل عام سواء من خلال الاكتشاف في الطبيعة او التجهيز في المعامل. من غير المستغرب ان يقوم الكيميائي بتحضير ما يزيد عن غير الالف مركب طوال حياته العلمية. نظرة سريعة عن تطور اعداد المركبات منذ البداية يوضح هذا القول ففي عام ١٨٨٠ كان عدد المركبات العضوية يقارب ١٢٠٠٠ ثم قفز في عام ١٩١٠ الي ١٥٠٠٠٠ مركب ثم قارب ٥٠٠٠٠٠ عام ١٩٤٠ والان وصل الي عدة ملايين. هذه هي المركبات النقية معروفة للتركيب والتي خلقت بواسطة كيميائي التخليق في المعمل. ملايين اخري من المركبات تخلق بواسطة الكائنات الحية. هل يتصور البعض ان كائن حي دقيق مثل البكتريا يحتوي جسمه نفسه علي خليط من عشرات الالاف من المركبات العضوية ضرورية للحياة وقد امكن عزل وتعريف العديد منها ومعرفة التراكيب الكيميائية في المعامل.

في هذا المقام نشير الي ان معظم المواد العضوية الطبيعية عبارة عن مخاليط مثل الخشب والمطاط والورق والملابس والقرينتين وزيت الزيتون والفيتامينات والاعطور والادوية وهذه المركبات تنقي او تحور بالطرق الكيميائية. العديد من الكيميائيات من حولنا وفي حياتنا اليومية لم تكن معروفة قبلا وقد تحصل عليها من التخليق الكيميائي مثل البولي ايثيلين والبلاستيك والاقلام والصبغات والادوية والاصباغ والجازولين والددت والكحولات. للمواد العضوية تحترق وتعطي الكربون العنصري علي عكس المواد غير العضوية.

الباب الاول

بعض المعلومات الاساسية في الكيمياء العضوية والتخليقية
عصب الحصول علي المبيدات والجرعات الفعالة حيويًا

الفصل الاول: اساسيات وطبيعة الكيمياء العضوية

الفصل الثاني: معلومات اساسية في الكيمياء العضوية التخليقية

الفصل الأول

اساسيات وطبيعة الكيمياء العضوية

لولا: مقدمة عن طبيعة الكيمياء العضوية

لا اعتقد ان هناك من ينكر دور الكيمياء بكل فروعها وعلني راسها الكيمياء العضوية في كل ما نحن فيه الان من نعم ورفاهية في كل نواحي الحياة. ليست الكيمياء هي التي جعلتنا نستفيد ونسخر مواد الطبيعة نباتية او حيوانية وغيرها حيث انها تختص بدراسة ملايين المركبات من الناحية بين النظرية والتكوينية وكذلك طرق تحضير او تخليق هذه المركبات ناهيك عن الكشف عن الخواص المميزة لكل مجموعة ولكل مركب. مازال في الذاكرة ما قال به استاذي العظيم رحمه الله رحمة واسعة عالم الكيمياء الذي حبيب الي هذا العلم وساعدني كثيرا في دراسات الماجستير والدكتوراه ا.د. فتحي احمد عبد الحافظ في اوائل الستينيات بوجود ما يقرب من ثلث مليون مركب في ذلك الوقت وان هذا العدد في تزايد مستمر من يوم لآخر بل من ساعة لاخري. هكذا قال وهكذا كتب وسجل في كتابه "الكيمياء العضوية" الصادر من مكتبة الانجلو المصرية عام ١٩٦٣. من هذا المرجع الذي لم يظهر بعده وخلال ما يزيد عن ٤٠ عاما ما يضاهية او يقارب. من مستواه لذلك لا يسعني الا ان اكرر طلب الرحمة من الله العلي للقدير لهذا الاستاذ الجليل. لقد مهد لهذا الكتاب بالقول ان الكيمياء العضوية كانت تعبر عن المواد التي تتكون في النباتات والحيوانات بسبب القوي الحيوية. كان ذلك فيما قبل عام ١٨٢٤ عندما تمكن العالم Wohler بتحويل الملح المعدني سيانات الامونيوم الي المركب العضوي النتروجيني اليوريا دون ما حاجة الي عمليات حيوية معقدة او قوي حيوية كما كانوا يتصورون. لقد كان هذا الكشف مفتاح التطور والتقدم في علم الكيمياء العضوية لان هذا النجاح فتح الباب علي مصراعية في سبيل وامكانيات تحضير او تخليق أي مركب مطلوب بصرف النظر عن تأثيراته وسلوكياته ومرات الاستخدام وما انعكس لاحقا علي الجري بلا هوادة نحو الكشف واكتشاف وتحضير جزيئات متميزة قادرة علي مكافحة الافات الا وهي المبيدات بكل انواعها

الموجهة للقضاء علي الحشرات او الفطريات او الحشائش وغيرها. لقد تأكد من نجاح الباحث وهلر وجود هوة كبيرة بين فرعي الكيمياء العضوية وغير العضوية وتوارت فكرة واعتقاد ان المركبات العضوية لا بد وان تكون نتاج قوي حيوية في النباتات والحيوانات وغيرها من الكائنات الحية. تجدر الاشارة الي انه قد ترسخ في الازهان ان المركبات العضوية لا بد وان تحتوي علي الكربون والايروجين وان كان الاعتقاد صحيحا الي حد ما الا انه ليس صحيحا ١٠٠% والا كان ثاني اكسيد الكربون وكربونات وبيكربونات الصوديوم مواد عضوية وهي في حقيقة الامر توضع مع المواد العضوية. لذلك توجد طرق اخري للتقسيم تفسر الوضع المتميز لذرة الكربون مقارنة باية ذرات اخري. دائما ما يثار تساؤل لماذا يتكلم الكل عن "كيمياء الكربون" ولا يتكلمون عن كيمياء البورون مثلا؟ هل السبب عظم المركبات التي يمكن الحصول عليها من الكربون ناهيك عن احتمال الحصول علي سلاسل ضخمة بعضها قد يحتوي علي ١٠٠ ذرة كربون. خلاصة القول ان الكيمياء العضوية هي كيمياء الكربون والايروجين معا وليس الكربون فقط ثم يفضل ان يطلق عليها كيمياء الايدروجينات المركبة "الهيدروكربونات" ومشتقاتها. ارجو ان اعود لهذا للتعريف في موضع اخر.

للتوضيح اقول بعد التحول الشهير والمثير الذي اجراه عالم الكيمياء Wohler كما سبق التوضيح للامونيوم سيانات الي اليوريا ودعاالعالم الي التصريح بان نظرية القوة الحيوية vital force ليست صحيحة ان من اكثر ما اسفرت عنه هذه التجربة اثاره واهمية توضح ان مادتين لهما نفس الصيغة النهائية البنائية مثل CH_4N_2O قد تكون مادتين مختلفتين طبيعيا. ادي هذا الي الاستنتاج بان الصفة المركزية الخاصة للمركبات العضوية ليست هي للتكوين Composition ولكن الطريقة التي تندمج بها الذرات وهو ما يعرف بالتركيب Structure. لقد اكد علماء الكيمياء ان مفهوم القوي الحيوية لم يتوارى او يموت في عام ١٨٢٨ بسبب تجربة فوهرل وفي عام ١٨٤٥ قام Kolbe بتخليق حمض الخليك وهو المكون الاساسي للخل من خلال سلسلة من التفاعلات المتتابعة التي بدأت بالكربون نفسه وهذا الحامض يملك

رابطة كربون-كربون. في عام ١٨٦٠ تطورت نظرية للتركيب مما ساهم كثيرا في تطور ونمو الكيمياء العضوية. لقد كان الحدث الاكبر متواكبا في المانيا بواسطة Ketule واسكتلندا بواسطة Coyper عام ١٨٥٩ حيث اقترحا دون ترتيب ان الذرات في الجزيئات ترتبط معا بواسطة روابط وان كل نوع من الذرات يتميز ويوصف بانه يحتوي علي نفس العدد من الروابط في كل مركباته. بعد ذلك ظهرت الطبيعة الفراغية للجزيئات بواسطة العالمان Vant Hoff and Lebel عام ١٨٧٥ دون ترتيب واتفق علي ان ذرة الكربون مرتبطة بالكربون تقع علي زوايا متساوية بعضها البعض في الفراغ أي توجد اربعة اركان لشكل هرمي منتظم مع ذرة الكربون ومركزها.

المرحلة الثالثة في تاريخ الكيمياء العضوية تميزت بوصف الروابط الكيميائية علي انها ازواج الكترونات بواسطة Lewis عام ١٩١٧. ادي هذا التوصيف الي تفسير وتنفيذ العديد من التفاعلات الكيميائية مستغلين تحول المركبات الي مركبات اخري وظهرت نتيجة لهذا التوجه تفسيرات عقلانية عن طبيعة وميكانيكيات التفاعلات الكيميائية. لقد خلاص الباحث في هذا المجال ان تحول جزئ لآخر (وهو المقصود بالتفاعل الكيميائي) يتطلب كسر بعض الروابط وعمل روابط اخري ولم يمكن فهم هذا الوضع في البداية حتي امكن تعريف الرابطة. لقد اضاف القرن العشرين الدراسات الخاصة بديناميكيات هذه التحولات.

كيمياء الكيمياء العضوية يضطلع بانشطة في غاية الضرورة نحو فهم ماهية هذه المعرفة ونخص بالذكر ثلاثة أنشطة قد يتضمنها مشروع واحد وهي:

- ١- تحليل التركيب
- ٢- التخليق
- ٣- ديناميكية التفاعل

بوجه عام يجب تقدير التركيب structure كل مرة يجري فيها تفاعل كيميائي وفصل منتج من هذا التفاعل. اذا كانت هناك رؤية بان المركب الناتج يمثل مركب موجود ومعروف تقارن صفاته الطبيعية مع المعروف اما اذا كان المركب الناتج جديد يجب التأكد من التركيب. لذلك تعتبر تحليل التركيب من اهم فروع بحوث الكيمياء العضوية. في العادة لا تمثل هذه مشكلة لان الامر ببساطة ان للجزيئات الداخلة في

التفاعل وطبيعة التفاعل معروفة مما يعطي افاق واسعة لمعرفة المركب الجديد. من جهة اخرى لا تغفل المشاكل المعقدة جدا عند عزل المركبات الجديدة من الطبيعة فيما يعرف بالحصول علي المنتجات الطبيعية. تحليل التركيب هو نفسه من حيث المفهوم والاسس والطرق سواء كان المنتج من مصدر طبيعي او ناتج من التخليق في التفاعلات الكيميائية. المركب الجديد غير المعروف تركيبية يتعرض لسلاسل من التفاعلات الكيميائية وفحص الخصائص الطبيعية وكلها تعطي تصور واثلة وتأكيد عن التركيب الكيميائي. الطرق الطبيعية للكشف عن التركيب في غاية الاهمية وقد ساهمت كثيرا في هذا المجال وهي في تطور مدهل عاما بعد اخر. التقدير الكامل للتركيب ممكن باستخدام الاجهزة المتقدمة مثل اشعة اكس وغيرها.

تخليق المركبات العضوية يتضمن تحويل المواد الموجودة ذات التركيب المعروف من خلال تفاعلات كيميائية متحكم فيها الي مركبات اخرى تحمل التركيب الجزيئي المطلوب. عن طريق التخليق يستطيع الكيميائي خلق جزيئات خاصة تصمم خصيصا للوقوف علي حقيقة بعض الفرضيات النظرية او تختبر للكشف عما اذا كانت تصلح كدواء او لاية اغراض تجارية اخرى والمقصود بالمواد الجديدة انها لم توجد من قبل علي وجه الارض وفي انحاء العالم. تجري محاولات عديدة من القدم وحتى الان للحصول علي المركبات الطبيعية في المعمل حيث ان التراكيب الكيميائية معروفة ومؤكدة وهذا يضيف كثيرا من المعرفة في مجال علم للكيمياء. في بداية القرن التاسع عشر كانت كل المركبات الموجودة طبيعية ولولا معرفة تركيبها لما تقدمت علوم الكيمياء. خاصة العضوية ولا تجحت مجهودات تخليق مثل هذه للمركبات او المركبات الجديدة. العبرة ليست بالتخليق ولكن في فهم ميكانيكيات التفاعلات الكيميائية لان هذا الفهم هو المفتاح الحقيقي للواعد للحصول علي تراكيب جديدة متميزة ذات فعالية حيوية كالمبيدات والادوية. خلاصة القول ان هدف التخليق هو عمل المواد المطلوبة في المعمل من خلال التنبؤ بافضل نتاجات للتفاعلات الكيميائية وكيفية تنفيذها واجرائها.

من المجالات الواسعة الانتشطة دراسات التحولات الكيميائية بما يمكن من التنبؤ الكمي بمعدل ذي تفاعل وطبيعة المنتجات التي يفسر عنها هذا التفاعل. لقد بدأت دراسات ميكانيكيات التفاعلات في بداية العشرينيات من القرن التاسع عشر بعد وصف لويس لالكترونات في الرابطة الكيميائية وتطورت هذه المعرفة في ألمانيا وانجلترا وامريكا. لقد ساهمت الكيمياء الطبيعية كثيرا في هذا العمل ومكنت ليس فقط في تحديد المعدلات الكمية للتفاعلات بل وتأثيرات الحرارة والتركيز والتغيرات الجزيئية وغيرها من الظروف التي تحدد مسارات التفاعلات العضوية. بالإضافة الي هذا التطور المذهل الا ان الحقب للتاريخية الاخيرة تميزت بالتوسع الرهيب في الكيمياء العضوية الصناعية. قبل الحرب العالمية الاولى كان هناك طوفان من الصناعات الكيميائية خاصة في ألمانيا ولو ان مجالات التصنيع كانت محدودة الاهداف. لقد تغير هذا الوضع منذ ١٩٢٠ حيث بدأت الصناعة علي قناعة بالمجالات الاخرى الواعدة مثل صناعات البلاستيك والالياف والافلام علي نطاق واسع. قدمت صناعة الصيدلانيات ادوية جديدة بسرعة مذهلة بحيث اصبح يصعب علي الاطباء تحديد ماهو الجديد وتمييزه عن القديم الذي اصبح في طي النسيان. استدعي ذلك الفوران انشاء العديد من المعامل مع امكانيات متقدمة ومنطورة للغاية بشريا وخبرات ومعدات وخطط بحثية عملاقة. لنا ان نتصور منظومة تقدم ٥٠ الف مركب كيميائي للبحث وكانت في معظمها نتاتي من القمح والبتروول وبعض المنتجات النباتية. علي امتداد ٣٠ عاما كان العالم ينعم فيما يطلق عليه عصر الكيمياء العضوية اما الان فنحن نشقي بعصر الذرة والفرق بين العصران رهيب في منخلاته ومخرجاته. مازال في جيب الكيمياء العضوية الكثير والكثير جدا.

مجال الكيمياء الحيوية يركز الان علي البيولوجيا الجزيئية وهي في الواقع والحقيقة دراسة اخري في مجال الكيمياء العضوية تركز علي هذه الجزيئات مثل البروتينات والاحماض النووية والسكريات العديدة والتي تكونها الكائنات الحية. لقد بذل كيميائي الكيمياء العضوية جهودا مضنية في البعد عن المولد من المصادر الطبيعية

والان عاد ليها مرة اخري وبشكل مكثف للحصول علي جزيئات معقدة بتراكيب خاصة في الكيمياء الحيوية. الان يعمل الكيميائي في الاتجاهين حيث تتداخل مع بعضها البعض. هذا الكيميائي الذي اكتشف تفصيلات التفاعلات التي تحفز النشاط الانزيمي قد يكون هو نفسه الذي يعمل علي محاكاة هذا العمل والتحفيز في تفاعلات معملية مخططة ومصممة جيدا.. في هذا المقام سوف نحاول فهم القواعد والاسس المرتبطة بالكيمياء العضوية وغيرها في الحصول علي مركبات جديدة فعالة بيولوجيا.

⊗ إذا تكلمنا عن هوية ونقاوة المواد Identity and purity of substances

نقول ان الكيمياء العضوية سارت في اتجاهين او مستويين. بينما يقوم الكيميائيون باجراء تجاربهم وملاحظاتهم علي مواد فعلية سوائل او صلبة مرئية في اغلب الاحيان توضع في عبوات الا ان مانعية في هذا المقام ونركز عليه هو ما يتمثل عن سلوك الجزيئات غير المرئية والجسيمات تحت الميكروسكوبية والتي توجد في كل مادة. هناك اتفاق علي ان سلوك أي مادة ما هو الا انعكاس لسلوك الجزيئات المكونة لها. من اكثر التتابعات شيوعا في مجال العمل في الكيمياء العضوية النواحي التالية:

١- خصائص المركبات العضوية: عندما يراد تعريف أي شيء او بعض الاشياء يشيع معرفة التفاصيل عن الشكل او اللون وهو ما يعبر عنه بالمظهر الخارجي او مورفولوجية الشيء. لقد تطور هذا الاتجاه كثيرا في وصف الانواع النباتية والحيوانية في علم البيولوجي ولم ينجح هذا الاسلوب في وصف البشر للفروق الكبيرة بين الافراد. للفرقة بين البشر اتخذت مقاييس او معايير كمية في التمييز مثل الطول والوزن وتاريخ الميلاد والبصمة وعنوان الإقامة وهو ما يعرف بالهوية. بعد ذلك تم البحث عن صفة توجد في شخص ما وتميزه دون سائر البشر. هذا ما تم عمله في المركبات العضوية وهي في معظمها سوائل عديمة اللون ومواد صلبة ومن النادر تجهيزها من حيث المظهر الطبيعي. الصفات الطبيعية مثل حرارة الانصهار والذوبان والانعكاس وغيرها من البيانات الضوئية (دليل

الانكسار، شدة امتصاص الضوء مع اطوال موجات مختلفة ...) تستخدم بشيوع لانها تقدم بيانات عديدة بهدف تمييز مركب ما عن مركبات اخري. لقد برزت في السنوات الاخيرة الدراسات والاقترابات الخاصة بالربط بين الصفات الطبيعية مع التركيب الجزيئي وهو يعتبر احد الفنون لتفسير مكونات الجزيئات العضوية. في وجود احتمال جزيئات متماثلة في مركبين هناك ضرورة لوسيلة حساسة تستطيع تمييزهما.

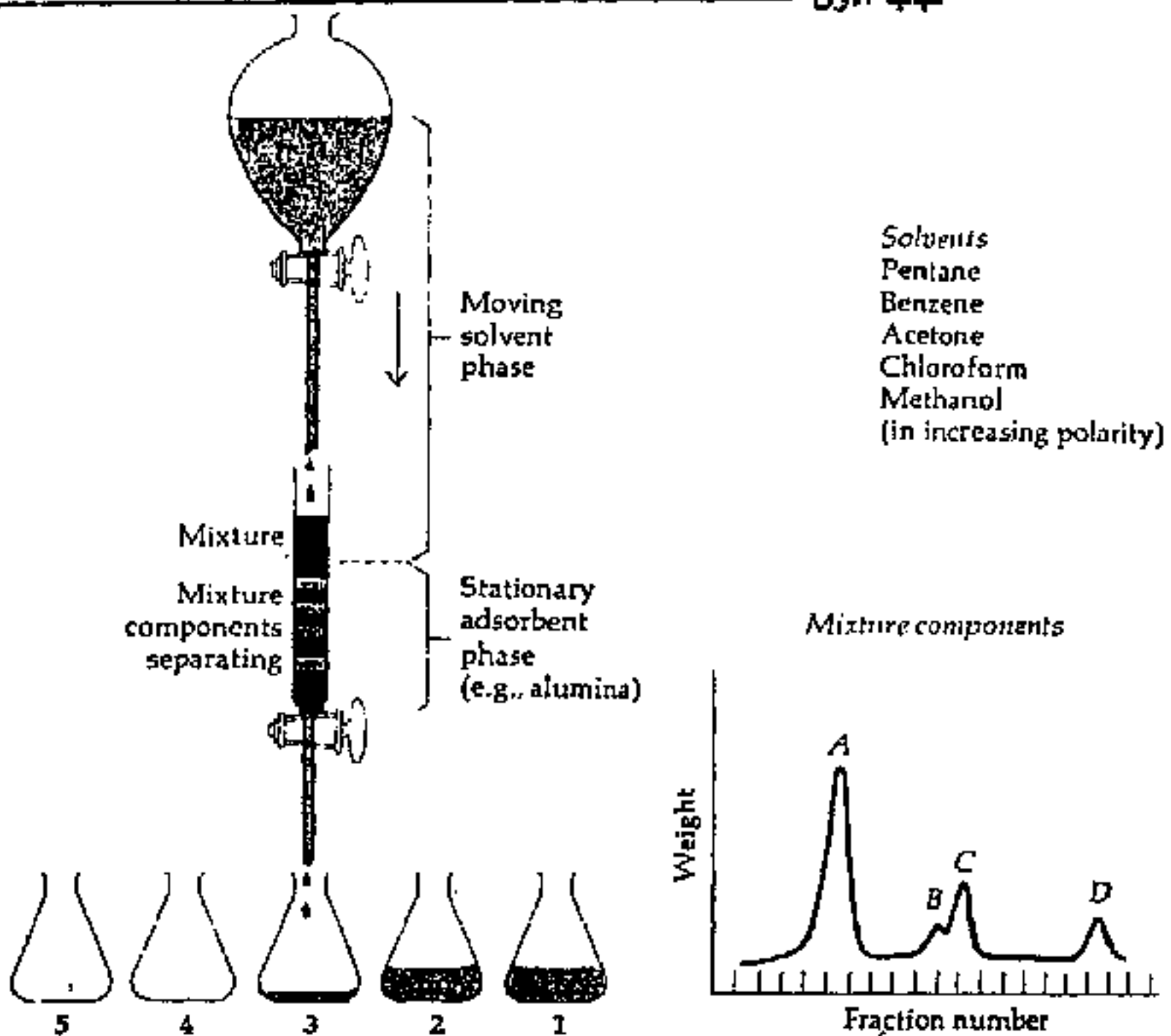
٢- معايير النقاوة: المركب النقي هو الذي تكون كل جزيئاته متماثلة. لكي ندرس سلوك هذه الجزيئات يجب ايجاد وسائل تفصل كل منها عن البعض الاخر. بعد ذلك نقوم بالفحص الميكروسكوبي لكل نوع من الجزيئات علي حدة حيث يشار اليه كمكون اساسي وليس كشوائب يمكن اهمالها. المواد غير النقية عبارة عن مخاليط من جزيئات اثنين او اكثر من المركبات وهي بذلك تظهر صفات طبيعية تختلف عن صفات المركبات النقية او وسيطة بينهما. سوف تتغير هذه الصفات الطبيعية مع التنقية. التعبير عن النقاوة يتطلب الاعتماد علي صفة لا تتغير مما يعني ان المركب نقي تماما.

٣- مقارنة المركبات: حيث ان النقد لمتد للقول بان أي مركبين فيهما كل الصفات الطبيعية متماثلة يكون فيهما جزيئات متماثلة ومتطابقة كان لا بد من اللجوء في اتجاه مقارنة الصفات الطبيعية للمقارنة بين المواد واثبات هويتها (او عدم تماثلها). مع العديد من المركبات العضوية التي وصفت في مراجع الكيمياء غير موجودة في زجاجات الان فقد تكون فقدت او اعدمت او تدهورت مع الوقت وهذا ليس عيبا او نقصيرا حيث يمكن تجهيزها وتحضيرها في أي وقت تبعا للسجلات المتاحة. للتأكد من الحصول علي المادة المطلوبة نقوم بمقارنة الثوابت الطبيعية مع ما هو مسجل في المراجع الاصلية. كذلك يقارن المركب المخلق جديدا مع المركب الموجود فعلا.

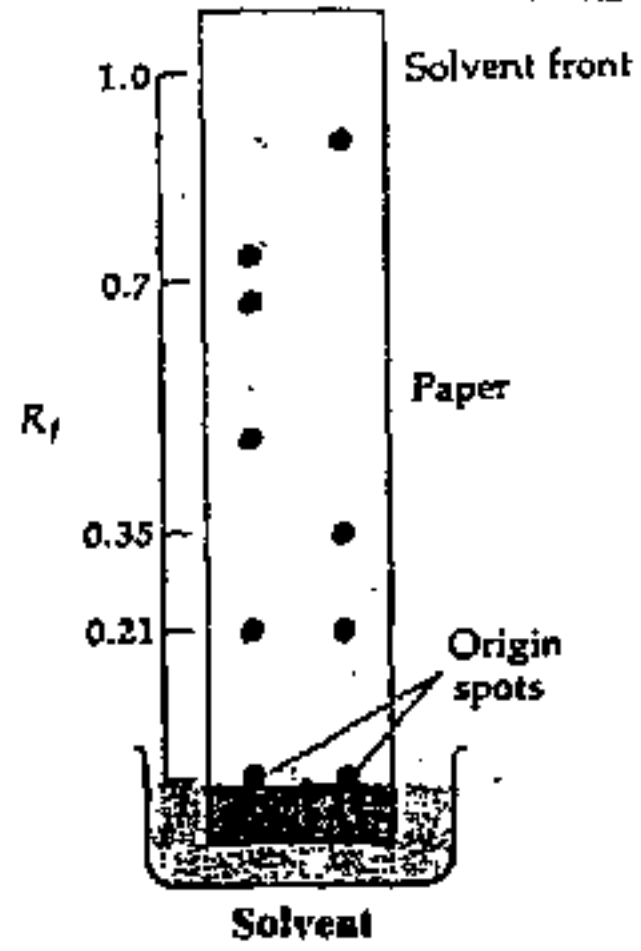
أي مخلوط يتحصل عليه من التفاعل الكيميائي أو استخلاص النباتات يجب ان يتعرض للتنقية بواسطة الكروماتوجرافي حتى يمكن الحصول على الجزء المنقي في صورة صلبة وتقدر نقطة الانصهار له. المادة الصلبة هذه تنقي اكثر بواسطة التبلور وهنا ستكون نقطة الانصهار اعلي. تعدد عمليات التبلور تؤدي في كثير من الاحوال الي زيادة في نقطة الانصهار حتى تستقر ولا تتغير مع تكرار التبلور وهذا يعني نقاوة عالية جدا. بعد ذلك ناتي باختبارات تأكيدية مثل الطيف تحت الاشعة تحت الحمراء او فوق البنفسجية وغيرها بالاضافة للمقارنة مع المادة القياسية الموجودة. سلوك الانصهار اعطي قيمة واهمية في مقارنة هوية المركبات وهناك مقولة تقارب الحقيقة مفادها ان نقطة الانصهار للمادة تقل مع اضافة مادة اخري لها حتى لو كانت مادة مختلفة لها نفس نقطة الانصهار. لا غرابة في محاولة اقناع الزملاء العاملين في مجال الكشف عن جودة المستحضرات بالاعتماد على الصفات الطبيعية كاحدي البصمات التي تشير بدقة الي هوية المركب ومدى نقاوته ومطابقتها للمواصفات القياسية.

☒ طرق التنقية والفصل Purification and separation methods

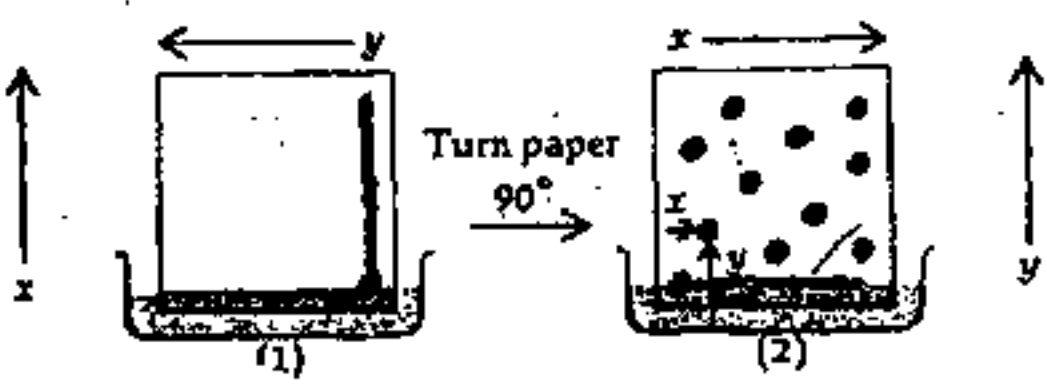
كل طرق فصل وتنقية للمركبات تعتمد علي بعض الخطوات الميكانيكية التي تسمح للصفات الطبيعية المختلفة ان تترجم الي حركة فعلية للجزيئات المختلفة الي اماكن مختلفة ومن ثم يمكن فصلها طبيعيا كل عن الاخر. العديد من الصفات الطبيعية المفيدة في التوصيف وتحديد الهوية تكون اساس للفصل كذلك. من اهم طرق الفصل شيوعا البلورة، التقطير، الاستخلاص (او للتوزيع)، الكروماتوجرافي وكل من هذه الطرق يرتبط بصفة طبيعية لتعريف هوية المركب. لاتوجد طريقة فصل او تنقية كاملة بشكل مطلق والاجزاء المفصولة تكون غنية في مركب ما ومن ثم يجب تكرار عمليات الفصل والتنقية. في هذا المقام ساكتفي بوضع بعض الاشكال التي توضح عمليات الفصل والتعريف الشهيرة ومن يريد التفاصيل عليه الرجوع لكتاب تحليل المبيدات من اعداد مؤلف هذا الكتاب والصادر عن المكتبة الاكاديمية.

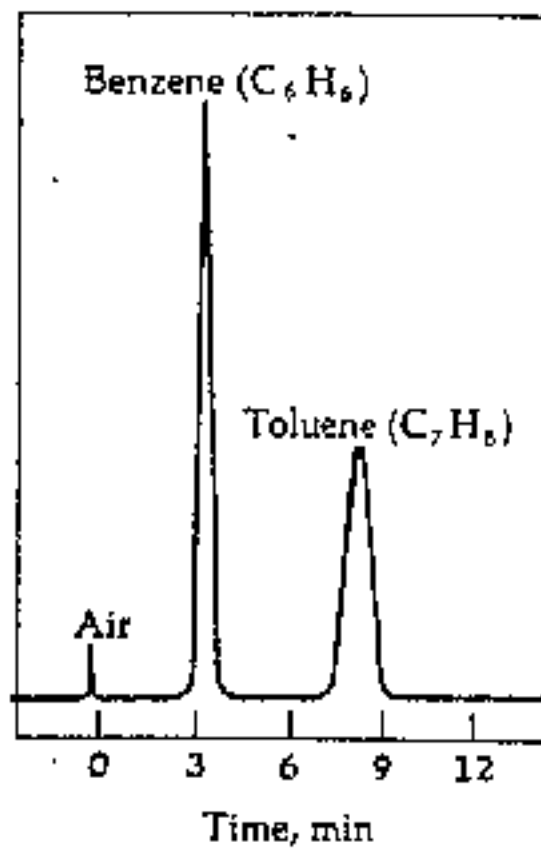
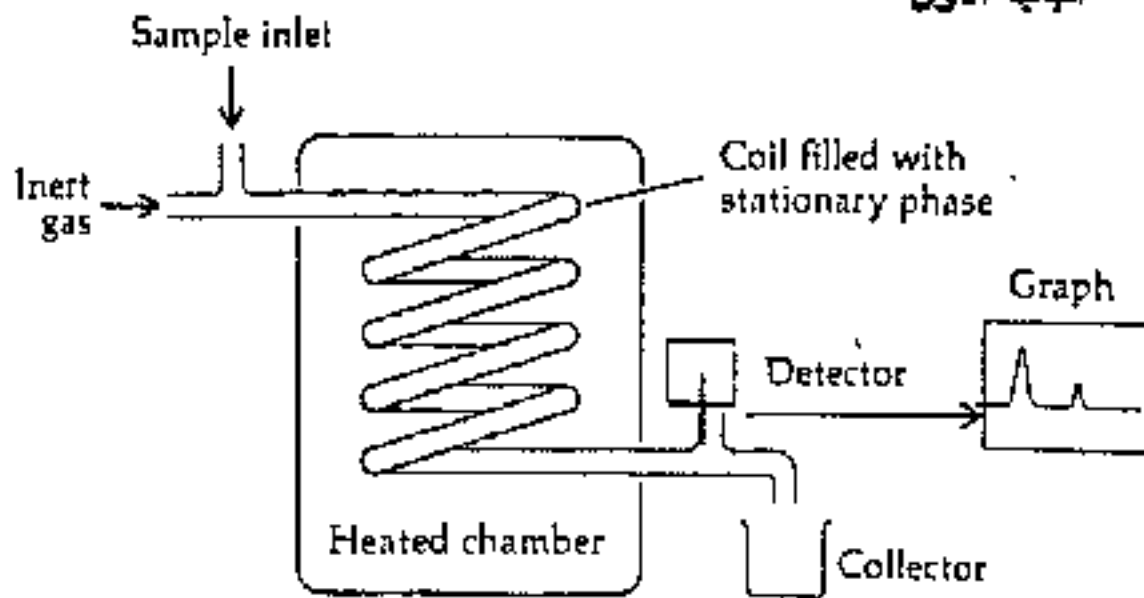


Column chromatography



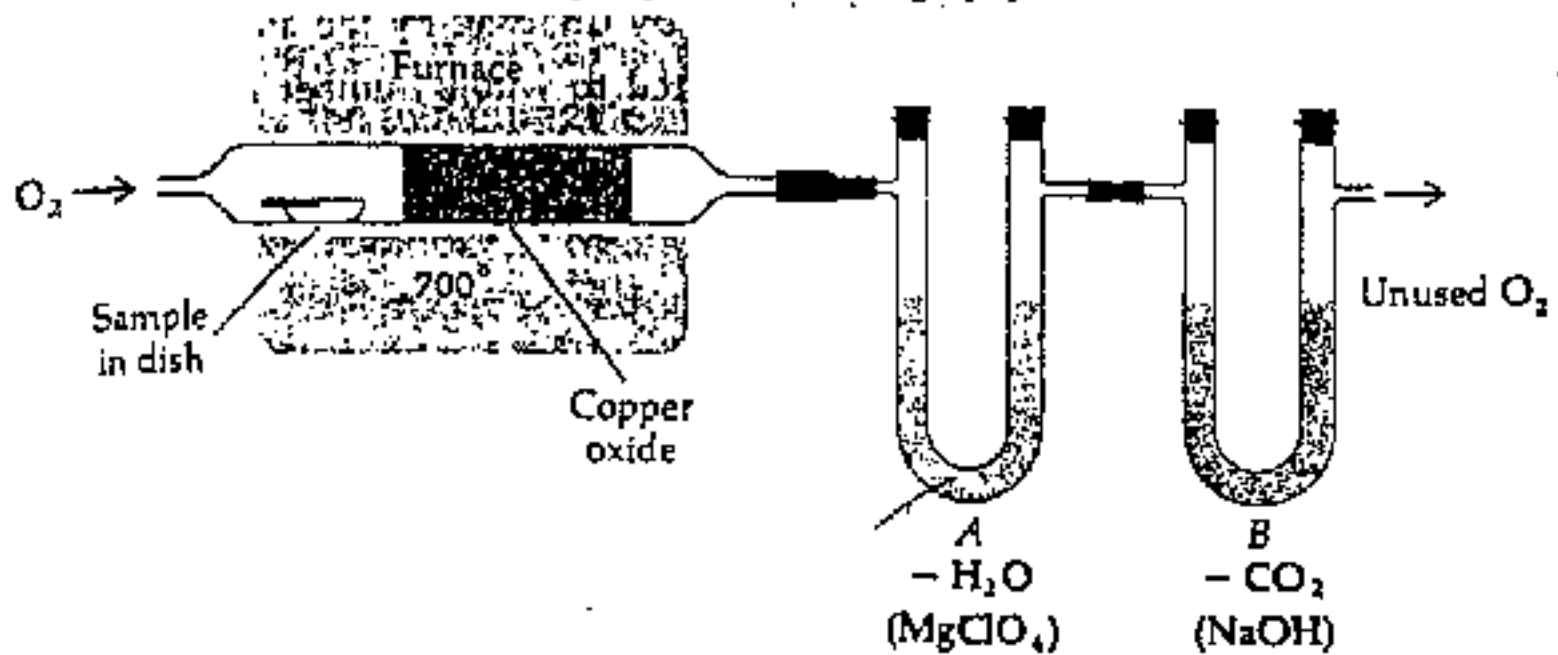
"Chromatomap": Two-dimensional chromatography, in two directions with two separate solvents (1, then 2). R_f values are now x, y coordinates instead.





Vapor chromatogram of a mixture of toluene and benzene on a 6-ft column of Apiezon wax on firebrick ($T = 80^\circ$)

Gas- or vapor-phase chromatography



Apparatus for combustion analysis

ثانياً: خصائص الروابط الكيميائية Characteristics of chemical bonds:

كي نفهم طبيعة وتفاعلية الجزيئات العضوية سوف نبدأ بالإشارة للقليل مما تكونت منه هذه الجزيئات: الذرات وازواج الالكتروونات والتي تخدم كروابط تربط الذرات بعضها البعض. في هذا المقام سوف نركز علي خصائص الذرات لكي توضح كيف تؤدي الي تكوين الجزئ طبيعيا او منطقيا وكذلك فهم طبيعة وتفاعلية الجزيئات بوجه عام بصرف النظر عن التعقيد. سوف نري ذرات ذات اهتمام كبير مثل الكربون والايروجين والاكسجين والنتروجين والهالوجين (فلور، كلور، بروم، يود) كجسيمات غير ثابتة عالية الطاقة مع ميل قوي وشديد لملا المدارات الخارجية بالالكتروونات. لذلك فهي تندمج او ترتبط مع بعضها وقد تتقاسم الالكتروونات في ازواج بينها ومن ثم تصبح اكثر ثباتا بملا مداراتها الخارجية بينما تصبح في نفس الوقت مرتبطة بعضها البعض بازواج الالكتروونات. طبيعة الروابط المتكونة تشتق ايضا من الذرات حيث يوجد قليل من انواع الروابط وقواعد بسيطة تحكم تكوينها مما يؤدي مباشرة الي تشكيل الجزيئات الناتجة. الذرات المشتركة كذلك تقدر الطبيعة الكهربائية للروابط وكذلك الجزئ. نواة الذرة مشحونة ايجابيا بينما الالكتروونات سالبة الشحنت. عندما ترتبط ذرات غير متماثلة مع بعضها يحدث عدم توازن في الشحنت في الروابط مما يؤدي الي وجود مواقع سالبة وموجبة في الجزيئات ومن ثم في تفاعلاتها حيث ان التفاعلات الكيميائية تبدأ بواسطة جذب الشحنت الموجبة والسالبة.

⊙ تركيب الذرات Atomic structure:

الكيمياء العضوية تتناول ملايين المركبات بفاعليات غير محدودة. جزيئات هذه المركبات تتكون بوجه عام من عدد قليل من الذرات مثل الايدروجين والكربون والاكسجين والنتروجين والهالوجينات ومن ثم يجب علينا ان ننظر في مصدر هذه التنوعات الجزيئية من خلال تفسير طبيعة الذرات نفسها.

بالرغم من ان التركيب الالكتروني للذرات من صميم الكيمياء الطبيعية حيث لا دخل للانسان فيها وهي بصمة لكل ذرة بكل المعايير والمفاهيم فان دراسة هذا التركيب

الالكتروني لذرات العناصر وطرق اتحاد الذرات ببعضها لتكوين مركبات كيميائية عضوية او غير عضوية من الاساسيات الهامة لفهم ما هية وسبل الحصول علي مركبات جديدة من خلال تصميم نماذج تساعد في انجاز العمل وتحقيق الهدف بعيدا عن العشوائية والتخبط. الروابط من حيث الانواع وقوة كل منها وامكانيات كسرها في المركبات العضوية سواء كانت مبيدات او ادوية لو غيرها لا بد وان تكون محط اهتمام كل العاملين في مجال الكيمياء التخيلية للحصول علي جزئيات جديدة فعالة بيولوجيا او لامكانيات التنبؤ بما له وسلوك هذه الجزئيات في الوسط البيئي الموجودة فيه وكذلك في داخل جسم الانسان والحيوان والنبات وغيرها ناهيك عن امكانية تخمين تمثيل الجزئ اما الي مركبات اخري اكثر او اقل سمية من المركب الاصلي. الرابطة الكيميائية او رابطة التكافؤ هي الرابطة الموجودة بين ذرتين متجاورتين وتربطهما قوي تجاذب قوية تمكنها من التصادم الجزئي وفي الحقيقة انا اميل للتركيز علي مفهوم "كيمياء الروابط" حيث استوقفتني كثيرا هذا المفهوم وقضيت ساعات طويلة في محاولة لفهم التوزيع الالكتروني وكنت شغوفا بهذا الموضوع خلال دراستي مع استاذي الفاضل رحمة الله رحمة واسعة أ.د. سعد الحناوي ولقد عشقت الكيمياء العضوية بسبب حبي الشديد لهذه الجزئية التي جعلتني ومازالت لتفكر في خلق الله ومخلوقاته وما ننعهم به من ملايين المركبات التي نساعد ببعضها ونشقي بالبعض الاخر.

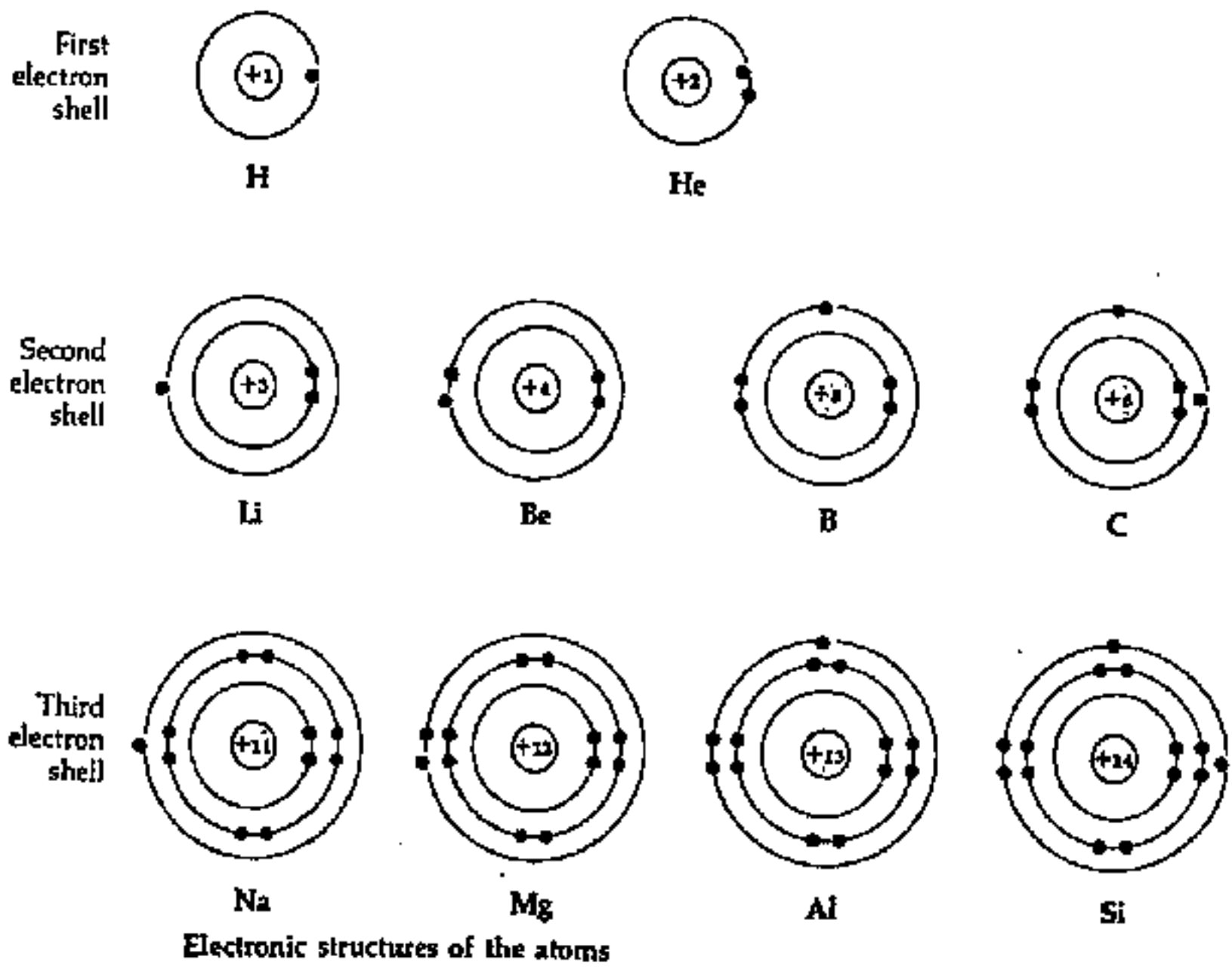
للتذكرة اشير الي هندسة توزيع الالكترونات حول نواه الذرة باختصار شديد واتساءل كي يذكر من يخشي الله سبحانه وتعالى من هندسة هذه الالكترونات؟ هل هو الانسان؟ حاشي لله فلا دخل للانسان فيه ... اليست هذه الهندسة هي اساس الكون وكل ما يحتوي من جماد وحياء؟ الالكترونات توجد في محيطات او اغلفة متتابعة اقربها للنواه الخلف K, L, M, N, O, P, Q حيث تختلف المحيطات عن بعضها في السعة الالكترونية أي في العدد وهي علي التوالي ٢، ٨، ١٨، ٣٢، ١٨، ٨ وتداخل الالكترونات في المحيطات تبعا وكلما امتلا محيط بدأت في احتلال المحيط الذي يليه حتي يمتلا وهكذا. كما سبق القول ان لكل محيط سعة او عدد معين من الالكترونات

يملا المحيط لا يمكن تجاوزه. الذرة التي يوجد في محيطها الخارجي مكان لالكترون او اكثر هي التي تتفاعل مع من يستطيع ان يعطيها حاجتها من الالكترونات حتي تكتمل السعة ونفس الشيء مع الذرة الاخرى فاحد الذرات تمنح والاخرى تاخذ والاثنان يستفيدان من تحقيق الاستقرار من خلال تكوين رابطة ومن ثم تكوين مركب كيميائي يتميز بالثبات والوجود الحقيقي. يعبر عن التوزيع الالكتروني في الذرات بعدة طرق منها الطريقة التصويرية (شكل ١-١) حيث يمثل المحيط بدائرة يوضح عليها عدد من النقط السوداء لتدل علي عدد الالكترونات، للطريقة الرمزية فيها يكتب الرمز للعنصر وهو يمثل النواه ثم توضع نقط او دوائر توضح عدد الالكترونات في المحيط الخارجي فقط (الشكل ١-٢).

توجد عناصر ثابتة لا تميل للتفاعل مع عناصر اخري بسبب اكتمال عدد الالكترونات في المحيط الخارجي لكل منها مثل الهيليوم والنيون والكريبتون والزينون والرادون حيث تحتوي علي ثمانية الكترونات في المحيط الخارجي ما عدا الهيليوم يحتوي (٢) فقط وقد اطلق عليها الغازات الخاملة ويشار اليها من حيث التركيب بالثمانية. من ذلك يتضح ان تحاد العناصر مع بعضها البعض يستهدف استكمال الغلاف او المدار الخارجي بعدد من الالكترونات بما يجعله ثابت ويتم ذلك اما عن طريق فقد او اكتساب بعض الالكترونات من مصدر اخر او اشتراك الذرات مع بعضها كي تحصل علي التركيب الثابت الثماني. لقد فحص ا.د. فتحى عبد الحافظ موضوع الروابط الكيميائية ذات الاهمية في تحديد خواص المركبات وفتح امكانية التنبؤ بتفاعلاتها وتفسير سلوكها مع اية تفاعلات الي الروابط الايونية والاشتراكية وشبه الايونية والبروتونية.

مرة اخري اشير الي ان كل الذرات تحتوي علي نواة مشحونة ايجابيا والتي تحمل تقريبا كل كتلة الذرة. النواة تتكون من البروتونات والنيوترونات كل منها ذات كتلة (١) علي مقياس الوزن الذري. مجموع الكتلة (والعدد كذلك) للبروتونات والنيوترونات هي الوزن الذري للعنصر بينما العدد الذري ببساطة هو عدد البروتونات

وحدها ومن ثم الشحنة (الموجبة) النووية الكلية. يوجد عدد كافي من الالكترونات (مشحونة سالبيا) توضع حول النواة لجعل الذرة متعادلة. حيث ان العدد الذري يعطي عدد الشحنات الموجبة في النواة فانه يعطي ايضا عدد الالكترونات في الذرة المتعادلة. الاختلافات في سلوك الالكترون مسئولة عن الاختلافات في الصفات الكيميائية للعناصر.



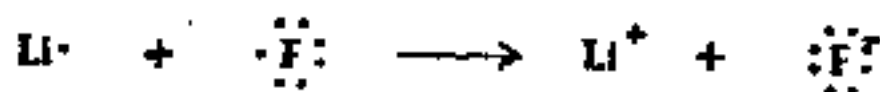
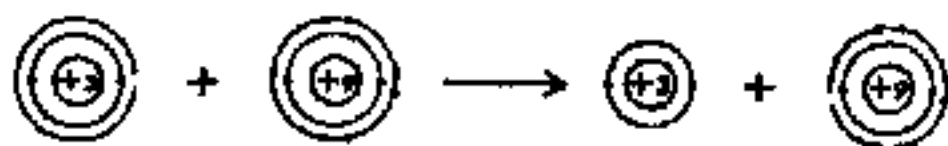
شكل (١-١): التراكيب الالكترونية للذرات موزعة بالطريقة التصويرية

ذ.	لي.	ك.	ن.
ليدروجين	ليثيوم	كربون	أزوت
أ.	فل.	ص.	مغ.
أكسجين	فلور	صوديوم	مغنسيوم
فر.	كل.	بو.	ي.
فسفور	كلور	بوتاسيوم	يود

شكل (١-٢): التراكيب الالكترونية للذرات موزعة بالطريقة الرمزية

٥ الروابط الايونية والاشتراكية Ionic and Covalent Bonds

المركبات الشائعة في الكيمياء غير العضوية عادة تتميز بالارتباط الايوني. هذا يتأتي من خلال اكتساب او فقد واحد او اكثر من الالكترونات بواسطة ذرة حتي تكتسب الثبات واكتمال الكترونات الغلاف الخارجي. في هذه الحالة تصبح الذرة جسيم مشحون ايجابيا او سالبيا يطلق عليه الايون والذرتان يجب ان يتكاملا عن طريق فقد واكتساب الكترونات ومن ثم فان جمع الايونات يبقي متعادل كهربيا بشكل شامل. كيمياء الفلورين ذو السبعة الكترونات في الغلاف الثاني يوضح هذه الجزئية. اضافة الكترون واحد اكثر يعطي ثبات شديد في ايون الفلوريد السالب والتي لها نفس تناسق الالكترون كالايون. لذلك فان تفاعل ذرة الفلورين مع الليثيوم يتضمن نقل الكترون من الليثيوم الي الفلورين. الليثيوم يصبح ايون موجب (كاتيون) مع تناسق هيليوم للالكترونات بينما يصبح الفلورين ايون سالب (انيون) مع تناسق النيون للالكترونات.



Lithium ion
(helium
structure) Fluoride ion
(neon
structure)

١- الرابطة الايونية:

تتكون بطريقة الانتقال الالكتروني حيث تفقد احدى الذرات عددا من الالكترونات وتصبح ايونا موجب الشحنة، بينما تكتسب الذرة الاخرى هذه الالكترونات وتصبح ايونا سالب الشحنة. يتبع هذا النوع من الاتحاد ان تتكون ايونات تربطها ببعضها قوة الجذب الالكتروستاتيكية، وتعرف المركبات التي تحوي هذا النوع من الروابط الايونية بالمركبات الايونية او الالكتروليات. تمتاز للمركبات التي تحتوي على الرابطة الايونية بارتفاع نقطة غليانها وارتفاع نقطة انصهارها ونوبان عدد كبير منها في الماء، ومن اهم خواصها قدرتها على التوصيل الكهربائي في حالة انصهارها لو في محاليلها المائية، وبسبب التوصيل الكهربائي لانتقال الايونات نحو الاقطاب المضادة. يوجد هذا النوع من الروابط في غالبية الاملاح المعدنية. ويقتصر وجودها في الكيمياء العضوية على عدد قليل من المركبات مثل املاح الاحماض العضوية (خلات الصوديوم وفورمات البوتاسيوم) والاملاح الناتجة من الكحولات والاملاح الناتجة من الفينولات والامينات وبعض المركبات الاسيتيلينية.

٢- الرابطة الاشتراكية:

تتكون بطريقة الاشتراك الالكتروني - تتقدم احدى الذرات بعدد ما من الالكترونات بينما تتقدم الذرة الثانية بنفس العدد من الالكترونات ، فاذا تقدمت كل منهما بالكترون واحد يصبح هناك زوج من الالكترونات تشترك فيه الذرتان وتعرف هذه برابطة الزوج الالكتروني. ويرمز لها في الرموز الالكترونية بخط قصير ويطلق عليها الرابطة الاشتراكية القوية. اذا تقدمت كل من الذرتين المتحدتين بزوج من الالكترونات تعرف الرابطة الناتجة بالرابطة الاشتراكية الزوجية ويرمز لها بخطين قصيرين. وتتكون الرابطة الثلاثية اذا تقدمت كل من الذرتين بثلاثة لكترونات ويرمز لها بثلاثة خطوط قصيرة. يلاحظ ان طريقة الاشتراك الالكتروني لا يتبعها تكوين ايونات ، ولذلك لا توصل المركبات التي تحوي هذا النوع من الروابط التيار الكهربائي كما انها ذات نقطة انصهار وغليان منخفضة اذا قورنت بالمركبات الايونية. توجد

الروابط الاشتراكية في غالبية المركبات العضوية ، كما ان ذرات الكربون تتحدد ببعضها بروابط اشتراكية مكونة سلاسل طويلة ، وتكون الروابط بين الكربون والذرات الاخرى من النوع الاشتراكي. وتعرف المركبات العضوية التي تحتوي علي روابط فردية بين ذرات الكربون بالمركبات المشبعة ، اما المركبات العضوية التي تحتوي علي رابطة او اكثر من الروابط الزوجية او الثلاثية فتعرف بالمركبات غير المشبعة.

٣- الرابطة شبة الايونية:

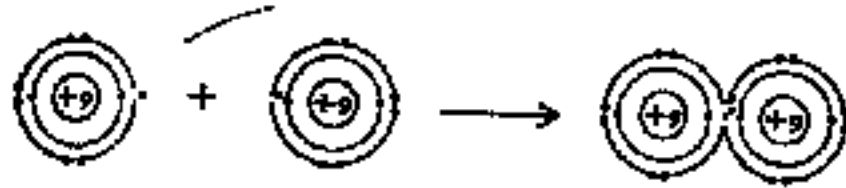
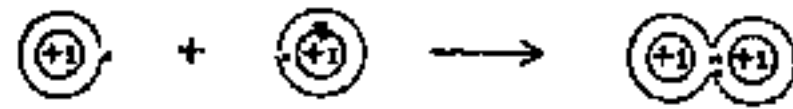
يتكون هذا النوع من الروابط بين الذرات التي تحتوي علي ازواج الكترونية منفردة أي غير مشتركة في تكوين أي رابطة وذرة اخرى تحتوي علي ستة الكترونات في محيطها الخارجي ، ففي هذه الحالة تتقدم احدي الذرات بالزوج الالكتروني المنفرد وتستقبل الذرة الاخرى هذا الزوج الالكتروني وبذلك تحصل كل من الذرتين علي التركيب الالكتروني الثابت. يعبر عن هذه الرابطة بسهم راسه تتجه نحو الذرة التي تستقبل الزوج الالكتروني. ويوجد هذا النوع من الروابط في عدد من المركبات العضوية النيتروجينية.

٤- الرابطة البروتونية:

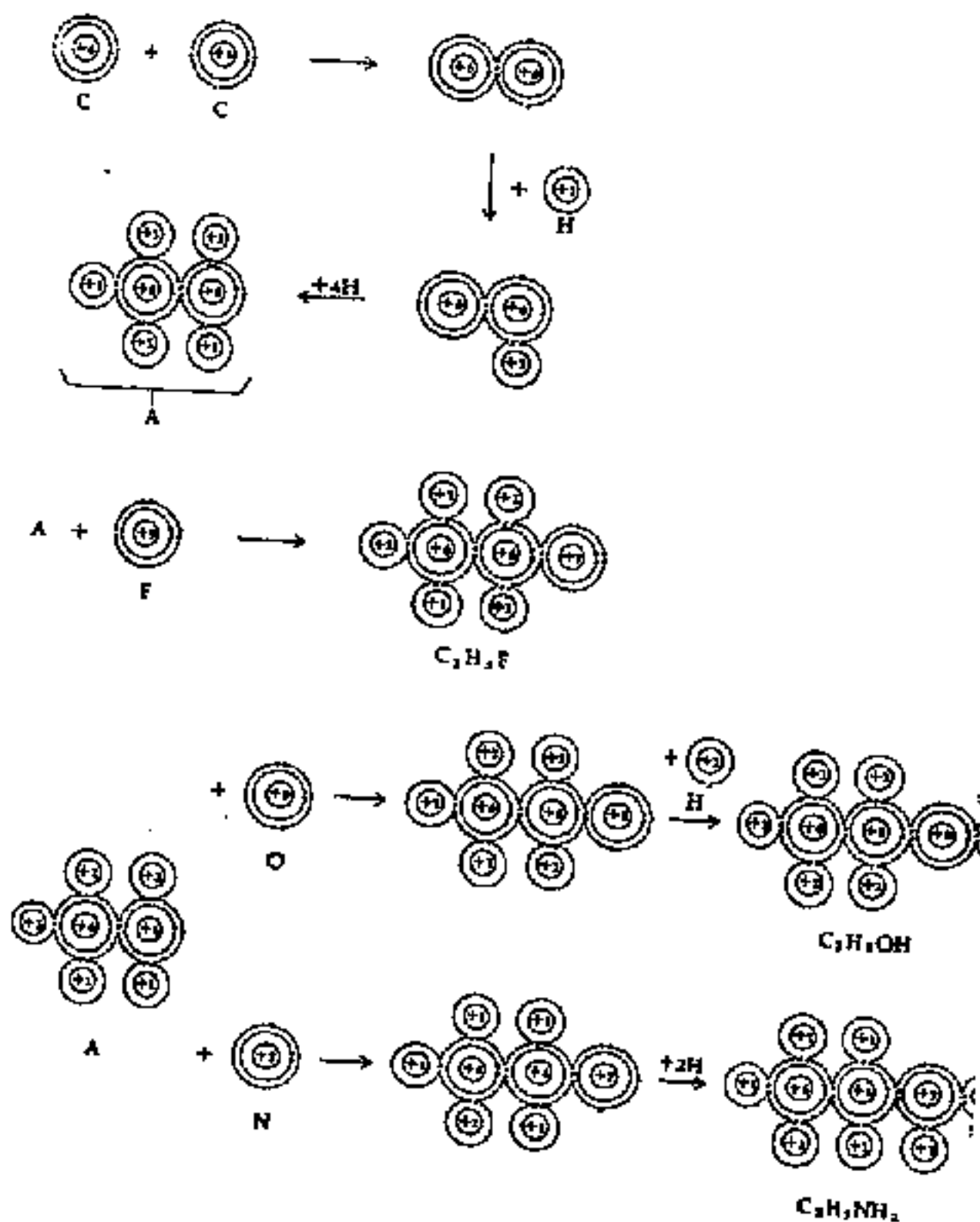
يوجد هذا النوع من الروابط في كثير من المركبات العضوية. يحدث الارتباط في هذه الحالة بين جزئ واخر بواسطة الايدروجين "البروتون"، ويؤدي هذا النوع من الروابط الي حدوث التجمع الجزيئي المعروف في الكحولات والماء والاحماض وغيرها.

حتى ذرات الايدروجين والهالوجينات والتي يسهل عليها تكوين الروابط الايونية كما نكر سابقا عن طريق انتقال للكترون واحد فقط فانها تكون روابط اشتراكية بشكل شائع. لهذا السبب تميز الكيمياء العضوية بتسمية مميزة الا وهي "كيمياء الروابط الاشتراكية".

لقد اكدنا ان للعنصر المركزي في الكيمياء العضوية هو الكربون وذكرنا ان ذرة الكربون لها اربعة الكترونات في الغلاف الخارجي تحتاج الي ثمانية الكترونات حتي تصبح ثابتة. اذا تقاسمت احد الكتروناتها مع ذرة اخرى فانها تكون رابطة واحدة وتجد نفسها ذات خمسة الكترونات في الغلاف الخارجي لذا دخلت واحد من الكتروناتها



الاصلية ثمانية في رابطة اخري فان ذرة الكربون ستصبح ذات ستة للكترونات في غلافها الخارجي. اذا كونت اربعة روابط بتقاسم كل الالكترونات الاربعة فانها تصل لحالة الثبات حيث يكتمل مدارها الخارجي بثمانية الكترونات. في هذا المسيل فانها قد ترتبط مع ذرات كربون اخري او ترتبط مع الايدروجين او الفلورين كما في الشكل (١-٣) الذي يوضح ان الذرات تضاف بالتتابع لاقتسام الالكترونات مع الكربون غير المستكمل حتي يكتمل المدارات الخارجية لكل الذرات. هذا يكون جزئ ثابت ذات رابطة اشتراكية حيث ان زوج من الذرات المكونة له تمسك مع بعضها البعض بواسطة زوج الالكترون بين ذراتها. علي خلاف الارتباط الايوني فان الرابطة الاشتراكية تحدث بين ذرتين خارجيتين ليستا حرتان كي ينفصلا كايونات ومن ثم يكون الجزئ ثابت اي وحدة مترابطة بقوة. قد يفهم الارتباط بشكل بسيط علي انه جذب نولتان لذرتان موجبتان مع زوج من الالكترونات السالبة بينهما. ان القانون الطبيعي البسيط عن لجذاب الشحنات غير المتماثلة وتنافر الشحنات المتماثلة هي القوة الاساسية في الكيمياء وتستغل دائما في شرح الظواهر الكيميائية. خلاصة القول ان عدد الالكترونات المطلوبة لملأ المدار الخارجي للذرة يكون مساويا لعدد الروابط الاشتراكية التي سوف تتكون.

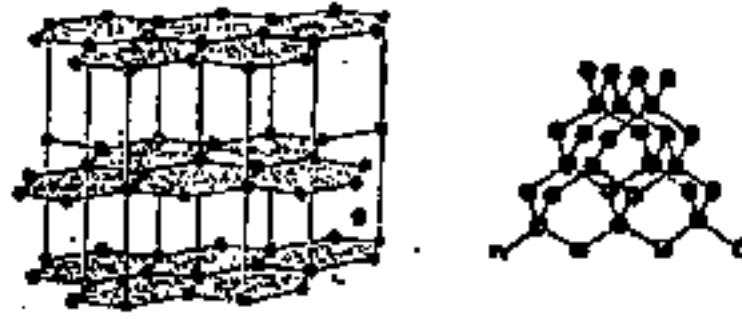


شكل (١-٣): ارتباط ذات الكربون مع بعضها البعض ومع الايدروجين والفلورين وغيرها خاصة الاكسجين والنيتروجين.

من ذلك يتضح ان مقدرة الكربون علي تكوين سلاسل طويلة من ذرات الكربون وحيث ان للكربون اربعة تكافؤات فانه يكون سلاسل متفرعة او مستقيمة او حلقيه مما يؤدي الي الحصول علي عدد غير محدود من المركبات. قد يستغرب البعض ويقول ان السليكون يلي الكربون في الجدول الدوري ولكنه لا يحظى بهذه المميزات بالرغم من انه له نفس ترتيب الالكترونات في الغلاف الخارجي الا انه لا يكون سلاسل ثابتة كما

في الكربون. لقد وجد ان الرابطة كربون-كربون اقوي بمقدار ٥٠% من رابطة السليكون-سليكون Si-Si (٨٢ في مقابل ٥٢ كيلو كالوري / مول) كما يسهل كسر رابطة السليكون. يلاحظ كذلك ان حجم ذرة للسليكون اكبر ومن ثم تكون الرابطة اطول ولكن القوة الالكتروستاتيكية اضعف. يمكن انشاء سلسلة من ذرات قريبة في الحجم من الكربون باستخدام ذرات النتروجين ولكن هذه السلسلة تحمل علي كل ذرة نتروجين زوج الكترون واحد غير مشترك والتنافر بين هذه المراكز القريبة ذات الشحنات المماثلة تؤدي الي عدم ثبات الرابطة N-N (٣٩ كيلو كالوري / مول). مركبات ذات اكثر من اثنين او ثلاثة ذرات نتروجين مرتبطة نادرة الحدوث وغير ثابتة علي عكس من تلك التي تحتوي علي اكثر من ذرتي اكسجين. هناك حالات شاذة لارتباط الايدروجين مع الكربون تحت بعض الظروف.

مادما نتناول مركبات الكربون تجدر الاشارة الي الصور التاصلية له حيث انه بالرغم من وجود للروابط الاشتراكية الا انه يوجد اختلاف في الوضع النسبي الفراغي للذرات المختلفة في الصور البلورية. ذرات الكربون المرتبطة في الماس ذات وضع هرمي حيث ترتبط كل ذرة باربعة ذرات متجاورة بينما ترتبط ذرات الكربون في الجرافيت في شكل حلقات سداسية حيث تتصل كل ذرة كربون بثلاثة ذرات متماثلة (اثنين بروابط اشتراكية وواحدة برابطة زوجية) (شكل ١-٤).



ترتيب ذرات الكربون في الجرافيت والوضع الهرمي لذرات الكربون في الماس ولاحظ حلقات سداسية
ترتيب ذرات الكربون في الماس ولاحظ
الوضع الهرمي لذرات الكربون
حلقات سداسية

شكل (١-٤): الصور التاصلية للكربون في الماس والجرافيت.

ذرات الكربون لها القدرة علي الاشتراك الالكتروني فيما بينها وبين بعضها البعض مما يؤدي الي تكوين سلاسل طويلة لا تحدث مع اي عنصر اخر ويطلق عليها الايدريدات الكربونية او الايدروجينات للمكربنة وهذا هو الشائع بالنسبة لنا المتعاملين مع المبيدات hydrocarbons. وهي تشمل الايدروجينات للمكربنة المشبعة او

البارافينية او الالكان وفيها يوجد بين ذرات الكربون وبعضها رابطة فردية اشتراكية فقط يزيد عدد ذرات الايدروجين في أي فرد باثنين علي ضعف عدد ذرات الكربون. كذلك الاثيلينات التي تحتوي علي روابط اشتراكية زوجية بين ذرتي الكربون وتسمي الاوليفينات. القسم الثالث هو الاستيلينات او الالكاين والتي تحتوي علي رابطة ثلاثية بين ذرتي الكربون. القسم الرابع هو الايدروجينات المكبنة الحلقية وهذه قد تكون حلقية مشبعة او غير مشبعة.

⊙ الصيغ التركيبية والمثابيات

Empirical, Structural Formulas and Isomers

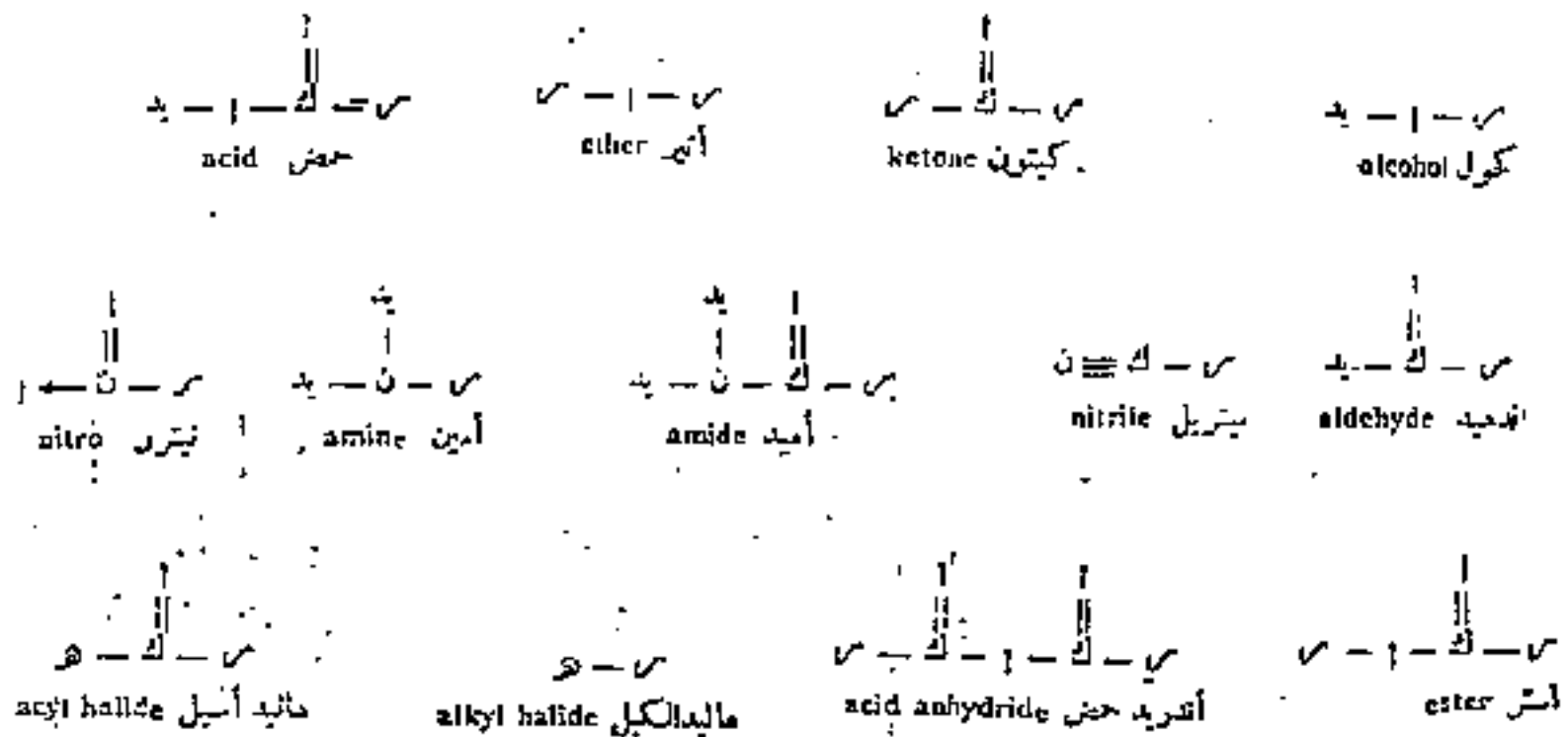
١- الرمز الاول والرمز الجزيئي Empirical and Molecular Formula

يمثل الرمز الاول empirical formula ايسط للنسب للذرية للعناصر الداخلية في تركيب الجزيء. بما ان التحليل الوصفي للمادة العضوية يشير الي العناصر الداخلة في تركيبها، كما ان التحليل الكمي يبين النسبة المئوية لكل من هذه العناصر لذلك يمكن الانتفاع بهذه المعلومات لحساب الرمز الاول للمادة العضوية وتتلخص العمليات الحسابية في تقدير كمية كل عنصر بالجرام - ذرة gram-atom وذلك بقسمة النسبة المئوية الوزنية لكل عنصر علي وزنة الذرة ثم تنسب الارقام الناتجة الي اصغرها. من الواضح ان الرمز الاول للمادة العضوية لا يدل كثيرا علي ماهيتها ويلزم معرفة الرمز الجزيئي molecular formula الذي يدل علي العدد الفعلي من ذرات كل عنصر موجود في جزيء المركب العضوي، ولا يمكن حساب الرمز الجزيئي الا بعد تقدير الوزن الجزيئي للمادة العضوية النقية وبذلك يتضح ان معرفة الرمز الجزيئي تستلزم اجراء التحليل الوصفي والكمي للمادة العضوية النقية ثم تقدير الوزن الجزيئي. يمكن معرفة الرمز الجزيئي بعد تقدير الوزن الجزيئي للمركب ثم قسمة هذا الوزن علي مجموع الاوزان الذرية للرمز الاول، وبضرب الناتج في الرمز الاول ينتج الرمز الجزيئي. أي ان الرمز الجزيئي لما ان يكون مساويا للرمز الاول او احد مضاعفاته البسيطة.

٢- المجموعات الدالة Functional Groups

ذرة الكربون لها القدرة على تكوين روابط اشتراكية مع الألدروجين والكلور والهالوجينات الأخرى والأكسجين والفسفور والكبريت وغيرها من العناصر، هذا بالإضافة إلى تكوين روابط مع ذرات الكربون الأخرى مما يؤدي إلى وجود سلاسل كربونية تحتوي على عدد كبير من ذرات الكربون والحقيقة أنه لا يوجد حد معروف لعدد ذرات الكربون التي ترتبط ببعضها. لقد لاحظ علماء الكيمياء العضوية أثناء دراستهم للمركبات العضوية أن ذلك الجزء من الجزيء العضوي الذي يحتوي على ذرات الكربون والألدروجين فقط لا يتفاعل كيميائياً وتعزى الأجزاء التي تتفاعل كيميائياً في جزيئات المركبات العضوية إلى ذرات الهالوجين أو الأكسجين أو الكبريت أو النيتروجين التي تحويها تلك الجزيئات. يطلق الاصطلاح "المجموعات الدالة" على تلك الذرات أو مجموعات الذرات التي تمثل منطقة التفاعل في جزيء المركب العضوي. لكل مجموعة دالة صفات كيميائية محددة لا ترتبط بحجم أو شكل بقية الجزيء الذي تتصل به تلك المجموعة الدالة. وبذلك تصبح دراسة الكيمياء العضوية متوقفة على الصفات المميزة للمجموعات الدالة وتفاعلاتها الكيميائية. لذلك تقسم المركبات العضوية إلى أقسام طبقاً للمجموعات الدالة التي تحويها. لا شك أن تقدير الرمز الجزيء للمركب العضوي يتبعه تحديد القسم الذي يتبعه هذا المركب ويدعو ذلك إلى معرفة تامة بالخواص الكيميائية لكل من المجموعات الدالة وهو الهدف الرئيسي من دراسة الكيمياء العضوية. يوضح جدول (١-١) عندها من المجموعات الدالة الرئيسية وأقسام المركبات العضوية التي تحويها. يلاحظ أن المجموعات الدالة لا توجد على أفراد وإنما تتصل ببقية الجزيء العضوي (يرمز له بالحروف - R) برابطة اشتراكية. وفيما يلي الرموز الإلكترونية لبعض الأقسام الرئيسية للمركبات العضوية وسأذكرها باللغة العربية كما في كتاب الكيمياء العضوية للأستاذ الدكتور فتحي عبد الحافظ (شكل ١-٥).

اذا فحصنا المركبات التابعة لكل قسم من اقسام المركبات العضوية التي سبق الاشارة اليها بعد ترتيبها ترتيبا تصاعديا تبعا لعدد ذرات الكربون التي تحويها جزيئاتها، فانه يتضح ان كل مركب في ذلك القسم يختلف عن المركب الذي يليه او المركب السابق له بمجموعة (- ك يد) التي تعرف بالاسم ميثيلين methylene. المركبات العضوية الذي تحتوي كل من المركبات التابعة له علي نفس المجموعة الدالة والتي تختلف افرادها المتتالية بمجموعة (- ك يد) تسمى homologous series اي المجموعة المتجانسة او السلسلة المتجانسة. المركبات التي تتبع مجموعة متجانسة تكون متشابهة في المجموعة الداله. وبذلك تصبح الخواص الكيميائية لافرادها ولحدهة تقريبا ولكن يختلف افرادها في الخواص الطبيعية. تؤدي معرفة خواص وتفاعلات فرد او اكثر في أي سلسلة متجانسة الي امكان التنبؤ بخواص وتفاعلات الافراد الاخرى في المجموعة.



شكل (١-٥): الرموز الالكترونية للاقسام الرئيسية للمركبات العضوية.

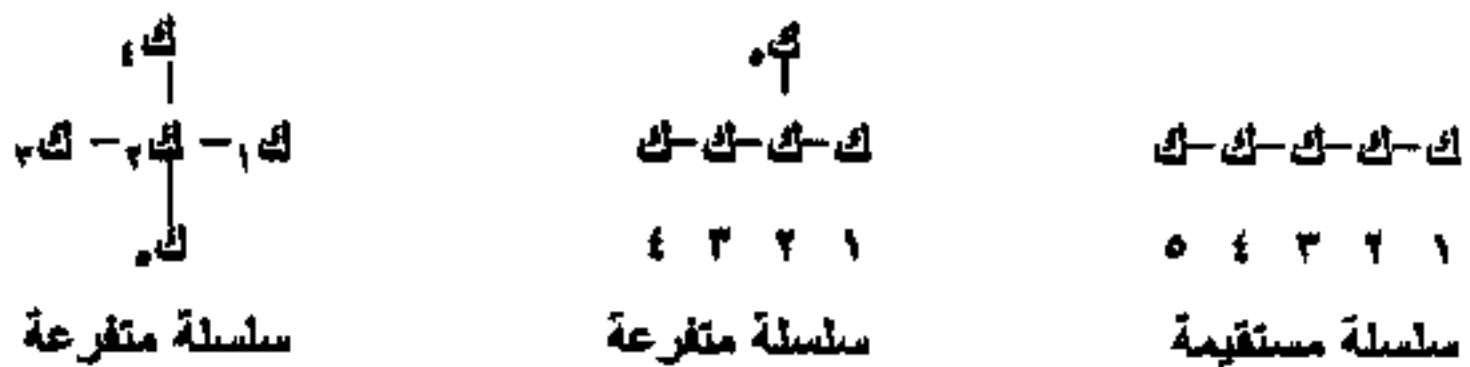
جدول (١-١): بعض المجموعات الدالة البسيطة التي توجد في المركبات العضوية

functional group		المجموعة الدالة		Class	التسمية
name	الاسم	formula	الرمز		
double bond	رابطة زوجية	$\text{C}=\text{C}$	$\text{ك}=\text{ك}$	alkenes	الكين (أوليفينات)
triple bond	رابطة ثلاثية	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{ك}\equiv\text{ك}$	alkynes	الكين (استيلينات)
hydroxyl	هيدروكسيل	$-\text{OH}$	$-\text{ه}$	alcohols	كحولات
carbonyl	كربوكسيل	$-\text{COOH}$	$-\text{ك}=\text{و}$	acids	أحماض
ketone	كربونيل	$\text{C}=\text{O}$	$\text{ك}=\text{و}$	aldehydes and ketones	السيدات وكيتونات
amino	أمين	$-\text{NH}_2$	$-\text{نم}$	amines	أمينات
sulphydryl	سلفيدريل	$-\text{SH}$	$-\text{سك}$	mercaptans	ميركابتان
nitro	نيترو	$-\text{NO}_2$	$-\text{نم}$	nitro	نيترو
sulphonic	سلفونيك	$-\text{SO}_3\text{H}$	$-\text{سك}=\text{و}$	sulphonic acid	أحماض سلفونيك
amide	أميد	$-\text{CONH}_2$	$-\text{ك}=\text{و}=\text{نم}$	amides	أميدات
cyano	سيانيد	$-\text{CN}$	$-\text{كن}$	nitrile	نيتريلا

٣- تقسيم المركبات العضوية

تقسم المركبات العضوية الى اقسام رئيسية ثلاثة بصرف النظر عن المجموعات الدالة التي تحويها المركب نذكرها كما يلي:

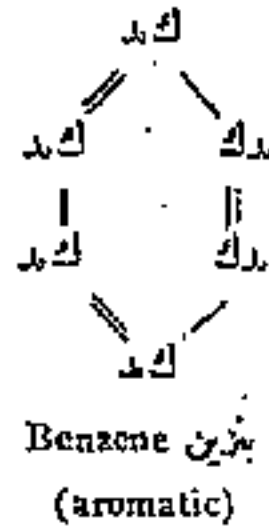
١. المركبات الاليفاتية تشمل جميع المركبات ذات السلسلة الكربونية المفتوحة بصرف النظر عن كونها مستقيمة او متفرعة



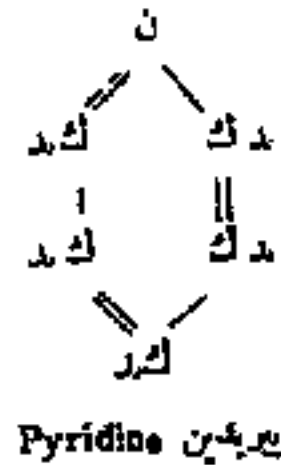
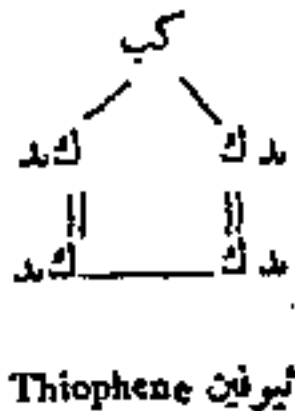
يستعمل الاصطلاح ذرة الكربون الاولى primary carbon للإشارة الى ذرة الكربون التي تتصل بذرة كربون اخرى ، اما ذرة الكربون الثانية secondary carbon فهي التي تتصل بذرتي كربون ، وبالتالي تكون ذرة

الكربون الثالثة tertiary carbon متصلة بثلاثة ذرات كربونية اخرى ،
واخيرا تتصل ذرة الكربون الرابعة quaternary carbon بأربعة ذرات
كربون.

٢. المركبات الحلقية للكربونية تحتوي علي ذرات كربونية في صورة حلقية
وتكون جميع الذرات المكونة للحلقة عبارة عن ذرات كربون: من هذه
المركبات ما هو مشبع (رابطة فردية بين ذرات الكربون في الجزيء)
ويعرف بالمركبات اللاحلقية alicyclic compounds ومنها ما هو غير
مشبع (رابطة زوجية او ثلاثية بين ذرتي كربون في الجزيء) بطريقة معينة
ويعرف بالمركبات العطرية aromatic compounds.



٣. المركبات الحلقية غير المتجانسة heterocyclic compounds تحتوي
علي نواة حلقية تتكون من عدد من ذرات الكربون وذرة واحدة علي الأقل
من عنصر اخر ومن امثلتها الثيوفين thiophene والبيريدين pyridine.



يلاحظ ان هذا النوع من التقسيم يتوقف علي بناء المركب وطريقة اتصال الذرات الكربونية في الجزيء. يلاحظ ان المجموعات الدالة علي اختلافها لا توجد في قسم نون الاخر ولكن وجودها عام وليس له اي علاقة بالتقسيم الاخير.

٤- الرمز او الصيغة البنائية Structural Formula.

سبق الاشارة الي طريقة الحصول علي الرمز الاول والرمز الجزيئي للمركب العضوي، ويعتبر الرمز للبنائي من اهم الرموز في الكيمياء لانه يشير الي كيفية بناء الجزيء، ويبين ايضا المجموعات المختلفة المتصلة بكل من ذرات الكربون في المركب العضوي. لا شك ان معرفة الرمز الجزيئي يعتبر كافيا في الكيمياء غير العضوية ولكن يختلف الحال في الكيمياء العضوية لان الرمز الجزيئي الواحد قد يعبر عن عدة مركبات ذات رموز بنائية مختلفة. من المتبع عادة تمييز المركب بما فيه من مجموعات دالة بوسائل مختلفة منها تفتيت المركب الي مركبات ابسط وتمييز كل منها بالتالي، او بتحويل المركب العضوي الي احد مشتقاته وتمييز هذه المشتقات، او اجزاء التفاعلات الخاصة بكل من المجموعات الدالة او باستعمال هذه الطرق جميعا. في كثير من الاحوال لا يشير الرمز الي مركب واحد بل يمثل عددا من المركبات العضوية التابعة لمجموعة متجانسة واحدة او مجموعات متجانسة مختلفة وبذلك تتضح اهمية الرمز البنائي التي تؤدي الي وصف المركب العضوي وصفا دقيقا ويقصد بوصف المركب العضوي النقط التالية:

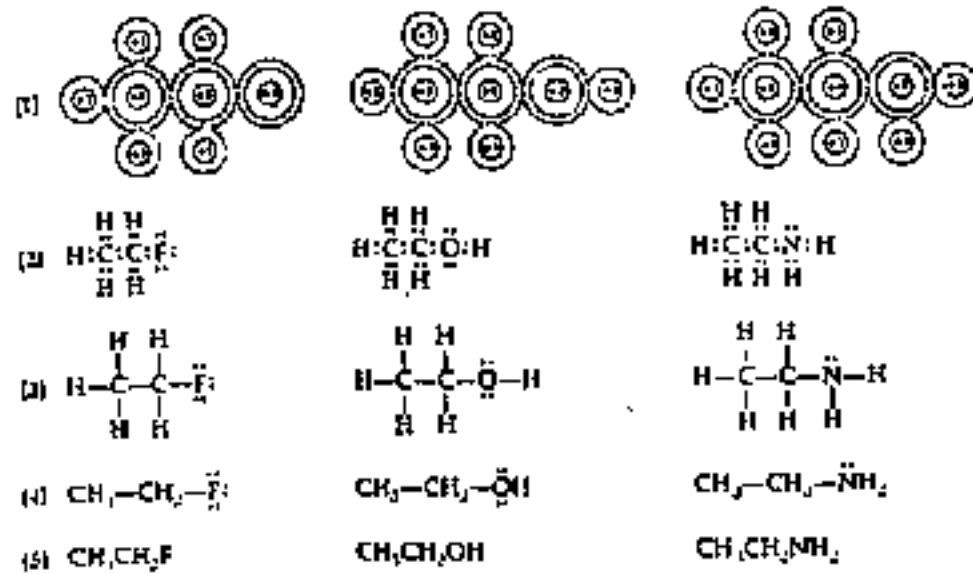
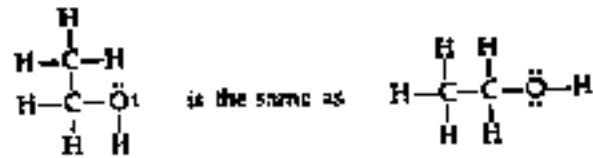
١. القسم العام الذي يتبعه المركب العضوي (المركبات الاليفاتية والمركبات الحلقية والمركبات العطرية).
٢. السلسلة الكربونية (مستقيمة او متفرعة ودرجة التفرع).
٣. عدد ذرات الكربون والعناصر الاخرى وطريقة ارتباطها.
٤. المجموعات الدالة التي يحويها المركب العضوي وموضعها في الجزيء.

٥. التفاعلات التي يمكن أن تحدث مع الجواهر الكشافة المختلفة.
٦. الروابط الزوجية أو الثلاثية بين ذرات الكربون (مركبات مشبعة أو غير مشبعة).
٧. التشابه بانواعه المختلفة.

بناء الجزيء ما هو إلا معلومات دقيقة تبين الطريقة التي ترتبط بها كل ذرة بالأخرى في الجزيء، حيث يدل الخط الموجود بين أي ذرتين على وجود رابطة اشتراكية بينهما (يقابل هذا نقطتان تمثلان للكترونين في الرموز الإلكترونية).

لحسن الحظ يمكن كتابة الصيغة البنائية بشكل مبسط بدلاً من التمثيل الذي نكر قبلاً. الشكل (١-٦) يوضح تمثيل بسيط في عدة خطوات حيث إلكترونات الغلاف الخارجي فقط المشتركة في الروابط وفي طبيعة وسلوك الجزيئات هي التي تعبر. النواة والإلكترونات الداخل والأغلفة المملوءة قد توضع في مجاميع ويعبر عنها ببساطة بالرمز الذري atomic symbol. هذه المجاميع الداخلية تسمى kernel وتملك شحنة موجبة تساوي عدد إلكترونات الغلاف الخارجي في الذرة المتعادلة. في المعادن بخلاف للعناصر الانتقالية فإن هذا العدد يكون ببساطة عمود الجدول الدوري الذي يوجد فيه للعنصر. كمثال فإن كيرنيل النتروجين يشمل النواة شحنة (+7) والغلاف الداخلي المملوء للإلكترونين (شحنة - ٢) أما شحنة الكيرنيل +٥. مع الأيدروجين فإن الكيرنيل البروتون (+١) والأكسجين (+٦) والهالوجينات (+٧). التعبير عن الكيرنيل بالرمز الذري والإلكترونات الغلاف الخارجي بنقط يمكن من وضع صيغة تركيبية بسيطة في الصف الثاني في الشكل (١-٦). حيث أنه يمكن فصل أزواج الإلكترونات المشتركة وغير المشاركة فإن الأولى (الرابعة الاشتراكية الفعلية) تكتب كخطوط مستقيمة ترتبط رموز الذرتان وطبيعياً فإن زوج الإلكترونات في الرابطة (-) التي يمثلها الخط (-) ترتبط كيرنيل الذرتان. هذا واضح في الصف (٣). في النهاية لتبسيط الرسم أكثر فإن الصف (٤) يوضح الذرات (بخلاف الأيدروجين) للهيكل الجزيئي المرتبط وكل يكتب مع عدد الأيدروجين المرتبط به. في النهاية الصف (٥) قد تزال خطوط الرابطة في تركيب خطي دون التماثل.

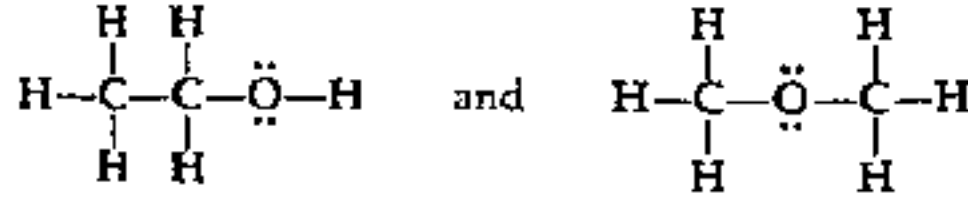
للتبسيط اكثر نقول انه في اتجاه القواعد البسيطة للروابط الاشترائية فانه من الضروري في الغالب لذرة واحدة ان تكون اكثر من رابطة واحدة مع الاخرى. النتروجين مثلا (N₂) يرتبط الذرتان برابطة ثلاثية (:N:::N:) لو (:N≡N:) والمركب CH₂O يكون O=CH₂ برابطة زوجية. من المهم ان نلاحظ ان الخطوط في الصيغة البنائية تعطي دلائل عن كيفية الذرات بعضها مع البعض. الخطوط لا تعني شيئا عن هندسة الجزيء الطبيعي وعلى العكس فانها يمكن ان تكتب بطريقة لا تغير من تتابع الذرات المرتبطة: هذين الصيغتين يعبرا عن مركب واحد.



Conventions for symbolizing molecular structure

شكل (١-٦): تمثيل التركيب الجزيئي

قد يكتب اكثر من صيغة بنائية تركيبية لجزيئ واحد. مراجعة ما شرح قبل
يشير الي ان CH_3-CH_2-F هي الصيغة الوحيدة للتركيب C_2H_5F بينما يوجد
تركيبتين للمركب C_2H_5O علي النحو التالي:



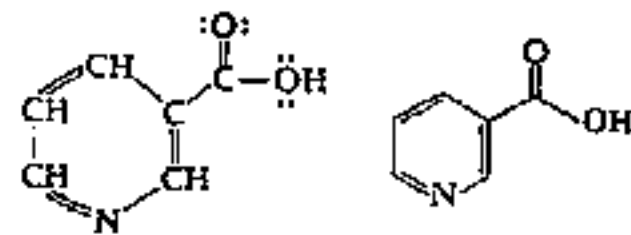
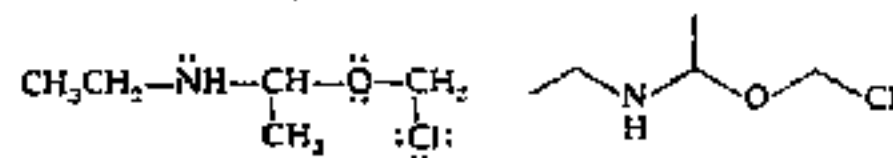
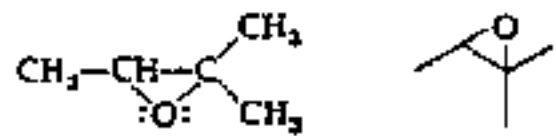
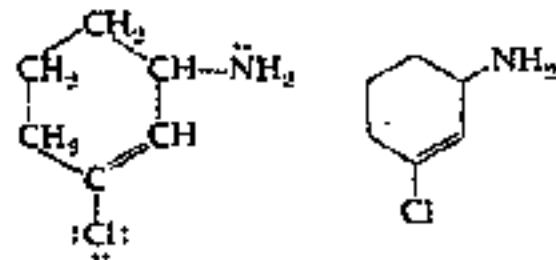
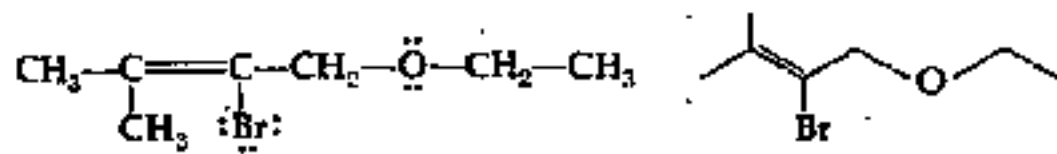
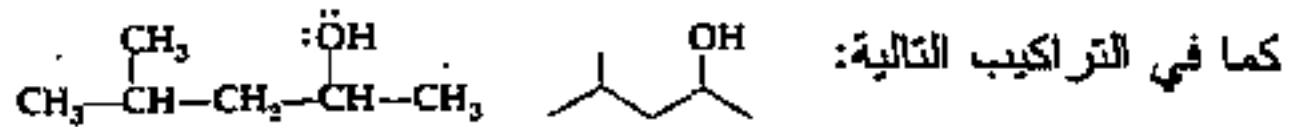
التركيبين يمثلان جزيئان مختلفان ومادتان متميزتان طبيعيا علي مستوي الملاحظة
للفعالية فالتركيب علي اليسار سائل (كحول الايثايل) بينما المركب الاخر غاز (ميثيل
ايثير) علي درجة الحرارة العادية. بوجه عام يطلق علي المركبات التي تملك نفس
الصيغة الجزيئية ولكن لها تراكيب مختلفة بالمشابهات isomers علي وجه الخصوص
مشابهات تركيبية Structural isomers والتراكيب تسمى isomeric. عدد
المشابهات التركيبية تزداد بسرعة كبيرة جدا كلما زاد عدد الذرات ويمكن حسابها كما
في المثال التالي:

Number of isomers:

CH_4	1	C_7H_{16}	9
C_2H_6	1	C_8H_{18}	18
C_3H_8	1	C_9H_{20}	35
C_4H_{10}	1	$C_{10}H_{22}$	75
C_5H_{12}	1	$C_{20}H_{42}$	366, 319
C_6H_{14}	1	$C_{40}H_{82}$	62, 491, 178,805, 831

كل المركبات ٧٥ من المشابهات في CH_4 وحتى C_9H_{20} تم توصيفها فرديا
والعديد من الجزيئات الكبيرة في القائمة معروفة كذلك (حتى $C_{120}H_{242}$) بينما يتكون

البولي إيثيلين من مخلوط من جزيئات أكبر مع آلاف من ذرات الكربون في كل جزيء. من حسن الطالع لن كيميائي الكيمياء العضوية تكون تنبؤاتهم بعدد المركبات المشابهة هي نفسها عدد المشابهات الجزيئية وهذا يؤكد صحة نظرية تركيب الجزيئات. كي نميز رابطة كربون-كربون عن الأخرى فإن خطوط الرابطة توضع في زاوية 120° (زاوية سداسية hexagon angle وهي تمثل تطابق زاوية الرابطة الطبيعية الحقيقية



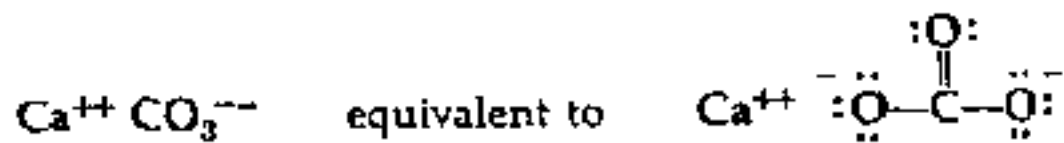
من الحقائق المعروفة ان ذرات الكربون قد ترتبط ببعضها في شكل سلاسل او حلقات وتبعاً لذلك يمكن الحصول علي عدد كبير من المركبات المختلفة من نفس المجموعة من الذرات نتيجة اختلاف طريقة توزيع الذرات في الجزيء. علي سبيل المثال يمكن ترتيب 4 ذرات من الكربون و 10 ذرات من الأيدروجين بحيث لا تتصل أي ذرة كربون بأكثر من ذرتي كربون وبذلك يمكن الحصول علي أكثر من رمز بنائي حيث يوجد في الرمز كل من ذرات الكربون بما تحمله من ذرات كوحدة متصلة بالوحدة التي تجاورها التي تعبر أيضاً عن ذرة الكربون المجاورة بما عليها من ذرات.

يمكن ترتيب نفس العدد من الذرات بحيث توجد ذرة كربون في المركز وتتصل هذه الذرة بثلاثة ذرات كربونية أخرى. يطلق الاصطلاح "التشابه" على ظاهرة وجود أكثر من جزئ يحتوي على نفس العناصر. في المثال المذكور يعتبر المركبين من المشابهات isomers ويلاحظ ان المشابهات المذكورة تتبع نفس القسم من المركبات العضوية ولذلك تكون خواصها الكيميائية واحدة ولكنها تختلف في الخواص الطبيعية.

٥ - الأيونات الاشترائية والتركييب الایزو الكترونية

Covalent ions and isoelectronic structures

كل الجزيئات الاشترائية تعتبر متعادلة كهربيا ولكن ليس هذا هو المطلوب. العديد من الايونات غير العضوية تحتوي روابط اشترائية والرابطة الداخلية المتطابقة من النوع المشحون او ايون. مثال ذلك ايون الكربونات كما في كربونات الكالسيوم، في هذه الحالة كما في كل حالات الايونات والتي تمثل وحدات كبيرة مرتبطة اشترائية وفيها يجب ان يرتبط الايون بايون اخر (او ايونات) كافيا لعمل توازن الشحنة. اصطلاح الجزئ او molecule عادة يعبر عن نوع اشترائي متعادل اما الايون ion يعبر عن النوع المشحون سواء كان وحيد الذرة (Ca^{++}) او عديد الذرات او ارتباط اشترائي داخلي (CO_3) والايونات الموجبة تسمى كاتيونات والسالبة تسمى انيونات.



في هذا المقام سوف اكتفي بوضع خريطة توضح مواقف وحالات الارتباط الاشترائي المتعادل والمشحونة فرديا (الشكل ١-٧) مع اعمدة الجدول الدوري راسيا والمواقف الایزو الكترونية للذرات المختلفة موضحة في الشكل افقيا. الاسماء مرفقة ببعض الايونات للموائمة والايونات الموجبة معلمة كايونات - onium ions .

Kernel	$\frac{B}{+1}$	$\frac{C}{+4}$	$\frac{N \text{ (or P)}}{+5}$	$\frac{O \text{ (or S)}}{+6}$	$\frac{X (= F, Cl, Br, I)}{+7}$
Isoelectronic configurations	$\begin{array}{c} \text{---B---} \\ \\ \text{Normal} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C}^+ \\ \\ \text{Carbonium ion} \end{array}$			
	$\begin{array}{c} \\ \text{---B}^-- \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \\ \text{---C---} \\ \\ \text{Normal} \end{array}$	$\begin{array}{c} \\ \text{---N}^+ \\ \\ \text{Ammonium ion} \\ \text{(phosphonium ion)} \end{array}$		
		$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{C}}^- \\ \\ \text{Carbanion} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{N}}\text{---} \\ \\ \text{Normal} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{O}}^+ \\ \\ \text{Oxonium ion} \\ \text{(sulfonium ion)} \end{array}$	
			$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{N}}^- \\ \\ \text{Amide ion} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{O}}\text{---} \\ \\ \text{Normal} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{X}}^+ \\ \\ \text{Halonium ion} \end{array}$
				$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{O}}^- \\ \\ \text{Oxide ion} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---}\ddot{\text{X}}: \\ \\ \text{Normal} \end{array}$

Isoelectronic bonding situations

شكل (٧-١): مواقع الارتباط الايزوالكترونية.

© ذرة الكربون الهرمية Tetrahedral Carbon Atom

تمتاز المركبات العضوية بالرابعة الاشترائية ومن اهم نتائج ذلك ان الجزئيات العضوية ذات بناء مميز ويمكن القول ان هذا البناء يشير الي توزيع محتويات الجزئ

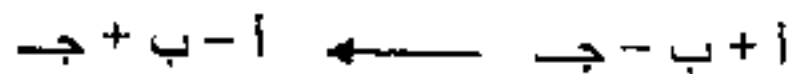
العضوي في ثلاثة اتجاهات three dimensional ونظرا لضرورة التعبير عن هذا البناء او التركيب علي سطح صفحة من صفحات هذا الكتاب او السبورة فان الرموز التي تكتب عادة تفضل في اظهار خاصية الاتجاهات الثلاثة التي سبق الاشارة اليها. في الحقيقة يتحتم علي اولئك الذين يهتمون بالكيمياء العضوية ان تعتمد دراستهم علي الشكل الحقيقي للجزيئات الذي يوضح الوضع النسبي للذرات في جزيء المركب العضوي. لا شك ان الجزيء ما هو الا مجموعة من الذرات المرتبطة ببعضها بروابط اشتراكية ويعزي شكل الجزيء الي الحقيقة الهامة وهي ان الذرات تكون روابط في اتجاه معين. من الصفات المميزة لكل نوع من الذرات انها تكون روابط ذات زوايا معينة، وتبقي الزوايا بين الروابط المميزة للذرة تقريبا ثابتة بصرف النظر عن المجموعات الاخرى التي تتصل بتلك الذرة.

من المعروف ان الجزيئات والذرات تتحرك في الفراغ ولذلك فان الذرة التي تعطي رابطة واحدة لا يمكن ان تتخذ فيها تلك الرابطة اتجاها معيناً. وعندما تتكون رابطتين اشتراكيتين او اكثر بواسطة ذرة ما فان الزاوية او الزوايا بين الروابط تعمل كمواصفات مناسبة للعلاقة بين اتجاهاتها بالنسبة لبعضها. وفي ذرة الاكسجين توجد رابطتين اشتراكيتين في مستوي واحد وتفصلهما الزاوية المحددة وقدرها 100° تقريبا. اما في ذرة الكبريت فتوجد رابطتين ايضا تفصلها الزاوية 90° تقريبا. في حالة الازوت توجد ثلاثة روابط اشتراكية متجهة بحيث تكون الزاوية 110° بين أي رابطة والاخرى. وتعطي ذرة الكربون اربعة روابط اشتراكية متماثلة وتكون الزاوية 109° بين أي اثنين من هذه الروابط ويطلق علي ذرة الكربون الهرمية الاصطلاح tetrahedral لان الروابط الاربعة تتجه نحو اركان هرم رباعي الوجة regular tetrahedron وبنفس الطريقة تعتبر ذرة الازوت pyramidal. من الواضح ان اتجاهات الروابط في الذرات المختلفة تحدد الصفات الفراغية للجزيئات الناتجة المتكونة بطريقة الاشتراك الالكتروني.

⊙ التفاعلات الرئيسية في الكيمياء العضوية

تعتمد المركبات العضوية في تفاعلاتها مع الجواهر الكشافة بقصد الحصول علي مركبات اخري او دراسة الصفات الكيميائية لكل قسم من المركبات العضوية، علي دراسة التفاعلات المميزة لكل من المجموعات الدالة التي تحدد القسم الذي يتبعه المركب العضوي. يستحسن الاشارة الي الانواع العامة للتفاعلات الرئيسية في الكيمياء العضوية قبل دراسة تفاعلات كل من المجموعات الدالة. في العادة تقع الغالبية العظمي من التفاعلات في الكيمياء العضوية تحت واحد من الاقسام الاربعة التالية: الاستبدال، الاضافة، الازالة، تغير توزيع الذرات في الجزيء.

(١) الاستبدال *Substitution*: يعبر هذا الاصطلاح عن العملية التي تستبدل فيها ذرة او مجموعة من الذرات بذرة اخري او مجموعة ذرية اخري. وتوضح المعادلة العامة التالية النقط الهامة المتعلقة بعملية الاستبدال:



في هذا التفاعل تعبر للمجموعة (ب) عن مكان الاستبدال كما ان المجموعة (ا) هي التي تقوم بعملية الاستبدال اما المجموعة (ج) فهي المجموعة للمزاحة أي المجموعة التي حلت محل مجموعة اخري.

(٢) الاضافة *Addition*: تشمل تلك التفاعلات التي تضاف فيها ذرات جديدة الي جزيء عضوي دون ان يفقد الجزيء العضوي الاصلي أي ذرة. ولا شك ان هذه العملية تدعو الي تكوين روابط جديدة اما علي حساب الروابط القديمة (روابط زوجية او ثلاثية) او بتكوين رابطة شبة ايونية يستخدم فيها زوج الكتروني منفرد. ففي حالة تفاعل المركبات ذات الرابطة الزوجية (مركبات غير مشبعة) بالاضافة مع مركب (ا - ب) ينتج مركب واحد وتتحول الرابطة الزوجية الي رابطة فردية أي ان العملية هي ازالة رابطة واحدة. في حالة المركبات ذات الرابطة الثلاثية تحدث تفاعلات الاضافة علي مرحلتين الاولى تتحول فيها الرابطة للزوجية الي رابطة فردية.

(٣) الازالة *Elimination*: تعني فقد الجزئ العضوي لجزء من مكوناته وهناك نوعين رئيسيين من تفاعلات الازالة اولها عبارة عن معكوس تفاعلات الاضافة من النوع الاول. وينتج عن هذا النوع من تفاعلات الازالة مركبات عضوية ذات رابطة زوجية او رابطة ثلاثية. اما النوع الثاني يشمل خروج مجموعة من جزئ المركب العضوي دون ان يؤدي ذلك الي تكوين رابطة زوجية او ثلاثية.

(٤) اعادة ترتيب الذرات في الجزئ *Rearrangement*: وفيها يحدث تغيير في وضع الذرات او المجموعات الذرية في الجزئ مما يؤدي الي تكوين جزئ عضوي يعتبر من مشابهاة الجزئ العضوي القديم.

⊙ للتسمية والمجموعات الاستبدالية في المركبات العضوية

١- الايدروجينات المكبنة المشبعة (البرافينات - الالكان)

يطلق عليها الايدروجينات المكبنة المشبعة لانه لا يوجد في كل فرد من الافراد التابعة لها سوي رابطة فردية (اشتراكية) بين ذرات الكربون وبعضها كما تعرف بالبرافينات لقله تالفها الكيميائي حيث انها تمتاز بعدد محدود من التفاعلات الكيميائية. يرمز لها بالرمز العام الاتي كن يد (2ن + 2) اي ان عدد ذرات الايدروجين في أي فرد من افراد هذه المجموعة المتجانسة يزيد باثنين علي ضعف عدد ذرات الكربون التي يحويها المركب المنكور. كذلك لوحظ ان كل فرد من افراد هذه المجموعة المتجانسة يختلف عن المركب الذي يليه او المركب السابق له بمجموعة ميثيلين (-ك ن 2-) أي انه يمكن اشتقاق الرمز للجزئي او البنائي لاي مركب في السلسلة المتجانسة من رمز المركب السابق له وذلك باستبدال ذرة ايدروجين بمجموعة ميثيل (-ك ن 3-).

في هذا المقام سوف اكتفي بوضع الجدول (١-٢) كما هو في كتاب الكيمياء العضوية للمرحوم أ.د. فتحي عبد الحافظ لقناعتي بضرورة وجود هذا الجدول في كل معمل ولدي كل كيميائي يعمل في مجال تخليق المركبات العضوية او يقوم بدراستها. لقد سبق القول ان مجموعة الالكيل هو اصل المركب بعد ازالة ذرة ايدروجين من الالكان

المقابل وتدل الرابطة في اخر المجموعة علي التكافؤ الغائب ومجموعة الالكيل لا يمكن ان توجد بمفردها بسبب نقص تكافؤ واحد فيها.

جدول (١-٢): الرمز البنائي لمجموعة الالكيل والاسم العلمي لمجموعة الالكيل والرمز الجزيئي واسم الاكبان المقابل

اسم الاكبان	الرمز الجزيئي للاكبان	الاسم العلمي لمجموعة الالكيل	الرمز البنائي لمجموعة الالكيل
methane	ك _١ ح _٤	methyl	ك _١ ح _٣
ethane	ك _٢ ح _٦	ethyl	ك _٢ ح _٥
propane	ك _٣ ح _٨	propyl	ك _٣ ح _٧
butane	ك _٤ ح _{١٠}	butyl	ك _٤ ح _٩
pentane	ك _٥ ح _{١٢}	pentyl	ك _٥ ح _{١١}
hexane	ك _٦ ح _{١٤}	hexyl	ك _٦ ح _{١٣}
heptane	ك _٧ ح _{١٦}	heptyl	ك _٧ ح _{١٥}
octane	ك _٨ ح _{١٨}	octyl	ك _٨ ح _{١٧}
nonane	ك _٩ ح _{٢٠}	nonyl	ك _٩ ح _{١٩}
decane	ك _{١٠} ح _{٢٢}	decyl	ك _{١٠} ح _{٢١}
undecane	ك _{١١} ح _{٢٤}	undecyl	ك _{١١} ح _{٢٣}
dodecane	ك _{١٢} ح _{٢٦}	dodecyl	ك _{١٢} ح _{٢٥}
tridecane	ك _{١٣} ح _{٢٨}	tridecyl	ك _{١٣} ح _{٢٧}
tetradecane	ك _{١٤} ح _{٣٠}	tetradecyl	ك _{١٤} ح _{٢٩}
pentadecane	ك _{١٥} ح _{٣٢}	pentadecyl	ك _{١٥} ح _{٣١}
hexadecane	ك _{١٦} ح _{٣٤}	hexadecyl	ك _{١٦} ح _{٣٣}
heptadecane	ك _{١٧} ح _{٣٦}	heptadecyl	ك _{١٧} ح _{٣٥}
octadecane	ك _{١٨} ح _{٣٨}	octadecyl	ك _{١٨} ح _{٣٧}
nonadecane	ك _{١٩} ح _{٤٠}	nonadecyl	ك _{١٩} ح _{٣٩}
eicosane	ك _{٢٠} ح _{٤٢}	eicosyl	ك _{٢٠} ح _{٤١}
heneicosane	ك _{٢١} ح _{٤٤}	heneicosyl	ك _{٢١} ح _{٤٣}
docosane	ك _{٢٢} ح _{٤٦}	docosyl	ك _{٢٢} ح _{٤٥}
tricosane	ك _{٢٣} ح _{٤٨}	tricosyl	ك _{٢٣} ح _{٤٧}
tetracosane	ك _{٢٤} ح _{٥٠}	tetracosyl	ك _{٢٤} ح _{٤٩}

pentacosane	بنتا كوسان	ك ٢٥	pentacosyl	بنتا كوسيل	ك ٢٥ - (ك ٢٤) - ك ٢٦
hexacosane	هكسا كوسان	ك ٢٦	hexacosyl	هكسا كوسيل	ك ٢٦ - (ك ٢٥) - ك ٢٧
heptacosane	هبتا كوسان	ك ٢٧	heptacosyl	هبتا كوسيل	ك ٢٧ - (ك ٢٦) - ك ٢٨
octacosane	اكتا كوسان	ك ٢٨	octacosyl	اكتا كوسيل	ك ٢٨ - (ك ٢٧) - ك ٢٩
nonacosane	نونا كوسان	ك ٢٩	nonacosyl	نونا كوسيل	ك ٢٩ - (ك ٢٨) - ك ٣٠
triacontane	ترايا كوتان	ك ٣٠	triacontyl	ترايا كوتيل	ك ٣٠ - (ك ٢٩) - ك ٣١
hentriacontane	هنتريا كوتان	ك ٣١	hentriacontyl	هنتريا كوتيل	ك ٣١ - (ك ٣٠) - ك ٣٢
dotriacontane	دوتريا كوتان	ك ٣٢	dotriacontyl	دوتريا كوتيل	ك ٣٢ - (ك ٣١) - ك ٣٣
tritriacontane	تراي تريا كوتان	ك ٣٣	tritriacontyl	تراي تريا كوتيل	ك ٣٣ - (ك ٣٢) - ك ٣٤
tetracontane	تترا كوتان	ك ٣٤	tetracontyl	تترا كوتيل	ك ٣٤ - (ك ٣٣) - ك ٣٥
pentaccontane	بنتا كوتان	ك ٣٥	pentaccontyl	بنتا كوتيل	ك ٣٥ - (ك ٣٤) - ك ٣٦
hexaccontane	هكسا كوتان	ك ٣٦	hexaccontyl	هكسا كوتيل	ك ٣٦ - (ك ٣٥) - ك ٣٧

حتى تكتمل الصورة تجدر الإشارة الي الاصطلاحات التي تستخدم علي المجموعات الاستبدالية كما في الجدول (١-٣).

جدول (١-٣): الاصطلاحات التي تستخدم للدلالة علي المجموعات الاستبدالية

اللغة اليونانية	اللغة اللاتينية	عدد المجموعات الاستبدالية
mono (مونو)	Uni	١
di (دي)	Bi	٢
tri (تراي)	Ter	٣
tetra (تترا)	Quadri	٤
penta (بنتا)	Quingue	٥
hexa (هكسا)	Sexa	٦
hepta (هبتا)	Septi	٧
octa (اكتا)	Octa	٨

يجب ان توجه النظر الي معنى المقطع (ايسو iso) حيث يجب ان يستخدم عند تسمية المركبات الاليفاتية الدهنية او مشتقاتها عند استيفاء الرمز البنائي للمركب العضوي بشروط من اهمها ان يحتوي الجزئ علي شوكة مكونة من مجموعتي ميثيل وذلك في احد طرفي السلسلة الكربونية اذا احتوت المركبات شوكة من مجموعة ميثيل واخري مجموعة ايثيل او احتوي المركب علي اكثر من شوكة واحدة حتي لو كانوا من الميثيل او شوكة من مجموعتي ايثيل لا تعتبر ايسو. عند تسمية المركبات ذات

السلسلة المتفرعة بطريقة جنيفا يؤخذ اسم اطول سلسلة كربونية مستقيمة كاساس ويضاف اليها المجموعات الاستبدالية المميزة للسلاسل الجانبية ويمكن اخذ السلسلة التي تحتوي علي اكبر عدد ممكن من المجموعات المستبدلة او السلاسل الجانبية كاساس للمركب وترقم ذرات الكربون حتي يمكن وضع اماكن المجموعات الاستبدالية في التسمية بوضوح. للتوضيح نشير الي الاسم ٣,٣ - ٥ - ٥ نتراميثيل هبتان فهو يشير الي وجود سلسلة اصلية من الهبتان (٧ ذرات كربون) حدث فيها استبدال باربعة مجموعات ميثيل اثنان علي ذرة الكربون رقم (٣) واثنان علي ذرة الكربون رقم (٥). اذا تعددت المجموعات المستبدلة في السلسلة تستعمل الكلمات اليونانية التي تدل علي هذه المجموعات وتوضح قبل مجموعة الاكيل مباشرة مثال: دي ميثيل (مجموعتين ميثيل)، تراي ميثيل (ثلاثة مجموعات ميثيل) كما في الجدول (١-٣).

كما سبق للقول يتم اختيار اطول السلاسل الكربونية واعتبارها لاساس استبدال فية ذرات الايدروجين بمجموعات الكيل مع ملاحظة ان ذرة الكربون ذات التكافؤ الحر هي الذرة رقم (١).

٢- الايدروجينات المكرينة غير المشبعة: الاكين - الاكين

سبق الاشارة الي ان قسما من الايدروجينات المكرينة يحتوي في بناء جزيئاته علي مجموعة دالة مميزة هي الرابطة الزوجية. تصل الرابطة الزوجية نرتا كربون وبذلك تدل علي اتحاد هاتين للذرتين بطريقة الاشتراك الالكتروني العادي كما يتضح من الرمز العام للمجموعة الدالة المميزة لهذه المركبات



يطلق علي هذه الايدروجينات المكرينة التي تحتوي علي رابطة زوجية واحدة الاسم العام اوليفينات olefins او ايثيلينات ethylenes. يتبع الرمز الجزئي لجميع

الرابطه الزوجية في هذه الحالة). يوضع الرقم الدال على الرابطه قبل او بعد الاسم الخاص بالالكين او قبل المقطع الاخير (بن).

« التشابه البنائي (النوي - الوضعي - المجموعة الدالة)

(أ) التشابه البنائي للنوي *Nuclear isomerism*

تكون المشابهات ذات خواص كيميائية واحدة ولكنها تختلف في الخواص الطبيعية. وتختلف المشابهات في البناء الكربوني للجزئ العضوي.

(ب) التشابه البنائي الوضعي *Position isomerism*

تكون المشابهات ذات خواص كيميائية واحدة ولكنها تختلف في الخواص الطبيعية. تختلف المشابهات في وضع المجموعة الدالة في الجزئ العضوي.

(ج) التشابه البنائي في المجموعة الدالة *Functional group isomerism*

يوجد هذا النوع من التشابه بين مركبات تتبع اقساما مختلفة من المركبات العضوية أي ان احدهما يحتوي على مجموعة دالة معينة بينما يحتوي المشابه الاخر على مجموعة دالة اخري او لا يحتوي على مجموعة دالة. من الواضح ان المشابهات المذكورة ذات رمز جزئي واحد ومن المتوقع ان تختلف في الخواص الكيميائية والطبيعية لان المشابهات تتبع اقساما مختلفة من المركبات العضوية. يلاحظ ان التشابه البنائي في المجموعة الدالة شائع الحدوث بين مركب من قسم ما ومركب اخر من قسم اخر بشرط ان يكون الرمز الجزئي للمركبين واحدا ويعتبر هذا الشرط اول نقطة في دراسة التشابه البنائي ، يلي ذلك تحديد نوع التشابه البنائي ويقضي ذلك فحص المشابهات من ناحية تبعيتها لقسم واحد من المركبات العضوية او اكثر من قسم من المركبات العضوية. فاذا كانت المشابهات تابعة لقسم واحد من المركبات العضوية فان التشابه البنائي لما ان يكون هيكله او وضعي ومن السهل تحديد النوع في هذه الحالة بمجرد الرجوع الي الرموز البنائية

للمشابهات ، اما اذا كانت المشابهات تابعة لأكثر من قسم من اقسام المركبات العضوية فان التشابه البنائي لا بد ان يكون في المجموعة الدالة.

◀ التشابه الهندسي Geometrical isomerism:

يمثل التشابه الهندسي قسما رئيسيا من التشابه الفراغي Stereoisomerism ويحدث في المركبات ذات الروابط الزوجية بشروط خاصة كما يوجد هذا النوع من التشابه في بعض المركبات الحلقية. يلاحظ في حالة التشابه البنائي ان المقارنة اساسها عند من المشابهات ذات الرمز الجزيئي الواحد كشرط اساسي وبعد ذلك يتضح من الرمز البنائي ان المشابهات المذكورة تختلف في الرمز البنائي او في بناء الجزيء الذي يتبع واحدا من الاقسام الثلاثة للتشابه البنائي. أي ان المشابهات البنائية بوجه عام تختلف في رمزها البنائي. اما في حالة المشابهات الفراغية فان الرمز البنائي واحد ولمعرفة التشابه الفراغي في مركب ما يجب ان يفحص الرمز البنائي لهذا المركب من ناحية شروط معينة يجب توفرها لامكان وجود المشابهات الفراغية. أي انه عند تحديد التشابه الفراغي يفحص رمز بنائي لمركب واحد معين لما في حالة التشابه البنائي فيجب ان يوجد علي الأقل مركبين رمزهما الجزيئي واحد. ان وجود الرابطة الفردية بين ذرتي كربون يسمح بدوران ذرات الكربون. في حالة الرابطة الزوجية بين ذرتي كربون تصبح حرية الدوران لذرات الكربون معدومة وبذلك تصبح الذرات او المجموعات الاربعة التي تتصل بذرتي الكربون في وضع ثابت بالنسبة لبعضها وذلك لان الحركة او الدوران حول الرابطة الزوجية اصبح مستحيلا. تشير المعلومات السابقة الي الحقيقة الهامة انه نظرا لعدم حرية الدوران حول الرابطة الزوجية فان المجموعات او الذرات الاربعة التي تتصل بذرتي الكربون توجد كلها في مستوي واحد وليكن مستوي هذه الصفحة مثلا او مستوي السبورة. اذا كانت المجموعتين المعلقتين علي ذرة الكربون رقم ١ (علي اساس وجود الرابطة الزوجية بين ذرتي الكربون رقم ١ ، ٢) مختلفتين، وفي نفس الوقت اذا كانت المجموعتين المعلقتين علي ذرة الكربون رقم ٢ مختلفتين فانه يوجد احتمالين للتعبير عن الرموز الفراغية التي يمثلها رمز بنائي

واحد ويطلق علي احد المشابهين الفراغيين الاصطلاح "cis" ويطلق علي الاخر الاصطلاح "trans" ويلاحظ ان هذين المشابهين الفراغيين يحتويان علي نفس المجموعات متصلة بنفس الذرات ولكن عدم حرية الدوران هو الذي يحتم وجود مشابهين فراغيين. من الواضح ان المشابهات البنائية تختلف عن بعضها في الرمز البنائي اما في حالة التشابه الهندسي فالرمز البنائي واحد للمشابهات الفراغية الهندسية.

يطلق الاصطلاح "cis" اي المضاهي علي المشابهة الفراغي الذي يحتوي علي مجموعتين متماثلتين (المجموعتين أ) علي ذرتي الكربون رقم ١ ، ٢ علي جانب واحد من الرابطة الزوجية اما اذا وجدت المجموعتين المذكورتين علي جانبي الرابطة الزوجية فان المشابهة الفراغي الهندسي الناتج يعرف بالمخالف أي "trans" ويلاحظ في المثال المذكور ان المجموعتين التي تحملها ذرة الكربون رقم ١ مختلفتين (أب) وهما نفس المجموعتين التي تحملها ذرة الكربون رقم ٢ ، ولكن لا يعتبر هذا شرطا لحدوث التشابهة الفراغي الهندسي ، لانه قد تختلف المجموعتين علي ذرة الكربون رقم (١) عن المجموعتين علي ذرة الكربون رقم ٢ ومع ذلك يوجد احتمال لمشابهين فراغيين كالآتي:



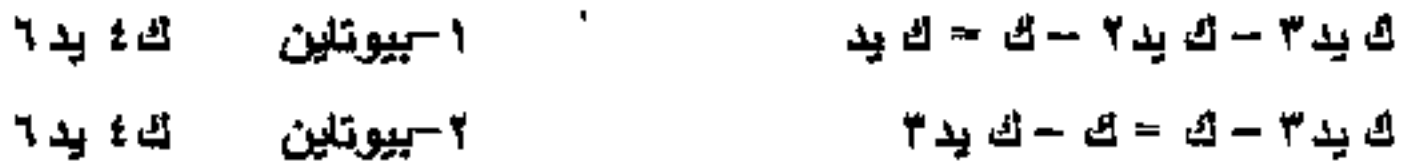
ويطلق علي احدهما "Cis" وبذلك يصبح الاخر "trans" ولكن لا يمكن معرفة ايهما "cis" بمجرد النظر الي الرمز الفراغي لانه لا توجد مجموعتين متماثلتين علي جانب واحد من الرابطة الزوجية.

لقد لوحظ في جميع المركبات التي تمتاز بخاصية التشابه الهندسي ان احد المشابهين الهندسيين متماثلين في الرمز الاولي والجزئي والبنائي ولكن يختلفان في الرمز الفراغي stereoformula. وتختلف المشابهات الهندسية في الخواص الطبيعية لدرجة يمكن معها فصلها بالتبلور الجزئي او بالتقطير.

« التشابه البنائي في المركبات الاسيتيلينية

يوجد ظاهرة التشابه البنائي في المركبات الاسيتيلينية كما يتضح من الامثلة التالية:

(أ) في المركبات التي تعرف بالبيوتان butynes



التشابه بين المركبين من نوع التشابه البنائي الوضعي لان اختلافهما قاصر علي وضع الرابطة الثلاثية في الجزئ (أي المجموعة الدالة) اما الهيكل الكربوني فواحدة في المشابهين حيث السلسلة مستقيمة.

الفصل الثاني

معلومات اساسية في الكيمياء العضوية التخليقية

أولاً: ماهية وضرورة واسباب واساسيات التخليق للحصول على جزيئات كيميائية جديدة

من البديهيات المسلم بها ان أي مشغل في مجال تخليق الكيمائيات بما فيها المبيدات وحتى الادوية وغيرها وبصرف النظر عن الاستخدامات والتطبيقات العملية والميدانية لابد وحتماً وبالضرورة ان يكون علي المام كافي باساسيات الكيمياء العضوية وغيرها من فروع المعرفة بما فيها كل نواحي وفروع الكيمياء الطبيعية والتحليلية والفراغية. هذا بسبب ان تخليق المبيدات والمركبات العضوية الاخرى لابد ان تستغل اسهامات كل من هذه الفروع والمعرفة. تتركز طموحات الكيمائيين في الحصول على تراكيب جديدة ذات صفات متميزة بداية مما جاءت به الطبيعة علينا من مركبات تتخل في حياتنا اليومية في اغلب الاحوال او في الصناعات الدوائية او مدخلات الانتاج الزراعي وغيرها. هذا يعني اهمية معرفة تركيب هذه المواد العضوية الحيوية مما يؤكد ضرورة احراز تطور وتقدم في الكشف عن مكونات الطبيعة وسوف اشير في عجالة مختصرة لهذه الطرق بعد ان كنت قررت الا اغيرها اهتماماً بالرغم من انها جزء معرفي تطبيقي من فروع الكيمياء العضوية. معرفة التركيب ذات اهمية في اتجاه الحصول على علاقات بين التركيب الكيميائي والنشاط الحيوي مهما كانت صورته دوائي او ابادي ضد الافات وغير ذلك من التأثيرات. هذا يفتح الطريق امام محاولات تقليد او محاكاة التراكيب الطبيعية التي حيانا بها الله سبحانه وتعالى بدرجات نقاوة عالية. قد يعتقد البعض علي غير الحقيقة ان هذه المواد الطبيعية الحقيقية الاصلية لو تلك المقلدة بواسطة الانسان. امانة بشكل كبير ولا تستوجب الدخول في دائرة ومظلة تقويم المخاطر... هذا وهم كبير فمن المركبات الطبيعية سموم عاتية من مصادر نباتية

او حيوانية او ميكروبية. عودة اخري حتي لتقليد الكيمياء الطبيعية نتساءل كيف السبيل لتحقيق هذا الهدف؟ السبيل هو وضع فرضيات عن التفاعلات الكيميائية التي يمكن ان تحقق الحصول علي هذه التراكيب. من هنا تبدو اهمية خبرة الكيميائي المسئول عن هذه العملية ومدى اقامة بقواعد واصول الكيمياء العضوية وغيرها من فروع المعرفة مما يمكن من تحقيق هدفة من اقصر طريق وبابسط تفاعلات كيميائية مما يوفر الجهد والوقت. هذه الخلفية العلمية والخبرات المكتسبة التي تحققت لكيميائي التخليق تجعله يحاول العديد من التراكيب الكيميائية لاثبات صحة او خطأ الفرضيات التي وضعها او للوقوف علي خصائص جديدة في مجال التأثيرات الحيوية المحدودة او المتنوعة او المتعددة او لمعرفة ميكانيكيات التفاعل او التفاعلات التي تؤدي للحصول علي التراكيب الفرضية.

← خبرة وحس كيميائي تخليق المركبات العضوية

من اهم العمليات في الكيمياء العضوية التخليقية كما افضل ان يكون لدي الكيميائي الخبرة والحس والقدرة علي بناء جزيئات كبيرة من جزيئات اقل تعقيدا مستغلا كل ما لديه من امكانيات وخبرات في سبيل اجراء سلاسل من التفاعلات الفرضية المعروفة او الجديدة من وجهة نظر الكيميائي. لذلك يجب علي الكيميائي ان يعرف تماما كيف يلم بالدراسات المرجعية ومخرجات الكيمياء التخليقية وبراءات الاختراع وحقوق الملكية. كلما تعددت التفاعلات الكيميائية العضوية كلما زادت فرصة التنوع في اتجاهات واقتربات التخليق وكذلك الوصول لمركبات جديدة باحتمالات كبيرة ناهيك عن الوقوف علي الكثير من المشاكل التي تعترض عمليات التخليق والتي يمكن ان نقل مع تزايد خبرات كيميائي التخليق. في هذا المقام اود الاشارة الي ان العديد من كيميائي التخليق يقعون في خطأ ومناهة التهويل عندما يتسرعون في الاعلان عن اكتشافهم لجزيئات او مركبات جديدة ذات صفات متميزة خاصة من النواحي الحيوية ثم سرعان ما يكتشفون عدم مصداقية ما اعلنوا عنه وتكون مركباتهم قديمة قد اكتشفت من قبل في اكثر من مكان او معمل او بلد والاكثر من ذلك انها قد تكون

محاظة ومحمية بحقوق الملكية: هذا الوضع الذي لا داعي لحدوثة يتاتي من عدم للمام الكيميائي بالدراسات المرجعية وبما هو مدون في الحاسب الالي ولا في الهيئات المحلية والعالمية لبراءات الاختراع. هذا غالبا وعادة ما يحدث في البلدان النامية ولا ينكر في الدول المتقدمة بسبب نظم التسجيل الصارمة واحترام حقوق الملكية الفكرية والمادية وغيرها حيث لا سبيل للعشوائية والاهواء الشخصية. كمثال عندما اقترحت علي احد تلامذتي ان يقوم بالدمج بين المركبات الفوسفورية العضوية والكاربامات في جزئ واحد بالتعاون مع زميل فاضل في قسم الكيمياء العضوية ا.د. حسين جلال وفقنا الله سبحانه وتعالى في الحصول علي ثمانية مركبات جميعها ذات أنشطة حيوية متفاوتة وعند تعريفها كان لا بد من معرفة أي من هذه المركبات يعتبر جديدا ولم يتم اكتشافه عنه وتخليقة من قبل قمنا بالاتصال بشركة سوميتومو كيميكال اليابانية والتي قامت مشكورة بالبحث والتدقيق وثم التاكد من ان مركب واحد فقط من هذه الثمانية يدخل تحت نطاق الكشف الجديد. لقد انقضى ما يقرب من ستة سنوات منذ الكشف الدكتور ولاء عبد الغني هذه المركبات ولا امل في ان يدخل هذا الجديد للسوق التجاري بالرغم من تعدد الفاعلية والامان النسبي بسبب التكاليف الباهظة التي لا يقدر عليها سوي الشركات العالمية العملاقة في هذا المجال كي تستكمل كل دراسات تقويم المخاطر. سوف اعود لهذا الموضوع مرة اخري باذن الله سبحانه وتعالى وكذلك سوف اشير الي حقوق الملكية ونظم براءات الاختراع لكل ما هو جديد ومتميز في عالم الكيمياء العضوية التخليقية خاصة ما يتعلق فيها بالجزئيات ذات النشاط الحيوي كالمبيدات والادوية.

← منظومة تخليق المركبات العضوية ولغة الكلام الانسانية

هناك قول ماثور يقول بان الكيمياء العضوية ما هي الا لغة بكل ما تحمله هذه اللغة من معاني وكلمات واخلاقات وقواعد. فالكلمات تقابل حقيقة وواقعا المركبات الكيميائية فمنها القصير والطويل والبسيط والمعقد ومنا ذات المعاني المتعددة والصور المتباينة. التطابق الثاني اذا جاز التشبيه يتاتي من قواعد اللغة وهي محددة ولا يلم بها

الا كل ذي علم وعليم ومن هذا المنطق فانها تماثل التفاعلات التي تحدث بين المركبات وهي تتطلب من الكيميائي معرفة وعلم وخبرة وان يكون عليم. لكل يتكلم لغة دارجة عامية تختلف لهجتها من مجتمع لآخر وعلي نفس المنوال فان مجموع علماء الكيمياء قد يتكلمون بنفس اللغة واللهجة ولكن بتفاوت مقدرتهم علي اقتراح وتنفيذ تفاعلات كيميائية متميزة توصل للهدف وبسرعة. اليس سر تعلقي بالشيخ الجليل رحمة الله عليه الامام محمد متولي الشعراوي بسبب تمكنه من اللغة العربية وشرحة لمعاني القرآن الكريم بفيض من الخالق العظيم فكان رحمة الله عليه يركب من جملة هنا وهناك (مثل تفاعل كيميائي هنا وهناك) كي يوضح معني ويصل لهدف معين. اليس هذا التركيب مماثلا لما يحدث في التخليق للمركبات العضوية العملاقة من جزيئات ومركبات بسيطة. نحن امام منظومة متناسقة ومتوازنة بشكل رباني من خالق خلق كل شئ فاحسن خلقه وتصويره ... قران كريم بلغة ريبانية ذكر وبيان للناس انزله الخالق العظيم وتعهد بحفظه حتي تقوم الساعة فيه من كل شئ دنيوي وللاخرة... كلمات وتفاعلات وفيض ولغة ورحمة وعظمت لمن يتعظ ... لا عشوائية ولكن بنظام وقدر ... ليس كل ما يحدث في اجسامنا والكائنات الحية الاخرى تفاعلات كيميائية متزنة تنتج الطاقة وتشغل القلب والكبد والرئتان والجهاز الهضمي والتناسلي وغيرها بما يحفظ الجنس البشري وانواع الحياه الاخرى.

التخليق والمواد الموجودة طبيعيا

المسؤال الان: الم يكن من الممكن الاكتفاء بالمركبات الطبيعية ذات الانشطة الحيوية التي خلقها الله سبحانه وتعالى في مخلوقاته؟ الاجابة بالايجاب ولكن هيهات تحقيق ذلك بعد ان امتدت يد الانسان تعبت في مخلوقاته جنت قدرته وتغير من صفاتها تحت دعوي التحسين والافضل. اليس النباتات بكل انواعها خاصة الانواع البرية والحشائش من اهم مصادر المركبات الكيميائية ذات النشاط الحيوي (دوائي - ابادي وغيرها)؟ الا يوجد النيكوتين في اوراق الدخان والروتينون في جذور نباتات الديريريس والبيرثرينات في زهور الكريزانتيم وغير ذلك من الاف للمركبات في الالاف من

النباتات؟ ماذا حدث في عالم الميكروبات منذ نهاية الالفية الثانية وحتى الان؟ فيض من الخالق جلبت قدرته جعل الانسان يستغل هذه الكائنات الدنيئة منها مصانع لانتاج الدواء والمبيدات والغذاء من خلال تفاعلات ربانية فائقة القدرة والدقة دون خلل او تشوية. مما لا شك فيه ان تخليق المركبات العضوية بصرف النظر عن الغرض منها يجابة بالعديد من المشاكل المعقدة والمتداخلة بداية بوضع مقترح التخليق ثم سبل تحقيق ومدى التوفيق في اختيار المواد المتفاعلة وظروف التفاعل وخطواته والامكانيات المطلوبة والخبرات الواجب توفرها ولا ننسى التكاليف والاستثمارات الضخمة. التخليق ليس بالعملية السهلة او السريعة ولكن تحظى بنظام دقيق وخطوات محسوبة وتشريعات وقوانين محددة واخلاقيات مهنة وخبرات علمية ونطبيقية وتجارية وغيرها. القول الفصل في هذه المنظومة هو التخطيط السليم اولا ثم خبرات الكيميائي ومدى المامة الواسع والعريض بالتفاعلات الكيميائية واسس التركيب عن المكونات الكيميائية والرؤيا الواضحة لابعاد العملية والاهداف المرجوة منها. ما زلت وساطل انحنى شكرا وعرفان بالجميل لاستاذي الراحل رحمة الله عليه أ.د. فتحي عبد الحافظ استاذ للكيمياء العضوية بكلية الزراعة جامعة عين شمس الذي درست علي يديه في مرحلة البكالوريوس وفي الدراسات العليا... كان رحمه الله يتكلم بلغة الواثق الخبير للمفكر بذل العقبات التي اعترضتني وزملائي في تخليق بعض الجواهر الكشافة وكذلك نواتج تمثيل المبيدات المعروفة... كل هذا بفيض ورحمه من الخالق العظيم.

ماذا يعني تخليق المركبات العضوية واسباب اللجوء اليه

بعد هذا الاستعراض اتساعل مرة اخري: ماذا يعني تخليق المركبات الكيميائية؟ التخليق Synthesis كما يقولون هو ان يقوم الكيميائي المنوط بالتخليق ببناء جزيء ما من عناصر ومكوناته او بمعنى ان "يصنع الكل معا" putting together. قد يتساعل البعض: وهل هذه عملية بسيطة سهلة؟ اقول لا ليست بالبسيطة ولا السهلة حيث يندر الحصول علي جزيء من ذرارة كما هو الحال مع ثاني اكسيد الكربون الذي يتكون من الكربون والاكسجين. المقابل والواقع ان معظم عمليات التخليق تتضمن وتاخذ

الجزئيات الصغيرة كاساس او كاحجار بناء يتم وضعها مع بعضها في تراس محسوب. العديد من هذه التفاعلات قد لا تدخل تحت مسمى التخليق وانما افضل القول في حالة تحضير مركب من مركب اخر اقل منه في الحجم من خلال سلاسل من التفاعلات بانه اشتقاق اذا جاز لي هذا التعبير في مجال الكيمياء العضوية وانا لا ادعي المعرفة في هذا المجال ولكني اجتهد متطلعا لمزيد من العلم والمعرفة. لقد اتضحت لي الصورة تماما عن معنى وما هية التخليق حيث ان احد تلامذتي يقوم الان بدراسة امكانية الحصول علي تركيبات جديدة من هيكل الفلافونويدات ذات انشطة حيوية ضد الافات من خلال تعريفه لهذه المركبات ثم يقوم بوضع خطة ومقترح لتخليقها معمليا من عناصر وجزئيات تختلف عن المركبات الطبيعية. المرحلة الاولى لا تدخل تحت مسمى التخليق بينما المرحلة الثانية هي التخليق بعينه.

السؤال الان: لماذا التخليق؟ نقول ان التخليق ليس عملية عشوائية او تفاعل كيميائي تقليدي وانما هو عملية منظمة ومصممة بنظام غاية في الدقة تستهدف:

١. التحقق من او اثبات التركيب الكيميائي لمنتج ما بناء علي الصفات الطبيعية والكيميائية وتفاعلات المركبات الطبيعية. هذا يحدث في حالة قيام الكيميائي بمحاولة الحصول علي مركب مخلق في المعمل يماثل او يشابه او يطابق مركب طبيعي معروف تركيبه الكيميائي وخصائصه. لماذا لا يعتبر هذا تخليق من وجهة نظر البعض؟ من المفضل الا يقوم الكيميائي بعمل عشوائي قابل للصواب والخطا ولكن يستند علي تراكييب معروفة يقوم بوضع خبراته في محاكاتها من خلال تفاعلات بسيطة وسهلة.

٢. في حالة المركبات الكيميائية نادرة الوجود او التي توجد بكميات صغيرة للغاية لا نقي بالاحتياجات والطلبات البشرية وغيرها او في حالة المركبات التي لا توجد في المصادر الطبيعية علي الاطلاق. هذا التخليق يؤدي للحصول علي مصدر رخيص لهذا التركيب اكثر تواجدا ويمكن الحصول عليه بالكميات المطلوبة.

٣. تجري عمليات التخليق للحصول على مركبات مخلقة بتركيب متميزة بهدف اثبات صحة الفرضيات والنظريات الخاصة بميكانيكات التفاعلات وكيفية احداث الفعل. في كثير من الحالات يتم تخليق مركبات كيميائية ناتجة من تمثيل مبيد او دواء موجود للوقوف على سلوك ومال ومصيد المبيد او الدواء في جسم الانسان وحيوانات التجارب او في النباتات وغيرها من المكونات البيئية وكذلك لاجراء الدراسات التوكسيكولوجية البيئية عليها للتأكد من امانها النسبي.

٤. تعتبر الكيمياء العضوية للصناعية التخليقية هي اساس الحصول على الادوية والمبيدات والاصباغ والبلاستيك وغيرها من الكيمائيات...

← العوامل الحاكمة في تصميم مسار تخليق المركبات العضوية

في هذا المقام لن اتناول العمل العشوائي ولكني اركز على العمل ذي التصميم والتخطيط الهانف وما يحكم من عوامل التصميم design factors والمعيار الاساسي الذي يحكم عملية التخليق من البداية وحتى للنهاية لابد ان افترض واضع في الاعتبار ان جميع كيميائي التخليق عندهم خبرات واسعة ودراية تامة باصول العملية لان العملية لا ترتبط بفرد واحد مهما كانت خبرته ومداركه العلمية وانما بفريق كامل ومتكامل في كل انواع الكيمياء العضوية التخليقية وغيرها. اذا كان الامر كذلك وهو كذلك فعلا في صناعة ذات استثمارات ضخمة لامجال فيها للمجاملات او العشوائية او التخبط فالكل مدرك للمهام المنوطة بها والاهداف الواجب تحقيقها فلماذا الاختلافات من معمل لآخر ومن كيميائي لآخر؟ الامر في غاية البساطة تحكمه الامكانيات والخبرات المتاحة ومدى المرجعية المتوفرة للمعمل او المعامل وتكامله مع معامل اخري وغير ذلك من الاسباب الخاصة بالخبرات والبنية الاساسية. علاوة على ذلك تكمن الاختلافات في حس الكيميائي واختياره للجزئ البادئ من حيث عدد ذرات الكربون وما تحويه من مجموعات دالة وحالة التشبع وفي الغالب لا تكون هناك مادتي تفاعل فقط ولكن اكثر ثم تأتي ظروف التفاعل وهي من ثاني اهم العوامل الحاكمة لتحقيق التفاعل وسرعته وما ينتج من مركب او مركبات مرغوبة وبالكميات المطلوبة وبالنقاوة المطلوبة كما

تحدد كميات ونسب ونوعيات الشوائب التي توجد مع المنتج النهائي. موضوع الشوائب هو موضوع الساعة حاليا كما كان في السابق خاصة في حالة تحضير وتخليق وتجهيز وتصنيع المواد ذات النشاط الحيوي بسبب تأثيراتها السرطانية كما هو الحال مع المبيدات المقلدة او المنسوخة او المصنعة من مصادر غير اصلية والتي يطلق عليها المعاملة بالمثل Me-too.

مسارات التخليق المثلي

لقد اتفق الجميع علي ان افضل مسارات تخليق المركبات الكيميائية العضوية يمكن ان نحقق استرشادا بالمحددات التالية:

١- اختيار افضل المواد البادئة واكثرها وجودا وتوفرا علاوة علي السعر الجيد الرخيص والجودة ويفضل ان تكون متوفرة محليا تفاديا لمشاكل الاستيراد وتقلبات السوق والاتجار. اذا كانت المواد المتفاعلة البادئة في حالة الاستيراد من الخارج والتخليق او التصنيع او التجهيز المحلي يعطي ميزة كبيرة ويوفر كثيرا في تكاليف الانتاج فما بالننا بمواد بادئة متفاعلة متوفرة محليا شريطة الجودة في المواصفات وملائمتها للغرض المطلوب.

٢- افضل طرق ومسارات التخليق هي التي تشتمل علي عدد قليل من الخطوات وهذه يمكن تحقيقها اذا كان كيميائي التخليق علي دراية كبيرة باساسيات التفاعلات الكيميائية العضوية والالمام بخبايا الفن متعدد المعرفة. هناك فرق كبير بين كيميائي يصل الي المنتج النهائي بعد عشرين خطوة ومسارات تفاعل وبين نظيرة الذي يحقق نفس النتيجة بعد ٤ - ٥ خطوات حيث العبرة بمحصول المنتج ونقاوته.

٣- افضل طريقة لتخليق المركب الكيميائي ذات النشاط البيولوجي تلك التي تستطيع التغلب علي العديد من الصعوبات والتحديات العلمية. مرة اخري اقول ان حل مشاكل التفاعلات الكيميائية تتوقف علي خبرة وحس الكيميائي والفريق المعاون له. للتوضيح اكثر نقول ان هناك تفاعلات تستدعي ساعات

طويلة كي تكمل وبعضها يحدث انفجارات خطيرة لذلك كان لابد من التعامل مع هذه الصعوبات باساليب علمية وتقنية واعية سواء في اتجاه تحفيز التفاعل والاسراع او منع او تقليل الانفجار والخطورة.

٤- افضل طريقة للتخليق تلك التي تعطي محصول Yield مقبول او معقول بشرط ان تكون النقاوة عالية والشوائب محدودة. بعض التفاعلات الكيميائية تعطي محصول بنسبة ٢٧ - ٤٠% وهذه نسبة قليلة الا في بعض الاستثناءات. هذا يعني ارتفاع تكاليف الحصول علي المنتج النهائي بسبب ضرورة تكرار للتفاعل مرات عديدة بالمقارنة بإمكانية تحقيق محصول نهائي ٩٠ - ٩٥% علي سبيل المثال. نفس الاتجاه مع النقاوة والشوائب حيث ان التخلص من المواد غير المرغوبة في المنتج النهائي من الامور الشائعة ولكنها محددة لقبول المنتج والاتجار فيه.

لاخلاف علي ان هذه المعايير والمقاييس ذات اهمية قصوي تستلزم الالمام بها من قبل واضعي سياسة وخطة التخليق والتصنيع. اهمية هذه المعايير تتوقف علي الغرض من عملية التخليق وما هو المطلوب من المنتج النهائي وكذلك المواصفات المطلوبة وكذلك اقتصاديات العملية. كفاءة عملية التخليق من اهم المطالب من قبل رجال الصناعات الكيميائية فالسرعة في الانتاج والتفقية والتصنيع والتجهيز والتسويق كلها عمليات متتابعة تجري في تناسق تام ومن خلال تخطيط وسياسة واستراتيجية دقيقة للغاية. المشتغلين في الحصول علي مواد كيميائية جديدة ذات تاثيرات بيولوجية وكيميائي التخليق يعملون في سباق مع الزمن ويجابهون تحديات كبيرة للغاية. لتوضيح ذلك اقول ان التأخير لمدة ساعات قليلة في تسجيل براءة الاختراع للمركب تحت التخليق قد يفقد الشركة او المصنع او المعمل حقوق الملكية الخاص بهذا المنتج. لذلك فان كل خطوات التخليق بداية من التخطيط وحتى التسجيل تخضع للسرية التامة والكاملة وكل شئ يجري في ستر حديدي من الكتمان لان كل شئ قد يضيع في ساعات.

العوامل المحددة لنجاح عمليات تخليق المركبات العضوية

١- المواد البادئة من اهم العوامل المحددة لنجاح عملية التخليق توفيق الكيميائي المسئول والفريق البحثي المعاون في الاختيار المناسب للمادة او المواد البادئة Starting materials لاجراء التفاعل او التفاعلات الكيميائية تبعا للمقترح والخطط الموضوعية. يجب او يفضل ان تكون هذه المادة / المواد البادئة متوفرة محليا كما هي حتي تدخل في نطاق الكيميائيات الاولية. اذا كانت المادة البادئة غير متوفرة علي حالتها الاساسية واضطر الكيميائي لتحضيرها لا تعتبر مادة لولية وهي تضيف خطوة او خطوات وصعوبات اضافية في عملية التخليق. هذه المواد البادئة يجب ان تكون ثابتة في الظروف المعملية سهلة التحضير والاستخدام. لا يمكن ان يبدأ كيميائي التخليق من الفراغ او الصفر حيث ان جميع المعامل في كل ارجاء الدنيا مزودة بكتالوجات تصدرها للشركات العالمية والمحلية المنتجة للكيميائيات تحتوي علي اسماء وتركيب ونقاوة واسعار معظم الكيميائيات المعملية والصناعية وغيرها ناهيك عن القوائم اللانهائية التي توجد في الحاسوب الالي-وعلي مواقع متعددة. في هذا السبيل اري ضرورة اشترك فريق من الكيميائيين في اختيار المواد البادئة فرادي او معا في مجموعة واحدة ولا يترك هذا العمل الخطير لفرد واحد قد تتلأبه تيارات معينة وعوامل نفسية وذهنية قد تؤدي الي عدم دقة الاختيار. مرة اخري اقول اليس من الافضل لكيميائي التخليق الامام والرجوع الي الدراسات المرجعية في اتجاهات تخليق واجراء التفاعلات الكيميائية وكل هذا متاح علي الحاسوب الالي وشبكات المعلومات التي اصبحت متاحة لمن يريد وقتما يشاء. من اكثر المواد الكيميائية البادئة وارخصها تلك التي نحصل عليها من تكرير للبنزول والفحم بمواصفات القياسية معلومة. تجدر الاشارة ان الكثير من نواتج تقطير البنزول او تلك الواردة من الفحم قد تكون ذات سمية معينة وتأثيرات توكسيكولوجية وبيئية غير مرغوبة. لذلك كانت المواصفات الطبيعية والكيميائية واجبة التعريف والتوصيف وقد كان العديد من البحوث في مجال

الكيمياء التخليقية ينظرون للمواد الكيميائية للبادئة والتي تستخدم في تخليق المركبات العضوية ذات النشاط الحيوي على أنها مواد خاملة. الآن تم تقييم وتصنيف هذه الكيميائية التي كانت تسمى بالخاملة وثبت أن الكثير منها ذات تأثيرات ضارة على صحة الإنسان والحيوان والنبات والبيئة. من أهم الكيميائية البادئة:

١. الأيدروكربونات الأليفاتية والهاليدات والكحولات والألدهيدات والكيبتونات والأحماض الكربوكسيلية التي تحتوي على ذرات كربون متفاوتة وحتى ٦ ذرات. لذلك كان لابد لكيميائي التخليق أن يلم بأساسيات الكيمياء العضوية من حيث تقسيم مجاميع المركبات والمجموعات الذالة وأسس التفاعلات والتحضير لكل من هذه الكيميائية للبادئة.

٢. المستبدلات الأحادية والمكمنات الحلقية والمركبات الخماسية الحلقية لذلك تطرقتنا في مواضع سابقة إلى أهمية التفاعلات الاستبدالية وقواعدها ودورها في الحصول على مركبات عديدة ومتنوعة.

٣. المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic والتي تحتوي على ٥ - ٦ ذرات كربون وهذه المجموعة من المركبات شائعة الاستخدام في تخليق المبيدات وغيرها من الكيميائية ذات النشاط الحيوي بناء على الخبرات المتاحة والدراسات المرجعية في هذا السبيل. ليكون معلوما أن هذه المركبات البادئة وغيرها من الجزيئات المعقدة متاحة في الأسواق على النطاق التجاري من مصادر طبيعية أو من نواتج تقطير البترول أو الفحم أو من خلال عمليات تخليق أولية في مصانع الكيميائية الأساسية. تبارك الخالق العظيم حيث نأكد وجود هذه المركبات الكيميائية في النباتات والحيوانات وغيرها من المخلوقات كما اتضح من دراسات التمثيل للمركبات الغريبة عن الجسم Xenobiotics أو الموجودة أصلا في الجسم. لا غرابة عندما ذكرنا في موضوع سابق أن دراسة تمثيل المركبات في الكائنات الحية وخارجها تحت الظروف الهوائية أو اللاهوائية تعتبر من مداخل تصميم الحصول على تراكيب

كيميائية جديدة. يأسادة كل شئ مردود الي الخالق القدير حيث لا يوجد شئ من فراغ وكل ما تحقق من اجتهادات العلماء من مركبات ذات أنشطة حيوية من فيض الخالق سبحانه وتعالى.

٤. مشتقات البنزين من اكثر البادئات شيوعا وثراء في الكيمياء التخليقية لما لها من مواصفات وخواص متميزة من نواحي القابلية الكبيرة لتفاعلات الاستبدال او الاضافة او الدمج مع غيرها من المركبات البسيطة علاوة علي ثراء وغمي تكوين المشابهات والمشتقات من هذه البادئات. نظرة سريعة لتراكيب معظم المبيدات تؤكد لنا وجود حلقات البنزين في التراكيب الفعالة ضد الافات.

المحصول الناتج من التفاعلات الكيميائية

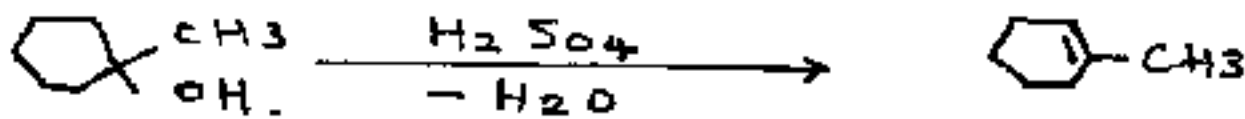
اذا تكلمنا عن ناتج التفاعل الكيميائي بين المواد البادئة البسيطة وتحت الظروف القياسية وهو ما اطلقت عليه المحصول yield نقول انه النسبة المئوية المنسوبة الي الكمية العظمي المحسوبة نظريا. هذا المحصول هو الذي يفرق بين كفاءة معمل واخر وبين كيميائي واخر وقد تعارف كيميائي التخليق علي ان هذه النسبة لا يجب ان تقل عن ٩٠% ويفضل ان تكون اكثر. قد لا يمكن تحقيق هذا الهدف من اول محاولة ومن ثم تجري عمليات تعديلات في المواد للبادئة ونسبتها وظروف التفاعل والمواد المحفزة وغيرها بما يحقق نسبة عالية من المنتج النهائي بجودة عالية. كما سبق القول فان التخليق يتضمن عدد من الخطوات وكل خطوة تساهم في نسبة من المنتج النهائي. لقد تاكد ان النسبة المطلوبة من المادة البادئة لانتاج كمية معينة من المنتج تتوقف علي عدد الخطوات فكلما قلت الخطوات كلما نقصت الكميات المطلوبة ونفس الشئ مع المحصول فكلما قل عدد خطوات التفاعل كان ذلك دليلا علي ملائمة التفاعل والظروف والمواد البادئة. الناتج القليل من التفاعل يعني الحاجة لكميات اكبر من المادة لو المواد البادئة او تحفيز التفاعل عن طريق اضافة مواد محفزة او تعديل ظروف التفاعل.

الجدول (١-٤) يوضح هذان المدخلان:

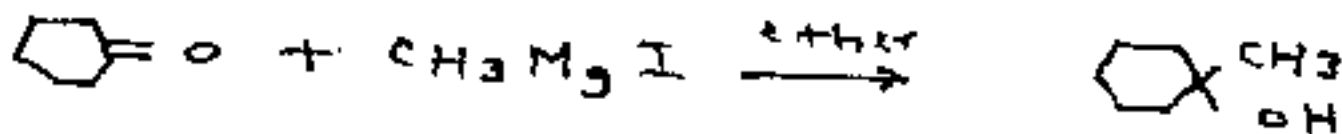
اولية او عدة مواد ليداية التفاعل وهكذا. أي ان الكيميائي يسير من الخلف للامام حتي يصل الي انسب للمواد الاولية المتاحة في الاسواق وبالمواصفات المطلوبة والاسعار الرخيصة المنافسة. من الامثلة التي توضح هذا الاقتراب استنباط مسار تخليق المركب ١- ميثيل سيكلوهكسين



الكيميائي يعلم تماما ان الالكينات يمكن الحصول عليها من الكحولات بنزع الماء Dehydration وقد يوضح المسار التالي للحصول علي المركب المطلوب من كحول ١-ميثيل سيكلوهكسانول.



ولكن الكحول ١-ميثيل سيكلوهكسانول غير متوفر تجاريا مما يستدعي قيام الكيميائي بتحضيره بسهولة بتفاعل جرينيارد بين الميثيل مغنسيوم ايونيد والسيكلوهكسانون



او من التفاعل بين السيكلوهكسانون والايودوميثان والماغنسيوم وكلها مواد متاحة في الاسواق. لذلك فان هذا التفاعل والتخليق يتم علي خطوتين وليس خطوة واحدة الاولي لتحضير المواد الاولية وهو الكحول والثانية التفاعل للحصول علي المنتج النهائي. في الغالب يكون هناك اكثر من خطوة او طريق او مسار للتخليق وكلما طال المسار كلما زادت تعقيدات عملية التخليق لذلك يتحدد الاختيار بين المسارات المختلفة تبعا للظروف العملية والسائدة في معمل او مصنع اجراء التفاعل ومنها:

١) صعوبة اجراء التفاعلات الكيميائية في هذا المصنع او المعمل بسبب عدم توفر اجهزة معينة او صعوبة توفير ظروف تفاعل خاصة مثل درجات الحرارة المنخفضة ... الخ وكذلك الحرارة المرتفعة او درجات اضاءة معينة او ظروف لاهوائية او بسبب طول زمن التفاعل حتي يمكن الحصول علي نسبة عالية من الناتج.

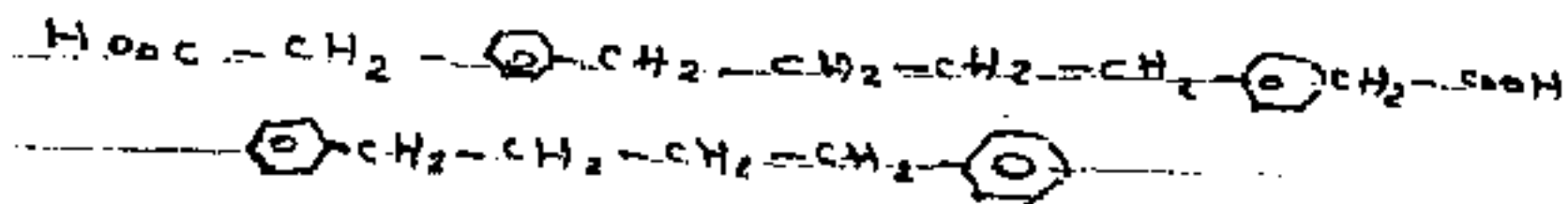
٢) صعوبة توفر المواد الوسيطة المتفاعلة وقد تكون متوفرة ولكن بدرجات نقاوة واطية لا تصلح لاجراء التفاعل او بسبب محتواها غير المرغوب من الرطوبة او بسبب قلة ثبات هذه المواد الوسيطة تحت ظروف النقل والتخزين والتفاعل او بسبب عدم او صعوبة اذابة هذه المواد لجعلها في صورة ميسرة للتفاعل. قد تكون هذه الصعوبات مجتمعة في وسيط واحد فلا هو متوفر او ثابت او ميسر او نقي وقد تكون هناك احد هذه الصعوبات. المهم امكانية اجراء التفاعل وتذليل كل هذه العوائق والصعوبات.

٣) صعوبة فصل وتنقية المركبات الوسيطة والنواتج النهائية وهذه من اكثر المشاكل شيوعا واكثرها تعقيدا بل هي العامل المحدد في نجاح التفاعل الكيميائي وتخليق المنتج المرغوب فيه بنقاوة عالية في بعض الاحيان لا يمكن بل يستحيل التغلب علي هذه الصعوبات خاصة في حالة فصل المشابهات والتي تختلف في نشاطها البيولوجي الفعال.

➤ انواع تفاعلات تخليق المركبات العضوية

اذا تكلمنا عن انواع تفاعلات التخليق نقول انها تقسم الي ثلاثة مراحل رئيسية تبعا للغرض منها. المرحلة الاولى تختص بتفاعلات تكوين الهيكل الكربوني carbon skeleton حيث انه يتكون من وحدات صغيرة "Synthons سنيثونز" يمكن دمجها مع بعض عن طريق تفاعلات تكون روابط كربون - كربون. هذه العملية هي الاساس والفن ومكمن الخبرة ومحط الاهتمام الاكبر لتصميم مسار التخليق وتصميم التفاعل وما اذا كان من خطوة واحدة او عدة خطوات. الفكرة الاساسية للتخليق تعتمد وتتوقف علي تقسيم الهيكل الكربوني المطلوب (من الاخر) الي وحدات تخليق (سنيثونز) متوفرة تجاريا ونقاوة عالية علي ان تكون متوافقة عند ربطها مع بعضها وبطريق سهل ومباشر. المرحلة الثانية ادخال المجاميع للدالة functional groups مع الاخذ في

الاعتبار ان كل المولدات الكيميائية البادئة او الوسيطة او الوسيطة الناتجة غالبا ما تحتوي على مجموعات دالة متماثلة او متباينة والخبرة تتمثل في اختيار المواد البادئة مع المجموعات الدالة المناسبة مع مسار التفاعل. قد يجد الكيميائي نفسه مضطرا للعمل بمادة بادئة معينة. عليها مجموعات دالة غير مطلوبة وهنا يكون عليه مع احدي خطوات التفاعل والتخلص منها وهذا ليس بالامر العسير ولكن سهولته تتوقف على خبرة الكيميائي التخليق. كما سبق القول فان الايدروكربونات غير نشطة بصفة عامة اي غير متفاعلة بما عليها من مجموعات دالة وهذه يجب التخلص منها او تحويلها الي المجموعات المطلوبة في المنتج النهائي في الوضع الصحيح المرغوب أي يكون لها وضع فراغي صحيح. لذلك تجدر الإشارة الي التفاعلات الخاصة بالمجموعات الدالة في مسار التخليق. المرحلة الثالثة وهي اهم المراحل ولو انني لا استطيع ان اقول باهمية مرحلة عن الاخرى فهي منظومة متكاملة متناسقة في تتابع مدروس ومحسوب والمرحلة الثالثة هي مرحلة الحماية للتفاعل protection. الحماية تعني الحفاظ على التركيب الكيميائي للمنتج النهائي كما هو ونفس الشيء للمجموعات الدالة الاخيرة بعد تحويل المواد المتفاعلة وادخال او التخلص من مجموعة او مجموعات دالة. في بعض الاحيان وتحت ظروف معينة قد يؤدي الإدخال او التعديل او التخلص الي الاضرار بمجموعة او مجموعات اخرى. لذلك فان الحماية قد تعني تحويلها الي مشتق اقل تاثرا بظروف التفاعل ثم ارجاعها مرة اخرى الي الصورة الاصلية. هناك حماية يمكن استخدامها لحماية تركيب معين ثم ازالتها فيما بعد ويمكن الحصول عليها من خلال الاستله. هناك تفاعل willgeroot الذي يتضمن اعادة تركيب المجموعة الدالة بمعنى امكانية تحقيق هجرة المجموعة الدالة من الوضع الداخلي الي نهاية السلسلة الكربونية مصحوبة بعملية اكسدة كمثل كما في المركب



تجدر الإشارة الي ان تفاعل جرينيارد يعمل علي تكوين السلسلة الكربونية المطلوبة. كما سبق القول فان المرحلة الاولى من عملية التخليق تشمل بناء الهيكل الكربوني عن طريق تفاعلات مدروسة سهلة موثوقة في مخرجاتها لتكوين رابطة بين كربون - كربون كل من تركيب خاص مع مجموعات دالة خاصة به قد تكون متشابهة او مختلفة. الحصول علي الهيكل الكربوني الكبير من وحدات كربونية صغيرة من خلال تكوين رابطة كربون - كربون يتم عن طريقة ثلاثة اقترابات الاولى تشمل هجوم نيوكلو فيلي علي ذرة كربون مشبعة او غير مشبعة ، الاقتراب الثاني يشمل احلال الكتروليفيلي في الحلقة العطرية ، الاقتراب الثالث يتمثل في تفاعلات الاضافة الحلقية وسوف تشير الي كل من هذه الاقترابات فيما يلي:

- الهجوم النيوكلوفيلي علي الكربون المشبع او غير المشبع يعتبر من اكثر التفاعلات لبناء الهيكل الكربوني انتشارا وفائدة وهو يتضمن هجوم انيون كربوني علي ذرة كربون ناقصة الالكترونون. من التفاعلات المشهورة وللتقليدية لاضافة ذرة او ذرتان من الكربون الي السلسلة الكربونية تفاعل الالدول، كلايسين، السيانيدات المعدنية والاستيليدات.

- الاحلال الالكتروليفيلي في الحلقة العطرية حيث يمكن ان تحدث استلة او الكلة علي حلقة البنزين بواسطة تفاعل فريدل وكرافتس. في الالكلة يتفاعل هالوجين هاليد الالكيل مع البنزين في وجود عامل لمسي مثل كلوريد الالومنيوم لتكوين الكيل بنزين وهذا هو تفاعل فريدل وكرافتس وقد وجد ان الكيل البنزين الاحادي اكثر نشاطا وتفاعلية من البنزين نفسه. علي النطاق التجاري يتم اجراء عملية الالكلة بواسطة الالكين في وجود عامل لمسي حامض مثل حامض الكبريتيك او الفوسفوريك او بروميد الايدروجين او فلوريد الايدروجين. تفاعلات الاستلة تتضمن انخال مجموعة اسيل (R-CO) علي حلقة البنزين في وجود كلوريد الالومنيوم لتعطي الكيل اريل كيتونات فيما يعرف بتفاعل فريدل وكرافتس ايضا.

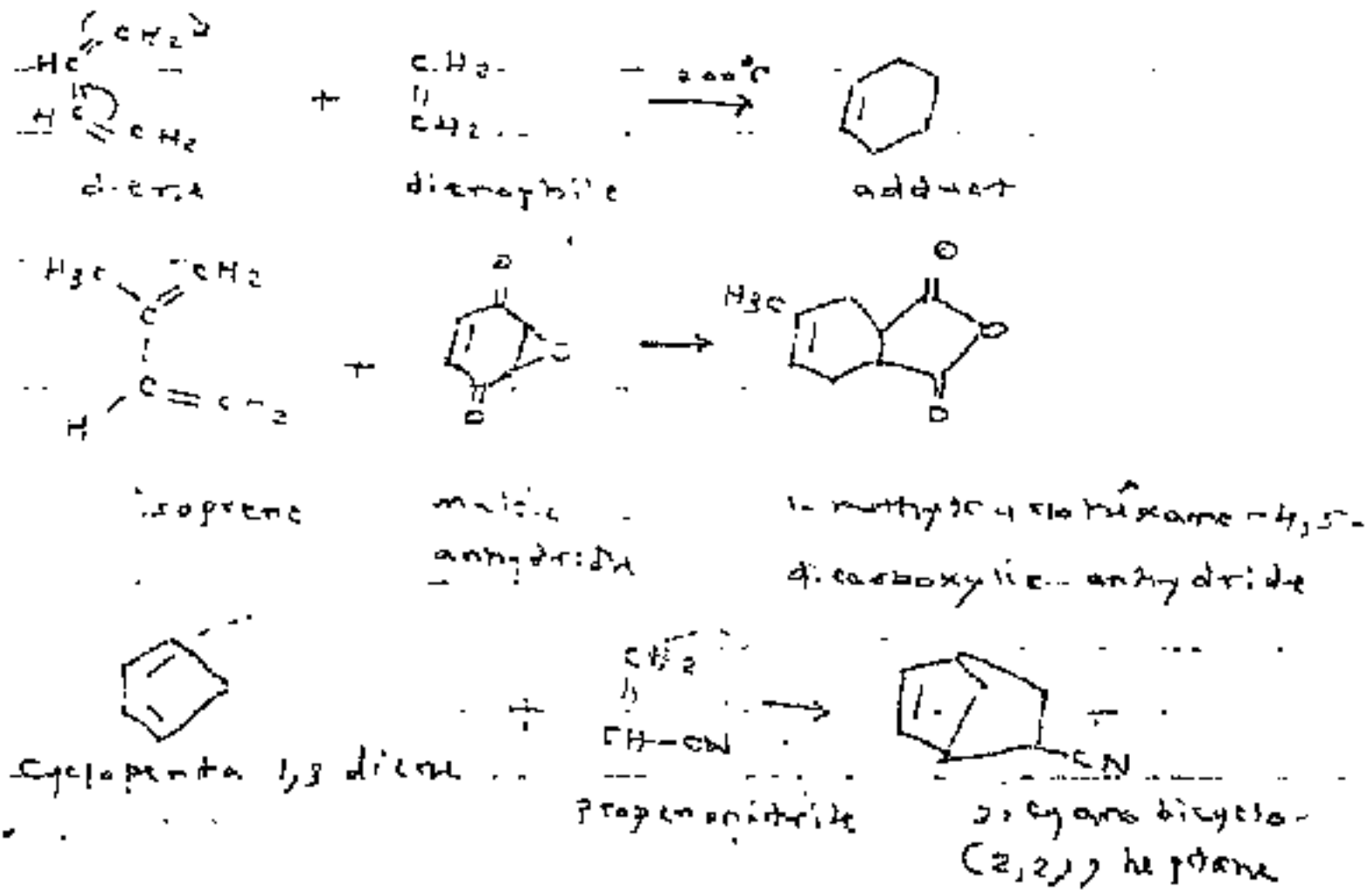
علي خلاف الاكلة فان الاستلة تقلل من نشاط حلقة البنزين. معني ذلك ان التفاعلات هذه قد تزيد او تقلل من نشاط الحلقة العطرية.

جدول (١-٥): التفاعلات النيوكلوфильية التي تتضمن تكوين رابطة كربون - كربون

الظايج من التفاعلات				المواد المتفاعلة
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C\equiv C$	$R-MgX$	$R-C\equiv C^- Na^+$	$C\equiv N^-$	مرفوع التفاعل
أستيل وبنزين	تفاعل جرينيارد	النيتريد الصوديومي	النيتريد	
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C\equiv C$	R_1-R_2	$R_1-C\equiv C-R_2$	$R_1-C\equiv N$	• تولد الينون الكاتيونات • تفاعل اقترينج $R^+ \quad R^-$
$\begin{matrix} OH \\ \\ R_1-C-C-C=O \\ \\ R_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} OH \\ \\ R_1-C-R_2 \\ \\ R \end{matrix}$	$\begin{matrix} OH \\ \\ R_1-C-C\equiv C-R \\ \\ R_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} OH \\ \\ R_1-C-R_2 \\ \\ CN \end{matrix}$	• حلقات وبنزين • النيتريد $R_1-C=O-R_2 \quad C=O$
$\begin{matrix} R_1 & R_2 \\ & \\ R_1-C-C-C=O \\ \\ R_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} OH \\ \\ R_1-C-R \\ \\ R_2 \end{matrix}$			• حلقات مشتقات اقترينج $R_1-C=O-R_2$
$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C\equiv C$	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH=CH-C\equiv C$	$R_1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH=CH-C\equiv C-R_2$	$R_1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH=CH-C\equiv N$	• الينون • النيتريد

• تفاعلات اضافة الحلقة الاروماتية Cycloaddition reaction من اهم التفاعلات حيث تمكن من الحصول علي الايدروكربونات الحلقية من خلال اشهر تفاعل في مجال المبيدات الكلورينية الحلقية Cyclodiene chlorinated hydrocarbon وهو تفاعل ديلز - آلدلر Diels-Alder مع اضافة الكربين الي الالكين. الالكينات تحدث تفاعلات اضافة 1 ، 4 للدايين للمزدوج لتعطي مشتقات سيكلوهكسين والاضافة تحدث بسهولة اكثر عندما يكون الالكين به استبدال لمجموعة ساحبة

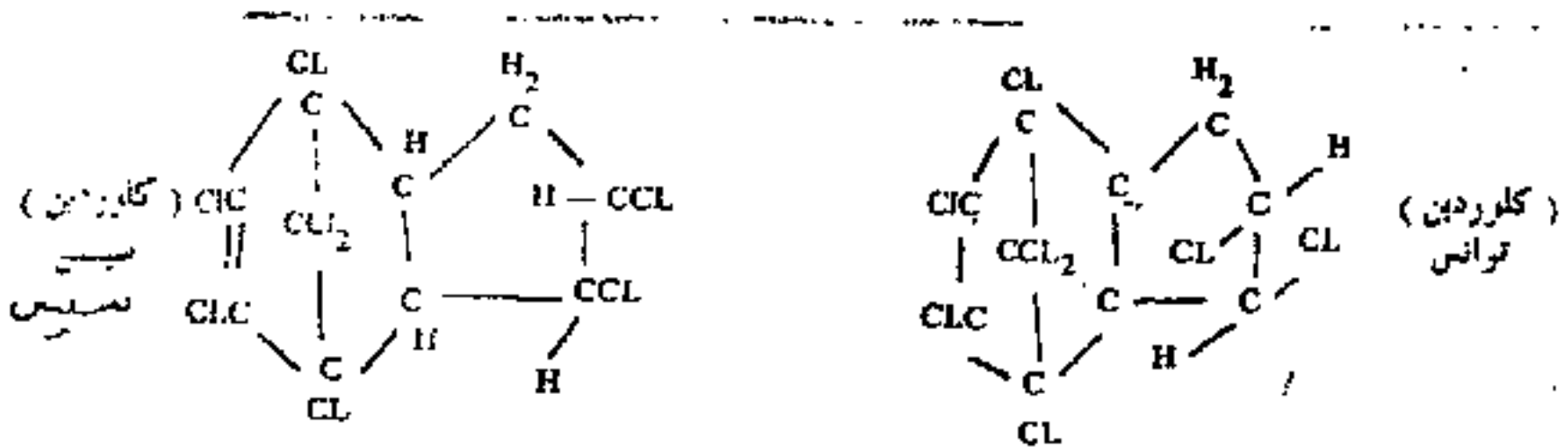
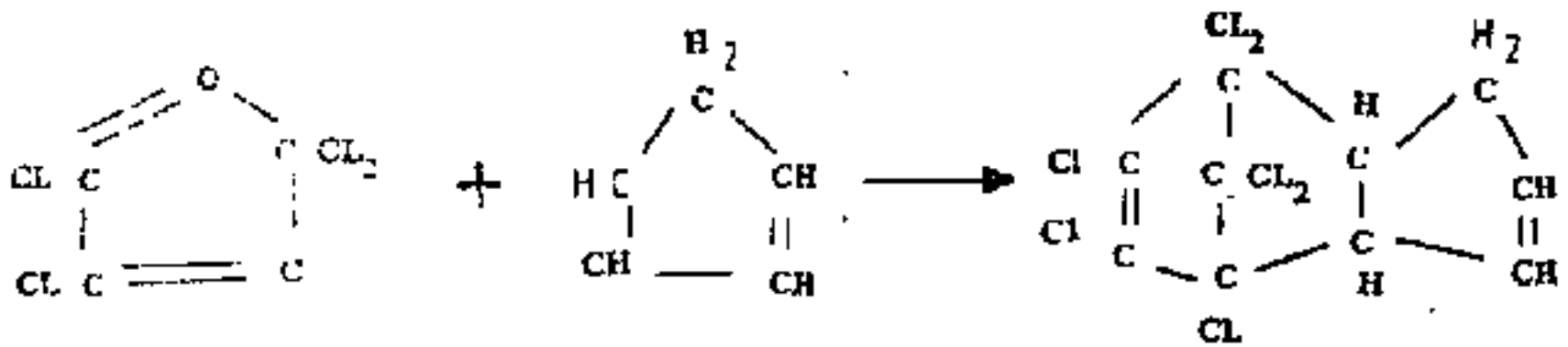
للاكترونات مثل $-CN, CO-R, -COOH$ مرتبطة مع للرابطة الزوجية ومثل هذه المركبات تسمى داينوفيل *dienophile*.



إذا تكلمنا عن المبيدات الحلقية الكلورينية (السيكلودايين) نشير الي المبيدات التي شاع استخدامها في مكافحة الافات لسنوات طويلة وحقت نتائج باهرة وبعد وقت ليس بالقصير اتضح وتأكد سرطانيتها مما ادى الي ايقاف استخدامها في النهاية بعد سنوات من التعليق والاستخدام المقيد.

يعتبر الكلوردين من اولئ مركبات هذه المجموعة، والذي تم تجهيزه في البداية بواسطة Hyman ، ولكن اعلن عنه العالم Kearns وزملاؤه عام ١٩٤٥ ، ثم عرفت خواصه الابادية ضد الحشرات فيما بعد، ومرت خطوات التخليق بتفاعل الهكساكلوروسيكلوبنتادين مع السيكلوبنتادين بتفاعل اطلق عليه Diels-Alder كما

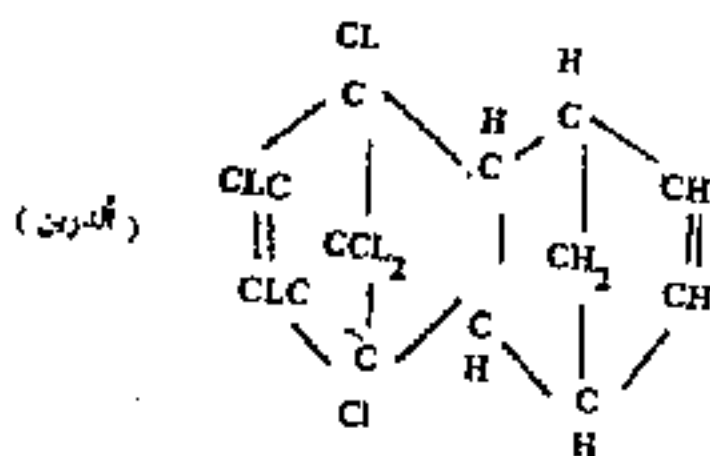
يلي: ويذوب المركب الناتج في رابع كلوريد الكربون، ثم يعامل بغاز الكلور حيث تتكسر الحلقة الخماسية، ثم يدخل الكلور، ونحصل على الكلوردين:



هناك مشابهاة Exo, Endo ، لم يتمكن الباحث مارش من عزلهما. وبالطبع - فان احدي المشابهاة شديدة السمية عن الاخرى، فالجرعة النصفية القاتلة LD₅₀ لبقعة حشيشة اللبن ٤٧ ، ٤٥٩ علي التوالي. لقد امكن تجهيز الكلوردين علي صورة مركبات قابلة للاستحلاب، ومحاليل ومساحيق تعفير. ويتحلل الكلوردين بفعل المواد القلوية.

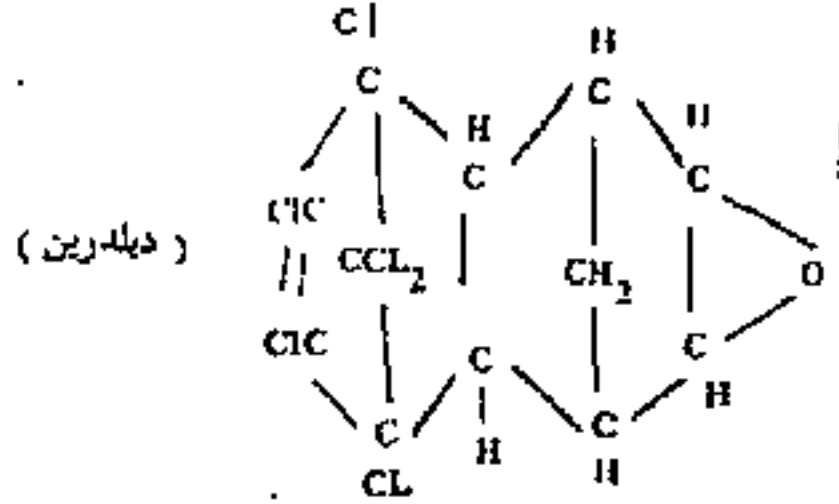
هناك مركب اخر يوجد في الكلوردين التجاري عند التحضير، وهو الهبتاكلور. ولقد امكن فصله وتنقيته من الكلوردين الخام، ويتميز هذا المركب بمقاومته للتحلل القلوي، لذا يمكن خلطه مع العديد من مبيدات الافات. وتعتبر سميته علي الثدييات لكثـر

من الكلوردين (ج ق ٥٠ = ٩٠ مللجم / كجم عن طريق الفم). هناك العديد من المركبات التي امكن فصلها من هذه التفاعلات من اهمها الهكساكلور، والذي لا يتحلل بالقلويات، وتكون فاعليته علي الحشرات اقل من الكلوردين، وكذلك مركب نوتاكلور (تراي كلور ٢٢٧) الذي يتحلل بالقلويات، علاوة علي العديد من المشابهات. في عام ١٩٤٨ امكن تحضير مركب جديد هو الالدرين، ويختصر HHDN وهو احد مشتقات النفثالين. المشابهة الفعال للالدرين هو خليط (endo-exo)، وهذا المركب ثابت كيميائيا، لا يتحلل بالقلويات ولا بالاحماض، ولكنه يتفاعل مع الهالوجينات وغيرها من المواد الاخرى. وتعتبر الاكسدة من اهم التفاعلات، حيث تنتج مشتقاته الايبوكسي، وبعد مركب الديلدرين من اكثرها فعالية. ولقد ثبت الفعل الالبادي الفوري القوي للالدرين. علي النقيض .. لا يتبق له اثر طويل، حيث يستمر مفعولة لمدة ثلاثة اسابيع. في نهاية ١٩٥٠ تم عزل مشابه للالدرين اطلق عليه الايزودرين ، والذي يتبع تركيبات (endo-endo). ولم يجد فرصة في التطبيق الميداني نظرا لارتفاع سميته علي الثدييات (ج ق ٥٠ علي الفئران ١٢ - ١٧ مللجم/كجم).



يختصر مركب الديلدرين برمز (HEOD)، وهو ناتج من اكسدة الالدرين كما سبق القول. وهو مركب ثابت بالرغم من وجود رابطة الايبوكسي المقاومة للتحلل في وجود الاحماض والقلويات. وهو مركب شديد السمية للعديد من الحشرات، ويعمل كسم معد وملامس في نفس الوقت، متفوقا في ذلك علي ال (د . د . ت)، والالدرين. ولا

يضر بالنباتات المعاملة اذا استخدم بالتركيزات الموصى بها، ولكنه شديد السمية علي ثوات الدم الحار. وتساوي سميته الحادة ج ق ١٠٠ ملجم/كجم.



يمتص هذا المركب عن طريق الجلد، تاركا مخلفات كبيرة علي المواد الغذائية نظرا لثباته العالي في البيئة. ولا يسمح باستخدامه في مصر لسميته العالية. يعتبر الاندرين مشابهة للديلدرين وهو لا يتحلل بالقلويات. بينما تعيد الاحماض ترتيب الجزئ، وتفقده كفاعته علي الحشرات، لذا يقبل المركب الخلط بالعديد من المبيدات فيما عدا تلك المركبات التي لها تاثيرات حامضية. توجد العديد من المستحضرات، مثل: المركبات القابلة للاستحلاب، والمساحيق القابلة للبلل، ومساحيق التعفير. ولا يحدث الاندرين تاثيرات ضارة علي النباتات بالتركيزات الموصى بها، وهو شديد السمية علي الثدييات (ج ق. ٥٠ تتراوح من ١٠ - ٣٥ ملجم / كجم) علي الفئران، مما يستدعي عناية خاصة عند التطبيق.

← تحويل المجموعات الدالة

عند ادخال المجموعات الدالة المطلوبة في التركيب الكيميائي للمنتج المستهدف نقول انه من النادر ان تكون المجموعات الدالة الموجودة في الهيكل او الهياكل الكربونية الاولي البادئة في التفاعل هي المطلوبة في المركب النهائي. بداية عملية التخليق كما سبق القول فان تكوين الروابط للكربونية ك-ك في الهيكل الكربوني المطلوب يتضمن خطوات ذات نشاط ملحوظ لمجموعات كيميائية معينة نشطة تفاعليا. بعد تكوين الهيكل الكربوني المطلوب يجري تحويل المجموعات الموجودة بصرف

النظر عن نشاطها من عدمه الي المجموعات المرغوبة. معظم عمليات التخليق تشتمل علي تفاعلات موجبة تستهدف تحويل مجموعة او مجموعات دالة الي اخري مطلوبة. من اهم هذه التحولات مايلي:

١. تكوين الروابط الزوجية والثلاثية ويكون ذلك من خلال تفاعلات الازالة وقد يحضر الالكين ذات الروابط الزوجية من الايدروكربونات البترولية عن طريق التكسير الحراري. الطريقة الشائعة لتحضير الروابط الثلاثية هي نزع هاليدالايدروجين من الالكانات ثنائية الهالوجين بواسطة القلوي. الروابط الثلاثية عادة يمكن ان تتكون اثناء بناء الهيكل الكربوني خلال الالكين كاربونينون.

٢. تكوين المركبات الهالوجينية.

٣. تكوين الكحولات او الفينولات او الاثيرات.

٤. تكوين الامينات.

٥. تكوين الالدهيدات والكيونات.

٦. تكوين مشتقات احماض الكربوكسيليك ومنها يمكن تخليق النتريلات الاليفاتية او العطرية من خلال تفاعلات الاستبدال النيوكلوفيلي ونزع الماء من الاميدات غير المستبدلة (الاليفاتية) او بتاثير سيانيد النحاسوز علي املاح الديازونيوم او التسخين الشديد لاملاح احماض السلفونيك (في حالة النتريلات العطرية).

← حماية المجموعات الدالة

عن حماية المجموعات الدالة الموجودة وضمان عدم تغييرها عند ادخال مجموعة دالة مطلوبة نقول انه يمكن تحقيق هذا للمطلب الهام عن طريق:

١. اختيار جواهر كشاف يتفاعل مع المجموعة المختارة فقط دون غيرها.

٢. عن طريق حماية المجموعات المطلوب الحفاظ عليها في التركيب اثناء التفاعل.

اختيار الجواهر الكشافة المحددة من الامور الشائعة في تفاعلات الاكسدة

والاختزال علي سبيل المثال وهذا من البديهيات التي يجب علي كيميائي التخليق الالمام

تحويلها الي مشتقات اخري يمكن اعاتها مرة اخري علي ما كانت علي حفاظا علي المجموعات الدالة المطلوبة. من الامثلة الواضحة امكانية حماية للكحولات بواسطة الاسيلة Acylation والتي من الشائع تحويلها الي اسيتات او بنزوات وهي ثابتة في المحاليل الحامضية ولكنها تتحلل في القواعد فيما عدا اذا تحولت الي اثيرات ومن المشتقات الهامة في هذا الخصوص نتراهيدروبيرانيل لثير وهو ثابت في القواعد سهل التحلل في الاحماض. يمكن حماية الامينات بواسطة الاسيلة مكونة اميدات مستبدلة والتي يمكن تحويلها في النهاية بواسطة الاحماض. يمكن حماية الالدهيدات والكيوتونات بتحويلها الي سيثال او كيتال ومن اكثر التحولات شيوعا تكوين اثيلين كيتال الناتجة من اثيران ١ و ٢-ديول والتي يمكن ازالها بواسطة الاحماض.

← بعض نواحي واساسيات الكيمياء الفراغية

عن الكيمياء الفراغية Stereochemistry نقول ان العديد من عمليات التخليق معقدة للغاية فقد يكون الناتج المطلوب واحد من عدة مشابهاة فراغية او مشابهاة ضوئية او سيس او ترانس او كلاهما معا وينسب معينه. هذا المطلب واضح وضوح الشمس الفورمونات او الجاذبات الجنسية التخليقية التي تحتوي علي مشابهاة عديدة بنسب معينة اذا اختلفت اختلفت مع الفعل والنشاط الحيوي. نفس الشيء مع مبيدات البيرثريودز. هناك طريقتين للحصول علي المشابة المطلوب المستهدف وبالنسبة المطلوبة. الاولى تتمثل في اختيار التفاعلات المتخصصة في الشكل الفراغي بحيث تؤدي للحصول علي المشابة المطلوب كليا او جزئيا. الاقتراب الثاني يتمثل في فصل المشابة المطلوب من المشابهاة الاخرى من خلال الاستفادة من الاختلافات في الصفات الطبيعية والكيميائية للمشابهاة. لقد تاكد ان المشابهاة سيس/ترانس اسهل في الفصل من المشابهاة الضوئية. كثير من تفاعلات الاضافة وتكوين الحلقات تكون متخصصة فراغيا وكمثال فان البروم يضاف في الوضع ترانس للرابطة الزوجية بينما برمنجنات البوتاسيوم تضيف ايدروكسيل في الوضع سيس. الخصائص الطبيعية للمشابهاة سيس وترانس تمكن من فصلها بسهولة.

لقد تناولت في الفصل الاول من هذا الباب الكيمياء الفراغية بتفصيل كبير وفي هذا المقام اشير باختصار الي اهمية المشابهات الفراغية وعلاقتها بالنشاط الحيوي وسوف اقرء موضوعا خاصا عند الكلام عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية البيولوجية. كي اوضح المقصود بالتخصص الفراغي. التأثير الفراغي لوجود مركب كيرالي علي تكوين اخر جديد يسمى التحكم الاستراتيجي steric control او التحفيز غير المتماثل asymmetric induction وقد تاكد ان درجة التحكم والتخصص للناجئة عن وجود مركز يعتمد علي البعد عن موقع التفاعل فكلما لزداد قرب المركز الكيرالي من موقع التفاعل حدث زيادة في تحفيز التفاعل. كذلك يعتمد حدوث هذا التحفيز علي التركيب فكلما زاد الفرق في الحجم والقطبية بين المجموعات المتصلة بالمركز كلما زاد التأثير. من الامثلة الواضحة في هذا الخصوص تخليق مركب ٢-ايزوكسي ايثانول حيث تكمن المشكلة الرئيسية لتخليق هذا المركب في تكوين مجموعة الاثير وفضل طريق عن طريق هاليد الالكيل والكوكسيد المعدن ومن الصعوبات احتمال حدوث تفاعل جانبي مع تكوين ايون هالوثيوكسيد يمكن منعه من خلال حماية مجموعة ايدروكسيل الهالوثانول او تكوين مجموعة الايدروكسيل بعد تكوين الاثير ولذا اتبع طريقة تكوين ٢-هالوثانول يمكن حماية الايثانول عن طريق تكوين نتراهيديروبيرنال اثير للثابتة في الوسط القلوي للكوكسيد ثم تزال بعد ذلك بالتحليل الحامضي. الا يشير ذلك الي اهمية خبرة كيميائي التخليق في الوصول الي الهدف باقصر طريق وتذليل الصعوبات ومنع حدوث التفاعلات الجانبية بقدر الامكان. هناك كيميائي اخر يفضل استخدام تفاعلات الاختزال للاسترات حيث يمكن تكوين التحولات الاولية ويعتبر هذا الطريق افضل من طريق هاليد الالكيل او الكوكسيد المعدن.

اختزال المجموعات الدالة

من اهم طرق الاختزال للمجموعات الدالة العضوية تلك التي تستخدم فيها العوامل للمساعدة الايدروجينية catalytic hydrogenation ومن اهمها مركبات النيكل ويمكن اختزال مجموعة الكربوكسيل في الاحماض العضوية الي كحولات اولي

بواسطة ليثيوم الومنيوم هيدريد ولا يمكن الحصول علي هذه النتيجة بطريقة مباشرة. في هذا المقام نشير الي ان الكحولات تعتبر الوسيط المناسب لتخليق المركبات الاليفاتية ومنها هاليدات الالكيل والالكين والالدهيدات والكيونات والاحماض العضوية.

← تفاعلات مركبات الكبريت

حيث ان الكثير من المبيدات الحشرية والفطرية تحتوي جزئياتها علي الكبريت كان لزاما ان اشير الي تفاعلات الميركابتانات والكبريتيدات. الميركابتو او الثيول (R-SH) تعني مركبات الكبريت المشابهة للكحولات بينما الثيوايثير او الالكيل سلفيد (R-S-R₁) تعني مركبات الكبريت المشابهة للانثيرات. يمكن نزع الكبريت من الثيول او الالكيل سلفيد بعملية نزع الكبريت desulfurisation بواسطة الجوهر الكشاف الشائع rarey nickel والذي يحضر بهضم سبيكة تحتوي علي كميات متساوية من الالومنيوم ويتبقي النيكل الذاعم الذي يحفظ تحت الماء او الايثانول او أي سائل اخر مناسب ولا يستخدم الايدروجين عادة. نزع الكبريت يتضمن كسر الرابطة C-S في المركب العضوي وتكوين رابطة C-H ومصدر الايدروجين في الغالب هو الايدروجين الممتص بواسطة النيكل الريري. يعتقد ان الخطوة الاولى عبارة عن امتصاص كيميائي لذرة الكبريت علي سطح العامل المساعد ثم يحدث انفكاك للرابطة C-S وتكون شقوق حرة ثم تحدث عملية الايدروجينية. في هذا السبيل يمكن نزع الكبريت من اية مركبات مثل الداى سلفيدات، الثيواميدات، السلفوكسيدات، الهيميثو اسيتيلات، الداى ثيواسيتيلات.

← تفاعلات تكوين الحلقات

اذا تكلمنا عن التفاعلات الحلقية نقول ان هناك اهتمام وتركيز كبيرين علي تنمية تفاعلات تخليق الحلقات. الانظمة الاحلقية alicyclic منتشرة وشائعة في الطبيعية. كثير من تخليق الحلقات الخماسية والسداسية يؤدي الي الحصول علي الاستيريودات والتربينات ومعظمها ذات نشاط حيوي خاصة في مجال المبيدات. لقد تكونت قاعدة معلومات عن تفاعلات تكوين الحلقات منها:

- ١- الحلقات الثلاثية والرباعية لا تنتج بكمية كبيرة في أي تفاعل تكثيف بين الجزيئات.
- ٢- الحلقات الخماسية والسداسية والسباعية يمكن تحضيرها بسهولة من أي تفاعل تكثيف.
- ٣- ناتج تكوين الحلقات يقل بشدة عند تكوين حلقات تبلغ بها ذرات الكربون ٨ الي ١٤ ويبلغ اقل ناتج عند ذرات الكربون ١٠.
- ٤- يزيد للناتج مرة أخرى ويصبح أكثر أو اقل ثباتا عند الكربون ١٥ ، ١٦.

لقد تاكد ان ثبات الحلقات الكبيرة يفضل تكوينها ولكن معدل تكوينها يخفض بشدة والعامل المهم في هذا الانخفاض احتمالية تلاقي طرفي السلسلة عشوائيا وفي كل الحالات تكوين الحلقات يتنافس مع تفاعلات التكثيف بين الجزيئات لتكوين مواد متبلورة. بعض التأثيرات الاضافية يجب ان تحسب عند الانتاج القليل (٢,٥). هذه الظاهرة تم تفسيرها علي اساس التداخل بين ذرات الايدروجين في السيكلو الكان. لقد تضافت التقنيات المختلفة للتغلب علي المنافسة غير المرغوبة عن تفاعل الجزيئات مع بعضها اثناء تخليق الحلقات المتوسطة والكبيرة. النجاح الاول تحقق من خلال الانحلال الحراري للاملاح ذات المعادن ثنائية التكافؤ. هذا يحدث بسبب ان بعض تركيبات الاملاح الحلقية تتكون في مخلوط صلب وهكذا تتجمع النهايتين مع بعض. كذلك تحقق نجاح مع تكوين حلقات Thorpe التي تتضمن اضافة نيوكلوفيلية الي مجموعة سيانو. هناك معادلات لحساب معدل البلمرة ومعدل تكوين الحلقات.

* **الكشف عن التركيب الكيميائي:** من اهم مهام الكيميائي تقدير التركيب الكيميائي والصيغة البنائية للمركب الكيميائي الجديد الذي تم تخليقه بصرف النظر عن طريقة التخليق او مركب معزول من مصدر طبيعي نباتي او حيواني او ميكروبي. هذه المهمة قد تستهدف معرفة تركيب مركب موجود فعلا ومسجل محليا او مستورد من الخارج ، او تستهدف معرفة تركيب مركب جديد لم يخلق من قبل ، او معرفة تركيب مركب اكتشف بواسطة معمل اخر وكيميائي اخر وقد يكون في بلد اخر والغرض من التحليل في هذه الحالة اثبات انه متطابق مع المركب الذي اكتشف قبلا. يصاحب الكشف عن التركيب تحديد الخواص الطبيعية والكيميائية للمركب. بالطبع يقوم القائم بالتقدير بوضع

فرضيه معينة تتوقف علي مدى توفر معلومات من قبل الصانع عن التركيب وهنا يكون مطلوب منه التاكيد من مطابقة المعلومات لما هو موجود فعلا في العينة. في الجانب الاخر قد لا يكون لدي الكيميائي اية معلومات علي الاطلاق وهنا يكون عليه ان يستفيد من خبرته الشخصية والفريق الذي يعمل معه والامكانيات المتاحة في المعمل. فقد يكون مظهر العينة دليلا وهاديا لوضع فرضية اقرب ما تكون للحقيقة والواقع. كل ما قد يكون متوفر لمسئول التحليل بضع ملليجرامات من مادة سائلة او صلبة او بضعة بلورات وعليه ان يتصرف في حدود هذا الواقع مع اخذه في الاعتبار احتمال قيام الصانع بارسال نفس العينة الي معمل اخر وفريق تحليل اخر وقد يكون في بلد ثاني. في هذا الوضع وهذه الظروف يقوم مسئول التحليل بالخطوات التالية:

١- تنقية المركب حتي درجة نقاوة عالية ما امكن ثم تقدير الخواص الطبيعية مثل درجة الانصهار ونقطة الغليان والكثافة ومعامل الانكسار والذوبان في المذيبات المختلفة وكذلك جميع الاطياف للمركب النقي خاصة في طيف منطقة الاشعة تحت الحمراء وفوق البنفسجية وطيف الرنين المغناطيسي للنواه (NMR). كذلك وبسبب توفير المركب النقي يقوم الكيميائي في المعمل وهو ليس بالضرورة كيميائي للتخليق باجراء اختيار مطياف الكتلة ومنه يمكن الحصول علي الوزن الجزيئي بدقة متناهية.

٢- اجراء تحليل وصفي للعناصر الموجودة في المركب ثم يتبع ذلك تحليل كمي لهذه العناصر مما مع الاستعانة بالوزن الجزيئي يمكن حساب الرمز الجزيئي وهذا ما يحدث بشكل روتيني مع اي مركب لو من مصدر اخر غير الاصلي.

٣- اجراء دراسة منظمة للكشف عن سلوك المركب مع مجموعة من الكواشف المعروفة عن طريق معرفة سلوك المركب مع الجواهر الكشافة ومعرفة انواع وكميات العناصر وخواص الذوبان والطيف يمكن التعرف علي نوعية المركب ولاي عائلة ينتمي كيميائيا وتحديد ما اذا كان الكان او الكين او الذهبيد او استر او حامض عضوي ... الخ. في هذا المقام لايد من اجراء اختبارات تاكيدية لتحديد ما هية المركب المجهول. يبدأ التاكيد بالبحث في الدراسات المرجعية عن مركب مشابه للمركب محل التناول من حيث الخواص الطبيعية والكيميائية فان هذا يشير الي احتمال تطابق المركب المجهولة معه.

للتأكد تجري اختبار تحويل للمركب المجهول بواسطة تفاعلات كيميائية الي مركب جديد يعتبر مشتق يتقهرشفهريث تجري عملية الاختبارات بنفس طريقة المركب المعروف للتأكد من التطابق. اذا لم يثبت المركب نفس الخصائص الطبيعية للمركب المجهول فيكون امام الكيميائي مهمة صعبة حيث قد يكون هذا مركب جديد مطلوب اثبات وتحديد التركيب البنائي. يمكن ان يتم ذلك من خلال التكسير للجزئ الي اجزاء والتعرف عليها وتحديد مكونات وتركيب المركب.

لا ثبات أي دليل علي التركيب نحاول تخليق المركب المجهول بطريقة لا تدع مجال للشك في تركيبه. فمثلا مركب مجهول تم تعريفه علي انه الكان اعتمادا علي النتائج السابقة. ففي التحليل الوصفي للعناصر يعطي الالكان كل الاختبارات سالبة لكل العناصر ما عدا الكربون ولا يدروجين. والحرق الكمي لتقدير كمية العناصر يوضح غياب الاكسجين والتقدير الكمي والوزن الجزيئي يعطي الرمز الجزيئي C_nH_{2n+2} وهذه الصيغة تكون للالكان. الالكان غير ذائب ليس فقط في الماء ولكن في المحاليل المخففة للاحماض والقواعد وفي حمض الكبريتيك المركز. والالكان (غير نشط) لايتفاعل مع اغلب الجواهر الكاشفة الكيميائية. التحليل الطيفي في المنطقة تحت الحمراء يوضح نقص او غياب اطراف الامتصاص المميزة لمجموعات الذرات المميزة للمجموعات الكيميائية الاخرى مثل $C=O$ للكيتونات عند 1710 cm^{-1} . اذا كان المركب المجهول عرف علي انه الكان سيبقي لنا النصف الثاني من المشكلة أي الكان هو؟ اعتمادا علي خواصه الطبيعية - نقطة الانصهار - الكثافة - معامل الانكسار - واكثر مصداقية من الكل التحليل الطيفي للمنطقة تحت الحمراء والتحليل الطيفي (مطياف الكتلة) ويمكن ان يعرف علي انه الكان سبق دراسته. ولكن اذا اتضح انه الكان جديد فان اثبات تركيبه يصبح عمل صعب. من التحليل الكمي والوزن الجزيئي يمكن معرفه الرمز الجزيئي. وطرق ارتباط الذرات يمكن معرفته من خلال طيف امتصاص المنطقة تحت الحمراء وطيف NMR. الدليل الاخير يتمثل في تخليق المركب المجهول بطريقة تؤدي الي تركيب خاص فقط (محدد).

ثانيا: عرض مختصر عن بعض طرق تحضير المركبات العضوية التابعة للمجموعات الكيميائية المختلفة.

طرق تحضير البرافينات

تحضر الايدروجينات المكرينة بطرق يمكن اتباعها في جميع الحالات هذا علاوة على الطرق الخاصة التي تتبع لتحضير عدد من الافراد المهمة اقتصاديا (مثل الميثان). تدعو جميع الطرق العامة الي وجود مواد اولية رخيصة الثمن، ومن السهل الحصول عليها، وذلك قبل البدء في عملية التحضير. لا شك ان اختيار الطريقة المناسبة لتحضير مركب ما تتوقف الي حد كبير على العلاقة بين عدد ذرات الكربون في الالكان الناتج، وعددها في المادة الاولية المستعملة في التحضير، كما ان درجة نقاوة الالكان المطلوب وكمية ذات اثر كبير في انتقاء طريقة التحضير. نتلخص الطرق العامة لتحضير البرافينات في الاتي:

- (١) من هاليدات الالكيل.
- (٢) من الكحولات.
- (٣) من الالدهيدات والكيونونات.
- (٤) من الايدروجينات المكرينة غير المشبعة.
- (٥) من الاحماض الامينية.

البتروول وتفاعلات للحصول على المركبات العضوية:

يتكون البتروول من مخلوط من المركبات وتؤدي عملية التكرير الي فصل هذا المخلوط الي جملة اجزاء كل منها عبارة عن مخلوط من الايدروجينات المكرينة. تشمل عملية تكرير البتروول فصل المخلوط الي مكوناته وعملية التفكك وعملية التنقية. تجري عملية التفكك في درجة مرتفعة من الحرارة وفي وجود العوامل للمسية وتهدف العملية الي تحويل الايدروجينات المكرينة ذات الوزن الجزيئي المرتفع الي ايدروجينات

مكربنة بسيطة ومتطايرة، يستفاد من هذه العملية لرفع رقم الاكتان في الجاسولين. هناك تفاعلات مختلفة تستخدم للحصول على انواع الوقود ذات رقم الاكتان العالي وهذه التفاعلات هي:

١- البلمرة

٢- الكلة

٣- التغيير البنائي للجزئ

٤- ازالة الايدروجين

٥- تكوين المركبات العطرية

هناك مواد تضاف لتحسين رقم الاكتان اهمها نترايثيل الرصاص الذي يحضر بمعاملة ايثيل مغنسيوم بروميد بكلوريد الرصاص او بمعاملة سبيكة من الصوديوم بكلوريد الايثيل في ظروف مناسبة من الحرارة والضغط.

➤ تحضير الاوليفينات

تحضر الاوليفينات من المركبات المشبعة وذلك باضافة الجوهر الكشاف الذي يعمل على ازالة الماء او الحمض الهالوجيني او الهالوجين من المركب المشبع. فاذا بدت التجربة بكحول فان تسخينه مع اكسيد الالومنيوم او مع حمض الكبريتيك المركز يؤدي الي نزع الماء من جزئ الكحول ويتبع ذلك تكوين رابطة زوجية. واذا استعملت هاليدات الالكيل احادية الهالوجين فان اضافة محلول كحولي لايدروكسيد البوتاسيوم او الصوديوم والتسخين يؤدي الي تكوين الالكين المقابل وذلك بعد فقد الحمض الهالوجيني من جزئ هاليد الالكيل. في حالة هاليدات الالكيل ثنائية الهالوجين (حيث توجد ذرتي الهالوجين على ذرتي كربون متجاورتين) يضاف الخارصين ويؤدي التسخين الي الحصول على الالكين المطلوب.

تحضير الاسيتيلينات

يتوقف تحضير الاسيتيلينات على تفاعلات الازالة التي سبق ذكرها عند تحضير الاوليفينات. يمكن تحضير الالكاين بمعاملة هاليدات الالكيل ثنائية الهالوجين (او ٢ - لو ٢و٢ - او ١ او ١ - او ٢٣ - .. الخ) باليوتاسا الكاوية الكحولية ويلاحظ ان التفاعل عبارة عن ازالة جزيئين من الاحماض الهالوجينية من المشتقات ثنائية الهالوجين. وتحضر المشتقات الهالوجينية (او ١ -) بمعاملة الالدهيدات بخامس كلوريد الفسفور اما المشتقات الهالوجينية (٢و٢ - او ٣و٣ .. الخ) فتحضر بمعاملة الكيتونات بخامس كلوريد الفسفور ، وتؤدي معاملة الاوليفينات بالهالوجينات الي الحصول علي المشتقات الهالوجينية (او ٢ - او ٣و٢ - او ٣و٣ - او ٤و٣ .. الخ).

اما المشتقات رباعية الهالوجين (او او ٢و٢ - لو ٢و٢و٢و٢و٢ .. الخ) فتعطي عند تسخينها مع الخارصين والكحول الالكاين المطلوب. وتتفاعل المشتقات ثلاثية الهالوجين (او او ١ -) مع الصوديوم (تفاعل ورتز الخارجي) مكونة الاسيتيلينات. يحضر الكثير من المركبات الاسيتيلينية من الاسيتيلين الذي يحول اولا الي اسيتيليد الصوديوم ويعامل الاخير بهاليد الالكيل، او يعامل الاسيتيلين بمركب جرينيارد فيتكون اسيتيلين مغنسيوم هاليد الذي يتفاعل مع هاليد الالكيل مكونا الالكين المطلوب.

تحضير هاليدات الالكيل

توجد عدة طرق لتحضير هاليدات الالكيل وهي:

- ١- تعامل الكحولات بحمض هالوجيني (يدبر او يدي) او خامس كلوريد الفسفور بوجه عام. يمكن استعمال ثيونيل كلوريد او ثيونيل بروميد لنفس الغرض.
- ٢- تعامل الاوليفينات بحمض هالوجيني وتتبع الاضافة قاعدة ماركونيكوف. ويمكن توجيه التفاعل للحصول علي عكس قاعدة ماركونيكوف في وجود فوق الاكاسيد.
- ٣- تحضير اليوديدات عادة من الكلوريدات والبروميديات بمعاملتها بيوريد الصوديوم في الاسيتون او بمعاملة مركب جرينيارد باليود.

- ٤- تستعمل الاحماض العضوية لتحضير هاليدات الالكيل التي تقل بذرة كربون واحدة عن الحمض المستعمل ويجري ذلك بمعاملة ملح الفضة للحمض العضوي بالبروم مثلا.
- ٥- معاملة البرافينات بالهالوجين مباشرة وهذه الطريقة تؤدي الي الحصول علي مخلوط من مشتقات هالوجينية مختلفة علاوة علي المشابهات البنائية.

طرق العامة لتحضير الكحولات احادية الايدروكسيل

توجد طرق عامة تتبع لتحضير أي كحول احادي الايدروكسيل وهناك طرق خاصة بتحضير بعض الافراد في هذه السلسلة المتجانمة، والمواد الاولية اللازمة لتحضير الكحولات هي:

أ- هاليدات الالكيل

ب- الاولييفينات

ج- الالدهيدات والكيونات

د- الاحماض العضوية ومشتقاتها

هـ- تفاعل جرينيارد

طرق تحضير الجليكولات:

لا تختلف طرق تحضير الجليكولات بوجه عن ما سبق ذكره عند الكلام عن تحضير الكحولات احادية الايدروكسيل ويتوقف تركيب الجليكول الناتج علي المادة الاولية المستعملة:

- ١- من المشتقات ثنائية الهالوجين التي تحتوي علي ذرتي هالوجين معلقتين علي ذرتي كربون متجاورتين (اي ١ او ٢ - او ٢ و ٣ - .. الخ او بعبارة اخري - α - دي هالوجين) بمعاملتها باليوتاسا الكاوية المائية او لمحلول مائي لكربونات الصوديوم او ايدروكسيد الصوديوم المائي.

- ٢- من الاوليفينات بمعاملتها بحمض هيبوكلوروز ثم تحليل الكلوروهيدرين الناتج تحليلا مائيا.
- ٣- اختزال الكيتونات بملغم المغنسيوم فيتكون بيئا كول (جليكول).
- ٤- الايوكسيدات او اكاسيد الالكين بتحليلها مائيا في ظروف مناسبة.
- ٥- من الاوليفينات بمعاملتها بفوق اكسيد الايدروجين في وجود الضوء او في وجود رابع اكسيد الازميوم او باضافة محلول برمنجنات البوتاسيوم في درجة حرارة منخفضة.
- ٦- يؤدي اختزال الجليوكسال والجليكول الدهيد والميثيل جليكولات وايثيل اكسالات الي الحصول علي الجليكول.
- ٧- تتفاعل المركبات ثنائية الكربونيل (دي كيتون مع مركبات جرينيارد مكونة α -جليكولات.

٣٦ تحضير الاحماض المشبعة احادية الكربوكسيل

تحتوي الاحماض العضوية علي المجموعة الدالة التي تعرف بالكربوكسيل (- ك اا يد) وتحضير الاحماض بالطرق التالية:

١. تتأكسد الكحولات او الالدهيدات بالعوامل المؤكسدة الي احماض.
٢. تتفاعل مركبات جرينيارد مع ثاني اكسيد الكربون وبعد التحليل المائي تتكون الاحماض.
٣. تتفاعل هاليدات الالكيل مع سيانور البوتاسيوم وتتكون النيتريلات التي تعطي عند تحليلها مائيا في وسط حامضي الحمض العضوي اما اذا اجري التحليل المائي في وسط قلوي فان الناتج هو ملح صوديوم للحمض العضوي. يلاحظ ان الحمض العضوي الناتج يزيد عن هاليد الالكيل بذرة كربون واحدة.

٤. يؤدي التحليل المائي لكل من الاسترات واندريدات الاحماض وكلوريدات الاسيل الي الحصول علي ملح الصوديوم للحمض العضوي ويعامل الاخير بحمض غير عضوي فينفرد الحمض العضوي المطلوب.
٥. عندما تتأكسد الاوليفينات (الاوزون او برمنجنات البوتاسيوم) او الجليكولات (حمض بيريوستيك) تتكون الاحماض.

تحضير هاليدات الاسيل

تعتبر هاليدات الاسيل من المركبات الفعالة ويلاحظ ان علاقة هاليدات الاسيل بالاحماض العضوية هي نفس العلاقة بين هاليدات الالكيل والكحولات حيث تستبدل مجموعة الايدروكسيل بذرة هالوجين.

تحضير اندريدات الاحماض

يعتبر اندريد الخليك اهم افراد هذه المجموعة ويحضر كالاتي:

- ١- يمرر تيار من الهواء في الاستيالدديد في ظروف مناسبة من الحرارة والضغط وفي وجود العامل المسي خلات المنجوز.
- ٢- يمرر الاسيتيلين في حمض الخليك في وجود كبريتات الزئبقيك فتكون ايثيلين اسيتات التي تعطي عند تقطيرها اسيتيك انهدريد.
- ٣- يتفاعل حمض الخليك مع الكيتين مكونا اسيتيك انهدريد.
- ٤- تعامل خلات الصوديوم باكسي كلوريد الفسفور فيتكون اولا اسيتيل كلوريد الذي يتفاعل مع الزيادة من خلات الصوديوم مكونا ايثانويك انهدريد.

تحضير المشتقات الهالوجينية للاحماض

المشتقات الهالوجينية للاحماض عبارة عن مركبات تستبدل فيها ذرة ايدروجين او اكثر بذرة هالوجين او اكثر ويحدث الاستبدال في السلسلة الكربونية. تحضر هذه المواد بطريقة هل - فولهارد - زيلنسكي. او بمعاملة المشتقات احادية الالكيل لحمض المالونيك بالبروم ثم تسخن المركبات الناتجة. يمكن تحضيرها من الاحماض الكحولية

بمعاملتها بالاحماض الهالوجينية. يستفاد من الاحماض العضوية غير المشبعة لتحضير المشتقات الهالوجينية وذلك بمعاملتها بالاحماض الهالوجينية.

← تحضير الجليسرين

يحضر الجليسرين او الجليسرول في الصناعة بمعاملة البروبين بالكلور في درجة مرتفعة من الحرارة فينتكون الليل كلوريد الذي يعامل باحدي طريقتين:

أ- يعامل الليل كلوريد بحمض هيبو كلوروز ثم يضاف للنتاج للجير الصودي ثم تجري عملية التحليل المائي.

ب- يعامل الليل كلوريد بمحلول مائي من ايدروكسيد الصوديوم فينتكون كحول الليل الذي يعامل بحمض هيبو كلوروز واخيرا تجري عملية التحليل المائي للمادة الناتجة.

← تحضير اكاسيد الالكين - الهالوهيدرين

تحضر اكاسيد الالكين من الاوليفينات بمعاملتها بالاكسجين في وجود عامل لمسي او بمعاملتها بحمض هيبو كلوروز ثم ايدروكسيد الصوديوم. اما مركبات الهالوهيدرين فتحضر من الاوليفين بمعاملته اولا بفوق اكسيد الايدروجين فينتكون الجليكول الذي يتفاعل مع كمية محدودة من هاليد الايدروجين مكونا الهالوهيدرين، ويمكن اجراء التفاعل في خطوة واحدة بمعاملة الاوليفين بحمض هيبو كلوروز. ومن الطرق الهامة معاملة اكاسيد الالكين بحمض الكلوردريك. يمكن معاملة المشتق ثنائي الهالوجين (او ٢-) بكمية محدودة من المحلول المائي لايدروكسيد الصوديوم فينتكو الهالوهيدرين.

← تحضير الاثيرات

تحضير الاثيرات من الكحولات بمعاملتها بحمض الكبريتيك المركز فتتكون كبريتات الالكيل الحامضية التي تفقد حمض الكبريتيك الالكيل الحامضية التي تفقد حمض الكبريتيك عند تسخينها مكونة الاثير. كما يمكن اتباع طريقة وليامسن وهي معاملة هاليد الالكيل بالكوكسيد الصوديوم لتكوين الاثيرات المختلطة.

← تحضير الاسترات

تحضر الاسترات غير العضوية بمعاملة الكحولات بالحمض غير العضوي او بمعاملة هاليد الالكيل بملح الفضة للحمض غير العضوي واهم هذه الاسترات ايثيل نترات وميثيل سلفات.

اما الاسترات العضوية فتحضر بمعاملة الاحماض بالكحولات (في وجود اثار من حمض غير عضوي كعامل لمسي) او بمعامل هاليد الاسيل او اندريد الحمض بالكحول المناسب كما تحضر الاسترات بمعاملة ملح الفضة للحمض العضوي بهاليد الالكيل. وتحضر ميثيل استر بمعاملة الحمض العضوي باحد المادتين ميثيل سلفات ودي لزو ميثان.

← تحضير الالدهيدات والكيوتونات

١- تتأكسد الكحولات الاولى بواسطة العوامل المؤكسدة المناسبة الي الالدهيدات. تعطي الكحولات الثانية كيوتونات في نفس الظروف. اذا مررت ابخرة الكحول علي للنحاس المسخن تفقد الكحولات الايدروجين. وتتحول الي الالدهيدات او كيوتونات تبعا لنوع الكحول المستعمل. يستعمل الومنيوم تر - بيوتوكسيد لأكسدة الكحولات الثانية. تتأكسد الجليكولات بواسطة نترات اسيتات الرصاص او حمض بير يوديك الي الالدهيدات او كيوتونات تبعا للرمز البنائي للجليكول المستعمل. تتأكسد الاولييفينات بواسطة الاوزون.

٢- يؤدي تسخين املاح الكالسيوم للاحماض العضوية (عدا حمض الفورميك) الي تكوين الكيوتونات. عند تسخين املاح الكالسيوم المذكورة مع فورمات الكالسيوم يتكون الالدهيدات. اذا سخنت ابخرة الحمض فوق اكسيد المنجنوز يتكون الكيتون اما اذا سخن مخلوط من الحمض العضوي وحمض الفورميك يتكون الالدهيدات. تعطي الاحماض ثنائية الكربوكسيل الكيوتونات الحلقية.

٣- عندما تختزل هاليدات الاسيل في وجود البالاديوم وكبريتات الباريوم يتكون الالدهيدات (تفاعل روز لمند).

- ٤- تتحلل المشتقات ثنائية الهالوجين تحليلا مائيا وتتكون الالدهيدات او كيتونات ويتوقف ذلك علي وضع ذرات الهالوجين في الجزئ.
- ٥- يتفاعل الاسيتيلين مع الماء في وجود كبريتات الزئبق ويتكون الاسيتالدهيد ، اما المركبات الاسيتيلينية الاخرى فتعطي الكيتونات.
- ٦- تختزل النيتريلات بواسطة كلوريد القصديروز وحمض الكلوردريك فيتكون الالدهيد هيدروكلوريد الذي يتحلل مائيا وبذلك يتكون الالدهيدات ويعرف هذا بتفاعل ستيفن.
- ٧- تتفاعل الاوليفينات مع اول اكسيد الكربون والايروجين في وجود العامل اللمسي دي كوبلت اكتاكاربونيل.

الكيتين

يحضر الكيتين (الدوكيتين او كيتوكيتين) من معاملة الفا هالو هاليدات الاسيل بالبروم وهذه المركبات شديدة التفاعل فتعطي عند معاملتها بالايثانول والماء وحمض الخليك وكلوريد الايدروجين الاستر ايثيل اسينات وحمض للخليك واسيتيك أنهدريد واسيتيل كلوريد.

تحضير الامينات الثلاثة

تحضر الامينات الثلاثة بطريقة هوفمان التي تتلخص في معاملة هاليد الالكيل بالامونيا فيتكون مخلوط من الامينات الثلاثة ومشتق الامونيوم رباعي الالكيل. كما تتبع طريقة اخري وهي معاملة للكحولات بالامونيا فيتكون مخلوط من الامينات الثلاثة. ويمكن فصل مخلوط الامينات بواسطة التقطير الجزئي او بالمواد الكيميائية.

تحضير الامينات الاولى

- ١- اختزال للنيترو براقينات بواسطة الايدروجين في وجود عامل لمسي او بواسطة ليثيوم الومنيوم هيدريد.

- ٢- اختزال النيتريلات بواسطة الأيدروجين النشوء أو الأيدروجين في وجود عامل لمسي أو بواسطة ليثيوم الومنيوم هيدريد.
- ٣- اختزال الأميدات بالأيدروجين أو ليثيوم الومنيوم هيدريد.
- ٤- اختزال الأكسيم بواسطة الأيدروجين.
- ٥- تعامل الأميدات بالبروم في وسط قلوي فيتكون الأمين الأول الذي يحتوي على ذرة كربون أقل من الأמיד الأصلي المستعمل.
- ٦- تتفاعل هاليدات الأسيل مع صوديوم أزيد وبالتسخين تتكون الأيسوسيانات التي تتحلل مائيل إلى الأمين الأول، وتتكون أزيدات الأسيل بمعاملة الهيدرازيد بحمض النيتروز.
- ٧- تعامل هاليد الألكيل بالملح بوتاسيوم فثاليميد فيتكون مادة تعطي عند تحليلها مائيا الأمين الأول.
- ٨- تتفاعل مركبات جرينيارد مع الكلورامين وتتكون الأمينات الأولى.
- ٩- يعطي الكيتوكسيم عند معالته بخامس كلوريد الفسفور أحد المشتقات الاستبدالية للأميدات التي تتحلل مائيا مكونة الأمين الأول.
- ١٠- اختزال الألهيدات والكيتونات بالأيدروجين في وجود الأمونيا في ظروف مناسبة.

← تحضير الأمينات الثانية

- ١- اختزال الأيسونيتريلات بواسطة الأيدروجين.
- ٢- تسخين الأمينات الأولى مع هاليدات الألكيل (كمية محدودة).
- ٣- التحليل المائي للمواد الناتجة من تفاعل سياناميد الكلسيوم مع هاليدات الألكيل.
- ٤- اختزال الألهيدات والكيتونات في وجود الأمين الأول.

← تحضير الأمينات الثالثة

- (١) تسخين الأمينات الثانية مع هاليدات الألكيل.
- (٢) اختزال الألهيدات والكيتونات في وجود الأيدروجين والأمينات الثانية.

تحضير مشتقات الامونيوم رباعية الالكيل

- ١- معاملة الامينات الثالثة بهاليد الالكيل فيتكون نترا الكيل امونيوم هاليد.
- ٢- تتفاعل نترا الكيل امونيوم هاليد مع ايدروكسيد البوتاسيوم او اكسيد الفضة فيتكون نترا الكيل امونيا هيدروكسيد.

تحضير الاميدات

تحضر الاميدات بمعاملة هاليد الاميل او اندريد الحمض او الاستر بالامونيا ، كما ان تسخين املاح الامونيوم يعطي الاميدات. وتتكون الاميدات عند تحليل النيتريلات تحليلا مائيا جزئيا.

تحضير اليميدات

يعتبر المركب سكسينيميد اهم للمواد التابعة لهذا القسم. ويحضر بتسخين سكسيناميد. ويتحلل السكسينيميد تحليلا مائيا مكونا حمض سكسيناميك. ويتفاعل السكسينيميد مع البروم في درجة منخفضة من الحرارة مكونا ن - بروموسكسينيميد الذي يعتبر من المواد الفعالة المهمة لانها تستعمل في ادخال ذرة البروم في الموضع الاليلي (أي بالاستبدال) وذلك في المركبات الاوليفينية.

تحضير النيتريلات

تحضر النيتريلات من الاميدات بتسخينها مع خامس اكسيد الفسفور وثيونيل كلوريد - وتؤدي معاملة الالدوكسيم باسيتيك انهيدريد او ثيونيل كلوريد الي تكوين النيتريل - وتحول املاح الامونيوم والاميدات عند تسخينها الي النيتريلات - وتحضر النيتريلات ايضا بمعاملة هاليدات الالكيل بسيانيد البوتاسيوم او عند معاملة بوتاسيوم الكيل سلفات بسيانيد البوتاسيوم.

← تحضير الايسونيتريلات

تحضر الايسوسيانيدات بمعاملة يوديدات الالكيل بسيانيد الفضة ، كما تنتج الايسونيتريلات (الكربيلامينات) عند تسخين الامينات الاولى والكلوروفورم في وجود ايدروكسيد البوتاسيوم.

← تحضير النيتروبرافينات

تحضر النيتروبرافينات بمعاملة هاليد الالكيل بنيتريت الفضة او بمعاملة المشتقات الالفا هالوجينية للاحماض العضوية بنيتريت الصوديوم ثم تسخين الحمض الناتج ويكون النيتروبرافين الناتج محتويا علي نرة كربون اقل من الحمض العضوي المستعمل.

← تحضير اليوريا

تحضر اليوريا بمعاملة كل من الفوسجين (كربونيل كلوريد) وكربونات الايثيل وايثيل كلور وفورمات بالنشادر. وتحضر صناعيا بالتحليل المائي للسياناميد الكالسيوم.

← تحضير الميركابتن (الثيول)

تحضر هذه المركبات بتسخين هاليدات الالكيل مع كبريتور البوتاسيوم الحامضي، او بتسخين الكيل سلفات مع كبريتور البوتاسيوم الحامضي. ويؤدي تسخين الكحولات مع خامس كبريتور الفوسفور الي تكوين الميركابتن.

← تحضير كبريتيد الالكيل (ثيوثير)

تحضر بتسخين هاليدات الالكيل مع كبريتور البوتاسيوم او الميركابتيد وينتج عن تسخين بوتاسيوم الكيل سلفات مع كبريتور البوتاسيوم تكوين ثيوثير.

← تحضير الكيل دي سلفيد

تتأكسد الثيوثيرات اولا الي سلفوكسيد ثم الي سلفون، يتفاعل الثيوثير مع البروم بالاضافة كما تتفاعل مع هاليد الالكيل مكونة املاح السلفونيوم.

تحضير ثيواميدات

يحضر من الاميدات بمعاملة بخامس كبريتور الفسفور او بمعاملة النيتريل بكبريتور الايدروجين في وجود الامونيا. تتحلل الثيو اميدات بواسطة الاحماض وتتكون الاحماض العضوية وكبريتور الايدروجين.

تحضير حمض الكان سلفونيك

تحضر هذه المواد باكسدة الميركابتين بواسطة حمض النيتريك للمركز ، تتفاعل احماض السلفونيك مع ثيونيل كلوريد ويتكون سلفونيل كلوريد الذي يتفاعل مع الكحولات والامونيا والامينات. تؤدي معاملة هاليد الالكيل بكبريتيت الصوديوم الي تكوين ملح الصوديوم للالكان سلفونيك.

تحضير ثيوبوريا

تحضر بتسخين ثيوسيانات الامونيوم. تتحلل الثيوبوريا بواسطة القلويات كما تتأكسد بواسطة برمنجنات البوتاسيوم وتكون اليوريا. تتحد الثيوبوريا مع هاليدات الالكيل ويتكون ملح الكيل ثيوبورونيوم.

ثالثاً: التحليل الكيميائي للمركبات العضوية الجديدة او المقلدة

بعد ان عانيت في الفصل الثاني من هذا الباب في الالمام بطرق واقترايات الكيمياء التخليقية كما في مقرر الدراسات العليا لنفس الموضوع بقسم الكيمياء العضوية بكلية الزراعة جامعة عين شمس للزملاء الافضل وجدت ضالتي في كتاب الكيمياء العضوية لاساتذني العظيم رحمة الله رحمة واسعة أ.د. فتحي عبد الحافظ وقلت لا حرج في العلم فهو الاستاذ العالم الذي ترك لنا علم ينتفع به. لذلك أفرد جزئية طرق التحليل للمركبات العضوية في هذا الفصل من هذا المرجع النادر مع شئ من الاختصار لانه اساسيات يجب ان تكون في متناول كل من يعمل في مجال الكيمياء العضوية العامة والتخليقية والبحث الجنائي ومعامل اختبارات الجودة وغيرها سواء مع المبيدات او الادوية والكيميائيات الاخرى....

من المعروف والثابت اهمية التحليل الكيميائي للمركبات العضوية في تمييز ومعرفة تركيب المركبات الجديدة من التخليق لتحديد الرمز الكيميائي والتركيب البنائي. توجد ستة عمليات او مراحل متتابعة واجبة الاجراء كخدمة كاملة متكاملة لتحقيق هدف واغراض التحليل وهي: التنقية، التحليل الوصفي، التحليل الكمي، الرمز الاولي والرمز الجزئي، تقدير الوزن الجزئي ثم تحديد المجموعات الدالة. في هذا المقام سوف اشير باختصار شديد الي كل من هذه المراحل:

← **التنقية purification:** حيث ان معظم المركبات العضوية عادة توجد في صورة غير نقية سواء كانت من المصادر الطبيعية او تلك التي تحضر في المعمل. لا شك ان اولي العمليات التي يجب القيام بها هو التخلص من الشوائب المختلفة التي تلوث المادة العضوية لكي يمكن الحصول علي الاخير في حالة نقية. بعد التأكد من النقاوه يمكن البدء في مرحلة التحليل الوصفي لتحديد مكونات المركب العضوي محل الدراسة ثم التحليل الكمي لتقدير كل مكون وتحديد النسبة المئوية لكل منها. توجد طرق متعددة تمكن من تنقية المركب والتخلص من الشوائب من اهمها التبلور

باستخدام المذيبات المختلفة ، التقطير تحت الضغط العادي أو المنخفض ، التقطير في بخار الماء واخيرا التسامي. اختيار أي من هذه الطرق يتوقف علي خبرة القائم بالعملية وطبيعية المادة تحت التنقية. يجري التبلور مع للمواد الصلبة والتقطير مع المواد السائلة اما التسامي يجري في حالة المواد التي تتحول من الحالة الصلبة الي الحالة الغازية دون المرور علي الحالة السائلة. للتأكد من نقاوة المادة العضوية من الناحية الكيميائية وهو الموضوع الذي فرض نفسه علي كل المتعاملين مع المبيدات سواء تلك التي تنتج محليا أو تجهز محليا أو تستورد من الشركات الاصلية صاحبة المركب أو من مصادر غير اصلية والتي اطلقت عليها اسماء وافدة علينا مثل المركبات العامة generic أو تلك التي يطلب المتعاملين معها اختصار مدة التسجيل تحت مسمى Fast track registration أو التي يطالب اصحابها بمعاملة مركباتهم علي نسق معاملة المركبات الاصلية "المعاملة بالمثل Me - too" حيث يقولون انها متطابقة تماما من حيث التركيب والموصفات مع المركبات الاصلية علاوة علي الفرق الكبير في اسعار هذه المركبات المقلدة أو المنسوخة أو العامة أو سريعة التسجيل بالمقارنة بالمركبات الاصلية. لقد قلت في مواضع سابقة وفي كتاب صدر عن هذا الموضوع انه لا غضاضة في التعامل مع هذه المركبات بشرط ان تكون متطابقة identical في التركيب والموصفات الطبيعية أي تكون علي درجة عالية من النقاوة. لذلك فانه لتحديد ومطابقة النقاوة تجري اختبارات اطلقت عليها اختبارات البصمة للمركب Fingerprint وهي تلك التي تكون ثابتة ومميزة للمركب العضوي ولا تتغير. من اهم هذه الاختبارات تعيين نقطة الانصهار في حالة المواد الصلبة أو نقطة الغليان في حالة المواد السائلة وكذلك الكثافة النسبية ومعامل الانكسار والذوبانية في المذيبات المختلفة.

بعد ذلك يأتي مرحلة التحليل الوصفي والتي تستهدف الكشف عن مكونات المركب للعضوي من العناصر الداخلة في تركيب المركب مثل الكربون والايروجين اللذان يمكن الكشف عن وجودهما بتسخين المادة العضوية مع اكسيد

النحاسيك الجاف مما يؤدي الي اكسدة الكربون ويتكون ثاني اكسيد الكربون الذي يعطي عند امرارة في ايدروكسيد الباريوم او ايدروكسيد الكالسيوم راسبا من كربونات الباريوم او كربونات الكالسيوم. الكشف عن العناصر الاخرى يتطلب تحويلها الي ايونات لذلك يجب ان يكون مسئول التحليل الوصفي ملما باساسيات تحويل المركبات العضوية الي الصورة الايونية كما في حالة تسخين المركب العضوي مع فلز الصوديوم مما يؤدي الي تحويل عناصر الكبريت والازوت والكلور والبروم واليود الي املاح الصوديوم الايونية التي تذوب في الماء بما يمكن من الكشف عن الايونات وصفا بالطرق الاتية:

١- مع الازوت يستخدم اختبار لا سيني للكشف عن ايون السيانيد (ك ن-) وهو اختبار غير قاطع. هناك اختبار ثاني يتمثل في معاملة المحلول المرشح الناتج من اختبار الصوديوم مع حمض الخليك واطافة محلول البنزيدين ثم كبريتات النحاسيك فيتكون لون ازرق او راسب يدل علي وجود الازوت. الاختبار الثالث معاملة جزء من الراشح السابق مع المادة العضوية بقليل من محلول كبريتوز الامونيوم الاصفر ثم التسخين فيتكون لون احمر دموي بعد اضافة كلوريد الحديدك. هناك طريقة رابعة تسمى طريقة دوماس.

٢- يمكن الكشف عن الكبريت في المحلول المترشح الناتج من تفاعل المادة العضوية مع الصوديوم والذي يحتوي علي ايون الكبريتيد والذي يكشف عنه باضافة قليل من حمض الخليك ثم نقطر من محلول نيتروبروسيد الصوديوم حيث يتكون لون ازرق بنفسجي. يمكن اجراء اختبار اخر باضافة محلول خلات الرصاص التي تعطي لون بني مسود او تعامل للمادة العضوية بحمض النتريك المركز ثم التسخين واطافة كلوريد الباريوم فيتكون راسب ابيض.

٣- الكشف عن الهالوجينات من الامور الهامة جدا في المركبات العضوية خاصة المبيدات. للكشف عن ايون الكلوريد يضاف نترات الفضة فيتكون راسب لا يذوب في الاحماض المخففة ولكن يذوب في ايدروكسيد الامونيوم. اذا كان العمل يجري

علي المحلول الناتج من اختبار الصوديوم يجري الاختبار بعد اضافة حامض النتريك حيث الراسب يكون ابيض مع الكلوريد واصفر فاتح مع البروميدي واصفر غامق مع اليوديد. قد يحتوي المركب العضوي علي عناصر الازوت والكبريت والكلور او الهالوجينات الاخرى لذلك يجب فصل والتخلص من الهالوجينات غير المطلوبة والاقتصار علي هالوجين واحد وهكذا. كمثال يجب التخلص من الكبريتوز والسيانور قبل اجراء اختبار الكشف عن الكلوريدات وهكذا. من الاختبارات السريعة للكشف عن الهالوجينات الموجودة في المركب العضوي اختبار Beilstein حيث يتم تسخين سلك من النحاس في المنطقة الزرقاء من لهب بنزن ثم يبرد السلك ويغمس في المادة العضوية ثم يعاد التسخين مرة اخري فيظهر اللون الاخضر. من عيوب هذا الاختبار ان بعض المواد تعطي لون اخضر بالرغم من خلوها من الهالوجينات. هناك طريقة تسخين المادة العضوية مع اكسيد الكالسيوم لدرجة مرتفعة ثم توضع في قليل من الماء ثم يضاف نترات الفضة بعد اضافة حامض النتريك.

٤- الكشف عن الفوسفور عن طريق تسخين المادة العضوية مع كربونات الصوديوم ونترات البوتاسيوم حيث يتأكسد الفوسفور الي فوسفات ثم يضاف محلول مولبيدات الامونيوم وحمض النتريك والتسخين حيث يظهر راسب اصفر من فوسفو مولبيدات الامونيوم.

٥- الكشف عن الفلزات يتضمن للتسخين التحويل الي لكاسيد الفلزات التي يكشف عنها روثينيا.

٦- لا يجري الكشف عن الاكسجين ويقتصر الامر علي استنتاج وجود هذا العنصر من الخواص الكيميائية للمركب العضوي.

٧- التحليل الكمي للمركب العضوي: بعد ان يتم اجراء التحليل الوصفي ومعرفة العناصر المختلفة المكونة للمركب العضوي يصبح من الضروري تقرير كمية كل عنصر حتي يمكن استنتاج الرمز الكيميائي الاولي في البداية وهو empirical

formula. لن تناول طرق التحليل الكمي بالتفصيل ولكن بالاشارة فقط ومن يريد الطريقة كاملة لاي عنصر الرجوع الي المراجع الخاصة بهذا الموضوع وهي كثيرة وعلي راسها كتاب الكيمياء العضوية للاستاذ الدكتور/ فتحي عبد الحافظ رحمه الله. يجري التقدير الكمي للكربون والايروجين في تجرية واحدة تعتمد علي اكسدة وزن معلوم من المادة العضوية حيث يتحول الايدروجين الي الماء ويتأكسد الكربون الي ثاني اكسيد الكربون وبمعرفة وزن كل من الماء وثاني اكسيد الكربون يمكن حساب النسبة المئوية لكل من الكربون والايروجين في المادة العضوية تستخدم انبوبة زجاجية من نوع خاص مع هذا التقدير. هناك طرق كثيرة لتقدير الازوت في المركبات العضوية من اهمها كداهل حيث تسخن المركب مع حمض الكبريتيك المركز فيحول الازوت الي كبريتات الامونيوم ولا تتجح هذه الطريقة مع جميع المركبات النتروجينية ويمكن التغلب علي هذه المشكلة باختزالها اولا ثم لجراء عملية الهضم. توجد طريقة دumas والتي تعتمد علي اكسدة المادة العضوية النتروجينية بواسطة اكسيد النحاس ثم قياس حجم الازوت الناتج. يمكن تقدير الهالوجينات كميًا بطرق مختلفة مثل طريقة كاريوس حيث يعامل المركب العضوي بحمض النتريك المدخن في وجود نترات الفضة ثم تسخن الانبوبة وتكسر ويوزن راسب هاليد الفضة. هناك طريقة اخري يتم فيها تسخين المادة العضوية المحتوية علي الكلور مع فوق اكسيد الصوديوم ويقدر الكلور بمعادلته بمحلول نترات الفضة كذلك تستعمل طريقة كاريوس للتقدير الكمي للكبريت ويمكن استخدام الطريقة التي ذكرت مع الهالوجينات. يقدر الفوسفور كميًا بتسخين المادة العضوية مع مخلوط الانصهار فيتحول الفوسفور الي فوسفات يقدر كميًا بالترسيب في صورة فوسفات الماغنسيوم والامونيوم. تستخدم طريقة كاريوس للتقدير الكمي للزرنِيخ بتحويل الزرنِيخ الي حمض الزرنِيخ الذي يقدر بالترسيب في صورة زرنِيخات الماغنسيوم والامونيوم. يقدر الاكسجين بطريقة غير مباشرة.

← **الرمز الاولي والبنائي:** لقد سبق القول بان التحليل الوصفي يشير الي العناصر الداخلية في تركيب المركب العضوي بينما التحليل الكمي يبين النسبة المئوية لكل من هذه العناصر. تستخدم هذه المعلومات في حساب الرمز الاولي للمادة العضوية. تقدر كمية كل عنصر بالجرام ذرة بقسمة النسبة المئوية للوزنية لكل عنصر علي وزنة الذري ثم تتسب الارقام الناتجة الي اصغرها. الرمز الجزيئي يدل علي العدد الفعلي من ذرات كل عنصر موجود في جزئ المركب العضوي يمكن معرفه الرمز الجزيئي بعد تقدير الوزن الجزيئي للمركب ثم قسمة هذا الوزن علي مجموع الاوزان الذرية للرمز الاولي وبضرب الناتج في الرمز الاولي ينتج الرمز الجزيئي. لذلك فان الرمز الجزيئي molecular formula اما ان يكون مساويا للرمز الاولي او احد مضاعفاته البسيطة. يتم تقدير الوزن الجزيئي بالطرق الطبيعية والكيميائية. من الطرق الطبيعية للكثافة البخارية وارتفاع نقطة الغليان وانخفاض نقطة التجمد وكذلك معدل الانتشار ولزوجة المحاليل والضغط الاسموزي. من الطرق الكيميائية تشمل تقدير الاوزان الجزيئية للاحماض العضوية (املاح الفضة) والقواعد العضوية (مثل الكلوروبلاتينات) وطريقة الاقتراب في حالة المركبات الغازية مثل الايدروجينات المكرينة.

بالنسبة لتقدير الكثافة البخارية تستعمل طريقة فكتور ماير وطريقة دوماس لتقدير الوزن الجزيئي للمركبات العضوية السائلة والتي تتطاير بسهولة حيث تتوقف هذه الطرق علي تقدير الكثافة البخارية حيث يمكن حساب الوزن الجزيئي من المعادلة.

$$\text{وزن الغاز} = \text{كثافة الغاز} = \frac{\text{الضغط} \times \text{الوزن الجزيئي}}{\text{ثابت الغازات} \times \text{درجة الحرارة المطلقة}} \times \text{حجم الغاز}$$

مع تقدير الارتفاع في نقطة الغليان عند اذابة مادة متطايرة في سائل فان الضغط البخاري للسائل في حالة المحلول يقل عنه في حالة السائل النقي ومن ثم يحدث لارتفاع نقطة غليان المذيب ومنه يمكن حساب الوزن الجزيئي:

$$\frac{\text{الوزن الجزئي} - \text{وزن المذاب} \times \text{ثابت الارتفاع الجزئي} \times 100}{\text{الارتفاع في نقطة الغليان} \times \text{وزن المذيب}}$$

يقدر الانخفاض في نقطة للتجميد بطريقة يكمان ومنها يحسب الوزن الجزئي

$$\frac{\text{الوزن الجزئي} = \text{وزن المذاب} \times \text{ثابت الانخفاض الجزئي} \times 100}{\text{الانخفاض في نقطة التجمد} \times \text{وزن المذيب}}$$

بالنسبة للطرق الكيميائية (الأحماض العضوية) تستهدف معرفة قاعدية الحمض او معرفة عدد المجموعات الكربوكسيلية في الحمض العضوي حتي يمكن تقدير الوزن الجزئي. يجري ذلك بتطيل ملح الفضة للحمض العضوي لانه لا يذوب في الماء ومن ثم يسهل تحضيره. بالنسبة للقواعد العضوية تتحد مع حمض الكلوروبلاتينيك مكونه املاح بلاتينوكلوريدات او كلوروبلاتينات لا تذوب في الماء ولا تحتوي علي ماء تبلور ويؤدي احتراقها الي تكوين معدل البلاتينيوم.

الباب الثاني

الاقترايات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بيئياً

الباب الثاني

الاقترايات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بينيا

أولاً: الكشف عن مبيدات قابلة للاهتبار الحيوي وملاحح تطوير الصناعة

الحصول علي مركبات فعالة بيولوجيا من النباتات ليس بالاقتراب الجديد فهو قديم قدم عمر البشرية حيث كانت تجري ممارسات تطبيقية بشكل عفوي حيث كان يتم جمع زهور الكريزانتيم علي سبيل المثال وتجفف وتطحن وتلقي في المجاري المائية كي تقتل الاسماك او تحدث لها غيبوبة ثم تصبح سهلة المنال للصيد. من قال لفلاح مصر بخلط الحبوب بالحلبة درءا للاصابة بحشرات المخازن الي غير ذلك من الامثلة العديدة في كل مكان.

عندما اتضح حقيقة احتواء النباتات علي مواد فعالة بيولوجيا ذات فائدة كبيرة في السيطرة علي الآفات وحماية النباتات وتقليل الفاقد أثناء الزراعة وما بعد الحصاد اتجهت الاقترايات منأى مختلف تماما يعتمد علي البحث والتطوير في سبيل الحصول علي هذه المواد وتعريفها وتخليقها للتغلب وتفادي العيوب العديدة خاصة سرعة الانهيار الضوئي والحراري وضالة محتوى النباتات منها (١ - ٣%) اللهم إلا في حالات خاصة مثل البذور الزيتية والنباتات العطرية والطبية. لذلك كان لزاما أن أتناول باختصار بعض ملاحح صناعة الكيمياءات الزراعية. لقد برزت علي العامة للعديد من الأقاويل والتساؤلات من أهمها وأخطرها ما يتبأ بنهاية عصر المبيدات المخلفة ويزوغ فجر المركبات الطبيعية. مع هذه التنبؤات يبرز أيضا القول الفصل في أن المبيدات سوف تستمر في منظومة السيطرة علي الآفات ولكن بأسلوب مرشد يضعها في المكان المناسب والتوقيت المناسب. هذا معناه استمرار هذه الصناعة العريقة باستثمارات ضخمة مع تطوير كبير. التساؤل اللاحق يقول أليست المركبات الطبيعية في حاجة الي

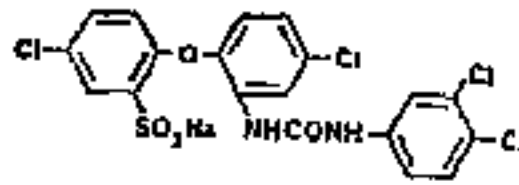
صناعة وتصنيع وتجهيز على غرار ما يحدث الآن مع الكيمائيات المخلفة والكيمياء التخليقية ؟

استعراض تاريخي عن تطور صناعة المبيدات

معظم المبيدات تنتج في الدول الصناعية بسبب ضخامة وخطورة هذا النوع من الاستثمار. لقد سبق القول أن الحصول على مبيد جديد يستغرق من 7 - 10 سنوات بحث وتطوير باحتمالية 1 : 30,000 وتكلفة تتعدى 200 مليون دولار. الآن وبعد ظهور تقليعة المركبات "أنا أيضا أو المعاملة بالمثل Me too" بدأت بعض المصانع في تخليق مركبات معروفة من خلال تقنيات صينية أو هندية في عملية وتقليد الإنجازات التي حققتها الشركات الأصلية مكتشفة المركبات وصاحبة الحق في كل ما يتعلق بها سواء البيانات والدراسات والملكية والاتجار. الشركات والمصانع المقلدة لم تستثمر مليما واحدا في إجراء أية دراسات أو بحوث في اتجاه التخليق أو التجريب أو التجهيز أو الدراسات البيئية فكل شيء مزيف ومقلد وإنما البضاعة رخيصة التكاليف تحمل بين طياتها العذاب بسبب ما تحتويه من شوائب وهي كيميائيات ضارة على الصحة والبيئة بكل المقاييس والمعايير المتعارف عليها .

لقد كانت الحقبة الزمنية بداية من السبعينيات تمثل فترة ازدهار التعامل بالمبيدات والاعتماد على المكافحة الكيميائية في السيطرة على الآفات الزراعية وذلك التي لها علاقة بالصحة العامة. تشير الإحصائيات الى أنه في عام 1970 كانت الولايات المتحدة الأمريكية تستهلك 45% من إجمالي إنتاج العالم من المبيدات يليها أوروبا الغربية 23% ثم أوروبا الشرقية آنذاك 13% واليابان 8% في مقابل 7% لكل الدول النامية. تشير إحصائيات عام 1995 أن إجمالي الاستخدامات السنوية للمبيدات وصلت الى 2.5 مليون طن متري باستثمار حوالى 26 بليون دولار أمريكى. فى إفريقيا والدول النامية وآسيا تستهلك حوالى 0.4 مليون طن أى أقل من الولايات المتحدة بولاياتها الواحد والخمسين بما يعادل 16% أما إفريقيا فقط تستهلك 4% فقط من جملة الاستهلاك العالمى.

منذ وقت بعيد استخدم الإنسان الوسائل النباتية الزراعية والميكانيكية في مجابهة الآفات الحشرية التي كانت تضر بمزروعاته ومصادر غذاؤه وملبسه. لقد بدأت حقبة استخدام المركبات العضوية المخلقة في مكافحة الحشرات في ألمانيا عام ١٨٩٢ بإدخال المركب ملح البوتاسيوم لمركب دانيترو- أورثوركريزول (Haller, ١٩٧٢). في بداية ١٩٣٠ تم تسويق العديد من النيوثيانات العضوية في أمريكا كمبيدات حشرية منزلية ولأغراض مكافحة الحشرات في الحيوانات والطيور البرية. مع بداية الكشف عن صفات المبيد الحشري المعجزة أددت عام ١٩٢٩ بواسطة العالم بول ميلر في معامل شركة جايجي بسويسرا بدأت حقبة التخليق العضوي الحديث للمبيدات الحشرية العضوية بقوة. بدأت عجلة تخليق المبيدات العضوية بقوة وتخطيط بعد الحرب العالمية الثانية من خلال محاكاة التراكيب الكيميائية لمركبات جارية ومستخدمة في الأسواق. في عام ١٩٢٨ قام علماء شركة جايجي باكتشاف الميتين Mitin-ff وهو وافي من العتة لأنه سام ضد الحشرات التي تأكل الكيراتين.



شكل (٢-١): المركب الكيميائي المضاد للعتة : ميتين إف إف

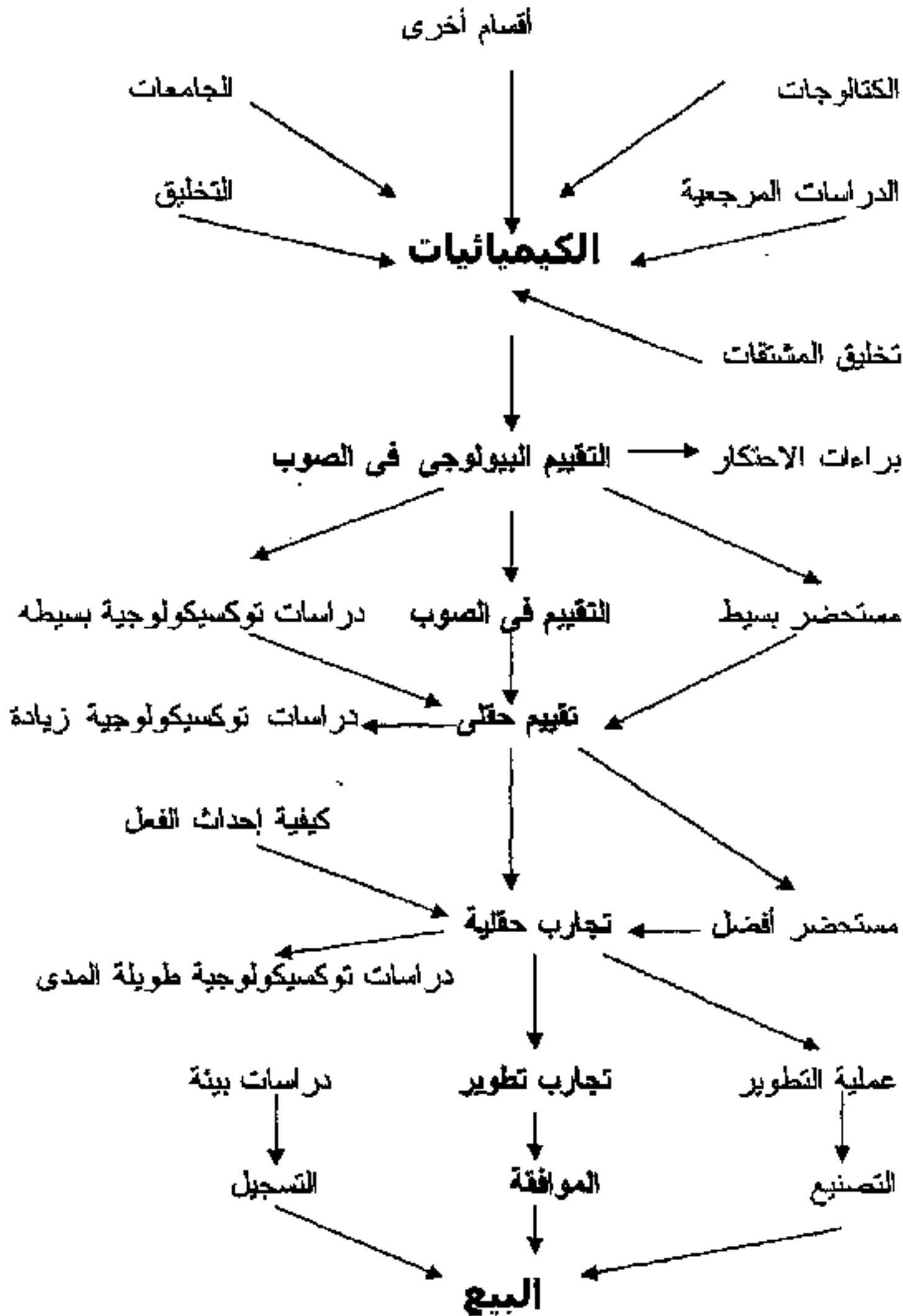
لقد كان حجم سوق المبيدات العالمي في حقبة الازدهار في بداية السبعينيات حوالي ٧ بليون دولار أمريكي وقد قفزت الى ٢٧ بليون دولار بحلول عام ٢٠٠١ والزيادة مازالت مستمرة وسوف تستمر في الألفية الثالثة برغم تعاظم برامج السيطرة على الآفات وترشيد استخدام المبيدات. التسرع في إدخال البدائل قبل استكمال التقييم كارثة بكل المقاييس والمعايير تؤدي الى فشل في المكافحة وأضرار فظيعة في البيئة والتوازن البيئي بين الآفات وأعدادها الطبيعية. يجب الحذر الشديد من التوسع غير

للعقلائي في إدخال المبيدات المستباحة رخيصة السعر بدلا من المبيدات التقليدية على أنها بدائل واتجاهات حديثة وهذا خطأ بكل المعايير. نفس التحذير يشمل المستحضرات الحيوية سواء كانت بكتيرية أو فيروسية أو فطرية أو بروتوزوية أو غيرها. يوجد الآن ما يزيد عن ١٠٠ شركة تصنع المبيدات حتى عام ٢٠٠٠ وقد تغير الوضع الآن بسبب الركود العالمي في كل النواحي الاقتصادية ولم تجد هذه النوعية من الشركات سبيلا للتغلب على الوضع الصعب سوى الاندماج. الآن نتكلم عن عشرة شركات كبرى ذات جذور وأصول وخبرات وباع في مجال صناعة المبيدات. هذا للوضع لم يعد مريحا بسبب ظهور شركات وكيانات وسماسة تصنع وتبيع وتوزع المركبات العامة أو المستباحة بأسعار رخيصة جدا دون أية التزامات بالمواصفات القياسية والجودة. لقد أنشأت مصانع في العديد من الدول النامية بغرض تخليق وتصنيع المبيدات بما فيها مصر والسعودية وسوريا والمغرب والأردن والبقية تأتي. للأسف الشديد أن كل المؤشرات تشير إلى عدم الالتزام بالجودة والمواصفات القياسية بسبب العجلة وقلة الخبرة. هل يمكن أن نتجاهل الخبرات والممارسات التي جرت في هذه الصناعة طوال ما يقرب من خمسين عاما من البحث والتطوير والتقييم والتسويق والتحسين.

✦ تطوير صناعة المبيدات

إن معايير الكشف ونجاح وتطوير مبيد جديد غاية في التعقيد كما في الشكل (١-٢) (Braunholtz, ١٩٧٧). يوضح الشكل التداخلات بين العديد من المفاتيح المحددة والوظائف التي تشمل التخليق، الكيمياء، البيولوجي، الزراعة، الكيمياء الحيوية، التوكسيكولوجي، الصيدلانيات، البحوث، المستحضرات، التشريعات، التصنيع، ثم التسويق. كل هذه الأنشطة تتداخل مع بعضها وترتبط فيما بينها وقد يكون لبعضها صفة الاستقلالية وكلها تشمل مسارات حرجة ومحددة وتستغرق وقتا طويلا وتتطلب أموالا طائلة (Djerassi وآخرون، ١٩٧٤) لقد وضعت خرائط عن مسارات الحصول على مركبات تقتل الحشرات بمواصفات خاصة ومحددة.

من الناحية التقليدية تتطلب صناعة الحصول على مبيد جديد مصادر متعددة في عمليات الكشف وتطوير مركب ناجح. هناك خمسة مراحل لاختيار وتعريف المركب الناجح بناء على احتمالات النجاح في إحدى شركات المبيدات المعروفة. يجب الأخذ في الاعتبار العدد الرهيب من المركبات التي يجب اختبارها للحصول على مركب ناجح على المستوى التجاري. حتى نهاية السبعينيات كان احتمال النجاح في صناعة المبيدات ١ : ١٠,٠٠٠ حيث تم تجربة واختبار ٩٢,٠٠٠ مركب عام ١٩٧٧ ولكن ما سجل منها ثلاثة مركبات فقط مما يشير الى تناقص معدل ونسبة النجاح عاما بعد عام. في نفس الوقت زادت التكاليف والوقت اللازم للتسجيل بشكل حاد لدرجة أن تكلفة سبعة مركبات وصلت ٢١ مليون دولار أمريكي آنذاك وكان متوسط وقت تسجيل المركب الجديد ما يقارب ١٠٠ شهر.



شكل (٢-٢) : خريطة توضح خطوات الكشف وتطوير المبيد الجديد

اقترابات الكشف عن المبيدات الحشرية القابلة للاهتبار الحيوى التخليق والاختبارات التجريبية:

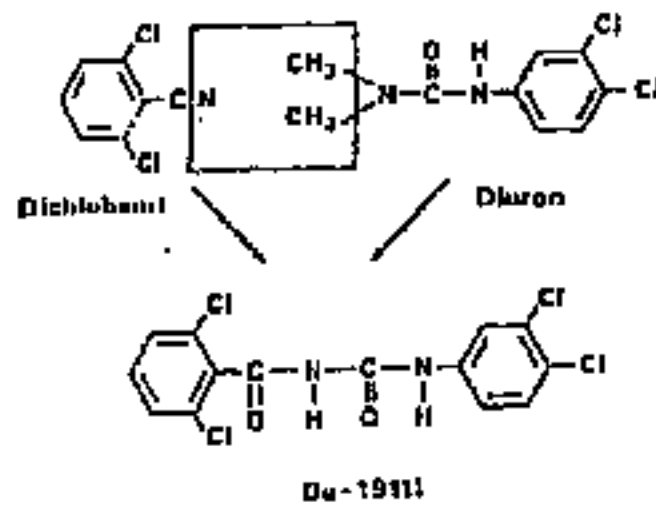
فيما عدا منظمات النمو الحشرية والقليل من المركبات المعزولة فان معظم المبيدات الحشرية يتم الكشف عنها عن الطريق التقليدى والتجريبى أو التخليق التجريبى الموجه ضد مجاميع اختبارات واسعة على المدى القصير عن التعرض والتفرقة بين أداء المركبات المختلفة. فى هذا الخصوص فإن هذا المجال يقرب طريقة للعمل *modus operandi* والتي تقود الى الكشف عن معظم الأدوية الأدمية (Burger، 1978). معظم المبيدات الحشرية الممثلة بالاسترات الفوسفورية العضوية، ن - ميثيل كربامات، المركبات الأيدروكربونية الكلورينية، البيروثرويدز المختلفة، الفورماميدينات، البنزويل فينيل يوريا اشتقت من خلال تخليق المشتقات ودراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية. الجدول (٢-١) يوضح القائمة الجزئية للمبيدات الحشرية التي اكتشفت خلال الأربعين سنة الماضية. لقد تم تعضيد هذا الاقتراب فى الوقت الراهن من خلال تطوير طرق التحليل بالحاسبات الآلية للعلاقات بين التراكيب الكمية والفاعلية. الاستراتيجية التقليدية لتخليق المبيدات تعتمد أساساً وبشكل كبير على تعريف الفاعلية ثم وضع برامج تخليق المشتقات بناء على العلاقة بين التركيب والفاعلية.

فى الثمانينيات والتسعينيات وحتى نهاية الألفية الثانية وبزوغ فجر الألفية الثالثة لم يشهد مجال تخليق المبيدات جديداً يذكر سوى صور أكثر نقاوة من البيروثرويدات ومشتقات أكثر كفاءة حاكت المركبات التقليدية الموجودة بل كانت هناك ردة وعودة للمركبات القديمة. فى الاتجاه المعاكس تعاضم تخليق نفس المركبات الشائعة بواسطة شركات ومصانع لا هوية ولا تاريخ لها وتم تسجيلها تحت المسمى المستعار " بالمثل - أنا أيضاً Me-too" مما زاد الأمر سوءاً فى مجال مكافحة الآفات والسيطرة عليها مع توقعات تأثيرات بيئية أكثر مأساوية.

جدول (٢-١) : المبيدات الحشرية التي اكتشفت من خلال التجريب الموجه

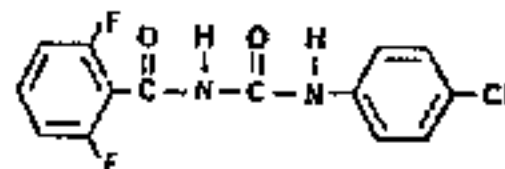
المبيدات الكلورينية: ددت، الديرين، كلوردين، توكسافين، سلاس كلورور البنزين. : المبيدات الفوسفورية العضوية باراثيون - ميثيل بارثيون (تخليق موجه). : الكاربازيل ديميتان، ديميتلان، أيزولان (تخليق مواد طاردة للحشرات).	الأربعينيات
كارباريل، مالاثيون، أزيثوفينوم ميثيل، فورات (تخليق موجه) : الفينيل فوسفات (تخليق موجه).	الخمسينات
فونفوس، ترايكلورونات، مكيساكاربات، بوفينكارب، كاربوفوران، الديكارب، ميثوميل (تخليق موجه) : البيرثرينات المخلقة: رينمثرين (من المركبات الطبيعية المشابهة)	الستينيات
بيرثرودز مخلقة (الجيل الثاني) سيرمثرين، بيرمثرين، ديكامثرين، فينغالسيرات (تخليق موجه). : مركبات فوسفورية عضوية جديدة: تيربوفوس، اسيفات، سلبروفوس، بروفينوفوس (تخليق موجه). : كربامات جديدة: نبيوكارب، ثيوفانوكس (تخليق موجه). : بنزيل فينيل يوريا: دايفلوبنزيرون (تخليق مبيدات حشائش).	السبعينات

نظرة سريعة لهذا الجدول توضع أن معظم المبيدات الحشرية اكتشفت بعد الوثوق من تخليق الددت من خلال التجريب والتخليق الموجه. الدايفلوبنزيرون يمثل واحد من أكثر الاكتشافات أهمية في السنوات الحديثة حيث أنه يمثل قسم جديد من المبيدات الحشرية الاختيارية. من الغريب أن الدايفلوبنزيرون وغيره من مركبات البنزويل فينيل يوريا خلقت في البداية كمبيدات حشائش بناء على كيمياء الدايكلوبينيك والديورون كمبيدات حشائش وعلى غير المتوقع أظهر المركب كفاءة وفاعلية متميزة ضد الحشرات. من المركبات التي تتبع هذا القسم (DU - 1911) وهو مشتق مباشر من هذين المبيدين عن طريق حذف مجموعتي ميثيل من الديورون وإحلال نتروجين البنزويل نتريل بمجموعة البنزويل كربوكسي.

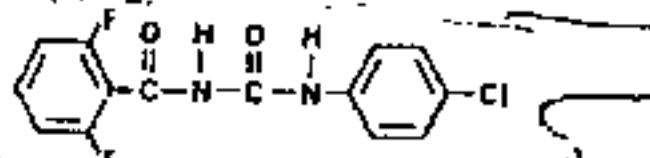


تركيب الدايكلوبينيك والديورون ومركب Du-1911 (مأخوذة من Menn ، ١٩٨٠)

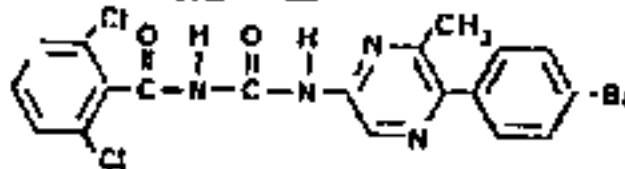
لقد اتضح أن المركب الناتج ليس له تأثير إيدى على الحشرات ولكن وجد له تأثير مؤقت على اليرقات Lervistatic حيث يسبب موت على يرقات أبى دقيق الكرب من خلال التداخل مع تخليق الكيتين وترسيبه . لقد أسفر هذا الكشف عن تحفيز البحث في اتجاه الحصول على منظمات نمو حشرية وقد كالت هذه الجهود بالكشف عن مجموعة من المركبات ذات التأثير على الحشرات insectostatic .



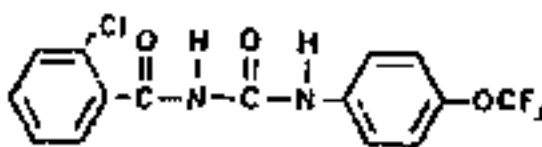
Diflubenzuron (PH 60-40)



Penfluron (TH 75-331)



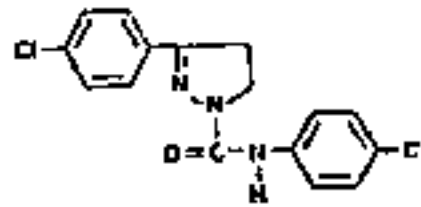
-EL-494



Bay Sir 8514

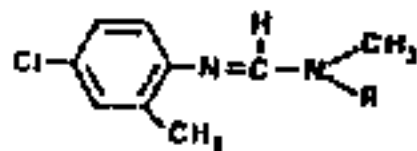
تركيب بعض المركبات التي تحدث خلل في الانسلاخ

لقد أدى تحسين طرق الاختبارات الحيوية وزيادة تنوع طرق تخليق الكيمائيات الى الكشف من خلال برنامج مخطط أسفر عن الحصول على مبيدات حشرية من مجموعة البيرازولين. المركب pH 60-11 يحمل تركيب كيميائي مشابه لمركبات البنزيل فينيل يوريا.



التركيب الكيميائي للمركب pH60-11

من الاكتشافات المثيرة ن- أريل - فورماميدينات التي خلقت في البداية كمبيدات حشائش (Holingworth، 1976). إلا أنها تملك وبنفس القدر من النشاط والفاعلية تأثير على الحشرات والبيض والعنكبوت الأحمر . من أحسن الأمثلة المبيد الحشري والأكاروسي المسمى " كلوروديميفورم " (CDM).

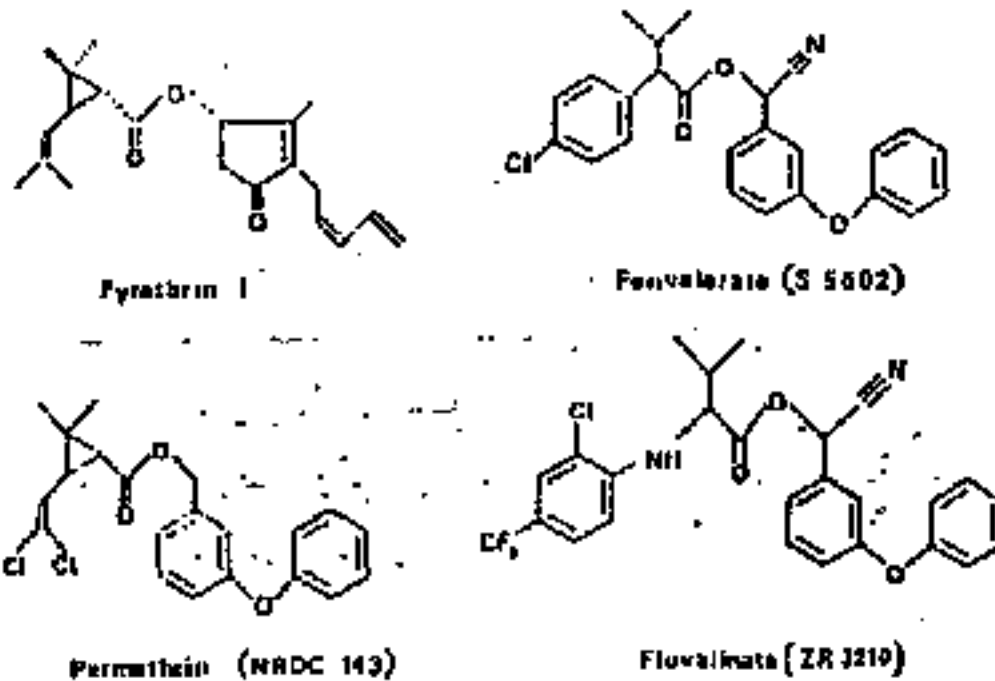


R = CH₃ CDM (I)
R = H N-dimethyl CDM (II)

التركيب الكيميائي للمبيد الحشري والأكاروسي " كلوروديميفورم "

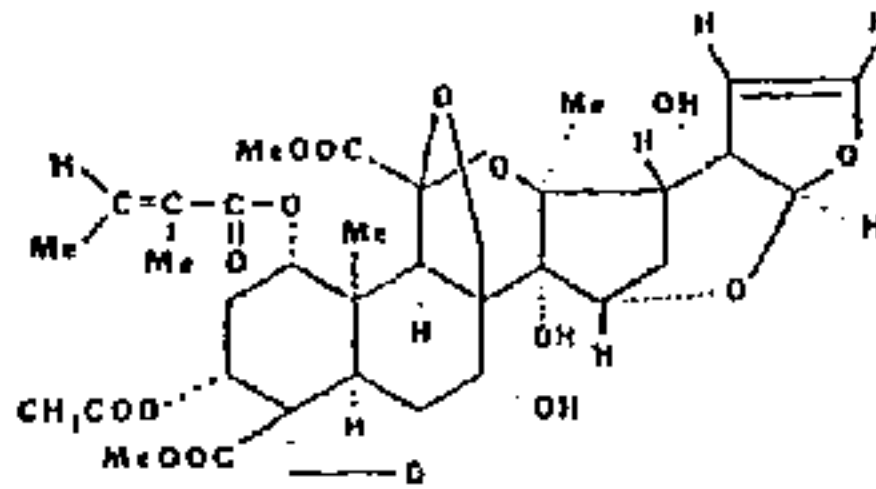
نماذج المبيدات الطبيعية

لقد تم وصف عدد من هذه المركبات المنمذجة بواسطة العالم الكبير Casida (1976). مما لا شك فيه أن معظم وأهم استخدامات النماذج الطبيعية من النباتات تأتت من استخدام مستخلصات أزهار البيرثريوم والتي تعاطمت في أوروبا في القرن التاسع عشر. تبعا للعالم أليوت (1977) فإن التطور في البيرثرويدات المخلفة اشتقت من البيرثرين 1 وهو مبيد حشرى فعال ذات اختبارية على الثدييات ولكنه غير ثابت في الضوء وقد أدى هذا الكشف الى الحصول على جيل من المركبات الثابتة شديدة الفاعلية ومن أهمها مركبات الديكامثرين والفينفاليرات.



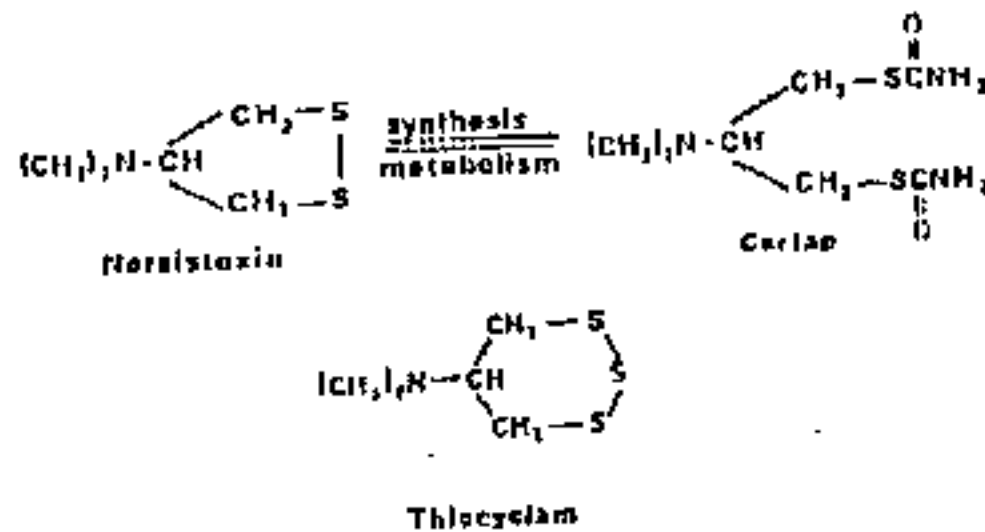
شكل (2-3): التركيب الكيميائي للبيرثرويدات المخلفة

بعض المنتجات الطبيعية ذات النشاط الحيوى فى غاية التعقيد من حيث التخليق. مثل المادة الطاردة للحشرات والتي تستخلص من بذور أشجار لتوت الصينى Media azadirachta. لقد استخدم المستخلص الخام من أجزاء أشجار النيم كممانع تغذية فى الهند (Tilak ، 1977) . لقد وجد الباحثان Gill and Lewis (1971) أن الأزاديريكثين المعزول من أشجار النيم Lilac neem يحقق تأثير جهازى طارد للحشرات مثل الجراد الصحراوى.



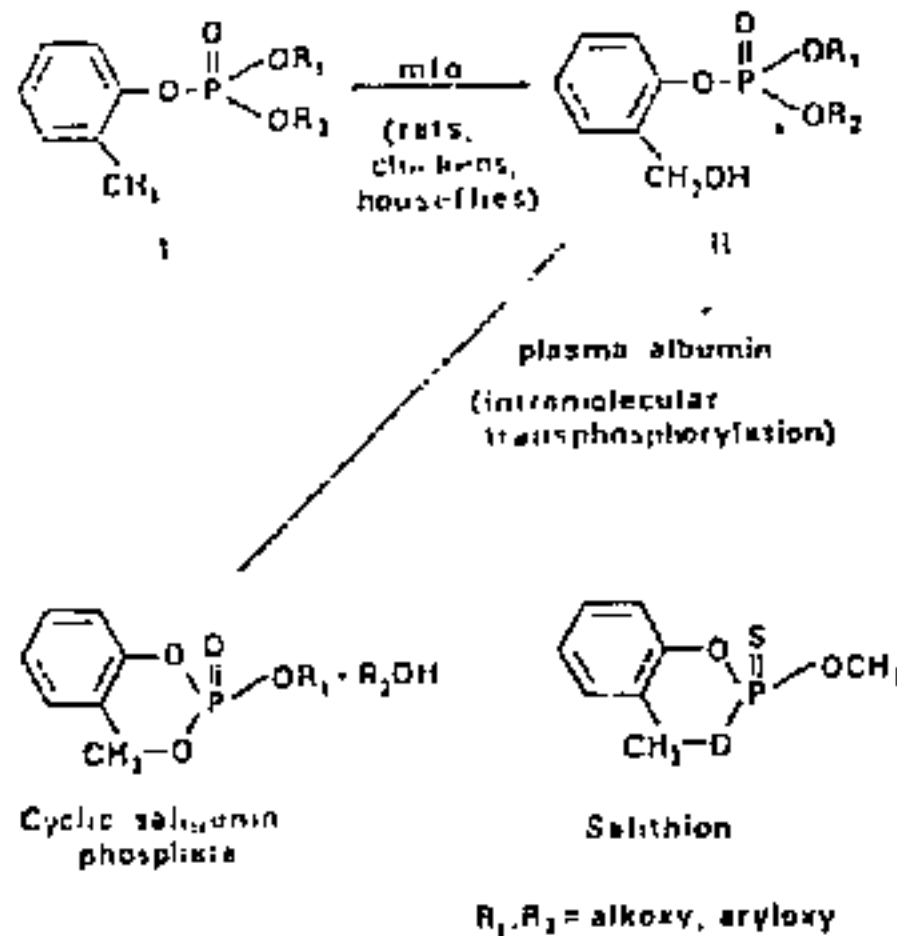
تركيب الأزابيرختين الطارد للحشرات أكلة النباتات

بالرغم من أن الفيزيوستجمين أخذ كنموذج لتخليق المبيدات الحشرية الثابتة من مجموعة ن- ميثيل كاربامات وغيرها من الكاربامات الجارية استخدامها حالياً مثل الكارباريل والالديكارب وكذلك الكاربوفوران والتي يفضل ويعضد تخليقها من خلال الاقترابات التجريبية. لقد تم عزل مركب Nereistoxin من القوقع البحري *Lumbriconereis heteropoda* وثبت أهميته كنموذج في تخليق الثيوكاربامات الفعالة كمبيدات حشرية ضد حشرات الأرز وكذلك مبيد الكارتاب.



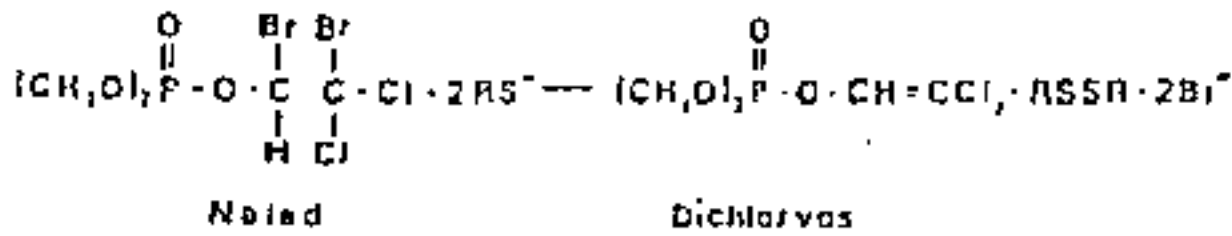
النيرسيتوكسين ومشتق البيس ثيوكاربامات الكارتاب

العوامل البيوكيميائية التي تحفز عمل تحويرات في المبيدات الحشرية المعروفة من المصادر الهامة والمبشرة في تصميم مواد عالية الفاعلية كمبيدات حشرية تلك التي يتحصل عليها من الدراسات الخاصة بالتمثيل وغيره من التواحي البيوكيميائية في الكائنات الحية ومن النظم الانزيمية المعزولة. من الأمثلة الواضحة التي ظهرت مبكرا عن التنشيط البيوكيميائي ودوره في الحصول على مبيدات حشرية جهازية محسنة ضد الحشرات والأكاروسات المبيد الحشري الفوسفوري الحلقى المسمى "Salithion" اكتشف خلال دراسات التمثيل لبعض السموم العصبية الفعالة خاصة التراي - أورثو - تولويل - فوسفات (TOCP) (ETO، 1974).



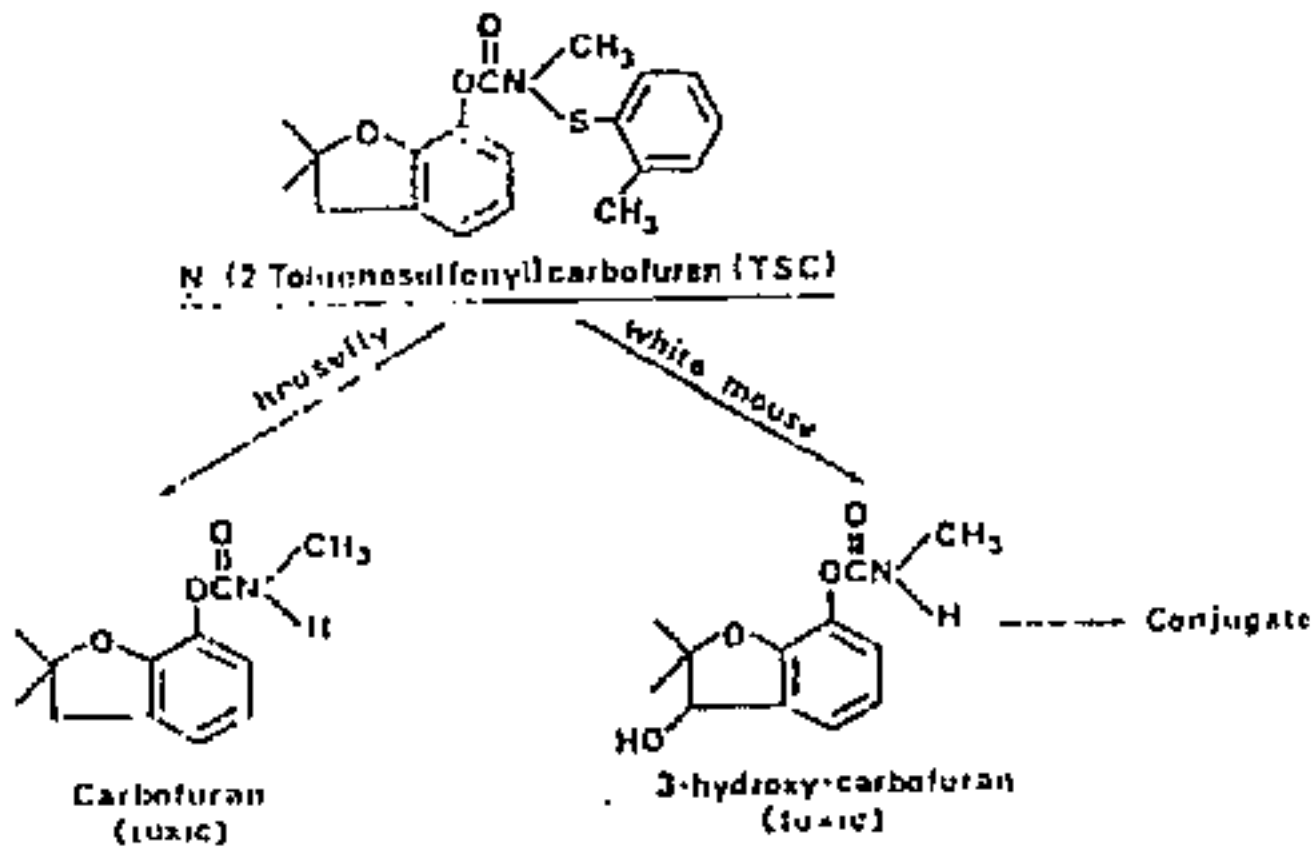
إعادة التنسيق التمثلي لفوسفات ساليجيتين الحلقية تراي أوكسي - توليفوسفات

في حين أن معظم تفاعلات التنشيط الحيوي للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية تأكسدية فإن التفاعلات مع مجاميع الثيو الداخلية مثل الجلوتاثيون (GSH) قد تنتج مركبات نشطة كما في حالة فقد البروم debromination للمبيد الحشري Naled وتحوله إلى الدايكلوروفوس وهو شديد السمية بشكل اختياري أو مؤقت.



تفاعل مركب **naled** مع مجاميع الثيول والتحول الى الدايكلورفوس (Eto, 1974)

المبيدات الحشرية من إسترات المركبات الفوسفورية العضوية التي تحتوي على مجاميع ن- الكيل يتعرض لتفاعلات الأكسدة وفقد ن- الكيل والتي تحدث بواسطة انزيمات الأكسدة (mfo). لقد أشار الباحثان Menzer & casida (1965) أن المبيد الحشري دايكروتوفوس يتعرض لفقد ن- الكيل في الحيوانات والنباتات ويعطى مبيد حشري فعال هو المونوكروتوفوس (النوفاكرون) من الدراسات والمعرفة الخاصة بمسارات تمثيل المبيدات والسمية الاختيارية أمكن وضع تصورات عملية عن تحفيز النواحي البيوكيميائية في تخليق المركبات الجديدة الفعالة ضد الآفات. في هذا الاتجاه فإن مشتقات ن- أريل سلفينيل الكاربوفوران (TSC كما في الشكل 2-12) حافظ على صفاته كمبيد فعال ضد الحشرات على الذباب المنزلي ولكن سميته على الثدييات قلت بشكل متميز بالمقارنة بالكاربوفوران.



خطوات التمثيل المسنولية عن السمية الاختيارية لمركب TSC على الثدييات

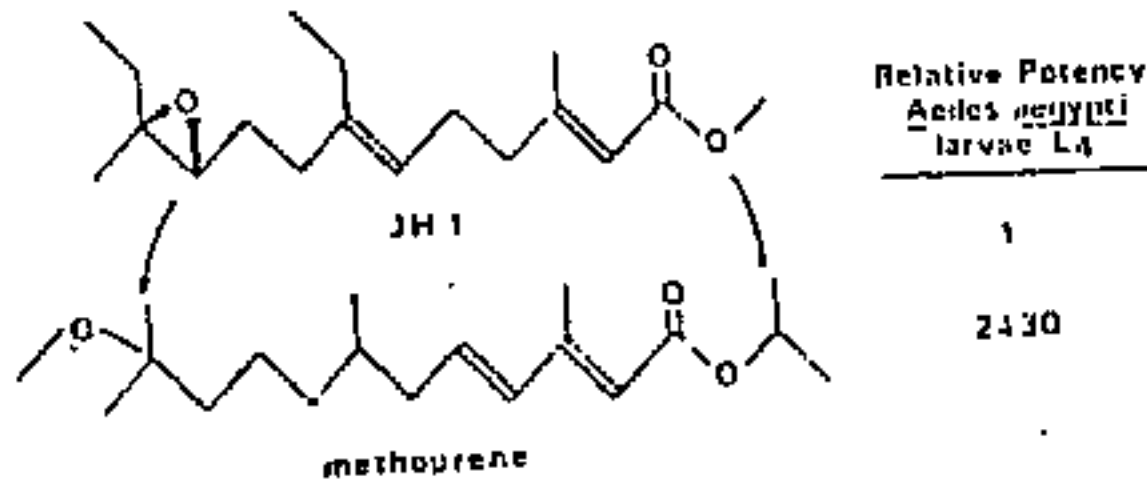
الحشرات (مأخوذة من FuKuto, 1976).

التخليق الحيوي والتفرقة بين كفاءة المركبات

لا جدال في أنه لا يمكن الحصول على مركب جديد قاتل للحشرات لو أي مادة ذات تأثير مؤقت في إيقاف نمو الحشرات "insectostatic" في غياب الاهتمام والحماس العلمي من خلال ما يعرف بالاقتراب الحيوي العقلاني "biorational approach". لقد أدلى العديد من الباحث بدلوهم في مفهوم العقلانية الحيوية ولم يظهر أي تعريف يشفى غليل من نادوا بهذا الاقتراب. يبدو أن التعريف الشخصي الذي صرح به الباحث G.Henrick هو الأكثر ملائمة وقبول "تقدم المركب الكيميائي نحو اختراق النظام البيولوجي أو البيوكيميائي" وبالإنجليزية "Chemical Follow-up to a biological or biochemical breakthrough".

تم اكتشاف قسم فعال من منظمات النمو للحشرية المشتقة من الفارينسين وهي تمثل بمركب الميثوبرين (الالتوسيد). الاشتقاق الكيميائي بين الميثوبرين وهورمون الحداثة I (JH-I) والكفاءة النسبية على الحشرات خاصة يرقات بعوض الأيبيس موجودة في الشكل. يلاحظ التحسين الملحوظ في نشاط الميثوبرين بسبب التخليق الكيميائي المناسب الذي تضمن إحلال 10، 11 إيبوكسيد بمجموعة الميثوكسيل الرباعية وإدخال نظام الاستر داى اتويك 4،2 (Siddall، 1977).

من بين آلاف عديدة من منظمات النمو الحشرية التي خلقت في سبعة معامل صناعية وجد الميثوبرين فقط وأحد مشتقاته الكينو برين طريقهما إلى مستوى التسويق التجارى.

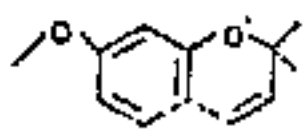
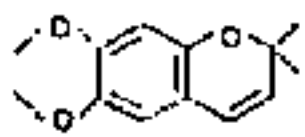
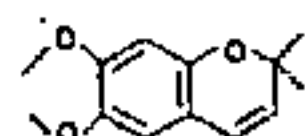


التركيبة الكيميائية لمنظم النمو JH-I والميثوبرين والكفاءة النسبية ضد يرقات

العمر الرابع لبعوض الأيبيس إيجيتى (مأخوذة من Siddall، 1977).

لقد جاء الاختراق الكبير لهذا الاقتراب العقلاني من خلال اكتشافات Bowers ,
 Ohto , Cleere & Marseha (1976) حيث تم عزل مركبات chromenes ،
 بريكوسين I ، II من نبات *Ageratum houstonianum* والتي تحفز حدوث تشوه في
 التطور والتعقيم في العديد من حشرات نصفية الأجنحة. من بين المركبات الواعدة
 مشتق 6- ميثوكسي -7- ايزوكسي -2,2- داي ميثيل كرومين (بريكوسين III) والتي
 تعدت كفاءة سبعة أمثال البريكوسين II على بق حشيشة أم اللين.

Precocious Metamorphosis
 in *Oncopeltus fasciatus*
 Relative Potency
 (0.4 -g/cm²)

	0
Precocene I	
	100
Precocene II	
	700
Precocene III	

الكفاءة النسبية للبريكوسين I ، II والايكوس بريكوسين في تقليل تطور يرقات
 العمر الثاني لحوريات بق حشيشة اللين.

لقد أدى الكشف عن كفاءة مانعات الانسلاخ دايفلوبنزايرون وغيره من مشتقات
 البنزويل فينيل يوريا وما استتبع ذلك من دراسات عن كيفية إحداث الفعل الى تعظيم
 الاستفادة من اقتراب التخليق الحيوي العقلاني المخطط لعدد من المركبات فيما يعرف
 بمشيطات تخليق الكنين.

ثانياً: الابتكار في كيمياء وتخليق المبيدات الحشرية

١. مفاهيم ونماذج التخليق

الكشف وتطوير كيميائيات متميزة ومناسبة تتطلب نواحي كثيرة من الابتكارات يشترك فيها العديد من فروع المعرفة والعلوم الأساسية (التخليق - البيولوجي - الكيمياء الحيوية ...). الشكل (٢-٢) يوضح بعض الأنشطة المتداخلة بشكل كبير بين العلوم المختلفة. تمثل البحوث الصناعية نصيب الأسد في اقترايات الزراعة للحصول على الكيميائيات الزراعية بما فيها المبيدات. لقد وصل الإنفاق على هذه البحوث حوالى ٥? من السوق العالمى للمبيدات بمعنى ١,٣٥ مليار دولار للبحوث فقط.

البحوث الأساسية	البحوث البيولوجية	البحوث الكيميائية
الكيمياء الحيوية	طرق اختبارات التفريق	التخليق
كيفية إحداث الفعل	بين كفاءة وأداء المركبات	تعريف التركيب
سلوك الآفة	التفريق أو العزلة	
	المواد الحيوية	

شكل (٢-٤): البحوث في مجال وقاية النباتات في النواحي الكيميائية والبيولوجية والأساسية

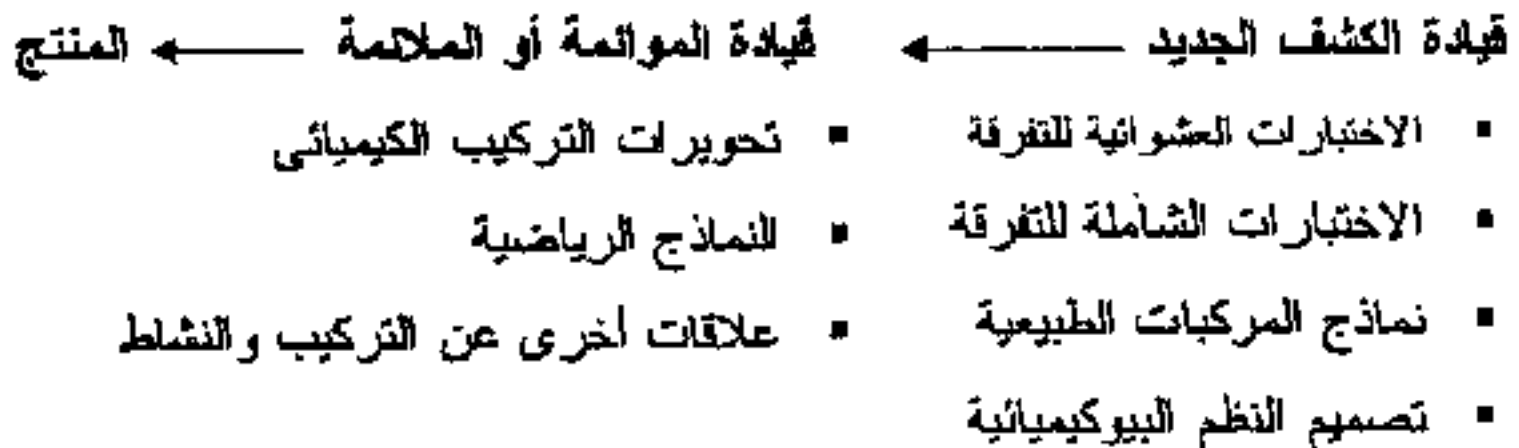
البحوث تجرى في معامل مرجعية متقدمة في الشركات الصناعية العملاقة وهذا نادر جدا بسبب ضخامة وخطورة الاستثمار. المشكلة في قيام القطاع الحكومى والجامعات بهذا العمل أن حقوق الملكية في الدول النامية مثلنا تائهة والموقف غير واضح.

استعرض لاختراعات الجديدة في مجال المبيدات الحشرية ومنظمات النمو الحشرية خلال أربعين عاما يوضح أن للعهد الذهبى بدأ مع اكتشاف الـ DDT وتتابع الاكتشافات ثم حقبة اكتشاف المبيدات الفوسفورية العضوية بداية بالباراثيون. بناء على كيمياء هذه الاتجاهات تم تطوير العديد من المبيدات مما جعل الفترة من ١٩٦١ -

١٩٧٠ من أكثر الفترات نجاحاً. لقد اتفق على أن الاختراعات التي يمكن وصفها بالجديد ١٠٠% من حيث الفاعلية الكبيرة والاختيارية نادرة تماماً. الكلوروديميפורم (١٩٦٧) والدايفلوبنزيرون (١٩٧٢) والبيرثريودز (١٩٧٢) استثناء من هذه الاقترابات. بعد عام ١٩٧١ زاد منحى الابتكار والاختراع لمركبات جديدة وبعد ذلك تناقص اضطراد المستوى بسبب تصعيب متطلبات التسجيل . بالرغم من ذلك حدث اندفاع وزيادة رهيبية في سوق المبيدات حتى وصلت لما يقرب من ٢٧ بليون دولار أمريكي في عام ٢٠٠٠.

١.١ مفاهيم التخليق:

هناك طرق عديدة تقود الى الابتكار أو اختراع مركبات جديدة ولكن يجب التفرقة بين عمليتان: الاولى التي تقود للكشف أو الاختراع finding والثانية التي تقود الى الملائمة optimization. بادىء ذي بدأ دعونا نحاول تعريف الاصطلاح يقود Lead لو التركيب القيادة Lead structure. الكشف الجديد new lead يعنى المركب ذات التركيب المعروف والذي لا يعرف الكثير عن النشاط البيولوجي له. هناك طرق عديدة ممكنة للحصول على الكشف الجديد. ثلاثة من هذه الطرق موجودة في الشكل (٢-١٦) وهي توضح نوعية البحوث التي أجريت في الاتجاهين الأساسيين للكشف الجديد وجعل المنتج ملائم حتى يصل للمرحلة النهائية.



شكل (٢-٥): مفاهيم تخليق المركبات ذات النشاط الحيوي

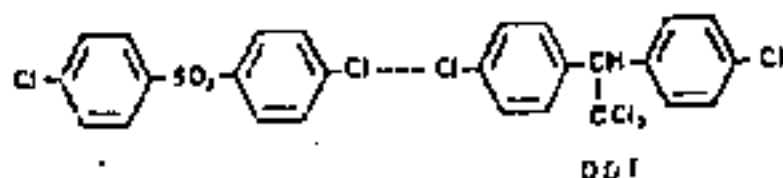
عدم القدرة على التنبؤ بالتراكيب ذات النشاط الحيوي شائعة مع جميع القائمين بالتخليق والحصول على المركبات الجديدة مع جميع الاتجاهات والاقترابات. هذه الطرق في الحقيقة تخضع لكثير من التخمينات ودراسة وخبرات الباحث. على عكس قيادة الكشف الأول فان موائمة الكشف تمثل لفترااب موجه أقرب للنجاح.

اختبارات التفرقة العشوائية Random Screening

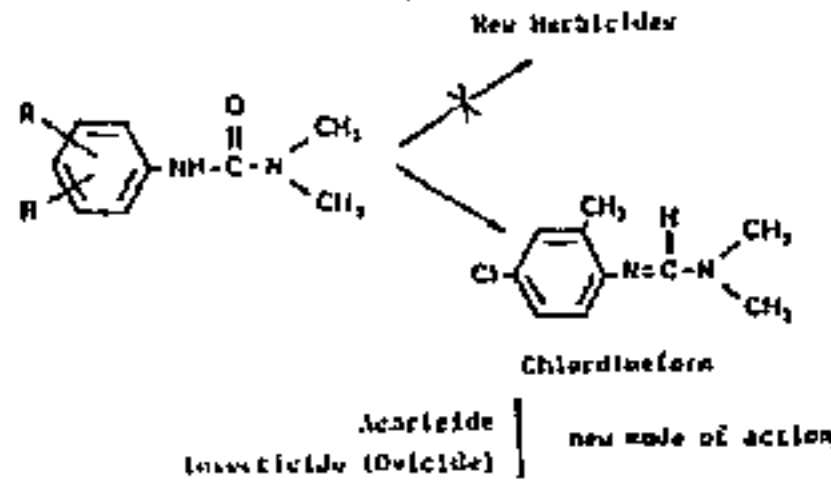
التفرقة العشوائية بالمفهوم المعروف تعنى التقويم الحيوي للمركبات الكيميائية التي لا ترتبط بأية علاقات مع المبيدات المعروفة. هذه هي الطريقة المفضلة في الحصول على مبيدات جديدة من خلال البحوث وقد كان من نتائجها المثيرة الكشف عن الددت (الشكل ١-١٧). لقد كان المركب للباديء والقيادي ٤,٤ - دايكلورودا يفينيل سلفون (I) والذي أظهر نشاط ضد فراشات السجاد.

التفرقة الشاملة Allround screening

على عكس التفرقة العشوائية فان اختبارات التفرقة الشاملة تجرى على المركبات فقط التي خلقت لغرض معين (تخليق موجه). هذا الأسلوب بدأت جذوره من الخبرات الواسعة في الصناعة والبحوث والتي تعظم في حالة اكتشاف أن المركب له صفات مذهشة تختلف عن المركبات المتاحة. هناك مثالان مشهوران شاهدان على أهمية وكفاءة اقترااب اختبارات التفرقة الشاملة في السنوات الحديثة هما: الكلوروديميפורم (الجاليكرون) والدايفلوبيزيرون (الديميلين).

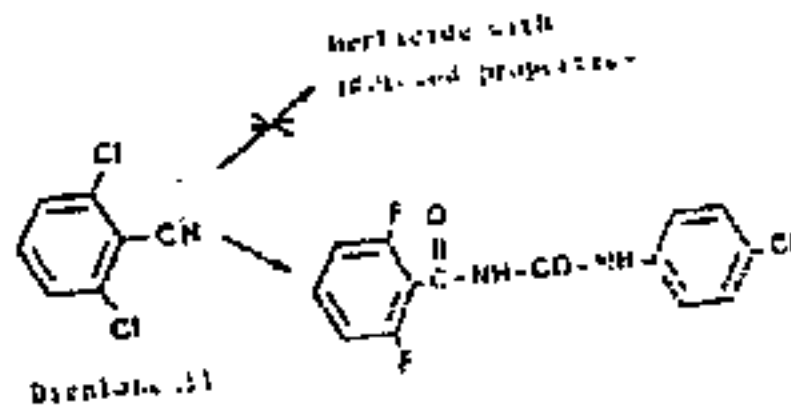


مفهوم الحصول على مبيد الددت



الفينيل يوريا مبيد الحشرات الذي أدى للحصول على مركب جديد فعال ضد بيض الحشرات

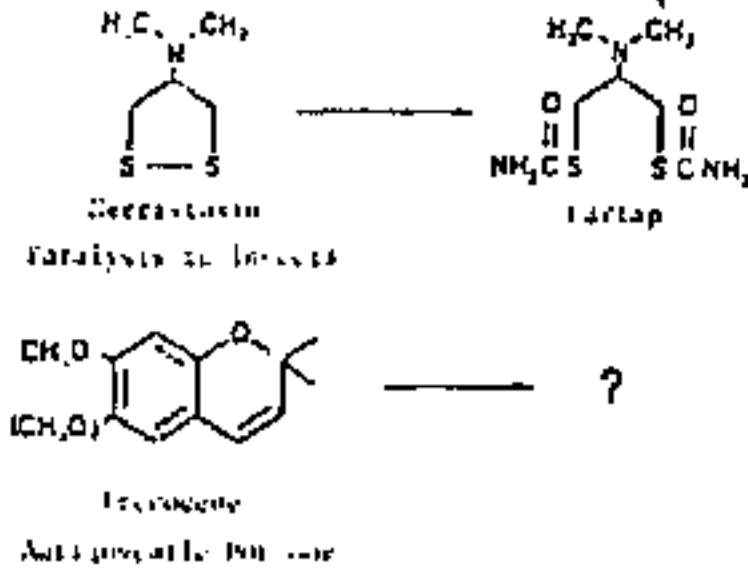
أحالات الفينيل فورماميدات مثل الفينيل يوريا أظهرت فعالية كمبيدات حشائشية. لقد أدت مجهودات تحسين هذا النشاط إلى تخليق ن (٢ - ميثيل - ٤ - كلوروفينيل) ن - دايميثيل فورماميدين. من المثير للدهشة أن المركب أثبت فاعلية ضد البيض والأطوار غير الناضجة من الأكاروسات بالإضافة إلى البيض والأطوار المبكرة لحشرات حرشفية الأجنحة. لقد حدثت قصة مشابهة بعد سنوات قليلة. لقد تم إدخال مركب دايكلوبينيل كمبيد حشائشي في عام ١٩٦٠. لقد كان المركب تحت التحسين لتحقيق بعض الصفات المطلوبة. في هذا المقام تم تخليق مركب ن (٢,٢ - دايكلوروبنزويل) ن - (٤ - كلوروفينيل) يوريا واختبرت كفاعله كمبيد حشري. لقد أدى البرنامج المكثف إلى الحصول على مركب دايفلوبنزيرون: ن (٢,٢ - دايفلوروبنزويل) ن - (٤ - كلوروفينيل) يوريا.



دايفلوبنزيرون الناتج من مبيد الحشرات

نماذج المركبات الطبيعية ذات النشاط الحيوي:

تقوم معامل البحث الأكاديمي والصناعي بإجراء اختبارات التفريغ البيولوجية على المستخلصات من النباتات أو الحيوانات (خاصة الحيوانات البحرية) وعمليات التخمر الميكروبي. تتمثل الفكرة في الوصول إلى تركيب جديد متميز والتي لم تسجل له أية مواصفات حيوية من قبل. البريكوسمين وهو المادة الفعالة في نبات الفتيه وجد أنه يحتوى على تركيب ذات نشاط مضاد لدور هورمون الحدائة (الشباب) مركب نيريستوكمين شديد السمية يتحصل عليه من الأحياء البحرية *L.heteropoda*. المركب ذو مقدرة على إحداث الشلل في الحشرات مما شجع على عزل وتعريف التركيب ومواصفاته. المركب له تأثير ابادى على الحشرات علاوة على قلة سميته على الثدييات. لقد أدى إجراء تحويرات في التركيب إلى الحصول على مركبات مخلقة جديدة (الشكل ١-٢٠).



تركيب المركبات الطبيعية التي أدت للحصول على مبيدات حشرية جديدة

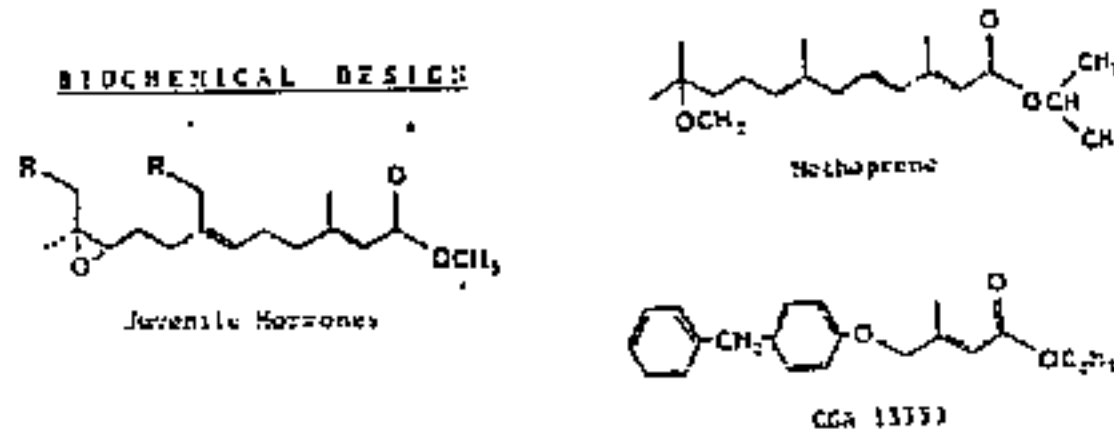
٢.١. التصميم البيوكيميائي

إن فرضية التصميم البيوكيميائي بسيطة ومثيرة للثقة. من خلال المعلومات المتاحة عن الحشرات والنباتات (مثل ذلك النظم الانزيمية، نواتج التمثيل، الهرمونات والتخليق الحيوي لها) يمكن التنبؤ بالتركيب الكامل أو الجزئي للمركب مع صفات معروفة مثل تثبيط الانزيمات وتضاد التمثيل. هذه التوقعات العالية قد لا تتأكد من الناحية العملية بشكل قاطع، حيث إن فعل المبيد لا يعتمد فقط على مقدرته على التداخل

مع التقنيات الضرورية في النبات أو الحشرة بسبب ضرورة توافر عوامل أخرى مثل الثبات والنفاذية والانتقال والتمثيل. الكثير من التوقعات العقلانية يمكن أن توضع ضمن المعلومات البيوكيميائية كوسيلة فعالة ومفيدة في:

- ١- الملائمة الكيميائية والحيوية للمركب الدليل.
- ٢- تطوير طرق تفرقة جديدة.
- ٣- التباين الكيميائي لمثبط الانزيم تبعاً لمعلومات كيفية إحداث الفعل.
- ٤- محاكاة الهرمونات ونواتج التمثيل.

على مستوى العالم بذلت جهود جبارة لتحويل تركيب هرمونات الحداثة ولمكن الحصول على مركبات ذات مواصفات تفوق كل التوقعات من المركب الأساسي. الميثوبرين هو المركب الوحيد الذي وجد طريقه للمستوى التجاري وقد كان نتاج التحويل الكيميائي. المركب CGA 13353 من جهة أخرى متطابق فقط بشكل بسيط مع التركيب الأصلي. عند إحلال شقى أيزوبرين بمجموعتى فينيل ثم زيادة ثبات هرمون الحداثة الأصلي مع الحفاظ على النشاط والفاعلية.

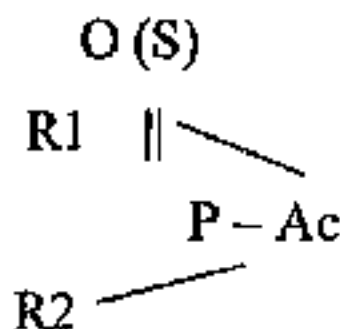


محاكاة هرمون الحداثة

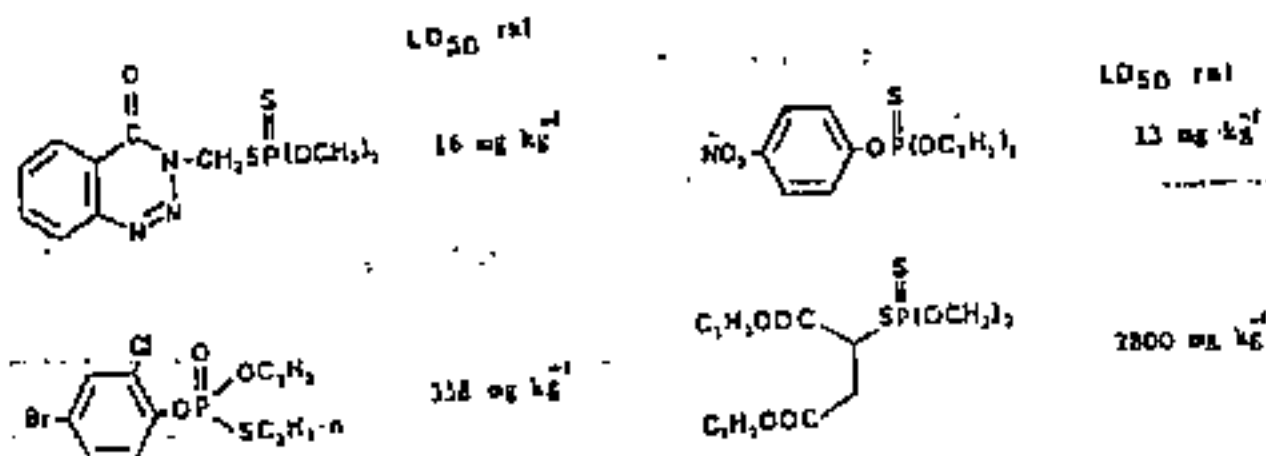
١.٣. التحويرات الكيميائية

التحويرات الكيميائية تكون الجزء الأعظم من برامج بحوث التخليق. حيث تبدأ بتركيب معين معروف نشاطه الحيوى جيداً. هدف هذه التحويرات مختلف المستوى ولكن المجهودات تتركز نحو تحسين النشاط الحيوى والاختيارية والسمية على الثدييات وعملية التصنيع. التفاوت والتباين الكيميائي يكون محدود بالبداية وهي تمثل نوع من الفن بحق. المبيدات الحشرية من مجموعة الفوسفات تمثل المجموعة الأكبر من

المبيدات الحشرية ذات الصفات الشائعة. لقد اقترح العالم Schrader العديد من التراكيب العامة للفوسفات ذات نشاط إيدى على الحشرات في عام ١٩٥٠.



لقد تم تخليق عدد كبير من الفوسفات العضوية في العديد من المعامل على مستوى العالم من خلال التحوير في المجموعات R1 , R2 مع مجاميع الكوكسي أو أريل أمينو قليلة والمجموعة R3 عبارة عن مجموعة عضوية مرتبطة من خلال الفوسفور مع الاكسجين أو النتروجين. مجموعة R3 (Ac) على وجه الخصوص حورت في اتجاهات مختلفة.



الاختلافات بين التراكيب الناجحة للمبيدات الفوسفورية العضوية

٤.١. النماذج الرياضية Mathematical models

البحوث في اتجاه الموائمة الكيميائية من الأمور المكلفة والشاقة. من الناحية النظرية يمكن الحصول واشتقاق العديد من المشابهات والمشتقات من تراكيب عامة بسيطة. المعادلات الرياضية قد تساعد في توجيه وترشيد عملية الموائمة ومن ثم تؤدي الى التنبؤ بالمركبات الفعالة. في السنوات العشرين الأخيرة حدث بعض التقدم نحو تطوير النماذج الرياضية من خلال العلاقة بين التركيب الكمي والفاعلية (QSAR).

الباحث Hansch قاد هذا المجال وقد ساعد النموذج الذي وضعه في توجيه العمل والبحث الكيميائي. لقد حاول الباحث الربط بين التغيرات في الاستجابات الحيوية للمركبات المرتبطة مع معايير هامة مثل الحس للدهون والصفات الإلكترونية والفراغية الاحلالات.

$$\Delta F_{BR}^0 = \Delta F_E^0 + \Delta F_S^0 + \Delta F_H^0$$

Photosynthesis Inhibitors

$$BR \approx k \cdot \tau \cdot k' \cdot \nu \cdot k'' \cdot E_0 \cdot h \cdot \tau$$

$$BR : 109 \frac{1}{\epsilon_{20}} \text{ (Hall Reaction)}$$

معادلات هانش Hansch equations

٢- البحث والكشف عن الجيل الثالث من مبيدات الآفات

نحتل هورمونات الحشرات التي تسيطر على التطور والنمو مكانة كبيرة في البحوث التي تغطي هذا الاتجاه. لقد توصل العالم الكبير Wigglesworth ان مركز التطور والتميز يقع في رأس الحشرة وتم تعريف الغدة المسؤولة عن هذا الفعل بغدة "الكوريس اللاتم". لقد فتح هذا العمل الطريق امام الكشف التاريخي للعالم ويليامز عام (١٩٥٦) للهورمون المستخلص من دودة الحرير الذي يحفز استمرار الشباب أو يداوم استمرار تطور الأطوار غير الكاملة في الحشرات.

هورمون الحدائة يعمل في تناغم مع هورمونات الانسلاخ التي تم اكتشافها بواسطة Becker and plagge (١٩٣٩). وأطلق عليها هورمونات الانسلاخ "ecdysones" وهي في غاية الضرورة لكل انسلاخ في الأطوار غير الكاملة واجبة الحدوث في الحشرات كي تنمو وتتطور وتكمل دورة الحياة. لقد تم عزل هذه الهورمونات وتوصيفها عام ١٩٦٥ حيث أن هورمون الحدائة يجب أن يستخدم على الحشرات غير الكاملة محدثا خلل وعدم ترتيب النمو مما يؤدي الى الموت أصبح محط أنظار الباحثين في جميع أنحاء العالم. لقد قام الباحثان Thompson & Eubel

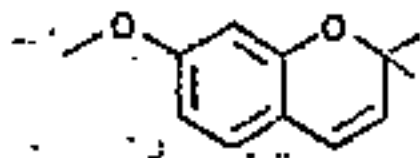
(١٩٦٥) بتخليق أكثر هورمونات الحدائة تأثيرا وشيوعا قبل أن يتم تعريفه فعليا في الحشرات بواسطة الباحث جودي، سكولى، باورز، وانهام، هال، بيرجوت وسيدال (١٩٧٣). لقد أسفرت فترة البحث والتخليق المكثف لمشتقات هورمون الحدائة الى الحصول على سلاسل من المركبات الهورمونية على المستوى التجارى وهي تستخدم الآن فى مكافحة البعوض فى المياه الجارية والذباب فى أماكن التوالد. هذه الهورمونات تمثل الجيل الثالث من كيميائيات مكافحة الحشرات وهى غير سامة تماما على الإنسان وحيواناته.

هورمونات الحدائة فعالة فقط على الحشرات خلال الأطوار المتأخرة من تطور الأطوار غير الكاملة. حيث أن معظم الأطوار الضارة عادة غير كاملة فان هورمون الحدائة تعمل متأخرة جدا فى اتجاه منع معظم الضرر الذى تحدثه الحشرات على النباتات. هذا يعتبر مثار للتراجع من الاستمرار فى تطوير هورمونات الحدائة برغم من رؤية البعض من أن هورمون الحدائة يحدث تأثيرات فسيولوجية هامة عند وجوده أو غيابه خلال الأطوار الحرجة من نمو وتكاثر الحشرة. فى وجود هورمون الحدائة تستمر الحشرة فى الطور غير الكامل دون أن تتطور بينما تتطور الحشرة فى غيابه وتصل للحشرة الكاملة القادرة على التكاثر. إذا أمكن معاملة الحشرة بهورمون الحدائة فى الوقت الذى لا يكون متاحا وميسرا فيها سوف تحدث تأثيرات ضارة خطيرة على الحشرة ويحدث خلل فى التطور. هذا معناه أننا يمكن أن نكافح الحشرة ونمنع تطورها عن طريق التداخل مع افراز أو إنتاج هورمونات الحدائة الطبيعية فى الأوقات التى تحتاجها. من الدراسات التقليدية تم معرفة أن استئصال الغدة التى تنتج هورمون الحدائة من الحشرة غير الكاملة سوف تحفز حدوث تطور مبكر الى حشرة كاملة هزيلة. حيث ان هورمون الحدائة ضرورى فى الحشرة الكاملة لتطور مبايض الإناث فان هذا النضج المبكر يعنى حدوث العقم والتعقيم. من الواضح أن مضاد هورمون الحدائة يكون بمثابة مبيد حشرات ذات شوكتان. الأولى تتمثل فى إحداث تطور مبكر للأطوار

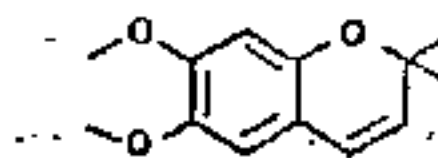
الهزيمة الى تغذت (الحد منها في مرحلة احداث الضرر) و/أو إنتاج حشرات كاملة عقيمة مما يحد من الاجيال المستقبلية.

اكتشاف مضاد هورمونات الحداثة

الحشرات والنباتات تتداخل وتتعايش مع بعضها منذ ملايين السنين وقد طورت العديد من النباتات نظم دفاعية كيميائية لحماية نفسها من هجوم وأضرار الحشرات. من الأسئلة العجيبة التي تراود الباحث ما إذا كانت النباتات قادرة أو تقوم بإنتاج كيميائيات تضاد فعل هورمونات الحداثة. لقد أدى فحص العديد من النباتات التي تعريف مركبين كيميائيين في النبات واسع الانتشار " *Ageratum houstonianum* " نعملان على تحفيز التطور المبكر وتعقيم أنواع من الحشرات ذات التطور *Pavro-nebabolous* يطلق على هذه المركبات بريكوسينات. عندما تلامس الأطوار غير الكاملة من هذه الحشرات البريكوسينات تتطور مباشرة الى طور الحشرة الكاملة ولكنها تظل عقيمة ومن ثم تموت في الحال الحشرات الإناث العادية التي تعامل بالبريكوسينات تظل دائمة العقم الأطوار الخليط التطور كما يحدث في الحقول تتأثر عكسيا بواسطة مركبات البريكوسينات حيث تدفع الحشرات غير الكاملة للتطور الى حشرات كاملة غير ناضجة وجميعها عقيمة للأبد (سلاح ثنائي الفعل).



Precocene I



Precocene II

1,2. Precocenes I and II. Naturally occurring anti-juvenile hormones from *Ageratum houstonianum*.

مركبات البريكوسين I , II والتي تحدث طبيعيا كهورمونات مضادة للحداثة في نبات

Ageratum houstonianum

كيفية إحداث فعل اليريكوسينات

لقد اكتشف الباحث Bowers & Martinez-pordo ، (١٩٧٧) أن اليريكوسين يعمل على تحطيم الغدة التي تنتج هورمون الحدائة فى الحشرات. الآن أصبح معروفا أن اليريكوسينات تنشط بواسطة عمليات التمثيل فى الحشرات كى تنتج مركب (٤.٣- إيبوكسيد) الذى يتفاعل على البروتينات فى غدة كوريس إلا تم ويحطمها. اليريكوسينات فى هذا المقام توضح المعيار الهام للكيميائيات ذات الاختيارية العالية والتي تهاجم بعض النواحي المرتبطة بالغدد الصماء منتجة ليس تأثير سام فقط وإنما خلل متميز فى عمليات التطور والتكاثر بشكل إجبارى من الحشرات. أصبح هناك قناعة لدى الباحثين بمقدرة النباتات على تطوير طرق متقدمة للغاية لمجابهة هجوم الأعداء من الحشرات وغيرها من الآفات ومن ثم تعتبر من المصادر الواسعة كى نحصل على مركبات جديدة من الأمثلة الجيدة المبيدات الحشرية من النباتات مثل النيكوتين والبيرثروم والروثيون . الآن أصبح لزاما علينا البحث عن نماذج جزيئية تقدم اتجاهات واقترايات جديدة للحصول على مركبات ذات أنشطة حيوية ضد الآفات فى المستقبل. لابد ان نتضافر وتكثف الجهود ناحية عزل وتعريف المواد المسؤولة عن حماية النباتات من الآفات.

٣- مسارات جديدة للحصول على كيميائيات مقبولة بينيا من مصادر طبيعية للإدارة المتكاملة للآفات

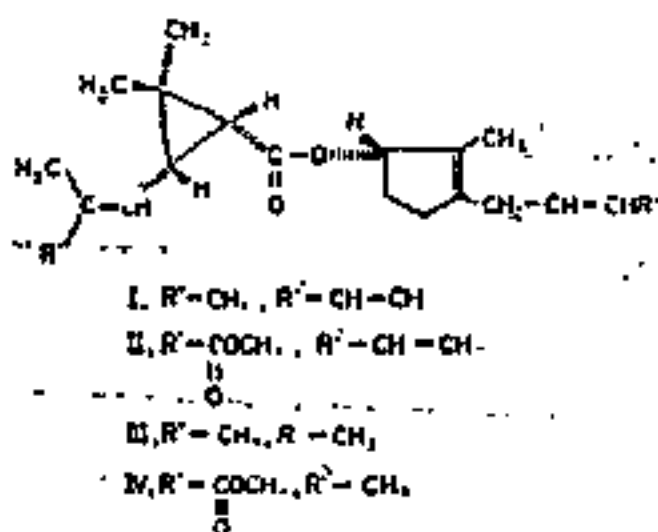
لقد ساعدت ضغوط مشاكل الآفات وتعاضم دور رجالات وتشريعات البيئة مع صعوبة الكشف عن مواد جديدة ومحدودية فترات احتكار المبيدات الجديدة فى حالة الكشف عنها وتقييمها وتسجيلها بالإضافة الى المعايير والمتطلبات البيئية وسرعة تطور ظاهرة مقاومة الآفات لما هو موجود من مبيدات على العمل بجدية وتخطيط فى سبيل الاستفادة من المصادر الطبيعية فى الحصول على مركبات فعالة بيولوجيا . لم يكن هذا بالأمر السهل حيث يستغرق وقتا طويلا بتكاليف رهيبه جعلت من الحسابات الخاصة بالاستثمار من مفهوم الفوائد والعائدات أمرا ضروريا لدرجة ان الكثير من الشركات

بالاستثمار من مفهوم الفوائد والعائدات أمرا ضروريا لدرجة أن الكثير من الشركات التي كانت تعمل في مجال تخليق مركبات جديدة فضلت الابتعاد عن هذه الصناعة تجنباً للخسائر بعدما استشعرت المصاعب والأخطاء المحيطة بها . لقد صح حدس هذه الشركات والمؤسسات الكبرى حيث تعاني الشركات الكبرى التي قررت الاستمرار في هذه الصناعة من مناقسة غير شريفة من قبل الشركات الوافدة من دول شرق آسيا والهند التي نجحت في إنتاج المبيدات التي انتهت فترات الاحتكار بشكل مقلد ومتفن وبأسعار لا يمكن تصورهما . برغم عدم مطابقة المنتجات للمواصفات إلا أن رخص الأسعار تجب الأمن والأمان والمواصفات القياسية وقد ساعد على هذا الوضع تحرير التجارة العالمية والالتفاف حول التشريعات الدولية في تسجيل المبيدات وتعظيم الاستفادة من اقترابات المبيدات العامة من المصادر غير الأصلية أو ما يطلق عليها العامة Generic أو ما يطلب التسجيل السريع على أساس التطابق مع المركب الأصلي " أنا كذلك Me-too " دون أية اعتبارات بيئية خاصة ما يتعلق بصحة الإنسان .

تصميم الحصول على المبيدات الحشرية

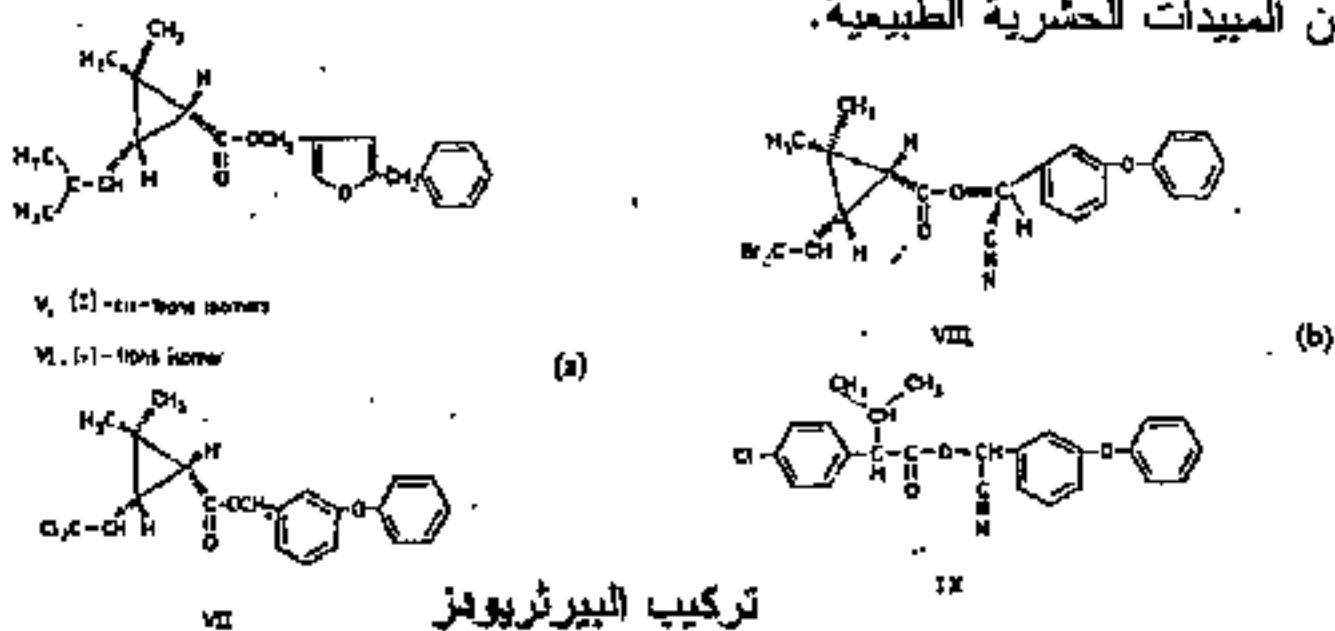
البييرثرينودز

لقد اتضح عند القيام بتصميم الحصول على مبيدات حشرية جديدة أهمية وصلاحية نموذج التراكيب الأنسب يتأتي من المواد القعالة من المصادر الطبيعية . أفضل مثال عن هذا الاقتراب البييرثرينات . لقد تم الحصول على تراكيب المنتجات الطبيعية بيرثرين I , II وسنيرين I, II من خلال الطرق التقليدية منذ ما يزيد عن ٢٠ عاما . لقد تأكدت هذه التراكيب من خلال الفحص الفراغى بالطرق الاسبيكتروسكوبية الحديثة.



تركيب البيروثريينات والسينيريينات

لقد استهدفت دراسات التخليق اللاحق بعد هذا الكشف تخليق مشتقات ثابتة ذات سمية منخفضة على الثدييات بحيث يمكن استخدامها بجوار الطعام وفي الصوب وحدائق المحاصيل الطازجة خلال فترة النمو وبعد الحصاد . لقد تحقق ذلك بواسطة العالم الكبير د. اليوت ومجموعته في محطة بحوث روثامستيد (Elliott & Jones ، ١٩٧٩) بتطوير مركب الريمثرين (V, NRDC 104) والبيورسمثرين (VI, NRDC , 107) وقد أكدت هذه المركبات أن المنتجات المخلفة قد تكون أكثر فاعلية عن المبيدات الحشرية الطبيعية.



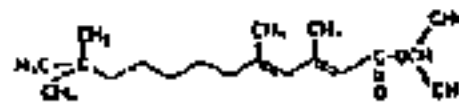
مشتقات هورمون الحدائة Juvenile hormone analogues

في نفس وقت الحصول على البيروثريينات المخلفة اقترح أحد الاتجاهات الجديدة في مكافحة الحشرات استخدام المركبات الضرورية في عمليات التمثيل العادية في

الحشرات ولكن في توقيت غير ملائم في دورة حياة الحشرة وقد أطلق على هذا الاقتراب الجيل الثالث من المبيدات الحشرية . أو ما يؤخذ في الاعتبار في هذا الاتجاه هورمونات الشباب (الحدائة) JH's التي تملك تركيب سيسكوتيربينويدز (X,X1, XII).

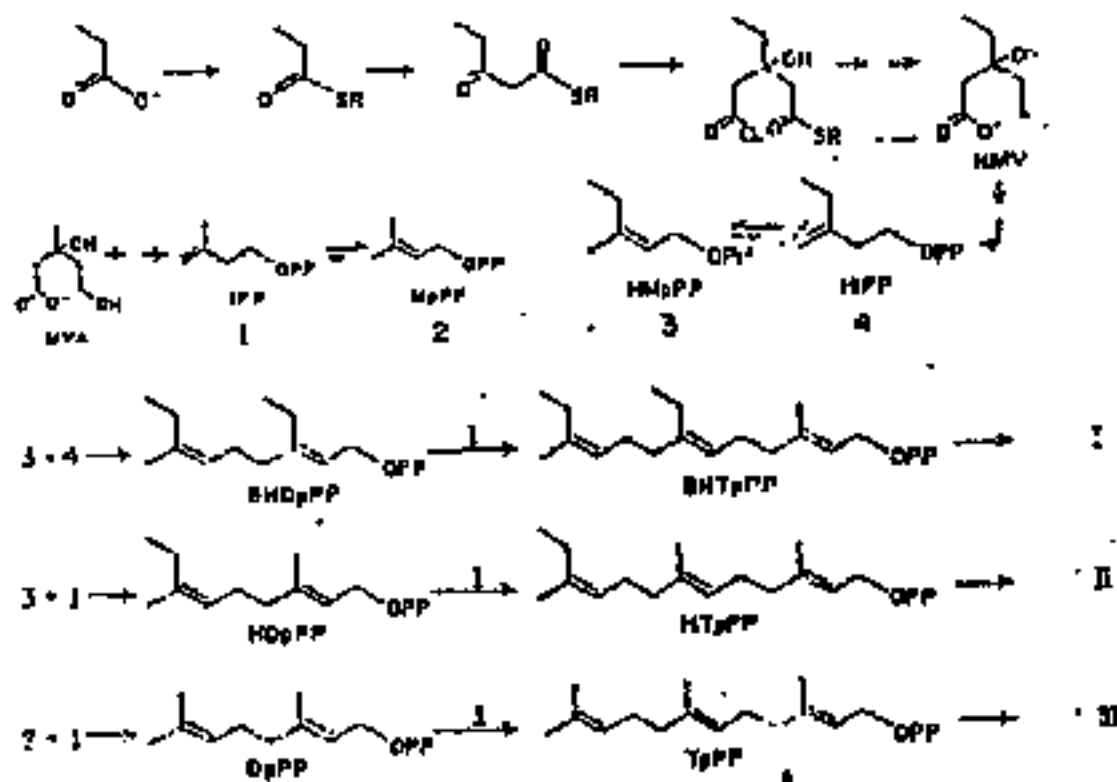


- X. JH1, R = R' = C₂H₅
- XI. JH2, R = C₂H₅, R' = CH₃
- XII. JH3, R = R' = CH₃



تركيب هورمونات الحدائة I , II , III والنظير المخلق ميثروبيريم

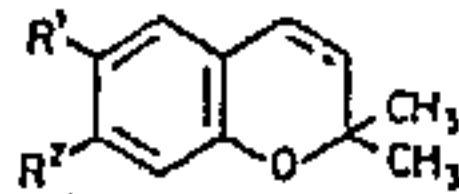
بالتعاون مع د. سكولى في شركة زاكون وضع الدكتور ريتشارد جينجز أساس للتخليق الحيوي لمجاميع إيثايل هورمون الحدائة المشتقة من البروبيونات من خلال أو عبر homomevalonate ووضعوا تصورات عن مسارات التخليق الحيوي لهورمونات الحدائة.



مسار التخليق الحيوي لهورمونات الحدائة I , II , III

مضادات هورمونات الحداثة Anti - allatorpins

التمثيل الطبيعي لهورمون الحداثة في العمر اليرقي الخامس يؤدي عادة الى البحث عن مركبات تظهر هذا النوع من النشاط وقد حقق هذا الاتجاه نجاحا واقعيا عندما أمكن الكشف عن مضادات هورمون الحداثة بواسطة الباحث Bowers في أمريكا عام ١٩٧٦ . لقد تم عزل مركبين من هذه المجموعة X1v , X111 , وهما البريكوسينات I , III واللذان يحفزان للنضج قبل الأوان من مستخلصات بعض النباتات الشائعة *Ageratum houstonianum* . من حسن الطالع أن مركبات ٢,٢- دايمثيل كرومينات سهلة التخليق نسبيا ومن ثم كانت متاحة للدراسات الفسيولوجية للتمثيل بواسطة غدة كوريورا - اللاتا تضمن على غير المتوقع الأوكسدة العالية للرابطة الزوجية غير العطرية وهدرجة الأوكسيد الى ٤,٣- ديول . لقد أمكن الاستنتاج أن الأوكسيد تلعب دوراً بديلاً في تحقيق الصفات الخاصة بتضاد هورمون الحداثة .



XIII, Precocene I, $R^1 = H, R^2 = OCH_3$

XIV, Precocene II, $R^1 = R^2 = OCH_3$.

تركيب مضادات هورمون الحداثة بريكوسين I , II

هورمونات إدرار البول Diuretic hormones

التداخل وإحداث خلل في الهورمونات المدرة للبول في الحشرات الأخرى قد تمثل كيفية إحداث الفعل في عدد من المبيدات الحشرية . في أنابيب ملبجي ومن ثم تحفز إدرار البول . لقد اتضح أن الهورمون يحدث في صورتان ذات أوزان جزيئية كبيرة وصغيرة ربما تكون مرتبطة أو غير مرتبطة للبروتينيات .

جدول (٢-٢) : أهم الاختلافات بين الفورمونات والمبيدات الحشرية

المبيدات الحشرية	الفورمونات	عامل التمييز
سامة بوجه عام	غير سامة	السمية
تتهار ببطيء	قابلة للانهيار السريع	الانهيار
لها مشاكل مخلفات	ليست لها مشاكل مخلفات	الاختيارية
غير اختيارية	اختيارية	المقاومة
الحشرات تكون مقاومة لكل أنواع للمبيدات	لا تتكون لها مقاومة خلال ٥-١٠ سنوات	الاختيارية
صعب الانفراد بسبب السمية العالية	سهولة الانفراد	الانفراد المتحكم فيه
وقت التطبيق في غلبة الأهمية	تستخدم في أي وقت	ميعاد التطبيق
هناك قيود على الاستخدام	تستخدم في أي وقت من مراحل نمو النبات	المساحة
أي حجم من المساحات	يفضل مساحات كبيرة	التكاليف
غير مكلفة	مكلفة للغاية بسبب تعقيد المركب	التصميم
تتطلب كميات كبيرة	تتطلب كميات صغيرة	
الفلاحين عندهم خبرات كافية	ضرورة تنفيذ برامج تعليم وتدريب	

٤- البحث عن كيميائيات زراعية بخلاف المبيدات جديدة من المصادر الطبيعية

المصادر الطبيعية للمركبات الكيميائية ذات الأنشطة البيولوجية في الحشرات والنباتات والكائنات الدقيقة الممرضة للنباتات تقدم مدد مستغر لصناعة وتجارة الكيميائيات الزراعية في البحث عن منتجات جديدة تفيد في مكافحة الآفات وتحسن من إنتاجية المحاصيل . الأقران يجب أن تكون ذات صفات بيولوجية وطبيعية أفضل من الأصول الطبيعية. للمراكز البحثية في معظم إن لم يكن جميع الشركات العالمية الكبيرة

تركز الآن مثال ذلك ما يجرى في أحد مراكز البحث العلمي التابع لشركة شل آنذاك ونخص بالذكر:

١. أدت البحوث الجارية في اتجاه الحصول على مضادات حيوية مضادة للفطريات إلى اكتشاف أحماض البوليتيك من فطر الغاريقون السام toodstool (*Boletus elegans*).

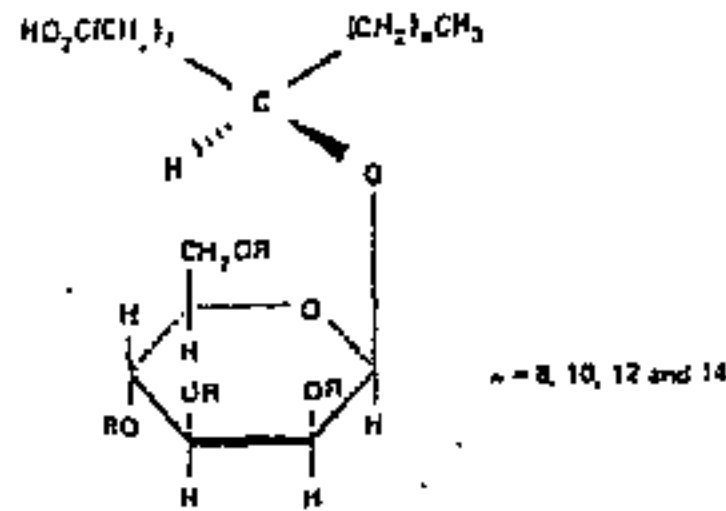
٢. لقد تم فحص تقنيات الدفاع الطبيعية ضد هجوم الفطريات في العنب والأرز . لقد تم توصيف المركبات الكيميائية المسؤولة عن هذه التقنيات وهي فينيلبيرين والموميلكتونات على التوالي .

٣. الأحماض الأمينية ذات التراكيب الجديدة عادة تقسم ضمن المنتجات الطبيعية الفعالة بيولوجيا من هذه المركبات السيكلوبيوتان أمينو أسيد وكذلك أزاسيكيك (١,٢,٢) هكسان أمينو أسيد من البذور المقاومة للحشرات أتيليا هيربنت سميثن.

أحماض البوليتيك boletic acids

لقد وضع برنامج مكثف استهدف الكشف عن مضادات حيوية جديدة من الميكروبات كى تستخدم فى مجابهة الأمراض الفطرية النباتية . لقد كان الاقتراب كلاسيكيا . لقد اظهرت مترشحات فطر الغاريقون وبعض أشجار الصنوبر من بيئة الدكستروز كفاءة مضادة للفطريات خارج الكائنات الحية وكذلك اظهرت أهمية واهتمام فى النشاط المضاد داخل عدد من الممرضات النباتية.

لقد اظهر الفحص الاسبكتروسكوبى والطرق الكيميائية الأخرى ان هذا المضاد الحيوى عبارة عن خليط من الجايكوليبيدات المتماثلة أطلق عليها أحماض البوليتوك (I) كما أن وضع مجاميع الأستات والمالونيت على شق المانوز B-D مازال غير معروف.



تركيب أحماض البوليبيتيك والالوبوليتيك

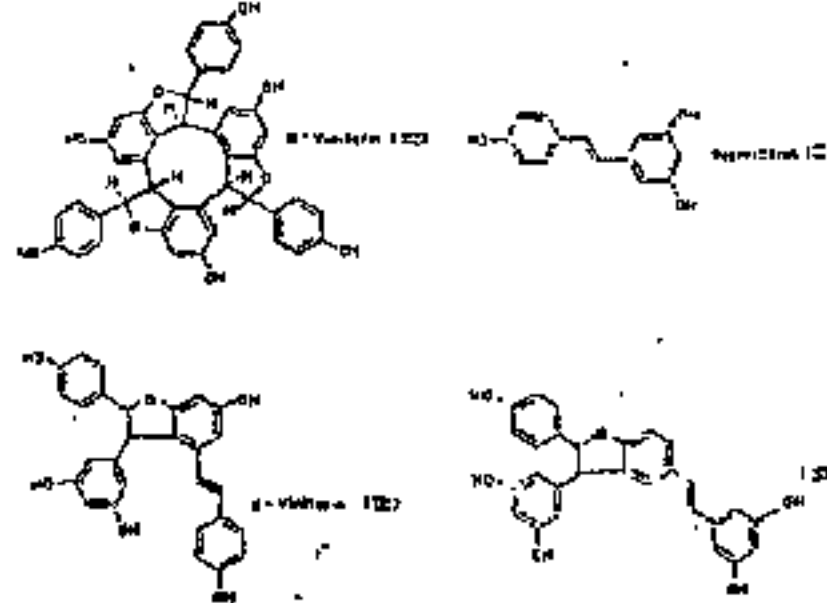
تركيب أحماض البوليبيتيك تسمح بإمكانية الاتزان بين صور اللاكتون والهيدروكسي للأحماض ونصف المالونات والامترات الثنائية . هذه الصور موضحة بيانا في الشكل (٢-٣٦) وقد تكون مسئولة عن :

هذا النوع من الاتزان بين صورة حامض اللاكتون والأيديروكسي للجليكوسيدات الأكثر تعقيدا للأحماض الدهنية الأيديروكسيلية الأخرى من المصادر الفطرية والنباتية لوحظت من قبل بحاث آخرين (Spencer & Tulloch Hill ، ١٩٦٨) . لقد تم تعريف الصفات المضادة الحيوية لبعض الجليكوسيدات الطبيعية للأحماض الدهنية الأيديروكسيلية. (Kawasaki & Okabe ، ١٩٧٠ ، Kazamaeir & Wogner ، ١٩٧١) .
أحماض الالوبوليتيك (شكل ٢-٣٥ - II) (عبارة عن أحماض البوليبيتيك ناقص الأسيئات والمالونات على المانوز) ذات فعالية أربعة أمثال أحماض البوليبيتيك

الفينيفيرينات Viniferins - فيتوالكسينات من العنب

الفيتوالكسينات هي المركبات المضادة للفطريات والتي تنتج في أوراق العنب بسبب الإصابة والعدوى والضرر بالفطريات . لقد كان في الإمكان عزل ثلاثة فيتوالكسينات نقية من أوراق العنب المصابة أو المعرضة للأشعة فوق البنفسجية وقد أطلق عليها ألفا ، جاما ، دلتا فينيفيرينات . لقد اقترحت تركيب III ، IV للألفا والدلتا فينيفيرين على أساس الفحص والدليل الأسيكتروسكوبي . لم يتم الكشف عن أي من الفينيفيرينات في أوراق نباتات العنب السليمة والصحية . على نفس المنوال يمكن

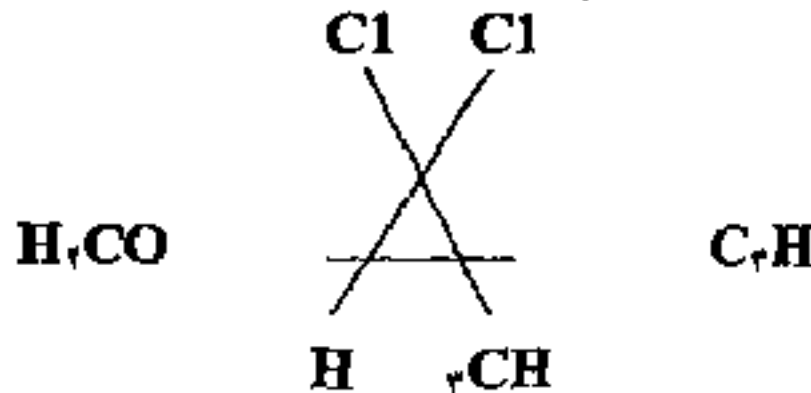
الكشف عن التراي هيدروكسي - ترانس ستيلبين وريسفيراترول ((v فقط في الأوراق المصابة والتي حدثت فيها أضرار من جراء الإصابة بالفطريات المرضية.



تركيب الفا ودلتا فينغيرينات ((III , IV والريسفيراترول مونومير ((v والديمر ((vI

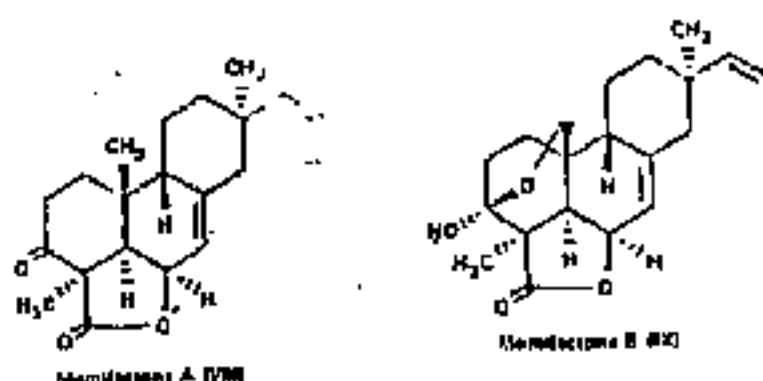
التنشيط الكيميائي لتقنيات الدفاع المضادة للفطريات في الأرز

لقد أمكن إثبات أن المركب ٢,٢- دايكلورو - ٣,٣- دايمثيل سيكلوبروبان كاربوكسيليك أسيد ((vII يستطيع مساعدة نباتات الأرز في الدفاع ضد مرض اللقحة المتسبب عن الفطر بيريكولاريا أوريزا . أدى التعرض للأشعة فوق البنفسجية في أوراق الأرز الى إنتاج مركبين من الفيتوالكسينات بينما لم تنتج مع المعاملة المسبقة بالمركب مضاد الفطر WL28325 .



L 28325 (v11)

لقد تم عزل الفيتو الكسينات وتعريفها وقد وجد أنها بيتا بايماردين دايتريبنات وموميلاكثونات (Δ VIII) و (IX) B وقد سبق عزلهما كمتظم نمو نباتي ومنبطات للنمو من سنابل الأرز (Kato وآخرون، 1973، 1977).



أحماض أمينية جديدة من بذور النبات البقولى *Ateleia herbert*

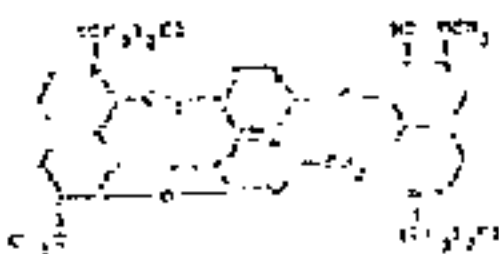
لقد أدى تحليل الأحماض الأمينية الحرة غير البروتينية (غالباً المركبات الواقية الفعالة) فى بذور هذه الأنواع الى الكشف عن وجود تركيزات كبيرة لحمض أمينى حامضى وآخر قاعدى والتى لم تعرف من قبل من خلال الفصل الكروماتوجرافى أو الكهربى. لقد وجد أنها ذات تركيب حلقى خماسى (سيكلوبيوتان) غير عادى . التركيب الكيميائى هو 4,2-ميثانوجلوتاميك أسيد ((X) وكذلك 4,2-ميثانوبرولين ((X1) .

دور الصناعة فى بحوث المركبات الطبيعية

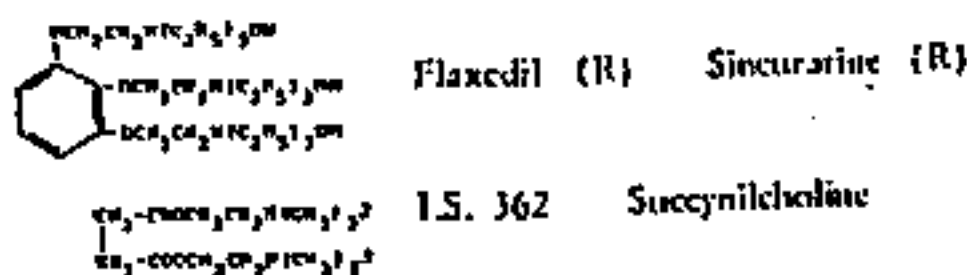
من المؤكد أن الصناعة لها دور خاص بما لديها من إمكانيات بشرية وعلماء ومعامل وأجهزة متقدمة ومهارات وتاريخ طويل فى البحث وتطوير المبيدات بكل أنواعها. من جهة أخرى فان تعاون الصناعة مع الهيئات والمؤسسات العلمية الأخرى يسهل كثيراً فى الحصول على تركيب كيميائية متميزة جديدة .

ثالثاً: الاقترابات الصناعية للاستفادة من المركبات الكيميائية الطبيعية ومشتقاتها
في وقاية المزروعات

لقد قدم الباحث E.Knosli بشركة سيبيبا-جايجي انذاك - بازل - بالكلام عن التركيب الكيميائي لمركب د-توبوكورارين d-Tubocurarine وهي مادة لا صلة لها بوقاية المزروعات .

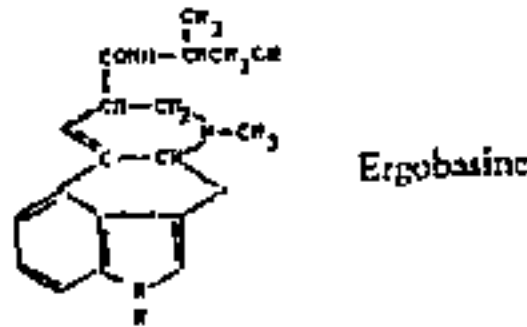


هذه المادة تكون المستحضر الذي يجهز ويستخدم كسم في السهام arrow poisons وهو يتميز بصفات يجعله يؤثر على الجهاز العصبي. لقد أدخل للمركب في التخدير الجراحي في الأربعينيات كمادة تسبب ارتخاء العضلات . لقد استخدم الباحث حدس الحضور في وظائف أملاح الأمونيوم الرباعية مع محاولة التذكرة والإشارة لما حدث في معهد ياستير بباريس من قبل العالم دانييل بوفيت ومعاونوه ونفس الشيء في معهد سوبيريرو دي سانتيا بإيطاليا في بداية الأربعينيات . لقد وصل به العمل على هذا النموذج الى الحصول على تراكيب أكثر بساطة ذات صفات محسنة حتى وصلت الى مستوى الاستخدامات الاكلينيكية كما في حالة المركبات التالية:

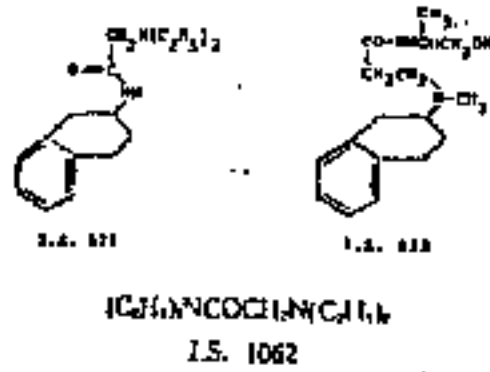


(BOUET D. et al., 1949)

بعد سنوات قليلة زاد اهتمام الباحث في معهد دي سانتا في تركيب الفلويديات المشتقة من حمض الليسرجيك Lysargic acid وهو:



في ذلك الوقت تركز الاهتمام على الشق تتراهيدرو - بيتا - نافثيل أمين للجزيء. لقد وجد الباحث أن هذه التراكيب البسيطة والتي أخذت الأرقام الكودية ٦٢١I.S. و I.S.833 ذات نشاط سام على الحيوانات Oxytoxic كما لوحظ مع المركب تترايثيل جلايسين اميد I.S.1062 الموضح في التركيب النباتي التالي :



لقد خلص الباحث الى أن تحليل ما أجرى وما تم إتجاره يجعل المرء ينظر لهذا الموضوع من زاويتين رئيسيتين :

١. البحث في الطبيعة عن تراكيب خارجية قد تملك أنشطة مطلوبة ضد كائن ما مستهدف كما في النيكوتين والبيرثرينات .
٢. البحث في كائن ما عن تراكيب داخلية المنشأ endogenic ذات مقدرة على تنظيم النشاط البيولوجي كما في حالة هورمونات الحدائة وجاذبات الجنس في الحشرات والهورمونات والايثيلين والاندول أسيتيك أسيد .

هذه الاقتراحات قد تؤدي الى الحصول على تراكيب مناسبة فعالة ضد آفات أو كائنات مستهدفة لتحقيق أهداف معينة حتى المستوى التطبيقي . في بعض الحالات لا

يرقى المركب لمستوى التطبيق الميداني ولكنه يؤخذ كدليل عن التراكيب المبشرة
الواعدة تهدي الكيمياء في مسيرة البحث عن تراكيب جديدة متميزة .

يعيل كل من يتناول موضوع المركبات الطبيعية ودورها في وقاية النباتات
استخدام تعبيرات مثل التركيب الدليل أو القائد Lead أو تباينات التركيب structural
variation ومتطلبات لا غنى عنها مسبقة للتطبيق العملي prerequisites .

الطرق التي تؤدي لإيجاد تراكيب جديدة

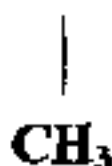
في مجال المبيدات الحشرية يحرص الكيمياء على تحديد نماذج طبيعية تثير
الاهتمام من البداية . خلال الأربعين عاما الماضية وجه الكيمياء اهتماماته بشكل كبير
نحو التراكيب الطبيعية من منطلق وحقيقة أن بعض من هذه التراكيب أظهرت فاعلية
متميزة ولو أن هذا النشاط لا يمثل نهاية المطاف . في بعض المجالات قد يصل تصور
الباحث الى طريق مسدود . بالرغم من حقيقة أن أفراد ضخمة من أقسام متعددة من
الكيمياء قد تم فحصها فانه في مجال المبيدات الحشرية كمثل أدت أربعة أقسام فقط
الى الحصول على مركبات فعالة مفيدة وهي كما نعرفها جميعا أقسام الثيوسيانات ،
الايدروكربونات الهالوجينية ، إسترات الفوسفور ، الكربامات . في بعض الأحيان يقع
الكيمياء فريسة للتقاليد والأعراف السائدة في مجال عمله وقد يعاني من ردود الأفعال
السلبية التي تقف عقبة في اتجاه تطوير مركبات جديدة .

ثبات التراكيب الجديدة Persistency

في كثير من الحالات يكون ثبات ودوام التأثير مطلوب بسبب ضرورة
الاستمرار في مكافحة الآفات المستهدفة على امتداد فترة زمنية محددة . هذا بالرغم من
أن الحملة ضد الناقلات الحشرية التي تحمل مسببات الأمراض الاستوائية قد لا تتطلب
أكثر من معاملة واحدة في الموسم كل عام . مبيدات الحشائش الاختيارية يجب أن
تكافح الحشائش المنبئة حتى وقت لا يعاني فيه المحصول من المنافسة مع الحشائش .
كل هذه الحالات تستوجب اختفاء المركب بسرعة بعد أن يحقق الغرض من استخدامه .

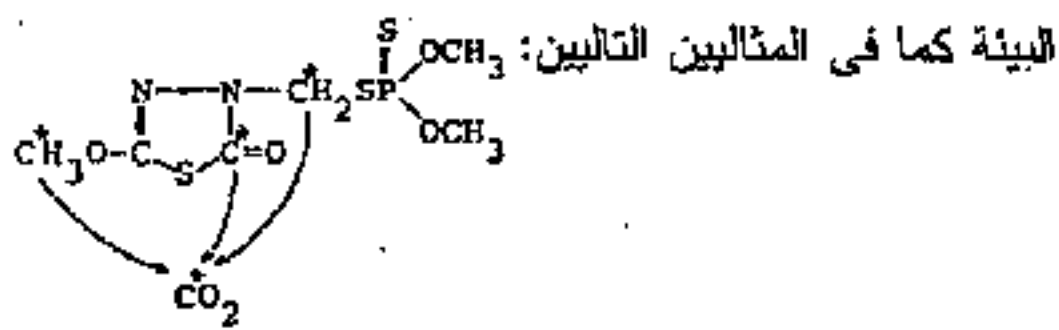
في متوسط الحالات فان التراكيب الطبيعية عندها فرصة أفضل كي تنهار في فترة زمنية معقولة مع احتمالات أن تكون نواتج انهيار مخلفاتها بسيطة وأساسية . حيث أن المكونات الأساسية للمركبات الطبيعية تتكون تحت ظروف طبيعية فانها تنهار عادة تحت الظروف الطبيعية . حيث أن انهيار هذه المركبات يكون سريعاً جداً فان معايير التضاد التي تقابلها يجب أن تؤخذ في الحسبان كما في حالة اعتبار لساليب خاصة في تجهيز المستحضرات الخاصة بها .

التراكيب الطبيعية المحورة يجب أن تبحث كل حالة على حدة . تجدر التذكير في هذا المقام بأن مجرد إدخال مجموعة ميثيلين تستطيع أن تغير بشكل كبير جداً انهيار بعض التراكيب كما في حالة الكحوليات الآتية :



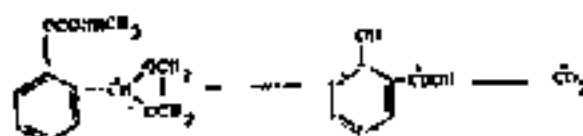
FISCHER W.K., (1968)

سرعة التحطم الحيوي للسلسلة المتفرعة ك ١٢ - المذلف المساعد نقل بشكل كبير عندما تقارن بالمشتق ك ١٢ . هذا النمط من الانهيار يوجد أيضاً في العديد من التراكيب الطبيعية وهو قد يؤدي بالانهيار الى نواتج تمثيل نهائية تتوافق وتختلط مع



(DUPUIS G. et al., 1971)

حيث تمثّل ٥ و ٦ و ٧ و ٨ و ٩ و ١٠ و ١١ و ١٢ و ١٣ و ١٤ و ١٥ و ١٦ و ١٧ و ١٨ و ١٩ و ٢٠ و ٢١ و ٢٢ و ٢٣ و ٢٤ و ٢٥ و ٢٦ و ٢٧ و ٢٨ و ٢٩ و ٣٠ و ٣١ و ٣٢ و ٣٣ و ٣٤ و ٣٥ و ٣٦ و ٣٧ و ٣٨ و ٣٩ و ٤٠ و ٤١ و ٤٢ و ٤٣ و ٤٤ و ٤٥ و ٤٦ و ٤٧ و ٤٨ و ٤٩ و ٥٠ و ٥١ و ٥٢ و ٥٣ و ٥٤ و ٥٥ و ٥٦ و ٥٧ و ٥٨ و ٥٩ و ٦٠ و ٦١ و ٦٢ و ٦٣ و ٦٤ و ٦٥ و ٦٦ و ٦٧ و ٦٨ و ٦٩ و ٧٠ و ٧١ و ٧٢ و ٧٣ و ٧٤ و ٧٥ و ٧٦ و ٧٧ و ٧٨ و ٧٩ و ٨٠ و ٨١ و ٨٢ و ٨٣ و ٨٤ و ٨٥ و ٨٦ و ٨٧ و ٨٨ و ٨٩ و ٩٠ و ٩١ و ٩٢ و ٩٣ و ٩٤ و ٩٥ و ٩٦ و ٩٧ و ٩٨ و ٩٩ و ١٠٠ و ١٠١ و ١٠٢ و ١٠٣ و ١٠٤ و ١٠٥ و ١٠٦ و ١٠٧ و ١٠٨ و ١٠٩ و ١١٠ و ١١١ و ١١٢ و ١١٣ و ١١٤ و ١١٥ و ١١٦ و ١١٧ و ١١٨ و ١١٩ و ١٢٠ و ١٢١ و ١٢٢ و ١٢٣ و ١٢٤ و ١٢٥ و ١٢٦ و ١٢٧ و ١٢٨ و ١٢٩ و ١٣٠ و ١٣١ و ١٣٢ و ١٣٣ و ١٣٤ و ١٣٥ و ١٣٦ و ١٣٧ و ١٣٨ و ١٣٩ و ١٤٠ و ١٤١ و ١٤٢ و ١٤٣ و ١٤٤ و ١٤٥ و ١٤٦ و ١٤٧ و ١٤٨ و ١٤٩ و ١٥٠ و ١٥١ و ١٥٢ و ١٥٣ و ١٥٤ و ١٥٥ و ١٥٦ و ١٥٧ و ١٥٨ و ١٥٩ و ١٦٠ و ١٦١ و ١٦٢ و ١٦٣ و ١٦٤ و ١٦٥ و ١٦٦ و ١٦٧ و ١٦٨ و ١٦٩ و ١٧٠ و ١٧١ و ١٧٢ و ١٧٣ و ١٧٤ و ١٧٥ و ١٧٦ و ١٧٧ و ١٧٨ و ١٧٩ و ١٨٠ و ١٨١ و ١٨٢ و ١٨٣ و ١٨٤ و ١٨٥ و ١٨٦ و ١٨٧ و ١٨٨ و ١٨٩ و ١٩٠ و ١٩١ و ١٩٢ و ١٩٣ و ١٩٤ و ١٩٥ و ١٩٦ و ١٩٧ و ١٩٨ و ١٩٩ و ٢٠٠ و ٢٠١ و ٢٠٢ و ٢٠٣ و ٢٠٤ و ٢٠٥ و ٢٠٦ و ٢٠٧ و ٢٠٨ و ٢٠٩ و ٢١٠ و ٢١١ و ٢١٢ و ٢١٣ و ٢١٤ و ٢١٥ و ٢١٦ و ٢١٧ و ٢١٨ و ٢١٩ و ٢٢٠ و ٢٢١ و ٢٢٢ و ٢٢٣ و ٢٢٤ و ٢٢٥ و ٢٢٦ و ٢٢٧ و ٢٢٨ و ٢٢٩ و ٢٣٠ و ٢٣١ و ٢٣٢ و ٢٣٣ و ٢٣٤ و ٢٣٥ و ٢٣٦ و ٢٣٧ و ٢٣٨ و ٢٣٩ و ٢٤٠ و ٢٤١ و ٢٤٢ و ٢٤٣ و ٢٤٤ و ٢٤٥ و ٢٤٦ و ٢٤٧ و ٢٤٨ و ٢٤٩ و ٢٥٠ و ٢٥١ و ٢٥٢ و ٢٥٣ و ٢٥٤ و ٢٥٥ و ٢٥٦ و ٢٥٧ و ٢٥٨ و ٢٥٩ و ٢٦٠ و ٢٦١ و ٢٦٢ و ٢٦٣ و ٢٦٤ و ٢٦٥ و ٢٦٦ و ٢٦٧ و ٢٦٨ و ٢٦٩ و ٢٧٠ و ٢٧١ و ٢٧٢ و ٢٧٣ و ٢٧٤ و ٢٧٥ و ٢٧٦ و ٢٧٧ و ٢٧٨ و ٢٧٩ و ٢٨٠ و ٢٨١ و ٢٨٢ و ٢٨٣ و ٢٨٤ و ٢٨٥ و ٢٨٦ و ٢٨٧ و ٢٨٨ و ٢٨٩ و ٢٩٠ و ٢٩١ و ٢٩٢ و ٢٩٣ و ٢٩٤ و ٢٩٥ و ٢٩٦ و ٢٩٧ و ٢٩٨ و ٢٩٩ و ٣٠٠ و ٣٠١ و ٣٠٢ و ٣٠٣ و ٣٠٤ و ٣٠٥ و ٣٠٦ و ٣٠٧ و ٣٠٨ و ٣٠٩ و ٣١٠ و ٣١١ و ٣١٢ و ٣١٣ و ٣١٤ و ٣١٥ و ٣١٦ و ٣١٧ و ٣١٨ و ٣١٩ و ٣٢٠ و ٣٢١ و ٣٢٢ و ٣٢٣ و ٣٢٤ و ٣٢٥ و ٣٢٦ و ٣٢٧ و ٣٢٨ و ٣٢٩ و ٣٣٠ و ٣٣١ و ٣٣٢ و ٣٣٣ و ٣٣٤ و ٣٣٥ و ٣٣٦ و ٣٣٧ و ٣٣٨ و ٣٣٩ و ٣٤٠ و ٣٤١ و ٣٤٢ و ٣٤٣ و ٣٤٤ و ٣٤٥ و ٣٤٦ و ٣٤٧ و ٣٤٨ و ٣٤٩ و ٣٥٠ و ٣٥١ و ٣٥٢ و ٣٥٣ و ٣٥٤ و ٣٥٥ و ٣٥٦ و ٣٥٧ و ٣٥٨ و ٣٥٩ و ٣٦٠ و ٣٦١ و ٣٦٢ و ٣٦٣ و ٣٦٤ و ٣٦٥ و ٣٦٦ و ٣٦٧ و ٣٦٨ و ٣٦٩ و ٣٧٠ و ٣٧١ و ٣٧٢ و ٣٧٣ و ٣٧٤ و ٣٧٥ و ٣٧٦ و ٣٧٧ و ٣٧٨ و ٣٧٩ و ٣٨٠ و ٣٨١ و ٣٨٢ و ٣٨٣ و ٣٨٤ و ٣٨٥ و ٣٨٦ و ٣٨٧ و ٣٨٨ و ٣٨٩ و ٣٩٠ و ٣٩١ و ٣٩٢ و ٣٩٣ و ٣٩٤ و ٣٩٥ و ٣٩٦ و ٣٩٧ و ٣٩٨ و ٣٩٩ و ٤٠٠ و ٤٠١ و ٤٠٢ و ٤٠٣ و ٤٠٤ و ٤٠٥ و ٤٠٦ و ٤٠٧ و ٤٠٨ و ٤٠٩ و ٤١٠ و ٤١١ و ٤١٢ و ٤١٣ و ٤١٤ و ٤١٥ و ٤١٦ و ٤١٧ و ٤١٨ و ٤١٩ و ٤٢٠ و ٤٢١ و ٤٢٢ و ٤٢٣ و ٤٢٤ و ٤٢٥ و ٤٢٦ و ٤٢٧ و ٤٢٨ و ٤٢٩ و ٤٣٠ و ٤٣١ و ٤٣٢ و ٤٣٣ و ٤٣٤ و ٤٣٥ و ٤٣٦ و ٤٣٧ و ٤٣٨ و ٤٣٩ و ٤٤٠ و ٤٤١ و ٤٤٢ و ٤٤٣ و ٤٤٤ و ٤٤٥ و ٤٤٦ و ٤٤٧ و ٤٤٨ و ٤٤٩ و ٤٥٠ و ٤٥١ و ٤٥٢ و ٤٥٣ و ٤٥٤ و ٤٥٥ و ٤٥٦ و ٤٥٧ و ٤٥٨ و ٤٥٩ و ٤٦٠ و ٤٦١ و ٤٦٢ و ٤٦٣ و ٤٦٤ و ٤٦٥ و ٤٦٦ و ٤٦٧ و ٤٦٨ و ٤٦٩ و ٤٧٠ و ٤٧١ و ٤٧٢ و ٤٧٣ و ٤٧٤ و ٤٧٥ و ٤٧٦ و ٤٧٧ و ٤٧٨ و ٤٧٩ و ٤٨٠ و ٤٨١ و ٤٨٢ و ٤٨٣ و ٤٨٤ و ٤٨٥ و ٤٨٦ و ٤٨٧ و ٤٨٨ و ٤٨٩ و ٤٩٠ و ٤٩١ و ٤٩٢ و ٤٩٣ و ٤٩٤ و ٤٩٥ و ٤٩٦ و ٤٩٧ و ٤٩٨ و ٤٩٩ و ٥٠٠ و ٥٠١ و ٥٠٢ و ٥٠٣ و ٥٠٤ و ٥٠٥ و ٥٠٦ و ٥٠٧ و ٥٠٨ و ٥٠٩ و ٥١٠ و ٥١١ و ٥١٢ و ٥١٣ و ٥١٤ و ٥١٥ و ٥١٦ و ٥١٧ و ٥١٨ و ٥١٩ و ٥٢٠ و ٥٢١ و ٥٢٢ و ٥٢٣ و ٥٢٤ و ٥٢٥ و ٥٢٦ و ٥٢٧ و ٥٢٨ و ٥٢٩ و ٥٣٠ و ٥٣١ و ٥٣٢ و ٥٣٣ و ٥٣٤ و ٥٣٥ و ٥٣٦ و ٥٣٧ و ٥٣٨ و ٥٣٩ و ٥٤٠ و ٥٤١ و ٥٤٢ و ٥٤٣ و ٥٤٤ و ٥٤٥ و ٥٤٦ و ٥٤٧ و ٥٤٨ و ٥٤٩ و ٥٥٠ و ٥٥١ و ٥٥٢ و ٥٥٣ و ٥٥٤ و ٥٥٥ و ٥٥٦ و ٥٥٧ و ٥٥٨ و ٥٥٩ و ٥٦٠ و ٥٦١ و ٥٦٢ و ٥٦٣ و ٥٦٤ و ٥٦٥ و ٥٦٦ و ٥٦٧ و ٥٦٨ و ٥٦٩ و ٥٧٠ و ٥٧١ و ٥٧٢ و ٥٧٣ و ٥٧٤ و ٥٧٥ و ٥٧٦ و ٥٧٧ و ٥٧٨ و ٥٧٩ و ٥٨٠ و ٥٨١ و ٥٨٢ و ٥٨٣ و ٥٨٤ و ٥٨٥ و ٥٨٦ و ٥٨٧ و ٥٨٨ و ٥٨٩ و ٥٩٠ و ٥٩١ و ٥٩٢ و ٥٩٣ و ٥٩٤ و ٥٩٥ و ٥٩٦ و ٥٩٧ و ٥٩٨ و ٥٩٩ و ٦٠٠ و ٦٠١ و ٦٠٢ و ٦٠٣ و ٦٠٤ و ٦٠٥ و ٦٠٦ و ٦٠٧ و ٦٠٨ و ٦٠٩ و ٦١٠ و ٦١١ و ٦١٢ و ٦١٣ و ٦١٤ و ٦١٥ و ٦١٦ و ٦١٧ و ٦١٨ و ٦١٩ و ٦٢٠ و ٦٢١ و ٦٢٢ و ٦٢٣ و ٦٢٤ و ٦٢٥ و ٦٢٦ و ٦٢٧ و ٦٢٨ و ٦٢٩ و ٦٣٠ و ٦٣١ و ٦٣٢ و ٦٣٣ و ٦٣٤ و ٦٣٥ و ٦٣٦ و ٦٣٧ و ٦٣٨ و ٦٣٩ و ٦٤٠ و ٦٤١ و ٦٤٢ و ٦٤٣ و ٦٤٤ و ٦٤٥ و ٦٤٦ و ٦٤٧ و ٦٤٨ و ٦٤٩ و ٦٥٠ و ٦٥١ و ٦٥٢ و ٦٥٣ و ٦٥٤ و ٦٥٥ و ٦٥٦ و ٦٥٧ و ٦٥٨ و ٦٥٩ و ٦٦٠ و ٦٦١ و ٦٦٢ و ٦٦٣ و ٦٦٤ و ٦٦٥ و ٦٦٦ و ٦٦٧ و ٦٦٨ و ٦٦٩ و ٦٧٠ و ٦٧١ و ٦٧٢ و ٦٧٣ و ٦٧٤ و ٦٧٥ و ٦٧٦ و ٦٧٧ و ٦٧٨ و ٦٧٩ و ٦٨٠ و ٦٨١ و ٦٨٢ و ٦٨٣ و ٦٨٤ و ٦٨٥ و ٦٨٦ و ٦٨٧ و ٦٨٨ و ٦٨٩ و ٦٩٠ و ٦٩١ و ٦٩٢ و ٦٩٣ و ٦٩٤ و ٦٩٥ و ٦٩٦ و ٦٩٧ و ٦٩٨ و ٦٩٩ و ٧٠٠ و ٧٠١ و ٧٠٢ و ٧٠٣ و ٧٠٤ و ٧٠٥ و ٧٠٦ و ٧٠٧ و ٧٠٨ و ٧٠٩ و ٧١٠ و ٧١١ و ٧١٢ و ٧١٣ و ٧١٤ و ٧١٥ و ٧١٦ و ٧١٧ و ٧١٨ و ٧١٩ و ٧٢٠ و ٧٢١ و ٧٢٢ و ٧٢٣ و ٧٢٤ و ٧٢٥ و ٧٢٦ و ٧٢٧ و ٧٢٨ و ٧٢٩ و ٧٣٠ و ٧٣١ و ٧٣٢ و ٧٣٣ و ٧٣٤ و ٧٣٥ و ٧٣٦ و ٧٣٧ و ٧٣٨ و ٧٣٩ و ٧٤٠ و ٧٤١ و ٧٤٢ و ٧٤٣ و ٧٤٤ و ٧٤٥ و ٧٤٦ و ٧٤٧ و ٧٤٨ و ٧٤٩ و ٧٥٠ و ٧٥١ و ٧٥٢ و ٧٥٣ و ٧٥٤ و ٧٥٥ و ٧٥٦ و ٧٥٧ و ٧٥٨ و ٧٥٩ و ٧٦٠ و ٧٦١ و ٧٦٢ و ٧٦٣ و ٧٦٤ و ٧٦٥ و ٧٦٦ و ٧٦٧ و ٧٦٨ و ٧٦٩ و ٧٧٠ و ٧٧١ و ٧٧٢ و ٧٧٣ و ٧٧٤ و ٧٧٥ و ٧٧٦ و ٧٧٧ و ٧٧٨ و ٧٧٩ و ٧٨٠ و ٧٨١ و ٧٨٢ و ٧٨٣ و ٧٨٤ و ٧٨٥ و ٧٨٦ و ٧٨٧ و ٧٨٨ و ٧٨٩ و ٧٩٠ و ٧٩١ و ٧٩٢ و ٧٩٣ و ٧٩٤ و ٧٩٥ و ٧٩٦ و ٧٩٧ و ٧٩٨ و ٧٩٩ و ٨٠٠ و ٨٠١ و ٨٠٢ و ٨٠٣ و ٨٠٤ و ٨٠٥ و ٨٠٦ و ٨٠٧ و ٨٠٨ و ٨٠٩ و ٨١٠ و ٨١١ و ٨١٢ و ٨١٣ و ٨١٤ و ٨١٥ و ٨١٦ و ٨١٧ و ٨١٨ و ٨١٩ و ٨٢٠ و ٨٢١ و ٨٢٢ و ٨٢٣ و ٨٢٤ و ٨٢٥ و ٨٢٦ و ٨٢٧ و ٨٢٨ و ٨٢٩ و ٨٣٠ و ٨٣١ و ٨٣٢ و ٨٣٣ و ٨٣٤ و ٨٣٥ و ٨٣٦ و ٨٣٧ و ٨٣٨ و ٨٣٩ و ٨٤٠ و ٨٤١ و ٨٤٢ و ٨٤٣ و ٨٤٤ و ٨٤٥ و ٨٤٦ و ٨٤٧ و ٨٤٨ و ٨٤٩ و ٨٥٠ و ٨٥١ و ٨٥٢ و ٨٥٣ و ٨٥٤ و ٨٥٥ و ٨٥٦ و ٨٥٧ و ٨٥٨ و ٨٥٩ و ٨٦٠ و ٨٦١ و ٨٦٢ و ٨٦٣ و ٨٦٤ و ٨٦٥ و ٨٦٦ و ٨٦٧ و ٨٦٨ و ٨٦٩ و ٨٧٠ و ٨٧١ و ٨٧٢ و ٨٧٣ و ٨٧٤ و ٨٧٥ و ٨٧٦ و ٨٧٧ و ٨٧٨ و ٨٧٩ و ٨٨٠ و ٨٨١ و ٨٨٢ و ٨٨٣ و ٨٨٤ و ٨٨٥ و ٨٨٦ و ٨٨٧ و ٨٨٨ و ٨٨٩ و ٨٩٠ و ٨٩١ و ٨٩٢ و ٨٩٣ و ٨٩٤ و ٨٩٥ و ٨٩٦ و ٨٩٧ و ٨٩٨ و ٨٩٩ و ٩٠٠ و ٩٠١ و ٩٠٢ و ٩٠٣ و ٩٠٤ و ٩٠٥ و ٩٠٦ و ٩٠٧ و ٩٠٨ و ٩٠٩ و ٩١٠ و ٩١١ و ٩١٢ و ٩١٣ و ٩١٤ و ٩١٥ و ٩١٦ و ٩١٧ و ٩١٨ و ٩١٩ و ٩٢٠ و ٩٢١ و ٩٢٢ و ٩٢٣ و ٩٢٤ و ٩٢٥ و ٩٢٦ و ٩٢٧ و ٩٢٨ و ٩٢٩ و ٩٣٠ و ٩٣١ و ٩٣٢ و ٩٣٣ و ٩٣٤ و ٩٣٥ و ٩٣٦ و ٩٣٧ و ٩٣٨ و ٩٣٩ و ٩٤٠ و ٩٤١ و ٩٤٢ و ٩٤٣ و ٩٤٤ و ٩٤٥ و ٩٤٦ و ٩٤٧ و ٩٤٨ و ٩٤٩ و ٩٥٠ و ٩٥١ و ٩٥٢ و ٩٥٣ و ٩٥٤ و ٩٥٥ و ٩٥٦ و ٩٥٧ و ٩٥٨ و ٩٥٩ و ٩٦٠ و ٩٦١ و ٩٦٢ و ٩٦٣ و ٩٦٤ و ٩٦٥ و ٩٦٦ و ٩٦٧ و ٩٦٨ و ٩٦٩ و ٩٧٠ و ٩٧١ و ٩٧٢ و ٩٧٣ و ٩٧٤ و ٩٧٥ و ٩٧٦ و ٩٧٧ و ٩٧٨ و ٩٧٩ و ٩٨٠ و ٩٨١ و ٩٨٢ و ٩٨٣ و ٩٨٤ و ٩٨٥ و ٩٨٦ و ٩٨٧ و ٩٨٨ و ٩٨٩ و ٩٩٠ و ٩٩١ و ٩٩٢ و ٩٩٣ و ٩٩٤ و ٩٩٥ و ٩٩٦ و ٩٩٧ و ٩٩٨ و ٩٩٩ و ١٠٠٠



في الوقت الحالي يضع الكيميائي الذي يعمل في التراكيب الطبيعية فرضيات انهيار المركب تحت الاعتبار بشكل أكبر مما كان يعتبر في الماضي. في حالة مشتق ٤,٣-دايكلورو المناظرة تكون سرعة المعدنة أقل كثيرا.

وخص بالذكر البيروثينات والبيروثيونز وبكتريا الباسيليس ومثلهات هورمون الحدائة . المواد الطبيعية وغير الطبيعية عليها نفس المحددات في هذا الخصوص حيث تعاني جميعا من تطور المقاومة. هذا يؤكد استمرار الصراع بين الإنسان والآفات. يبدو أن الجاذبات بعيدة عن هذه الظاهرة حيث أنها تعمل على جذب الحشرات لمكان ما فيه نهايتها بواسطة للوسائل الطبيعية أو الجرعات الكبيرة من الكيمياءات. هذا الاقتراب يقدم ميزات كبيرة في اتجاه المحافظة على البيئة. بالرغم من أن محدودية هذه الطريقة يتصل في التخصص المتناهي وأن درجة الفاعلية بعيدة تماما عن تحقيق ١٠٠% فان عدد كافي من الإناث يحدث له إخصاب تأكيدا لاستمرار الأجيال والحياة والصراع.

التقييم التوكسيكولوجي

مرة أخرى لا يوجد اختلاف أساسي بين المركبات الطبيعية وغير الطبيعية بالنظر الى التقييم والطرق المتبعة فيه. لقد سجلت السمية المتناهية مع ممثلي هذين القسمين كما يلي:

الجرعة النصفية للقاتلة LD٥٥ على الأرانب ٠,٠٢٣ - ٠,٠٤٥ ملجم / كجم	تى سى دى دى
الجرعة النصفية القاتلة LD٥٥ ٠,٠٠٠٠٥ ملجم / كجم	بويتولين

لذلك فان إجراء وتنفيذ برامج التقييم العادية المطلوبة هذه الأيام مطلوبة بالحاح وضرورة على مركب متوقع تطويره للاستخدام العملى. ليكن معلوما أن الاستنتاجات التي يمكن الحصول عليها من المشتقات المماثلة محدودة للغاية. دعنا نعود للتذكرة بالاختلاف الكبير الذي أحدثته إدخال مجموعة ميثيلين ك ن ٣ أيد: ك يد٣ ك يد٢ أ يد.

البحث عن مركبات ذات صفات توكسيكولوجية محسنة من مصادر طبيعية تجابه بمنافسة كبيرة من المركبات غير الطبيعية. من سوء الطالع أن النظرة العالمية للمبيدات على مستوى العالم تتمثل في " المبيدات عالية السمية والثانية " .

من المثير للدهشة المدى الواسع من قيم السمية الحادة للمركبات من الأصول الطبيعية :

Scillirosid	LD ₅₀ rat	0,5-0,7 mg/kg
Strychnine	LD ₅₀ rat	1-30 mg/kg
Blasticidin S	LD ₅₀ mouse	39,5 mg/kg
NRDC 143	LD ₅₀ rat	1'500 mg/kg
Validamycin A	LD ₅₀ rat	>20'00 mg/kg
Altosid ®	LD ₅₀ rat	>34'600 mg/kg

(MARTIN H. and WORTHING C.R., 1974)

بالطبع فإن صورة المركبات الطبيعية فيما يتعلق بالتأثيرات السامة المزمنة تكون أفضل بسبب التخصص والاختيارية ومحدودية النشاط بالإضافة إلى سهولة الانهيار الحيوي. من الأمثلة التقليدية التي تؤكد هذا القول الفعل المسبب للأورام للأفلاتوكسينات. مما يحذر للبحاث من خطورة التعميم.

تقييم السلوك البيئي

لقد ذكرت بعض النواحي الهامة عن التوافق البيئي للمبيدات كما هو الحال مع النواحي التوكسيكولوجية لذوات الدم الحار والثبات والانهيار الحيوي . ينبغي الإشارة إلى أن سلوك المركب تجاه الكائنات غير المستهدفة يجب أن يوضح بشكل كاف كما في السمية على السمك والتأثير على الأحياء والكائنات الدقيقة في التربة .

المنافسة الاقتصادية

ببساطة شديدة فإن المنافسة الاقتصادية يمكن تحديدها من مقارنات مجموع تكاليف إنتاج المركب والمكاسب الضرورية وتكاليف التوزيع ومدى قبول وترحيب المستخدمين بدفع مجموع هذه التكاليف . التكاليف التي يدفعها الفلاح كمثال تعتمد على الاستفادة الاقتصادية التي يحققها المركب . في حالة ما إذا كان المركب المستخدم في وقاية المزروعات متاحا على نفس نسق توفر الوسيلة أيا كانت يكون الفلاح على استعداد لدفع نفود أعلى للمركب الجديد إذا حقق له ميزة لم تكن موجودة من قبل . نفس الموقف يقوم الفلاح بشراء المركب الجديد إذا حقق نفس الهدف وكان سعره أرخص مما هو موجود فعلا. في العديد من الدول تعلم الفلاح كيف يتداول المواد السامة نسبيا لذلك فإنه لن يقوم بدفع تكاليف إضافية لمركب يحقق ميزة الأمان فقط .

العوامل التالية تلعب دورا رئيسيا في تحديد الوضع الاقتصادي للمركب: الجرعات التي تستخدم، عدد المعاملات المتكررة المطلوبة، حجم السوق الفعال، تكلفة المركب، إمكانية حقوق الملكية الصناعية. إن تكاليف تطوير مركب جديد سواء كان طبيعيا أو غير طبيعيا عالية جدا لذلك فإن السوق ذات الحجم الصغير لن يرضى مستثمري هذه الكيمائيات. تعتمد تكلفة المركب على أسعار المواد الخام وبساطة أو تعقيد التخليق وعدد خطوات التخليق اللازمة وملئمة الإنتاجية. يمكن الوصول إلى التكلفة المناسبة في حالة الإنتاج الكبير وهذا بدوره يتطلب استثمارات ضخمة.

إذا لم يكن هناك نظام لحماية حقوق الملكية الصناعية مثل فترات الاحتكار Patents فإنه لا يمكن الوصول لما هو مطلوب من البحث والتطوير مما يؤدي إلى خفض كبير في البحث عن مركبات جديدة وطرق جديدة لحماية المزروعات من الأفات. الربحية تمكن من تشغيل جيوش من العمالة بمرتبات مجزية وإنشاء النوادي الاجتماعية وإجراء البحوث الأساسية والتطبيقية وإنشاء المصانع والمعامل. في إحدى الشركات كانت دورة رأس المال تشمل ٣/١ للمرتبات والأنشطة الاجتماعية، ٣/١ للمواد الخام، ٥/١ للاستثمار الصناعي، ١،٢ فقط لتجار الجملة.

رابعاً: دور الصناعة في تطوير استراتيجيات جديدة في مكافحة الآفات

لا غرابة ولا جدال في أن الحاجة لإنتاج غذاء كامل في منظومة اقتصادية تتطلب مزيد من كل أنواع المبيدات. منذ ظهور كتاب للربيع الصامت عام ١٩٦٢ تضاعفت كميات المبيدات التي استخدمت في أمريكا كما زادت كميات مبيدات الحشائش لثلاثة أمثال. لا يبدو في الأفق ما يشير إلى انحسار أو توقف هذه الزيادة في استخدامات المبيدات حيث أن تصور أي خفض عام في الكميات الكلية التي تستخدم غير مؤكدة وغير يقينية من حيث التوقيت ودرجة الخفض. من المؤسف أن تشير إلى أن العوامل الاقتصادية وعدم اليقين التشريعي (تذبذب وتضارب القرارات) أدت إلى قيام شركات عديدة بالانسحاب من السوق أو قلصت بشكل درامي دور هذه الشركات في برامج البحث والتطوير عن مركبات جديدة.

✓ استمرار الصناعة في اكتشاف وتخليق وتطوير وتصنيع مبيدات آفات أفضل

لاكتشاف وتخليق مبيدات كيميائية يقع في اتجاهات تعتمد على برامج مكثفة ودعمية في البحث والكيمياء. بالرغم من وجود العديد من الأقسام الزراعية ومحطات التجارب التي توجه منها البحوث ناحية برامج الكشف عن مبيدات أفضل إلا أن هذا المجال سوف يستمر أحد العلامات الخاصة لصناعة الكيمياء خاصة في أمريكا والدول الصناعية الكبرى. يوجد الآن ما يقرب من ٥٠٠ مبيد مسجل القليل منها من مصادر طبيعية ومن بينها بعض المركبات غير العضوية القديمة. وبعض المركبات العضوية المخلفة والجاذبات والمواد الطاردة والتي اكتشفت وخلقت لأول مرة في معامل صناعة الكيمياء. لقد بدأت صناعة الكيمياء البحث عن مبيدات جديدة من خلال البرامج البحثية لتخليق المركبات العضوية. من أكثر الخطوات أهمية تطوير المركب الكيميائي من مرحلة المعمل إلى الاستخدامات الحقلية خطوتي التطوير والتصنيع.

التطوير بطيء ومكلف حيث أنه تنفق عدة ملايين من الدولارات خلال ٣-٨ سنوات من التطوير دون أية عائدات . الصناعة تملك كل مقومات برنامج التقييم كما أن رجالات مكافحة الآفات يتعاونون في هذه البرامج . حتى الاختبارات الأكثر أهمية مثل تقييم الأمان تضطلع به الصناعة سواء في معاملها ومحطات التجارب الخاصة بها أو في معامل مرجعية موثوق فيها وهي تشمل اختبارات السمية الحادة والمزمنة وتقدير المخلفات والتأثيرات على الأحياء البرية . الصناعة فقط هي التي تملك كيانات معقدة للتطوير قادرة على وضع خطط وإجراء العديد من الاختبارات المطلوبة في تقويم أمان المبيدات الكيميائية . هذا يتطلب التنسيق بين برامج التخليق الكيميائي ودراسات التمثيل في النباتات والحيوانات ووضع وتطوير طرق تحليل المخلفات وتطوير عمليات التصنيع والإنتاج الزراعي وبحوث للدراسات الصيدلانية والتوكسيكولوجي والمستحضرات والتحليل الاقتصادي والزراعة التطبيقية وبيولوجية الأحياء البرية وبراءات الاختراع والاحتكار والتراخيص.

في النهاية وعندما يتأكد أن عملية التطوير مناسبة تصبح الصناعة والتصنيع ضرورية . في بعض الأحيان يمكن تعديل المصانع القائمة بما يلزم المركب الجديد في المراحل الأولى ولكن أجلا أو عاجلا لا بد من إقامة مصنع جديد وتوفير الاعتمادات المالية للتصميم والبناء . مرة أخرى الصناعة وحدها هي التي تملك الخبرة والأموال والحوافز التي تؤدي إلى بناء المصنع الجديد .

استمرار الصناعة في تحمل معظم وليس كل مسئوليات اختبارات امان المواد الجديدة مسئوليات رجالات الصناعة لاقت ومازالت تلقى قبول المسئولين وأصبحت أكثر طلبا بصرف النظر عن الأخطار بل هي ملزمة حتى مع عدم ظهور أية أضرار في الأفق . حتى وقت قريب كانت متطلبات الأمان المحلية لا تختلف كثيرا عن تلك المتطلبات التي وضعها وارتضاها مسئولى الصناعة . هناك دلائل في الوقت الراهن

تشير الى أن العامة ومن بينهم رجالات التشريع يتطلعون الى اليوم الذي تزيد فيه طلبات الاختبارات للنقطة التي تعلق تكاليف التطوير عن التكاليف التي يدفعها للفلاحين والعامة . إذا كانت طلبات ما قبل البيع الخاصة بالاختبارات تزداد بداية كي ترضى إحتياجات العامة يصبح من المناسب أن يتحمل العامة بعضا من التكاليف .

الصناعة تقوم بتوجيه برامج التدريب

تنور المناقشات الآن حول برامج متطورة يستخدم فيها العديد من المبيدات المتخصصة مع تكامل وتوافق هذه المبيدات مع غيرها من الوسائل غير الكيميائية في مكافحة وكذلك مع بعضها البعض عند الضرورة. مفتاح عمل برامج مكافحة متكاملة يتمثل في الحصر اليومي من قبل أشخاص مدربين ومؤهلين عن الآفات وأعداءها الطبيعية والظروف الجوية ونمو وتطور المحصول والمعدات المتاحة بدرجة تفوق أهمية الاعتبارات الخاصة بالعوامل الاقتصادية والتواحي القانونية. لا نعتقد أن هناك ضرورة بنقل ألف من الخبراء من الصناعة للعامة حتى يتحملوا مسؤولية تقديم النصائح وإرشاد الفلاحين. لا ندعى بعدم وجود خبرات في أماكن ومؤسسات أخرى غير الصناعة قادرة على العمل في مجالات مكافحة الآفات. من سوء الطالع وجود نقص في الخبرات من حيث العدد والجودة لمن يعملون في مجال وقاية النباتات بحيث يصعب تعويض من يترك الصناعة. ليس في أيدينا ما يؤكد إمكانية تغطية هذا النقص في المستقبل سواء في الصناعة أو لدى الحكومات. ما يمكننا قوله أن الصناعة تستطيع أن تقدم خبرات وترسانة صغيرة من الخبراء للتوعية بعمليات مكافحة الآفات الجيدة ووضع استراتيجيات المكافحة . في كل مناسبة يبدى رجال الصناعة استعدادهم للتعاون مع أي جهة حكومية وغير حكومية لترسيخ مفاهيم واستراتيجيات المكافحة الكيميائية بالمبيدات والوسائل الأخرى غير التقليدية

الصناعة تتعاون بشكل كامل مع الوكالات العامة التي تطور طرق غير كيميائية

حدث تقدم ملحوظ في مكافحة الآفات بالوسائل غير الكيميائية ومازلنا ننتظر تقدم أكثر في المستقبل. يبذل العامة والخاصة ومسئولي الميزانيات جهودا كبيرة في اتجاه تعضيد مكافحة غير الكيميائية للآفات. هناك شعور بان الصناعة لا تتعاطف فقط ولكن لا ترحب بهذه النوعية من البحوث. نحن نتساءل دائما عن الاموال التي تنفق على البحوث الخاصة بالمكافحة بالوسائل غير الكيميائية. في الحقيقة فان للصناعة نشيطة جدا في هذا المجال. بكتريا للباسيليس ثورينجسيز لم تكن لتجد طريقها للأسواق أو تتطور بدون مساهمة التكنولوجيا الصناعية للعديد من الشركات العالمية الكبيرة والمعامل الدولية. لقد قامت شركتي زويكون وشيرنج بنشاط كبير في تطوير الهورمونات الحشرية في مكافحة الآفات.

الكثير منا لا يثق في المردودات الاقتصادية للمشروعات غير المدعومة لتربية وبيع خنافس أبي العيد أو النكور العقيمة أو الفورمونات . نحن نشعر أن بحوث مكافحة غير الكيميائية مطلوبة وبالبحاح ويتمنى الجميع أن توجه عائدات الضرائب لتعضيد هذا الاتجاه مع ضرورة تطويع التكنولوجيات الكيميائية للاستفادة من مميزات اية مفاهيم أو اتجاهات جديدة تساعد الفلاح .

٧ دور الصناعة في الاتجار في هذه المنتجات

العيب أو القصور الأكبر في صناعة الكيميائيةات ما يتمثل في عدم عمومية تعضيد البحوث بسبب نقص العائدات أو الفوائد. لا توجد أي شركة قادرة على تحمل مصاريف البحوث والتكاليف بدون حماية من قبل المنافسين وعدم تأكيد ما إذا كان هناك إمكانية لاسترداد هذه التكاليف. وسائل مكافحة الحيوية مثل إطلاق أهد الطفيليات المستوردة أو مسببات الأمراض غير الحية مكلفة جدا لا يوجد طريق لتحميل تكاليف فوائد العامة على المستفيدين إلا من خلال تعضيد العامة . في الصناعة لا يوجد مجال لوضع برامج عامة في التطبيق .

الصناعة تأخذ في الاعتبار فرضية إدارة التعامل مع الآفات أو حتى تعاقدات تتعلق بالإنتاج الزراعي بمعنى أن شركات الكيمياء سوف تشارك بشكل مباشر أو من خلال شركات متعاونة مدعمة في تحمل مسئولية بعض النواحي الكبرى في الإنتاج الزراعي

لا يبدو في الأفق ولا في التصور إمكانية السيطرة على تكاليف إدارة التعامل مع الآفات بحيث يتحملها فرد أو مزارع دون اقتسام الفوائد والعائدات الناجمة عن تحقيق مكافحة ناجحة. أيا كان من سيقوم بهذه الخدمة Service لابد أن يكون على درجة عالية من التدريب حاصلًا على ترخيص بمزاولة المهنة على أن يكون مضمون وموثوق التعامل معه.

التطور الحديث المعروف بالمراكز الزراعية "Farm centers" يعطى اتجاه للروشتة الزراعية. العديد من التعاونيات وشركات الكيمياء الزراعية تملك هذه المراكز بعضها يضطلع بمهام والأخرى تحت التطوير أو الدراسة. مهما كان الواقع فإن هذه المراكز تعمل كمحطات خدمات "Service stations" أساسًا مع توفير الأسمدة مع تحصيل رسوم عن المركبات التي تباع وليس عن تقديم الخدمات والنصائح. هذه المراكز قد تمد وتوسع نشاطها بما يسمح ببيع الإرشاد والنصح عن مكافحة الآفات بما فيها النصائح الخاصة بالمكافحة المتكاملة أو المكافحة بخير الكيمياء.

يفضل رجالات صناعة الكيمياء الزراعية الاستمرار والاقتصر على دور المورد مع استمرار مسئوليات عمليات مكافحة الآفات على عاتق المزارع. في حالة ما إذا كان العامة أو مسئولى الوكالات التشريعية في حاجة إلى تغيير النظام بشكل أساسي يكون على الصناعة أن تأخذ في الاعتبار فرضيات الإدارة المتكاملة للآفات أو حتى التعاقدات الخاصة بالإنتاج النباتي بما يؤكد الخدمات التي يقومون بها.

ماذا تتوقع وتنتظر الصناعة من الوكالات العامة

لقد ذكرنا في مناسبات عديدة ما يجب على الصناعة أن تقوم به في سبيل وضع وتنفيذ استراتيجيات جديدة في مكافحة الآفات. الآن جاء الدور لتناول ماذا تتوقع وتنتظر الصناعة من الوكالات المحلية العامة. هذه الرؤى تعتمد على قناعة أن الصناعة يجب أن تكون متعاطفة مع الوكالات العامة كي تستمر في تقديم المبيدات الفعالة والأمنة للزراعة والإنسان وصحة الحيوان.

الاعتبارات العاطفية للتواحي الاقتصادية والعلاقات العامة والمشاكل السياسية

إن الشعور بأن الصناعة هي المسئولة عن كل المتاعب والمشاكل التي حدثت مما يستوجب معاقبتها جعل من مستقبل المكافحة الكيميائية للآفات ذات مستقبل مظلم. لكل بلد قوانينه وتشريعاته التي تحكم وتتحكم في الصناعة وهذا معناه أن صلاحية هذه التشريعات في مرحلة ما لا يعنى نجاحه في نولة أخرى حتى وإن كانا متشابهين في كثير من الأمور الاقتصادية والسياسية.

تناسق التشريعات الفيدرالية التطبيقية ومجهودات توحيد نظام الاستخدام والتسجيل والقوانين المحددة للتداول

منذ سنوات ليست بعيدة مكنت التشريعات الفيدرالية الخاصة بالتسجيل وإقرار البطاقات الإرشادية علاوة على قليل من الدولارات كرسوم للتسجيل من تداول وتسويق المبيدات خلال أمريكا . ليكن معلوما أنه لا يمر أسبوع واحد إلا وتصدر تشريعات جديدة على مستوى الولايات . تعقيد عملية إصدار التشريعات تتطلب جيش جرار من العاملين والخبراء والتكاليف والآلاف الدولارات كرسوم . التعامل مع المبيدات لا يعاثل التعامل مع المنظفات وعبوات الزيوت والصبغات مثلا لأننا بصدد التعامل مع مواد سامة ذات تأثيرات خطيرة على البيئة .

مساعدة ودعم الدراسات التوكسيكولوجية من قبل الوكالات الفيدرالية ماديا ومعنويا يفترض مسئولية الصناعة بشكل أساسي وكبير عن إجراء الاختبارات الخاصة بالأمان للمبيدات التي تنتجها وهذا مطلب يسبق الموافقة على التسجيل يقع تحت مظلة تقويم الخطر. بناء على نتائج الاختبارات يسمح أو يمنع من تسجيل وتداول المركب وقد يؤدي ذلك الى منع الاستمرار في تقييم المركب بسبب مؤشرات السمية والخلل البيئي وهذا في صالح العامة والصناعة معا. لا يمكن تصور أن تنتج أي شركة نحو إنتاج مركب سيء لها ويتسبب في مشاكل بيئية تجر عليها كوارث وتعويضات تقدر بالبلايين. نفس الكلام ينطبق على مضافات الغذاء وأية كيميائيات أخرى حتى الأدوية لأنها تخضع لنفس الدستور. ألم نشير في مواضع سابقة الى ما حتم ضرورة مراجعة المبيدات وغيرها من الكيمائيات بناء على تأثيراتها على التوازن الهرموني لإفرازات الغدد الصماء وما استتبع ذلك من صدور وتعظيم دور قانون مراقبة جودة الغذاء . FQPA

تحسين وتفعيل وتعظيم الخدمات الإرشادية للفلاحين نحو الاستخدام الأفضل للمبيدات من قبل الهيئات الحكومية وغير الحكومية

في النهاية اتساءل اين نحن والدول النامية من الكشف عن مركبات جديدة ذات أنشطة حيوية تفيد من مكافحة الافات؟ لا سبيل الا من خلال قاعدة ضخمة ومتناسقة من العلوم والعلماء والاستثمارات الضخمة مع تقبل المخاطر.

الباب الثالث

مدخل عن المبيدات العضوية المخلقة في الماضي والمستقبل:
وضوح الرؤي وتحقيق الاهداف

الفصل الاول

المبيدات المخلقة وتلك من المصادر الطبيعية الاكثر شيوعا في مكافحة
والسيطرة علي الافات الضارة

مقدمة: للكائنات والاحياء للضارة والتي يطلق عليها آفات بدأت مع الانسان منذ بدأ الخليفة وتسببت ومازلت تسبب له الكثير من الاضرار والكوارث وسوف تستمر في ذلك حتي نهاية العالم. الافات تضر بالانسان والحيوانات والغطاء الاخضر وتسبب المشاكل في اماكن السكني والمدن وفي الحقول وفي المخازن ومع الحياة البرية. البلدان التي تقع في المناطق المعتلة وغيرها مطالبين بالتركيز وبذل الجهود لزيادة الانتاجية المحصولية مما يستدعي ضرورة اللجوء لاستخدام المبيدات. في بلدان اخري مثل الهند يكون الهدف الرئيسي هو تقليل الفقد في الانتاجية الزراعية عن طريق السيطرة ومكافحة الافات حيث يتوقف الانتاج الزراعي علي نجاح هذه البرامج. كما ذكر قبلا ومرارا فان المبيدات او الكيمائيات الزراعية تصمم اساسا لمكافحة والسيطرة علي هجوم مختلف الافات علي المحاصيل الزراعية الحقلية والبستانية. توجد انواع عديدة مختلفة من المبيدات تبعا للافة او الافات التي تستخدم لمكافحتها. الافة اصطلاح يستخدم مع أي كائن حي يوجد في مكان حيث لا يجب ان يوجد فالحشيشة Weed ليست وصف لنوع معين من النباتات ولكن تصف السلوك حيث تعرف الحشيشة بانها أي نبات ينمو في مكان حيث لا يجب ان تنمو. من منطلق عريض يمكن وضع المبيدات في مجاميع مثل المبيدات الحشرية والفطرية والحشائشية. في الحقيقة فان اصطلاح مبيد pesticide يشمل كل الكيمائيات التي تستخدم في الزراعات والبساتين لمكافحة الافات من أي نوع. من الناحية التقليدية فان المبيدات المخلقة يمكن تقسيمها كايديروكربونات كلورينية وفوسفورية عضوية وكاربامات وغيرها. هذه المبيدات المخلقة توضع في مجاميع تبعا لكيفية احداث الفعل مثل المدخنات والسموم الملامعة والمواد الطاردة والمواد الجهازية ومنظمات النمو النباتية.

المدخنات Fumigants: بعض المركبات تعيد توزيع نفسها عند التطبيق في البيئة من خلال عملية طبيعية كاملة. يطلق علي هذه المركبات المدخنات وهي تشمل في الغالب السوائل او الغازات مثل ثاني كبريتور للكربون والاثيلين داي سلفيد وسيانيد الايدروجين وغيرها. عندما يتم رش هذه المواد تدخل مباشرة في القصبات الهوائية للافات وتسبب لها الخنق asphyxiation.

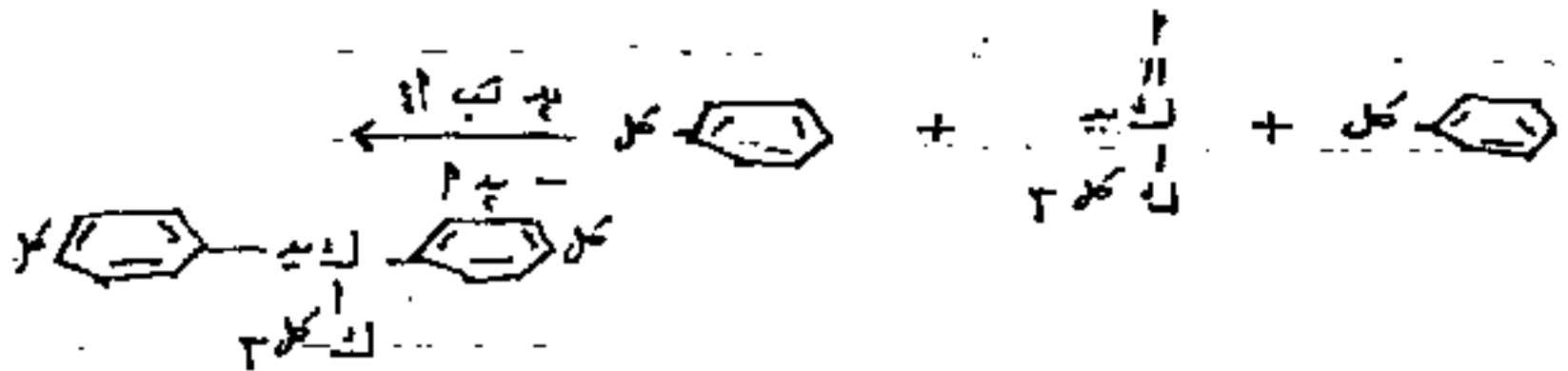
المبيدات الحشرية التي تؤثر باللامسة او غير الجهازية او السطحية: هذه المركبات عندها المقدرة لانتاج واحداث اعراض تسمم في الكائن بعد ان يتلامس طبيعيا مع المركب. هذه المواد لا تتفد داخل الانسجة النباتية ومن ثم لا تنتقل او تصعد داخل النظام الوعائي. العيب الرئيسي لهذه المواد انها حساسة للظروف الجوية المعاكسة (رياح - مطر - ضوء شمس) علي المدى الطويل مما يجعل النموات النباتية الجديدة غير محمية حيث تكون عرضة للاصابة بالحشرات والفطريات. المبيدات الحشرية الملامسة تتكون من مواد تحدث طبيعيا مثل النيكوتين والبيرثروم ... وغيرها وكذلك المركبات المخلفة مثل الايدروكربونات للكلورينية والفوسفورية العضوية والكاربامات والهورمونات الحشرية.

السموم الجهازية Systemic poisons: علي عكس المبيدات السطحية الملامسة فان المبيدات الحشرية الجهازية تتميز بالقدرة علي النفاذية العالية من خلال كيويتكل النبات وتتحرك خلال النظام الوعائي. تستخدم هذه المركبات اساسا لمكافحة المن الذي يتغيب سطح النبات ويمتص العصارة. من امثلة هذه المركبات مجموعة الاوكتاميثيل بيرو فوسفوراميد.

المبيدات الحشرية المخلفة Synthetic insecticides: في السنوات الاخيرة اكتسبت المبيدات الحشرية المخلفة لرضا كبيرة علي حساب المنتجات الطبيعية بعيدا عن البيروثريودز التي استمر استخدامها في الزيادة بالرغم من تعاظم دور المركبات المخلفة. من اهم مجموعات المبيدات الحشرية المخلفة المركبات للكلورينية العضوية والفوسفورية العضوية بالرغم من ان مبيعات المبيدات للكلورينية تناقصت بشكل كبير

في الوقت الراهن بسبب اضرارها البيئية وما احدثته من اضرار ومخاطر بسبب الاستخدام الواسع والعريض لفترات طويلة.

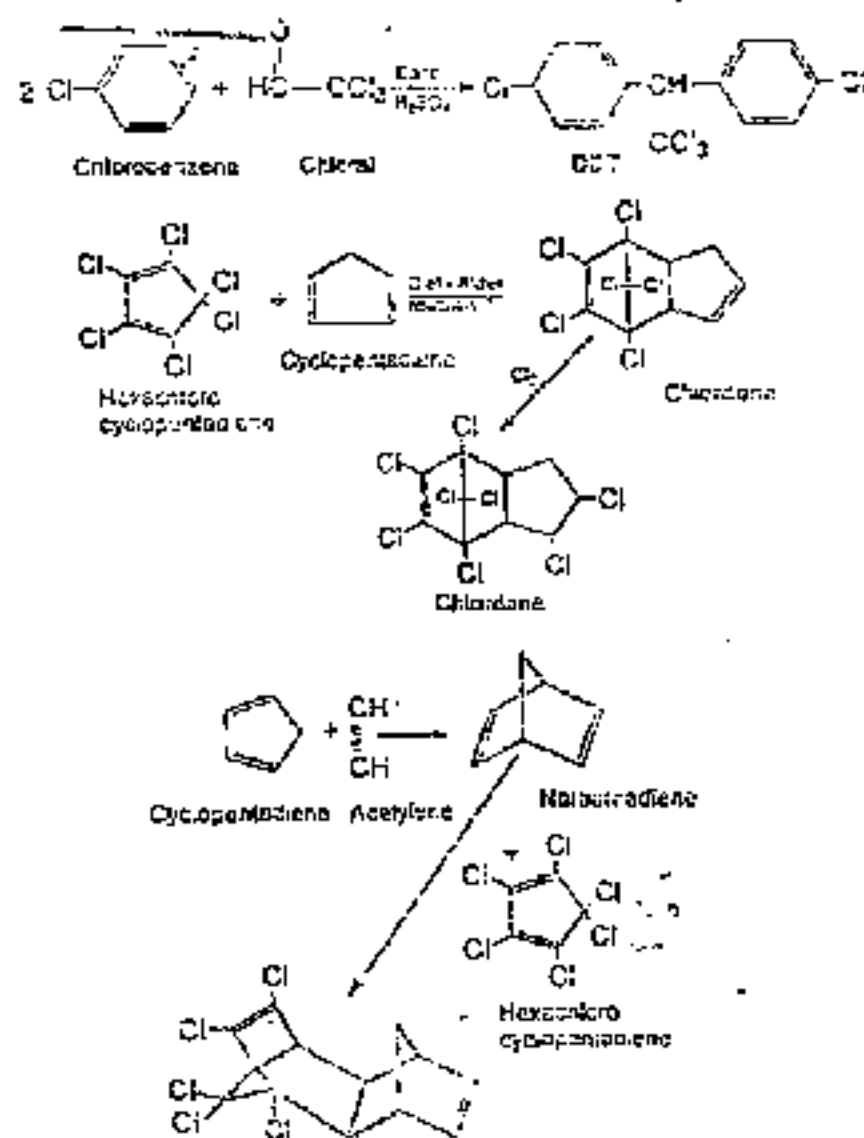
المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية: من اكثر المركبات اهمية وشهرة هو الـ DDT ((او او ١ - ترايكلورو - ٢,٢ - داي (بارا - كلوروفينيل) ايثان)). لقد كان الباحث Zeidler (١٩٧٤) اول من قام بتخليق المركب ولم تكتشف صفاته الا بادية ضد الحشرات الا في عام (١٩٣٩) بواسطة الباحث Paul Miller وتم تخليقه (Hartley ١٩٦٩ and west وكذلك Martin and Worthing, ١٩١٤) علي النحو التالي:



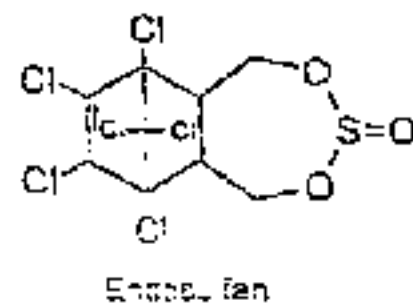
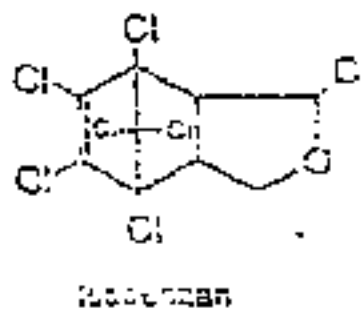
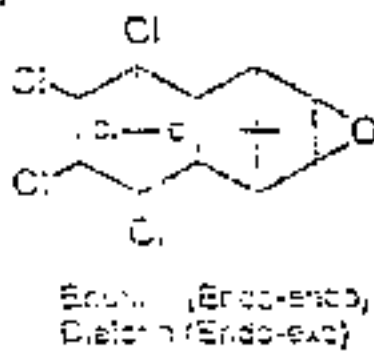
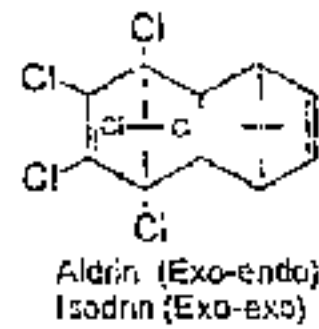
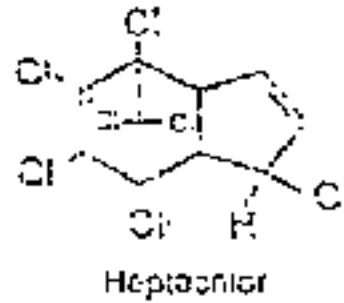
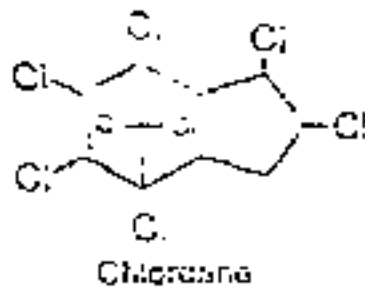
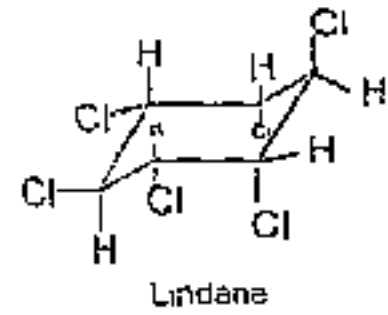
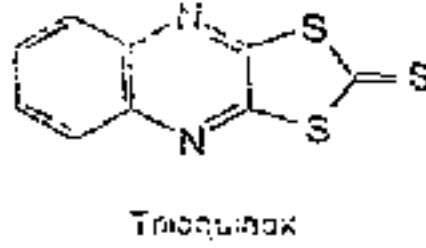
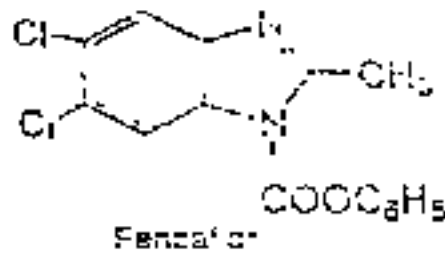
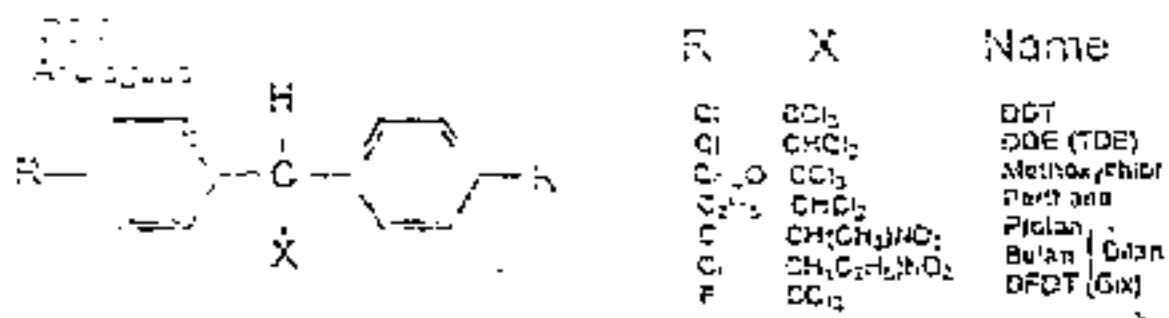
مميزات استخدام هذا المبيد متنوعة وعريضة كما ان انتاجه غير مكلف مع سهولة تخزينه وقلة سميته علي الثدييات (ج وه عن طريق الفم علي الجرذان ٣٠٠ ملجم / كجم) كما ان للمركب مدي واسع من النشاط والفاعلية. المبيد فعال عند تناول الحشرة له وكذلك باللامسة عندما تمشي او تزحف الحشرات علي الاسطح المعاملة. كيفية احدث للفعل للددت غير معروفة جيدا ولكن تطور مقاومة الحشرات لفعل المبيد تمثل للمشكلة الاساسية وقد ادي ذلك الي تناقص استخدام المركب عاما بعد عام وقد قامت العديد من دول العالم بمنع وايقاف استخدامه في مكافحة الافات الزراعية وتلك التي لها علاقة بالصحة العامة بالرغم من ان هيئة الصحة العالمية WHO مازالت توصي باستخدام الـ DDT النقي (بارا-بارا) في مكافحة يرقات البعوض.

لقد ادي اكتشاف الصفات والخصائص المميزة للددت الي تشجيع وتحفيز البحث عن مشتقات للمبيدات الكلورينية العضوية وقد وجد القليل منها ذات فاعلية كافية. الشكل (١-٣) يوضح اهم المركبات المختلفة في هذه المجموعة الجديدة. لقد وجد ان الكفاءة الابادية للددت ومشتقاته ترتبط بحجم وشكل الجزيء. القليل معروف عن كيفية

أحداث الفعل علي وجه الدقة واليقين. اعراض التسمم في الحشرات والفقاريات تشمل عدم القدرة علي الحركة يتبعها الارتجافات ثم الموت مما يشير الي ان الددت يعمل ويؤثر علي الجهاز العصبي ومن المحتمل ان يحدث خلل في التوازن بين الصوديوم والبوتاسيوم. من ضمن المركبات الكلورينية العضوية الهكساكلورو سيكلوهكسان والتي كان يسمي قبالا بنزين هكسا كلوريد (BHC) وقد ثبت فعله الابادي الكبير ضد الحشرات. يوجد في ثمانية مشابهاة مختلفة ولكن واحد فقط هو مشابه الجاما والذي يطلق عليه للندين ذو فاعلية شديدة ضد الحشرات الشكل (٢-٣). في مجموعة السيكلودايين في المركبات الكلورينية العضوية تمت دراسة فعلها الابادي ضد الحشرات عام ١٩٤٥. من افراد هذه المجموعة الهبتاكلور والالدرين والاندوسلفان وغيرها (الشكل ٢-٣). المبيدات الحشرية من السيكلودايين تتميز بالثبات لانها جزيئات محببة للذوبان في الدهون ومن ثم ليس من السهل تهيارها حيويًا بل تعمل للتراكم في البيئة.



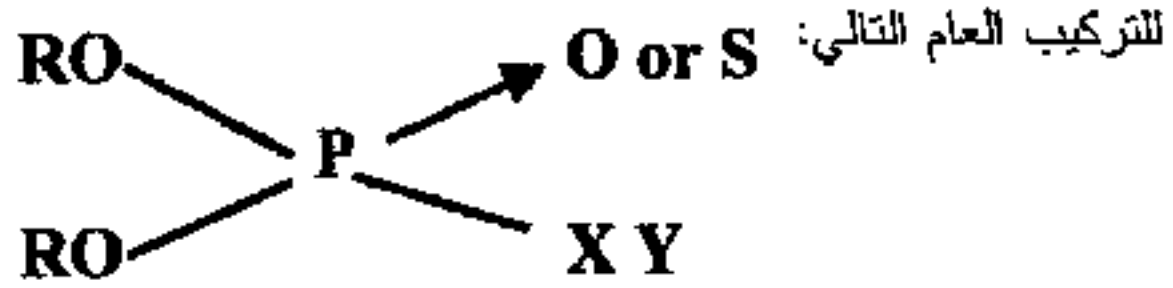
شكل (١-٣): تخليق الكلوران والالدرين



شكل (٣-٢): المبيدات الحشرية العضوية الكلورينية

المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية: السموم الفوسفورية العضوية عديدة وتكون قسم متميز بين المبيدات. الكثير معروف عن كيفية أحداثها للفعل وخصائص وملامح التركيب الكيميائي والتفاعلات الضرورية لأحداث الفعل بالمقارنة باي قسم من أقسام المبيدات الأخرى. هذا القسم لقي العناية والاهتمام بشكل ملفت للنظر في اتجاه محاولات جادة للحصول علي مركبات فعالة ضد الآفات بما فيها الحشرات. لقد تم تخليق مئات الألوف من هذه المركبات في المعامل الملحقة بالمصانع (Fest and

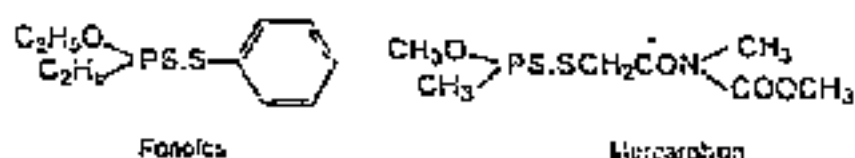
Schmidt (1973). معظم غالبية المركبات الفوسفورية العضوية الفعالة تخضع



حيث R, R عبارة عن مجموعة الكيل أو الكوكسي أو ثيوالكيل أو مجاميع امينو احلالية، X عبارة عن اكسجين أو كبريت ، Y مجموعة تاركة جيدة أو واحدة قادرة على التمثيل الي هذه المجاميع. لقد وجد ان عدد من المركبات ذات فاعلية ابادية ضد الحشرات وتم تخليقها ويمكن وضعها في مراتب ومجاميع تحت المسميات الرئيسية الاتية:

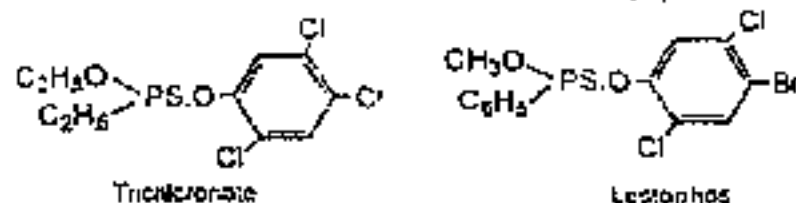
■ الفوسفونات: يوجد واحد او اثنين من المركبات المسوقة تجاريا وفيها ترتبط المجموعة X مباشرة مع الفوسفور ومن ثم يطلق عليها فوسفونات. من اكثر المركبات اهمية الترايكلور وفوت الذي تم تصنيعة من الدايثيل فوسفيت والكلورال. من امثلة هذا القسم الفونوفوس، ميركارفون، ترايكلورونات، لبيتوفوس، سيانولات (الشكل 3-3)

■ فوسفوراميدوثيوات: حديثا تم الحصول علي مركبات عن طريق احلال مجموعة XY بالمجموعة NXY واطلق علي المركبات الفوسفوراميدوثيوات ومنها الميثاميدافوس والاسيفات والفوسفولان والميفوسفولان (الشكل 3-4). معظم المبيدات الفوسفورية العضوية تعتبر مشتقات لحامض الفوسفوريك او الثيوفوسفوريك. من اول المركبات المفيدة من هذا النوع انهيدريدات الفوسفوريك مثل TEPP ومركب السلفونيب ولكن وبسبب السمية العالية علي الثدييات لم تستخدم في التطبيق.



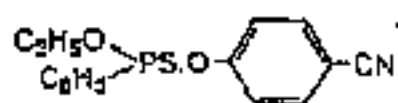
Fonofos

Mercaphos



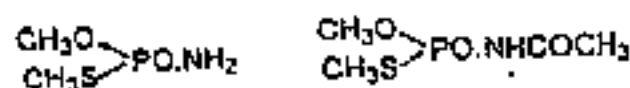
Trichlorate

Leptophos



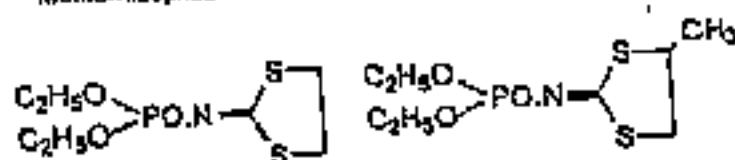
Cyanate

شكل (٣-٣): مركبات الفوسفونات



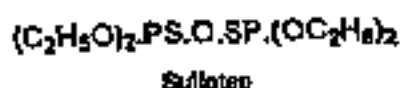
Methamidophos

Acephate



Phosfolan

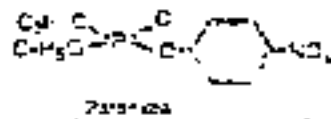
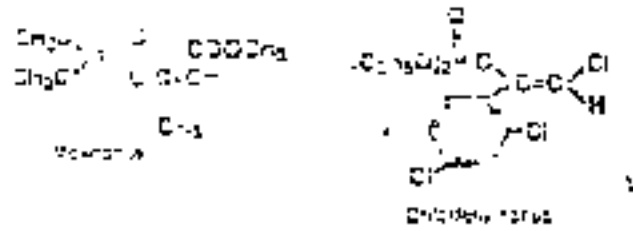
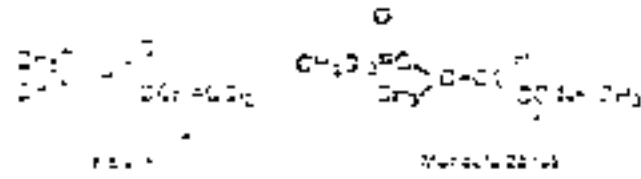
Mephosfolan



شكل (٤-٣): مركبات الفوسفور اميدو ثيووات

الفوسفات: في العادة فان مركبات هذه المجموعة غير ثابتة ولها سمية عالية علي الثدييات. تشمل هذه المجموعة عدد قليل من المبيدات الحشرية المفيدة. بعيدا عن الباراكسون فان كل المركبات التجارية عبارة عن داي الكيل فينيل فوسفات ومبيد الدايكلوروفوس اوسعها انتشارا (الشكل ٣-٥). من الطرق العامة لتصنيع هذه الفوسفات عن طريق تفاعل داي الكيل فوسفوروكلوريدات مع مركب الايدروكسيل وعادة في مذيب عضوي في وجود كربونات الصوديوم وقاعدة عضوية. يتم تجهيز الباراكسون من تفاعل داي ايثيل فوسفوروكلوريدات مع صوديوم فينوكتريد في الاسيتونتريل لمدة ساعتان علي درجة حرارة ٧٥° م

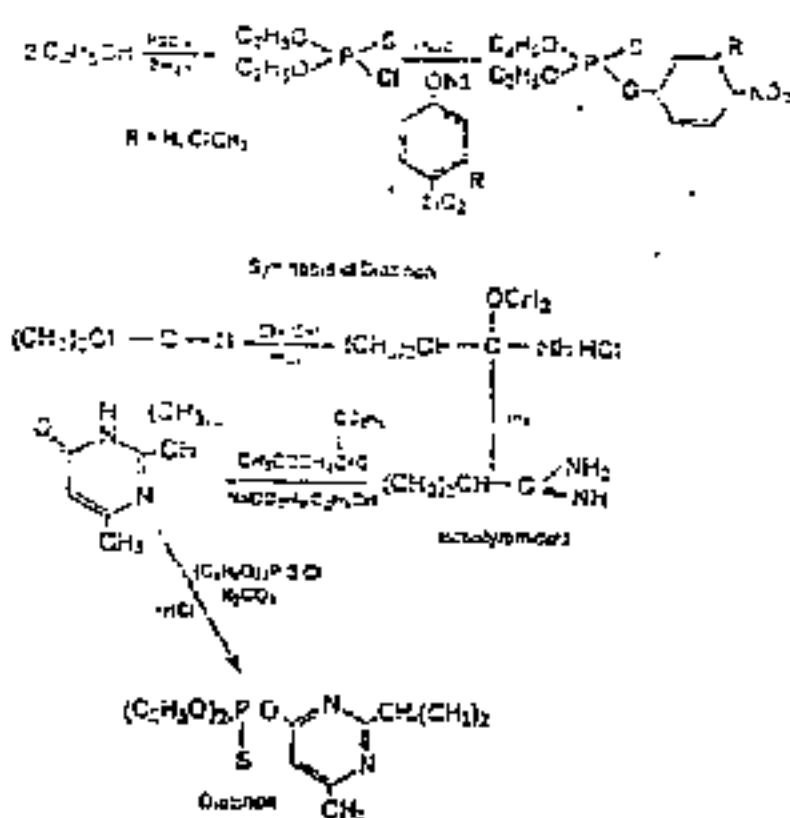
(الشكل ٣-٦). الباراكسولون مبيد حشري قوي جدا مع بعض من صفة الجهازية كما ان له سمية عالية علي الثدييات (ج.ق.ه. عن طريق الفم للجرذان تساوي ٥ ملجم/كجم). تستخدم الدايكلوروفوس ضد الحشرات المنزلية مثل الذباب كما انه ينهار بسرعة في الثدييات الي مركب غير سام. المركب ذات سمية عالية علي الثدييات (ج.ق.ه. عن طريق الفم علي الجرذان تساوي ٨٠ ملجم/كجم). الميفينفوس عبارة عن مبيد حشري يعمل كسم ملامس وجهازي ومبيد اكاروسي كذلك. يتحلل المركب مائيا بسرعة في النباتات الي مواد غير سامة كما ان اثره الباقي قليل حيث ينهار في خلال اربعة ايام. المركب له سمية عالية علي الثدييات (ج.ق.ه. عن طريق الفم علي الجرذان تساوي ٥ ملجم/كجم).



شكل (٣-٥): مركبات الفوسفات

■ اوكسي-فوسفوروثيونات: تتميز هذه المركبات بالثبات بوجه عام مقارنة بالفوسفات كما انها اقل سمية علي الانسان والحيوانات وهي بذلك واسعة الانتشار. من اكثر المركبات المستخدمة الباراثيون والكلورينون والسوميثيون والديازينون (الشكل ٣-٧). الباراثيون مبيد حشري واسع الانتشار ذات سمية عالية علي الثدييات (ج.ق.ه. عن طريق الفم علي الجرذان ٦,٤ ملجم/كجم) ومن ثم جري احلاله بمركب اقل سمية هو الكلوروثيون (ج.ق.ه. = ٤٠٠ ملجم/كجم) والسوميثيون (ج.ق.ه. = ٥٠٠ ملجم/كجم). هذه المبيدات استخدمت لمكافحة

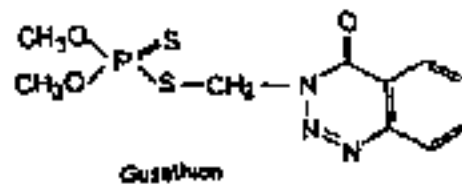
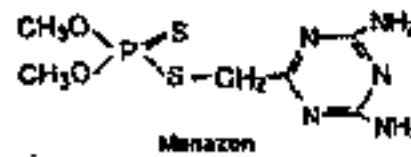
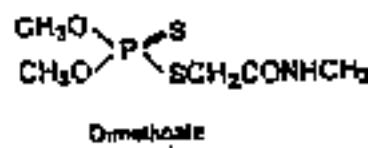
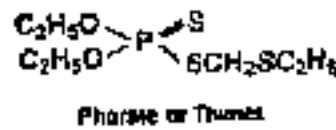
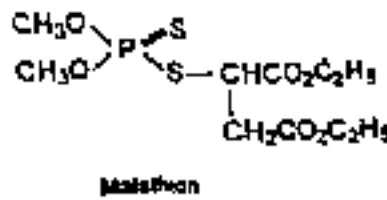
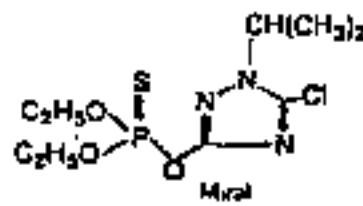
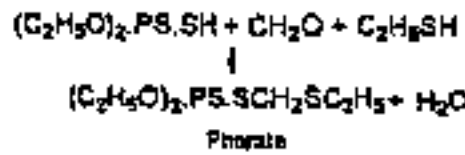
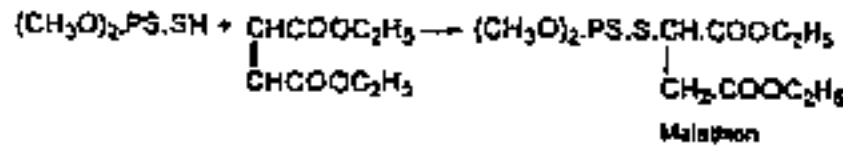
■ فوسفورودايمثوات: من أكثر أقسام المبيدات الحشرية المستخدمة علي نطاق تجاري وقد لوحظ ان معظم المركبات الفعالة تحتوي علي مجموعة ميثيل مرتبطة بالكبريت S ومجموعة الميثيل هذه تحمل مجموعة استر او اميد او كاربامويل او سلفيد او مجموعة حلقيه غير متجانسة. من أكثر المركبات اهمية الملاثيون والفورفات والدايمثوات.



شكل (٣-٨): تخليق الباراثيون/سوميثون/كلوروثيون/بيازينون

والمينازون والجوثيون (الشكل ٣-٩). لقد استخدم الملاثيون بشكل واسع كمبيد حشري ملامس ومبيد اكاروسبي. المركب له سمية منخفضة علي الثدييات (ج.ق.ه = ١٣٠٠ ملجم/كجم). الدايمثوات مبيد حشري جهازى وله فاعلية علي الاكاروسات وله سمية متوسطة علي الثدييات (ج.ق.ه = ٢٣٠ ملجم/كجم). لقد امكن الحصول علي مجموعة هامة ومتنوعة من المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية عن طريق تكثيف الملح القلوي او الامونيومي لمركب أ و أ - دايمثيل فوسفوروثيويك اسيد مع المركب الحلقي غير المتجانس كلوروميثيل. من هذه المركبات الهامة مينازون والجوزاثيون وهي مركبات جهازية متخصصة ذات سمية عالية علي الثدييات. لقد قدمت سيبا

جايجي المركب ميرال في عام ١٩٧٤ وهو من مشتقات الترايازين ويعمل كمبيد حشري واسع الانتشار ضد آفات التربة وهو غير ضار علي ذودة الأرض.



شكل (٣-٩): الفوسفورو داي ثيووات وتخليق المالاتيون / الفورات

• كيفية احداث الفعل في المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية:

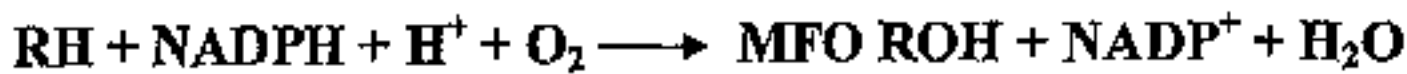
تحدث المركبات الفوسفورية العضوية التي تبيد الحشرات الفعل السام عن طريق تثبيط انزيم الاستيريل كولين استريز ذو الالهية الفسيولوجية الفائقة في الجهاز العصبي. يعمل هذا الانزيم علي كسر الاستيريل كولين الذي يتكون عند نقط ارتباط العقد العصبية

عند انتقال النبضة. عادة تلاحظ للتأثيرات السامة عندما يصل تثبيط نشاط الاستيايل كولين استريز في العصب لحوالي 70-90%. المبيدات الحشرية لفوسفورية فعالة أيضا في تثبيط انزيم الكولين استريز حيث ان معاملة الحشرة بواحد ميكروجرام من بعض المركبات لكل جرام من وزن الجسم قد يسبب تثبيط كامل للكولين استريز في داخل الجسم. الانزيم يتحكم في التحلل للمائي للاستيايل كولين (A) الذي يتحول في منطقة اتصال الاعصاب الي كولين (B). في غياب الانزيم الاستيايل كولين استريز النشاط يحدث تراكم للاستيايل كولين المنفرد مما يوقف ويمتنع النقل السهل للنبضات العصبية عبر الفجوة العقدية عند مكان اتصال العصب. هذا يسبب فقد في التناسق العضلي ويحدث ارتجافات ثم الوفاة. انزيم الاستيايل كولين استريز مكون ضروري في الجهاز العصبي للحشرات والثدييات علي السواء. المركز الفعال لانزيم الاستيايل كولين استريز يحتوي علي موقعين رئيسيين ذات قدرة علي التفاعل هما الموقع الانيني وهو سالب الشحنات ويرتبط مع الجزء الكاتيوني من الوسيط الكيميائي (استيايل كولين A) والموقع الاستراتي الذي يحتوي علي مجموعة كحولية للحامض الاميني سيرين الذي يهاجم ذرة كربون الكاربونيل للمحبة للالكترونات في الوسيط الكيميائي. التحلل للمائي للمادي الانزيمي للاستيايل كولين (A) الي الكولين (D) موضح في الشكل (3-10).

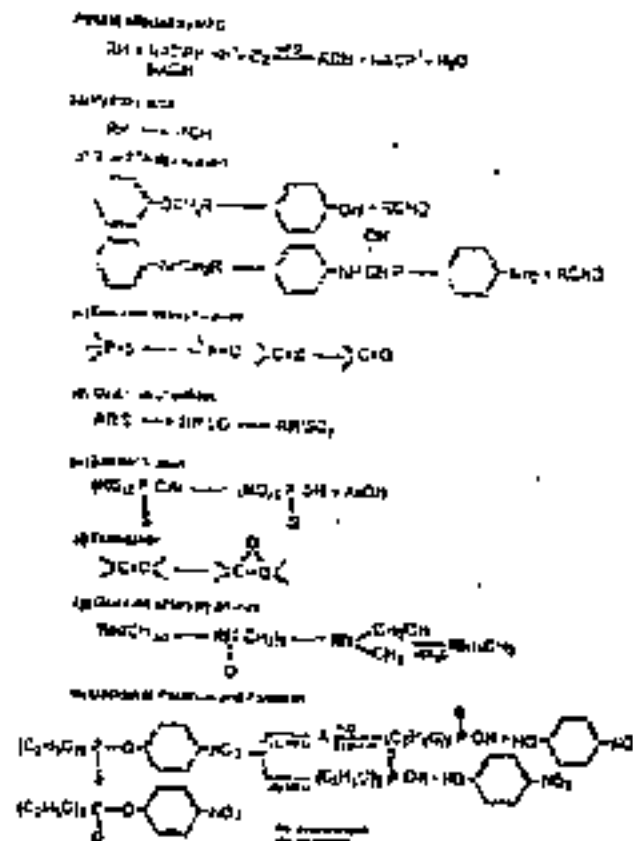
المركبات لفوسفورية العضوية تحاكي الوسيط الكيميائي لطبيعي استيايل كولين عن طريق ارتباطها مع الموقع الاستراتي لانزيم الاستيايل كولين استريز. التفاعل المتتابع بين الانزيم (ECH_2OH) والمركب الفوسفوري العضوي من النوع ثنائي الجزئ SN_2 ويعكس مرآيا التفاعل في المرحلة الثالثة بين الانزيم والاستيايل كولين.

مسارات التمثيل Metabolic pathways:

دراسات تمثيل انواع مختارة من المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية في النباتات والحيوانات والحشرات اوضحت عدم جدواها في تحديد كيفية احدث الفعل وامكانية التنبؤ بفواتح التمثيل المحتمل للمركبات الفوسفورية العضوية القرينة لها وكذلك تحديد السمية الاختيارية. التمثيل بكل ابعاده ومساراته ونواتجه يختلف من كائن لآخر حيث يختلف فيما بين الحشرات والاكاروسات والكائنات الدقيقة في التربة والنبات والفقاريات. الانزيمات المعروفة بانزيمات (الاكسدة مختلطة الفعل Mixed Function oxidase والتي تختصر (MFO) تحدث في للحيوانات والاسماك والحشرات في خلايا الميكروسومات. في وجود الاكسجين الجزئي ولنيكوتيناميد ادينين داينيوكلينيد فوسفات المختزل (NADPH) او نيكوتيناميد ادينين داينيوكلينيد المختزل (NADH) فانها تؤكسد مجموعة من المواد الوسيطة المحيية لدهون مثل الاستيرويدات والليبيدات والمركبات الغريبة. احد ذرات الاكسجين تكحل في الوسيط (RH) بينما الاخرى تختزل الي الماء.



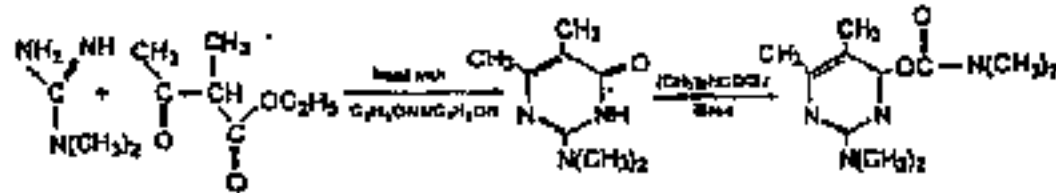
من الامثلة عن تأثير MFO موضحة في الشكل (٣-١١). ليكن معلوما ان عملية الاكسدة بهذا الانزيم المتميز تنتج في اغلب الاحوال ناتج تمثيل اكثر سمية من المركب الاصلي سرعان ما ينهار ويتحول الي نواتج انهيار غير سامة.



شكل (٣-١١): العمليات التي تتأثر بانزيمات الاكسدة MFO

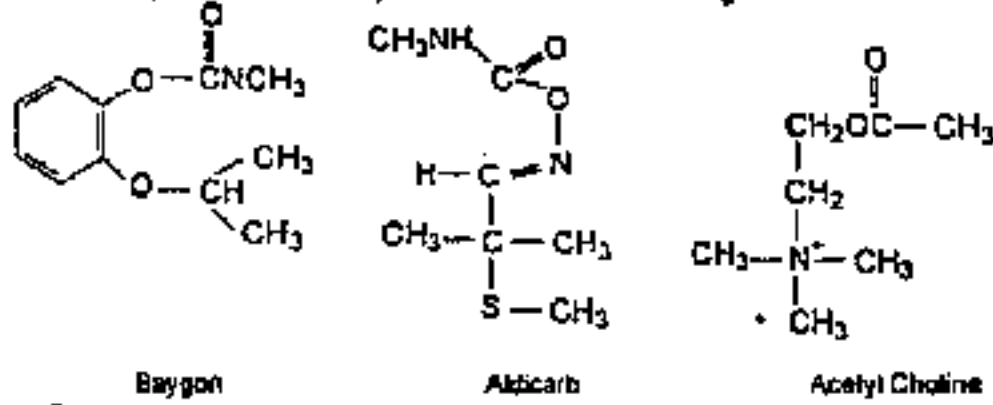
❖ مبيدات الكاربامات Carbamates:

الكاربامات تتشابه بشكل كبير في الفعل البيولوجي وفي تطور المقاومة مع المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية وتثبيط انزيم الكولين استريز. الكاربامات عبارة عن استرات حامض الكارباميك وبذلك تمثل المجموعة الثالثة الكبرى للمبيدات الحشرية. الصفات الفسيولوجية للالكالويد فيزوستجمين يفترض انها تبني علي جزء الفينيل ميثيل كاربامات من التركيب. لقد ادي هذا الي الكشف عن العديد من المركبات الفعالة. لقد اظهر العمل اللاحق انه في سلاسل الدايميثيل كاربامات للمشتقات الحشرية غير المتجانسة خاصة نواه البيريبيدين ذات سمية منخفضة علي الثدييات وقد قامت شركة ICI عام ١٩٦٨ بتخليق مبيد البيرميكارب من الايثيل - الفلميثيل اسيتات و الداميثيل امينو اسيتاميدين.



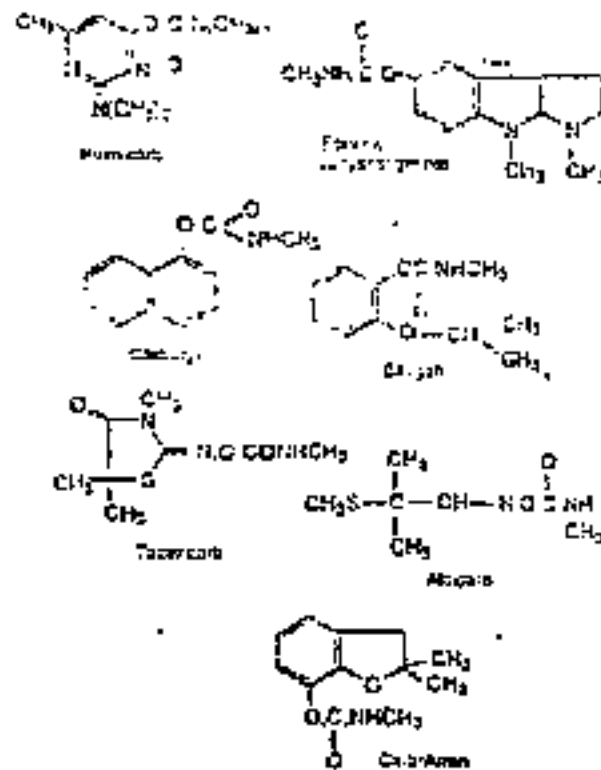
البرميكارب مبيد حشري جهازي سريع المفعول علي حشرة المن العادي وكذلك المقاوم للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية. المركب ذات سمية متوسطة علي الثدييات (ج.ق.، علي الجرذان عن طريق الفم = ١٤٧ ملجم/كجم). الفينول كاربامات ذات فائدة خاصة كمبيدات حشرية وكان اول فرد في هذه المجموعة مركب الالفا- نافثيل المسمي كارباريل او السيفين. لقد تم تجهيز المبيد من النافثول (الشكل ٣-١٢). الكارباريل مبيد حشري ملامس ذات صفات جهازية قليلة وفاعلية عريضة. المبيد فعال ضد العديد من الافات الحشرية التي تصيب الفواكة والخضراوات والقطن. الكارباريل قد تستخدم كبديل للددت لتقليل التلوث البيئي لانه ينهار حيويًا ومن ثم لا يتراكم في النظام البيئي. من المركبات المثيرة البايجون والكاربوفوران والالديكارب والتازيمكارب والكاربوفوران وهي تتميز بنشاط واسع ضد الحشرات والاكاروسات

والنيماتودا. الالديكارب مبيد حشري جهازي ذات نشاط واسع ويستخدم كمبيد حشري ضد الافات الثاقبة الماصة وفي مكافحة النيماتودا (شكل ١٢-٣)

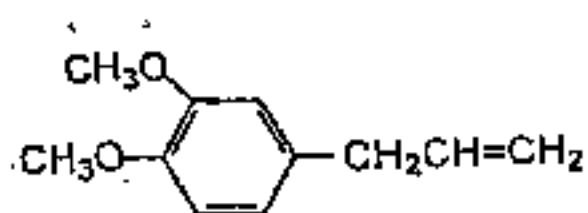


شكل (١٢-٣): بعض مبيدات الكاربامات (بايجون/الديكارب) مقارنة بالاسيتايل كولين

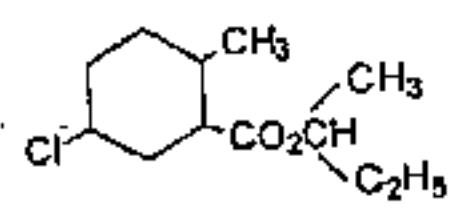
كيفية احداث الفعل Mode of action: الكاربامات علي غرار المركبات الفوسفورية العضوية لها صفات ابادية ضد الحشرات من خلال تثبيط انزيم الاسيتايل كولين استريز. هذا الانزيم يحدث له تسمم عن طريق الكريمة Carbamylation للايدروكسيل الاولي في مخلفات السيرين للانزيم (الشكل ١٢-٣). الانزيم المكريم يتحلل مائيا ببطئ ويعود مرة اخري كاتزيم نشط. المبيدات الحشرية الكارباماتية تتعامل في التركيب مع الاسيتايل كولين ونتيجة لذلك فان مبيد الكاربامات يتنافس مع الاسيتايل كولين علي المواقع النشطة علي الانزيم. هذه الصفات موضحة من خلال التركيب البنائي للالديكارب والباريجون.



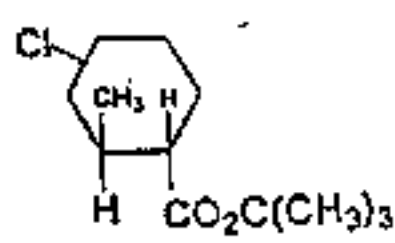
تابع شكل (١٢-٣): بعض مركبات الكاربامات المستخدمة كمبيدات



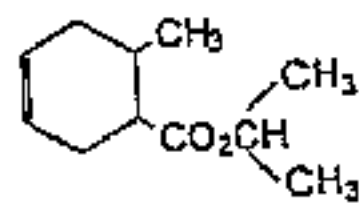
(1) Methyl eugenol



(2) Medlure

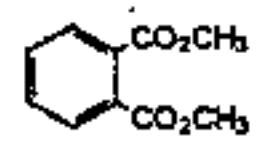


(3) Trimeclure

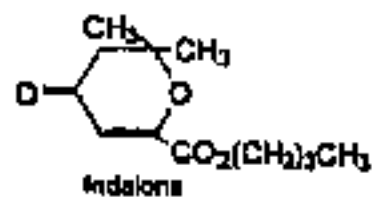


(4) Siglure

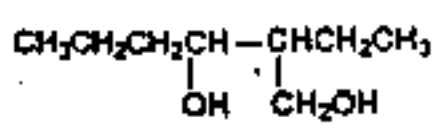
المواد الطاردة **Repellents**: المواد الكيميائية الطاردة مطلوبة بشكل كبير لأنها تطرد الحشرات بعيدا عن الهدف. هذه الكيميائيةات يجب ان مقبولة تماما للعائل خاصة اذا كان هو الانسان. هذه المواد الكيميائية تجعل الحشرات مثل تكون للجسم والبعوض بعيدة عن العائل ومنها السترونيلا والداي ميثيل فثالات والديميت. المادتين الاخيرتين ذات نشاط عريض ضد الذباب والبعوض والعديد من الحشرات القارضة. خلال الحرب تم اكتشاف المواد الطاردة وقد استخدمت مركبان علي نطاق واسع بسبب الكفاءة العالية في طرد الحشرات وهما الاندالون والروتجر ٦١٢ وقد استخدمتا خنيا الي جنب مع الدايميثل فثالات لتوسيع مدي الفاعلية. في عام ١٩٥٥ احدث توسع في استخدام ن و ن - دايميثيل - ام - توليو اميد او الديقيت ضد البعوض والذباب وغيرها. لا يعرف الا القليل عن كيفية احدث الفعل للمواد الكيميائية الطاردة او العلاقة بين النشاط الطارد والتركيب الكيميائي.



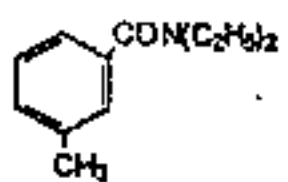
Dimethyl phthalate



Indalone

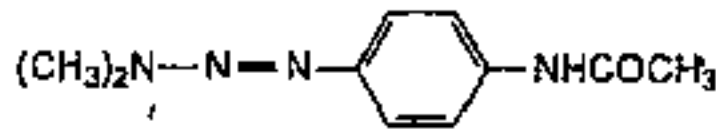


Rutgers #12



Dact

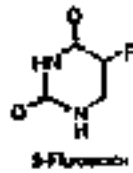
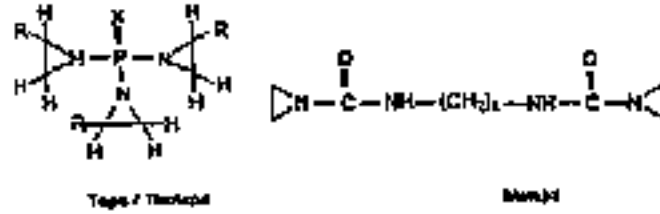
❖ المركبات المانعة للتغذية **Antifeeding compounds**: توجد مواد ليست بالضرورة تعمل كطاردات للتغذية ولكنها توقف الاشارات او التنبيه للعضو المختص في الحشرة لبدء التغذية علي العائل. لذلك فانه باستخدام المواد المانعة للتغذية يحدث جوع في الحشرة بالرغم من استمرار بقائها علي النبات العائل لانها تجعل من العائل النباتي مكن خطر للحشرة لذا تغذت عليه. اول مانع للتغذية استخدم في الزراعة كان ZIP والذي مازال يستخدم علي قلف الاشجار لطرد القوارض. لقد استخدم مركب ٤- (دليمثيل تراي ازينو) اسيتانيليد كمانع تغذية ضد الديدان القارضة ويرقات خنفساء الفول المكسيكية. لقد وجد ان هذا المركب عندما يكون مجموع الحشرة منخفض.



4 - (Dimethyl Triazine) Acetanilide

❖ المعقمات الكيميائية **Chemosterilants**: المعقمات الكيميائية او التعقيم بالكيميائيات او الاستئصال في مكافحة الافات يؤدي بالحشرة للقضاء علي مجموعها. هذه من الطرق المفيدة والفعالة في مكافحة الافات الحشرية وهي تتضمن اطلاق الذكور العقيمة للاقاء باعداد ضخمة في المساحة المطلوب مكافحة الافة فيها. هذا يؤدي الي ان الاناث العادية للاقاء تتزاوج مع ذكور عقيمة مما يؤدي الي عدم انتاج نسل (Eto, ; Fest and Schmidt, 1973 ; 1974). يتم تعقيم الحشرات عن طريق التعرض لاشعة جاما او اشعة اكس قبل ان يتم اطلاقها في المساحة المستهدفة. هذه الطريقة تتميز بالتخصص كما انها لكثير اقتصادي عن طرق مكافحة العادية بالمبيدات الحشرية علراة علي انها لا تسبب تلوث بيئي. المعقمات الكيميائية قد تكون مواد الكيالية او مضادات تمثيل لو انواع اخري من الكيمائيات. للمعقمات الكيميائية الالكيلية عبارة عن كيمائيات ذات مقدره عالية جدا علي التفاعل. من الامثلة الهامة

الاقولات والتيا (R=H , X=O) و Rutger's والثوتيا (R=H , X=S) والميتيا (R=CH₃ , X=O) والديوريا. هذه الكيمائيات خطيرة والغالبية العظمى منها ذات سمية عالية علي الثدييات. تمتص هذه المركبات بسهولة خلال الجلد وتسبب تاثيرات طفوية (March واخرون ١٩٥٦).



العديد من مضادات التمثيل تعمل كمعقمات كيميائية وهذه المركبات تحاكي الممثلة الطبيعية الفعالة بيولوجيا وعمليات التثبيط البيوكيميائية كما في المركب ٥ - فلورويوراسيل الذي وجد قادرا علي احلال اليوراسيل في الحمض النووي رنا RNA حتي يحدث خلل في وظيفته الحيوية. المعقمات الكيميائية تغطي كذلك مدى عريض من المركبات مثل اليوريا ومشتقات التراي اميد للاس ترايازين والالكالويدز



❖ الهورمونات ومثبطات النمو Hormones and inhibitors:

غالبية المبيدات الحشرية الموجودة في الاسواق تعاني من عيب احداثها للتلوث البيئي وتطور المقاومة من قبل السلالات المقاومة من الحشرات. المركبات سواء كانت هورمونات حشرية او كانت قادرة علي محاكاة فعلها البيولوجي يطلق عليها الجيل الثالث من المبيدات third generation pesticide. هذه المواد لا تحفز تكوين المقاومة في الافة المستهدفة ومن ثم فهي تتميز بالتخصص والاختيارية كما لا تسبب اية اضرار علي المفترسات الطبيعية. لمكانية استخدام الهورمونات ومشتقاتها الرخيصة

السعر في مكافحة الحشرات محل اعتبار وثقة. تلعب الهرمونات دورا حيويا في نمو الحشرات وتطورها وتكاثرها وفي كل طور يكون مطلوبا كمية محددة من الهرمون في الوقت المناسب لوصول الحشرة الي التطور المطلوب. لذلك فانه اذا عوملت الحشرة بكميات زائدة من هورمون الحداثة او الشباب juvenile hormone في المراحل المبكرة من التطور يحدث خلل في دورة الحياة وتظل الحشرة في طور او مرحلة الشباب (الطور اليرقي) ولا تتغير من خلال التغير للي للحشرة الكاملة. هورمون الحداثة قد يعمل كمرافق انزيمي لهذه الانزيمات التي تتحكم في تطور اليرقة (Shorey واخرون ١٩٦٨ ، Green واخرون ١٩٦٠).

لقد استغرق الامر ٢٠ عاما حتي تم عزل مركب فعال يعمل كهورمون حداثة من مستخلصات ذكر دودة الحرير (هياالوفورا ميكروبيا) وكان عنده كفاءة عالية في إيقاف التطور في الحشرة مما ادي الي الاقتراح بان هذه المادة الفعالة قد تكون نوع جديد من المبيدات الحشرية. في عام ١٩٦٥ تم تعريف تركيب هورمون الحداثة.

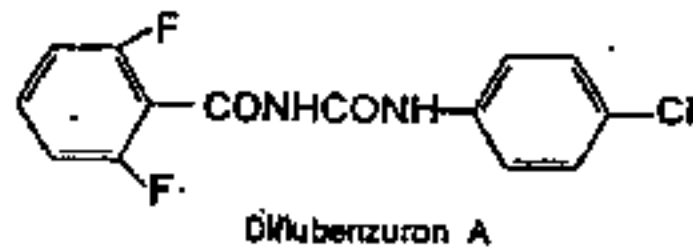


لقد اظهرت الدراسات بعد ذلك ان الكحول التربينى فارينسول والالدهيد المرتبط به فعال. لقد فتحت هذه الدراسات المجال البحثي للحصول علي مركبات مخلقة جديدة يمكن ان تعمل كمواد تحاكي هورمون الحداثة. لقد كان من اهم الاكتشافات في هذه المجموعة الميثوبرين لمكافحة البعوض والذباب.



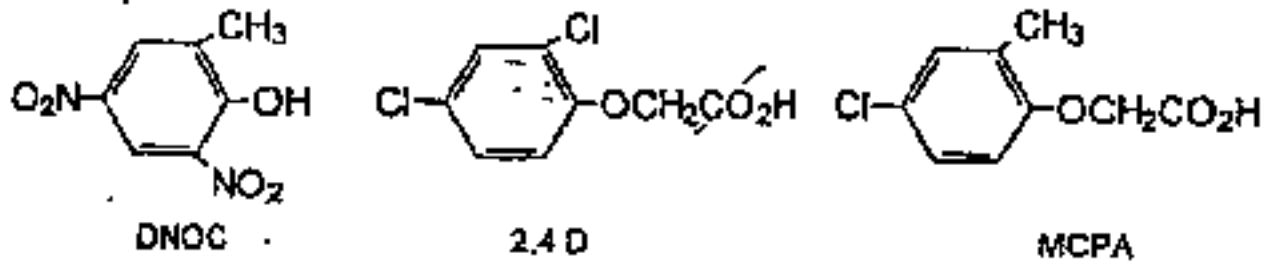
بالرغم من ان مجال مشابهاة هورمون الحداثة لم يتعاضد كما كان متوقعا منه في البداية فان تطويرها ادي الي الكشف عن مركبات مخلقة اخري التي تعمل وتحدث

الفعل عن طريق احداث خلل في نمو الحشرة. هذه المركبات ليست مشابهات هورمون الحداثة. مثال ذلك دايفلوبنزيرون وهو ليس هورمون حداثة ولكن يحدث خلل في اليرقات وكذلك الاطولر البالغة. للمركب شديد الفاعلية ضد البعوض. الاساس البيوكيميائي للفاعلية الخاصة بالدايفلوبنزيرون يبدو انه يعتمد علي تثبيط العملية العادية لتكوين كيوئيكل الحشرة. هذا المركب وما يرتبط به من مركبات الفينيل يوريا ليست فقط غير مشابهات لهورمون الحداثة الا انها اظهرت فاعلية كمبيدات حشرية تنظم نمو الحشرة. كمثال فان ٦,٢- داي - تريت - بيوئيكل - ٤ (دايمثيل بتزيريل) فينول والمركب ٧ - بيوئيكل - ٣ - ايل - ن - (بارا - كلوروفينيل) كبرامات تحدث خلل ملحوظ في يرقات البعوض. منظمات النمو الحشرية هذه يبدو انها ذات كفاءة وفاعلية كمبيد حشري من الجيل الثالث بسبب الاختيارية ونقص السمية علي الكائنات غير المستهدفة.



❖ مبيدات الحشائش Herbicides:

الحشائش نباتات نامية توجد في المكان حيث لا يريد الانسان ان توجد. عندما بدأت الزراعة المنتظمة بدأت الحشائش تتنافس مع للنباتات الاصلية علي الرطوبة والعناصر المغذية والضوء. لقد وجد من الضروري ازالة الحشائش من المزارع لتحقيق انتاجية عالية من المحاصيل. لقد ادي هذا الوضع الي تحفيز تطوير الوسائل الميكانيكية الاكثر فاعلية لمكافحة الحشائش وادخال مواد كيميائية قاتلة للحشائش ويطلق عليها مبيدات حشائش. الاكتشاف الاول الهام في مجال مكافحة الاختيارية للحشائش كان لادخال مركب ٤,٢- دانيترو- اورثوكريزول (Sinox or DNOC) في فرنسا عام ١٩٢٣. المركب مبيد حشائش يؤثر بالملامسة ويقتل معظم الحشائش عند الرش علي المحاصيل دون ان يضر بالحبوب. العيب الكبير لمبيدات الحشائش انها شديدة السمية علي الثدييات.



• مبيدات الحشائش لحامض الكربوكسيليك:

مبيدات الحشائش لحامض الفينوكسي اسيتيك تستخدم في الغالب علي نطاق واسع. لقد تحققت الفاعلية الابادية من الاوكسين اندول اسيتيك اسيد IAA الذي عزل من النباتات التي تثبط النشاط الابادي علي الحشائش. لقد اثار ذلك الاهتمام ناحية احماض الاريل اوكسي اسيتيك كمنظمات نمو نباتية فعالة (Green) واخرون ١٩٦٠ Martin ١٩٧٣). لقد وجد ان ٤,٢- دايلوروفينوكسي اسيتيك اسيد (٢,٤-د) اكثر فاعلية عن هورمون النمو الطبيعي IAA اوكسين. اكتشاف ٤,٢-د كان علامة لبداية لصناعة مبيدات الحشائش العضوية. احماض الفينوكسي اسيتيك اسيد كانت من لوائل المبيدات الحشائشية الاختيارية علي غرار المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية والفوسفورية العضوية وهي مركبات لاقت اهتمام التركيز في البحوث. لقد امكن الحصول علي هذه المركبات بسهولة وباسعار رخيصة من خلال التخليق من النوع ويليامسون من الفينول المقابل.

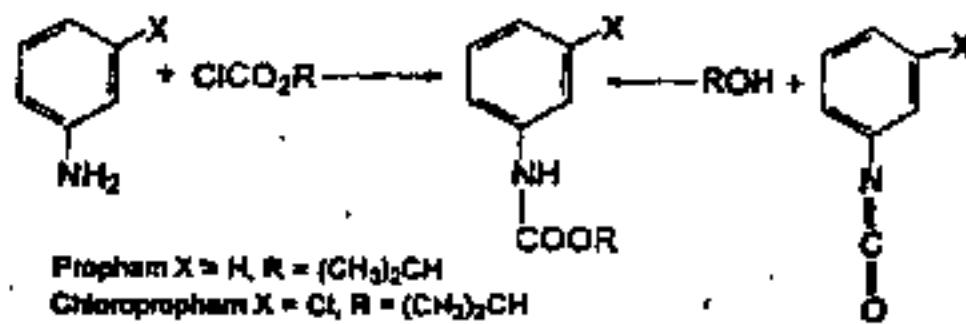
هناك مثال اخر ذات اهمية كبرى هو ٢-ميثيل -٤- كلوروفينوكسي اسيتيك اسيد (MCPA). يستخدم ضد الحشائش عريضة الاوراق بعد الانباتاق في حقول الحبوب والمسطحات الخضراء والاسبرجس. المركب الكيميائي الهورموني يحفز بشكل مربع جدا انتاج الحامض الرنا RNA وبالتالي يدفع النبات نفسه للنمو. لكي تتحقق فاعلية عالية يجب ان يملك الجزئ الصفات التالية:

١. مجموعة كربوكسيل (-COOH) او اي مجموعة اخري سهل تحويلها للكربوكسيل داخل الانسجة النباتية .

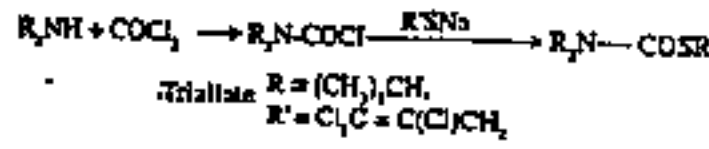
٢. علي الاقل رابطة غير مشبعة بالقرب من السلسلة الجانبية.
٣. وجود ذرة ايدروجين مرتبطة بالكربون ضرورية للفينوكسي الكان كربوكسيليك اسيد.
٤. ادخال ذرات كلورين في ال ٤,٢ - لو في مواضع ٤,٢ - تحفز بشكل كبير الفاعلية ولكن يجب ان تكون واحدة من وضع الاورثو حرة.
٥. عند ادخال مجموعة الكيل في السلسلة الجانبية للفينوكسي اسيتيك اسيد فان ذرة الكربون غير المتماثلة الناتجة تجعل من الحصول علي المشابة الضوئي (+) ، (-) ممكنا كما في الميكروبروب. المشابة (+) اكثر فاعلية من المشابة (-). مشابهات الديكمتر و اكثر فاعلية كمبيدات حشائش بسبب التداخل المتخصص مع بعض المكونات غير المتماثلة في الخلايا النباتية المسؤولة عن انتاج استجابة النمو (Wain 1985).

❖ الكاربامات العطرية واليوريا:

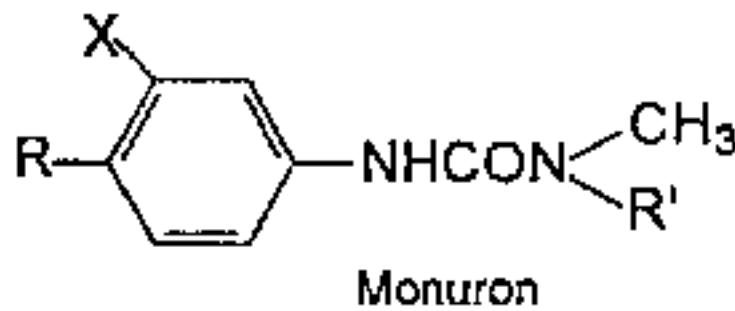
مبيدات الحشائش من الازيل كاربامات قدمت بواسطة الصناعات الملكية للكيمائيات بهدف القضاء علي الحشائش وحيدة الفلقات مثل النجيليات والتي لا تتجح مكافحتها باستخدام مركبات الدانيتروفينولات او مبيدات الحشائش التابعة للفينوكسي اسيتيك اسيد. لقد كان المركب الاول هو لوكسي - ايزوبروبيل - ن - فينيل كاربامات او البروفام واخيرا الكلوروبروفام وعندما استخدم علي التربة وجد انه غير ضار علي العديد من النباتات والمحاصيل الحقلية (Fryer and Evans 1966 وكذلك Hartley and West 1969). الكاربامات العطرية قد تجهز علي النحو التالي:



لقد تم تطوير الثيوكاربامات مثل التراي ألبيث للمكافحة الاختيارية للشوفان البري في البسلة والقمح والشعير. هذه المركبات يمكن تخليقها بتفاعل الامين المناسب والفوسجين متبوعا بالتكثيف مع الثيول.



مركبات ن - فينيل كاربامات كمبيدات حشائش تؤثر على عملية البناء الضوئي عن طريق تثبيط تفاعل هيل Hill reaction الخاص بنقل الالكترون للبناء الضوئي ولكن في معظم الحالات لا يظهر التأثير بشكل واضح وربما يكون السبب الرئيسي للفعل والنشاط الابادي ضد الحشائش تأثيرها في منع انقسام الخلايا او الانقسام الميتوزي والذي يتداخل مباشرة مع النمو النباتي. بعض مركبات اليوريا العطرية تحدث فاعلية ابادية على الحشائش مثل ٣ (- بارا - كلوروفينيل) - او - او ايثيل يوريا او المونيرون. من الامثلة الاخرى الينورون والديورون والنبيرون.



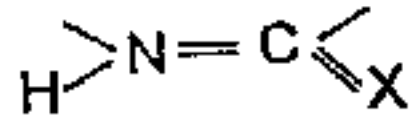
- Fenuron — R = X = H, R' = CH₃
 Diuron — R = X = Cl, R' = CH₃
 Neburon — R = X = Cl; R' = (CH₂)₃ CH₃

مركبات اليوريا هذه مبيدات حشائش تتسم بالثبات. استخدام المونيرون في الارض يمنع من اتيات الحشائش لفترة طويلة قد تتعدي العام. حديثا تم تطوير مركبات يوريا غير متجانسة الحلقات. النشاط الابادي لليوريا ضد الحشائش يرجع الي تثبيط تفاعل هيل في عملية النقل لالكترون للبناء للضوئي ومن ثم توصل البحات الي

الاستنتاج بانها قد تقتل النباتات من خلال التداخل مع البناء الضوئي والتي تنقل من تغذية النبات (التجويد) وهناك عامل مساعد يتمثل في النلف غير العكسي الذي تسببه لعملية البناء الضوئي مما يؤدي الي نقص دائم في انتاج الغذاء. يسهل امتصاص اليوريا من الارض بواسطة جذور النباتات وسرعان ما تنتقل الي السوق والاوراق في جهاز النتج. العديد من مشتقات اليوريا تم تطويرها مثل الاميدات الاحلالية والبروبانيل والسولان. مبيدات الحشائش الاميدية مثل لليوريا تحدث فاعليتها من خلال تثبيط تفاعل هيل.

❖ المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic compounds:

العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة اظهرت فعل ابادي ضد الحشائش مثل الترايازينات والترايازولات والاندوسال ومشتقات البايبيريديوم. المركبات الحلقية غير المتجانسة تقتل النباتات



عن طريق التداخل مع البناء الضوئي ومن الواضح انها علي غرار مبيدات حشائش اليوريا والاميدات فان الموقع الاولي للفعل يتمثل في تثبيط تفاعل هيل لنقل الالكترون للخاص بعملية البناء الضوئي. الترايازينات عبارة عن مثبطات قوية لتفاعل هيل في الكلوروبلاست المعزول. كل المبيدات التي تثبط تفاعل هيل تملك التركيب البنائي الشائع والذي فيه تكون X عبارة عن ذرة تحمل زوج من الالكترونات (قد تكون نتروجين او اكسجين) ومن الممكن ان تمثل هذه المجموعة الموضع المحدث للسمية toxophore في مبيدات الحشائش ويكون مسئولا عن ارتباطها بالانزيم الحيوي المشترك في تفاعل هيل ومن ثم يمنع التحلل للضوئي للماء ويحرم النبات من امداد نفسه بالطاقة الذاتية.

❖ المركبات الفوسفورية العضوية:

معروف عن هذه المركبات الفوسفورية العضوية فعالها كمبيدات حشرية جهازية وحديثاً تم الكشف عن انها ذات اهمية كبيرة كمبيدات حشائش. في الوقت الحالي اصبحت هذه المجموعة محط انظار واهتمام الباحث في مجال المبيدات. المجاميع الكبرى اظهرت صفات ابادية ضد الحشائش ومن اهمها الفوسفورو ثيولات والفوسفورو اميدات والفوسفونات (ETO 1974).

● الفوسفورو ثيولات: مركب Bensulide مبيد حشائش قبل وبعد الانبثاق مع ثبات طويل من 4 وحتى 12 شهر في حقول الكرنب والخس والقطن. المبيد له سمية منخفضة علي الثدييات (ج.ق.ه. عن طريق الفم علي الجرذان = 770 ملجم/كجم) وقد ترجع قدرته في قتل الحشائش بسبب تثبيط انقسام الخلايا في القمة النامية للجذور.

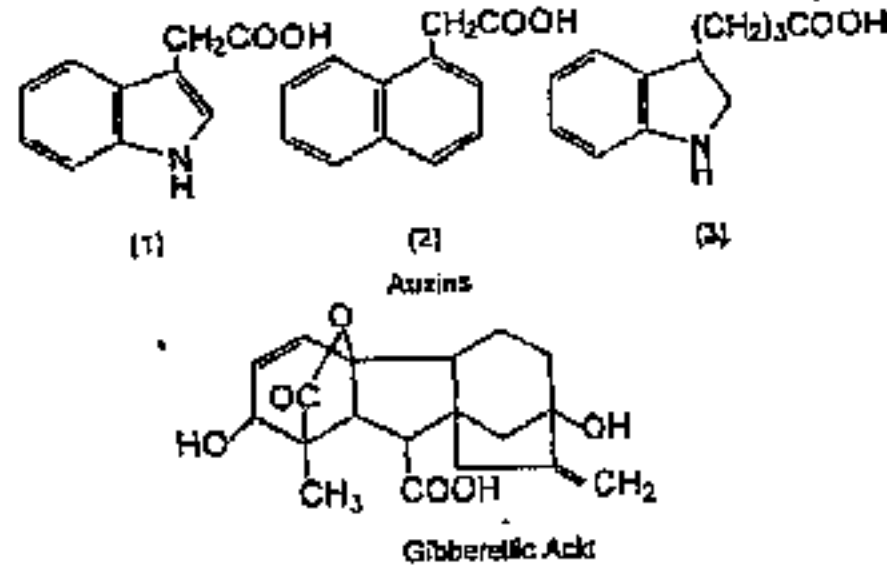
● الفوسفورو اميدات: تستخدم مركبات DMPA او Zytgon كمثبطات للانبات او في مكافحة النجيليات في المساحات الخضراء.

● الفوسفونات: يعمل الجليفوسات كمبيد حشائش واسع الانتشاء ينتقل داخل النباتات وتستخدم بعد الانبثاق لمكافحة العديد من الحشائش الحولية والمعمرة قبل زراعة الحبوب.

❖ منظمات النمو النباتية Plant growth regulators:

في النباتات الراقية تمثل السيطرة علي النمو والتطور مشكلة متزايدة حيث تعتمد علي وجود العديد من الهرمونات الكيميائية المنظمة للنمو. يفترض ان الاينثيلين والاسيتيلين يحفزا الازهار في الاناناس بينما الاندول اسيتيك اسيد (IAA) اظهر تحفيز للنمو في بعض الانسجة النباتية مثل الجذور. لقد تم عزل IAA من عدد من النباتات وبالتدريج اصبحت واضحة ان كل التغيرات الفسيولوجية في النباتات يسيطر عليها ويتحكم فيها الهرمونات. هذه الكيمياءيات تتحكم في النمو وبداية الازهار وبداية ونهاية

السكون كما تنشط نمو الجذور (Kearney and Martin ، ١٩٧٣ ، Audus ١٩٧٢ ، Kaufmann ١٩٧٥).

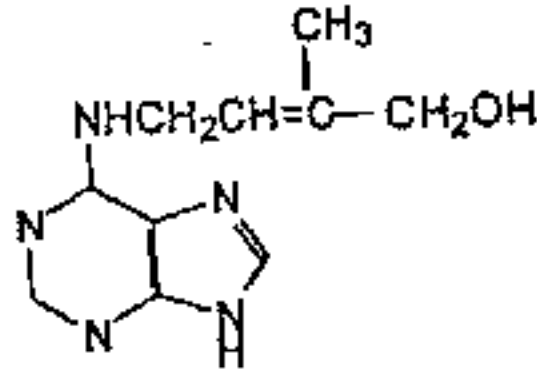


• الأوكسينات: الاندول اسيتيك اسيد (IAA) (1) ربما يحدث في كل الانسجة النباتية وهو يساعد في استطالة الخلايا في السوق ويساعد في عملية تكوين الجذور لقطع التقليم. كيفية احداث الفعل ليست مفهومة بشكل كامل الوضوح ويحتمل ان تتضمن فقد جدار الخلية لتسهيل كبر الخلية كما ترتبط بفعل مبيدات حشائش الفينوكسي اسيتيك. من الامثلة الاخرى نافثيل اسيتيك اسيد (2) و ٣- اندوليك بيوتيريك اسيد (3).

• الجبريلينات: الجبريلينات لها تاثيرات مورفولوجية مختلفة تختلف من نبات الي نبات اخر حيث تعمل علي تنشيط انقسام الخلايا واستطالتها لو كلاهما ومن المحتمل ان تعمل علي تحويل مستويات الاوكسين في الانسجة النباتية. يستخدم هذا الحامض لتحفيز الانبات في الشعير وانهاء سكون تقاوي البطاطس. لقد تم عزل حامض الجبريليك من الفطر *Gibberella Fujikuroi* ومنذ ذلك الوقت تم عزل اكثر من ٣٠ مركب جبريليني ذات نشاط متماثل. لا تؤثر هذه المركبات علي نمو الجذور ولكنها تؤثر علي سكون البراعم والتقاوي.

• السيٲوكينينات: السيٲوكينينات تتحكم في الانقسام الخلوي وتحدث تاثير علي التشكيل وبداية التجذير والبراعم. معظم السيٲوكينونات عبارة عن مشتقات ادينين. هذه

المركبات تطيل من فترة تخزين الخضراوات الطازجة وزهور القطف وعش الغراب.

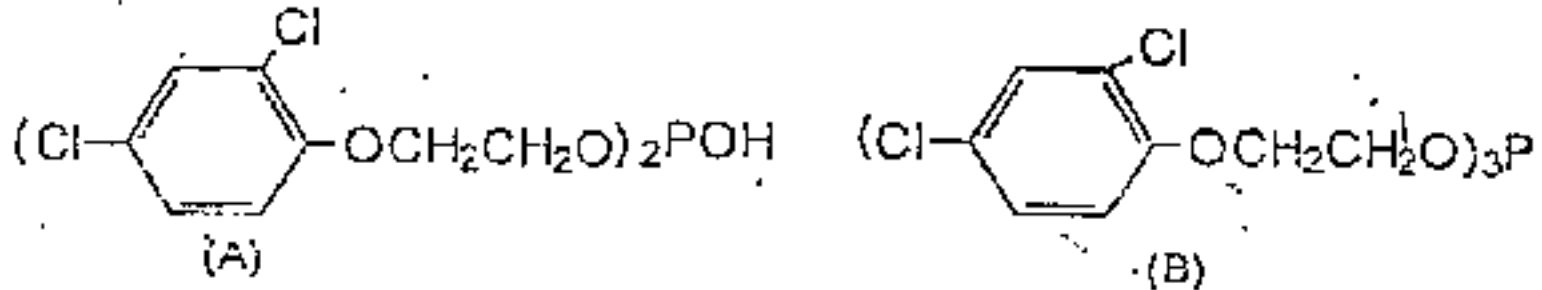


Natural cytokinin: Zeatin

كيفية احداث الفعل لهذه المركبات غير معروفة علي وجه اليقين ولكن يبدو انها تعمل من خلال دخولها في الاحماض النووية الخلوية.

❖ المثبطات **Inhibitors**: مثبط نمو القطن المسمى حامض الابسيسك يحدث في اوراق القرفة والنباتات الاخرى. هذا المركب يحفز السكون في القطن واوراق البتولا وتوجيه الخوخ كما يقلل من انتاج عقل الورد. يعمل عدد من مبيدات الحشائش المخلفة عن طريق تحويل النمو النباتي مثل الفينوكسي الكان ومبيدات مشتقات حامض الكربوكسيل والبنزويك. من الامثلة الاخرى المالك هيدرازيد (MH) والتي تستخدم كمادة تحدث التقرم لتقليل معدل النجيل وغيرها من الحشائش الاخرى علي الحواف كما يعضد نمو الجنور واعضاء الامتصاص علي الدخان. يعمل مركب (MH) علي تثبيط الانقسام الخلوي في الانسجة النشطة النامية للنباتات المعاملة ولكنها لا تؤثر علي الخلايا. المركب مشابه لليوراسيل وهو واحد من قواعد البيريميدين في الحامض النووي "الرنا RNA". لذلك اقترح ان لتاثير علي الانقسام الميتوزي قد يحدث من غرس MH في جزئ الرنا. من الامثلة المخلفة الاخرى كلورميكوات والدامينوزيد. لقد استخدم الكلورميكوات تجاريا لاختزال ارتفاع الجيوب لمنع علو المحصول بدرجة غير عادية تحت الوزن الزائد له. يستخدم الدامينوزيد في مكافحة نمو اشجار الفاكهة وشكل وارتفاع الزهور. من الامثلة الاخرى لمؤخرات النمو النباتي مركب انسيميدول ancymidol. يقلل المركب من استطالة العقد وهو فعال علي مدى واسع من الانواع النباتية من خلال التطبيق علي التربة والمجموع الخضري. بعض المركبات

الفوسفورية العضوية تنظم النمو النباتي ومنها الفوسفين الذي يحدث الفاعلية من خلال تثبيط التخليق الحيوي لحمض الجبريلليك كما أنه يفيد كمادة لاحداث التقزم.



مركبات داي وتراي فينوكسي فوسفيت (A ، B) مبيدات حشائش اختيارية ضد الحشائش عريضة. الاوراق في حقول الحبوب بسبب التحلل المائي التاكسدي في الداخل الي ٤,٢- مما يطيل من الفعل الباقي لمبيد الحشائش (ETO ١٩٧٤).

❖ المبيدات الفطرية **Fungicides**: الفكرة التي تقادي بإمكانية علاج الامراض الفطرية عن طريق استخدام بعض الكيمائيات علي المجموع الخضري او الجذور للنبات المصاب قد برزت للعاملين في الكيمياء الزراعية مع بداية القرن التاسع عشر ومنذ ذلك الوقت وجدت المبيدات الفطرية استخدامات واسعة في حماية التقاوي من التحلل والاوراق من اللفحة والسيفان من للقرحات والفواكة من التبقع والجرب. المبيدات الفطرية للوقاية الخارجية تستخدم لحفظ الخشب والمنسوجات من التحلل والتلف. غالبية المبيدات الفطرية المستخدمة في الوقت الحالي تنتمي الي القسم المعروف بالوقيات او المبيدات الفطرية السطحية. عادة تستخدم هذه المبيدات علي المجموع الخضري كمساحيق تعفير او بالرش (Woods ١٩٧٤ ، Hartley ١٩٦٩). هذه المواد لا تنفذ من كيونتيكل النبات كما لا تنتقل داخل النبات. للمبيدات الفطرية الوقاية الاولي كانت مواد غير عضوية مثل الكبريت وللكبريت الجيري ومركبات النحاس والزنك.

لمبيدات الفطرية العضوية النقية بدأت باكتشاف النشاط الابادي علي الفطريات للدائيوكربامات في مكافحة الامراض النباتية (Cremyn ١٩٦٣ ، Metcalf ١٩٧١). من الامثلة لهذه المركبات الفيرام والزيروم والفانام والزينيب والمالينب. من اكثر

المبيدات الفطرية التي استخدمت على نطاق واسع للوقاية هي الزينيب والماينب لأنها ذات سمية منخفضة على الثدييات وقد استخدمت في مكافحة الفطريات الممرضة النباتية مثل البياض الزغبي واللفحة في البطاطس والطماطم. مركبات الدايتيوكاربامات مثل الثيرام والزيرام تحدث تأثيرها على الفطريات Fungitoxicity عن طريق قدرتها على الارتباط المخلبي مع بعض الأيونات خاصة النحاس. يستخدم للثيرام عن طريق التفاعل بين ثاني كبريتيد الكربون والدايمثيل أمين في وجود الصودا الكاوية المائية للحصول على صوديوم دايمثيل دايتيوكاربامات التي يتأكد بالتبعية بواسطة الهواء وفوق أكسيد الأيدروجين والكلورين أو الأيودين الي الثيرام.

المبيدات الفطرية الواقية من الأثليلين بوس دايتوكاربامات يتحصل عليها بواسطة التفاعل بين الأثليلين داي أمين مع ثاني كبريتيد الكربون في وجود أيدروكسيد الصوديوم. بعض المركبات المحتوية على مجموعة ن-ترايكلوروميثيل ثيو لها فعل كافي ومن أكثر المركبات شيوعا الكابتان (ن-تراي كلورو ميثيل - ثيو) - ٤ سيكلوهكسان - ٢,١ - دايكربوكسي اميد. المركب فعال وثابت كمبيد فطري يستخدم على المجموع الخضري ومن المشتقات التي طورت كمبيدات فطرية بالررش هو الفولبيت والدايفولاتون ذات فعالية كبيرة ضد لفحة البطاطس (ج.ق.ه. عن طريق الفم على الجردان ١,٠٠٠ ملجم/كجم). غالبية الفينولات خاصة تلك التي تحتوي على الكلورين سامة على الكائنات الدقيقة كما كانت كفاءتها ضد البكتريا والفطريات معروفة منذ زمن طويل. لقد استخدم المركب بشكل عريض كمبيدات فطرية مثل زيت الكريوزوت التي تحتوي على كريسول والذي يستخدم للحفاظ على الأخشاب. الداينتروفينولات مبيدات آفات عريضة الاستخدام ومنها DNOC (٤,٢ - داينترو - كريسول) كمبيد حشائش اختياري وكمبيد حشري. الداينوكاب و ٤ - داينترو - ٦ - ٢ - اوكتيل) فينيل كروتونات مبيد حشري غير جهازي ومبيد فطري ملامس كما أنه فعال في مكافحة البياض الدقيقي على العديد من المحاصيل البستانية. الفعل الأبادي على الفطريات لمختلف الفينولات يعتمد على قدرتها للفسفرة لتأكسدية غير الارتباطية

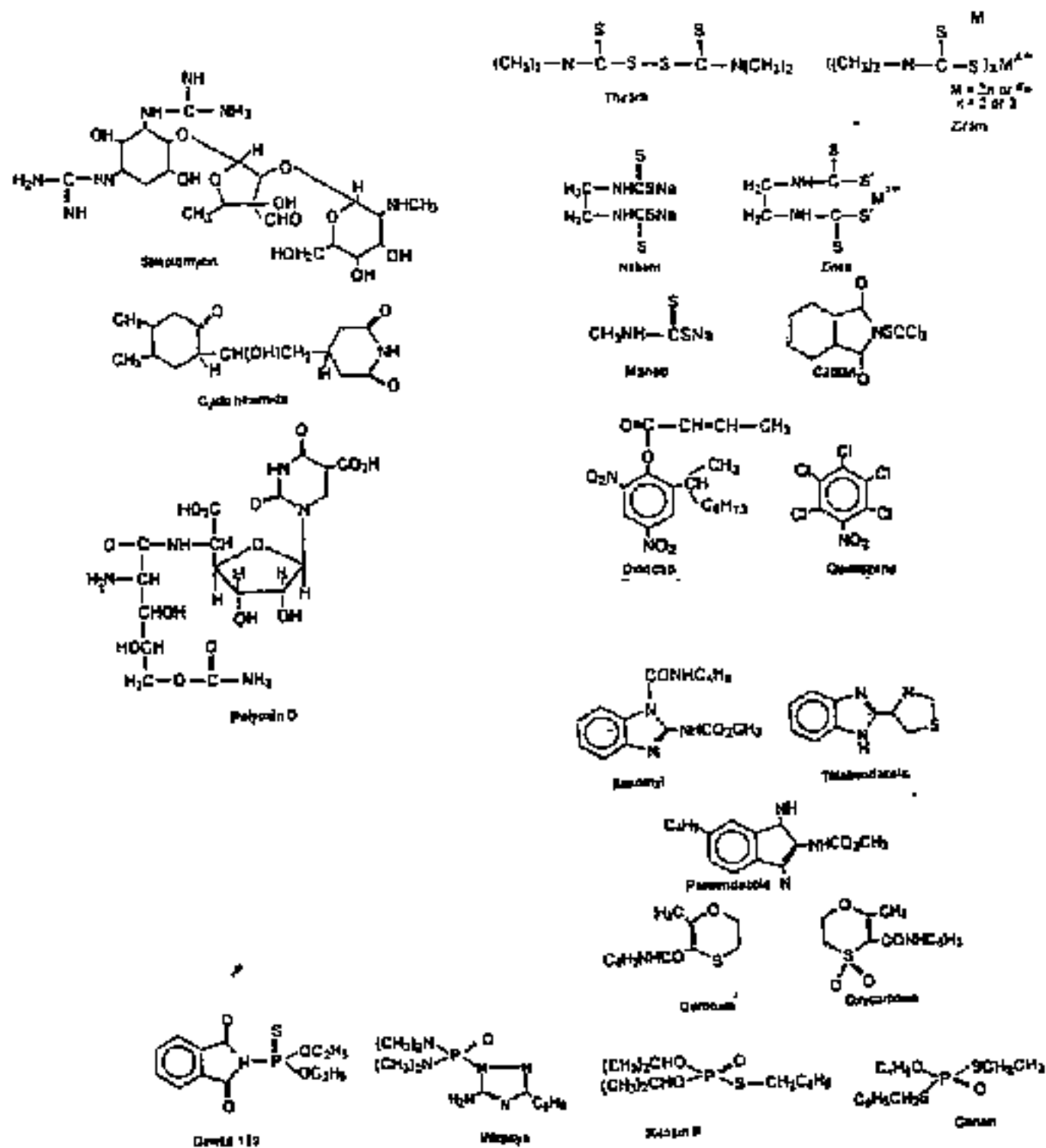
الازدواجية كما تمنع دخول للفوسفات غير العضوية في الاديونوزين تراي فوسفات ATP دون التأثير علي نقل الالكترون. يحتمل ان يحدث هذا الفعل علي جدار خلية الميتوكوندريا ويسبب استمرار الخلية في التنفس ولكنها سرعان ما توقف ATP للضروري للنمو. نشاط وفاعلية الاسترات الفينولية تنتج من التحلل المائي في الداخل للداينتروفينول داخل خلايا الفطر وبقية الجزئ تعمل كوسط مشحون بشكل ملائم لتحقيق الدرجة المناسبة للذوبانية زيت/ماء بما يساعد علي تفلذ جراثيم الفطر.

علي نفس المنوال فان البنزينات الكلورينية والمركبات المرتبطة بها مثل الاليسان (6,2-دايكلورو-4-نيثرو انيلين) يستخدم كمبيدات فطرية ضد بعض الفطريات التي تسبب تحلل الفاكهة عند الحصاد. يتحصل علي هذه المواد عن طريق الكلورة المباشرة للبارا-نيثروانيلين. من الامثلة الاخرى النيتاكلورو نيتروبنزين (PCNB) والتي تسمى Quintozene والتي تستخدم كمبيد فطري ارضي ويحضر بواسطة الكلورة المخضرة والمساعدة بواسطة اليود للنيتوبنزين عند درجة 60°م. لقد ظهر للمركب سمية اختيارية علي الفطريات التي تملك جدر خلوية كيتينية وقد تحدث قطعها الابادي ضد الفطريات عن طريق التداخل مع تخليق الكيتين. المركبات او 2 و 4 و 5-تتراكلورو-3-نيثروبنزين (TCNB) او Technazene ذات فائدة خاصة في مكافحة عفن البطاطس الفيوزاريومي كما يثبط خروج الاشطاء خلال التخزين.

❖ المبيدات الفطرية الجهازية والكيميائيات العلاجية Chemotherapeutants:

فكرة مكافحة الامراض النباتية عن طريق المعاملة الداخلية للنباتات ليست بالفكرة الجديدة ولكن في العقد الاخير فقط اصبحت المبيدات الفطرية الجهازية متوفرة في الاسواق بشكل تجاري. هذه المبيدات الفطرية (المبيدات بوجة عام) تستطيع النفاذ بشكل فعال الي الجهاز الوعائي في النباتات ومن ثم تحقق له الحماية من هجوم الفطريات المرضية او تحد من العدوي بدرجة معينة (Cremllyn 1963). النشاط الجهازى المضاد للفطريات وجد وتاكد مع العديد من المركبات مثل الملقون لمبيدات والمضادات الحيوية فينوكسي الكان كربوكسيليك اسيد والثوريا ... الخ. التوسع الكبير

في العلاج الجهازى لأمراض الاتعان بهذه الكيمائيات بنى على اساس اكتشاف الفعل المضاد للبكتريا لعفن البنسيليوم. السلفون اميدات بكتيرية مخلقة هامة.



المبيدات الفطرية المخلقة الشائعة

من منطلق خصائصها المضادة للفطريات وفعالها الجهازى. بالرغم من ان سلوك هذه المواد يختلف من نبات الي نبات اخر فانها تستخدم اساسا ضد امراض الصدا في الحبوب. من العيوب الكبرى لهذه السلفون اميدات انها توقف النمو الخضري للفطريات بصفة مؤقتة بحيث تعاود الهيفات النمو مرة اخرى عند ازالة المركب من الوسط

ويطلق علي هذه الظاهرة Fungistatic أكثر منها ذات تأثير ابادي علي الفطريات. المضادات الحيوية عبارة عن كيميائيات تنتج بواسطة الكائنات الحية وهي ذات تأثير ابادي علي الفطريات. المضادات الحيوية عبارة عن كيميائيات تنتج بواسطة الكائنات الحية وهي ذات اختيارية سمية علي الكائنات الاخرى. المضادات الحيوية الاولي التي اختيرت ضد الفطريات المرضية كانت تلك التي استخدمت في العلاج الكيميائي للانسان مثل الاستربتومايسين الذي استخدم في مكافحة الممرضات البكتيرية للنباتات وكانت ذات فاعلية خاصة ضد الامراض البكتيرية للفواكة المخزنة. المبيدات من مشتقات السيكلو هكساميد سامة ضد العديد من مصادر العدوي. مركبات البينوميل والثيانيدازول مبيدات فطرية واسعة الانتشار ضد العديد من الفطريات المرضية. السمية علي الفطريات Fungitoxicity ترتبط بشكل واضح مع نواه البنزميدازول. الباربيندازول من هذه المجموعة تم تسجيله علي انه مبيد سام للفطريات. الاوكساتينات Oxathins مجموعة اخري من المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الفعل الجهازي الابادي علي الفطريات من تسم Basidiomycetes والتي تشمل فطريات خطيرة مثل تلك التي تسبب امراض الصدا والتضخم في الحبوب. من امثلة الاوكساتينات الكاربوكسين او الفيتافاكس والاكسي كاربوكسين والبلانتفاكس. المركبات الفوسفورية العضوية كان في معظمها ذات فعل ابادي قوي ضد الحشرات العديدة من المركبات الجهازية التي تحتوي علي خلائط مختلفة من النظم الحلقية غير المتجانسة والشقوق الفوسفورية والتي تم تخليقها وتقييمها كمبيدات فطرية مثل الكيتازين P والكونين والداوكو والويبين.

REFERENCES

- 1) Audus, L.J. (1972). Plant growth substances: Chemistry and physiology. 3rd edn., Vol 1, Hill. London.
- 2) Cremlyn, R. J. W. (1963). International Pest Control., 5: 10.
- 3) Elo, M. (1974). Organophosphorus Pesticides: Organic and biological chemistry. CRC press, Cleveland. Ohio, USA.
- 4) Fest, C., Schmidt, K.J, (1973). The chemistry of organophosphorus pesticides. Springer- Verlag, Berlin.
- 5) Fryer, J. D. and Evans, S. A. Eds. (1968). Weed control handbook. 5th Edn.. Blackwell, Oxford.
- 6) Green, N., Beroza, M. and Halls. S. A. (1960). Adv. Pest Control Res.,3: 129.
- 7) Hartley, G. S. and West.T. F. (1969). Chemical for pest control. Pergamon Pre&s. Oxford.
- 8) Keamey, P. C. and Kaufmann, D.D, (1975). Herbicides chemistry, degradation and mode a/action. 2nd Edn. Vol. ItDckker, New York.
- 9) March, T., Fukuto, R. P., Metcalf. R. L. and Maxon. M. G. T (1956). Econ. Entomol 49: 147.
- 10) Martin, H. (1973). The scientific principles a/crop protection. 6th Edn., Arnold, London.
- 11) Martin. H. and Vonhing, C. R. Eds. (1974). Pesticides Manual. 4th Edn.. British Crop Protection Council.
- 12) Metacalf, R. L. (1971). Chemistry and biology of pesticides In : Pesticides in she Environment. Dekker. New York, 1.
- 13) Pest control, "Biochemical, physical and selected chemical methods. "Academic Press, New York, 1967.
- 14) Roller and Bjercke.J, S. (1965). Life Sciences.4: 1617. i
- 15) Ruscoe, C- N. F. (1975). Proc. 8th Brit. Insectic. andfun^i Conf., Brighion. 3: 927.
- 16) Salisbury, E. (1961). Weeds and aliens. The New Naturalist. No. 43, Collins, London.
- 17) Shorey, H. H., Gaston, L. K. and Jefferson. R. N. (1968). Adv. Pest Control Res., 8: 57.
- 18) Wain, R. L. (1958). Adv. Pest Control Res., 2: 263.
- 19) Woods, A. (1974). Pest control: A survey. Mc.Graw Hill. London: 93.

الفصل الثاني

مدخل عن الخلفية العلمية والتاريخية التي أدت للحصول على وتخليق أهم
المبيدات الحشرية العضوية

من الصعوبة بمكان حصر عدد المركبات التي خلقت واختبرت ، وتلك التي أثبتت كفاءتها في مجال مكافحة الآفات منذ الأربعينات حتى الآن وهي بمئات الآلاف. يمكن القول بأن النسبة بين المركبات ذات الاستخدامات المتعددة ، وتلك المحدودة أو المفيدة الاستخدام تتراوح بين ١ : ١٠٠ ، وتجدر الإشارة إلى أن محاولة إيجاد العلاقة بين التركيب الكيميائي، والفاعلية لعدد من المركبات من نفس المجموعة لو من مجموعات مختلفة من أصعب دراسات هذا المجال لارتباطها بالعديد من العوامل، خاصة طريقة المعاملة، ونوع الآفات تحت الاختبار، وكيفية حدوث التأثير، وصعوبة تمثيل النتائج المتحصل عليها من تجارب التقييم. لقد أمكن توضيح بعض التصورات العامة عن علاقة التركيب الكيميائي بالسمية على الحشرات ، ويمكن إيجازها في عدة نقاط محددة، وذلك على الرغم من تناول هذا الموضوع في باب مستقل بهذا الكتاب مع أساسيات علم الكيمياء العضوية عصب الحصول على مركبات جديدة، إلا أن الإشارة المختصرة له هنا تبدو ضرورية للإلمام بالموضوع الذي يتناوله هذا المقام، وهي كما يلي:

- ١- ثبت أن أحسن المبيدات تأثيراً بالملحمة هي تلك التي يتراوح وزنها الجزيئي من ٣٠٠ - ٤٠٠ كما في البيروثرينات، والروتينون، وال . د . د . ت، والتوكسافين، والكلوردين، واللندين وغيرها.
- ٢- أن أكثر المبيدات فعالية تلك التي تحتوي على حلقة أو حلقتين من ذرات الكربون باستثناء مركب للروتينون وما يعرف بالمركبات الحلقية غير
- ٣- بالمتجانسة. بعض الاستبدالات تزيد من سمية الجزء الأصلي، كما في الهالوجينات، وخاصة الكلور في حالات ال . د . د . ت، واللندين،

والكلوردين، والالدرين، والتوكسافين وغيرها. وحدث نفس التأثير في حالة مجموعة ك ب ن (SCN) مع مركبات الليثين، والسانيت، ومجموعة النيتر و (NO_2) كما في مركبات DNOC، والباراثيون، ومجموعة النتريل، او السيانيد كما في مركبات HCN، والاسيتونيتريل.

٤- من بين ١٠٥٤ مركب كلوريني .. اثبتت الاختبارات ٨٧,٣% من المشتقات احادية الكلور ذات كفاءة ابادية ضد الحشرات، وكلما زاد محتوى الكلور، زادت النسبة حتى ٩٥,٥% (خماسية الكلور. كذلك انت زيادة كلورة السلسلة الجانبية للايثان في مركب ال . د . د . ت ومشتقاته الي زيادة السمية، وفسر ذلك علي اساس ان كلورة الجزئ تزيد من كثافته، مما يؤدي الي صعوبة ازالته من علي السطح المستهدف. علي النقيض من ذلك .. انت كلورة مركز الايثان في مركب البارا - بارا - دايكلوروفينيل ايثان الي نقص الفعل الابادي علي الاكاروسات. لقد اتفق علي ان الفعل للسام لمركبات الكلورين وغيرها من الهالوجينات يتوقف علي مدى حساسيتها لعملية فقد كلوريد الايدروجين، او اي حمض هالوجيني في عملية dehydrochlorination.

٥- ثبت ان بعض الاحلالات تؤدي الي نقص السمية عن طريق العلامة، كما يحدث في المجموعات القطبية الحامضية للكربوكسيل (- ك ١١ يد)، وكذلك الايدروكسيل الفينولي (- ايد)، حيث اتضح ان القطبية الزائدة تمنع دخول المركبات خلال كيوبيكل الحشرة، ولكنها ترتبط علي الجليد بالتفاعلات الكيميائية. مركب . د . د . ت من احسن المبيدات بالملامسة وهو عديم القطبية

٦- تبين ان مجموعة الامينو والاميدونات القطبية العالية تقلل من فرص المركبات علي احداث الفعل السام. علي النقيض من ذلك .. وجد ان بعض الاحلالات يزيد من التأثير السام الملامس عن طريق زيادة ذوبانها في الدهون، مثل: مجاميع الميثوكسي، والميثايل، ومشتقات الايثيلين، والكلوروفورم، وحلقات البنزوبيران. العلاقة بين طول السلسلة (احلالات

الالكيل)، والفعل الملامس للمبيدات تعتبر من التساؤلات المثارة في هذا الصدد. لقد ثبت ان حجم نواة الجزيء هو العامل المؤثر في هذا، فاذا كان حجم النواة صغيرا اصبح طول الالكيل المناسب ١٢ ذرة كربون، واذا كان الحجم متوسطا، اصبح طول الالكيل من ٥ الي ٨ ذرات كربون، واذا كان الحجم كبيرا، اصبح الطول المناسب للالكيل من ذرة الي ذرتين كربون. اما بالنسبة للمدخنات وحتى مع النواة للصغيرة يكون طول الالكيل صغيرا كذلك.

٧- ثبت ان عدم التشبع في السلسلة الجانبية الاليفاتية يزيد من السمية، كما في الايدروكربونات الاليفاتية والاحماض الدهنية، والسلاسل الجانبية للبيرثرينات، والروتينون، والبيرين. كما اتضح انه في حالة ارتباط المجموعة السامة بحلقة البنزين، تزداد السمية باذخال المجاميع الاحلالية في الوضع (بارا)، كما في مشتقات ال . د . د . ت، ويمثل التركيب الجزيئي للعديد من المبيدات الحشرية ما يوجد في المبيدات البكتيرية والفطرية في اجناتها علي مجموعة الكربونيل (ك - ا)، مرتبطة برابطة زوجية ايتيلية، مما يؤدي الي حدوث تناسق تركيبى، كما في المركبات الحلقية، مثل: البيرثرينات. ويحتوي الكثير من المبيدات الحشرية الفعالة علي روابط الايثير (- ا -)، ويوجد هذا ايضا في المادة المتشعبة

البيرونييل بيوتوكسيد. مما سبق .. يتضح مدي صعوبة ايجاد العلاقة بين التركيب الجزيئي والفعل الابادي ضد الحشرات، نظرا لتواجد عوامل متعددة، مثل: نفاذية الجلد (في حالة المبيدات الملامسة)، وعامل الانمصاص (في حالة المدخنات). ويفضل اعتبار ان المجاميع المختلفة من المركبات ذات تاثيرات فسيولوجية وبيوكيميائية مختلفة. تعمل بعض السموم العصبية، مثل: الفوسفات العضوي، والكلوريدات علي تثبيط انزيم الكولين استريز الهام للتوصيل العصبي الحسي. وعلي النقيض .. فهناك بعض السموم العصبية الاخرى غير القادرة علي تثبيط الكولين استريز ، مثل ال . د . د . ت، والنيكوتين، والثيوسيانات. وتثبط بعض المدخنات مثل بروميد الميثايل انزيم الديهيدروجيناز عن طريق مهاجمة (ك يد) في هذه الانزيمات، ويثبط البعض الاخر، مثل: كبريتيد

الايروجين، وسيانيد الايدروجين الميتوكروم اكسينيز، وذلك بالارتباط بمجموعة الحديد علي سطح الانزيم. وقد وجد كذلك ان بعض السموم المحتوية علي التركيب ك = ك - ك = أ تعمل علي مجاميع (كب يد) علي الديهيدروجينيز.

قد اثبتت العديد من الدراسات ان شكل الجزئ يلعب دورا مهما في تحديد الفاعلية، فالجزئ الذي علي شكل المظلة كما في ال . د . د . ت قادر علي إيقاف عمل المستقبلات بدرجة تفوق الجزئ غير المتماثل، حتي بالنسبة لاقوي المبيدات الحشرية ذات التركيب غير المتماثل، مثل: الادرين، والديلدرين، والكلوردين، والتوكسافين، والبيرثرين، والروتينون، والنيكوتين. لقد لفتنا علي انه كلما كان التغيير في الجزئ صغيرا، كانت فرصة زيادة التأثيرات السامة كبيرة. ولا يمكن، حتي الان، التكهين بما يمكن ان تكون عليه كفاءة الجزئ في الاستبدالات، او الاحلالات، او التشبع، او اعادة التنسيق، ولم يزل هذا الموضوع في حاجة ماسة لمزيد من الدراسات.

بعض الاستنتاجات عن العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية في المبيدات

Quantitative structure – Activity relationship (QSAR)

(أ) الايدروكربونات الاليفاتية: تتميز للمركبات المشبعة بقلة سميتها، حيث تحدث التأثيرات السامة عن طريق الخواص الطبيعية. ثبت وجود فعل مدخن في افراد السلسلة ذات الطول المتوسط، وتزداد الفاعلية في سلاسل البنتان، والهكسان، والهيبتان ونقل مرة اخري في الاوكتان. ولا تظهر الافراد الاولي تأثيرات بالملامسة لشدة تطايرها. وعلي النقيض .. نجد ان الايدروكربونات غير المشبعة شديدة السمية. والمركبات الاليفاتية ذات سمية تبلغ ١,٥ مرة اكثر من المركبات النافثينية.

(ب) الكحولات الاليفاتية: لا تعتبر الكحولات كمجموعة مبيدات حشرية قوية ، الا انها قادرة علي احداث التخدير الذي قد يصل الي الموت ، وكلما زاد الوزن الجزيئي ، زادت السمية. ويرجع هذا لزيادة درجة الذوبان في الدهون ، وزيادة معامل التوزيع

بين الماء والدهن، مما يساعد علي دخول المركب للعصب من خلال الغلاف الليبويدي، ثم يخدر الكائن الحي.

(ج) الاحماض الدهنية: اثبتت الدراسات انه كلما نقص طول السلاسل للاحماض الدهنية، زادت الفاعلية بالملامسة نتيجة لزيادة النشاط السطحي للحامض الدهني. ولا يحدث ذلك مع جميع الحشرات، اذ حدث العكس تماما مع يرقات الفورميا او الكاليفورا. هناك حد اقصي لطول الجزئ وهو ك ١ - ك ١٢، ولا يرتبط الحد الاقل من ذلك بزيادة السمية. يعتبر حامض الاوليك غير المشبع اكثر كفاءة من حامض الاسيتاريك المشبع.

(د) السلاسل الجانبية الاكيليية: نظرا لاحتواء معظم المبيدات الحشرية علي مجموعات الاكيل، بعضها طويل كما في الصايون والثيوسيانات، او قصير كما في ال DNOC والمدخنات العضوية، كان من الاهمية بمكان معرفة العلاقة بين السمية وطول هذه السلاسل الجانبية. ففي مركبات ٢ : ٤ - داي نيتروفينول، وجد ان المركب المحتوي علي مجموعة الميثايل هو DNOC، وهو مبيد حشري قوي. وتزداد سمية سلسلة المركبات بزيادة طول مجموعة الاكيل حتي تصل الي الحد الاقصى مع الهكسيل، والهبتيل، اذ تزداد سميتها بمقدار ١٢ مرة اكثر من DNOC.

(هـ) السمية ونقطة غليان المدخنات: ثبتت مصاحبة القيم القليلة من التركيزات المتوسطة مع المركبات قليلة التطاير، بينما تكون التركيزات اعلي مع المركبات الاكثر تطايرا، (مللوجرام من الغاز المتطاير/لتر هواء). كما اتضح وجود علاقة عامة بين الفعل المدخن، ونقطة الغليان. وتشد هذه العلاقة مع المركبات التي تزيد نقطة غليانها عن ٢٠٠م. ومن جهة اخري .. فان المركبات الاعلي من ٢٤٠م كنقطة غليان، تواجه نقصا شديدا في السمية، وذلك لان جزءا كبيرا من المدخن يفقد عن طريق الادمصاص علي جدران العبوات، او قد يعزي السبب الي قتل المركب في التطاير. ولتلافي هذا الوضع لابد من وضع المركب في العبوات بتركيزات اعلي من حالة تسبع الهواء الموجود في العبوة. وهذا ما يحدث مع اللندين والكلوردين، حيث يظهران تأثيرا قاتلا عن طريق الابخرة المنطلقة من التركيزات العالية. وكقاعدة عامة ... يمكن القول

بان السمية تزداد بمقدار ١٠ مرات ، كلما ارتفعت نقطة الغليان بمقدار ٧٠ درجة. وعلى العكس من ذلك يقل الضغط البخاري بمقدار عشرة امثال مع كل زيادة في نقطة الغليان مقدارها ٥٠°م. ومن ثم تزداد السمية عشرة امثال مع كل زيادة مقدارها ٧٥°م في نقطة الغليان. ويعني هذا انه كلما تزايد تطاير المركب قلت سميته علي الحشرات. كما استنتج ان السمية ونقطة الغليان ترتفعان بزيادة الوزن الجزيئي. من المحتمل ان تزداد سمية المدخن القليل التطاير بزيادة كفاءتها الامصاصية ، فخلال فترة التعريض يحدث امتصاص للبخرة علي جدران القصبات الهوائية والجلد الخارجي. ومن ثم تدمص بداخل الانسجة. ويطلق علي هذه العملية اسم الامتصاص Sorption.

(و) الايدروكربونات الالفاتية الهالوجينية: يؤدي احلال ذرات هالوجينية في الايدروكربونات الالفاتية الي انتاج مدخنات فعالة ضد الحشرات، مثل: بروميد الميثايل، والايثيلين داي كلوريد، ومخلوط DD، وتزداد السمية في المشتقات احادية الهالوجينات للميثان تبعا للسلسلة: كلور، بروم، يود، ويتمشي هذا مع نقطة الغليان. وكلما زاد للوزن الجزيئي لهذه المركبات، زادت السمية. باستثناء مركب التراي كلوروايثيلين نجد ان المركبات غير المشبعة تظهر سمية اعلي من المركبات المشبعة. ولم يثبت لآن وجود علاقة منتظمة بين السمية ودرجة الهالوجينية، حيث تلعب الديناميكا الحرارية للمركب دورا في تحديد درجة تطايره، وفعالته الابادية. لقد اتضح من دراسات قيم الديناميكا الحرارية، وعلاقتها بالسمية في مركبات هاليدات الالكيل ضد احدي حشرات الحبوب المخزونة ان مجموعة الميثايل ترتبط بارتفاع درجة السمية والفاعلية. ويمكن ترتيب درجة السمية تنازليا، كما يلي:

اليود - البروم - الكلور. ويتمشي هذا مع ثبات سرعة التفاعل الكيميائي لكل مركب.
(ز) مركبات النيتروالكيل: تؤدي عملية النترية للبارافينات البسيطة الي انتاج النيتروالكان الفعالة كمدخنات. وتزداد السمية بزيادة الوزن الجزيئي، وزيادة ادخال الهالوجينات في النيتروالكان تزيد من الفعل المدخن والسمية. ولقد ثبت انه بينما يكون

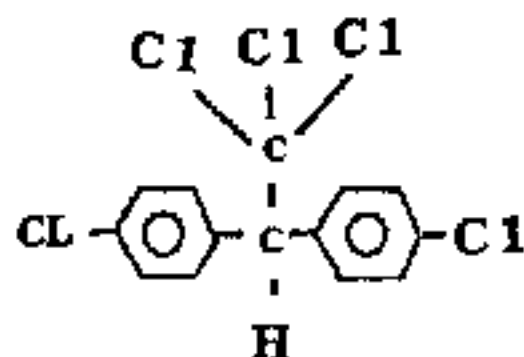
الكلوروبكرين متوسط السمية ضد الحشرة القشرية الحمراء، يكون البروموبكرين قليل السمية علي هذه الافة.

أولاً: تطور تخليق مركبات الكلور العضوية كمبيدات تكافح الآفات

١- مركب د. د. ت ومشتقاته: فاتحة المبيدات العضوية المخلفة

بالصدفة البحتة تمكن زيدلر Zidler الألماني عام ١٨٧٤ من تحضير مركب ال (د. د. ت)، وإليه يرجع الفضل في اكتشاف وتحضير مركبات لخرى ذات فعالية بيولوجية. قام هذا الباحث بعد ذلك بتسجيل خواص المركب الطبيعية والكيميائية، دون أن يعلم شيئاً عن أهمية اكتشافه في مجال مكافحة الآفات. في معامل شركة جايجي السويسرية الف الباحث مولر Muller عام ١٩٢٩ الحظ في للكشف عن فاعلية ال (د. د. ت) علي الحشرات، وانشئ أول مصنع لتحضير هذا المركب في الولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٤٣ بعد ثبوت فعاليته ضد العديد من الآفات. وظل ال (د. د. ت) حكراً علي الحلفاء حتي انتهاء الحرب العالمية الثانية، حيث دخل علي نطاق واسع في الاستخدامات المدنية، خاصة في مكافحة الآفات التي لها علاقة بالصحة العامة، مثل: الذباب، والبعوض، والقمل. وذلك لقلة الضرر الناجم عنه إذا ما اتخذت الاحتياطات اللازمة عند التطبيق من جهة، وقلّة المصادر الطبيعية المحتوية علي مواد سامة ضد الحشرات، مثل: البيرثروروم، والروتينون من جهة أخرى. لقد كان هذا الإمان المزيف راجعاً إلي عدم دقة وتقديم وسائل الكشف عن التأثيرات السرطانية والطفورية بهذه السموم وعندما تقدمت هذه الوسائل وتأكدت خطورة مركب ددت وأقرانه تم إيقافها جميعاً.

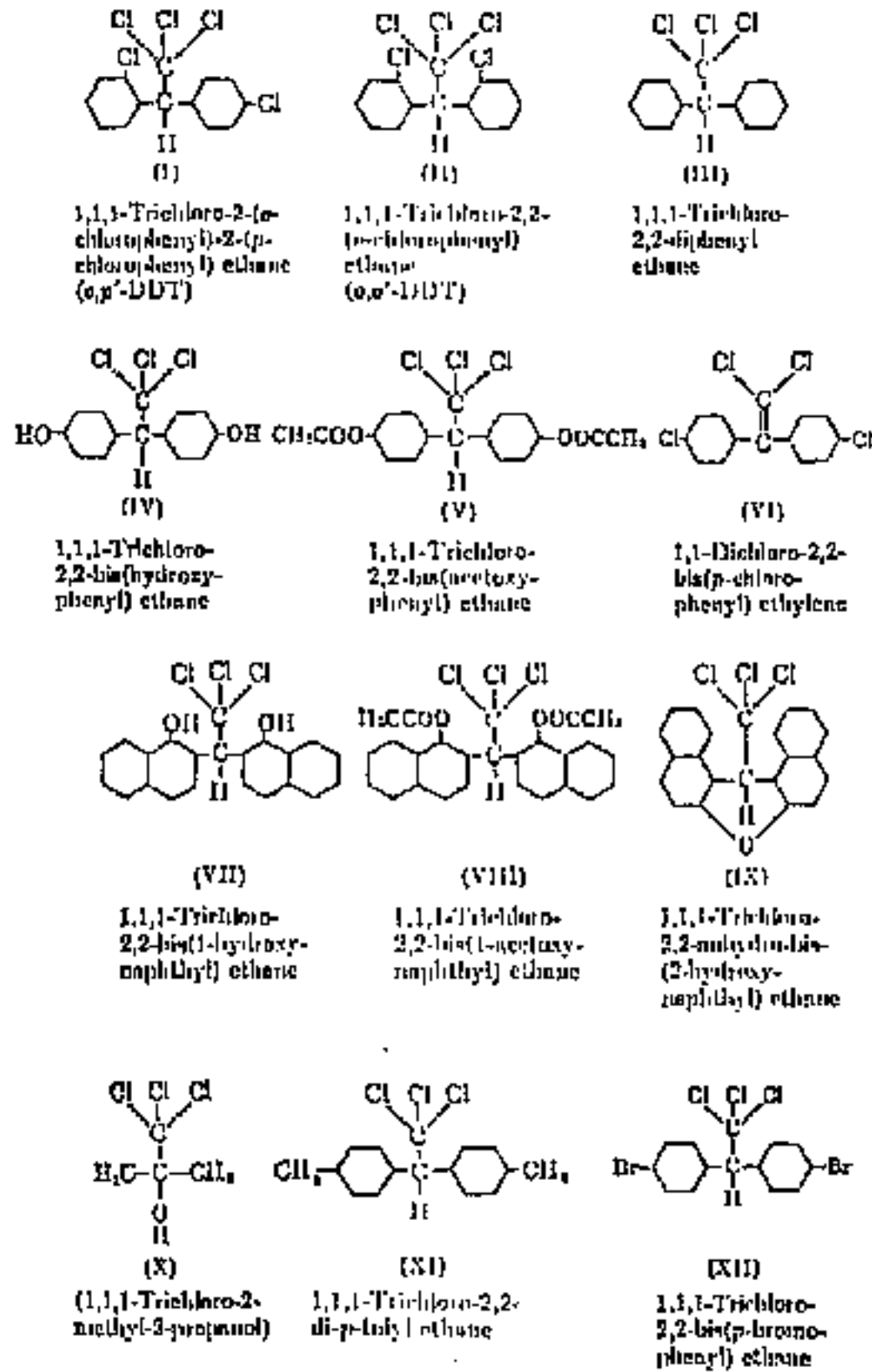
هذا هو تركيب الددت المبيد المعجزة كما اطلق عليه.



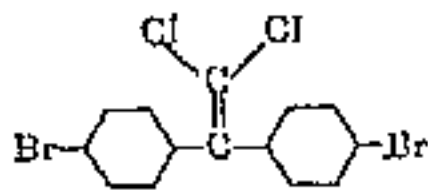
نظرا للاستخدام المكثف لـ (د. د. ت)، وللمركبات التابعة لنفس المجموعة تمكنت الحشرات المختلفة من تطوير نفسها، ونتاج سلالات مقاومة لها، بل وظهرت مقاومة مشتركة بين المبيدات الكلورينية، وغيرها من مبيدات المجموعات الأخرى، مثل: البيرثرينات المخلفة والطبيعية.

لم تزل الطريقة المثلى لتحضير الـ (د. د. ت) هي نفسها الطريقة التي وضعها زينلر من تفاعل الكلورال (١٤٧ جزء) مع الكلوربنزين (٢٢٥ جزء)، في وجود حامض الكبريتيك المركز (١٠٠ جزء). هناك طرق أخرى كثيرة تستهدف تقليل كميات حامض الكبريتيك في طريقة زينلر. يختلف تركيب الـ (د. د. ت) الخام تبعاً لعملية، وخطوات التفاعل، ويعتبر مشابه البارال-البارا المركب الفعال والمسئول عن الإبادة ضد الحشرات، والذي يمثل ٧٠% من ناتج التحضير. وما زال هذا المشابه النقي موصي به من قبل الصحة العالمية لمكافحة يرقات البعوض بسبب أمانه العالي وبعد ثبوت أن سمية الددت السرطانية وغيرها ترجع للمشابهات الأخرى (اورثو / اورثو او اورثو بارا وغيرها) كما وجد بعض الباحثين ١٣ مركبا آخر، بعضها يعتبر كثنائب، وبعضها ذو تأثير ابادي، ولكن بدرجة تقل كثيرا عن الـ (د. د. ت) للمركب التجاري مدي انصهار ٨٩^o م ، ويحتوي علي ٤٨ - ٥١% كلورين عضوي، وتبلغ درجة حموضته من ٥ لـ ٨. ويحتوي الـ (د. د. ت) النقي علي ٩٩% من مشابه البارال-بارا، وتبلغ درجة انصهاره ١٠٧^o م.

سنكتفي في هذا المجال بذكر أهم مشتقات الـ (د. د. ت) بالاسم والتركيب الكيميائي، حيث يمكن لأي قارئ يرغب معرفة التفاصيل الرجوع للعديد من المراجع، والكتب العربية، والأجنبية في هذا المجال، وخاصة مركبات: الميثوكسي كلور - FDE، ديالان، الكلوروبنزيلات، أوفونران، أراميت، كلوروانو - ٩، DFDT وغيرها كما يتضح من التركيبات التالية شكل (٣-١٤).

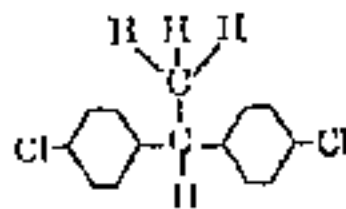


شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت



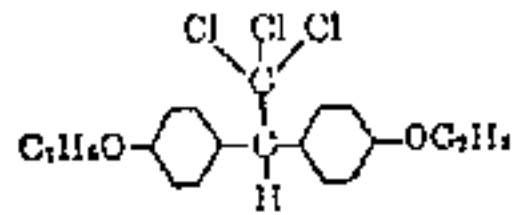
(XIII)

1,1-Dichloro-2,2-bis(p-bromophenyl) ethane



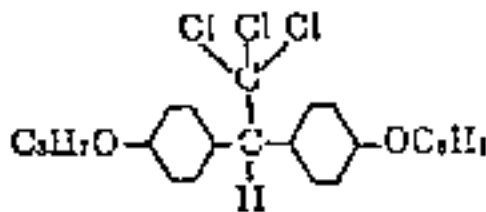
(XIV)

1,1-Bis(p-chlorophenyl) ethane



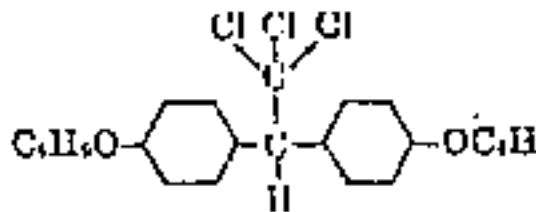
(XV)

1,1,1-Trichloro-2,2-di-p-methoxyphenyl ethane



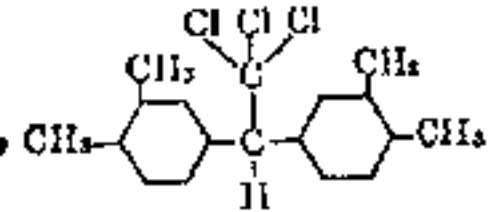
(XVI)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis[p-(n-propoxyphenyl)] ethane



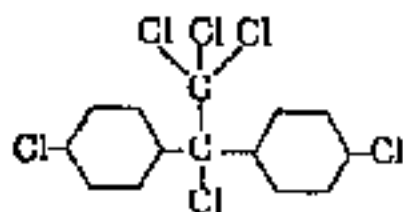
(XVII)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis[p-(n-butoxyphenyl)] ethane



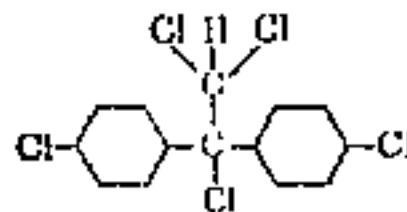
(XVIII)

1,1,1-Trichloro-2,2-di-3,4-xylol ethane



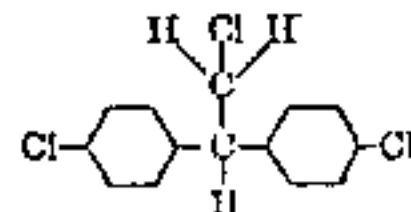
(XIX)

1,1,1,2-Tetrachloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane



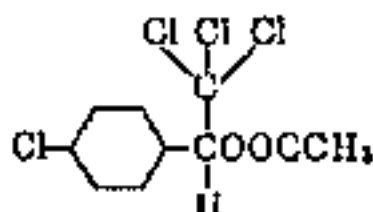
(XX)

1,1,2-Trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane



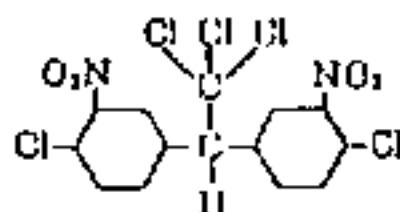
(XXI)

1-Chloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane



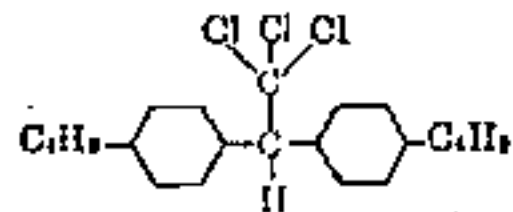
(XXII)

1-(p-Chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl ester of acetic acid



(XXIII)

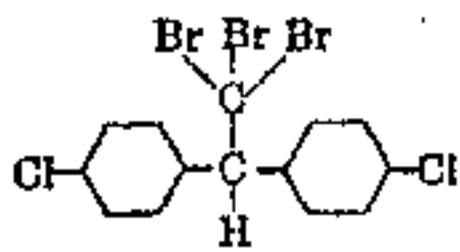
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-chloro-3-nitrophenyl) ethane



(XXIV)

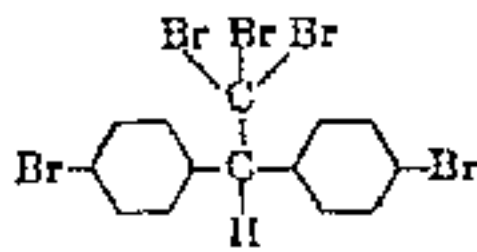
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p-tert-butylphenyl) ethane

تابع شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت



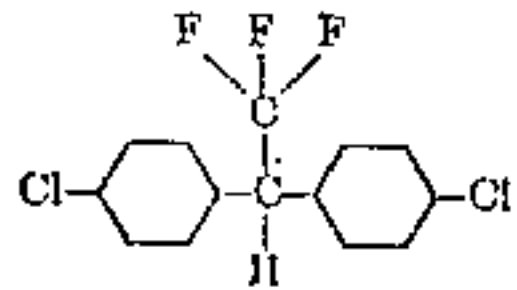
(XXV)

1,1,1-Tribromo-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane



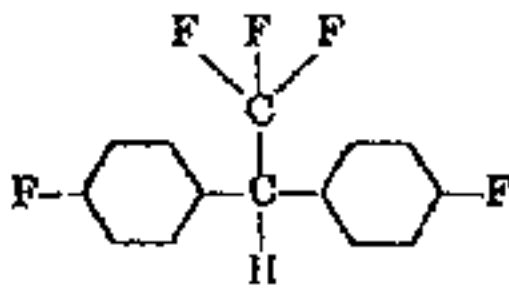
(XXVI)

1,1,1-Tribromo-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethane



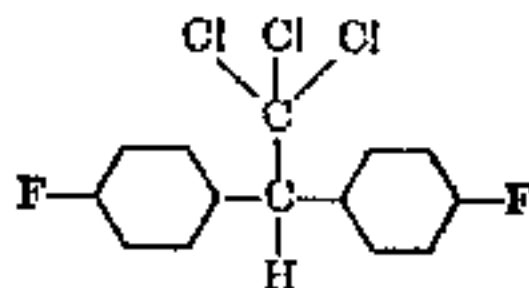
(XXVII)

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane



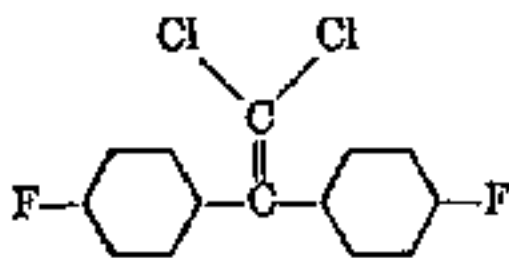
(XXVIII)

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(*p*-fluorophenyl) ethane



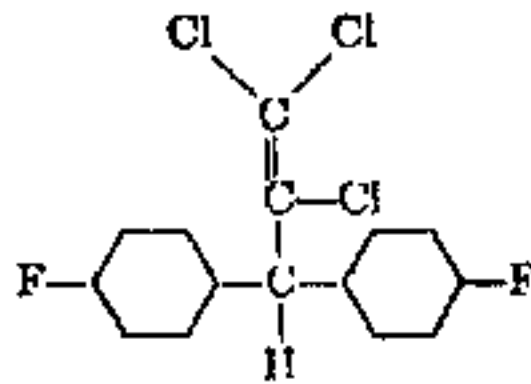
(XXIX)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-fluorophenyl) ethane



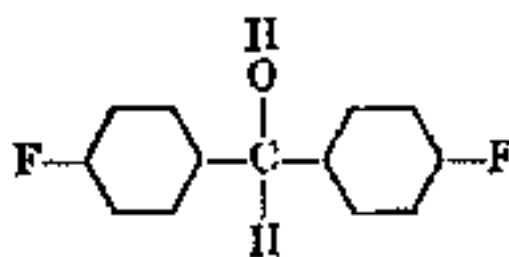
(XXX)

1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-fluorophenyl) ethylene



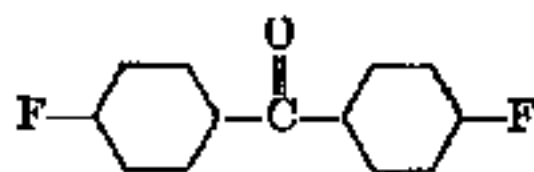
(XXXI)

2,1,1-Trichloro-3,3-bis(*p*-fluorophenyl) propene



(XXXII)

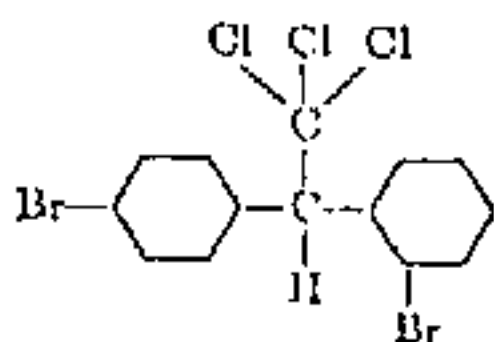
4,4'-Difluorobenzhydrol



(XXXIII)

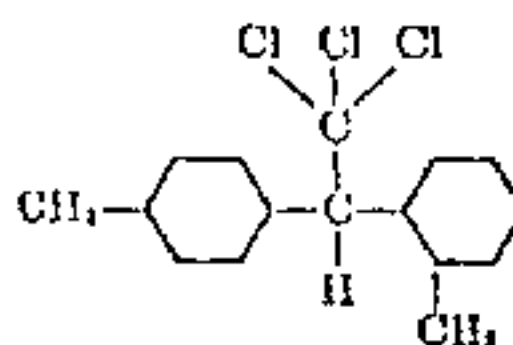
4,4'-Difluorobenzophenone

تابع شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت



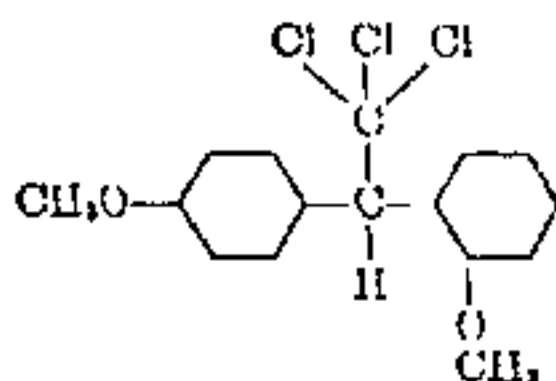
(XXXIV)

1,1,1-Trichloro-2-o-bromophenyl-2-p-bromophenyl ethane



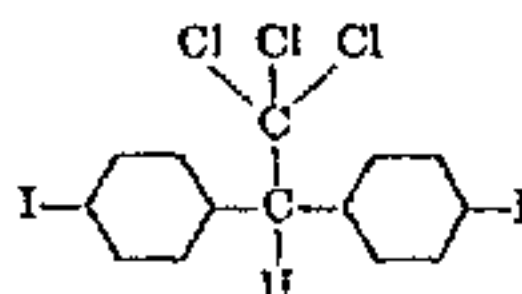
(XXXV)

1,1,1-Trichloro-2-o-tolyl-2-p-tolyl ethane



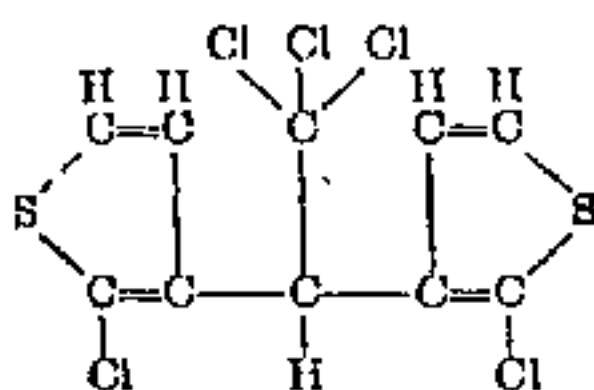
(XXXVI)

1,1,1-Trichloro-2-o-anisyl-2-p-anisyl ethane



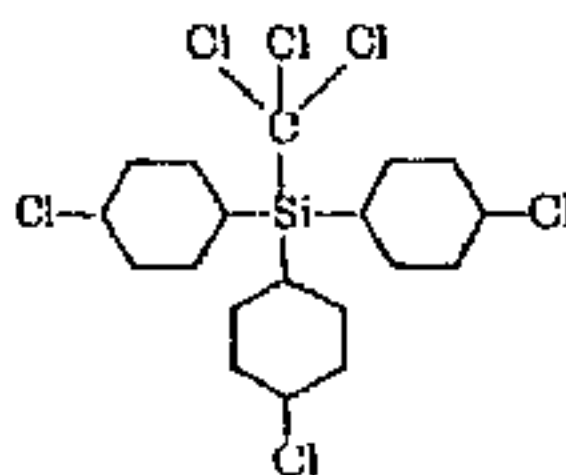
(XXXVII)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(p-iodophenyl) ethane



(XXXVIII)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(chlorothiényl) ethane



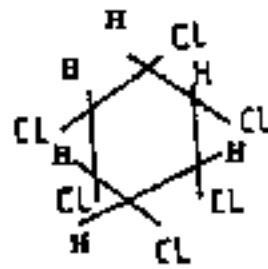
(XXXIX)

(Trichloromethyl)-tris-(p-chlorophenyl) silane

تابع شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت

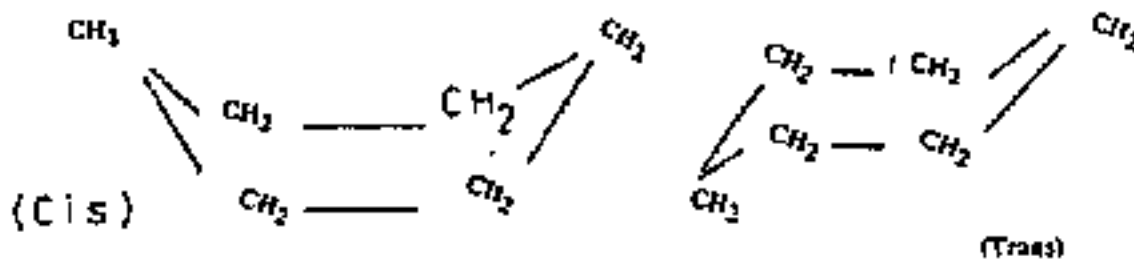
٢ - سداس كلوريد البنزين ، والندين

عرف سداس كلوريد البنزين كذلك كمركب كيميائي لسنوات عديدة قبل ان تكتشف خواصه لابانية ضد الحشرات. لقد خلق المركب في البداية عام ١٨٢٥ بواسطة Michael Faraday ، عرفت صفاته وتركيبه الكيميائي عام ١٨٣٦ ، كما عرفت ٤ مشابهاً له. عند بحث اسباب تضارب الفاعلية تم فصل هذه المشابهات ، واختبار كفاءتها البيولوجية ، حيث ثبتت شدة فعالية المشابه (جاما) وهي تسمية خاطئة من وجهة نظر علم الكيمياء ، ويطلق عليه HCH ، او الجامكسان. ولقد انتج من هذا المركب ١١ مليون رطلاً عام ١٩٥١ ، ويحضر المركب من كلورة البنزين في وجود الضوء.



هكساكلوروسيكلوهكسان

يوجد مركب هكساكلوروسيكلوهكسان في ١٦ مشابهاً فراغياً. ويوجد السيكلوهكسان في صورتين، هما: السيس، والترانس.



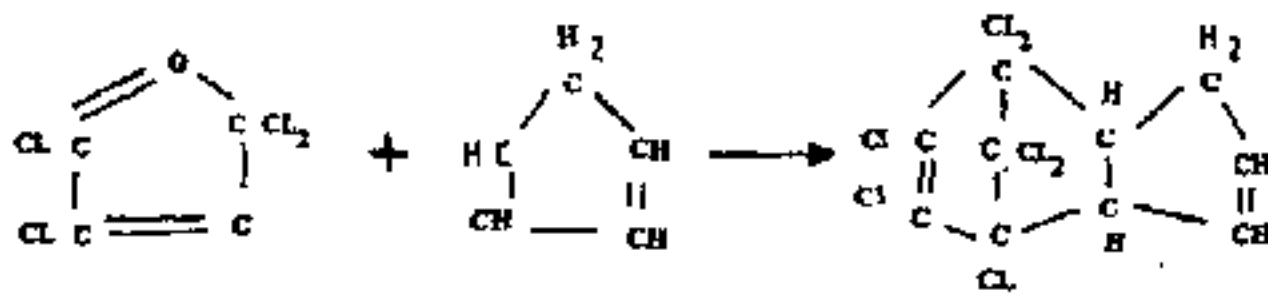
يتضح من هذه الاشكال ان ثلاث ذرات كربون توجد في مستوي واحد، بينما توجد الذرات الثلاثة الاخرى في مستوي اخر. ترتبط كل ذرة كربون بذرة ايدروجين، وذرة كلور، لذا يمكن ترتيبها في ١٦ مشابهاً، وتقع ذرات الكلور في مستوي اعلي ذرة الكربون، بينما يقع الايدروجين تحتها. تختلف المشابهات في مدى قابليتها للذوبان في المذيبات العضوية. يقاوم المركب فعل الحرارة، والاكسدة، والضوء، الا انه يتحلل في

وجود المواد القلوية، لذا يفقد فاعليته علي الحشرات، وهو أكثر تطايراً من ال (د. د. ت)، ولكنه أقل ثباتاً منه. ولا تعتبر مخلفاته علي النباتات شديدة السمية. وقد اوقف، لو تم تقييد استخدام هذا المركب بعد ان كشفت دراسات السمية علي المدى الطويل عن دور المركب في احداث السرطانات، وهكذا الحال مع ال (د. د. ت). تتمثل التوصية الوحيدة بعمادس كلوريد البنزين، في مصر، في مكافحة النمل الابيض تحت الارض وقد منع منذ بداية التسعينات وحتى الآن.

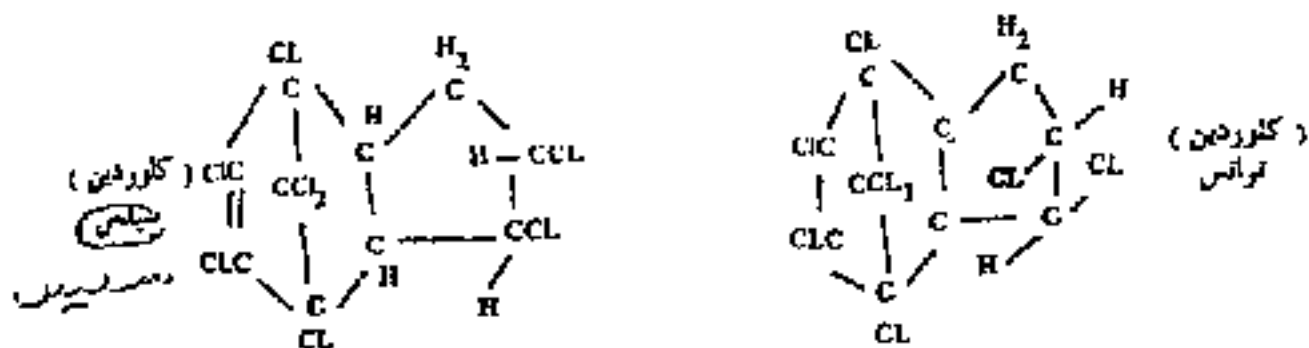
اما مركب اللندين ماخوذ من اسم مكتشف مشابه الجاما سادس كلوريد البنزين الباحث Van der Linden ، والذي تمكن من تحضير مستحضر يحتوي علي 99% من مشابه الجاما ونظراً لهذه النقاوة العالية، وخلوه من الرائحة استخدم علي نطاق واسع. يحضر المركب بالبلورة من المنبيات المتخصصة.

٣- المركبات الحلقية الكلورينية "السيكلودايين"

يعتبر الكلوردين من اوائل مركبات هذه المجموعة، والذي تم تجهيزه في البداية بواسطة Hyman، ولكن اعلن عنه العالم Kearns وزملاؤه عام 1945، ثم عرفت خواصه الابائية ضد الحشرات فيما بعد، ومرت خطوات التخليق بتفاعل الهكساكلوروسيكوبنتادين مع السيكلوبنتادين بتفاعل اطلق عليه Diels-Alder كما يلي:

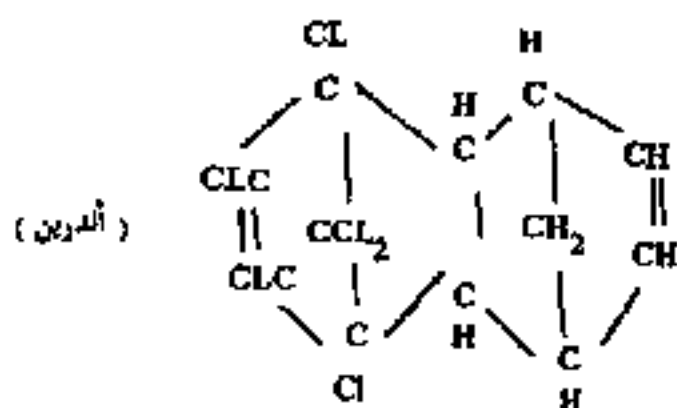


ويذاب المركب الناتج في رابع كلوريد الكربون ، ثم يعامل بغاز الكلور حيث تنكسر الحلقة الخماسية ، ثم يدخل الكلور ، ونحصل علي الكلوردين :

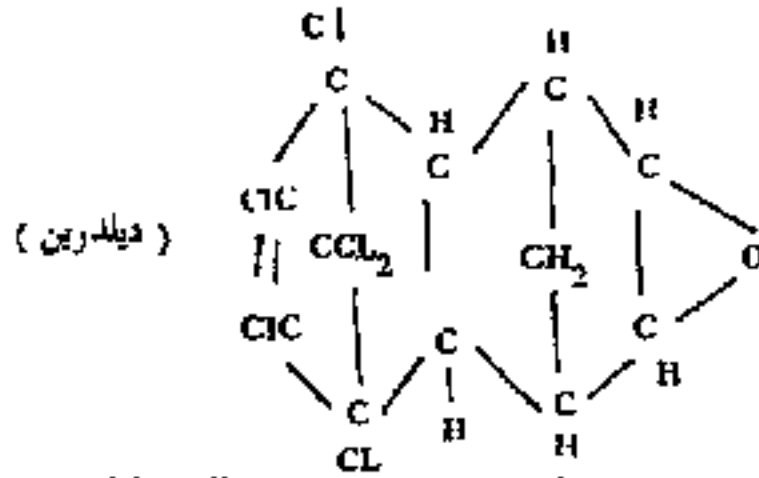


هناك مشابهاً Endo و Exo ، لم يتمكن الباحث مارش من عزلها. وبالطبع - فان احدي المشابهات شديدة السمية عن الاخرى، فالجرعة النصفية القاتلة LD₅₀ لبقة حشيشة اللبن ٤٧ ، ٤٥٩ علي التوالي.

هناك مركب اخر يوجد في الكلوردين التجاري عند التحضير، وهو الهيتاكلور. ولقد امكن فصله وتنقيته من الكلوردين الخام، ويتميز هذا المركب بمقاومته للتحلل القلوي، لذا يمكن خلطه مع العديد من مبيدات الافات. وكذلك مركب نوناكلور (تراي كلور ٢٣٧) الذي يتحلل بالقلويات، علاوة علي العديد من المشابهات. في عام ١٩٤٨ امكن تحضير مركب جديد هو الالدرين، ويختصر HHDN وهو احد مشتقات النفثالين.



المشابه الفعال للالدرين هو خليط (endo-exo)، وهذا المركب ثابت كيميائياً، لا يتحلل بالقلويات او بالاحماض، ولكنه يتفاعل مع الهالوجينات وغيرها من المواد الاخرى. تعتبر الاكسدة من اهم التفاعلات، حيث تنتج مشتقات الايوكسي، ويعد مركب الديلدرين من اكثرها فعالية. ويختصر مركب الديلدرين برمز (HEOD)، وهو ناتج من اكسدة الالدرين كما سبق القول. وهو مركب ثابت بالرغم من وجود رابطة الايوكسي المقاومة للتحلل في وجود الاحماض والقلويات.

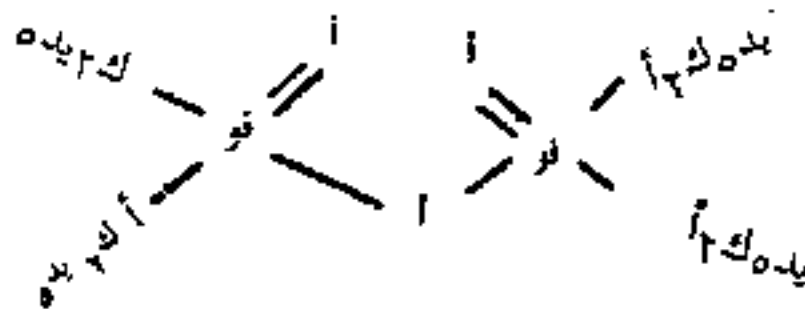


يعتبر الاندريين مشابه للديلدرين وهو لا يتحلل بالقلويات. بينما تعيد الاحماض ترتيب الجزئ، وتفقد كفاءته علي الحشرات، لذا يقبل المركب الخلط بالعديد من المبيدات فيما عدا تلك المركبات التي لها تاثيرات حامضية. ولا يمكن ان يغفل مركب التوكسافين Toxaphene، لارتباطه بحدوث الاصابة الوبائية لدودة ورق القطن في مصر في اواخر الستينيات نتيجة للاستخدام العشوائي لهذا المركب.

ثانياً: تطور وتخليق المبيدات الفوسفورية العضوية كمبيدات تكافح الافات الحشرية

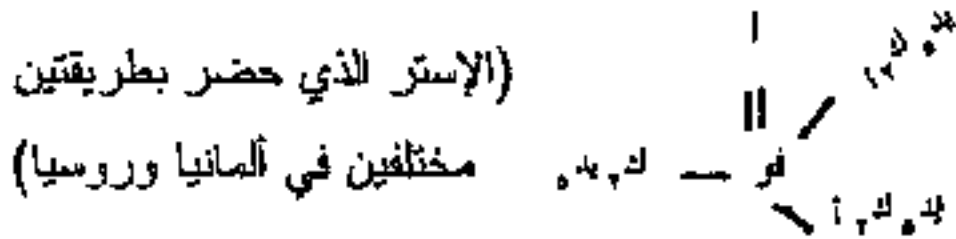
١- مقدمة ونظرة تاريخية

لقد بدأت كيمياء المركبات الفوسفورية العضوية عام ١٨٢٠ م ، عندما اجري Tassaigne تفاعلا بين الكحولات وحامض الفوسفوريك. ونشرت في عام ١٨٤٧ مقالة عن الفوسفينات بواسطة الباحث Thenard ، وفي نفس الوقت اكتشف Cloez استر حامض الثيوفوسفوريك، وفي عام ١٨٥٤ قام Clermont بتخليق مركب TEPP الا انه لم يظن الي الكفاءة البيولوجية لهذا المركب الذي يعتبر حلقة الوصل بين الكيمياء العضوية، والكيمياء غير العضوية. لقد مرت ثمانون سنة قبل معرفة فعله في مكافحة الحشرات.

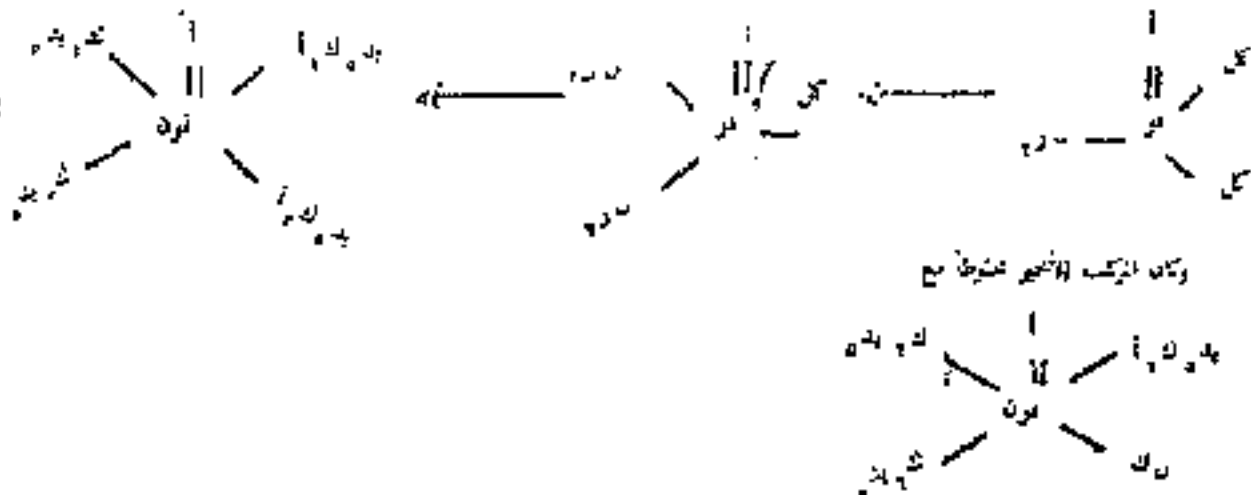


تترا ايثيل بيروفوسفات (TEPP)

من الانصاف القول بان Michaelis الالماني و Arbusov الروسي هما واضعا اساس المركبات الفوسفورية العضوية، ففي عام 1897 حصل الاول علي استر من تفاعل الصوديوم ثنائية الالكيل مع ايوديد الايثايل. يعرف هذا التفاعل باسم "Michaelis-Becker" بينما يعرف تفاعل الفوسفيت ثلاثية الالكيل مع هاليدات الالكيل بتفاعل Arbusov.



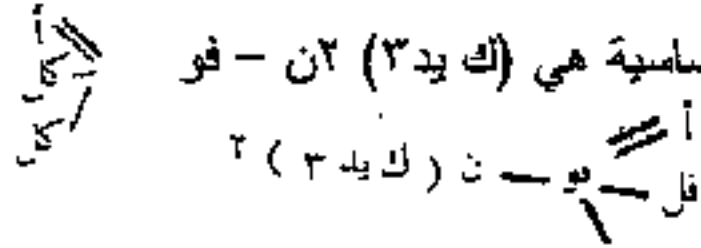
في عام 1903 نشر ميخائيليس تخليق للمركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثلاثي كلوريد الفوسفور، خماس كلوريد الفوسفور، فوسفوريك كلوريد، ثيوفوسفوريك كلوريد، والامونيا، والاميدات.



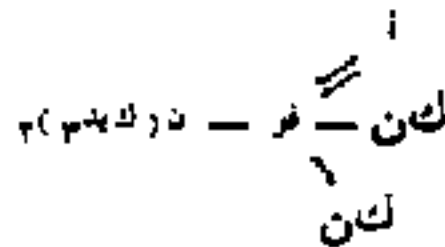
من سوء الحظ ان ميخائيليس لم يشر الي السمية العالية لهذا المركب. وفي عام 1932 تمكن الباحثان Lange & Kruger من تحضير استرات حامض الفوسفوريك احادي الفلور ولكنهما اشارا الي السمية العالية لهذه الاسترات. وفي عام 1941 ، وخلال الحرب العالمية الثانية، اجري Saunders ومعاونوه العديد من الدراسات علي استرات حامض الفوسفوريك الفلوريدي المحتوي علي الاميدات، او بدون الاميدات.



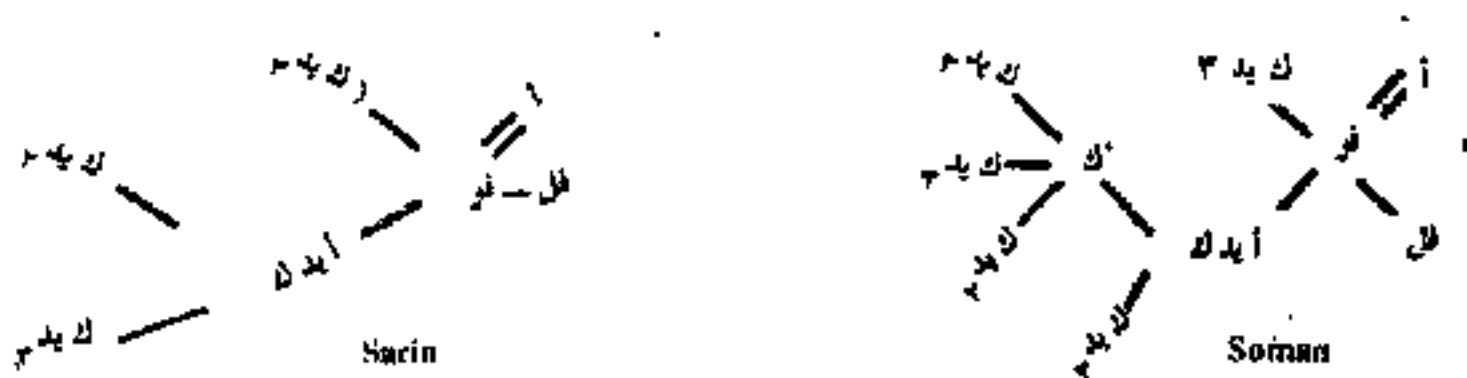
لقد اكتشف الباحثان الفعل للطفري، والسمية العالية عن طريق الاستشاق لهذه المواد وبدون أي تنسيق مسبق، كان العالم Schrader يتناول بالبحث مركبات الأحماض الفلوريدية بهدف الحصول علي مبيدات اكاروسية، وكذلك علي مواد فعالة ضد المن، وكان النجاح في البداية مشجعا بمركب ميثان سلفونيل فلوريد (ك يد ٣ كب ٢ ا فل)، والذي مازال يستخدم حتي الان كمادة مدخنة. ثم قام شرادار بتغيير حامض الكبريتيك بحامض الفوسفوريك، واصبح ذلك الاتجاه مميزا له طوال حياته العلمية. وقد كانت المادة الاساسية هي (ك يد ٣) ان - فر



ثبت ضعف تأثير المركب الاول في اباده الحشرات، علاوة علي سميته العالية ضد الثدييات، وتأثيره الفطري، بعدها قام هؤلاء الباحثون باحلال مجموعة ثنائي الالكيل الامينية بمجموعات الالكيل فقط،



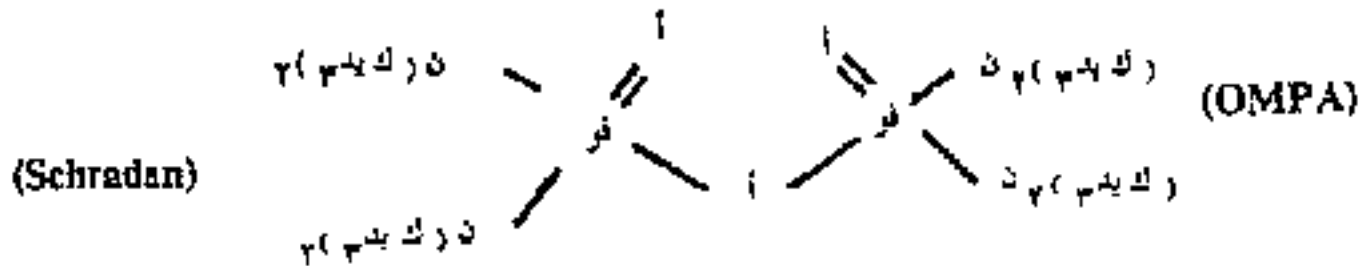
وحصلوا علي مركبات فائقة الفعالية الفسيولوجية، ولكنهم لم يستعملوها بسبب السمية العالية. عرف مركب شرادار باسم Sarin، واما المركب الاخر فقد اكتشف عام ١٩٤٤ في المانيا كذلك بواسطة علماء اخرين.



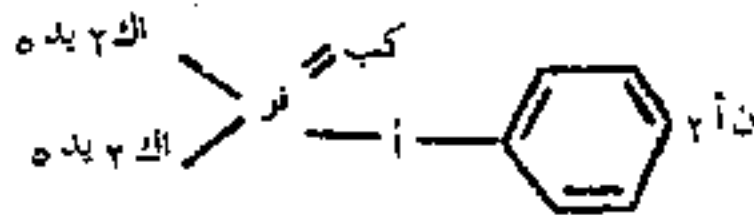
وهما مركبان قريبان من مركبات Saunders ومعاونوه ، والتي ثبتت شدة فعاليتها كمبيدات حشرية ملامسة. ومع ذلك لم تستخدم في التطبيق الميداني الا نادرا.



في عام ١٩٤١ م وجد شرادار ان مادة دايميثيل فوسفورواميدو داي كلوريدات هي مفتاح تخليق استرات البيروفوسفوريك، والبيروفوسفورواميدات. ولتكريم العالم الكبير شرادار، اطلق علماء وقاية النبات عام ١٩٥٠ الاسم Schradan علي المركب اكتاميثيل بيروفوسفات OMPA ، او Pestox.



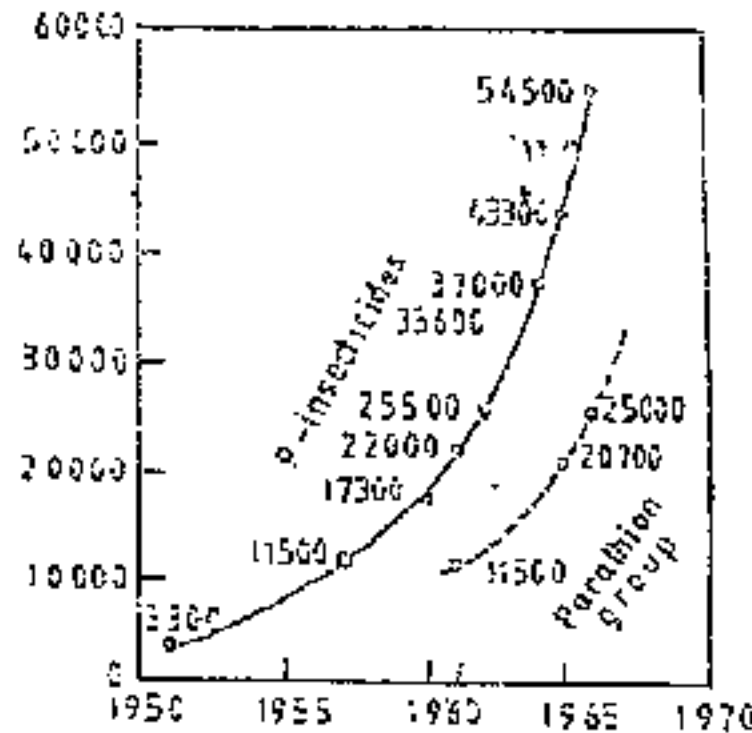
من اهم صفات هذا المركب فعله الجهازى، والذي اكتشفه Kukenthal عام ١٩٤١م. بعد ذلك تمكن شرادار من تخليق مركب نتراليتيل بيروفوسفات TEPP، وفي عام ١٩٤١ تمكن Gross وغيره من العلماء من اكتشاف الاثر التثبيطي لمركبات الفوسفور العضوية علي انزيم الكولين استريز. وفي عام ١٩٤٤ خلق شرادار المركب التالي (E 605).



واطلق عليه Thiophos. نظرا للفعل الابادي الواسع المجال ضد العديد من الحشرات، فقد انتجت منها الاف الاطنان، واطلق عليها اسم مجموعة الباراثيون.

٢- الأهمية الحيوية للفوسفور، والخواص المميزة للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية.

١. يلعب الفوسفور دوراً حيوياً أساسياً في الكائنات الحية. ويكفي للتدليل على ذلك الإشارة إلى دوره في عمليات البناء الضوئي، والتمثيل، وتخليق السكريات، والأحماض النووية التي تشارك في النظم الإنزيمية. لا يمكن إغفال دور الفوسفور في انتقال وتخزين الطاقة، وفي فسفرة الجزيئات المحبة للنواة وخير مثال لذلك التحول من الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP إلى الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP.



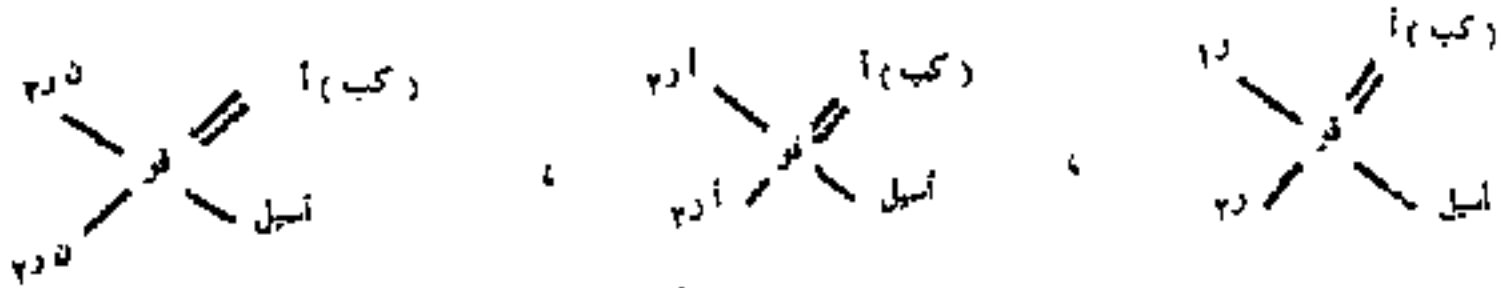
شكل (٣-١٥) إنتاج المبيدات الحشرية الفوسفورية من استرات حامض الفوسفوريك بالولايات المتحدة.

٢. إن جميع المبيدات الفوسفورية عبارة عن استرات لأحماض الفوسفوريك، أو الثيوفوسفوريك، أو البيروفوسفوريك، أو الفوسفونيك، أو مشتقاتها المحتوية على الهالوجينات، أو النيتروجين، أو غيرها من العناصر والمجاميع الفعالة العضوية، وغير العضوية.

٣. تشارك المواد الفوسفورية في احتواء الجزيئات على مراكز شديدة النشاط النيوكلوфильي، مما يؤدي إلى تكوين مشتقات فوسفورية ذات روابط

٩. يحدث تمثيل حيوي وغير حيوي لهذه المركبات، بفعل الكائنات الحية وداخلها. ولقد قسم O'Brien ايضاً المبيدات الفوسفورية وعلاقته بالتأثيرات السامة الي جزئين، اولهما التمثيل التنشيطي Activated، بمعنى تحول المركب الي صورة اكثر مقدرة علي تثبيط نشاط انزيم الاسيتايل كولين استريز، والاخر التمثيل الهدمي حيث تقل مقدرة المركبات علي تثبيط الانزيم.

١٠. يتبع التركيب العام للمركبات الفوسفورية ذات للنشاط البيولوجي احد الصيغ البنائية الثلاثة التالية:



١١. بعض هذه المركبات تحدث ظاهرة التسمم العصبي المتأخر delayed neurotoxicity كما في الفوسفيل.

٣- تسمية المركبات الفوسفورية العضوية Nomenclature

تعتبر طريقة تسمية ال IUPAC من اكثر الطرق شيوعاً، حيث تطلق علي جميع المركبات "الفوسفات العضوية" Organophosphate ، متبوعة بنوعية الذرات المرتبطة بالفوسفور. وفيما يلي سرد مختصر لاهم التسميات:

١. في حالة الجزيئات التي بها مجموعات الكوكسي توضع في البداية ، ومثل ذلك ... "اوكسي ميثايل ، اوكسي ايثايل ، اوكسي بروبايل فوسفات".

٢. في حالة وجود مجاميع فعالة اخري بخلاف الالكوكسي ، تتخل المجموعة في المقطع الاساسي "فوسفورو - ات phosphoro-ate" كما يلي:

المجموعة الفعالة	الاسم	المجموعة الفعالة	الاسم
ثيو	فوسفور ثيووات	اميدوثيو	فوسفورو اميدوثيووات
اميد	فوسفورو اميدات	كلوروثيو	فوسفورو كلوروثيووات
فلوريد	فوسفورو فلوريدات	فلوروثيو	فوسفورو فلوروثيووات
كلوريد	فوسفورو كلوريدات		

٣. في وجود مجموعتين، او اكثر من المجموعات السابقة تسمى كما يلي: فوسفورو داي ثيووات، فوسفورو داي اميدداي ثيووات، فوسفورو تراي ثيووات
٤. في حالة وجود الاحماض الحرة في الجزيئ تسمى كما يلي: فوسفورو - ايك - اسيد ، فوسفورو ثيويك اسيد ، فوسفورو اميديك اسيد.
٥. توجد تسميات اخري محددة نذكرها فيما يلي:

Phosphon (o)- ate	فوسفونوات	(رأ) ٢ فوا - ر
Phosph in (o) ate	فوسفينوات	(رأ) - فوا - ٢ ر
Phosph (oro)-ite	فوسفورايت	(رأ) ٣ فو
Phosph on (oro)- ite	فوسفونودايت	ر - فو (أر) ٢
Phosphono-ic acid	فوسفونويك اسيد	ر - فوا أيد
Phosphino-ic acid	فوسفينويك اسيد	(ر) فوا - ايد
Phosphoro-ous acid	فوسفورواس اسيد	(ر) فو - ايد
Phospono-ous acid	فوسفونوواس اسيد	ر - فوا أيد أر

تمثل تسمية المركبات الاكثر تعقيدا مشكلة كبيرة ، خاصة بالنسبة للمركبات المفسفرة.

٤ - التركيب العام للمركبات الفوسفورية العضوية

من المعلوم انه قد تم تخليق الاف المركبات التابعة لهذه المجموعة ، اثبت الكثير منها فعالية كبيرة كمبيدات حشرية ، ومازالت هناك محاولات للحصول علي مركبات

٣. S-phosphorothioates: وهي ذات سمية عالية للتدييات، ونشاط أقل للحشرات

بالمقارنة بالمجموعة السابقة. ومن ثم فهي قليلة الاستخدام، ومن أهمها:

أ- ديميثيل - كب - فوسفوروثيووات: اندوثيون - فاميدوثيون ..

ب- داي إيثيل-كب - فوسفوروثيووات: اميتون - اسيتوفوس - سيانثوات.

٤. phosphorodithioates: وهي أكثر المجموعات استخداماً. وتحتوي معظم

المركبات الفعالة على مجموعة ميثيل مرتبطة بذرة الكبريت، وتحمل مجموعة

الميثايل الاستر، أو الاميد، أو الكربامويل والسلفيد ومجاميع حلقة غير متجانسة،

ومن أهمها: الملاثيون، والفورات، والاثيون، والدايمثوات.

أ- دايميثيل فوسفوروداي ثيووات: دلمثوات - ملاثيون - فورموثيون.

ب- داي إيثيل فوسفوروداي ثيووات: الفورات - فوزالون - إيثيون.

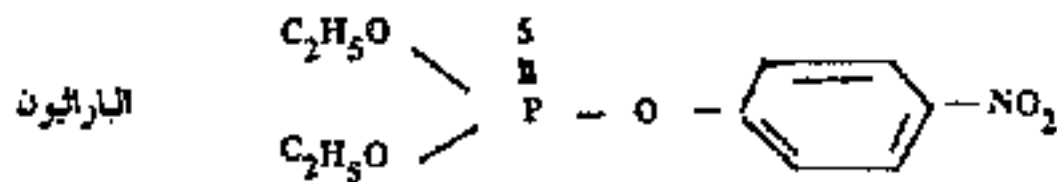
العلاقة بين التركيب الكيميائي، والنشاط الابادي ضد الحشرات

سوف نتناول هذا الموضوع بالتفصيل في هذا الكتاب، ويفضل الأخذ بمثال واحد

في مجال المبيدات الفوسفورية، حتى يقتنع القارئ بان أي تغيير في جزئ المبيد قد

يؤدي الي تغييرات كبيرة في السلوك، والكفاءة الابادية، والسمية على التدييات.

سنتناول هنا اهم التحويلات التي حدثت في جزئ الباراثيون:



١- تغيير مجموعة الالكيل: عندما استبدلت مجموعة الايثايل بمجموعة ميثايل، نتج

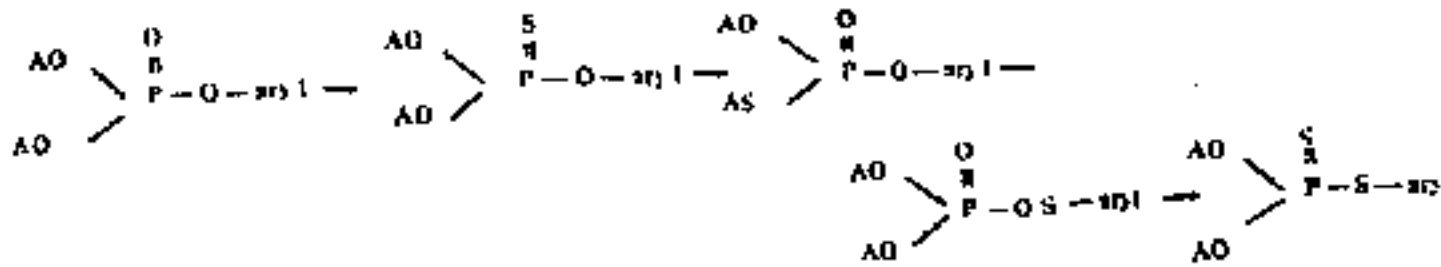
الميثايل باراثيون مماثلاً للمركب الاصلي في كفاءته الابادية ضد الحشرات، الا

انه اقل سمية ضد التدييات، وكلما طالت السلسلة في الشق الالكيلي، ضعف

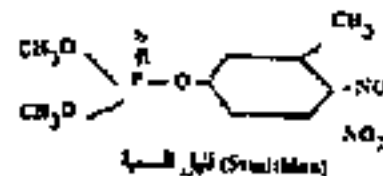
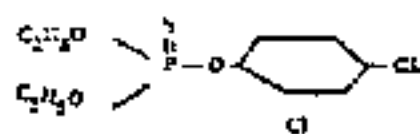
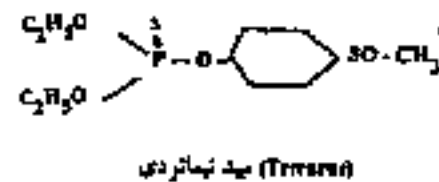
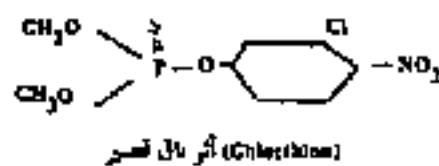
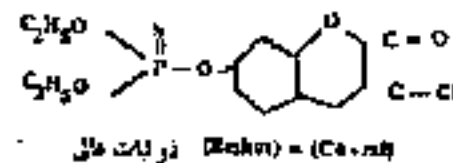
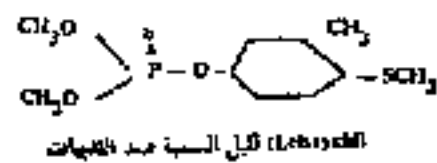
الآثر الابادي. تعتبر المركبات ذات السلسلة للمستقيمة أكثر كفاءة من ذات

السلسلة المتفرعة، كما يؤدي ادخال مجاميع امينية محل مجاميع الاستر الي نقص السمية علي الانسان، ونقص الفعل الابادي علي الحشرات.

٢- استبدال ذرة الكبريت: يقل النشاط ضد الحشرات تنازليا كما يلي:



٣- الإحلال في الشق الحلقي أو العطري:



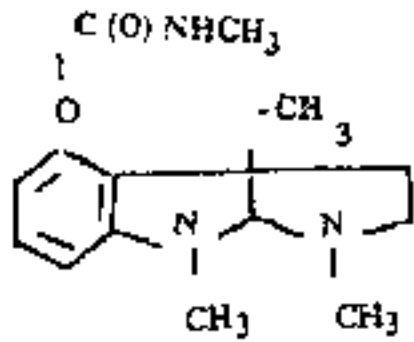
طريقة فعل المبيدات الفوسفورية

لقد سبق تناول هذا الموضوع بالتفصيل والإشارة الي ان الهدف الرئيسي لهذه المركبات داخل أجسام الحشرات او الحيوانات او الانسان هو انزيم الكولين استريز في الجهاز العصبي. وتقوم المبيدات بإحداث درجات مختلفة من تثبيط نشاط هذه الإنزيمات مما يؤدي الي تراكم الوسيط الكيميائي المعروف بالإستيل كولين فيسبب الشلل والموت للحشرة.

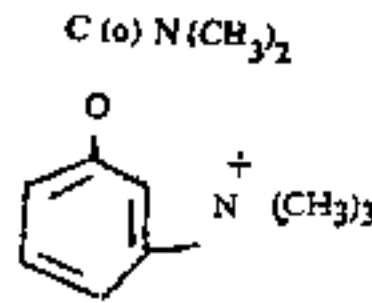
ثالثا: تطوير وتخليق مبيدات الكربامات كمبيدات تكافح الافات الحشرية

١ - مقدمة:

في عام ١٨٦٤ تمكن الباحث من عزل المواد السامة الفعالة من النباتات، وهي الفيسوستجيمين، لو الايزيرين. وتم اجراء العديد من الدراسات التوكسيكولوجية عليها. حتي عام ١٩٢٥ لم يكن التركيب الكيميائي لهذه السموم مؤكدا، حتي تمكن العالمان Stedman and Barber من اكتشاف طبيعة التركيب علي انه احد استرات مشتقات حامض الكرباميك يداك (أ) ن بد٢. ولم تعرف كيفية احدثه للتاثير للسام حتي عرفت طبيعة الوسيط للكيميائي الاسيتايل كولين، ودورانزيم للكولين استريز في تحليله. في عام ١٩٣٠ اثبت Engelhart & Loewi ايقاف الايزيرين لنشاط هذا الانزيم. قبل هذا الاكتشاف، وفي عام ١٩٢٦ قام Stedman بدراسات مكثفة عن مشتقات الايزيرين، وثبت ان اكثرها كفاءة هو البروستجيمين.



ايزيرين (فيسوستجيمين)



بروستجيمين (نيوستجيمين)

توجد جميع الكربامات الدوائية في صورة متآينة، لو قابلة للتأين، ولهذا السبب لا تحدث تاثيرات سامة علي الحشرات. في عام ١٩٤٧ توصلت شركة جايجي السويسرية الي اكتشاف اول مبيد حشري كارباماتي. وتوالت المركبات التابعة لمجموعة ال N-dimethyl carbamates ، نظرا لان خطوات التخليق تحول دون تجهيز مركبات N-methyl. من مركبات المجموعة الاولى: الايزولان - ال ديميتان - البيرولان - ال ديميتيلان والبيرامات - وبعد عشر سنوات امكن التغلب علي صعوبات

تخليق مركبات المجموعة الثالثة، ومن أهمها: مركبات السيفين والزيكتران، والميسيرول، وباير ٣٩٠٠٧، وهوكر HRS 1422 وهيركيوليز AC 5727.

تعتبر هذه المركبات قريبة الشبه الي حد كبير من للمبيدات الفوسفورية العضوية من حيث الفعل البيولوجي، واحتمالات تكوين السلالات المقاومة لفعلها بين مجاميع الافات المستهدفة، وكذلك مناهضتها لنشاط انزيم الكولين استريز. يرتبط نشاط هذه المركبات بدرجة كبيرة بالمواضع الاحلالية علي الجزئ الاساسي، وكذلك التشابه الفراغي لكل منها، ويحدث ذلك بدرجة اكبر من المبيدات الفوسفورية العضوية. وهي جميعا مشتقات حامض الكرباميك (اميد احادي لحامض الكرنيك)، ولذلك تعتبر استرات واميدات معا، وهذا يجعلها سهلة التحلل المائي القلوي والحامضي، والتركيبات التي نجحت تجاريا في مجال مكافحة الافات تتبع ثلاثة اقسام هي:

(١) ن - ميثيل كاربامات الفينول (لكارباريل - الميثالكامات).

(٢) ن - ميثيل كاربامات الاوكسيم (اللانيت).

(٣) ن - ميثيل كاربامات ، ن - ن - دايميثيل كاربامات للمركبات الحلقية

الايدروكسيلية غير المتجانسة (كاربوفوران) ، وتركيباتها كما يلي:

را . ك أن يد ك يد ٣	*ميثيل كاربامات الفينول
(الاسم الشائع)	(ر)
كارباريل (سيفين)	١- نافثيل
MTMC	٣- ميثيل فينيل
ايزوبروكارب	٢- ايزوبروبيل فينيل
بروبوكسر	٢- ايزوبروبوكسي فينيل
ر - ن أ . ك أن يد ك يد ٣	*ميثيل كاربامات الاوكسيم
(الاسم الشائع)	(الالدهيد الاساسي)

٢ - ميثيل - ٢ (ميثيل ثيو) بروبيونالدهيد الديكارب (التيملك)

١ - (ميثيل ثيو) اسيتالدهيد ميثومول (لانبت)

*ميثيل كاربامات المركبات الحلقية غير المتجانسة

(ر) ر . ا . ك . ا . ن يد ك يد ٣ (الاسم الشائع)

٣,٢ - ديهيدرو - ٢,٢ - دايميثيل كربوفوران

بنزفيورات - ٧ بيل

*دايميثيل كاربامات المركبات الحلقية غير

المتجانسة (ر) ر . ا . ك . ا . ن (ك يد ٣) ٢

(الاسم الشائع)

٦,٥ - دايميثيل - ٢ - دايميثيل امينو بريميكارب

بريميدين - ٤ - بيل

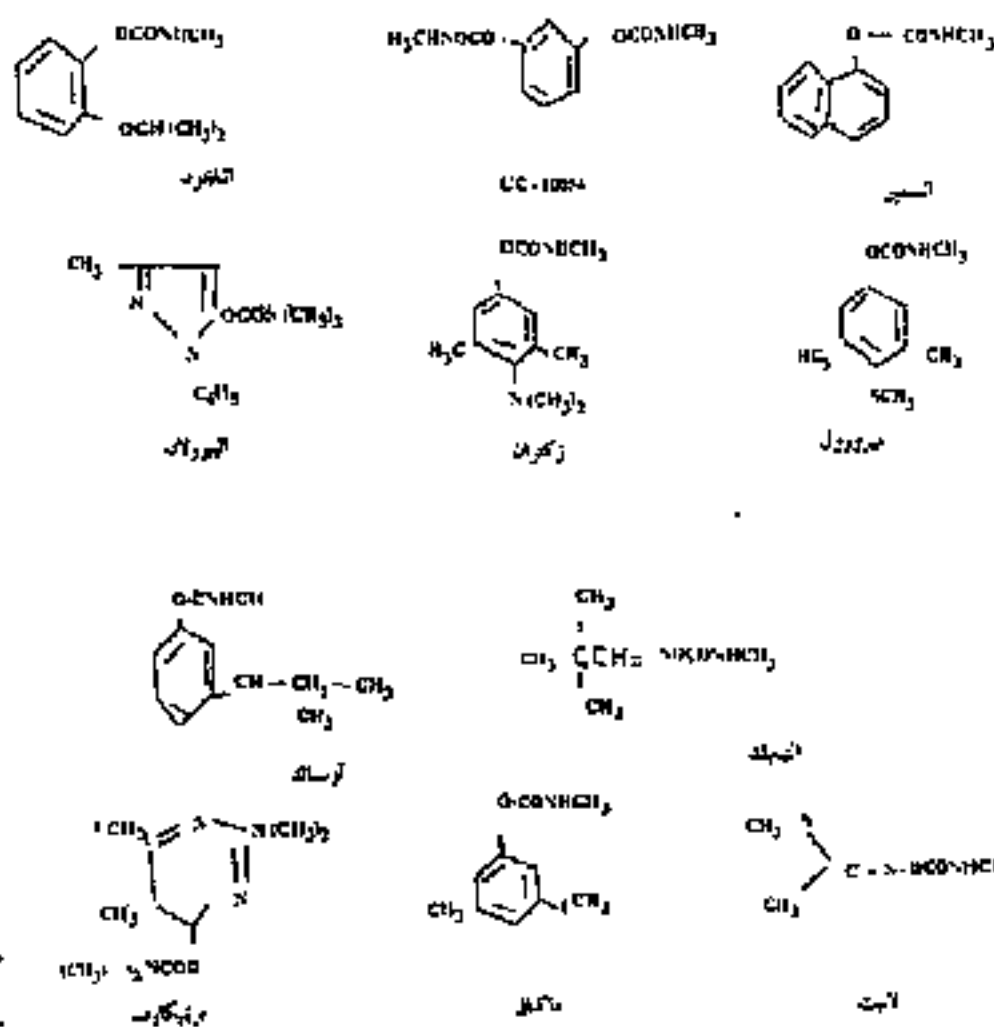
الصفات المميزة لمركبات الكاربامات ودور التركيب الكيميائي في الفعل والثبيت

- (١) تتميز معظم مركبات هذه المجموعة بالنويان العالي في الماء بدرجة تفوق المبيدات الفوسفورية والكلورينية. وهذه الخاصية تؤثر بدرجة كبيرة علي سلوكها في البيئة.
- (٢) للعديد من مركبات الكاربامات فعل جهازي، كما في حالة التيمبك، واللايت وغيرها.
- (٣) تعاني هذه المركبات من التحلل بفعل الحرارة، ومن ثم يكون معظمها قليل الثبات في البلاد الحارة. ويمكن تقليل هذه الخاصية بزيادة الاستبدال علي النيتروجين.
- (٤) تتعرض هذه المركبات لظاهرة التحلل المائي، وبالتالي فقد للفعالية البيولوجية. ويرتبط ذلك بدرجة الاستبدال علي النيتروجين، كما في الانهيار الحراري.
- (٥) مركبات الكاربامات شديدة السمية علي الثدييات في حالة بعض المركبات الاصلية، وغالبا مع نواتج تمثيل المركبات في الوسط الموجودة فيه.
- (٦) المبيدات الكارباماتية مناهضات لفعل انزيم الكولين استريز، كما في حالة المبيدات الفوسفورية.
- (٧) تتفاعل الكاربامات مع الامينات والامونيا، وتعطي اليوريا.
- (٨) تحدث عملية كريكسلة لهذه المركبات، مما يؤثر علي السلوك والفعل البيولوجي.

سمية الكاربامات Toxicity of carbamates

تظهر الكاربامات اتجاهات شاذة فيما يتعلق بالسمية الاختيارية للحشرات، ولهذا فهي لا تعتبر مركبات متعددة الاستخدامات، كما أنها ليست واسعة الانتشار. وللتدليل على ذلك .. نذكر قيم الجرعات النصفية القاتلة LD₅₀ بالجزء في المليون ١ (براغيت الماء)، ٢ (خنفساء الفول المكسيكية)، ١٥٠ (العنكبوت الاحمر ذو النقطتين)، ٥٠٠ (حوريات الصرصور الامريكي)، ٣٠٠ (الذباب المنزلي).

اهم المركبات الكارباماتية شائعة الاستخدام



كيفية احدث الكاربامات للأثر السام Mode of action of carbamates

من الثابت ان الكاربامات السامة مثبطات قوية لانزيم الاستايل الكولين استريز. حتى مع الكاربامات غير المتأينة لم يناد وجود علاقة عامة بين مناهضة الكولين استريز، والفعل الابادي على الحشرات. فقد وجد العالم Casida وزملاؤه ان مركبات، مثل P-nitrophenyl isopropylcarbamate قوية للانزيم، ولكنها غير سامة للذباب المنزلي، وعلى العكس من ذلك .. مركبات amate fluoride-dimethylcar

ضعيفة التأثير علي الكولين استريز ، ولكنها شديدة السمية علي الذباب المنزلي. وعدم الفعل الابادي علي الحشرات في المركبات القوية التأثير علي انزيم الكولين استريز يعزي الي سرعة تمثيل وانهيار هذه المركبات داخل اجسام الحشرات. علي الجانب الاخر .. قد تحدث نقوية او تمثيل تنشيطي للمناهضات الضعيفة للانزيم محدثة سمية عالية علي الحشرات. هذا التناقض يلقي شكوكا حول علاقة الموت بتنشيط انزيم الكولين استريز في حالة مركبات الكاربامات. في النهاية اتفق علي ان الكاربامات تقتل الحشرات والتدبيبات عن طريق تثبيط نشاط الكولين استريز.

جدول (١-٣) يوضح سمية الكاربامات المحتوية علي مجموعة او مجموعتي ميثيل للحشرات والفتران، في معظم هذه المركبات اتضح ان ضررها قليل فيما عدا الايزولان الذي يحدث ضررا ، ولكنه اقل من المبيدات الفوسفورية العضوية.

جدول (١-٣): سمية الميثيل والداي ميثيل كاربامات للحشرات والفتران.

الجرعة للقائمة عن طريق الفم ميكروجرام/جم علي الفتران	الجرعة النصفية القاتلة (ميكروجرام / جرام)			مركبات الكاربامات
	الصرصور الامريكي	النحل	الذباب	
١٦	١٥	١,٠	٩٠	الميثايل كاربامات
٥٠٠	اكثر من ١٣٠	٢,٨	٩٥	m-isopropylphenyl
٢٥٠	١١	٠,٨	٢٦	o- isopropylphenyl
٢٠	٥٢	٠,٦	١٠٠	o- isopropylphenyl
٦٠	اكثر من ١٢٣	٠,٦	٦٠	m-sec-Butylphenyl
١٠٠	اكثر من ١٢٣	١,١	٢٤	Zectran
٥٤٠	اكثر من ١٢٣	٢,٣	اكثر من ٥٠٠	Mesurool
				Carburol
١٥٠	-	-	٣,٢	الداي ميثايل كاربامات
١٣	-	١٣	٢٥	Dimeton
٩٠	-	١٣	٣,٢	Isolan
				Pyrolan

رابعاً: تطور وتخليق البيروثريودز كمبيدات تكافح الآفات الحشرية

- ١- بعض الصفات الأساسية للبيروثريينات الطبيعية والبيروثريودز المخالفة لكي يسهل فهم طبيعة البيروثريينات المخالفة يجب التنبؤ به التي بعض الصفات الأساسية للبيروثريينات الطبيعية، أو لكليهما معاً، والتي تتمثل في النقاط التالية:
 ١. الجزئ يتكون من استر (حامض عضوي مع كحول بينهما رابطة الاستر)، وجدت في مستخلص زهور البيروثرم اربعة مركبات استرات هي: البيروثرين (١)، والبيروثرين (٢)، والسنيرين (١)، والسنيرين (٢) كما سيأتي ذكرها بعد ذلك، وكلها تحتوي علي الشق الحامضي لحامض الكريزانتيم.
 ٢. جميع البيروثريينات والبيروثريودات ذات تأثير صارع نسبي علي الحشرات.
 ٣. جميع البيروثريينات والبيروثريودات قليلة النوبان في الماء، كما في المبيدات الكلورينية، لذلك لا يوجد بينها حتي الان مركب يسلك سلوكا جهازيا.
 ٤. جميع البيروثريينات والبيروثريودات ذات كفاءة قاتلة عالية ضد الحشرات المستهدفة، ولكنها قليلة السمية علي الانسان والحيوان، بمعنى ان لها معامل امان عالياً جداً.
 ٥. جميع هذه المركبات تؤثر علي الجهاز العصبي المركزي (التأثير القاتل) والجهاز العصبي الطرفي (التأثير للصارع). ولقد ثبتت علاقة التأثير السام بعملية تبادل الصوديوم والبوتاسيوم خلال الغلاف العصبي للحشرات او حيوانات التجارب، كما ثبتت علاقة السمية بالانزيمات التي لها علاقة بانتاج الطاقة، مثل: ال ATP-ase.
 ٦. جميع هذه المركبات الطبيعية والمخالفة ذات سمية عالية علي السمك.
 ٧. جميع هذه المركبات سواء الطبيعية ام المخالفة تحدث هياجاً نسبياً علي الجلد، ولكن هذا التأثير مؤقت.
 ٨. جميع المركبات الطبيعية ومعظم المركبات المخالفة تتكون من مخاليط من عدة مشابهاة ومشتقات تختلف تبعاً لعدد ذرات الكربون غير المتماثلة الموجودة في الجزئ، وكذلك درجة عدم التشبع في الجزئ.

٢- التطور التاريخي للبيرثريودز المخلقة والمصنعة

لا يمكن الكلام عن تاريخ البيرثريونات الطبيعية والبيرثريودز المصنعة في القرن العشرين، دون التطرق الي التطور التاريخي للبيرثريونات. في عام ١٨٨٥ ، أي منذ حوالي ١١٧ عاماً، اخصل نبات الكريزانتيم *Chrysanthemum cinerariaefolium* الي اليابان ويوغسلافيا، ومن ثم بدأت زراعة البيرثرزم، وفي عام ١٩٣٠، وقبل الحرب العالمية الثانية، اصبح للبيرثرزم واحداً من اهم صادرات اليابان، علاوة علي الحرير، وبلغ الانتاج السنوي حوالي ١٣,٠٠٠ طن تمثل ٧٠% من الانتاج العالمي، وتم تصدير ثلثيهما الي الولايات المتحدة الامريكية. في عام ١٩٤٠ ، وبعد الحرب مباشرة، نقص انتاج البيرثرزم بدرجة شديدة لاستغلال الارض في زراعة المحاصيل الغذائية. تطور استخدام البيرثرزم في مكافحة البعوض بتصنيع اللقائف Coils واستخدامها علي نطاق واسع في اليابان والبلدان الاستوائية. ولما كان الطلب كبيراً والانتاج قليلاً، بدأت الابحاث في معامل شركة Sumitomo اليابانية لتخليق البيرثريونات الطبيعية، وقد كالت هذه الجهود بالنجاح، وتم الانتاج علي المستوي التجاري للمركب allethrin الذي سوق تحت الاسم Pynamin عام ١٩٥٣ ولقد لاقى هذا المركب نجاحاً كبيراً في عمل لقائف مكافحة البعوض، لان معدل تبخره احسن من المركب الطبيعي، كما استخدم في عمل المدخانات الكهربائية، وذلك بتشبيح الورق، واستخدام مصدر حراري، وهذا لايمكن عمله مع البيرثرزم الطبيعي.

في عام ١٩٦٥ تمكنت نفس الشركة من انتاج مركب للتترامثرين او النيوبينامين Neo-pynamin، وبعد ذلك تمكنت شركة Russel-Uclaf الفرنسية من تطوير عملية تحضير ال Bio-allethrin، وال S-Bio، وهي مشابهات مركب ال allethrin. وفي عام ١٩٦٥ اكتشف Dr-Elliot بمحطة ابحاث Rothamsted مركب ال resmethrin، وال bioresmethrin والتي تصنع حالياً بواسطة Russel-Uclaf و Penik و Sumitomo. في عام ١٩٦٨ اكتشفت شركة سوميتومو مركبي ال d-phenothrin، وال phenothrin، والتي ادت للكشف عن بيرثريودز ثابتة في

الضوء، والتي استخدمت في عمل الايروسولات والمحاليل الزيتية كمواد قاتلة او صارعة مع المنشطات او بدونها، ولكنها لم تفيد في حماية للنباتات من الحشرات لقلة ثباتها.

في بداية السبعينات بزغ فجر وجود البيروثريودز الصناعية الثابتة ضد التحلل الضوئي، والتي تصلح في مجال الزراعة. لقد تمكن العلماء J-Farkas, Czecho-Slovak من اكتشاف الحامض dichlorovinyl cysanthemic واطلق عليه حامض Farkas acid، ثم اكتشفت الشركة اليابانية مركب السوميسيدين Fenvalerate والمحتوي على الكحول 3-phenoxy-cyano-benzyl ، والحامض isopropyl-4-chlorophenyl acetic acid.

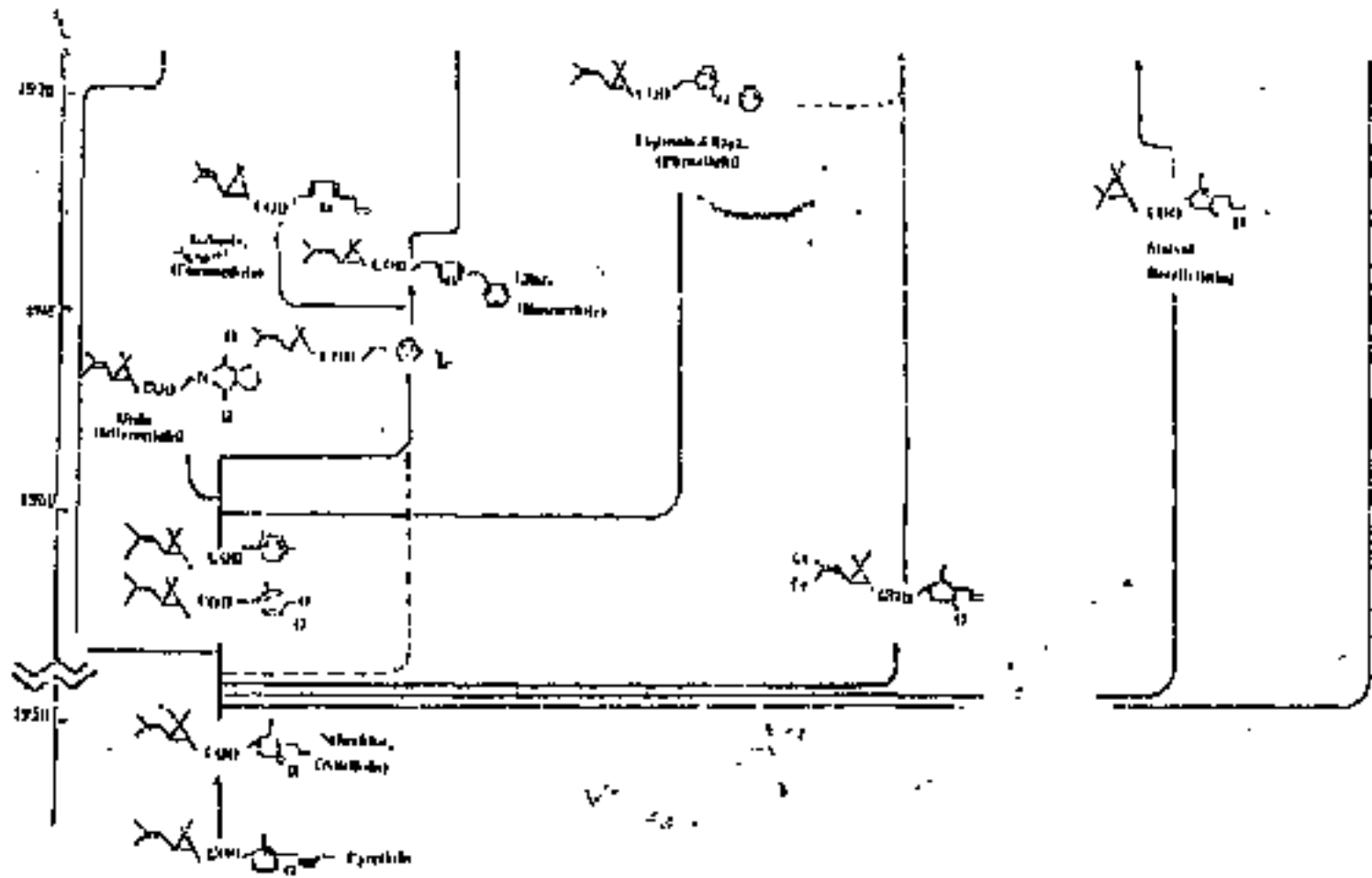
بعد ذلك اكتشفت المركب NRDC 149 (Cypermethrin) ، والمركب NRDC 161 (Decamethrin). ويعتبر الربع الاخير من القرن العشرين عصر البيروثريودز. ومازالت الابحاث مستمرة للحصول علي مركبات جديدة تساهم في زيادة الانتاج الزراعي والحيواني ، وتقضي علي الافات التي لها علاقة بصحة الانسان وحيواناته كما يتضح في الاشكال (٣-١٦ ، ٣-١٧ ، ٣-١٨).

٣- تركيب البيروثريودز المخلفة والمصنعة

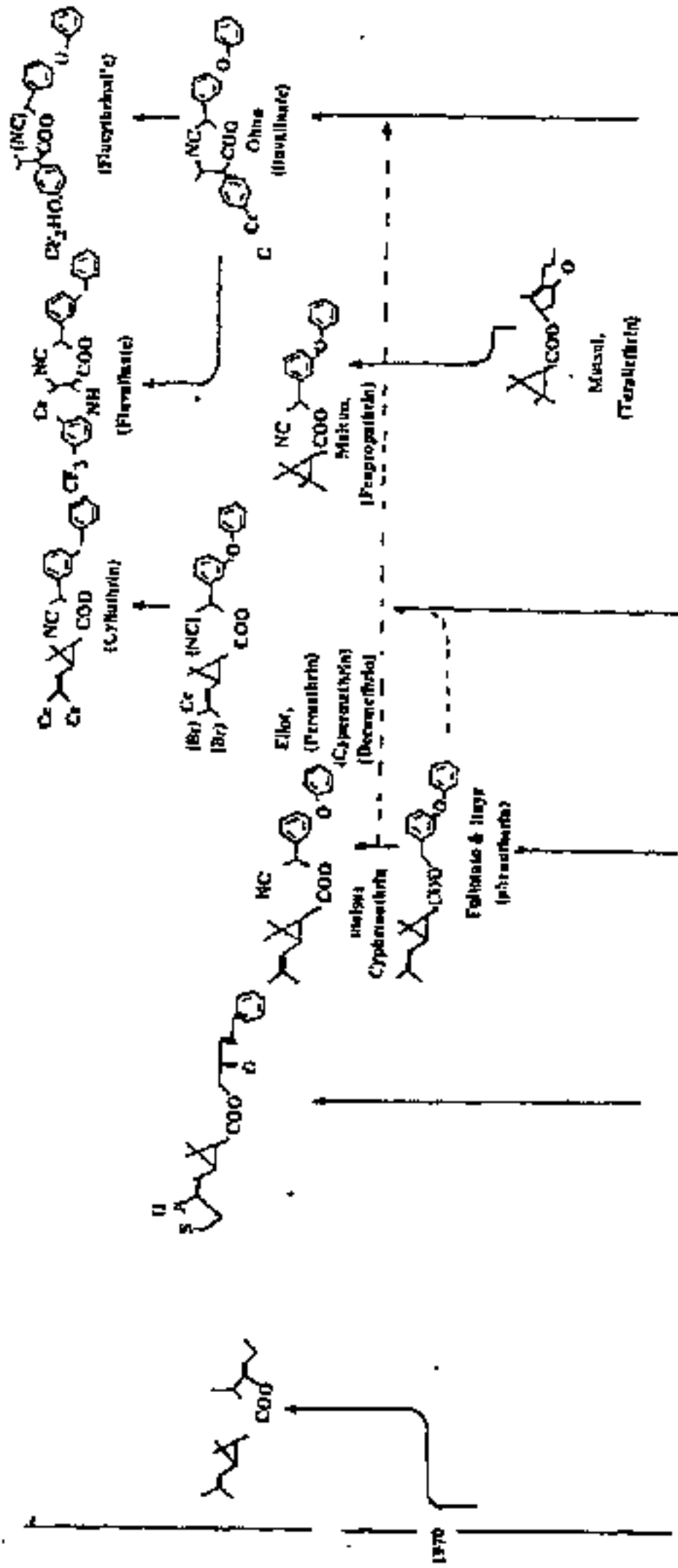
الان نتكلم عن تركيب البيروثريودز المخلفة ومشابهاتها الفراغية والضوئية، حيث ان حامض الكريزاثيم ومشتقاته لها مشابهان فراغيان هما: للسيس Cis، والترانس trans ينتجان من الترتيب الفراغي لمجاميع الايزوبيوتينيل والكربوكسيل، وكذلك المشابهات الضوئية (+) او (-) لاني تنتج من اعادة للترتيب المطلق S , R للمجاميع الاحلالية علي ذرتي الكربون رقمي ١ ، ٣ في حلقة السيكلوبروبان. وفي حالة حامض ٤ - كلوروفينيل فاليرك (cl-Vacid) يكون له مشابهان ضوئيان (+) ، (-) ، او (S)، (R)، كما في حالة كحول ٣ - فينوكسي بنزيل (Pbalc). ونتيجة لوجود المشابهات الفراغية والضوئية لكل من الشق الحامضي والكحولي في المركب الواحد علي اعداد

مختلفة من المشابهات، وعلى سبيل المثال يكون للفينغالييرات اربعة مشابهات ضوئية: SS ، SR ، و RS ، و RR.

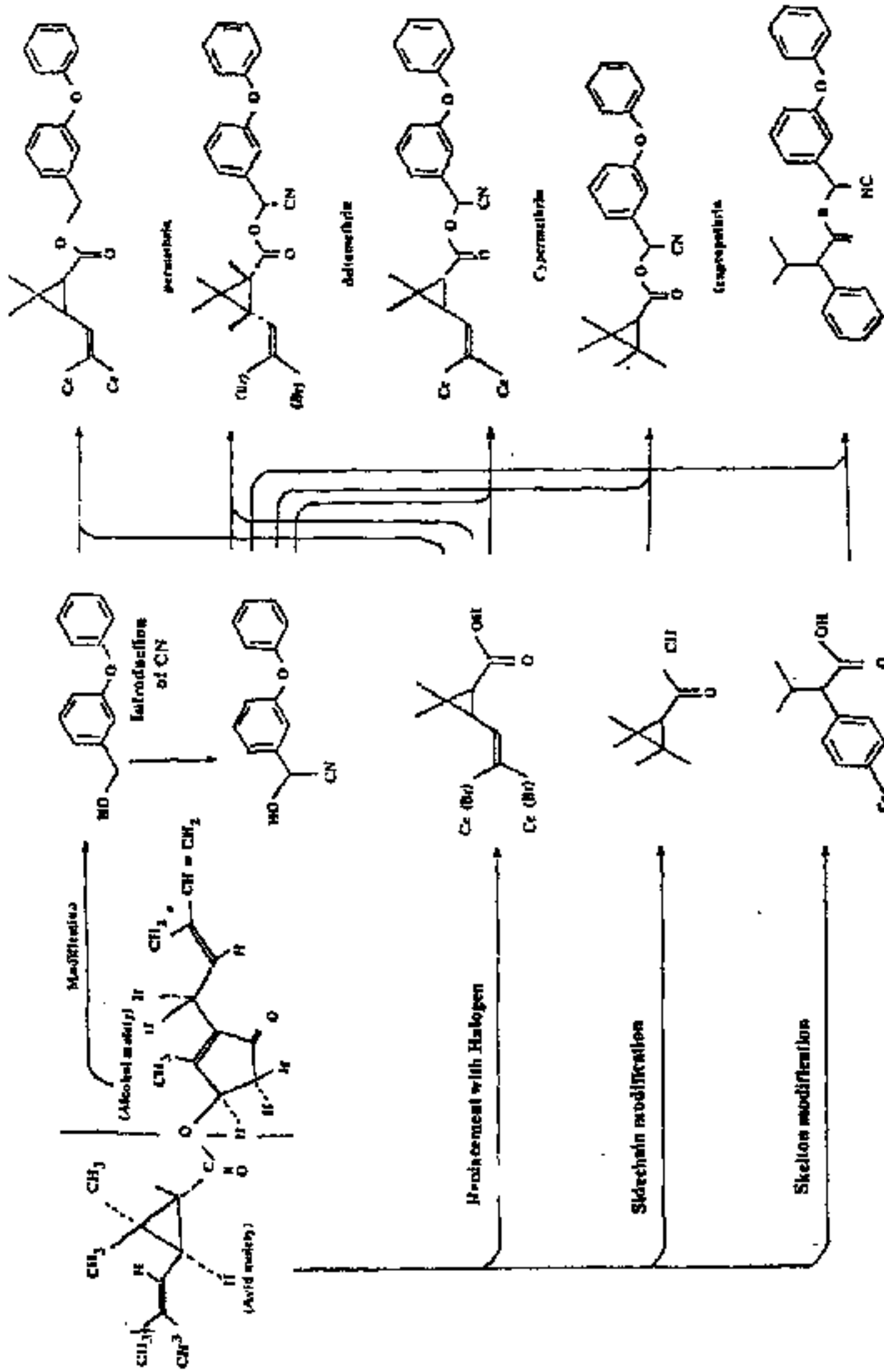
شكل (٣-١٦) يوضح تركيب البيرثرينات الطبيعية الموجودة في زهور نبات الكريزاثيمم ، وهي جميعا تحتوي على الشق الحامضي الكريزاثيمويل ، ولكنها تختلف تبعاً للشق الكحولي.



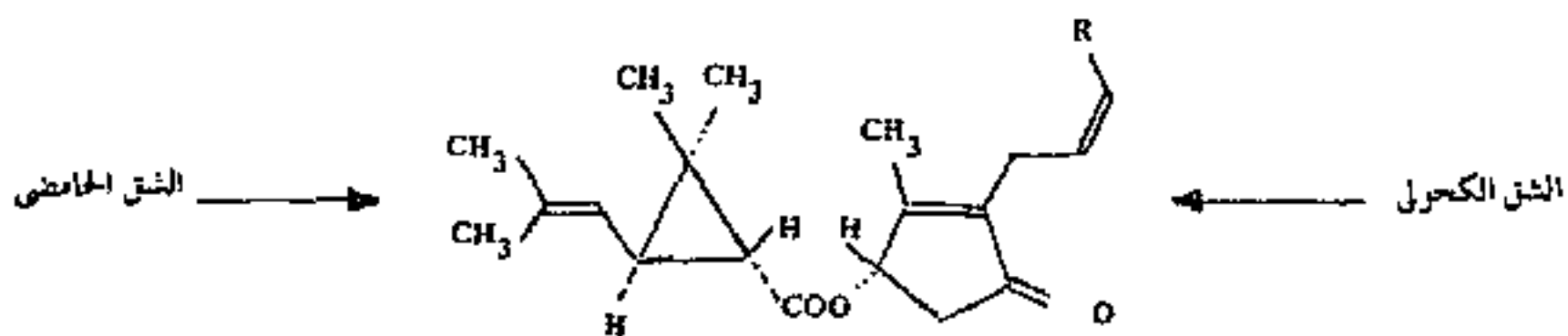
شكل (٣-١٦): مراحل البيرثرينات المخلفة في الفترة من ١٩٤٠ حتى ١٩٧٠



شكل (٣-١٧): مراحل تطور الليبرثرينات المختلفة في الفترة ١٩٧٠ حتى ١٩٨٠



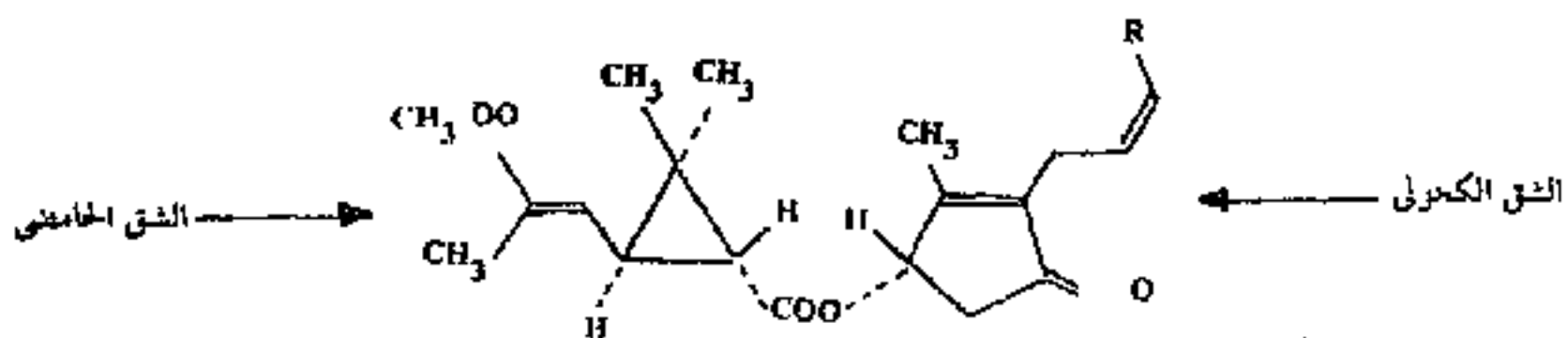
شكل (٣-١٨): تخليق البيرثرينات المخلفة الحديثة في البيرثرين (I)



Pyrethrin I — $\text{CH} = \text{CH}_2$

Jasmolin I — CH_2CH_3

Cinerin I — CH_3

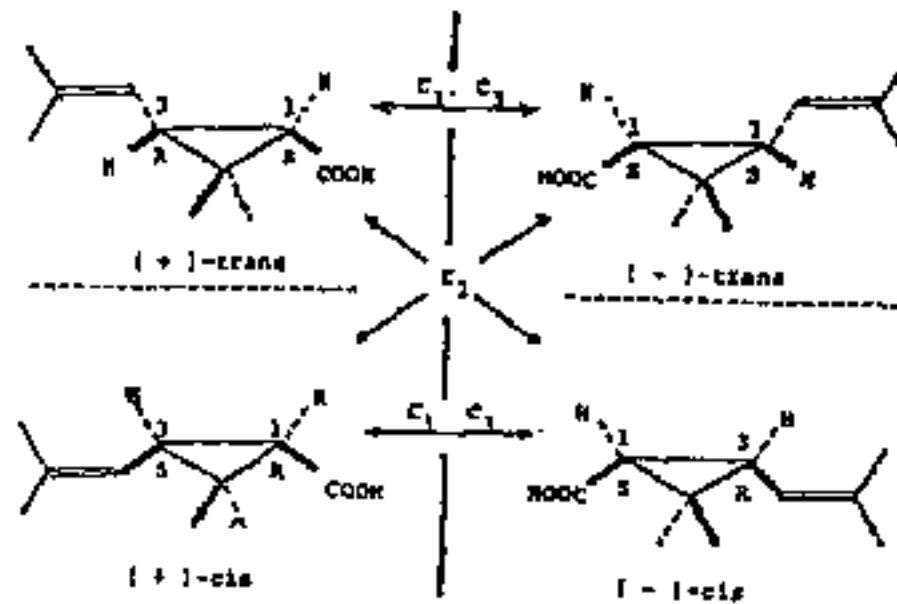


Pyrethrin II — $\text{CH} = \text{CH}_2$

Jasmolin II — CH_2CH_3

Cinerin II — CH_3

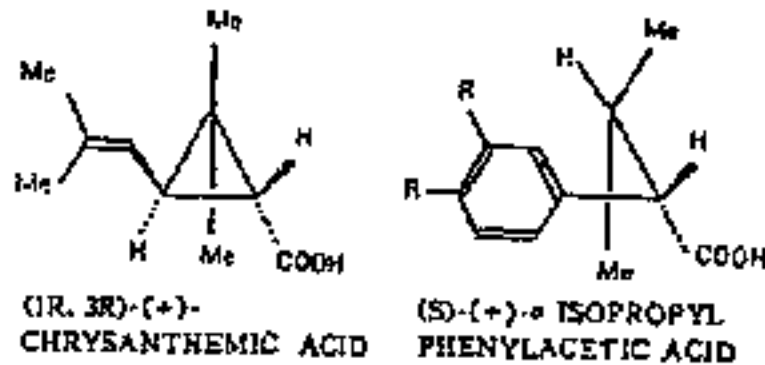
شكل (٣-١٩): أهم البييرثرينات المخلقة المحتوية علي شق حامض الكريزانتيم



شكل (٣-٢٠) يوضح المشتقات الفراغية لحامض الكريزانتيم ..

هذه الصورة توضح التناوب الحزني ودوره في تكوين المشابهات في حامض

الكريزانتيم ، وكذلك الفينيل ايزوفاليرك اسيد.



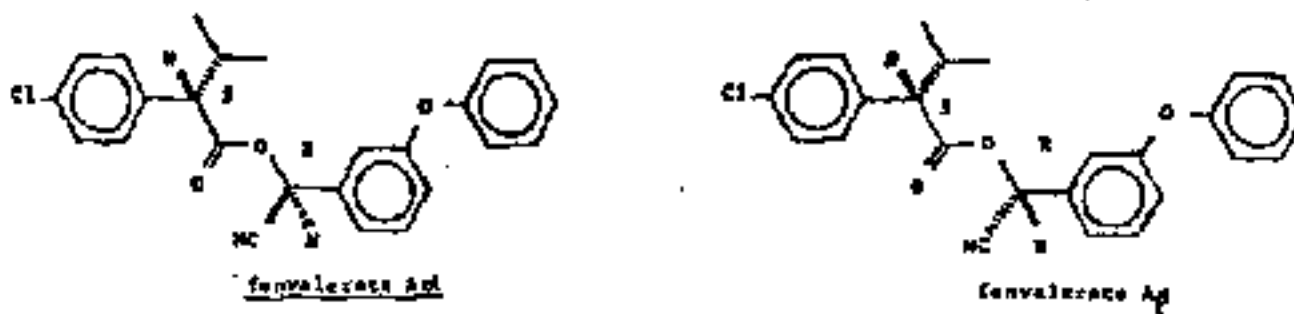
جدول (٣-٢) يوضح الفعل البيولوجي والتأثيرات السامة للمشابهات الفراغية

عند تواجدها منفردة او مخلوطة لمركب الفيناليرات ... ولقد فضل المؤلفان وضعه

باللغة الانجليزية كما هو ، حتى يسهل الفهم والمقارنة.

جدول (٣-٢): الفعل البيولوجي والتأثيرات السامة للمشابهات الفراغية لمركب

الفيناليرات.



Isomer code	Abs. configuration		Biological activities		Animal toxicities		Physical properties
	Acid	Alcohol	Insecticidal ¹⁾	Chlorotic ²⁾	Mammal ³⁾	Fish ⁴⁾	
A α	S	S	4	Nil	4	4	Mp. 60°
A β	S	R	0.3	0.5	-	2~3	Liquid
A	S	R, S	2	0.25	2~3	2~3	Liquid
B α	S	S	0.01>	0.25	-	0.0 1>	Liquid
B β	R	R	0.01>	4	-	0.0 1>	Mp. 60°
B	R	R, S	0.01>	2~3	0.01>	-	Liquid
Y	A α : B β =1:1		2	2	2~3	2	Mp. 40°
fenva lerate	A : B = 1:1		1	1	1	1	Liquid

- Note: 1) relative potency against housefly or cabbage army worm.
 2) relative chlorotic efficacy to tomato or Chinese cabbage at 100~1.600 ppm.
 3) relative acute oral toxicity against mouse at LD₅₀ value.
 4) relative acute toxicity against killiefish at TLM value.

٤- اساس تقييم كفاءة البيثرينات المخلفة ومكونات الاسترات

تقيم كفاءة أي بيثرين جديد على اساس نسبي ، بالمقارنة مع كفاءة المركب الطبيعي البيثرين (I)، والذي قدرت الجرعة النصفية له LD₅₀ بمقدار ٠,٢٣ ميكروجرام/ انثى الذباب المنزلي. من المعروف ان البيثرين (II)، الموجود مع الاول (I) دائما هما المكونان الرئيسيان للبيثرين الطبيعي. ويعتبر الاول مادة قاتلة ، والثاني

يعتبر مادة مسببة للصرع Knock-down ، وكلها ذات تركيب حقيقي لاسترات حامض الكريزانتيم مع البروبان بها مجموعات ميثيل علي ذرة الكربون الثانية ، وسلسلة جانبية غير مشبعة علي ذرة الكربون الثالثة في الوضع trans في الاسترات الطبيعية ، بينما تكون في الوضع cis مع المركبات المخلفة. الوضع النسبي في الفراغ للمجاميع الاحلالية عند مركز حامض الكربوكسيليك C-I في غاية الاهمية ، حيث ان المركبات ذات الوضع الفراغي المعاكس (S) تكون اقل فاعلية. والحامض في كل اسر يرتبط بكحول ثنائي تكون فيه مجموعة الايدروكسيل (ايد) جزءا من حلقة السيكلوبنتولون كما في البيرنثرين II, I ، او يرتبط من خلال ذرة الكربون للرباعي مع الحلقة العطرية. هذا واضح في تركيب البيرنثرين II, I.

لقد اتفق العلماء علي ان الشق الكحولي ، وكذا الحامضي يكونان ذوا تأثير فعال فقط عندما يرتبطان مع بعضها، ومن ثم تصبح رابطة الاسر في غاية الاهمية، كما ان وجود مجاميع الميثيل في الوضع gem علي حلقة السيكلوبروبان ضروري لاجداث الاثر الفعال، وبالتالي فلن تشيع السلاسل الجانبية في كل من الشق الكحولي والحامضي يحد من الفاعلية. اما عدم التشبع الدايني Dienic في السلسلة الكحولية الجانبية، فهو غير ضروري في تحديد الفاعلية، ومن هنا اتضحت اهمية سلسلة الكحولات ذات التركيب 3-phenoxy benzyl في البيرنثينات الحديثة، وبعد ذلك توالي الكشف عن بيرنثينات ذات سلاسل مفتوحة، مثل السيكلوبروبان كربوكسيلات، حيث ترتبط مجموعتا الميثيل الخاصة بالسيكلوبروبان علي صورة ايزوبروباييل مع مركز غير مشبع علي ذرة الكربون الخاصة بالحامض.

من المعروف ان البيرنثينات الطبيعية والمصنعة ذات جزئيات مرنة، ومن ثم يتوقف تأثيرها الفعال علي المجاميع الاحلالية الموجودة علي المراكز الهامة، لان أي تغيير فيها يحدث خلا في سلوك المركب وتنسيق ذراته، وبالتالي فاعليته. لقد وجد ان اهم المراكز التي تحدد الفعل الابادي علي الحشرات هو ذرة الكربون غير المتماثلة chiral في الشق الحامضي، والتي ترتبط بها مجموعة الكربوكسيل، كذلك تتوقف

كفاءة استرات السيكلوبروبان كربوكسيليك اسيد لاي احلال علي ذرة الكربون الثالثة في السلسلة الجانبية. هذا يوضح ان السلسلة الجانبية للحامض المرتبطة بذرة الكربون الثالثة لحققة السيكلوبروبان هي المكان الذي يؤثر أي تغيير فيه بدرجة كبيرة علي الفعل الابادي علي الحشرات، ويؤثر ذلك علي الفعل الصارع. قد سبق القول ان رابطة الاستر تمثل اهمية كبيرة في تحديد كفاءة المركبات نتيجة لتغيير شكل الجزيء، كما قلنا ان البعض من عدم التشبع في السلسلة الجانبية للشق الكحولي مطلوب للحصول علي بيرثرينات قوية ، ولكن أي تغيير - ولو طفيف - في ذلك يقلل من الفاعلية ، كذلك فان حدوث التشابه بالحرارة Thermal isomerization للبيرثرين (I) يغيره الي مركب (trans-cis) قليل الفاعلية.

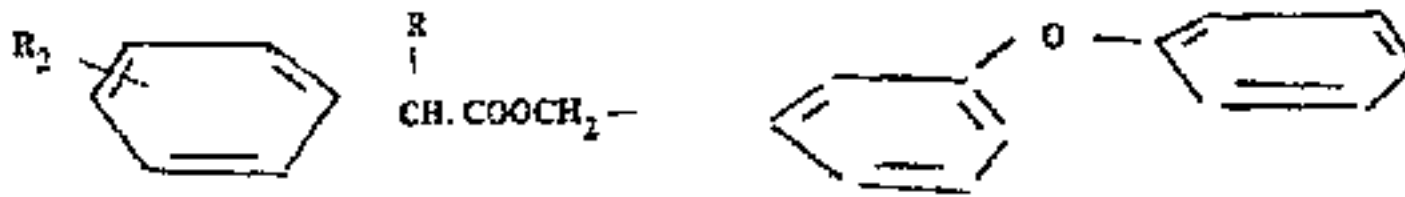
يبرز الان سؤال مثير لايد للابحاث القائمة ان تحاول لقاء الضوء عليه، وهو هل يكون الجزيء المكتمل التكوين فعالا عند اللحظة الاولى للتلامس، او يكون رابطة معقدة بسلسلة من الخطوات المتتابعة بعد الملامسة الاولى عند احد المراكز النشطة، وهو ما يعرف باقتراض zipper concept.

الجدول (٣-٧) يوضح العلاقة بين التركيب الكيميائي والفعالية لبعض مشتقات ٣

- فينوكسي بنزيل لفا الكيل فينيل اسيتات ضد الذبابة المنزلية.

لقد اثبتت الابحاث ان اهم المراكز الموجودة في الجزيء، والحساسة للاكسدة بفعل الضوء، هي السلسلة الجانبية لحمض الكريزانثيم. ولقد لاي ذلك الي الكشف عن مركب resmethrin ، وهو شديد الثبات للتحلل الضوئي، حيث تم احلال حلقة عطرية محل الجزء الحساس للضوء في السلسلة الجانبية غير المشبعة. كما ثبتت شدة حساسية مجموعة ال Cis-pentadienyl.

جدول (٣-٣) العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لبعض مشتقات ٣ - فينوكسي بنزيل الفا الكيل اسيتات.



المركب	مجموعة	مجموعة	الفاعلية النسبية بالمقارنة بالبيرثرين
١	راثيانول	٤ - ميثايل	١٤٨
٢	ايتان	٤ - بروم	١٥٨
٣	ايزوبروبيل	ايدروجين	٨٦
٤	ايزوبروبيل	٤ - كلور	٣٧٥
٥	ايزوبروبيل	٣ : ٤ داي كلورو	٢٥٠
٦	ايزوبروبيل	٤ - ميثوكسي	٤٧٨
٧	ايزوبروبيل	٤,٣ ك يد٢	٦٥٣
٨	ايزوبروبيل	٣,٢ - داي ميثيل	اكبر من ١٠
٩	ايزوبروبيل	٤ - ك ا (ك يد٣) ٢	٣٨
١٠	ايزوبروبيل	٤ - نترابيوتيل	اكبر من ١٠
١١	ايزوبروبيل	٢ و٤ و٦ - (ك يد٣) ٢	اكبر من ١٠
١٢		٤ - ميثوكسي	٣١٤
١٣		٤,٣ ك يد٢	٥٣٦
١٤	فينوثرين		٨١٨
١٥	بيوثرين		١٠٠ (اساس حساب الفعالية النسبية)

يجب ان تحقق البيرثرينات الحديثة فعالية عالية ضد الحشرات عند مقارنتها بالمبيدات التابعة للمجموعات الاخرى ، علاوة على قلة سميتها على الثدييات ، وكذا درجة ثباتها المحدود في التربة ، بالاضافة الي درجة عالية من الثبات عند التطبيق الحقلى بما يكفي لمكافحة الافات في الحقل. ومن هنا لابد من التركيز على دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي وكل هذه العوامل.

الباب الرابع

اهمية ودور العلاقة بين التركيب الكيميائي للمبيدات
والتاثيرات البيولوجية والتوكسيكولوجية علي الافات
والثدييات والنظم الحيوية الاخرى

الفصل الأول: دور التركيب الكيميائي للمبيدات والصفات الطبيعية والفراغية
علي التاثير البيولوجي ضد الافات
الفصل الثاني: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية
للمبيدات والتاثيرات التوكسيكولوجية علي الثدييات والنظم
الحوية الاخرى

الفصل الأول

دور التركيب الكيميائي للمبيدات والصفات الطبيعية والفراغية على التأثير البيولوجي ضد الآفات

من اصعب الموضوعات التي يمكن تناولها في مجال مبيدات الآفات بوجه خاص، والكيميائيات الزراعية بوجه عام، محاولة إيجاد علاقة يمكن تعميمها بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية لأي مركب، والنشاط البيولوجي ضد الآفة أو مجموعة الآفات المستهدفة، ونفس الشيء مع السمية الحادة أو المزمنة، وكذلك التأثيرات الطفرية والسرطانية على الإنسان وحيواناته المستأنسة.

منذ بدأ الكيميائيون استخلاص المواد الطبيعية وتنقيتها ومعرفة تركيبها الكيميائي ومحاولات تطبيقها، بدأ مجال دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي في الأزدهار، لأنه يمثل المدخل الطبيعي والوحيد للكشف عن تركيبات جديدة ذات نشاطات بيولوجية متباينة. هذه الدراسات تساهم لحد كبير في تحديد ميكانيكية التأثير، وكذلك موضع التأثير، وطبيعة المستقبل الذي سيتأثر بهذا المركب محل الدراسة. هذا يفيد علماء الكيمياء التخليقية، والعضوية، والحيوية، والمشتغلين بعلم السموم. وليس معني عدم وجود نشاط بيولوجي لمركب معين ضد الآفات أنه لا يحدث إيه تأثيرات بيولوجية على جميع الكائنات الحية الأخرى، فقد لا يؤثر المركب على الحشرات، على سبيل المثال، ولكنه يحدث تشوهات على النباتات، أو سرطان في الإنسان والحيوان، أو يكون له فعل نواتي نافع، وهكذا كما يتضح من المناقشات الآتية:

النشاط البيولوجي Biological Activity

من الثابت أن الكائن الحي يتربك من نظام ديناميكي كيميائي، وهو يؤدي وظيفته في الحياة بفعل العديد من التفاعلات الكيميائية المعقدة، والتي تحدث باستمرار، ودون انقطاع، ولكن في توازن دقيق لا يملك معه الباحث سوى الإنبهار بقدرة الخالق سبحانه وتعالى العلي القدير من له في خلقه شئون. من الطبيعي أن نواجه أي جسم

غريب أو مركب كيميائي، بما فيه المبيد أو السم، في هذا النظام المحكم المتوازن لا بد أن يؤدي إلى أحداث خلل، وبدرجات متفاوتة، في هذا النظام الحيوي. يحدث الخلل نتيجة لعمليات التنشيط، أو التثبيط، أو التداخل مع واحد أو أكثر من التفاعلات البيوكيميائية، أو المكونات الجسمية التي تلعب دوراً رئيسياً في استمرار الحياة. الدراسات التي نتناول الربط بين النشاط البيولوجي والتركيب الكيميائي معقدة جداً، وحتى وقتنا هذا مازالت تعتمد - في المقام الأول - على الملاحظات التجريبية. يمكن الحصول على هذه العلاقة من تتابع الأحداث، بداية من التطبيق أو التعرض للمادة السامة، حتى وصولها لمكان التأثير "المستقبل البيولوجي" "biological recepto"، والتفاعل معه وأحداث الضرر النسبي، هناك العديد من العوامل التي تتنافس من أجل الاحتفاظ بالمركب الكيميائي، والحيولة دون وصوله أو تعطيل وصوله إلى مكان التأثير البيولوجي. من أهم هذه العوامل:

- ١- تعطيل نفاذية وانتقال المركب إلى مكان التأثير.
 - ٢- عمليات التمثيل الهضمي.
 - ٣- التخزين والارتباط في الأنسجة الخاملة.
 - ٤- التخلص من المركب بوسائل الإخراج المختلفة.
- تتوقف أهمية ودور كل عامل من الأربعة على الصفات الطبيعية والكيميائية للمادة الغريبة. يعتمد نشاط أي مركب كيميائي خارج الكائن الحي في البداية على الصفات الفراغية للمركب، خاصة الحجم والشكل والوضع الفراغي الكيميائي. هذه الصفات هي التي تحدد الوضع النسبي للمجموعات المستبدلة التي من خلالها يتم الارتباط أو التفاعل مع المستقبل البيولوجي. يحدث العديد من التفاعلات الكيميائية بين المبيد والمكونات الخلوية بداية من تكوين الروابط الأسترية غير العكسية إلى تكوين المعقدات العكسية كما في حالة الروابط الأيدروجينية وقوي فاندرفالس والروابط الكارهة للماء.

يحدث النشاط البيولوجي المثالي إذا كان حجم الجزيء والوضع الفراغي الكيميائي للمبيد يسمحان له بالاقتراب والوصول والارتباط بسطح المستقبل البيولوجي

المتخصص. كذلك يجب ان تكون للمبيد خواص معينة تسمح له بعبور واجتياز واحد او اكثر من الاغشية الدهنية او الحواجز غير المنفذة للايونات والتي تمنع من الوصول لمكان التأثير. بناء على هذا الوضع اصبح واضحا ان الخواص الطبيعية للمركب يمكن ان تؤثر بدرجة كبيرة مميزة على للنشاط الحيوي حتى لو كان المركب يملك جميع المتطلبات التركيبية الكيميائية لاحداث الفعل السام. من امثلة الخواص الطبيعية معامل توزيع المركب بين الليبيدات والماء والتفوق الايوني والتي ثبت دورها الهام والمؤثر على النشاط البيولوجي.

الامتصاص والتوزيع Absorption and distribution

لكي يعطي المركب الكيميائي تأثيره البيولوجي يجب ان يكون قادرا على النفاذ خلال العديد من الحواجز المتتالية بداية من معاملة للكائن الحي حتى وصوله للمستقبل الكيميائي وبذلك يمكن تفسير عدم لاحداث التأثير السام داخل الجسم للمركبات الفعالة خارجه نتيجة لعدم احتوائها على الصفات الطبيعية والكيميائية التي تسمح لها بالعبور خلال واحد او اكثر من الحواجز البيولوجية.

(أ) النفاذية خلال الاغشية Membrane penetration

لقد درس تأثير حجم الجزيء على معدل النفاذية خلال العقدة العصبية ولقد اتضح انه عند تغيير المجموعات الاكسالية في السلسلة الجانبية للمركب دون تغيير القطر الجزيئي تزيد النفاذية بزيادة عدم القطبية. في الحالات التي يزيد قطر الجزيء نتيجة لزيادة المجموعات الجانبية يحدث نقص في معدل السريان عند التغير من (ك يد ٣) الي (ك يد ٩) وحدث العكس حيث زادت النفاذية في المركب ذي (ك يد ١١) وهذا معناه ان الزيادة في عدم القطبية اكبر من الزيادة في قطر الجزيء.

(ب) النفاذية خلال الجلد Integumental membrane

خلاصة القول ان المركب لابد ان تكون له درجة اتران معينة بين معدل الاذابة في الدهون والماء Hydrophile-Lipophile balance فالمبيد ذو القطبية العالية لا

يمر من الجدار الخارجي للكائن (المحب للدهون) إلا إذا أُنِيب في مذيب مناسب بينما المادة غير القطبية تفشل في الوصول لمكان التأثير داخل الجسم حيث الوسط قطبي .

(ج) التخزين والارتباط Storage and binding

من المعروف ان المبيدات الكلورينية مثل ال د. د. ت وهي محبة للدهون تنتقل من سوائل الجسم المائية الي الانسجة الشحمية (الدهنية). ومن الطبيعي ان تخزن في الدهون ومن ثم يقل التركيز وبذلك لا تحدث السمية وتتوقف لكمية المخزنة علي كمية المبيد في الدم وكذلك علي كمية الدهن.

التداخلات بين التركيب الكيميائي والمستقبل

يعتبر التفاعل بين المركب الكيميائي والمستقبل البيولوجي من اهم العوامل التي تحدد وصول المركب للهدف واحداث التأثير السام. لا بد ان تكون للمبيد صفات تركيبية معينة حتي يحدث تلائم وتكامل للمركب مع سطح الانزيم الذي يحدث عنده التفاعل. من اهم هذه الصفات حجم وشكل الجزيء والوضع الفراغي وكذلك التوزيع الالكتروني. لا بد من احتواء المركب علي مجاميع كيميائية قابلة للاتحاد او التفاعل مع المجاميع المتخصصة علي سطح الانزيم. هناك قوي متعددة للارتباط بين المبيد والسطح منها:

(أ) القوي الايونية Ionic Forces

الانزيم بروتيني التركيب ويحتوي علي عدد من المجموعات القابلة للتاين عند درجة الحموضة الفسيولوجية ويحدث الجذب الكهربائي بين الاجزاء ذات الشحنة المعينة من سطح الانزيم والمبيد في المكان المحتوي علي شحنة مختلفة. هذا الجذب الكهربائي يلعب دورا هاما في ربط الانزيم مع مادة التفاعل Substrate-Enzyme binding. ويحدث ذلك اثناء التحليل المائي للاستاتيل كولين في وجود انزيم الكولين استريز الذي يحتوي سطحه علي مكان انيوني يرتبط بذرة النيتروجين الرباعية الموجودة في الاستاتيل كولين (المجموعة الكاتيونية). لقد اوضحت الدراسات ان النشاط البيولوجي للمركب يتحدد درجته بطول المسافة بين الموضع الانيوني والاستراتي. فالمركب المناهض للنشاط الانزيمي بدرجة كبيرة لا بد ان يحتوي علي مجموعة كاتيونية علي

مسافة معينة من المكان الاستراتيجي. وتظهر هذه الحقيقة لي حد معين مع كل من المبيدات الفوسفورية العضوية والكاربامات. من المحتمل ان النشاط البيولوجي للنيكوتين ومركباته يعتمد الي حد كبير علي التشابه بين تركيبها والاستايل كولين ومن ثم تكون له القدرة علي الارتباط بالمكان الاينيوني عن طريق الجذب الكهربائي.

(ب) قوي فاندر فالس والروابط الكارهة للماء

يرجع الجذب بين المجموعات غير القطبية الي قوي فاندر فالس. يزداد الارتباط عندما تقترب المجموعات المتفاعلة مع بعضها. دور هذه القوي في النشاط البيولوجي غير محسوس بينما الارتباط الكاره للماء ذو اهمية كبيرة في تفاعل الجزيئات الصغيرة مع المستقبلات البيولوجية. هذا الارتباط ينتج من طرد جزيئات الماء بين مجموعتين كارهتين للماء. لقد اثبتت الدراسات ان النشاط التثبيطي يزداد بزيادة طول السلسلة الالكيلية ويصل النشاط البيولوجي اقصاه في المركبات ذات الست ذرات كربون وبعد ذلك يظل للنشاط ثابتا بالرغم من زيادة طول السلسلة الكربونية. ترتبط مقدرة المبيدات الفوسفورية في تثبيط الكولين استريز بالقابلية العالية لذرة الفوسفور تجاه الالكترونات. الشكل (١-٤) يوضح التركيب العام لمركبات الفينايل-ن-ميثيل كاربامات.

(ج) تفاعلات الازدواج القطب Dipole-dipole

بالاضافة الي الجذب الكهربائي بين الجزيئات والمستقبلات التي تحمل شحنة عكسية فانه يمكن ان يحدث جذب الكترولاستاتيكي من خلال الازدواج القطبي للاقطاب المشحونة بشحنتين مختلفتين تتاتي من وجود مركزين احدهما غني والاخر فقير في الالكترونات علي كل من المستقبل والمركب الكيميائي المتفاعل.

(د) الروابط الاشترائية Covalent bonds

شكل وحجم الجزيء Molecular shape and size من اهم العوامل التي ترتبط بالنشاط البيولوجي للمركب. لقد اثبتت الدراسات انه لكي يبدا النشاط البيولوجي لابد ان يناسب المركب سطح المستقبل. في بعض الحالات يتوقف النشاط علي وجود الحلقة

العطرية المسطحة وهذا هو سبب قلة نشاط المركب (١) بمقدار ١٠٠٠ مرة اقل من المركب (٢) تجاه انزيم الكولين استريز.

النشاط والفاعلية الكيميائية Chemical reactivity

كثير من المواد ذات النشاط البيولوجي تكون غير فعالة كيميائيا وتنشأ فاعليتها بالارتباط بمستقبلات خلوية متخصصة او من وجودها الطبيعي في الوسط الحيوي. توجد مواد اخري يتوقف نشاطها البيولوجي على التفاعل الكيميائي مع مجموعات وظيفية متخصصة على السطح المستقبل وعادة تكون رابطة اشتراكية نتيجة للتفاعل. ترتبط درجة النشاط البيولوجي لهذه المركبات بالصفات التركيبية لذرة او مجموعة متخصصة في الجزيء والتي من خلالها يحدث التفاعل مع المستقبل.

تزداد الخاصية الالكتروفيلية لذرة الفوسفور بوجود الاكسجين السالب الكهربائية في الموضع فو وبذلك تقل كفاءة المركبات "الثيونو Thiono" التي تحتوي على ذرة الكبريت المرتبطة بالفوسفور بدلا من الاكسجين.

في المركبات التي تختلف فيما بينها في المجموعة س الساحية للالكترونات يرتبط النشاط التثبيطي بمقدار قوة المجموعة الساحية وعندما تكون س في الوضع ميتا او بارا على حلقة الفينيل فانه يمكن تقدير قوة سحب الالكترونات كليا عن طريق ثابت هاميت للمستبدل العطري وهو يعبر عن مقدرة اعطاء الالكترونات للمجاميع الاحلالية بالنسبة للايدروجين (الثابت=صفر).

الاطراف او المجاميع الحرة Free radicals وهي عبارة عن جزيئات تحتوي على الكترونات غير مزدوجة. بسبب فاعليتها العادية فانها لا تستمر طويلا لعدم الثبات تحت الظروف الطبيعية العادية. بعض مبيدات الحشائش التابعة لمجموعة ثنائية البريديليوم مثل: الدايكوات والباراكوات تختزل معطية اطراف حرة ثابتة وقابلة للذوبان في الماء. يحدث ذلك عن طريق اضافة الكترون واحد. يرتبط النشاط الايادي لهذه المركبات بمدى سهولة الاختزال وتكوين الاطراف الحرة.

العلاقة بين التركيب الكيمياء والفاعلية البيولوجية

١- استرات الميثايل كارباتات Methyl Carbamate esters

تعتبر استرات الميثايل كارباتات من اهم المبيدات الحشرية النموذجية لعدة اعتبارات منها ان معظم مركباتها توجد على صورة بلورات ومن ثم يمكن الحصول عليها في صورة عالية النقاوة وبدون شوائب كما انها عديمة الرائحة وتمتاز بالثبات للبيئي وعلى العكس من ذلك تنهار بالوسائل البيولوجية. هذه الصفات جعلت مركبات الميثايل كارباتات بعيدة عن احتمالات احدثات التأثيرات التوكسيكو لوجية السامة مثل: احدثات السرطانات والطفرات والتشوهات والتاثيرات العصبية المتأخرة. من اخطر عيوب هذه المركبات السمية الابدائية العالية للحشرات والثدييات وهذا يرجع الي غياب عامل التاخير delay Factor (الذي يعطي الكائن الحي فرصة لمجابهة المركب وتحليله او تكسيره) ومعظمها يحدث تاثيرات مباشرة في مناهضة انزيم الكولين استريز في الحشرات والثدييات. هذا عكس ما يحدث مع مركبات الفوسفورثيونات التي لا بد من حدوث تنشيط لها داخل الكائن الحي حتي يحدث التسمم وهذا يوفر للكائن عامل التاخير ويسمح له بتحليل المركب بانزيمات الكريبوكسي استريز. يؤدي الاشتقاق باحلال ذرة الايدروجين المرتبطة بنيتروجين الكاربازيل بمجموعات فعالة اخري الي توفير عامل التاخير في مبيدات الميثايل كارباتات وهذا ادي الي انقاص سمية المركبات علي الثدييات. المجموعة تكون لما اسيل او الكيل - لريل ثيو كارباتات وغيرها.

يوضح جدول (٤-١) النشاط البيولوجي لبعض مشتقات الكريبوفوران (مبيد حشري من مجموعة الميثايل ثيوكارباتات موصي باستخدامه في مصر علي صورة محبيبات لمكافحة بعض حشرات التربة).

جدول (٤-١): النشاط البيولوجي لبعض مشتقات مبيد الكريوفوران.

الرقم	ر	ج ق ٥٠ للنياب	ت ق ٥٠ للبعوض	ج ق ٥٠ للقار
١	يد (كاربوفوران)	٦,٧ ميكروجرام/جم	٠,٠٥٢ جزء في المليون	١٠ مللجم/كجم
٢	كب-فينايل	٩,٣	٠,٠٠٤٥	٥٠-٢٥
٣	كب-٢-تولويل	٣,٧	٠,٠٠٤	١٢٥-١٠٠
٤	كب-٣-تولويل	٦,٥	٠,٠٠٤	٥٠-٢٥
٥	كب-٤-تولويل	٩,٧	٠,٠٠٤٥	١٢٥-١٠٠
٦	كب-٢ و ٤-زيلايل	٩,٠	٠,٠٠٣	١٠٠-٥٠
٧	كب-٤-ت-بيوتاييل	٢,٧	٠,٠٠٢٥	٧٥
٨	كب-٢-ميثايل-٤-ت-بيوتاييل فينايل	٧,٥	٠,٠٠٢	١٢٥-٧٥
٩	كب-٤-بر-فينايل	٩,٠	٠,٠٠٤	٧٥-٥٠
١٠	كب-٣ و ٤-أ ك يد-٢-فينايل	٠,٥	٠,٠٠٦٥	٢٥-١٠
١١	كب-ميثايل	٤,٠	٠,٠٢٦	٢٠
١٢	كب-ايتايل	١٢,٨	٠,٠٢٤	١٥-١٠

لقد اشترط ضرورة وجود ذرة كبريت أو أكسجين مرتبطة مباشرة بالفوسفور الخماسي أما مجموعات ر، ر٢ فقد تكون الكوكسي أو الكيل أو أمين بينما الأسيل عبارة عن لنيونات الأحماض العضوية أو غير العضوية مثل: الفلورين أو السيانات أو الثيوسيانات أو أية مركبات حامضية (انيولات - ميركابتيديات). وعندما تكون فوسفورولوكسي يطلق عليها "أسيل شراير". كما سبق القول فإن هذه المركبات

للفوسفورية تحدث تأثيراتها كمناهضات لانزيم الكولين استريز بعملية الفسفرة. لقد اقترح النظام "P-XYZ" وفيها يكون لالكترين للرابطة "P-X" قبول بمجموعات Z, X, Y وتعريف علي ان Z عبارة عن ايدروجين او كربون لو نيتروجين لو اكسجين او كبريت او هالوجين. يزداد الفعـل البيولوجي كلما كانت الرابطة ضعيفة. المجموعة Z يجب ان تكون سالبة الالكترونات من خلال تأثير المواد المحبة للالكترونات (مثل البروتونات) وكذلك المواد المؤكسدة:

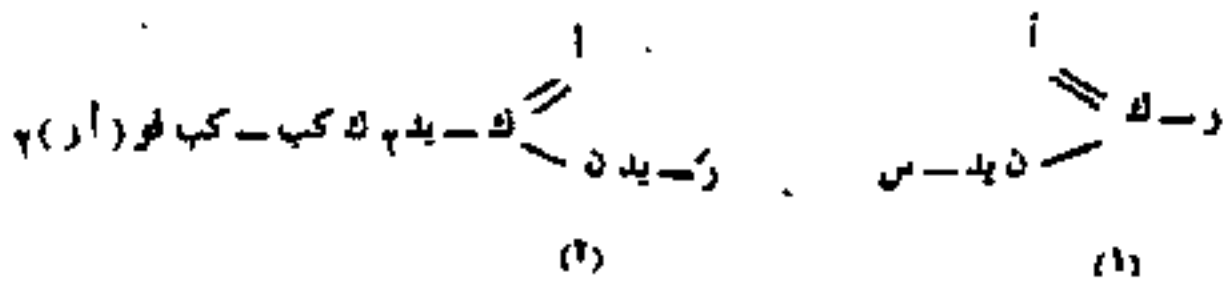
لتخليق مبيدات حشرية جديدة يصبح من الامور المشجعة ارتباط الصفات الطبيعية والكيميائية الفسيولوجية في المركب بالنشاط البيولوجي. من امثلة هذه الصفات حموضة Pka الجزيئات غير المفسفرة ومعدلات التحلل المائي للاستر في مدى مختلف من درجات الحموضة PH وصفات الذوبان (معامل التوزيع في النظم الزيتية المائية).

لقد اظهرت نتائج دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط الابادي وكذلك السمية علي الثدييات لمركب البارثيون وناتج تاكسده البارالوكسون ان التأثير للسام علي الفئران لم يسير في خط متوازي مع التأثير علي حشرات المن. كما ان تغير ذرة الكبريت المرتبطة بالفوسفور (X) الي الاكسجين (O) يزيد من سمية المركب. لقد وجد ان الفوسفونات اكثر سمية من الفوسفات ماعدا الاميدات (اقل سمية واقل فعالية) وكذلك تكون مشتقات الثيول اقل سمية وفاعلية عن مركبات الثيونو المناظرة كما ثبت ان مشتقات الميثايل اقل سمية واحيانا اقل فاعلية (الحشرات للقارضة) او اكثر فاعلية (الحشرات للماصة) عن استرات الايثايل وهذا يعتمد لدرجة كبيرة علي نوع الحشرة.

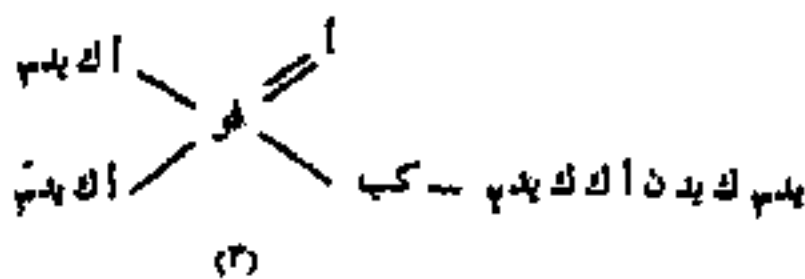
لقد اتضح كذلك ان مركبات للفوسفينات اقل سمية وفعالية من الفوسفات والفوسفونات. الاحلالات علي الوضع ميتا في حلقة الفينايل تحدث فقدا كبيرا في السمية علي الثدييات وليس من الضرورة ان يتاثر الفعـل علي الحشرات. لقد ثبت ان التفرع في مجموعة الالكوكسي علي ذرة الفوسفور تزيد من السمية بينما لا تتاثر الفاعلية. هناك عوامل - بخلاف الاحلال - تساهم في الحصول علي المركب الفعال تحت

ظروف المعمل والتي تحدد كفاعته وسلوكه في الحقل مثل: ثبات المركب المخلوق عند وجوده تحت الظروف المناخية المختلفة وامكانية تجهيز مستحضرات ناجحة منه واعادة الامتصاص والتفاديه والتوزيع بين الاوساط المختلفة والذوبان والثبات تحت الظروف الخاصة بالتحلل المائي او الاكسدة او الاختزال.

فيما يتعلق بالعلاقة بين التركيب الكيميائي والفعل الجهازي للمركبات الفوسفورية العضوية وجد انه مع جزيئات ذات حجوم معينة يتطلب احداث الجهازية وجود بعض المراكز القطبية كمطلب اساسي قبل احداث هذا الفعل. من المعروف في مجال الكيمياء العضوية ان احادي الكيل الاميد لاحماض الكربوكسيليك (١) ذات ثوابت ثنائية الكهربائية عالية جدا كما في الدايمثوات (٢).



وتزداد الظاهرة في مركب اوميثوات (٣) الذي يحتوي على المجموعة القطبية الإضافية فوق



٢- المركبات الحلقية الكلورينية

تتميز المبيدات الحلقية الكلورينية Cyclodiene الحشرية بوجود تركيب مميز يتمثل في كوبري الميثانو الذي يحدث له احلال بالكلور وهي تنتج من تفاعل مميز ايضا يطلق عليه تفاعل دايلز الدرايين. الاستثناء المعروف عن هذه القاعدة هو مركب للتوكسافين حيث لا ينتج عن طريق هذا التفاعل ولكنه ينتج بعملية كلورة الايدروكربونات الطبيعية "الكامفين" والناجى عبارة عن خليط من المركبات الكلورينية غير المعروف بينما المركبات الناتجة من تفاعل دايلز الدر تكون نقية ومعروف تركيبها جيدا.

٣- مشابهات ال د. د. ت

بالنسبة لمشابهات ال د. د. ت فان السمية تخرج تنازليا من البار - بارا ثم اورثو - بارا ثم اورثو - ارثو حيث وصلت اقل جرعة فعالة من هذه المركبات علي التوالي ٠,٠٠٢٥ ثم ٠,٠٠٥ ثم ٠,٠٢٥ جزء في المليون ضد يرقات الانوقيليس. بتقدير كفاءة مشتقات ال د. د. ت الناتجة من ادخال هالوجينات اخري بخلاف الكلورين ثبت الترتيب التنازلي مشتق الفلور ثم الكلور ثم البروم ثم اليود لمركب ال د. د. ت. ولو ان التجارب التي اجريت في بريطانيا اوضحت انه من بين ٢١ نوعا من الحشرات المختبرة فان ١٦ منها لم يصل الي تأثير وفعالية الفلور - د. د. ت لمستوي ال د. د. ت نفسه. وكما زلت الخطواط تحت المركب زادت السمية.

٤- البيورثيودز المخلقة المصنعة

بالنسبة لمركبات البيورثينات المخلقة سنكتفي بذكر العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لسلسلة من المشتقات الخاصة المحتوية علي كحولات بنزيلية.

جدول (٤-٢): العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لسلسلة من المشتقات المحتوية على كحولات بنزلية.

المركب	W	X	Y	التركيز النسفي القاتل ت ق ٥٠				
				(١)	(٢)	(٣)	(٤)	(٥)
١	يد	يد	يد	١٦,٩	٤٠,٣	٣٩,١	٢,٥	٧٤٤,٠
٢	يد	يد	فل	٤,٣	٤,٨	٨,٨	٢,٣	١٦,٧
٣	يد	يد	كل	٣,٧	٢,٩	٨,٣	٥,٥	٨١,٠
٤	يد	يد	بر	٢٢,٤	١٠,٩	٩,٦	١٣,٧	٩٥,٤
٥	يد	يد	ك يد٣	٥,٢	١,٦	٢,٨	٢,٩	٣٠,٤
٦	ك يد٢	يد	ك آيد٥	٢,٨	١,٢	١٩,٧	١٥,٨	١١,٦
٧	ك يد٤	يد	يد	٦,٤	١١,٠	١٧,٩	٢١,٢	٧٢,٦
٨	يد	ك يد٣	ك يد٣	٣,١	٤,٦	١٠,٩	٢,٠	٥١,٢
	سيس برمثرين			٣,٢	٩,٨	٦,٩	١,٠	٣٢٢,٠
	سيس ترانس			٥,٥	١٢,٢	٣٩,٧	٣,١	١٠٠٧,٠
بيرمثرين								

(١) = نطاظ الكرب = (٢) = خنفساء القول المكسيكية

(٣) = من البسلة = (٤) = الدودة القارضة الجنوبية

(٥) = العنكبوت الاحمر ذو البقتين

من هذا الجدول يتضح ان الاستبدالات الموضحة انت الي الحصول علي سلسلة من المركبات ذات مدي واسع جدا من الفعالية. قد انت الاحلالات الي زيادة فعالية جميع المركبات ماعدا (٧). بالنسبة لادخال الهالوجينات ثبت ان الكلورين والفلورين متساويان في الفعالية ولكنهما اكثر من البرومين (مركب ٢ ، ٣ ، ٤). ثبت كذلك ان مشتقات الميثايل (٥) اكثر كفاءة من المركب الاساسي بدون احوال والمركبات القياسية كذلك اكثر من مشتقات الميثايل (٦) في الوضع Y - لما ادخال للميثايل (٧ ، ٨) فقد اعطي مركبات اقل فعالية.

الفصل الثاني

العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية للمبيدات
والتأثيرات التوكسيكولوجية علي الثدييات والنظم الحيوية الأخرى

أولاً: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية
والتأثير العصبي السام المتأخر **delayed neurotoxicity**.

مقدمة:

بذلت محاولات عديدة للكشف عن طرق أخرى للتأثير السام للمبيدات الفوسفورية
خلاف مناهضات لفعل ونشاط أنزيم الكولين استريز حيث قام العالم Mounter
وزملاؤه عام ١٩٥٧ بمحاولة دراسة أثر المبيدات الفوسفورية علي إيقاف نشاط
التريسين والكيموترسينين والاليستريزات بينما درس Greig & Holland عام ١٩٤٩
أثرها في انتقال الأيونات عبر الغشاء وباستثناء حالة واحدة اتضح ان هذه لا تمثل أي
طريق فعلي من الناحية الفسيولوجية. يمكن لبعض المركبات ان تحدث تأثيرات عصبية
سامة في الإنسان وربما استمر هذا الأثر طويلاً Long lasting ويتمثل ذلك في
حدوث شلل نتيجة لارتخاء عضلات الأطراف الأمامية والخلفية مصحوباً بتحلل
Degeneration اغلفة الميلين Myelin sheaths والمحاور الخاصة بالحبل العصبي
والاعصاب الوركية Sciatic والنخاع Medulla.

نبذة تاريخية

منذ عام ١٨٩٦ حتي الان ظهرت حوالي ٤٠ ألف حالة تسمم عصبي في
الإنسان نتيجة تعرضه لمركبات Triaryl phosphates. وتقد تم تسجيل اول ٦ حالات
عام ١٨٩٦ بعد ان عولج ٤١ شخصاً مصابين بالشلل الرئوي بمادة
Phosphocresote ثم ظهرت ٥٠ حالة أخرى لنفس السبب ثم حدثت الكارثة عام

١٩٣٠ بظهور اعراض الشلل علي الالاف في جنوب امريكا عند تناول بعض الاصناف المختلفة من الزنجبيل الوارد من جاميكا بالرغم من تحريمه. نظرا للحاجة لهذه المستخلصات كمشروبات مفضلة فقد اضيفت بعض المواد الشبيهة بالزيوت لتعطي نفس الاثر ونتيجة لذلك انخفضت حالات التسمم بما لا يقل عن ٢٠ الف حالة. لقد كشف Smith ومعاونو ان الشلل يرجع الي وجود مادة Triorthocresyl (Tocp) phosphate. لقد ادي هذا الكشف الي اثبات ان التسمم مع phosphocresosote يرجع الي احتواء هذه المادة علي Tocp كشوائب.

في عام ١٩٣١ اشار TerBreak الي حدوث ٤٠ حالة في هولندا نتيجة لاستخدام مستخلص البقدونس كمادة مجهضة Abortifacient. ولقد ظهرت ٥٠ حالة اخري خلال ١٩٣٢ في ألمانيا وفرنسا وسويسرا ويوغوسلافيا وكان السبب هو مادة Tocp اما سبب استخدامه فمزال غير معروف حيث ان خواص هذه المادة غير مقبولة كما ان لونها ورائحتها كريهة. في الفترة بين عام ١٩٣٦-١٩٤٠ ظهرت حالات تسمم عريضة وفجائية نتيجة لاضافة Tricresylphosphate (Tcp) للزيوت التي تستخدم في الاكل ولقد تسمم ٤٠ شخصا في ناتانيا لتناولهم اكل به زيت فول صويا يحتوي علي ٠,٤% Tocp حيث ظهر علي الضحايا شلل في الاعصاب المحركة لليد والاقدام.

لقد اصبح من الشائع استخدام الزيوت المعدنية المحترقة علي نسبة من Tcp كزيوت للطهو في ألمانيا منذ عام ١٩٣٩-١٩٤٥ (خلال الحرب العالمية الثانية) كما استخدمت زيوت الماكينات بالرغم من احتوائها علي نسبة عالية من ال Tcp ولذا فان الاعداد الحقيقية لحالات التسمم غير معروفة بالضبط ولكن ليس هناك شك انها كانت ارقاما مخيفة مما دعا لايقاف استخدام هذه الزيوت ولقد قلت حالات الشلل بدرجة كبيرة عندما شاع استخدام زيوت الخضر والدهون في طهو الطعام وظهرت حالات شلل علي ١١ شخصا في مدينة "بيريان" عام ١٩٥٥ عندما شرب الضحايا ماء مخزن في براميل اخذت من احد مصانع البويات المحتوية علي اثار من ال Tocp. وحديثا ظهرت

حالات تسمم علي ١٠,٠٠٠ شخص في افريقيا الشمالية نتيجة لانتشار استخدام مخلوط من زيت الزيتون وزيت التشحيم واحتوي الاخير علي كمية من ال Tcp .
 مادة ال Tcp ذات اهمية كبيرة في مصانع البلاستيك خاصة عند تجهيز البولي فينيل كلوريد. وحيث انها تذوب بسهولة في المذيبات الدهنية فانها تمتص عند تناولها باليد دون اتخاذ الاحتياطات اللازمة او عند تناول المنتج النهائي المحتوي عليها. لقد ظهرت حالة تسمم عرضية عام ١٩٥١ عندما تسمم رجل وامرأة بعد استخدام بعض المركبات الفوسفورية المستخدمة كمبيدات حشرية مثل الميپافوكس الذي يمتاز بشدة فاعليته علي الحشرات وقلة سميته علي الثدييات. تختلف طبيعة التسمم عما يحدث مع ال Tcp حيث تظهر اعراض مناهضة لانزيم الكولين استريز (Anti-ChE) قبل حدوث الشلل.

وحدثنا ظهر ما يعرف بالتأثير السمي العصبي المتأخر Delayed neurotoxic effects (DNTE) في الانسان وبعض الثدييات والدجاج وغيره من الانواع. الضرر الاول يتمثل في انهيار اغلفة الميلين Demyelination ولكن يحدث نتيجة لظهور محاور عصبية طويلة Lon, axon ولا تظهر الاعراض حتي بعد ١٠-١٥ يوما من المعاملة عند التعرض لجرعة واحدة من المركبات الفوسفورية مثل ال DFP. ليس من الضروري ان تتمتع المركبات التي تؤثر علي الاعصاب بالقدرة علي مناهضة انزيم الكولين استريز ولكنها قد تكون مثبطات للعديد من الاستريزات او تتحول داخل جسم الكائن الي مثبطات بينما تفشل في ذلك خارج جسم الكائن الحي. لقد ثبت اشترك العديد من الانزيمات كمواضع للتأثير العصبي للسام للمبيدات الفوسفورية العضوية فلقد اقترح Johnson عام ١٩٦٩ ان جزءا من الجرعة التي تتناولها الكائن من مركب DFP يرتبط بروابط تعاونية في الداخل مع مواضع ومركبات معينة في المخ والحبل العصبي مسببا اماكن للضرر واستنتج ان المركبات المتخصصة الداخلية هي البروتين المحتمل وجوده في المخ بتركيزات تقارب انزيم AChE. لقد ثبت ان هذا الموضع قادر علي

الارتباط بال DFP في الخارج في عينات المخ التي اخذت من الدجاج العدي او تلك التي عوملت بمثبطات من النوع الفوسفوري التي لا تحدث التأثير السمي العصبي. تحدث المبيدات الفوسفورية العضوية القادرة علي اظهار الفعل العصبي السام المتأخر (DNTE) في الدجاج فسفرة لبعض المواضع المتخصصة في المخ بعد اخذ السم مباشرة فلقد لاحظ Johnson عام 1969 امكان إيقاف الفسفرة Phosphorylation لمواضع متخصصة بواسطة ال DFP في الخارج اذا ما اضيف الفيناييل سينتات (PPA) من البداية. لقد ظهرت قدرة الانزيمات الموجودة بكميات صغيرة في مخ الدجاج علي تحلل ال PPA في الخارج وتختلف طبيعتها عن الانزيمات الاخرى حيث تثبط بدرجة بسيطة في الخارج عند اضافة TEPP والباراوكسون بتركيزات اعلي من 64 ميكروجرام بالانزيمات الاخرى ولكنها تثبط تماما عند اضافة 6 ميكروجرام DFP و 128 ميكروجرام ميبافوكس، ويمكن ان تثبط في الداخل بواسطة الجرعات الفعالة من المركبات الفوسفورية العصبية ولا يحدث ذلك مع الجرعات العالية من المواد غير العصبية. لقد ثبت ان الموضع الفعال لهذا الانزيم هو الموضع المفسفر المرتبط بالسمية المتأخرة ولقد اطلق عليه الاسم Neurotoxic esterase.

لقد اشار Alber & Sterns عام 1974 الي عدم حدوث التأثير العصبي المتأخر في الدجاج الذي تعرض لمبيد الدايكلوروفوس. يؤدي احلال مجموعة ميثايل واحدة بمجموعة ايثايل او ايزوبروبايل او فينيل او كلوروليثايل في الكيماويات الي اظهار او حدوث حالة التسمم العصبي Neurotoxic ويحدث الشلل المتأخر Delayed paralysis في معظم التركيبات التي بها مجموعات ك، كل حتي عندما تستخدم بجرعات اقل من السامة.

لقد وجد Johnson عام 1974 انه مع المبيدات الفوسفورية العضوية ذات التركيب $(Ro)_2 P.O.X$ والفوسفونات $R(PO) POX$ والعديد من الفوسفينات R_2

P.O.X يتم تثبيط بعض الاسترازات التي لها علاقة بالسمية العصبية خاصة تلك التي تحلل ال PPA في الخارج ولكنها لا تحدث التأثير السام العصبي المتأخر حتي لو تكررت معاملة الدجاج بها لاكثر من مرة. كما وجد هذا العالم ان المعاملة المسبقة Prior administration للدجاج بالفوسفينات تعمل علي حمايته من ظهور التأثير المتأخر العديد من المبيدات الفوسفورية. تأتي هذه الحماية من ان حوالي ٢٠% من الانزيم تصبح مرة لخرى قادرة علي الاشتراك في عمليات الفسفرة. في هذا الخصوص فان الفوسفينات تسلك نفس سلوك الكاربامات وكذا السلفونيل فلوريد وهي مثبطات للانزيمات الخاصة بالتأثير السمي العصبي المتأخر. لقد افترح ان ظهور حالة التأثير العصبي المتأخر يتطلب تحليل واحدة من روابط استرات الفوسفوريل للباقية حتي تنتج مجموعة من Mono substituted phosphoric acid مرتبطة بالبروتين. لا تظهر هذه المجموعة بعد التثبيط بواسطة الفوسفينات او الكاربامات لو استر السلفونات. يعتقد ان هذه المجموعة المشحونة مسنولة عن احداث خلل في عملية التمثيل مما يؤدي الي ظهور محاور الخلايا العصبية الطويلة.

حديثا اعلن Johnson ١٩٧٥ ان الاستراز المسئول عن التأثير المتأخر هو واحد من مجموعة الاسترازات المقاومة لفعل الباراكسون في مخ الدجاج. وليس لهذه الاسترازات أي تأثير فسيولوجي حيث يقوم البروتين الكلي بالمساعدة في فسفرة الموضع الاسترازي ومن ثم تحدث الاستعادة للتلقائية لنشاط الاستراز المثبط.

١- نظرة عامة

يعتبر التأثير العصبي المتأخر (DNTE) من الصفات المميزة للمركبات الفوسفورية العضوية. هناك نوعان من المركبات التي تحدث هذا الاثر السام وهي:

- بعض مركبات التراي اريل فوسفات التي تكون فعالة بتركيزات من ٥٠-٢٠٠٠ ملليجرام / كيلوجرام.

• بعض المركبات الفوسفورية العضوية الالكيلية وهي شديدة الفعـل عند تركيزات من ٠,٥-٢,٥ مـلـيـجـرام / كيلوجرام.

لمجموعة الاولى (التراي اريل فوسفات) تحدث تسمما حادا بسيطا عند التركيزات التي تسبب الشلل هذا ان حدث اسامسا ، ولا تظهر الاعراض الاولى للتسمم لعدة ايام. يحدث تثبيط لنشاط الكولين استريز ChE في الدم والمخ .. وغيره داخل جسم الكائن الحي وتشابهه في سلوكها مركب TOCP (تراي اورثوكريزيل فوسفات).
اما المركبات الفوسفورية الالكيلية فتعتبر مثبطات قوية لـ ChE في داخل وخارج جسم الكائن الحي حيث ان المعاملة بهذه المواد تعطي تسمما حادا له نفس مظاهر تسمم الكولين استريز والذي يمكن التغلب عليه والحد من خطورته بواسطة الاوكسيمات والاتروبين وهنا تمر فترة بدون اي اعراض سامة يحدث اضطراب في ظهور الضرر والشلل.

اثبات حدوث التأثير المتأخر (DNTE) مع للمركبات الالكيلية اكثر صعوبة من المركبات الثلاثية الاريل ففي الاولى تتساوي الجرعات التي تحدث الشلل مع تلك التي تحدث للموت. الامر الشائع ان الجرعة القاتلة اقل من الجرعة المحدثة للشلل وهنا .. ومع هذه المركبات فان التأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة معينة او في الحيوانات التي تمت حمايتها باعطائها مواد وقائية Prophylactic agents مثل : الاوكسيم والاتروبين.

٢- التسمم العصبي بواسطة الفوسفات الثلاثي الاريل Neurotoxicity of the triaryl phosphate

ليس كل الفوسفات الثلاثي الاريل سموما عصبية وبالرغم من عدم وجود ابحاث مكثفة لالقاء الضوء علي العلاقة بين التركيب الكيميائي والتاثير كسموم عصبية فقد وضعت بعض العلاقات الشاملة والعامه كما سيتضح من الجدول (٤-٣). من هذه الدراسات يتضح انه من بين السبعة مشتقات المتماثلة ثبت ان اثنين منها تحدث للتسمم

العصبي وهما: TEPP, TOCP ويختلف مظهر التسمم بال TEPP عن TOCP. من الجدول يتضح أيضا ان المركبات الفعالة الاخرى تحتوي علي احلال في الوضع اورثو. لم يثبت ان زيادة الاحلال في الوضع اورثو تزيد من التأثير العصبي السام بينما ثبت حدوث العكس أي انها تقلل التأثير السام العصبي. لقد اشار Henschler عام ١٩٥٨ الي ان الاستر الاحادي (mono-O-ester) اكثر سمية من الاستر الثنائي وهذا اكثر سمية من الاستر الثلاثي. لم يثبت حدوث ذلك مع مشتقات التولويل الاوكسيجينة (o-tolyl) ولكن ذلك اكثر احتمالا مع (O-ethyl) ولكن ذلك اكثر احتمالا مع (O-ethyl) والـ (O-n-propyl). من ناحية اخرى .. فان تكرار الاحلال في الوضع اورثو علي نفس الحلقة كما في مشتقات ال Xylenyl قد ادي الي اختفاء تام لظاهرة التسمم العصبي فقد ثبت ان مادة Trixylenyl phosphate لا تحدث هذا الاثر الا اذا استخدمت بجرعات حوالي ١ جرام / كيلوجرام.

هنالك حالتان استثنائيتان وهما الـ TPEPP والـ TPP حيث كان سلوكهما غير متماثل من الناحية المرضية او الهستولوجية. اما بقية المركبات di-o-n-propyl phenyl p-methyl phenyl phosphates فهي فعالة فقط عند التركيزات العالية جدا. ولو ان هناك شكاً كبيراً في فعاليتها نظراً لان تنقية العينات لم يكن كافياً.

٣- العلاقة بين التركيب والسمية العصبية في مركبات الفوسفور العضوية الاكيلية درست هذه المركبات بطريقة منظمة اكثر من الفوسفات الثلاثية الاريل. وهي مركبات سامة بتركيزات بسيطة جدا ولذا فان المعاملة الوقائية باستخدام ١٠٠ ملليجرام / كيلوجرام من المادة 2-hydroxy amino- N-methyl pyridinium methane + ١ ملليجرام / كيلوجرام من سلفات الاتروبين تعتبر طريقة مناسبة لاختيار هذه المركبات. والجدول (٤-٤ ، ٤-٥).

جدول (٤-٣): العلاقة بين الاحلالات المختلفة لمركب التراي اريل فوسفات وحدوث ظاهرة التسمم العصبي المتأخر.

الجرعة مليجرام/كجم	النشاط السمي العصبي المتأخر	المجاميع الاحلالية		
		أ-ميثايل	أ-ميثايل	أ-ميثايل
٢٥	موجب	أ-ميثايل	أ-ميثايل	أ-ميثايل
٥٠٠٠	سالب	ميثا-ميثايل	ميثا-ميثايل	ميثا-ميثايل
٥٠٠٠	سالب	بار-أ-ميثايل	بار-أ-ميثايل	بار-أ-ميثايل
٥٠٠×٥	سالب	أ-ايتايل	أ-ايتايل	أ-ايتايل
٢٥٠٠	سالب	ميثا-ميثايل	ميثا-ميثايل	ميثا-ميثايل
٢٠٠	موجب	بار-أ-ايتايل	بار-أ-ايتايل	بار-أ-ايتايل
٥٠٠×٥	سالب	أن-بروتايل	أن-بروتايل	أن-بروتايل
١٠٠٠	سالب	٣,٢-داي ميثايل	٣,٢-داي ميثايل	٣,٢-داي ميثايل
٢٥٠٠	سالب	٥,٢-داي ميثايل	٥,٢-داي ميثايل	٥,٢-داي ميثايل
٢٥٠٠	سالب	٦,٢-داي ميثايل	٦,٢-داي ميثايل	٦,٢-داي ميثايل
٢٥٠٠	سالب	٤,٣-داي ميثايل	٤,٣-داي ميثايل	٤,٣-داي ميثايل
١٠٠٠	سالب	٥,٣-داي ميثايل	٥,٣-داي ميثايل	٥,٣-داي ميثايل
٥٠	موجب	ميثا-ميثايل	أ-ميثايل	أ-ميثايل
٥٠-٢٥	موجب	بار-أ-ميثايل		أ-ميثايل
١٠٠	موجب	بار-أ-ميثايل	أ-ايتايل	أ-ايتايل
١٠٠	موجب	بار-أ-ميثايل	أن-بروبايل	أن-بروبايل
	١٠٠×٤	سالب	بار-أ-ايتايل	بار-أ-ايتايل
١٠٠×٧	سالب	بار-أ-ميثايل	بار-أ-ميثايل	بار-أ-ميثايل
٥٠٠	موجب	فينيل	فينيل	أ-ميثايل
٢٥	موجب	بار-أ-ميثايل	بار-أ-ميثايل	أ-ميثايل
٢٥	موجب	ميثا-ميثايل	ميثا-ميثايل	أ-ميثايل
٢٥	موجب	بار-أ-ميثايل	ميثا-ميثايل	أ-ميثايل
٥٠	موجب	بار-أ-ميثايل	بار-أ-ميثايل	أ-ايتايل
١٠٠	موجب	بار-أ-ايتايل	بار-أ-ايتايل	أن-بروبايل

مأخوذة عن Bondy et al عام ١٩٦٠

Hine at al عام ١٩٥٨

Henschler عام ١٩٥٨

جدول (٤-٤): علاقة التركيب في المركبات الفعالة Active Compounds والتسمم العصبي المتأخر.

نوع المركب	ي ١	ي ٢	الجرعة الدنيا التي تحدث الكساح ملجم/كجم
	ك يد ٣	ك يد ٣	٣٠
	ك يد ٥	ك يد ٥	٠,٧٥
	ك يد ٧	ك يد ٧	٠,٢٥
	ايزو-ك يد ٧	ايزو-ك يد ٧	٠,٣
	ك يد ٩	ك يد ٩	٠,٥
	ايزو-ك يد ٩	ايزو-ك يد ٩	١,٥
	ك يد ٩		١,٥
	ك يد ١١	ك يد ١١	٢,٥
	٢٠seك يد ١١	٢٠seك يد ١١	٢,٥
	ك يد ١١	(الحلقي)	٢,٥
	ك يد ٥	ن-ك يد ٧	١,٠
	ايزو-ك يد ٧	ك يد ٣	١,٠
	ايزو-ك يد ٧	ك يد ٥	١,٠
	ك يد ٣	ايزو-ك يد ٧	٥,٠
	ك يد ٥	ك يد ٣	٢,٠
	ك يد ٩	ك يد ٣	٣,٠
	ك يد ٥	ك يد ٥	٥,٠
	ر ١	ر ٢	الجرعة الدنيا م/جم
مركبات متنوعة	ايزو-ك يد ٧	ايزو-ك يد ٧	٥,٠ ن
س أ فورار ٢	ك يد ٥	فل (ك يد ٣) ن	٥,٠

جدول (٤-٥): علاقة التركيب في المركبات الغير فعالة Inactive compounds
والتسمم العصبي المتأخر

الجرعة القصوي مالجم/كجم	من	ر ٢	ر ١	نوع المركب
١٠٠	كل	ك ٢يد٥	ك ٢يد٥	مركبات متنوعة من
٥٠	سيانو	ك ٢يد٥	ك ٢يد٥	نوع الفوسفور
١٠		ك ٢يد٥ ك ٢يد٥	ك ٢يد٥	وقلوريدات حيث يتم
١٠			ن-ك ٢يد٣ أك	احلال الفلور
٥٠	يد ن ك ٦يد٥	ايزو-ك ٣يد٧	٣يد	بالمجاميع الاخرى أ
		كل	ايزو-ك ٢يد٧	س قو ا ر ا ر ٢
٢٠		كل	ن-ك ٤يد٩	
٢٠	كب ك ٢يد٤ ن	ك ٢يد٥	ايزو-ك ٤يد٩	
		ك ٢يد٥ ك ٢يد٥	ك ٢يد٥	
٥٠	ك ٣يد	أ ك ٣يد	أ ك ٣يد	
٥		ك ٢يد٥	ك ٢يد٥	فوسفينو فلوريدات
٥		ن-ك ٢يد٧	ن-ك ٢يد٧	أ فل فور ا ر ٢
٥		ايزو-ك ٢يد٧	ايزو-ك ٢يد٧	
٢,٥		ن-ك ٤يد٩	ن-ك ٤يد٩	
٤ ي	٣ ي	٢ ي	١ ي	
ك ٢يد٥ أ	ك ٢يد٥ أ	ك ٢يد٥ أ	ك ٢يد٥ أ	بيرو فوسفونات
ك ١يد٣	ن-ك ٣يد٧ أ	ك ٣يد	ك ٢يد٥ أ	ر ٣ ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر ا ر a
ك ١يد٣	ن-ك ٤يد٩ أ	ك ٣يد	ن-ك ٤يد٩ أ	فو-أ-فو
ك ٢يد٥	ك ٢يد٥ أ	ك ٣يد	ك ٢يد٥ أ	
ك ١يد٣	ايزو-ك ٣يد٧	ك ٣يد	ايزو-ك ٣يد٧	
ك ١يد٣	ك ٢يد٥ أ	ك ٣يد	ك ٢يد٥ أ	

كما هو واضح من هذه الجداول فقد تم اختبار العديد من المركبات التابعة ل phospho-Fluoridates وكذا كثير من المركبات القريبة منها. يتضح ايضا ان هذه الاحلالات الموجودة في جدول (٤-٦) لم تؤثر علي حدوث التأثير السام العصبي ولا علي مكان حدوثه ولا علي شدته ولكنها تشير الي امكانية استخدام الجرعات القاتلة عدة مرات. يعتبر ذلك من اهم العوامل المحددة لما يعرف بالاستجابة السلبية Negative response. وبناء علي ذلك .. يمكن وضع تعميم او تصور عام للعلاقة بين التركيب الكيميائي والفعل العصبي للسام علي النحو التالي:

١. جميع المركبات الفوسفورية العضوية الاكيليية التي احدثت تأثيرا عصيبا ساما تحتوي علي الفلورين وليست جميع المركبات المحتوية علي هذه الذرة فعالة ونشطة في هذا الخصوص.

٢. طبيعة مجاميع الاكيل المرتبطة بالاستر الاكسجيني او المرتبطة مباشرة مع ذرة الفوسفور في المركبات phosphoro and phosphates fluoridates ليس لها دور حرج كما يتضح من الجدول (٤-٦).

جدول (٤-٦): تأثير مجاميع الاكيل علي الفعل السمي العصبي المتأخر.

نوع المركب	الاختبار رقم	عدد (+)	نوع المركب	الاختبار رقم	عدد الموجب (+)
الاراقل فوقل	١١	١١	اس فو ل ا ر ا ق ل	٩	صفر
افل فو ل ا ر ا ق ل	٥	٥	ر ا ع ر ا ق ل = مجموعات الكيل		
كب فل فو ل ا ر ا ق ل	١	من - مجاميع متنوعة			
ا فو ع ر ا ق ل ق ر	٣	٣ امينية ثانوية	ع = اكسجين او مجاميع		
ا فو ر ا ق ل ر	٤	٤ صفر امينية ثانوية	ق = اكسجين او مجاميع		
ر ا ر ر ٤ فو ا فو ا ا ر ا	٦	صفر	او رباعية		

٣. لا بد من وجود استر اكسجيني واحد وقد يعزى عدم سمية مركبات

Phoshinic fluorides الي هذا السبب ورمزها كما يلي: أقل فور ١ ر ٢

٤. احتمال احلال الاستر الاكسجيني تحت ظروف معينة بمجموعة امينو ثنائية

كما في المركبات التالية:

(أقل فور أ) (يثايل) ن(ك يد ٣) (٢) - (أقل فور يد ن يد ٧ ك ٣ - ايزو) -

(يد ن يد ٧ ك ٣ - ايزو "ميبافوكس")

وليس من الواضح حتي الان كيفية حدوث هذا الاحلال.

ثانيا: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية مع
الفاعلية الحيوية والتاثيرات التوكسيكولوجية : تساؤلات واجابات

في كتاب بعنوان مثير "Toxicology : Principles and application" او
بالعربية "علم السموم: الاساسيات والتطبيقات" للعلماء الكبار Raymond J.M.
Mannfred A. Hollinger , John de Vries , Niesink الصادر عن دار النشر
CRC في بوكاراتون ، نيويورك ، لندن ، طوكيو عام ١٩٩٦ اشار الباب الثاني الي
مجموعة من الاسئلة والاجابات استهدفت القاء الضوء عن العلاقة بين التركيب
الكيميائي والفاعلية. لقد اعجبني هذا التوجه وطريقة العرض وكم المعلومات التي سوف
يحصل عليها الدارس او القارئ في هذا المجال. لقد قدم المؤلفون لهذه الجزئية بان
التاثير البيولوجي هو النتيجة الحتمية لاي تدخل بين المادة والجزئ المستهدف في
الجسم. ليس مستغربا ان التاثيرات البيولوجية والسامة لاي مركب ترتبط ببعض
الصفات التركيبية له. بسبب تعقد النظم الحيوية فان التقنيات الجزئية الحقيقية التي
تعكس تاثيرات معظم المواد السامة ليست معروفة مع عدد من المركبات يكون في
الامكان تعريف الخصائص التركيبية المسؤولة عن تاثيراتها. هذا يفسر لماذا تحدث مادة
ما السرطان بينما لا تحدث مادة اخري او لماذا تثبط مادة ما انزيم معين بينما المادة
الاخري لا تحدث نفس التاثير؟. الجرعات النصفية القاتلة LD50 (١٤ يوم)

للبنتاكلورو بنزين والمونوكلوروبنزين في الاسماك ٠,٧١ ، ١٧٠ ميكرومول لتر^{-١} علي التوالي. السؤال يقول لماذا كانت سمية البنتاكلوروبنزين عالية بدرجة كبيرة جدا؟ الاختلافات بين الشدة بين المركبات في نفس نوع التأثير السام ترجع الي الاختلافات في السلوك السام الحركي Toxicokinetic والاختلافات في القابلية للجزئ المستهدف. هذه الاختلافات يمكن ان تعزي للاختلافات في الصفات الطبيعية الكيمائية. عندما توجد علاقة بين الخصائص الطبيعية - الكيمائية (X) والسمية (Y) يبرز التساؤل عن امكانية التنبؤ بسمية المواد بناء على صفاتها الطبيعية الكيمائية. يمكن قياس هذه الصفات عادة بشكل اكثر دقة واسرع وبطرق ارخص عن التأثيرات البيولوجية. هذه الاقترابات تعتبر بدائل للاختبارات علي الحيوانات. دخولا في الموضوع بشكل مباشر وموجة نتساءل: هل النماذج الرياضية تستطيع ان تحل محل التجارب الحيوانية باستخدام الحاسبات الالية؟.

لقد تمت التوصية والنصح بطرق وتقنيات متعددة ومختلفة لدراسة العلاقات بين الصفات الطبيعية الكيمائية والانشطة البيولوجية. هذه الطرق والاقترابات تختصر بالمختصر QSAR وهي اختصار Quantitative Structure - activity relationships. في هذا المقام سوف نتناول هذه الطرق مع التوضيح بامثلة عملية. كذلك سوف نوضح ما اذا كانت هذه الطرق تلعب دورا في اتخاذ القرارات حول المواد السامة بحيث تؤخذ في الاعتبار. باستكمال الموضوع محل التناول نامل ان نحقق ونوضح:

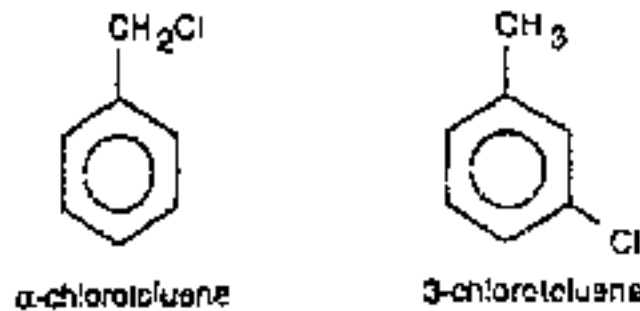
- ١- توضيح العلاقة بين الصفات التركيبية وسمية الكيمائيات.
- ٢- شرح أي العمليات مسؤولة عن الاختلافات في السمية.
- ٣- شرح اسباب اهمية الصفات الطبيعية الكيمائية في استنتاج واستقرارات الاختلافات في النشاط البيولوجي والتخصصية في مجالات السمية الحركية (الانتقال - التمثيل والارتباط علي بروتينات الدم) والتداخل بين المادة والجزئ المستهدف.

- ٤- اعطاء تعريف وشرح مختصر للعوامل المحددة التالية: ثابت الاحلال، معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء (K_{ow})، ثابت π ، ثابت هاميت، ثابت تافت (E_s)، معادلة هانش، طريق التفرقة والتمييز فري ويلسون.
- ٥- تطبيق معادلة هانش.
- ٦- حساب K_{ow} ، π ، σ ، قيم E_s مع امثلة بسيطة واستخدامها في معادلة هانش.
- ٧- حساب K_{ow} للجزئ باستخدام طريقة ريكر.
- ٨- توضيح الاستخدامات العملية وحدود الطرق المختلفة للعلاقة QSAR.

العلاقة بين التركيب الكيميائي ونوع التأثير:

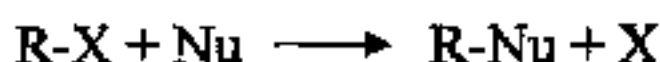
التأثير السام للمادة يعتمد بالتحديد على التداخل بين العادة او واحد من نواتج التمثيل وجزئ ما في الجسم وهو الجزئ المستهدف Target molecule. لذلك لا يستغرب ان يكون هناك ارتباط بين نوع التأثير وشدة السمية مع الصفات والخصائص الكيميائية او تركيب المادة.

مثال (١): مقارنة بين المركبات الفا-كلورو تولوين (بنزول كلوريد) و ٣-كلوروتولوين في حيث التأثيرات الطفرية Mutagenicity (شكل ٤-١٤). اظهر اختبار ايمز Ames ان البنزول كلوريد مركب محدث للطفرات بينما مركب ٣-كلوروتولوين لا يحدث هذا التأثير. الطفرية تعني ان المادة قادرة على تغيير المادة الوراثية عن طريق تغيير تركيب الحامض النووي لدنا DNA. اختبار ايمز من للوسائل والطرق البسيطة لاختبار المواد للكشف عن قدرتها الطفرية. في هذا المقام يبرز السؤال: لماذا تكون مادة ما مطفرة بينما الاخرى لا تحدث تأثيرات طفرية ؟



شكل (٤-١): التركيب للفا-كلوروتولوين (بنزول كلوريد) و ٣-كلوروتولوين

يتكون الحامض النووي الدنا DNA من قواعد البيريميدين والبيورين. هذه القواعد تحتوي علي مجاميع محبة للنواة nucleophilic مثل NH₂ , NH ونرة الاكسجين وهي ذات قابلية للمجاميع المحبة للالكترونات electrophiles. لهذا السبب فان العديد من المركبات المحبة للالكترونات ذات تاثيرات طفرية وسرطانية لانها تتفاعل مع الحمض الدنا وتغير من مواصفاته. في المجموعة الهامة المحبة للالكترونات للمركبات الالكيلية ذات التركيب العام R-X حيث R عبارة عن مجموعة الكيل اما X هي مجموعة تاركة جيدة (مثال نرة الايدروجين). المركبات الالكيلية يمكن ان تتفاعل مع المجاميع المحبة للنواة (Nu) مكونا رابطة اشتراكية :



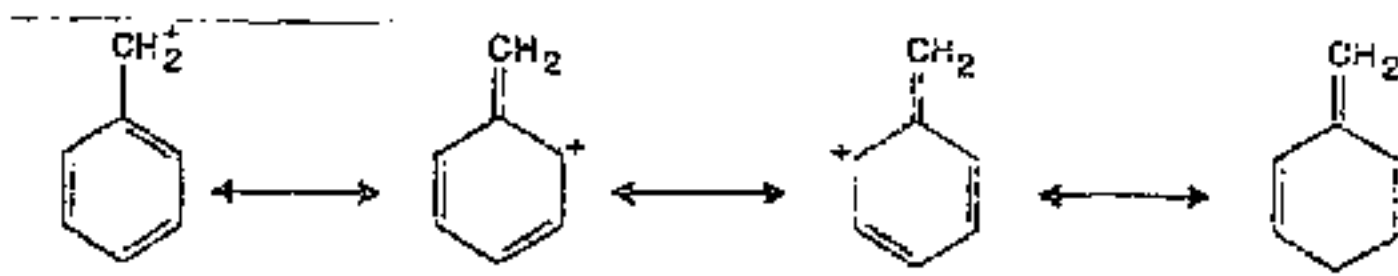
هذا النوع من التفاعل يعرف بالاحلال النيوكلويفيلي. ايون الكاربونيوم (R⁺) يتكون في احدي تقنيات التفاعل. النظرة القريبة علي تراكييب المركبين المذكورين توضح ان تكوين ايون الكاربونيوم للبنزيل كلوريد يحدث بسهولة اكثر عن مركب 3-كلوروتولوين لان ايون كاربونيوم البنزيل كلوريد يحدث له ثبات خلال mesomerism بينما لا يحدث ذلك مع 3-كلوروتولوين (الشكل 4-4). عند كبير من المركبات مثل البنزيل كلوريد ذات مقدرة للتفاعل المباشر مع المجاميع المحبة للنواة. الجدول (4-7) يقدم استعراض لبعض من هذه المواد. هذه المركبات طفرية mutagenic بسبب قدرتها علي التفاعل مع المجاميع المحبة للنواة. تاثيرات هذه المواد ترتبط بوضوح بالتراكيب الكيميائية.

■ سؤال (1): وضح التفاعل (بما فيها التراكيب البنائية) بين مجموعة السلفوهيدريل (-SH) والايوكسيد.

■ سؤال (2): بالرغم من ان البنزين مركب غير محب للالكترونات فانه مسرطن معروف.

كيف تفسر الفعل السرطاني لهذا المركب؟

الحامض النووي الدنا DNA ليس متميزا في احتوائه علي المجاميع المحبة للنواه. البروتينات غنية بوجهة خاص في هذه المجاميع والتي منها تتكون روابط اشتراكية مع المواد المحبة للالكترونات. اذا كانت المادة المحبة للنواه تتفاعل مع الموقع النشط علي انزيم ما فان الانزيم قد يفقد نشاطه وفاعليته. التأثير المحدد للمادة سواء الطفري او تثبيط النشاط الانزيمي يعتمد من بين اشياء اخري علي سلوك ومال المادة في الجسم. حيث ان التأثير السام للمادة يتوقف علي تداخله مع الجزئ المستهدف في الجسم فان العلاقة بين التركيب والتاثير السام يثير الدهشة. بسبب تعقيد البيولوجية فانه توجد القليل من المركبات معروف عنها كيفية احداث الفعل علي المستوي الجزيئي. بالتبعية فانه ليس من السهل تعريف هذه العلاقات.



شكل (٤-٢): التراكيب المقارنة لايون الكاربونيوم لالفا-كلوروتولوين (بنزيل كلوريد)

جدول (٤-٧): بعض مجاميع المركبات التي تتفاعل مباشرة مع المجاميع المحبة للنواه.

Class	General structure	Example	Name
Imines			Ethyleneimine
Epoxides			Diepoxybutane
Lactones			B-propiolactone
Sulfate esters mustarde			Dimethyl sulfate mustard gas
Halogenated hydrocarbons			Allyl chloride

العلاقة بين الصفات الطبيعية-الكيميائية وشدة تأثيراتها السامة:

لقد سبق القول كيف ان الثقليات المسؤولة عن تأثيرات المادة تقع حول الصفات التركيبية الخاصة للمركب. لقد تمت الاشارة انه بالرغم من ان المركبات قد تكون لها نفس نوع التأثير الا انها تختلف في شدة التأثير اي في نشاطها البيولوجي.

مثال (٢): لقد وجد ان سمية الكلور وبنزينات في السمك (ج.ت.ه) تزداد بشكل معتبر تبعا لعدد ذرات الكربون في المركبات (جدول ٤-١٩). مع سلاسل المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية فان التركيزات التي تقلل نشاط لتزيم الاستيائل كولين استريز (ACHE) بمقدار ٥٠% تختلف بشكل عريض. في الباب المنزلي اظهرت قيم الجرعات النصفية القاتلة (LD50) تباينا عريضا (جدول ٤-١٧). السؤال المطروح في هذا المقام هو: ماهي الاسباب المسؤولة عن هذه الاختلافات في النشاط والفاعلية؟

جدول (٤-٨): قيم التركيزات النصفية للقتلة LD50 لبعض الكلوروبنزينات في الاسماك

المركب	LC50 خلال ١٤ يوم في الاسماك ميكرومول لتر ^{-١}
مونوكلوروبنزين	١٧٠
٢,١-ديكلوروبنزين	٤٠
٢ و٣-ترايكلوروبنزين	١٣
٢ و٣ و٤-تتراكلوروبنزين	٣,٧
بنتاكلوروبنزين	٠,٧١

جدول (٤-٩): التركيزات التي تخفض من نشاط الاستياويل كولين استريز بمقدار ٥٠% (EC50) وقيم للجرعات LD50 في الذباب المنزلي لبعض

المبيدات الحشرية داي ايثيل فوسفات

في الذباب (1-ugkg) LD50	EC50AChE MOL ⁻¹	الاحلالت
٩,٨	^٨ -١.٠٥	ميثا - نيترو
٨,٠	^٦ -١.٠٦	٢ و ٤ و ٥-ترايكلورو
١٧٥	^٦ -١.٠٣,٣	٢ و ٤ و ٦-ترايكلورو
١٥	^٧ -١.٠٥	٢ و ٤-دايكلورو
٢٥٠	^٥ -١.٠٢	اورثو - كلورو
١٥٥	^٦ -١.٠٣	٤,٢ داينيترو
٠,٥	^٨ -١.٠٢,٦	بارا نيترو
٧	^٨ -١.٠٥	اورثو نيترو
١٥٠	^٥ -١.٠٣	بارا-كلورو

مشتقات داي ايثيل فينيل فوسفات الاحلالية $\{(C_2H_5O)_2(PO)OC_6H_5\}$ علي

الحلقة العطرية. ماخوذة من Fukuto and Metcak (١٩٥٦).

لشرح هذه الاختلافات يجب النظر مرة اخري بعقلانية وعن قرب الي العمليات التي تشترك في تحفيز حدوث التأثير. عندما يستقر للتاثير يجب التمييز بين عمليتان كل منهما يحدد الفعل البيولوجي للمادة وهما :

- ١- التأثير السمي الحركي للعادة. الدرجة او المعدل الذي تبدأ معه العمليات مثل الانتقال والارتباط علي بروتينات الدم والتمثيل وتحديد التركيز المناسب او كمية المادة في الصورة النشطة عند موقع الفعل (الهدف).
- ٢- السلوك السام الديناميكي toxico dynamic للعادة (ماذا تكون المادة في الجسم). هذين النوعين من السلوك يؤثر علي النشاط البيولوجي. الاختلافات

في النشاط البيولوجي بين المركبات بحدود كبير عن طريق الاختلافات في ثوابت الاتزان أو ثوابت معدل التفاعل. لذلك يمكن القول إن النشاط الحيوي يعتمد على السمية الحركية toxicokinetic وخصائص السمية الديناميكية للمادة. نقطة البداية هنا تمثل في أنه مع المواد ذات نفس التأثير فإن عدد الحوادث الجزيئية molecular events تكون ثابتة عن شديدة التأثير البيولوجي المتساوية. بكلمات أخرى فإنه عند شدة فاعلية معينة فإن عدد الجزيئات المستهدفة الذي يتغير مع التداخل مع المادة السامة يكون هو نفسه. الاختلافات في السلوك للسام الحركي (الانتقال والارتباط على بروتينات الدم والتمثيل) للمواد وكذلك الاختلافات في قابلية الجزئ المستهدف تعتمد مرة أخرى على الاختلافات في الخصائص الطبيعية الكيميائية.

تأثير الخصائص الطبيعية الكيميائية على انتقال المواد

مع معظم المواد فإن عمليات الامتصاص والتوزيع والتخلص أو الإزالة تعتمد على الانتشار. بعد المعاملة عن طريق الفم يحدث الامتصاص من خلال المرور عبر غشاء المعدة أو جدار الأمعاء. بعد الاستنشاق يحدث الانتشار عبر أغشية الشريان السنخي alveolon. في السمك يحدث امتصاص المركبات السامة من الماء من خلال الانتشار عبر غشاء الخياشيم. مع توزيع المواد خلال الجسم فإن عمليات الانتشار تلعب دوراً محدداً. معدل الانتقال خلال مرحلة ليبيد الغشاء تعتمد على توزيع التركيز عبر الغشاء من جهة ومواصفات الغشاء والمادة نفسها من جهة أخرى. هذه المواصفات والخصائص تدخل فيما يسمى ثابت النفاذية (P) Permeability constant. هذا الثابت P يمثل معيار توزيع المادة في الوسط المائي والغشاء وكذلك الانتشار داخل الغشاء. المركبات التي تفضل للوسط الدهني بشدة (محببة للدهون Lipophilic أو كارهة للماء Hydrophobic) تمر خلال الغشاء بسهولة أكثر من المواد التي تفضل للوسط المائي (المركبات المحببة للماء Hydrophilic). بالنسبة للمواد المحببة للماء

يعمل الغشاء كحاجز. المنبيات الكارهة للماء (مثل الاثير والهيثان والاوكتانول) تستخدم في الغالب كنماذج للمواد الحيوية (الوسط الكاره للماء الليبيدي) (خاصة الاغشية). الجدول (٤-١٠) يعطي امثلة عن العلاقة بين الطبيعة للكارهة للماء للمواد ونفاذية الغشاء. في هذا الجدول استخدم زيت الزيتون كنموذج للوسط الدهني للغشاء. من هذه البيانات يمكن الاستنتاج بانه اذا كان معامل التوزيع (كارا او محب للماء) منخفضة يكون الغشاء منفذ للمركبات العضوية. في الوقت الراهن يستخدم الاوكتانول كمذيب حيث ان نفاذية للغشاء تمثل معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء. معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء يعبر عنه بالمختصر Kow كما يستخدم $Poct$ كذلك. صفات الاوكتانول تتطابق بشكل كبير مع ليبيدات الغشاء.

جدول (٤-١٠): العلاقة بين كره الذوبان في الماء $hydrophobicity$ ونفاذية الغشاء لبعض المركبات الكيميائية.

المركب	معامل التوزيع بين زيت الزيتون-الماء	النفاذية مع الط الطحلب
٢-ديهيدروكسي بروبان	٥٧٠	٢٤٠٠٠
بروبيون اميد	٣٦٠	٣٦٠٠٠
اسيتاميد	٨٢	١٥٠٠٠
جليكول	٥٠	١٢٠٠٠
ن-ميثيل يوريا	٤٤	١٩٠٠
يوريا	١٥	١٠٠٠
جليسرول	٧	٢١٠
اوثيريتول	٣	١٣
سكروز	٣	٤

المصدر Albert (١٩٧٩).^١ Um^{-2} molar concentration difference

الفصل Intermezzo: تقدير معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء (P_{oct} او kow)

تشتق قيمة kow من المعادلة $kow = \text{تركيز المادة} \times \text{في الاوكتانول}$

\times تركيز المادة في الماء

يمكن تقدير kow تجريبيا عن طريق السماح للمادة بتوزيع نفسها بين طبقة الاوكتانول وطبقة الماء في قمع فصل. بعد ذلك يتم تقدير التركيزات في الوسطين عن طريق التحليل الكيميائي والنسبة بين التركيزين تعطي قيمة للمعامل kow . في الانتشار السليبي يحدث ان الصورة غير الايونية التي تمر خلال الغشاء تعتمد علي تدرج التركيز. لذلك فان درجة للتأين تكون ذات اهمية للمركبات التي توجد في الاساس علي صورة ايونية. الدرجة التي يتأين بها للحامض او القاعدة تعتمد علي حموضة الوسط وشدة الحمض او القاعدة. بالنسبة للحامض فان نسبة تركيز المادة في الصورة الايونية (A^-) وتلك في الصورة غير الايونية (HA) يمكن حسابها من رقم الحموضة PH وثابت التفوق ka علي النحو التالي:

معادلة (١) $\text{Log } (A^-) - PH - Pka$

HA

حيث ان $Pka = - \text{لوج } ka$ ، $PH = - \text{لوج } (H^+)$

الجدول (٤-١١) يوضح بيانات عن عامل التركيز الحيوي $bioconcentration\ factor$ (BCF) في السمك مع بعض مركبات الكلوروبنزيلات. تمثيل لوغاريتم F ، B في مقابل لوغاريتم معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء (kow) للحصول علي منحنى العلاقة.

جدول (٤-١١): العلاقة بين كره الماء ($\log kow$) لعدد من الكلوروبنزينات والتركيزات BCF في السمك

BCF	Log kow	المركب
١٨٠٠	٣,٥٣	١ و٤-دايكلوروبنزين
١٣٠٠٠	٤,٢٠	١ و٢ و٣-ترايكلوروبنزين
١٤٠٠٠	٤,٢٠	١ و٣ و٥-ترايكلوروبنزين
٧٢٠٠٠	٤,٩٤	١ و٢ و٣ و٥-تتراكلوروبنزين
٢٦٠٠٠٠	٥,٦٩	بيثاكلوروبنزين

BCF = نسبة التركيز في السمك الي التركيز في الماء المحيط

يوضح الجدول (٤-١٢) البيانات الخاصة بتأثير الحموضة علي قيمة LC50 لمركبي الكلوروفينولات (٤-كلوروفينول ، بيتاكلوروفينول) في الاسماك. مطلوب تفسير اسباب ان قيم LC50 لمركب ٤-كلوروفينول عند درجة حموضة (٦) و (٨) متساوية تقريبا وكذلك اسباب ان قيم LC50 للبيتاكلوروفينول لقل كثيرا علي درجة حموضة (٦) عنها مع حموضة (٨)

جدول (٤-١٢): تأثير درجة الحموضة في مياه النظام البيئي علي LC50 للكلوروفينولات في الاسماك.

PH8	PH6	المركب
٧١,٠	٦٠,٠	٤-كلوروفينول Pka=9.37
٣,٤	٠,٤٤	بيتاكلوروفينول Pka=6.69

تأثير الصفات الكيميائية علي الارتباط علي بروتينات الدم والتمثيل والتداخلات مع
الجزئ المستهدف

الارتباط علي بروتينات الدم ذات تأثير هام علي سمية المادة حيث انها تقلل
من التركيز الحر للمادة وقايلتها. الالبومين هو البروتين الاكثر شيوعا في البلازما.
يرتبط الالبومين القواعد والاحماض العضوية لانه مع حموضة ٧,٤ (حموضة الدم)
فانها تملك شحنات موجبة وسالبة كذلك الارتباط يبني علي التداخلات الالكتروستاتيكية.
بروتينات البلازما لها ميل كبير للمركبات الكارهة للماء. في هذه الحالة الكارهة للماء
(hydrophobic) تحدث التداخلات مع العناصر غير المشحونة في تركيب البروتين.
وجود ملامح تركيبية خاصة ضروري لتمثيل المادة. اي التداخلات تلعب دورا في هذا
التأثير تعتمد علي الانزيم المعني والمادة الوسيطة. الدرجة التي تمثل فيها المبيد تعتمد
بشكل كبير علي النشاط الداخلي للانزيم وتفاعلية المادة. اذا كان الموضع النشط للانزيم
كاره للماء فان التداخلات الكارهة للماء تسود. علي العكس فانه اذا كان الموقع النشط
للانزيم اكثر قطبية تحدث تداخلات الكترولستاتيكية وروابط فاندرالس وكذلك روابط
ايدروجينية. يحدث التمثيل بمعدل بطيء اذا كان هناك تنافسا او اعاقا استراتية
التداخلات بين المادة السامة والجزئ المستهدف الخاص بها كما في الارتباط بالبروتين
تتضمن قوي كارهة للماء او الكترولستاتيكية او رابطة فاندرالس. الاعاقا الاستراتية
قد تكون عامل مؤثر steric hindrance. بالاضافة الي ذلك فان المركب قد يرتبط
بروابط اشتراكية للجزئ المستهدف. من الامثلة التفاعل بين المجاميع المحبة
للكترولونات والمحبة للنواة.

الجدول (٤-١٣) يلخص الانواع للمختلفة من التداخل والصفات الطبيعية
الكيميائية التي تؤثر علي شدة هذه التداخلات. يوضح الجدول كذلك اي المعايير تستخدم
لمقارنة شدة هذه التداخلات. للقليل من هذه المعايير سوف نتاقتش فيما بعد. النشاط
البيولوجي يعتمد علي: -

- احتمالية وصول الجزئ لموقع لحدث الفعل (P_{r1}) (الانتقال).

احتمالية دخول المركب في التداخل مع الجزيء المستهدف (P_{r2}) (الارتباط).
 الاحتمالية الكلية (Pr) للجزيء من حيث دخوله في التداخل مع الجزيء المستهدف
 تساوي $P2.P1$ للمنتج. التركيز (Cr) للجزيئات المستهدفة التي تتدخل في تداخل مع
 المادة تتناسب طرديا (التناسب او ثابت التناسب - ٩) للاحتتمالية (Pr و $Pr2$ وتركيز
 التعرض (C) كما يلي:

$$Ct = a . Pr1 . Pr . C \quad \dots \text{ معادلة (٢)}$$

حيث ان الشدة الخاصة لاي تأثير يرتبط بالتركيز Ct فان المعادلة (١) يمكن اعادة كتابتها

$$\text{Log}(1/C) = \text{Log } Pr1 + \text{Log } Pr2 + \text{constant} \quad \dots \text{ معادلة (٣)}$$

المعادلة (٣) تكون الاساس للعلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية

العلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية QSAR

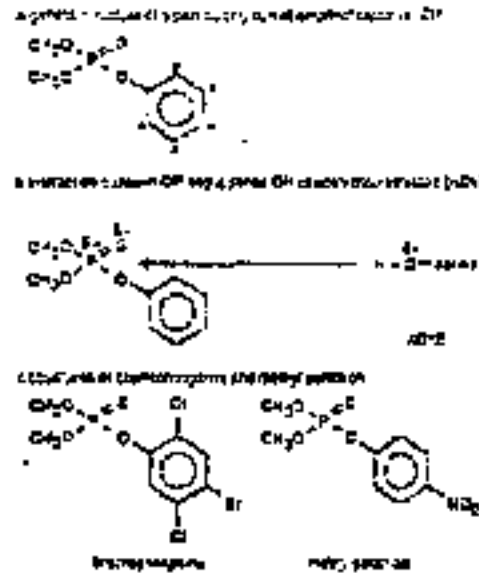
الدراسات الخاصة بالعلاقات بين الصفات الطبيعية الكيميائية والنشاط البيولوجي
 للمركبات بدأت في الاصل مع علم الصيدلانيات Pharmacology وصناعة
 الكيمياءيات. تطوير دواء او مبيد جديد ياخذ سنوات عديدة من البحث. اذا عرف ان
 مركب ما ذات تأثير خاص تجري محاولات كثيرة لتحسين فاعلية وتقليل سميته عن
 طريق التغييرات المناسبة في تركيبة. في الناحية الاقتصادية يفضل التنويع بتاثير تغيير
 التركيب على الفاعلية قبل البدء باجراء الاختبارات على حيوانات التجارب.

جدول (٤-١٣): استعراض لمختلف أنواع التداخلات والصفات الطبيعية الكيميائية وثيقة الصلة والمعايير المستخدمة في وصف التداخلات

التداخل (التفاعل)	الصفات الطبيعية للمواد	المعيار
التداخل الكاره للماء	كره الماء	معامل التوزيع بين وكتانول -ماء Kow, Poct.
التداخل الالكتروستاتيكي - ايون-ايون - ايون-جزئ ثنائي الاستقطاب - ثنائيالاستقطاب/ثنائي الاستقطاب	شحنة علي الذرات شحنة علي الذرات شحنة علي الذرات	ثابت شحنة/هاميت
الرابطه الايدروجينية	شحنة علي الذرات	ثابت شحنة/هاميت
تداخل فاندن فاليس	القطبية	انكسار المولر
الاعاقة الاسترالية	الحجم	قطر فاندن فالس/ثابت تافت
الرابطه الاشترالية	تحفيز Q ₅₀ والتشابه الوسطي	ثابت هاميت/ثوابت معدل للتفاعل

مثال افتراضي نظري: فعل مجموعة المبيدات الحشرية المعروفة جيدا وهي استرلات المركبات الفوسفورية العضوية (OP esters) تبني علي اساس التثبيط غير العكسي irreversible للانزيم اسيثيل كولين استريز (AChE) بشكل تخصصي عن طريق فسفرة مجموعة الايدروكسيل الكحولية في شقوق السيرين في AChE (شكل ٤-٤-٤-٤-٤). تتفاعل مجموعة الايدروكسيل (OH) المحبة للنواة مع ذرة الفوسفور المحبة للالكترونات electrophilic. تركيب الاستر الفوسفوري الخاص موضحة في الشكل (٤-٤-٤-٤). أي باحث يادئ يمكنه ان يصل الي الاستنتاج التالي. اذا تم ادخال ذرات هالوجينية (كلور او بروم) في حلقة الفينيل (C₆H₅) فان ذلك يزيد من صفة كره الذوبان في الماء (Kow) وما يتبع ذلك من التيسر عن موضع احداث الفعل. هناك

ميزة إضافية تتمثل في زيادة الشحنات الموجبة على ذرة الفوسفور بسبب ان ذرات الهالوجينات عبارة احلالات ساحبة للإلكترونات. من بين هذه المركبات البروموفوسفين (التي تحتوي على الكلور في الاوضاع ٢ و ٥ وكذلك ذرة بروم في الوضع ٤) حيث تم تخليقها وظهرت فاعلية عالية (الشكل ٤-٤-ب). على نفس المنوال فان ادخال مجموعة نيترو (NO_2) ذات تأثير موجب على شدة التداخل مع للجزئ المستهدف حيث ان هذه المجموعة تزيد من الشحنات الموجبة على ذرة الفوسفور من خلال التشابة الوسطي mesomerism. الميثيل براتيون. استرفوسفوري عضوي معروف وهو في الحقيقة يحتوي على مجموعة نيترو عند الوضع ٤- (الشكل ٤-٤-ب). على العكس فان ادخال مجموعة ميثيل (CH_3) يؤدي الي نقص الشحنات الموجبة على ذرة الفوسفور. تخليق واختبار هذه المركبات لم تحاول بجدية من قبل الباحثين لعدم جدواها.



شكل (٤-٣): بعض مركبات الفوسفات العضوية

- التركيب العام لمجموعة خاصة من الفوسفات العضوية (OP).
- التداخل بين مركبات (OP) وايدروكسيل السيرين الزيم (AChE).
- تركيب البروموفوسفين والميثيل براتيون.

من الممكن التأثير علي فعالية ونشاط المركبات عن طريق تغيير صفاتها الطبيعية الكيميائية مثل Kow او الشحنات علي الذرات. الامثلة التي ذكرت اعلاه هي امثلة نوعية qualitative. الاقتراب الكمي Quantitative يفضل لعمل التنبؤات الكمية. لقد تم تطوير ثلاثة طرق او اقترابات للعلاقات بين التركيب والفاعلية كميًا QSAR لوضع العلاقة بين الصفات الطبيعية -الكيميائية والنشاط البيولوجي:

١- تحليل هانسن.

٢- طريقة ويلسن الحرة.

٣- طرق تمييز النظم.

الطريقتين الاوليتين يمكن استخدامها اذا كان المطلوب الحصول علي علاقات كمية بينما الاقتراب الاخير يناسب بشكل كبير وضع العلاقات تحت مسميات نوع التأثير. الهدف الرئيسي يبقي هو التنبؤ بالنشاط البيولوجي. المثال المذكور اعلاه المتعلق بتطوير المبيدات يوضح هذه الاقترابات. هذه الطرق يمكن ان تستخدم كذلك في التنبؤ بالتأثيرات السامة.

تحليل هانسن Hansch Analysis

طريقة هانسن تبني علي اساس المعادلة .. (٣) والتي تشير الي ان تركيز المادة المطلوب لشدة خاصة من التأثير تعتمد سلاسل من المركبات علي معيار للاحتمالات Pr1 و Pr2

$$(٣) \dots \text{Log}(1/C) = \text{Log Pr1} + \text{Log Pr2} + \text{constant}$$

لقد اتضح واقعيًا ان Pr1 (احتمالية ان المركب الجزئي يصل لموقع الفعل الخاص به او ينتقل) يعتمد بشدة علي كره الدوبان في الماء للمادة المعنية. هذا يمكن التعبير عنه عن طريق معامل التوزيع الجزئي بين الاوكتانول والماء (Kow) كما يلي:

$$(٤) \dots \text{Log Pr1} = a \log \text{kow} + \text{constant}$$

في بعض الاحيان فان ادخال العامل لوغاريتم $\text{Log } k_{ow}$ للثنائي ينتج تمثلا افضل مع البيانات التجريبية. في هذه المواقف فان المعادلة (٤) تمتد باستخدام المسمى $(\text{Log } k_{ow})^2$. المعادلة (٤) تفترض ان مال المادة في الجسم (حركية) بسيط : تنتشر المادة مباشرة في ناحية الجزئ المستهدف. في العديد من الحالات فان الحركة تبرهن انها معيار معقد كمثال ما يحدث عندما ترتبط المادة على بروتينات الدم او تمثيل الي مركب نشط والذي بدوره يكسح قبل ان يصل لمكان احداث فعله. في هذه الحالات فان احتمالية وصول الوسيط النشط الناتج من المركب الي الهدف او الجزئ المستهدف (Pr_2) لا يمكن التعبير عنها ببساطة من المعادلة (٤). في التفاعل العكسي فان Pr_2 (احتمال دخول الجزئ في تداخل مع الجزئ المستهدف) يتناسب طرديا مع ثابت الاتزان (k) بغرض التداخل مع الجزئ المستهدف حيث:

$$\text{Log } Pr_2 = \text{Log } k + \text{constant} \quad (٥)$$

دمج المعادلات ٣ ، ٤ ، ٥ تؤدي للحصول على العلاقة :

$$\text{Log } 1/c = a \text{ log } k_{ow} + \text{log } k + \text{ثابت} \quad (٦)$$

اذا استخدمت المعادلة (٦) مع مركبات افتراضية يصبح من الضروري توفر طرق لتقدير k_{ow} , k . بدون هذه الطرق يكون الموضوع كلة نظري صرف. هذا الاقتراب يمكن تطبيقه بعد تطوير طرق جديدة لحساب وتقدير k_{ow} , k للحصول على مركبات عطرية مرتبطة تركيبيا باستخدام معايير الاحلال substituent parameter.

١- ثوابت الاحلال:

معامل التوزيع الجزئي بين الاوكتانول - الماء (k_{ow}) للمركبات التي ترتبط تركيبيا قد تحسب باستخدام ثابت الاحلال π (k_{ow}) التي وضعت بواسطة Fujita and Hansch (١٩٦٤). هذا للثابت يعرف على النحو التالي:

$$\pi(x) = \text{Log } kow(C_6H_5X) - \text{LOG } KOW(C_6H_6) \quad (7)$$

حيث C_6H_6 تمثل البنزين و C_6H_5X مشتق بنزيني مع ذرة ايدروجين ثم احلالها بالاحلال X (وليكن الكلورين كمثال). ان قيمة π لذرة الكلورين يمكن تقديرها في الاختلاف في قيمة KOW بين الكلوروبنزين والبنزين.

ثوابت لكل انواع الاحلالات يمكن تحسب عن هذا الطريق من خلال قيم kow التجريبية. الجدول (٤-٢٢) يتضمن قوائم بثوابت π لبعض الاحلالات الشائعة. يوضح الجدول ان الكلور والبروم واليود وكذلك مجاميع الميثيل ترفع من قيمة kow (قيم موجبة) بينما الاحلالات مثل ن ا٢ ، ن يد٢ ، ايد تخفض من قيم kow (قيم π سالبة). تاثير المجموعة الاخيرة من الاحلالات لا تتاثر الدهشة حيث ان هذه للمجاميع اكثر قطبية ومن ثم يكون لها تفضيل قوي للوسط المائي. الثابت π اضافي وهذا يعني ان مع وجود ذرات ايدروجين اكثر في تركيب معين (R) يمكن لحلالها بواسطة الاحلالات (X_1, X_2) فان $\text{Log } kow$ يمكن الحصول عليه في المعادلة

$$\text{Log } kow(Rx_1 x_2 \dots) = \text{Log } kow(RHH\dots) + \pi X_1 + \pi X_2 + \dots \quad (8)$$

لقد تم حساب ثوابت π في الجدول (٤-٢٢) من قيم kow لمشتقات البنزين. لقد وجد انه بينما يكون اسهام احلال خاص لقيم kow بالتقريب هو نفسه للعديد من التراكيب الاخرى. لقد جعل ذلك امكانية الوصول لتقدير عقلائي للوغاريتم kow مع كل انواع التراكيب.

جدول (٤-١٤): احلالات عدد من المركبات الاورماتية (C6H5X).

الاحلالات	π	σ	موتا	برا	E
H	٠,٠٠	٠,١٧٥	٠,٠٠	٠,٠٠	١,٢٤
F	٠,١٤٤	٠,٣٩٩	٠,٣٤	٠,٠٦	٠,٧٨
Cl	٠,٧١	٠,٩٢٢	٠,٣٧	٠,٢٣	٠,٢٧
Br	٠,٨٦	١,١٣١	٠,٣٩	٠,٢٣	٠,٠٨
I	١,١٢	١,٤٤٨	٠,٣٥	٠,١٨	-٠,١٦
NO2	-٠,٢٨	-٠,٠٧٨	٠,٧١	٠,٧٨	-١,٢٨
NH2	-١,٢٣	-٠,٨٥٤	-٠,١٦	-٠,١٦	٠,٦٣
OH	-٠,٦٧	-٠,٣٤٣	٠,١٢	-٠,٣٧	٠,٦٩
CN	-٠,٥٧	-٠,٢٠٥	٠,٥٦	٠,٦٦	٠,٧٣
CH3	٠,٥٦	٠,٧٠٢	-٠,٠٧	-٠,١٧	٠,٠٠
CH2	--	٠,٥٣٣	--	--	--
CH2CH2CH2	١,٥٥	--	٠,٠٧	-٠,١٣	-٠,٣٦
C6H5	١,٩٦	١,٨٨٦	٠,٠٦	-٠,٠١	--
C6H4	--	١,٦٨٨	--	--	--
C6H3	--	١,٤٣١	--	--	--

نوع kow للبتزين = ٢١٣

π = ثابت الاحلال لكره الذوبان في الماء

F = ثابت التجزئ لكره الذوبان في الماء

σ = ثابت هاميت لتاثير الاحلال علي توزيع الالكترون

Es = ثابت تافت للاعاقه الاستراتية

يجدر الرجوع لمرجع Hansh and Leo (١٩٧٩) و Rekker (١٩٧٧)

للقوف علي الاستعراض المرجعي للتوابت الاحلالية. بالاضافة الي ذلك توجد نظم

مختلفة لتقدير توابت الاحلالية. بالاضافة الي ذلك توجد نظم مختلفة لتقدير توابت،

π تعتمد علي المركب الاصلي.

ثوابت الاحلال التي حسبت مع مشتقات البنزين لا تنطبق عمليا علي الفينولات والانيلينات. لذلك تم حساب ثوابت احلالية اخري للتركييب الاخري علاوة علي للتركييب العادية. هذه الثوابت يرمز لها π وقد وجدت تعتمد علي الموضع الاحلالي (اورثو-ميتا-بارا).

اطروحة

باستخدام $\text{Log } k_{ow}$ للبولوين (٢,٦٩) وقيم π من الجدول (٤-١٤) احسب k_{ow} لكل من ٢-نيتروبولوين، ٤-بروموبولوين، ٢-ميثيل تولوين (اوكسي-زيلين)، ٢-كلورو-٣-بروموبولوين.

هذه الطريقة تستخدم فقط مع المركبات المرتبطة من حيث التركيب (في هذا المثال مشتقات البولوين). الطريقة التي وضعها Rekker لا تجابة هذه الحدود. طريقة ريكر تعتمد علي قيم التجزئ Fragmental values . يتم تجزئة الجزئ في عدة اجزاء ومن ثم يمكن حساب k_{ow} في قيم التجزئ (F_i) من المعادلة $\text{Log } k_{ow} = \sum F_i$ (٩). لقد قام ريكي بحساب قيم التجزئ للعديد من الاجزاء وبعض هذه القيم مدون في الجدول (٤-٢٢) وفي بعض الحالات تحتاج هذه القيم للضبط.

مثال: حساب k_{ow} تبعا لطريقة ريكر

لوغاريتم k_{ow} لمركب ٢-كلورونيتروبنزين ($\text{C}_6\text{H}_4 \text{ Cl NO}_2$) يمكن ان تحسب

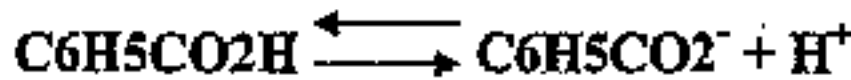
من قيم التجزئ للمركبات C_6H_4 ، Cl ، NO_2 علي النحو التالي:

١,٦٨٨	C_6H_4	قيمة التجزئ لمركب
٠,٩٢٢	Cl	قيمة التجزئ لمركب
٠,٠٧٨-	NO_2	قيمة التجزئ لمركب
٢,٥٣ +	KOW	لوغاريتم

اطروحة

باستخدام طريقة Rekker احسب Log kow لنفس المركبات في الاطروحة السابقة؟ بالاشتقاق مع ثابت π فان ثابت الاحلال الاخري ادخلت لتقدير شدة التداخل مع الجزيء المستهدف (لو k في المعادلة ... ١). $\text{Log } 1/C = a \log kow + \text{Log } k$. $+ \text{ constant}$ و Kow و π عبارة عن معايير جيدة للتداخلات الكارهة للماء. مع التداخلات الالكتروستاتيكية والارتباط بالروابط الايدروجينية وبالرغم من ان الشحنة علي الذرات هي التي تمثل الاهمية. الاحلالات التي تؤثر علي توزيع الشحنة في الجزيء من خلال تحفيز والنسابة الوسطي (كما هو واضح في مثال استرات الفوسفور العضوية في الشكل ٤-١٥).

لوصف تاثيرات الاحلالات علي توزيع الشحنة قدم Hammett في الاربعينات ثابت الاحلال لتوزيع الشحنة والذي يبني علي التوازن الايوني لحامض البنزويك



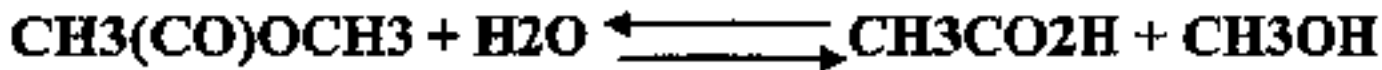
الاحلالات علي حلقة البنزين تؤثر علي الشحنة السالبة للايون وكذلك علي قابلية هذا الايون للبروتونات. ثابت هاميت هذا يعرف علي النحو التالي:

$$(10) \dots (X) = \text{PKA} (\text{C}_6\text{H}_4 \text{ x } \text{CO}_2\text{H})^- \text{PKA} (\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H})$$

حيث $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ عبارة عن حامض البنزويك بينما $\text{C}_6\text{H}_4\text{XCO}_2\text{H}$ حامض بنزويك تم احلال احدي ذرات الايدروجين بالاحلال $(\text{PKA} = \text{LOGKA})\text{X}$ (KA هو ثابت التاين للحامض). قيم π لبعض الاحلالات موجودة في الجدول (٤-١٤). القيمة الموجبة توضح ان الاحلال هو جاذب قوي للالكترون عن الايدروجين (مثل الكلور CL) لما الاحلالات ذات القيم السالبة π تعتبر جاذبات ضعيفة للالكترونات عن الايدروجين.

في الأساس فان ثوابت تعتبر اضافية كذلك. اذا كان يوجد اكثر من احلال واحد فان ثوابت المقابلة قد تجمع علي غرار ثابت فان ثابت σ لا يمكن ان يستخدم مع جميع الحالات للمركبات جميعا. الي جانب ثابت σ القياسي فان الثوابت الاخرى (σ ، σ) قدمت لانواع خاصة من المركبات مثل الفينولات والاثيلينات. تعتمد ثوابت σ كذلك علي وضع الاحلال (اورثو ، ميتا ، بارا).

نقد استخدم ثابت تافت ES مرات كثيرة كثابت احلال للاعاقة الاستراتية (تافت 1956). هذا الثابت ذو علاقة بثابت المعدل (k) rate constant لتحليل الميثيل اسيتات مائيا



تعرف ES كما يلي:

$$Es(X) = \log k(X\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_3) - \log k(\text{CH}_3(\text{CO})\text{OCH}_3) \quad (11)$$

حيث $\text{CH}_3(\text{CO})\text{OCH}_3$ هي الميثيل اسيتات بينما $X\text{CH}_2(\text{CO})\text{OCH}_3$ هي الميثيل اسيتات الذي تم فيها احلال ذرة ايدروجين بالاحلال X في شق الاسيتات. الجدول (4-22) يقدم قوائم ES لمختلف الاحلالات. كلما كبر الاحلال كان يتغير من كلور الي بروم الي اليود تقل قيمة ES.

2- اقتراب هانش:

مع ثوابت الاحلالات σ ، π ، ES فان المعايير متوفرة للترويد بالمعلومات عن تأثيرات الاحلالات علي k_{ow} وتوزيع الشحنات والاعاقة الاستراتية في الجزئ مع سلاسل المشتقات التركيبية. يمكن ان تستخدم هذه المعايير لتقدير قيم k_{ow} ، k في المعادلة (6). بالاضافة الي ذلك فان k_{ow} يمكن حسابها باستخدام قيم تجزئ ريكز. قيمة لوغاريتم k من المعادلة (6) يمكن ان يحل محلها المعادلة

المعادلة (١٢) تصبح حقيقية إذا كانت التأثيرات المنفردة الاسترانية والالكتروستاتيكية تحدد قابلية الجزئ المستهدف للمادة. في الطبيعي ان يكون في الامكان ان واحد فقط من هذين المعيارين يمثل اهمية. احلال المعادلة (١٢) للوغاريتم k في المعادلة (٦) ينتج

$$(١٣) \dots \text{Log } 1/C = a \log kow + b \sigma + CE_s + d$$

المعادلة (١٣) تسمى معادلة هانش علي اسم هانش ١٩٧٣. اذا استخدمت المعادلة (١٣) مع سلاسل من المشتقات التركيبية فان kow قد يحل محلها π بالاضافة الي ذلك وفي الاساس فان المعادلة يمكن ان تمتد للتطبيق مع معايير اخري كتلك الموضحة في الجدول (٤-١٢). بالطبع ليست هناك حاجة ان تكون كل المعايير وثيقة الصلة. توثيق الصلة مع كل واحد يتقرر تبعا لنوع التاخذ بين المادة الفعالة والجزئ المستهدف.

اذا كانت القيم التجريبية لوغاريتم $\log 1/C$ معروفة لعدد محدود من المركبات فان المعادلة (١٣) يمكن حلها عن طريق احلال القيم المقابلة σ , kow, Es . هذا يقدم قيم للمعادلات a وحتي d. لذلك يصبح في الامكان حساب $\log 1/C$ للمركبات عن طريق احلال القيم المقابلة Es , kow علي التوالي. ميزة هذا الاقتراب انه يمكن استخدامة للتنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات التي لم تدرس او تخلق بعد. المعادلة (١٣) يمكن حلها بواسطة الانحدار الخطي المتعدد.

اطروحة

الانحدار الخطي المتعدد عبارة طريقة رياضية تماثل وبشدة الانحدار الخطي العادي فيما عدا عدد المعايير في المعادلة. الانحدار الخطي

$$(١٤) \dots y(i) = ax(i)+C$$

الانحدار الخطي المتعدد يساوي

$$(١٥) \dots y(i) = a x_1(i) + b x_2(i) + c x_3(i) + \dots + c$$

$$y(i) = a x_1(i) + b x_2(i) + c x_3(i) + \dots + c$$

إذا كانت قيم $y(i)$ ، $x_1(i)$ ، $x_2(i)$ متيرة لمجموعة بيانات مركبات n فإن المعادلات ١٤، ١٥ يمكن حلها بطريقة أقل للمربعات Least-squares. هذه الطريقة تمكن من حساب معادلات a, b, c, \dots وللثابت c بواسطة تقليل الاختلافات بين قيم y المحسوبة (y) والقيم التجريبية. كمثال خذ حزمة عشوائية من البيانات (جدول ٤-٢٣). البيانات الموجودة في الجدول تقارن بين ٩ نقاط ومعياران (x_1, x_2) . القيم العددية للعوامل y, x_1, x_2 موجودة مع كل من النقاط التسعة.

جدول (٤-١٥): قيم $y(i)$ ، $x_1(i)$ ، $x_2(i)$

العدد	Y	X ₁	X ₂
١	٠,٦١	٢,٨٩	٤,٣٦ -
٢	٠,٠٩	٥,٣٣	٤,١١ -
٣	١,٠٠	٣,٤٩	٤,٥٩ -
٤	١,٦٨	٢,٨٤	٥,٥٢ -
٥	٠,٨٩	٤,٢٢	٥,٠٥ -
٦	١,٤٠	٣,٦٨	٥,٣١ -
٧	٠,٢٣	٣,٣٢	٤,٠٤ -
٨	صفر	٥,٢٤	٤,٢٣ -
٩	٠,٦٣	٣,٧٠	٤,٠٠ -

$y(i)$: experimental value of y

القيمة التجريبية للعامل

$\hat{y}(i)$: calculated value of y

القيمة المحسوبة للعامل

y_m : mean value of y

متوسط قيمة

n : number of data

عدد البيانات

k : number of parameters

عدد المعايير (different χ values) in the equation

بإستخدام طريقة أقل المربعات يمكن الحصول علي المعادلة التالية:

$$Y(i) = 0.23 x_1 (i) + 0.76 x_2 (i) + 1.88 \quad (16)$$

جودة المعادلة يعبر عنها بواسطة العلاقة او معادلة الارتباط (r) والانحراف القياسي (s). اذا كانت القيم المحسوبة $y(i)$ فان $r=1$ و $s=0$. هذه الحالة لا يمكن ان توجد واقعا بسبب وجود عدم يقين في مقاييس x, y (مثال ذلك كما في حالة الخطأ التجريبي). كلما اقترب المعيار r من القيمة (1) قيمة منخفضة (s) يتحصل علي ارتباط واضح بين $x(i)$ و $y(i)$. لقد نشرت جداول تسمح بتأكيد ماذا كانت قيم r معنوية ام لا. القيم العددية للعامل r, s يمكن حسابها علي النحو التالي:

طريقة أقل المربعات يمكن ان تستخدم اذا كان عدد المعايير المختلفة (x) بيني بشكل كبير علي عدد البيانات (n) بوجه عام فان عدد البيانات (n) يجب ان يكون $4-5$ مرات عدد المعايير المختلفة (k). يعتبر الارتباط جيدا اذا كان معامل الارتباط (r) اكبر من 0.95.

اطروحة

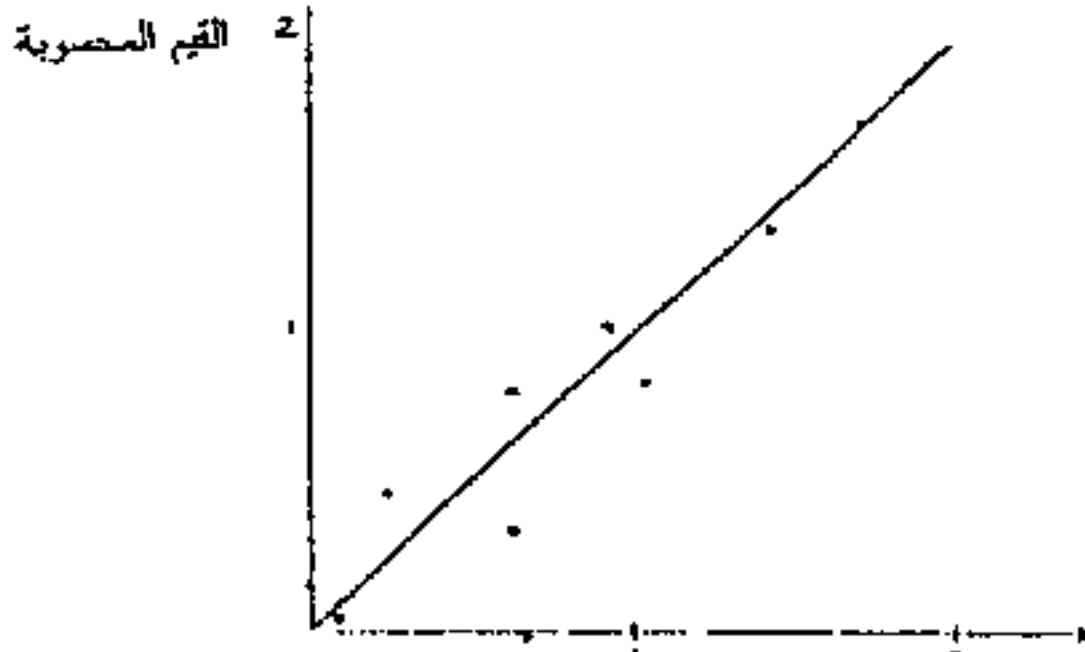
ماذا يحدث للعامل (r) مع التوافق الجيد بين المعادلة والقيم التجريبية؟ اشرح هذه الاطروحة. استخدام المعادلة 17 ، 18 مع مجموعة البيانات في الجدول (4-15) تعطي قيم 0.953 ، 0.20 علي التوالي للارتباط او معامل الارتباط (r) والانحراف القياسي (s). البيانات من الجدول (4-23) تتطابق مع المعادلة التالية:

$$Y(i) = 0.23x_1(i) + 0.76x_2(i) + 1.88 \quad (8.16)$$

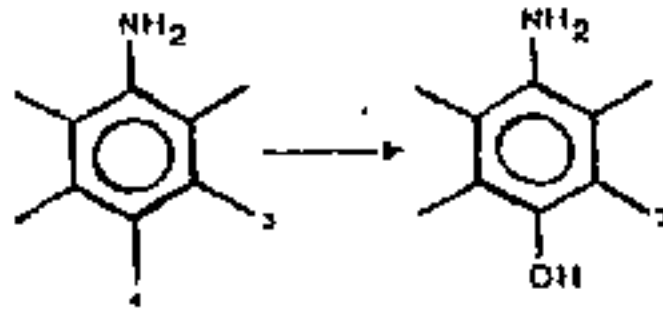
$$N = 9 \quad r = 0.953 \quad s = 0.20$$

الدرجة التي عندها يمكن تمثيل القيم التجريبية (y) من المعادلة (16) موضحة في الشكل (4-16). في هذا الشكل فان القيم المحسوبة للعامل y (محور y) يمثل ضد القيم التجريبية للعامل y (علي المحور x). الخط المستقيم المرتبط مع الموقف الذي

يكون فيه y المحسوبة مساوية لقيم y التجريبية. كلما كانت النقط قريبة علي الخط كلما كانت المعادلة افضل حيث تكون قيمة (r) اعلي و (s) اقل. سوف تعطي بعد الامثلة عن تطبيق الانحدار الخطي المتعدد وتحليل البيانات البيولوجية باستخدام معادلة هانش.



شكل (٤-٤): القيم التجريبية $Y(i)$ حيث مثلت Y في مقابل $Y(i)$ للعامل Y . تم حساب $Y(i)$ من المعادلات والبيانات في جدول (٤-٢٣).



شكل (٤-٥): هيدروكسلة الانيلينات بواسطة انزيمات الميكروسوم.

بعض الامثلة عن تحليل هانش Hansch analysis الانيلينات يسهل هيدروكسلة عند الموضع ٤- (الشكل ٤-٦). البيانات عن الهيدروكسلة في الجدول (٤-١٥-١). مجموعة المواد تتكون من ١١ مشتقا من الانيلين التي تختلف في الاحلالات علي ذرة النتروجين والاحلالات علي الموضع (٣) علي الحلقة العطرية من جانب اخر. لوغاريتم kow يتراوح من ٠,٩٠ للانيلين وحتى ٣,١٦ لمركب ن-بيوتيل الانيلين ($N-C_4H_5$). من الواضح ان ذرات الهالوجين ومجاميع الالكيل تزيد في لوج

kow . كلما طالت سلسلة الألكيل زادت قيمة logkow . الجدول (٤-١٥-١) يوضح قيم σ , Es , للاحلال علي الوضع (٣) للحلقة العطرية . للمركبات الخمسة الاولي ذات ذرة ايروجين عند هذا الوضع ($\sigma = \text{صفر}$, $Es = 1.24$) . بالنسبة للمئة مركبات المتبقية اختلفت وتباينت σ , Es . لتلخيص الوضع توجد بيانات عن:

١- النشاط البيولوجي (BR) مثل الهيدروكسلة بعجزات الميكروسوم .

٢- kow , σ , Es كمعايير لكره الماء والتاثيرات الالكترونية والاعاقة الاستراتيكية . باستخدام الانحدار الخطي المتعدد . مع هذه البيانات فان المعادلة (١٣) يمكن حلها الان .

جدول (٤-١٥-١): الصفات الطبيعية الكيميائية وهيدروكسلة مجموعة الانيل (الاستجابة البيولوجية

المركب	لوغاريتم عامل كره للماء	σ	لوغاريتم الاستجابة البيولوجية (BR) بمشتقات الانيلين .	
			التجريبي	المحسوب
H (aniline)	٠,٩٠	٠,٠٠	١,٢٤	١,٧٢
N-C ₄ H ₉	٣,١٦	٠,٠٠	١,٢٤	٢,٣١
N-C ₃ H ₇	٢,٦٦	٠,٠٠	١,٢٤	٢,٢١
N-C ₂ H ₅	٢,١٦	٠,٠٠	١,٢٤	٢,١٤
N-CH ₃	١,٦٦	٠,٠٠	١,٢٤	١,٧٦
3-CL	١,٨٨	٠,٣٧	٠,٣٧	١,٧١
3-f	١,٣٠	٠,٣٤	٠,٧٨	١,٦٩
3-Br	٢,٠٧	٠,٣٩	٠,٠٨	١,٦٤
3-I	٢,٣٧	٠,٣٥	٠,١٦-	١,٥٨
3-ch ₃	١,٤٠	٠,٠٧-	٠,٠٠	١,٥٠
3-NO ₂	١,٣٧	٠,٧١	١,٢٨-	٠,٨٨
3-OCH ₃ *	٠,٩٣	٠,١٢	٠,٦٩	٠,٥٧

^AMicrosomal fractions of the liver, lung and kidneys of the rabbit.

^BBR : biological response as amount of substrate converted (expressed as the % relative to-chloroaniline).

* This compound was not included in the QSAR equations.

** Calculated from Equation 24.

في هذه الحالة فان معيار النشاط البيولوجي الموضح بالمختصر BR لا يعبر عنه كفاءة تأثير خاص مع تركيز خاص (٢) ولكن علي صورة كمية المركب الناتجة. في الاساس لا يحدث اختلاف الخطوة الاولى تتمثل في حساب العلاقة بين مختلف الصفات الطبيعية والكيميائية الميسرة (Es, 6, Logkow) والتاثير البيولوجي (في هذه الحالة الهيدروكسلة). اذا استخدم الانحدار الخطي المتعدد لمجموعة البيانات في الجدول ٤-١٥-١ يمكن اشتقاق سبعة معادلات:

- معادلات مع معيار واحد فقط (Logkow, σ , Es).
- معادلات مع معيارين (Logkow, σ , logkow, Es).
- معادلة مع المعايير الثلاثة Logkow, σ , Es.
- المعادلات الاخرى موضحة في الجدول (٤-١٥-ب).

جدول (٤-١٥-ب): المعادلات المتحصل عليها باستخدام تحليل الانحدار الخطي المتعدد للبيانات الموجودة في الجدول (٤-١٥-١) وسوف اتركها

Log BR=(n=11)	بالانجليزية حتى لا تحدث اخطاء. R	Sd	Equation-number
0.39 log kow + 1.01	0.65	0.31	8.19
-1.12 σ + 1.95	0.72	0.29	8.20
0.41E _n + 1.52	0.88	0.20	8.21
0.31 log kow + 0.96 σ + 1.32	0.89	0.20	8.22
0.27 log kow + 0.36 Ea + 1.03	0.98	0.08	8.23
-0.07 σ + 0.40 Ea + 1.54	0.88	0.21	8.24
0.27 log kow - 0.106 σ + 0.34 Ea + 1.06	0.98	0.08	8.25

الخطوة التالية تتمثل في الكشف عن جودة هذه المعادلات بمساعدة معامل الارتباط r . نظرة عن جودة المعادلات فقط يتضح ان المعادلات ٢٣ ، ٢٥ توضح الارتباط الجيد ($r=0.98$). المعادلة (٢٥) ليست افضل من المعادلة (٢٣) (قيم الانحراف القياسي هي نفسها). يمكن الاستنتاج من هذه المعادلات ان ادخال المعيار σ لم تؤدي الي معادلة افضل. بكلمات اخري فان الاختلافات في توزيع الالكترونات بين مشتقات الانيلين التي تتسبب بالاحلالات في الوضع (٣) يبدو ان ليس لها تاثير علي درجة الهيدروكسلة. لذلك فان المعادلة (٢٣) تبقى وفيها معايير Es , $Logkow$. الوصف الدقيق للبيانات التجريبية يبدو انها تتطلب كلا المعيارين. المعادلات ذات $Logkow$ فقط (٨,١٩) او Es (٨,٢١) ذات جودة اقل ($r = ٠,٦٥$ ، $٠,٨٨$ علي التوالي).

الخطوة الاخيرة تشمل تمثيل المعادلات. كلا عوامل كره الماء ($Logkow$) والعامل الاستراتي (ES) يؤثران بوضوح علي الهيدروكسلة قيم المعادلات في المعادلة (٢٣) توضح ان الهيدروكسلة تنقص اذا زاد حجم الاحلال بينما BR تتناقص اذا نقصت ES . تفسير هذا الوضع يناتي من مثال وجود احلالات كبيرة عند الوضع (٣) تحول وتخفي الاقتراب للانزيم مما يؤدي الي تحول اقل شدة للوسيط.

اطروحة احسب لوغاريتم BR لمركب ٣-كلوروانيلين باستخدام المعادلة (٢٣) (جدول ٤-٢٤-ب) وبيانات لوج Es , kow (جدول ٤-٢٤-أ). قارن النتائج مع القيم التجريبية للوغاريتم BR .

العمودين الاخيرين في الجدول (٤-٢٤-أ) تقارن القيم التجريبية $Log BR$ مع تلك المحسوبة باستخدام المعادلة (٢٣). بوجه عام فان هذه للمقارنة اوضحت تقارب شديد عند اشتقاق المعادلة (٢٣) ثم استبعاد مركب واحد (٣-ميتوكسي انيلين) لانه يقع خارج العلاقة التي تعبر عنها المعادلة ($LogBR$ للتجربي و $LogBR$ المحسوبة تساوي $٠,٥٧$ ، $١,٥٣$ علي التوالي). المثال المذكور اعلاه يوضح العديد من النواحي المتعلقة باقتراب هانش:

لقد اتضح ان عملية مثل تمثيل سلاسل من مشتقات الانيلين يمكن وصفها بدقة عن طريق العلاقة بين التركيب الكمي والفاعلية QSAR.

- تأثيرات المعايير (Logk_{ow} , Es) توضح ان التداخلات الكارهة للماء والتنافر الاستراتيجي تلعب دورا في التداخل مع الانزيم.

- معادلة QSAR (معادلة ٢٣) يمكن ان تستخدم في الاساس للتنبؤ بالدرجة التي يمكن ان تمثل مشتقات الانيلين التي لم تختبر. حيث ان قيم Log BR التجريبية والمحسوبة لمركب مثل ٢-ميثوكسي انيلين تختلف بشكل كبير بينما الشرح ليس كافيا فان هناك صعوبات مرتبطة بالتنبؤ بالنشاط البيولوجي.

لقد اجريت العديد من دراسات QSAR (معادلة - ٢٣) علي الاسترات الفوسفات العضوية. في احدي هذه الدراسات استخدمت هانش علي سلاسل من استرات المبيدات الفوسفورية العضوية التي تختلف في الاحلالات علي الوضع بارا علي حلقة الفينيل شكل (٤-٧). المعايير التي تم فحصها هي:

- ثابت معدل التحلل المائي, k_{hyd}.

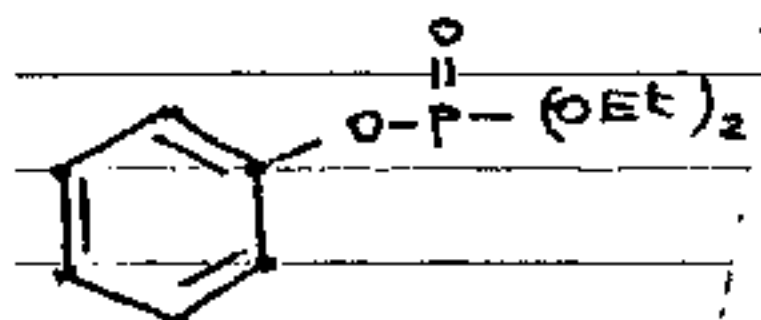
- التركيز الذي يسبب ٥٠% تثبيط للاستيايل كولين استريز (EC50 (ACHE).

- للجرعة النصفية القاتلة LD50 (في الذباب المنزلي الشائع).

بدون الرجوع لو الخوض في للبيانات التجريبية الواقعة نرجع الي المعادلات ذات معادلات الارتباط العالية (معادلات ٢٦، ٢٨ من Hansch و ١٩٧٣. ص ١١١).

$$\log k_{\text{hydr}} = 1.96\sigma - 6.62 \quad \dots \text{ معادلة (٢٦)}$$

$$n = 4 \quad r = 0.969$$



شكل (٤-٦): التركيب العام للفوسفات العضوية في دراسة QSAR

$$\text{Log1/EC50(ACHE)} = 2.49\sigma + 4.18 \quad \text{..... معادلة (٢٧)}$$

$$N = 8 \quad r = 0.985$$

$$\text{Log1/LD50} = 2.42\sigma + 0.26 - 0.60 \quad \text{..... معادلة (٢٨)}$$

$$N = 8 \quad r = 0.987$$

توضح معادلات QSAR ان ثابت معدل التحلل المائي (معادلة ٢٦) وكذلك تثبيط انزيم AChE (معادلة ٢٧) ترتبط بوضوح بثابت σ . يستخدم معيار σ في QSARs لانها تعود الي ارتباط افضل عن ثوابت σ العادية. تأثيرات σ لا تثير الدهشة حيث ان الاستبدالات علي حلقة الفينيل تؤثر علي الشحنة الموجبة لذرة الفوسفور وبالتالي فان القابلية لمجاميع الايدروكسيل في الماء والسيرين تتاثر. الارتباط مع قيم LD50 في النياب المنزلي الشائع توضح انه بعيدا عن σ فان اصطلاح كره النوبان في الماء (π) ذات اهمية كذلك. لذلك فان σ فقط ليست كافية للتاثير علي LD50 ويمكن تفسير ذلك بان القتل في مقابل التحلل المائي وتثبيط الانزيم يتضمن كذلك ظاهرة الانتقال.

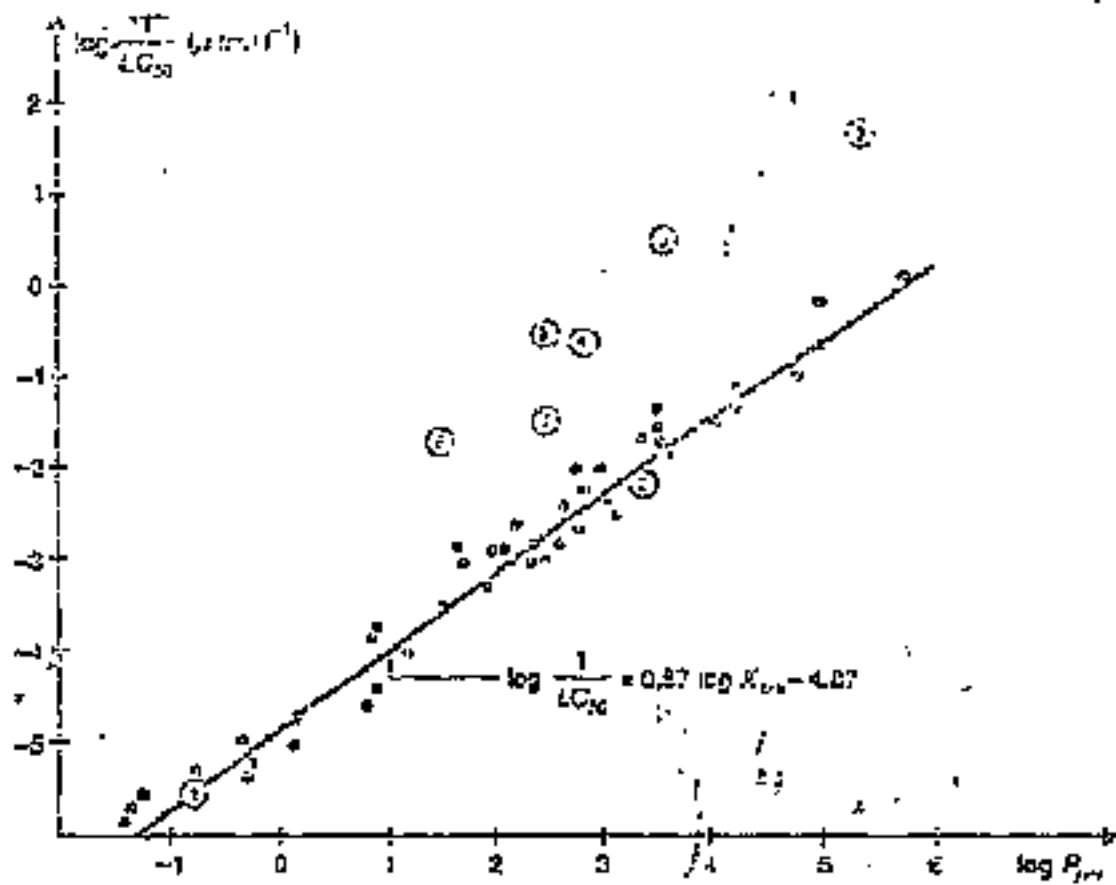
لقد شهدت الحقبة التاريخية الاخيرة بحوث هامة في مجال QSAR في نواحي التوكسيكولوجيا المائية. للمعادلة (+٢) توضح نتائج دراسة QSAR بواسطة konemann (١٩٨١). مجموعة البيانات تضمنت مجموعة من ٥٠ مركب غير نشط او غير متاين من المركبات العضوية مثل الايدروكربونات الاليفاتية والعضوية والمبيدات الايدروكربونية الكلورينية والكحولات والاثيرات والمركبات المشابهة. لقد وجد ارتباط جيد بين kow وقيم LC50 لمدة ١٤ يوم في الاسماك (ارجع لمعادلة ٢٩)

$$\text{Log1/LC50} = 0.871 \log kow - 4.87 \quad \text{..... معادلة (٢٩)}$$

$$n = 50 \quad r = 0.987$$

الشكل (٤-٨) يوضح العلاقة بين لوج kow ولوج $LC50$. كلما زادت قيمة KOW كلما ارتفعت نسبة الموت (وقلت قيمة $LC50$). هذه الزيادة في السمية مع ارتفاع kow ترتبط بتحقيق ان للمواد الاكثر كرها للماء تكون سهلة الامتصاص. الملاحظ المميزة لهذه الوراثة QSAR تتمثل في ان مجموعة البيانات ليست مقيدة علي المشتقات التركيبية. يتضح ان الاختلافات في قيم $LC50$ يمكن ان تفسر بشكل كامل عن طريق الاختلافات في kow حيث ان المعادلة من النادر تحسينها عن طريق ادخال معايير اخري. حقيقة ان هذه للمواد الخمسين يكن ان توصف عن طريق المعادلة الوحيدة هذه توضح ان هذه المواد يمكن ان يكون لها افعال متشابهة. لقد افترض من تجارب تقدير $LC50$ ان التأثير مقارن مع المواد المخدرة المتطايرة التأثير غير حساس نسبيا للصفات التركيبية الخاصة ولكنها ترتبط ببساطة بالكره للذوبان في الماء. بكلمات اخري فان التقنيات المرتبطة بتاثيرات هذه المواد للخاصة ليست متخصصة بشكل كبير.

من النواحي المثيرة للاهتمام ان معادلة QSAR تمكن من التنبؤ بالقيمة الدنيا للمعيار $LC50$ لمركب معين. كل مادة عضوية لها هذا الفعل غير المتخصص علي الاقل وتكون سامة علي الاقل كما في حسابات التنبؤ بمعادلة QSAR. قيم $LC50$ التجريبية والقيمة الدنيا المحسوبة من $LC50$ لعدد من المواد مقارنة كما في الجدول (٤-٢٥) والشكل (٤-٨). المركبين الاولين في هذه السلاسل الميثانول، ٣-كلوروتولوين تنتمي الي مجموعة المركبات غير النشطة وغير الايونية العضوية. لقد تم حساب قيمة $LC50$ للدنيا بناء علي kow والموجودة في العمود الثاني والمعادلة (٢٩). مع هذه المواد فان القيمة الدنيا $LC50$ المحسوبة تتوافق لحد كبير مع للقيمة للملاحظة لـ $LC50$. لقد كانت قيم الميثانول متطابقة بينما كانت للقيم الدنيا المحسوبة $LC50$ لمركب ٣-كلوروتولوين مختلفة عن القيم التجريبية $LC50$ بالمعامل ١.٥. هذا الاختلاف يكون في حدود عدم الدقة العادية في تحديد قيم $LC50$.



شكل (٤-٧): العلاقة بين $\text{Log}(1/\text{LC}50)$, $\text{Log}k_{ow}$ لخمسين مركب غير متفاعل.

المركبات الخمسين غير المتفاعلة توضح بواسطة الخط الموقع من المعادلة (٢٨) المركب (١) ميثانول ، الثاني (٣-كلوروتولوين) تنتمي لهذه المجموعة من المركبات غير النشطة. المركبات من ٣-٨ (ويلرين -ملائيون-لدين - ٣.١ - دايتروبنزين ، ٣-٥-دايكلوروانيلين ، الفا-كلوروتولوين) ذات قيم $\text{LC}50$ منخفضة بالمقارنة بالمواد الخمسين الأخرى.

المعادلة (٢٩) لا تصلح للتطبيق مع كل المركبات كما يتضح من الأمثلة التالية:

- مركب مثل الديلدين له قيمة $\text{LC}50$ تجريبية أقل من القيمة الدنيا المحسوبة $\text{LC}50$ بالعامل ١٠٠ (ارجع للجدول ٤-٢٥) هذه الحقيقة تنطبق كذلك على للمبيدات الأخرى مثل الملائيون واللينين وكذلك مع بعض المواد الكيميائية مثل الدايكلوروانيلين ولدايتروبنزين. السمية العالية ($\text{LC}50$ قليلة بالمقارنة بقيمة $\text{LC}50$ الدنيا) لهذه المواد يتحمل ان ترجع الي فعل أكثر تخصصية.
- المادة الأخيرة في هذا الجدول الفا-كلوروتولوين (لو البنزيل كلوريد) لأول وهلة يبدو لارتباطها بالتركيب ٣-كلوروتولوين. لذلك فان هذا المركب علي عكس ٢-كلوروتولوين يكون أكثر سمية عن القيمة الدنيا $\text{LC}50$ المحسوبة. يمكن تفسير هذا الوضع من خلال

حقيقة انه علي عكس ٣-كلوروتولوين، الفا-كلوروتولوين مركب نشط متفاعل. هذا النشاط العالي ينتج نوع مختلف من الفعل. في نفس الوقت فان هذا المثال يوضح المخاطر المشتركة في التنبؤ بالسمية. المشكلة الكبرى تقع في تقسيم مادة خلصة في الناحية اليمنى. سوف يستمر استخدام هانش في مختلف التأثيرات والمواد.

جدول (٤-١٦): المقارنة بين LC_{50} الدنيا المحسوبة والتجريبية في الاسماك مع عدد من المركبات.

Compound	Logk _{ow}	LC_{50} (min)* $\mu\text{ mol l}^{-1}$	LC_{50} (exp.) $\mu\text{ mol l}^{-1}$
Methanol	-0.79	$3.6 \cdot 10^5$	$3.6 \cdot 10^5$
3-chlorotoluene	3.31	97	145
Dieldrin	5.30	1.8	0.017
Malathion	2.82	257	4.0
Lindane	3.53	63	0.20
1.3-dinitrobenzene	1.53	3467	56
3.5-dichloroaniline	2.42	578	24
α -chlorotoluene	2.48	513	3.1

*Calculated minimum LC_{50} for guppies (Equation 8.23) data from: Hermens et al. (1985).

اقتراب ويلسون الحر Free-Wilson approach

علي عكس اقتراب هانش فان اقتراب ويلسون الحر لا يبيّن علي الصفات الطبيعية الكيميائية ولكن علي تركيب المركب. نقطة البداية هنا هي ان تأثير الاحلال علي النشاط البيولوجي يكون اضافي additive ولا يعتمد علي وجود احلالات اخري.

هذا الاقتراب ينطبق ويطبق فقط علي المركبات ذات التراكيب الاشفاقائية. يبني اقتراب ويلسون الحر علي المعادلة العامة التالية:

$$BR = \sum (A_{ij} S_{ij}) + k \quad \text{..... معادلة (٣٠)}$$

حيث BR = الاستجابة البيولوجية

A_{ij} = اسهام الاحلال (i) في الوضع (j) في الجزئ علي BR.

S_{ij} = يوضح ما اذا كان هذا الاحلال (i) موجود في الوضع j (S=1) او (S=0)

في الاقترابات التي استخدمت دمج ويلسون الحر واقتراب هانن كما وصف في دراسة QSAR في اتجاه التنبؤ بقيم LD50 علي الجرذان. لقد اقترح البحات طريقة لحساب قيم LD50 لعدد ٢٥ مركب باستخدام معادلة QSAR. المعادلة النهائية كانت في صورة:

$$\text{Log } 1/\text{LD50} = a \log k_{ow} + B_{mw} + C_1 X_1(i) + c_2 X_2(i) + \dots + c_{27} X_{27}(i) + d$$

معادلة (٣١)

حيث k_{ow} - معامل التوزيع الجزئي بين الاوكتانول والماء.

MW = الوزن الجزيئي.

X_1, X_2 = عوامل مرتبطة بالصفات التركيبية الخاصة.

اعتادا علي ما اذا كانت الشريحة التركيبية موجودة ام لا في مركب خاص فان X تساوي واحد او صفر علي التوالي. امثلة هذه الشرائح التركيبية تشمل مجاميع النيترو والكربونيل. لقد تم حل هذه المعادلة بتحليل الاتحدار الخطي المتعدد الذي يقدم قيم عددية لمعاملات d, c₂₇, b, c, a وقد كان معامل الارتباط المتحصل عليه في النهاية ٠,٧٠٢. لقد واجه هذا الاقتراب الكثير من النقد. في البداية بنيت قيم LD50 علي مجموعة البيانات التي لم تقيم من قبل بشكل جيد. لقد تحصل علي البيانات من كل انواع التجارب لكل منها ظروفه الخاصة يعني ان البيانات غير قابلة للمقارنة حقيقة.

بالإضافة الي ذلك فان استخدام QSAR تعرض للنقد علي المستويات الاساسية خاصة ان العديد من المركبات المختلفة ذات التراكيب المختلفة والافعال المختلفة تتضمنها معادلة واحدة. علاوة علي ذلك فان استخدام QSAR وتحليلها ليقيم LD50 تم تعرضها للنقد كذلك بسبب عدم وجود تقنية فعل مؤكدة في حالة حدوث الموت. يبدو ان جزء من هذا النقد قد تم تفنيده فيما عدا ان تحليل العلاقة QSAR لم تستخدم مع قيم LD50 او LC50. من المعايير الاكثر اهمية ما اذا كانت الارتباطات الملحوظة يمكن ان تستخدم تطبيقيا للحصول علي تنبؤات عقلانية. الطريقة المذكورة اعلاه عن التنبؤ بالجرعة النصفية القاتلة LD50 في الجرذان لا تستخدم كثيرا في الناحية العملية. هذه الطريقة لا تقدم توضيح او تفسير عن أي من صفات المواد تؤثر علي النشاط البيولوجي للمركب او سميته. اقتراب هانش يستخدم بتكرار واضح ولحد ما فان استخدام معادلة هانش (التي توضح أي الصفات ذات اهمية) يمكن ان تعطي مؤشرات جيدة عن تقنية الفعل.

طرق نظم التعريف او التميز Pattern recognition techniques

استخدام طرق نظم التعريف او التميز في دراسات العلاقة QSAR من التطورات الحديثة. اصطلاح واختصار QSAR ليس مقرر حقيقة في هذا المجال حيث ان هذه الطرق تستخدم لايجاد العلاقات بين تركيب المادة ووجود او غياب تأثير خاص ومن النظر الي النواحي الكمية يفضل الرجوع الي هذه النواحي كعلاقات بين التركيب والفاعلية (QSAR). في هذا المقام سوف نتناول باختصار خلفية هذه الطرق. تستخدم طرق نظم التميز لتعريف العلاقات الكمية بين مجموعة من الاوصاف الجزيئية ولوجود او غياب تأثيرات بيولوجية خاصة (مثل السرطانية). هذه الاوصاف الجزيئية قد تكون معايير توضح وجود شرائح تركيبية خاصة من الممكن ان تتكامل مع عوامل اخري مثل للصفات الطبيعية الكيميائية. كل جزئ يوصف ويتميز بعدد من الخصائص الجزيئية (N) molecular descriptors. هذا يؤدي الي مجموعة من المركبات (n). استتباعا لذلك فان التحليل الاحصائي يقرر ما اذا كانت هذه الخصائص الجزيئية تحدد

وجود او غياب التأثير. لقد استخدمت هذه الطرق مع بيانات عن سرطانية الامينات العطرية والايديروكربونات العطرية عديدة الحلقات. لقد وجد في الغالب ان ٩٠% من المركبات يمكن ان تقسم بشكل صحيح وسليم.

تطبيقات طرق QSAR: في الاقسام السابقة تم للتركيز علي طرق QSAR المختلفة. من الاسئلة الهامة المثارة ما اذا كانت هذه الطرق يمكن ان تستخدم عمليا خاصة في اتجاه اتخاذ القرارات ووضع السياسات Policy making. في الاساس فان احلال التجارب الحيوانية بحسابات السمية او للتقديرات النوعية او الوصفية وكمثال المقدره السرطانية للمركب التي تلقي الاهتمام. ليس من المستحب ان يتم احلال هذه الطرق الحسابية محل التجارب الحيوانية في المستقبل القريب. اقتراب هانش وطرق نظم التمييز او التفرقة ستظل تحمل في طياتها عنصر عدم اليقين uncertainty كما لا تكون مسئولة لوضع المعايير القياسية او اتخاذ القرار (مثل ما اذا كانت تقرر دخول مركب جديد في السوق ام لا) بناء علي عوامل عدم اليقين. السياسة الاوربية لتسجيل المواد الجديدة تصر بجزم علي ان البيانات التي يتحصل عليها من دراسات السمية علي الحيوانات ضرورية ومطلوبة. الولايات المتحدة الامريكية تاخذ اتجاه ومنحني مختلف: تستخدم وكالة حماية البيئة الامريكية EPA طريقة العلاقة QSAR وبياناتها في وضع السياسات الخاصة بالموافقة علي مواد جديدة. علي اساس هذه البيانات يتم تقرير ما اذا كانت هناك حاجة لبيانات تجريبية اضافية ام لا.

كيف يمكن استخدام العلاقة QSAR: بالرغم من وجود عدد من التطبيقات الممكنة لطرق QSAR نذكر منها القليل فيما يلي:

- يمكن استخدام QSAR في تقييم مخاطر عدد كبير من المواد الموجودة (حوالي ٦٠٠٠٠ مركب) والتي لا يوجد عنها سوي معلومات قليلة عن السمية. استخدام العلاقات بين التركيب والفاعلية تمكن من اختيار المواد

لحداتها لمخاطر كبيرة مقارنة بالمواد الاخرى قبل اختبارها (وضع اولوية للاختبار).

■ السمية التي امكن التنبؤ بها يمكن مع غيرها من العوامل ان تحل محل مدى من المرذوبات التجريبية قبل اجراء تجارب LC50 فان مدى التركيزات التي تتضمنها LC50 تحتاج للتقدير (مدى المخرجات). اذا افترض البعض امكانية عمل تنبؤ فان البعض الاخر قد يقوم باجراء حذف هذه التجارب وتحديد مخاطرها.

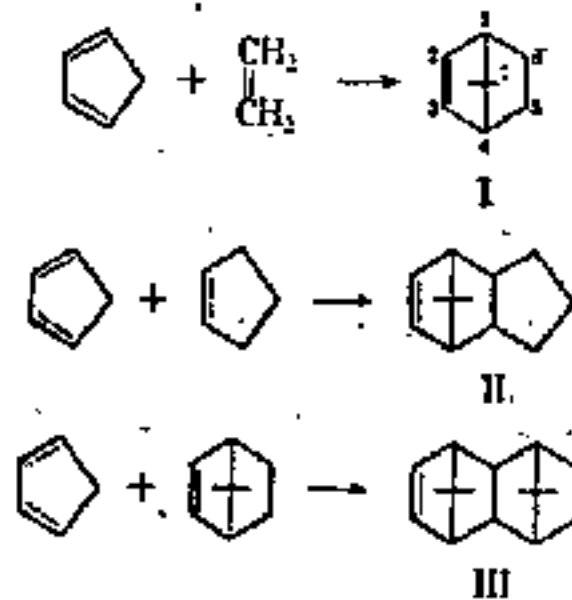
■ التنبؤ بالسمية قد يلعب دورا في تطوير الحصول على مركبات جديدة. اذا كان من للعقلانية التوقع بناء على التركيب ان المادة سوف تكون سرطانية او سوف تتركز وتتراكم حيويا في الاحياء المائية فان ذلك يكون مبررا كافيا لعدم تخليق هذه المادة.

■ المعايير التي يبدو انها وثيقة الصلة في QSAR قد تقدم دلائل حول تقنية الفعل.

ثالثاً: العلاقة بين النشاط البيولوجي والتركيب الجزيئي للمبيدات الحشرية الحلقية

مقدمة:

المبيدات الحشرية الحلقية Cyclodiene insecticides عبارة عن مركبات كربونية حلقية ذات تركيب كوبري الميثان methanobridged به احلال مع الكلورين. كما يشير الاسم فان المركبات الحلقية تنتج بواسطة تفاعل دايلز-الدر داين Diels-Alder diene حيث ان الداين العادي مركب كلوريني. التوكسافين يعتبر كذلك مبيد حشري حلقى بالرغم انه لا ينتج من تفاعل دايلز-الدر ولكن من خلال كلورة الايدروكربون الطبيعي كامفين، علي الرغم من ان التوكسافين خليط من المركبات الكلورينية غير معروفة التركيب الا ان المبيدات الحشرية المخلقة من تفاعل دايلز-الدر عبارة عن منتجات حلقية معروفة تماما. في هذا المقام سوف نناقش العلاقة بين النشاط الحيوي والتركيب الجزيئي. يتضمن تفاعل دايلز للدر اضافة الداين الي الاوليفين حيث ينتج مركب حلقى يحتوي علي رابطة زوجية. هذا التفاعل يمكن ايضاحه من تفاعل السيكلوبنتادين مع الاثيلين لتكوين النوربورينين (I). عندما تستخدم الاوليفينات الحلقية او متعددة الحلقات كمجاميع ديينوفيلية dienophiles يتم لنتاج تراكيب: اكثر تعقيدا. لذلك فان السيكلوبنتين والنوربورين التي تكونت مع السيكلوبنتادين تكون علي التوالي ٧,٤-ميثانواندين (II) ومركب ٤,١ : ٨,٥ - دايميثانو نافثين (III).



مجال تفاعل ديلز-الدر متاهي الاتساع حيث تنتج مركبات عديدة للغاية ذات فاعلية من تطبيق هذا التفاعل. يمكن القول ان معظم للمبيدات الحشرية الحلقية تشمل كل المركبات التجارية وجميعها مشتق من الداين الحلقي وهو الهكساكلورو-سيكلوبنتادين. لقد اكتشفت هذه المركبات في ثلاثة معامل مختلفة علي الاقل بدون ترتيب او تنسيق. حيث ان الاكتشاف الاصلي لهذ التركيب اقل علي العلماء ساهمت مجموعات كبيرة من العلماء في مجال الكشف وتطبيقات هذه المركبات.

التركيب الاساسي لتفاعل ديلز للدر للهكساكلوروسيكلوبنتادين مع الاوليفينات هو المركب ٢-نوربورين (I) الاحلالي مع الكلورين في المواضع ١ و٢ و٣ و٤ و٧ و٧. مع الاستيلينات كدينوفيل فان هذا التركيب يحتوي علي رابطة زوجية ثانية في المواضع ٦,٥. بسبب تعقيد للتراكيب في هذه المركبات سوف نبدأ المناقشة بالتراكيب البسيطة المشتقة من الداينوفيل غير الحلقي مع الاتجاه ناحية المركبات الاكثر تعقيدا والتي تشتق من الداينوفيل الحلقية وعديدة الحلقات وذات الحلقات غير المتجانسة. المركبات السيكلوداينية الاخرى تحتوي علي الايدروجين وخرات لخرى في مكان بعض الكلورين في نواه الهكساكلورونوربورينين وسوف نناقشها فيما بعد. محاور الدايلز-الدر لتركيب هكساكلوروسيكلوبنتادين مع الاوليفينات يمكن ان توجد في صورة هندسية مختلفة. علي اساس الكيمياء الفراغية التي عرفت مع بعض المحاور فقد افترض ان جميعها ذات تناسق داخلي *endo configuration* بالنظر لنواة هكساكلورونوربورين. حيث ان هذا الصفات الهندسية ثابتة بشكل واضح مع مركبات السيكلوداينين فان التأثيرات الهامة في اباده الحشرات يمكن ان ترتبط بالطوبوغرافية الجزيئية. في بداية المناقشة فان تأثير التركيب علي النشاط الابادي ضد الحشرات تقع اساسا في طبيعة النظام الحلقي والاحلالات. لقد بذلت مجهودات ومحاولات لتحقيق تكامل في العلاقات بين التركيب والفاعلية للمبيدات الحشرية الحلقية من السيكلوداينين تجري المناقشة علي اساس الطبيعة ثلاثية الابعاد. في هذا المقام يفترض ان الاحلالات لا تحور التفاعلية او

شكل نواه الهكساكلورونوربورنين وكذلك التداخلات الكيميائية او الطبيعية مع المواد والجواهر الكشافة الخارجية.

سوف تبني مناقشات العلاقات بين التركيب والفاعلية علي البيانات التي اسفرت عنها الاختبارات علي الحشرات لحوالي ٥٠ مركب حلقي. بالاضافة الي ذلك تم اخذ نتائج المعامل الاخرى في الاعتبار لمقارنة التأثيرات علي الحشرات. حيث ان معظم المركبات الحلقية غير فعالة من الناحية العملية فان الامثلة الموجودة في المقارنات تتضمن انواع مختلفة من هذه المركبات. البيانات محصورة علي ستة انواع من الحشرات اذكرها هنا حتي لا اكرر التعريف بها في كل جدول وهي:

١. الذباب المنزلي: رش مباشر بمبيد الديلدرين (HF).
٢. بقعة حشيشة اللبن الكبرى: فيلم جاف علي ورق الترشيح مع الديلدرين (LMB).
٣. الصرصور الالمانى: فيلم جاف علي ورق الترشيح مع الديلدرين (GR).
٤. من البسلة: رش مباشر علي النبات مع مبيد الباراثيون (PA).
٥. يرقات خنفساء والفول المكسيكية: راسب علي النبات مع الباراثيون (MBB).
٦. الدودة القارضة الجنوبية: راسب علي النبات مع الديلدرين (SAW).

لقد وصفت المرتبة او الدرجة rating ١٠٠ للمركبات القياسية ثم حسبت السمية بالنسبة لهذه القيمة حيث النسبة المئوية للفاعلية للمركب القياسي لنسبة ٥٠% موت. المركبات التي لها مرتبة نسبية اقل من (١) مع الذباب المنزلي ومن البسلة وخنفساء الفول وقل من (٢) مع بقعة حشيشة اللبن وقل من (٣) للصرصور الالمانى والدودة القارضة تعتبر غير فعالة ويشار اليها في الجدول بالحرف (I). في الجداول يشار الي الحشرات باختصارات التي ذكرت قبلا. مع بعض المركبات توضح بيانات عن دودة الذرة مع الديلدرين كمركب قياسي بدلا من الدودة القارضة وهذه يشار اليها بالحرف (e) توضع بعض مرتبة السمية. نتائج الذباب المنزلي هي اكثر البيانات دقة وفضلها من حيث مصداقية المقارنات. في هذا المقام سوف لكتفي بالجدول كما هي مع اشارة مختصرة لاهم تأثيرات المجموعات الاحلالية علي التركيب البادئ والمستهدف.

جدول (٤-١٧): السمية النسبية لمركبات هكساكلورونوربورناينات



No	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
1	H	I	3	5	I	I	I
2	COOH	I	I	I	I	I	I
3	CH ₂ CL	I	I	I	I	I	I
4	CH ₂ Br	I	I	I	I	I	I

المركب (١) الناتج من محور دايهيدرو الدر هو ٢ او ٣ و ٤ و ٧ و ٧-هكساكلورو-٥،٢-نوربورنايين اظهر فاعلية بسيطة ضد نوعين من الحشرات ولكنه كان غير فعال لاربعة انواع حشرية اخرى بما فيها الذباب المنزلي. الاحلال في المركب (١) بمجاميع الهالوميثيل كما في المركبات ٣ ، ٤ او الاحلالات مع المجاميع الدالة مثل الكاربوكسيل (المركب-٢) ادت الي الحصول علي مركبات غير فعالة علي الاطلاق تاخذ الرمز (I)

جدول (٤-١٨): السمية النسبية للهكساكلورونوربورناينات.

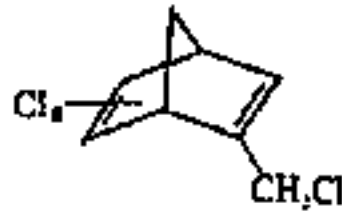


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
5	H	I	I	I	I	I	-
6	CH ₂	I	I	I	I	I	5
7	CL	I	I	I	I	I	-
8	CH ₂ CL	5	45	10	I	I	I
9	CH ₂ Br	12	140	45	I	I	5
10	CH ₂ I	20	75	40	I	I	10
11	CH ₂ F	1	10	5	-	I	I
12	CHCL ₂	9	60	I	I	I	-
13	CH ₂ CH ₂ Br	I	I	I	-	I	I

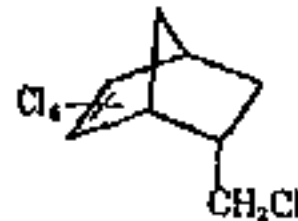
الصورة ٦,٥- دايهيدرو للمركب ١ هو ١ و ٢ و ٣ و ٤ و ٧ و ٧- هكساكلورو -٢- نوربورنين (المركب-٥) هو اساس المبيدات الحشرية الحلقية الفعالة ولو ان المركب (٥) نفسه غير فعال تماما. الاحلال مع الميثيل (مركب ٦) اعطي فعالية بسيطة ضد نوع واحد من الحشرات بينما الاحلال بالكلورين مازال غير فعال (المركب ٧). لقد حدث اغير كبير عندما تم الاحلال بالكلور في صورة كلوروميثيل (المركب -٨) او الدايكلوروميثيل (المركب ١٢). لقد اظهرت هذه المركبات سمية جيدة علي العديد من الحشرات. لقد زادت هذه الفاعلية كثيرا وبشكل مذهس مع الاحلال بالبروميثيل (مركب-٩) والايودوميثيل (مركب ١٠) بينما كان المشتق فلوروميثيل قليل السمية. لذلك حدثت سمية متزايدة لهذه السلسلة من الهالوميثيل خاصة ضد الذباب المنزلي تصاعديا فلورين، كلورين، برومين، ايودين. العامل الذي قد يكون مسئولا عن هذا التركيب في السمية قد يكون استقطاب لهذه الذرات والتي تزداد مع هذا التتابع. لم تلاحظ ظاهرة الاستقطاب هذه لذرات الهاوجين مع الفعل الابادي ضد الحشرات في اي مجموعة اخري من المركبات الهالوجينية.

علي عكس المركب (٩) الفعال من مشتق البروميثيل ياتي المركب (١٣) وهو مشتق البروميثيل والذين وجد انه عديم السمية علي الحشرات. علي نفس المنوال كانت المشتقات هكساكلورونوربونينات غير فعالة مع احلالين يحتوي الكلورين او مع المجاميع الفعالة التي تتضمن الاكسجين ، الكبريت ، النتروجين. هذه الاختلافات ترجع لو قد تعزي الي طبيعة ومكان الاحلالات علي الفعل الابادي للهكساكلورونوربونينات. عند مقارنة المركبات ٣ ، ٨ يتضح جليا اثير الوضع الفراغي. للمركب (٣) غير فعال تماما حتي مع ان تركيب قريب جدا من المركبة (٨). تفسير هذا الوضع يرجع الي توجيه مجاميع الكلوروميثيل في هذه المركبات. في المركب (٨) اعتبرت مجموعة الكلوروميثيل في وضع التوجيه او التنسيق اندو بينما في المركب (٣) كانت هذه المجموعة متوسطة بين الاندو، الاكسو اي تقع في مستوي مجموعة الايثيلين المرتبطة

معها. تأثير الاختلافات البسيطة هذه في الشكل الجزيئي واضح بشكل كبير ويلاحظ بين المجاميع الأخرى من المبيدات الحشرية الحلقية "السيكلودايين".



Compound 3



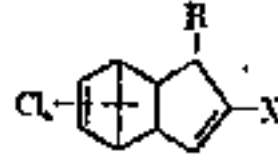
Compound 8

هناك تفسير بديل للاختلافات في سمية المركبات ٣، ٨ يعتمد على تفاعلية الكلورين الأليلي في المركب (٣) وهو يفوق بكثير ما يحدث مع المقارن (٨). الفاعلية للكبيرة تعبر عن نفسها في المركب (٣) من خلال التمثيل السريع مع تتابع فقد التأثير الأبادي على الحشرات.

• مركبات الهكساكلوروميثانوانديينات ثلاثية الحلقات (جدول ٤-١٨ ، ٤-١٩).

المركب (١٤) تركيبة ٤ و ٥ و ٧ و ٨ و ٨-هكساكلورو-٧،٤-ميثانواندين يعتبر أهم مركب في عائلة الكلورين وقد أظهر سمية قليلة ضد الذباب فقط. لقد أدى إدخال الكلورين في الوضع - ١ إلى تحقيق سمية عالية مع المركب (١٦) وهو الهبتاكلور. هذا الاختلاف الكبير في الفاعلية يشابه ذلك الموجود بين المركب (٦) والمشتق الكلوريني له (٨). في الحقيقة يوجد تشابه في التركيب بين المركب (٨) والهبتاكلور. مركب الهبتاكلور يمكن اعتباره مركب حلقي فينو لوج للمركب (٨) حيث أن مجموعة الكلوروميثيل ونواة هكساكلورونوربورنين للمركب الأخير ترتبط بنهايتي مجموعة الأثيلين. استبعاداً لهذا للترتيب فإن المركب (١٦) فيه الكلورين في الوضع - ١ للأليلي وبذلك يكون ذات مقدرة عالية على التفاعل الكيميائي. لقد توقع نشاط كيميائي منخفض عند وجود الكلورين في الوضع ٢-فينيليك للمركب (١٨) وهو غير فعال ضد الحشرات. هذا الاختلاف في النشاط الكيميائي بين المركبات ١٦ ، ١٨ قد يكون سبب الاختلاف في سمية الحشرات مع العديد من العوامل الأخرى. المركب البروميني (١٧) والفلورين (١٥) مشتقات.

جدول (٤-١٩): السمية النسبية للهكساكلوروميثانواتينينات

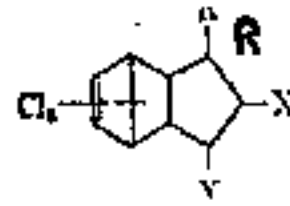


No.	R	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
14	H	H	2	I	-	I	I	-
15	F	H	65	75	240	2	I	-
16	CL	H	65	85	200	I	I	-
17	Br	H	3	I	I	I	I	-
18	H	CL	I	I	I	I	I	-

المركب (١٦) اوضحت سمية عالية علي عكس المركبات غير الحلقية للهالوميثيل ٩ ، ١١. بالرغم من ان مركب الفلوروميثيل (١١) قليل للسمية فان المركب (١٥) له نفس المستوي من النشاط مثل الهبتاكلور (١٦). لقد تحصل علي العكس مع المركب (١٧) وهو المشتق البروميني للهبتاكلور وهو قليل للسمية علي الذباب المنزلي بينما المركب (٩) ذات تاثير ابادي بشكل عام. كما نكر سابقا فان مشتقات ١-هالو للمركب (١٤) ذات نشاط كيميائي عالي. بسبب ان هذه الفاعلية هي الاكبر مع مركب البرومين للمركب (١٧) فان سمية البسيطة قد ترجع الي لتمثيل السريع. الاختلافات في السمية بين مركبات الهالو لليلية ١٥ ، ١٦ ، ١٧ والمركب الكلوريني الفينيلي (١٨) يمكن ان ترجع الي التباين في النشاط للرابطة الزوجية غير الاحلالية. حيث ان الاكسدة الفائقة epoxidation لهذه الرابطة الزوجية في الهبتاكلور لا تؤثر في النظم الحيوية ولا تتاثر بالاحماض البيروكسية (فوق الاكسيد) فانها تتحول في النظم الحيوية وتعطي المركب (٢٣) وهو هبتاكلورايبوكسيد. السمية العالية للمركب (٢٣) بالمقارنة بالمركب الاصيلي المشتق منه (مركب-١٦) موضح في الجدول (٤-٢٨ ، ٤-٢٩) هذه الزيادة

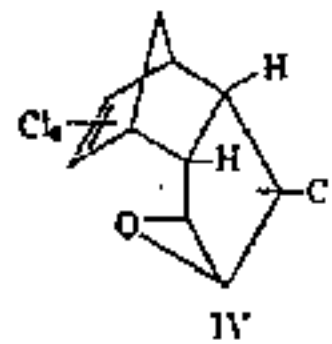
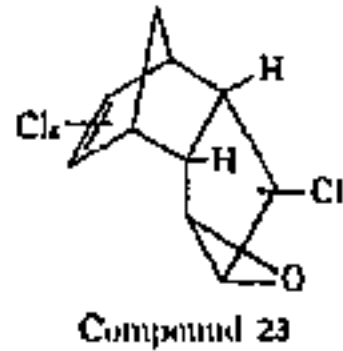
في السمية لدت الي الاقتراح بان المركب الفعال هو الايبوكسيد مما دعا الي القول بان المركبات قليلة او عديمة السمية ليس منها تراكييب ايبوكسيدية. حيث ان الهبتاكلوز يقاوم هجوم احماض البيروكسي فان مشتق البرومين في المركب (١٧) قد يسلك نفس السلوك. هذه المقاومة قد ترجع الي الاعاقة الاسترائية لذرة الهالوجين في الوضع ١- وهو للعامل الاكثر اهمية في المركب (١٧). بالاضافة الي ذلك وبسبب ان المركب (١٧) يمثل بسرعة فان الاكسدة الفائقة في النظم الحيوية قد لا تكتمل وقد لا تحدث بشكل منافس. بالنسبة لمشتق الفلورين مع المركب (١٥) فقد تحدث الاكسدة الفائقة كما يتضح من السمية العالية. مع المركب الفينيل كلورين (١٨) فان الاكسدة الفائقة قد لا تحدث بسبب الاعاقة الاسترائية للفينيل كلورين ونواه الهكساكلورونوربورنين ومن ثم يكون المركب غير سام.

جدول (٤-٢٠): السمية النسبية للدهيدوهكساكلورو ميثانواندينات



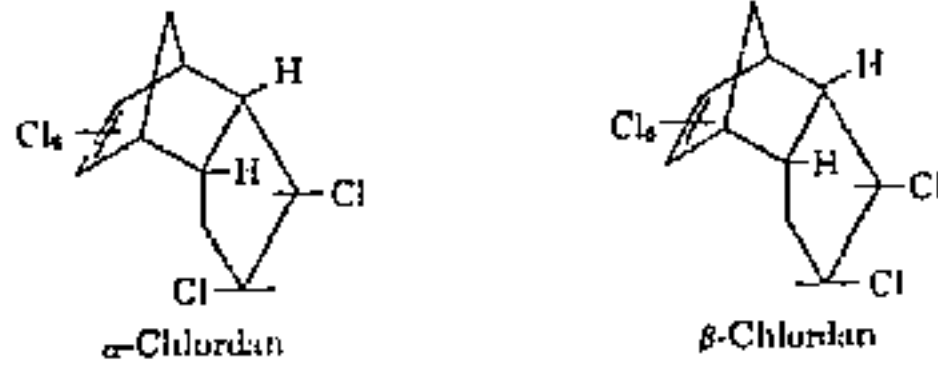
No.	R	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
19	Cl	Cl- α	H	6	I	15	I	I	-
20	Cl	Cl- β	H	30	45	45	5	5	-
21	Cl	H	Cl	50	-	-	2	-	-
22	RX=O		H	5	55	25	1	I	-
23	RX=O		Cl	105	160	190	5	5	65

بالرغم من ان الفعل الابادي ضد الحشرات للهكساكلوروميثانواندينات يبدو انها مرتبطة بتكوين الايبوكسيد الا ان هذا التحول غير ضروري. السمية الجيدة علي الحشرات توضح مع الكلوردان (٤ ، ٨ ، ١٧). المركبات ١٩ ، ٢٠ ، والتي تعاني من نقص الرابطة الزوجية للاكسدة الفائقة توضح ان عناصر تركيبية اخري ذات الاختلافات في الشكل الجزيئي كما نوقش قبلا مع المركبات ٣ ، ٨ تفسر السمية للمركب (١٨) ولقرانة. المقارنة بين ترتيب الذرات في الهبتاكلوراييبوكسيد (المركب ٢٣) مع المشابة الفراغي (١٨ و IV) يوضح هذه النقطة. لقد سجلت ان المركب له عشر (١٠/١) من سمية المركب (٢٣) علي النجاب المنزلي. من الناحية الكيمياء الفراغية يفترض ان للمركب (٢٣) فيه اكسجين الايبوكسي والكلورين في الوضع ١-سيس للايدروجين الزاوي في المركب (IV) فان اكسجين الايبوكسي والنتراس والكلورين في الوضع -سيس. هذا الاختلاف في توجية اكسجين الايبوكسي يوضح اهمية الشكل الجزيئي لهذه الجزيئات في تحديد الفعل الابادي ضد الحشرات.



نظرة اخري لترتيب الجزيئي للمركب (٢٣) ادت للاقتراح بانه مع مركبات هكساكلوروميثانواندينات توجد ذرتان سالبتان كهربيا في الاوضاع او٢ ، او٣ سيس للايدروجينات الزاوية تؤثر علي السمية الجيدة علي الحشرات. لقد تم تعصيد هذه الرؤية من خلال الفاعلية الواطية جدا لمركب الايبوكسيد (٢٢) بالنسبة للهبتاكلوراييبوكسيد (المركب ٢٣). المركب (٢٢) به اكسجين ايبوكسي وفي نفس الترتيب كما في المركب (٢٣) مع نقص الكلورين في الوضع ١-. المركبات التي تحتوي ذرتا كلورين في الاوضاع او٢ او٣ اظهرت سمية جيدة علي الحشرات مما يشير الي تاثير التوجية والترتيب كذلك. مشابهاة الالفا والبيتا كلوردان موضحة في

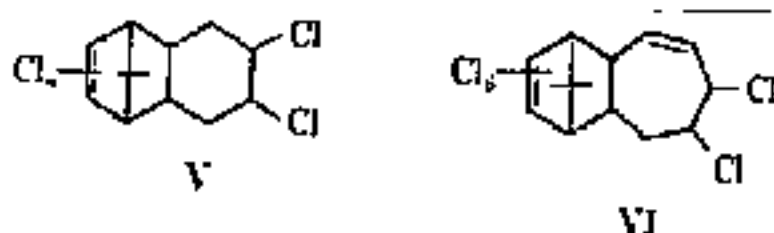
المركبات ١٩ ، ٢٠ علي التوالي تحتوي علي الكلورين في الاوضاع ١ او ٢ ولكنها تختلف في توجيه هذه الذرات كما في الشكل التالي:



علي غرار نفس الترتيب الموجود في الهيبتا كلورايبوكسيد (مركب ٢٣) فان البيتا-كلوردين مشابهة به الكلورين في مراكز (د) سيس للايدروجينات الزاوية. في مركب الفا-كلوردين فان الكلورين المقابل يكون في الوضع ترانس مع واحد من الاكثر اعاقة استراتية في الوضع ١- ربما يكون سيس للايدروجينات الزاوية. النشاط العالي للبيتا مقارنة بالمشابهة الفا موضح في بيانات الجدول (٤-١٩) وقد اقترح بعد ذلك وجود علاقات بين الشكل الجزيئي والفاعلية. فاعلية وترتيب المركب ١ او ٣-دايكورو (مركب ٢١) تتفق مع هذا التفسير حيث ان هذا المركب مشابه فراغي للكلوردان يحتوي الكلورين في المواضع ١ ، ٣ والتي تحتمل ان تكون اقل اعاقة استراتية في التوجيه أي سيس للايدروجينات الزاوية. للمركب ٢١ به نفس ترتيب الذرتين السالبين الكترونيا كما هو الحال مع الهيبتاكلورايبوكسيد والبيتا-كلوردين ومن ثم فله سمية جيدة علي الحشرات. المركبات هكسا كلوروميثانو اندينات المحتوية علي مجاميع فعالة بما فيها الاكسجين (بخلاف الايبوكسيد) والكبريت والنتروجين تتشابه في عدم احداثها لاية تاثيرات ابادية علي الحشرات.

☒ السلاسل الحلقية المتماثلة للهكساكلوروميثانو اندينات:

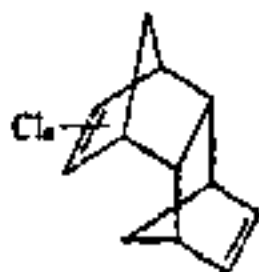
مركبات هكساكلورونوربورنيئات المزودة بحلقات من 6 أو 7 ذرات كربون تعتبر سلاسل متجانسة للهكساكلوروميثانوانديينات. علي العكس وفي المقابل فان هذه السلاسل المتماثلة ومشتقاتها المحتوية علي الكلورين مثل المركب V والمركب VI له او عديم السمية علي الحشرات. هذه الخاصية بعدم الفاعلية النسبية قد ترجع الي تشويش دوران الحلقات ذات الستة او السبعة ذرات كربون بما لا يسمح بتطابق سهل علي الموقع البيولوجي النشط. في الهكساكلورو ميثانوانديينات تكون الحلقة الخماسية المنمجة مقيدة نسبيا في الذبذبات. هذا التقييد يبدو ذات اهمية لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات كما هو واضح مع الهكساكلورو دايمثانو نافتيلينات والتي سوف نتاقش لاحقا.



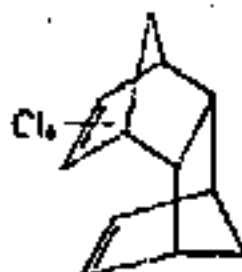
☒ هكساكلورو ميثانو نافتيلينات (الجدول ٢٠-٢٤):

من اكثر مصادر المبيدات الحشرية الحلقية هي مركبات هكساكلورو دايمثانوناftيلينات ومشتقاتها. اساس هذا القسم من المركبات للتركيب ١ و ٢ و ٣ و ٤ و ١٠ و ١٠-هكساكلورو - ٤,١ : ٨,٥ - دايمثانو نافتالين الذي يمكن ان يوجة نظريا في اربعة ترتيبات هندسية. معروف ان اثنين فقط من هذه الترتيبات تحدث في المركبات ٢٤ (الدرين)، ٢٥ (ليزودرين) وهما ذات فاعلية ونشاط كبيرين ضد الحشرات (جدول ٤-٢٠). الالدرين به ترتيب اندو-اكسو بينما لازودرين به ترتيب اندو-اندو. هذه الترتيبات موضحة في الجداول والعتن بالرموز (α)، (β) علي التوالي.

الرسم التوضيحي :



Altrin (α)
endo-endo

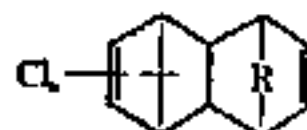


Isulrin (β)
endo-endo

للألدرين والازودرين بوضوح انهما ذلت اشكال جزيئية متشابهة. هذا قد يحدث بسبب النشاط المشابهة في السمية علي الحشرات والاختلاف المحفوظ عن اصولهما كما في المركبات ٧ ، ٥ ، ١٤ التي نوقشت قبلا وكانت عديمة السمية. الجدول (٤-٢٠) يحتوي بيانات عن خمسة سلاسل من الازودرين تحتوي علي مجاميع كباري مختلفة في نواة البورنين غير الكلورينية. ظهرت الفاعلية في المركبات ذات مجموعة الكوبري المحتوية علي ذرتان او ٣ ذرات كربون مثل المركبات ٢٦ ، ٢٧ ، ٢٨. المركبات ٢٩ ، ٣٠ بها كباري تحتوي علي اربعة وخمسة ذرات كربون علي التوالي. خفض سمية هذه المركبات ادت الي الاقتراح بان كثافتها العالية لا تسمح لها بالاشتراك في العمليات البيوكيميائية التي تحدث القتل. ظهرت اعلي سمية في المركب سيبروسيكلوبروبان (٢٨). حيث ان المركب (٢٨) بالضرورة له نفس حجم المركب (٢٧) ولكنة من المركب (٢٦) فانة لابد ان تكون هناك عوامل اخري بخلاف الحجم مسؤولة عن الاختلافات في السمية. من احد العوامل الاختلاف في تفاعلية الروابط الزوجية غير المكلورة في هذه المركبات. الرابطة الزوجية في المركب (٢٦) ليست مصففة ومن ثم لا تتفاعل كما في الرابطة الزوجية المصففة للنولربورنين في المركب (٢٨). اوضحت المقارنة بين المركبات ٢٧، ٢٨ ان الاول لا يتحول الي الايبوكسيد مع احماض البيروكسي بينما يحدث ذلك مع المركب (٢٨). هذه الاختلافات في سلوك الرابطة الزوجية غير المكلورة ادت مرة اخري الي الاقتراح باهمية تكوين الايبوكسيد لاحداث القتل الابادي ضد الحشرات.

جدول (٤-٢١): السمية النسبية لمركبات

Hexahydro Hexachlorodimethanonaphthalenes

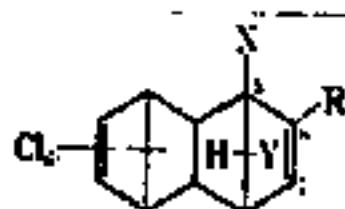


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
24	CH ₂ -α	55	310	200	I	I	50
25	CH ₂ -β	25	410	320	10	10	130
26	CH ₂ CH ₂ -β	10	I	I	2	10	-
27		15	I	I	I	2	-
28		55	-	-	I	-	10
29		I	-	-	I	-	I
30	C=C(CH ₃) ₂ -β	I	-	-	I	-	I

تأثيرات الاحلالات في نظام هكساكلورو داي ميتانو نافثالين عضد الفرضية بان الحجم وطبيعة الرابطة الزوجية غير المكثورة ترتبط بالنشاط الابادي ضد الحشرات. للجدول (٢١-٤) يعطي بيانات عن مشتقات الالدرين. مجموعة الميثيل علي الرابطة الزوجية اعطت المركب غير الفعال (٣١) وفي الوضع ٥- اعطت المركب (٣٢) قليل الفاعلية. الكلورين علي الرابطة الزوجية للالدرين كما في المركب (٣٣) عامل محدد في تحقيق السمية العالية علي الحشرات. وجدت اختلافات بسيطة في السمية بين الالدرين والمركب (٣٤) الموجود به كلورين في وضع الكوبري 9a. تفسير الفاعلية العالية للمركب (٣٤) سيذكر لاحقا. في المقابل وعلي العكس فان المركب (٣٥) المحتوي علي مجموعة كبيرة الحجم tert-butoxy في الوضع 9a غير فعالة تماما.

جدول (٢٢-٤): السمية النسبية للمركبات الاحلالية

Relative Toxicity of Substituted Hexahydro α-Hexachlorodimethano-naphthalenes

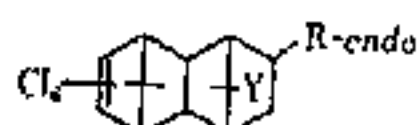


No.	R	X	Y(9a)	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
31	CH ₂	H	H	I	I	I	I	I	-
32	H	CH ₃	H	4	-	3	I	I	-
33	Cl	H	H	8	3	4	I	I	-
34	H	H	Cl	50	125	100	I	5	-
35	H	H	OC(CH ₃) ₃	I	I	I	I	I	I

الجدول (٢٢-٤) يتضمن تسعة مشتقات دهيدرو للاندرين. بوجه عام فان هذه المركبات اظهرت سمية قليلة علي الحشرات. تجدر الاشارة بوجه خاص للمركبات قليلة الفاعلية ٣٦ ، ٤١ وهي مشتقات ديبيدرو للمبيد عالي السمية الالدرين والمركب (٣٤) علي التوالي. السمية العالية للمركب الايوديني (٤٣) علي نوعين من الحشرات تعود بالذاكرة للمركب للفعال ليودوميثيل (١٠). كما توقش قبلا مع المركب (١٠) فان الاستقطاب العالي Polarizability لذرة الايودين قد تكون هي العامل الهام المسئول عن النشاط في المركب (٤٣).

جدول (٢٣-٤): السمية النسبية

Octahydro α -Hexachlorodimethanonaphthalenes



No.	R	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
36	H	H	9	2	I	I	I	-
37	CH ₂	H	I	I	I	I	I	-
38 (36)	Cl	H	I	I	I	I	I	-
39	Cl- _{exo}	H	3	I	I	I	I	-
40 (31)	Cl- _{exo}	Cl	16	I	I	I	2	-
41	H	Cl	9	I	I	I	I	-
42	Br- _{exo}	H	4	3	I	I	I	-
43	I- _{exo}	H	30	I	I	I	I	90
44	CH ₃ Cl	H	10	I	I	I	I	-

هناك عدد من التفسيرات عن الاختلافات في الفاعلية بين المركبات الموجودة في الجداول (٢١-٤) ، (٢٢-٤). من اهم التفسيرات وجود رابطة زوجية ذات طبيعة مناسبة ترتبط بالسمية العالية. معيار التركيب يمكن ان يرتبط بسهولة الايبوكسدة للرابطة الزوجية في المركبات المختلفة في الجداول ٢٠-٤ ، ٢١-٤ والسمية علي الحشرات للايبوكسيدات الناتجة في الجداول (٢٣-٤) ، (٢٤-٤) الجدول (٢٣-٤) يوضح ان المركبات الثلاثة الاكثر سمية ٢٤ (الدرين) ، ٢٥ (ايزودرين) والمركب (٢٨) هي اصول الايبوكسيدات عالية السمية. هذا الارتباط ادي مرة اخري الي الاقتراح بان المركبات الفعالة ضد الحشرات هي الايبوكسيدات نفسها. مما يعضد هذا التفسير التحول المميز للاندرين الي الليندرين في النظم الحيوية وكذلك ايبوكسدة الهبتاكلور التي ذكرت اعلاه. علي العكس فان خمول المركبات ٢٩ ، ٣٥ للايبواكسدة الكيميائية قد تكون مسئولة عن نقص السمية. كذلك فان الايبوكسيدات الموجودة في الجدول (٣٤-٤) وهي مشتقات احادية الاستبدال لليندرين والاندرين اوضحت قليل لو عدم سمية كما في الاوليفينات الابعاء وثلاثة منها موجودة في الجداول (٢٣-٤) (مركبات ٣١ ، ٣٢ ، ٣٣). هذه العلاقات للمباشرة تميل لتأكيد اقتراح ان الايبوكسيدات هي المركبات الفعالة.

جدول (٢٤-٤): السمية النسبية للمركبات

Hexachlorodimethanonaphthalene Epoxides

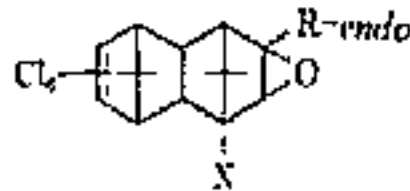


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
45	CH ₂ -α _(exo)	100	100	100	5	5	100
46	CH ₂ -α _(endo)	15	I	5	I	5	-
47	Ch ₂ -β	50	50	110	35	60	235
48		75	-	-	2	-	40

اظهرت بعض البيانات تعارض مع هذا الاستنتاج. مثال ذلك انه بينما الديلدرين اكثر سمية من الالدرين علي الذباب المنزلي فانه اقل سمية ليف حشيشة اللبن والصراصير. هذا التضارب في مستوي الفاعلية قد يفهم من زاوية دور بعض الصفات الطبيعية مثل الانتقال. في الذباب المنزلي يكون الديلدرين قادرا علي الوصول لمكان احداث الفعل السام بسرعة اكبر من الالدرين. مع الحشرات الاخرتان فان الالدرين قد يتحرك الي موقع الايبوكسدة ثم الي موقع لحدوث الفعل السام اسرع من الديلدرين.

جدول (٤-٢٥): السمية النسبية للمركبات الاحلالية

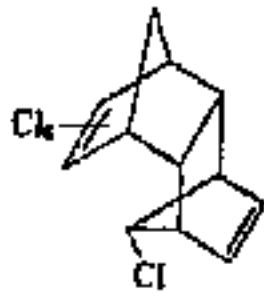
Substituted Hexachlorodimethanonaphthalene Epoxides



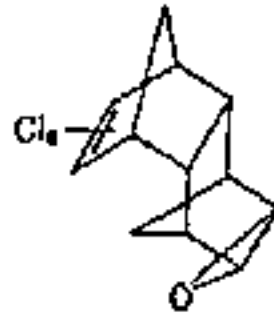
No.	R	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
49	CH ₂ -α	H	1	1	1	1	1	-
50	H-α	CH ₃	3	1	1	1	1	-
51	H-β	CH ₂	10	1	-	4	-	-
52 (30)	Cl-α	H	10	1	1	1	1	-
53 (30)	Br-α	H	3	1	1	1	1	-

لقد لوحظ مقابلة في السمية العالية علي الحشرات لمركب (٢٨) وهو سبيروسيكلوبروبان مع مركب الايبوكسيد الخاص به (٤٨). من المدهش ان المشتق ذات التركيب المشابه للكورين في الوضع g-a (مركب ٣٤) وهو عالي السمية كذلك لم ياخذ طريق الايبوكسدة. حدوث الايبوكسدة في المركب (٣٤) في النظم الحيوية لم تتأكد بعد. هذا قد يرجع الي امكانية حدوث ايبوكسدة للهبتاكلور في النظم الحيوية ولكنها لا تحدث كيميائيا مع احماض البيروكسي. التفسير الاكثر عقلانية عن فاعلية

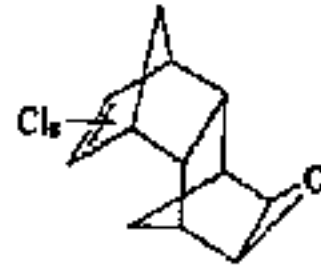
المركب (٣٤) يمكن ان يقع في الشكل الجزيئي بالمقارنة مع المركبات الحلقية ذات السمية العالية.



Compound 34



Dieldrin



Compound 46

اشكال المركب (٣٤) والديلدرين توضح ان ذرات الكلورين g-a والاكسجين تحتلان نفس الموقع في الفراغ. بسبب ان هذين المركبين لهما نفس للتركيب الهيكلي "اندو-اكسو" يكون لهما نفس الحجم والشكل الجزيئي الشامل. يبدو انه من الاهمية الكبرى موضع المجاميع السالبة كهربيا والاكسجين والكلورين في نفس المواعيد تقريبا. هذا التقابل في ملامح التركيب قد تكون مسئولة عن النشاط العالي للمركب (٣٤). كما لوحظ قبلا في الصورة الديهدرو dihydro للمركب (٣٤) فان المركب (٤٠) الناتج كان اقل نشاط وفاعلية بدرجة كبيرة. لقد ادي ذلك الي الاقتراح بان دمج الكلورين g-a والرابطة الزوجية المجاورة بزودنا بمركز سالب كهربيا للتداخلات البيوكيميائية.

اهمية الشكل الجزيئي في تحديد الفعل الابرادي ضد الحشرات تاكد من مقارنة الديلدرين مع المشابة الخاص به "endo isomer" كما في المركب (٤٦). (الجدول ٤-٣٣). من المعلوم ان حلقة الايبوكسيد في الديلدرين "اكسو" بينما في المركب (٤٦) "اندو". هذا الاختلاف في التوجة ذات تاثير ملحوظ علي الشكل الجزيئي وكذلك علي الفاعلية الابرادية ضد الحشرات. بسبب ان سمية الديلدرين عالية والمركب (٤٦) سميته منخفضة نسبيا فان التوجيه الخاص للاكسجين السالب كهربيا في الديلدرين يبدو محددًا. الجدول (٤-٣٥) يشتمل علي بيانات عن الايبيثيو "epithio" تمثيلها المركب (٥٤) والايبيسلفونيل في المركب (٥٥) وهو مشتق الديلدرين. النشاط الابرادي لهذه المركبات متفاوت بشكل ملحوظ مما يوضح سمية عالية علي الذباب المنزلي ولكنه

نصف سمية الديلدرين وهو غير سام للحشرات الأخرى. لقد أدت النتائج التي اقترحت بان مجاميع *episulfinyl*, *epithio* وهما أكبر وأكثر استقطاب من الأيبوكسي ومن ثم فإن سميتهم ليست بنفس درجة المركب الأخير. هذا الاستنتاج بدور وتأثير للكبريت تعرض للتقييم من منطلق ان المركبات ٥٤ ، ٥٥ يمكن ان تمثل بسرعة أكبر من الديلدرين عن طريق التحول الي مركب السلفونيوم القابل للذوبان في الماء. مسار الإزالة هذا قد يكون السبب عن نقص سمية المركبات ٥٤ ، ٥٥ علي الحشرات بخلاف الذباب المنزلي. الديلدرين من جهة أخرى ذات ثبات كيميائي نسبي عالي ومن ثم يحدث سمية عالية علي الحشرات.

جدول (٤-٢٦): السمية النسبية لمشتقات

α -Hexachlorodimethanonaphthalene Epoxides



No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
54	S	40	I	I	I	I	-
55	S → O	50	I	I	I	I	-

التأثير الضار للحجم الجزيئي الكبير تاکد مع مركبات هكساكلورو نوربورنيئات المزودة مع نظم عديدة الحلقات الأخرى. المركبات VII، VIII موضحة كأمثلة. هذه المركبات ذات هياكل من الأفيانثرينات والانتراسين وهي غير فعالة تماماً فيما عدا ان المركب VII ذات سمية نسبية تسعة مرات علي الدودة للقارضة. المشتقات الأساسية مثل الكحولات والاحماض والامينات للهكساكلورو دايميثانو نافتالينات بدون سمية علي الحشرات. مثال ذلك المركب IX. ربما تتداخل هذه المركبات مع المواقع الفسيولوجية.



☒ هكسا كلورونوربورنيئات الحلقية غير المتجانسة

Heterocyclic Hexachloronorbornenes

من بين المركبات التي نوقشت اعلاه التي تحتوي علي الاكسجين او الكبريت او النتروجين تلك التي تحتوي علي ذرة غير متماثلة بين الحلقات الثلاثة اظهرت نشاط ابادي ضد الحشرات. الديلدين ومشتق الكبريت الخاص به اي المركب (٥٣) والهبتاكلور ايوكسيد هي الامثلة الاولى. السمية العالية ضد الحشرات تتأكد عندما يكون النتروجين والاكسجين والكبريت جزء من نظام خماسي او سداسي او سباعي الكربون مقبول مع نواة الهكساكلورونوربورنين. توجد اربعة اقسام من مركبات السيكلودايين ومن هذه المركبات مشتقات النتروجين للالورين (جدول ٤-٢٦).

جدول (٤-٢٧): السمية النسبية لمشتق الفا-هكساكلورودايمثانوناقتينينات.



No.	X	HF	LMB	FR	PA	MBB	SAW
56	N=N	360	1050	530	35	5	55
57	N=N → O	445	70	210	10	10	60
58	NHNH	340	800	775	-	5	45
59	NHNH-HCl	85	230	200	I	I	I
60	NCOOCH ₃ ↓ NCOOCH ₃	100	20	I	I	I	50

المركب (٥٦) مشتق نتروجيني للالدين حيث انه في الرابطة الزوجية غير المكورة للمركب الاخير يحدث لها احلال اولي برابطة الازو. من بين كل المبيدات للحشرية الحلقية "السيكلودايين" فان المركب (٥٦) واكسيد النتروجين له كما في المركب (٥٧) ذات القيم الاعلي للسمية علي اللباب المنزلي. بسبب ان رابطة الازو

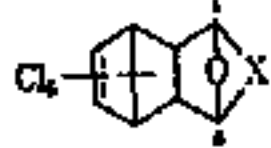
أكبر قليلا فقط من تلك المرتبطة بمجموعة الاثيلينيك فان الفاعلية الأكبر للمركب (٥٦) عن الالدرين يمكن ارجاعها الي التداخلات الالكتروستاتيكية الاقوي التي يحققها الزوج الوحيد من الالكترونات علي كل فتروجين من مجموعة الازو. هذه المقارنة قد لا تكون صالحة طالما كان الالدرين يتحول في النظم الحيوية الي ديلدرين حيث لوحظ ان المركب الاول كان يتحول الي ديلدرين والمركب (٥٦) يتأكسد كيميائيا الي المركب (٥٧) وهي العملية التي قد تحدث داخل جسم الكائن الحي. عند مقارنة المركب (٥٧) مع الديلدرين لوحظ انه اكثر سمية علي بعض الحشرات وليس علي الاخرى. من جهة اخري فان المركب (٥٦) كان لكثير سمية عن الالدرين لسنة انواع من الحشرات المختبرة. عدم ثبات التأثير والاختلافات في السمية بين المركبات ٥٦ ، ٥٧ علي بقعة حشيشة اللبن لم تسمح بالتفسير البسيط في مجال تأثيرات الارتباط للعناصر التركيبية المختلفة. عوامل الذوبان كما تؤثر علي حركة الكيمياءات في النظم الحيوية يحتمل ان تكون مسؤولة كذلك عن الاختلافات الملحوظة في السمية علي الحشرات. الانشطة الكيميائية تلعب دورا هاما حيث ان رابطة الازوكسي للمركب (٥٧) ذات ثبات عالي علي غرار مجموعة الايبوكسي في الديلدرين. المقارنة للاحققة بين هذه المركبات الاربعة والتي تشترك جميعا في الترتيب "اندو-اكسو" اظهرت ان كل مركب يمتلك مركز سالب كهربية مشابهة في الموقع بالنظر لنواة هكساكلورونوربورنين. هذا العامل الهندسي سوف يناقش عند الكلام عن الطوبوغرافية الجزيئية.

الجدول (٤-٢٧) يوضح السمية العالية علي الحشرات للاقران الثلاثة وهي مركبات ٥٨ ، ٥٩ ، ٦٠ لمشتقات الازو والازوكسي للالدرين. بسبب ان هذه المركبات ذات قطبية عالية والمجاميع الدالة فيها فان الفاعلية لها تنير الدهشة. هناك احتمال ان هذه المركبات تتحول خارج الجسم الي مركبات الازو والازوكسي السامة بسبب ما يعرف عنها من انها تتحول كيميائيا. القسم الثاني من السيكلوداين الحلقية غير المتجانسة يشمل مشتقات الهكساكلورو ميتانوناقتيلينات حيث كوبري الميثانو غير المكور يتم احلاة بنرة الاكسجين (جدول ٤-٢٧). السمية العالية علي الحشرات

ظهرت مع مشتق الألدرين كما المركب (٦١) الذي له نشاط وفاعلية مشابهة للألدرين (مركب ٢٤). مشتقات للمركب (٦١) عادة تظهر نفس الأنشطة المقابلة للمركب (٦١) كما في مشتقات الألدرين والمركب الأصلي. يحدث خفض ملحوظ في السمية مع مشتق ٨,٥-دايسيثيل كما في المركب (٦٢) حيث ظلت نشاط بسيط أو عدم نشاط في مشتقات للديهيدرو (مركب ٦٤) والدايكلوريد (مركب ٦٥) والداي بروميد (مركب ٦٦). لقد لوحظ ان التغير في السمية بتجة نحو الكبر في الاتجاه من المركب (٦١) الي الايبوكسيد الخاص به في المركب (٦٣) عنه في الاتجاه من الألدرين الي الديلدرين. علي الذباب المنزلي فان المركب (٦٣) اظهر نشاط اكبر قليلا من للمركب الأصلي الابوي. بالنسبة للصراصير وبق حشيشة اللبن فان الاختلاف غالبا ما يصل لحدده الأقصى في الايبوكسيد المركب (٦٣) ذات سمية قليلة أو عديمة السمية علي التوالي. التغير في مستوي النشاط في الاتجاه من الألدرين الي الديلدرين يكون في نفس الاتجاه كما لوحظ قبلا ولكن بدرجة اقل كثيرا.

جدول (٤-٢٨): السمية النسبية للمشتقات الأوكسجينية

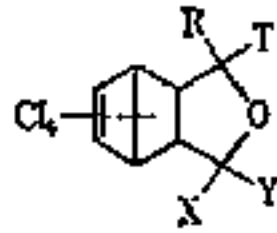
α -Hexachlorodimethanonaphthalenes



No.	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
61	CH=CH	60	200	325	I	2	20
62	CH=CH 5=8=CH ₃	10	20	45	I	I	-
63		70	I	4	I	4	10
64	CH ₂ CH ₂	9	I	10	I	I	I
65	CHClCHCl	4	I	I	I	I	-
66	CHBrCHBr	I	I	I	I	I	I

القسم الثالث من الميكلودايين الحلقية غير المتجانسة تتكون من مشتقات من نوع الكلوردان حيث يتم احلال مجموعة الميثيلين في الوضع-٢ للهكساكلوروميثانواندين بواسطة ذرة اكسجين (جدول ٤-٢٨). المركب (٦٧) هو اب هذا القسم ويوضح ويظهر سمية قليلة فقط علي الحشرات. كما في قسم الكلوردان فان الاحلال مع الكلورين يؤثر بشكل زيادة كبيرة في الفاعلية وصلت حدها الاقصى في الوضع ٣,١-دايكلورو في المركب (٦٩) وهو المبيد الحشري تيلودرين. التأثيرات التركيبية تتوازي مع افراد قسم الكلوردان حيث ان المركب في الوضع ١ و٣-دايكلورو اظهر انه اكفا لفراد هذه السلسلة.

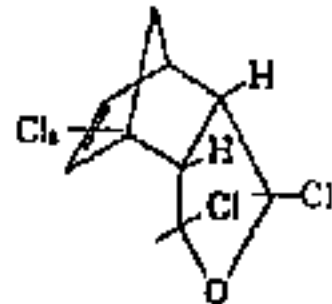
جدول (٤-٢٩): السمية النسبية للمشتقات الاكسجين للهكساكلوروميثانواندينات



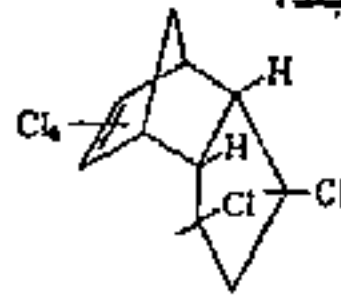
No.	R	T	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
67	H	H	H	H	1	3	1	7	4	1
68	Cl	H	H	H	25	106	30	5	4	50
69	Cl	H	Cl	H	160	1170	280	10	40	385
70	Cl	Cl	Cl	H	40	-	-	2	-	100
71	Cl	Cl	Cl	Cl	4	-	-	1	-	1

على اساس العوامل الاستراتجية فان ترتيب وتناسق للذرات في المركب (٦٩) يعتقد انها مؤثرة. التوجيه في ٣,١-كلوروينات سيس للايدروجين الزاوي يكون مشابهة للكلورينات في البيتا كلوردين والمركب (٢١) ومجاميع ١-كلورين ، ٢-٣ ايبوكسي للهبتاكلور ايبوكسيد (المركب ٢٣). بسبب ان كل الاربعة مركبات هذه ذات سمية عالية

علي الحشرات فان توجية الاحلالات مرة اخري توضح عنصر هام في التركيب. كذلك وجد ان الفاعلية العالية ترتبط بالمراكز التي تحتل بالذرات السالبة للكهربية. في المركب (٦٩) فان الذرات السالبة الكهربائية توجد في المواضع ٢،١ ، ٣ : الكلورين في المواضع ٣،١ كاحلالات والاكسجين يحتل للوضع -٢. الهبتاكلور ايبوكسيد في الوضع -١ واكسجين الايبوكسي في المواضع ٢،٢. وجود هذه الذرات في المركب (٦٩) والهبتاكلور ايبوكسيد والاضاع التي تحتلها وتمت الي الاقتراح بانها تكون مركز سالب الكهربائية يرتبط بالسمية العالية علي الحشرات. بالرغم من اننا سنناقش هذا المعيار الخاص بالتركيب بعد ذلك تحت مظلة للطوبو غرافية الجزيئية فانه لوحظ ان كلا المركبين ٦٩ ، ٢١ ذات مستوي شائع من التماثل. هذا المستوي يعرف بكاربون الميثانو والنقاط الوسطية للكباري ٢-كربون لنواة النوربورنين وتمر خلال الوضع -٢. بالنظر لترتيب الكلورين في الاوضاع ٣،١ فان للمركز السالب الكهربائية يشار اليه بالتماثل Symmetrical حول المستوي الجزيئي للتماثل. حيث ان مستوي التماثل لا يوجد في البيتا-كلوردين او الهبتاكلور ايبوكسيد في كلا المركبات خاصة المركب الاخير فان هناك توزيع للشحنة السالبة كما في المركب (٦٩) علي كلا جانبي مستوي التماثل. هذا الوضع لمركز الكهربائية السالبة تبدو هامة لتحديد للسمية العالية للحشرات كما سيناقش فيما بعد.



Compound 69



Compound 21

بين الاقسام الثانية والثالثة من السيكلوديين غير متجانس الحلقات والتي نوقشت قبل توجد مشتقات تحتوي علي المجاميع الفعالة مثل الاستر والكحول والكيون. هذه المركبات غير فعالة بالضرورة. استثناء من النقص العام للفعل الابادي علي الحشرات الذي ظهر مع المشتقات المذكورة للمركبات السيكلوديين استرات الكبريتات الحلقية

المعروف بالثيودان. هذه الاسترات اعتبرت القسم الرابع والاخير للسيكلودايين الحلقية غير المتجانسة ومنها هكساكلوروبنزوديوكسيبينز والذي فيه ترتيبين لكسجين مرتبطات مع مجموعة سلفينيل (الجدول ٤-٣٩). المركبات ٧٢ ، ٧٣ هي مشابهات فراغية وكلاهما ذات سمية عالية علي الحشرات وكلما نقصت درجة الانصهار كلما زادت الفاعلية. النشاط العالي للمشابه قليل الانصهار قد يرجع الي حركة افضل في النظم الحيوية كنتابع للذوبانية العليا في الماء. تجدر الاشارة ان نقطة الانصهار 9.4°C قريبة جدا من عدد كبير من المبيدات الحشرية الكلورينية مثل الالدرين (101°) والهبتاكلور (95°) والبيتا-كلوردين (105°) والتيلودرين (120°) والبارا-بارا-دنت (110°C) والندين (113°).

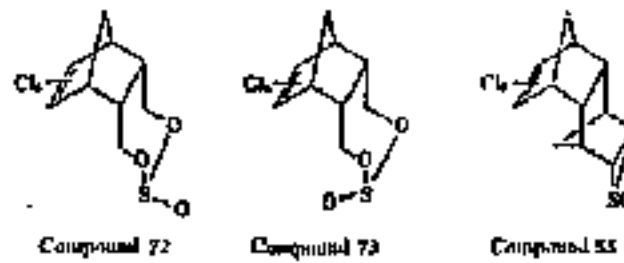
جدول (٤-٣٠): السمية النسبية للميثانو هكساكلوروبنزوديوكسيبينز.



No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
72	$\text{S} \rightarrow \text{O}(104^{\circ})$	25	190	25	55	45	50
73	$\text{S} \rightarrow \text{O}(205^{\circ})$	15	65	I	50	8	55
74	AsCH ₃	I	-	-	I	-	-
75	POCH ₃	I	I	I	-	I	I
76	CH ₂	I	I	I	I	I	I

تفسير الفاعلية العالية للمركب (٧٢) قد ترجع الي الترتيب او التناسق الهندسي. سوف نناقش التناسق الموجود في المركب (٧٢) والمشابهة الفراغية علي اساس العزم ثنائي القطب ومعاييره وحسابات العزم ثنائية القطب للترتيبات الستة عشر التي تتضمن الحلقة السباعية. لغرض المقارنة فان ترتيب مشتق السلفوكسيد للدريلدرين

موضح في المركب ٥٥. معروف مشابه واحد فقط للمركب (٥٥) وتوجيه الاكسجين الموجة لهذا المشابه لم يقدر بعد. من الواضح من هذه الامثلة التركيبية والتي غالبا ما تكون متطابقة في الوضع للذرات سالبة الكهربية كما هو موجود في المركبات ٧٢ ، ٧٣ كما في عائلة مركبات الالدرين - الديلدرين بالاضافة الي ذلك فقد لوحظ ان المركبات ٧٢ ، ٧٣ ذات مستوي تماثل كما في التيلودرين. هذه الامثلة تشير مرة اخري الي اهمية الترتيب الجزيئي في تحديد النشاط الابادي ضد الحشرات.



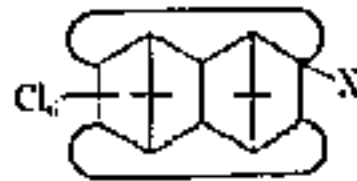
الجدول (٤-٢٩) يوضح عدم فاعلية المشتقات الثلاثة للمركب (٧٢). في هذه المركبات فان مجموعة السلفينيل كمركب الاخير يتم احلالها بواسطة الميثيل ارسينو (المركب ٧٤) والميثوكسي فوسفينيل (مركب ٧٥) والميثيلين (مركب ٧٦). في هذه المركبات الثلاثة توجد سالبية كهربية في الوضع المحلل بواسطة مجموعة السلفينيل سالبة الكهربية للمركب (٧٢). من الواضح ان غياب مركز معرف للشحنة الكهربية السالبة في هذه المشتقات للمركب (٧٢) يقلل من لفاعلية الابادية ضد الحشرات.

☒ مشتقات هكساكلورونوربورنين Hexachloronorborene Analogs

كل المركبات التي اخذت في الاعتبار عن هذه النقطة تحتوي علي نواة هكساكلورونوربورنين وقد لوحظت مستويات مختلفة من الفعل الابادي ضد الحشرات فيما بينها. الجداول (٤-٣٠ ، ٤-٣١) تشمل علي بيانات لمركبات مشتقة وفيها تغيب الرابطة الزوجية او واحد او اكثر من الكلورين بل يحل محلها ذرات اخري بما فيها الايدروجين. المركبات التي تحتوي علي نواة هكساكلورونوربورنين المشبعة توجد في الجداول (٤-٣٠ ، ٤-٣١) وفيهما فان واحد او كلا ذرات الكربون المقابلة لمجموعة

الاثيلين للهكسا كلورونوربورنين ترتبط داخليا بجزء اخر من الجزئ. بسبب المسار الكيميائي الذي تتكون بواسطة هذه المركبات فان المركبات ٧٧ ، ٨٤ ، ٨٥ تعتبر مشابهات عالية الفعالية للهكساكلورونوربورنين في مركباته ٠,٢٥ (الازودرين)، ٠,٤٦ (الاندرين). اظهرت مقارنة البيانات ان مركبات نوربورنان اقل فاعلية كثيرا. السمية العالية للمركب (٨٥) علي الذباب المنزلي قد يرجع الي التأثير الحاجب لمجموعة الكيتو بواسطة ١,١-سيكو بروبانو الكبرى. هذا التأثير قد يخفي النشاط والتفاعلات الكيميائية لمجموعة الكيتو ومن ثم يسمح لخواصها السالبة الكهربائية ان تقع في التداخلات الطبيعية - الكيميائية. في المركب (٨٤) فان مجموعة الكربونيل اقل حماية بشكل كبير ومن ثم يحدث تمثيل لجعل المركب اقل فاعلية. المركبات الباقية في الجداول ٤-٤٠ ، ٤١-٤٤ تشمل المركب رقم (٨٠) وهو المادة التجارية تسمى kepone ذات سمية تتراوح من القليلة الي الجيدة ضد الحشرات كما في النوربورينات.

جدول (٤-٣١): السمية النسبية للميثانو هكساكلوروبنزونيوكسيبنز.

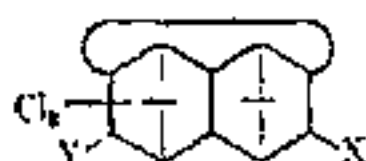


No.	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
77	H	15	I	I	3	10	-
78	Cl	10	I	I	I	I	-
79		3	-	-	I	-	3
80		I	I	I	I	I	4

بوجه عام فان هذه المركبات التي تحتوي علي نواة هكساكلورونوربورنين تكون اقل سمية من النوربورينات المقابلة. هذا التأثير قد يرجع الي التوجيه "الأكسو"

المخالف للكلورين علي كوبري الايثانو المشبع. من الامور الاكثر اهمية اختلاف صفة السالبة الكهربائية للنهاية الاخرى للجزئ. لا تحتوي الجداول علي مثال يشير الي وجود مجموعة متطابقة تماما مع تلك الموجودة في الهكساكلورونوبورينات عالية السمية.

جدول (٤-٣٢): السمية النسبية للهكساكلورونوبورينات ذات الكوبري وحيد التكافؤ



No.	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
81 (44)	Cl	Cl	25	I	I	I	I	-
82 (44)	Br	Br	4	I	I	I	I	-
83	I	H	3	I	I	I	5	-
84	=O	H	5	I	I	I	15	-
85			45	-	-	I	-	15

تأثير احلال كلورين الكوبري بالفلورين موضع في مشتقات الالدرين والديلدرين في المركبات ٨٦ ، ٨٧ ، ٨٨ (جدول ٤-٣٤). كل هذه المركبات عالية السمية ولكنها اقل قليلا من مشتقات الهكساكلورو. بينما يكون تأثير الفلورين علي كربون الكوبري قليلا الا انه لا تفريق بين نوعي التوجيهات حيث يوجد توازي بين المركب ٨٧ والايوكسيد الخاص كما في المركب ٨٨ ومشتقات الالدرين والديلدرين. لكلا زوجي للمركبات فان الايوكسيد له نشاط عالي ضد الذباب المنزلي والدودة القارضة ولكنه قليل الفاعلية ضد بق حشرة اللبن والصرصور بالمقارنة بالاوليفينات المقابلة. تأثير احلال كلورينات الكوبري بالفلورين اكثر شدة مما قد يتصور من احلال واحدة فقط علي خفض السمية. لقد اتضح من التقارير التي اشرت لن مشتق ١٠،١٠-ديفلورو

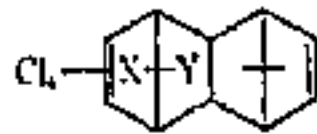
للألدرين ذات فاعلية قليلة للغاية بالمقارنة بالكوردين وان الفاعلية لايبوكسيد مشتق الدايفلورو متوازنة مع المركب الاصلي لها. بسبب ان سمية الكوردين اقل كثيرا من الألدرين فان فاعلية مشتقات الدايفلورو يبدو انها قليلة كذلك.

جدول (٤-٣٣): السمية النسبية لمشتقات الفا-هكساكلورودايميثانو نافتالين

No.	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
86	15	135	225	1	1	10
87	20	120	170	1	1	1
88	35	85	105	1	1	20

عندما يتم احلال كلورين الكوبري في نواة هكساكلورونوربورين بالايروجين يحدث نقص شديد في السمية علي الحشرات. الجدول (٤-٣٣) يشتمل علي بيانات عن ثلاثة مشتقات للألدرين والايزودرين. المركبات ٨٩ ، ٩٠ عبارة عن مشتقات فراغي للألدرين تختلف في توجية كلورين الكوبري- في المركب (٩٠) يوجة كلورين الكوبري بعيدا من الرابطة الزوجية الكلورينية. اهمية هذا التوجية في تحقيق الفعل الابادي ضد الحشرات تتضح بشكل واضح من السمية العالية للمركب (٩٠) بالمقارنة بالمشابه الفراغية له. لان توجية كلورين الكوبري في مشتق الايزودرين في المركب (٩١) غير معروف مع وجود امثلة قليلة من النبتا كلورونوربورينات فان تأثير توجية واحد من كلورين الكوبري لا يمكن تصحيحها.

جدول (٤-٣٤): السمية النسبية لمركبات ثيتاكلور ودايمثانو نافتالينات



No.	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
89	Cl	H-α	2	1	1	1	1	-
90	H	Cl-α	S	4	65	1	1	-
91	XY = HCl-β		10	100	45	2	1	-

متطلبات الكلورين علي كربون الكوبري في نظام نوربورنين لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات تاكدت من مشتقات الدايميثانوناقتالين في الجدول (٤-٣٤). في هذه المركبات يوجد اربعة ذرات كلور في الاوضاع ١ و ٢ و ٣ و ٤ ولا يوجد أي منها علي كربون الكوبري. المركب الذي يتضمن مشتق الالدرين هو مركب ٩٢ وهو غير سام فيما عدا قليل جدا من الفاعلية التي ظهرت مع للمركبات ٩٣ ، ٩٦ وهي مشتقات للايزودرين والاندريين علي التوالي. علي نفس المنوال فان ١ و ٢ و ٣ و ٤- نوربورنينات وميثانواندنيات غير الفعالة وكذلك مركبات هذه الاقسام التي تحتوي علي مجاميع فعالة.

جدول (٤-٣٥): السمية النسبية لمركبات ١ و ٢ و ٣ و ٤- تتراكلورودايميثانوناقتالينات

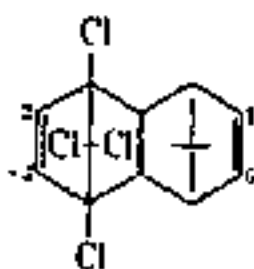


No.	R	T	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
92(4S)	Double bond α		1	1	1	1	1	-
93	Double bond β		1	1	15	1	1	-
94(4S)	H	H- α	1	1	1	1	1	-
95	H	H- β	1	1	1	1	1	-
96	RT = O- β		2	1	1	1	1	1-
97	Br	H- β	1	1	1	1	1	1

علي عكس الفاعلية القليلة لو عدم الفاعلية لمركبات ١ و ٢ و ٣ و ٤ - تتراكلوروسيكلودايين فان بعض من مشابهاتها الوضعية التي فيها حدث ترتيب للكلورين في الاوضاع ١ و ٤ و ٧ و ٧ اظهرت سمية عالية جدا ضد الحشرات

(جدول ٤-٣٥). مركبات ١ و ٤ و ٧ و ٧ -تتراكلورو السامة ارقام ٩٨ ، ٩٩ مشتقات للالدرين والديلدرين علي التوالي بينما ادي تشبع رابطة او رابطتين زوجيتين في التركيب الي الحصول علي مركبات غير فعالة تماما. لقد اتضح ان وجود ذرتي كلورين علي كربون الكوبري للنوربورنين مطلوب لتحقيق الفاعلية العالية. كما ذكر اعلاه كانت السمية علي الحشرات قليلة او معدومة في المركبات التي كانت تحتوي علي ذرة كلور او ذرة فلور واحدة ، او ذرة كلور وذرة ايدروجين ، او ذرتي ايدروجين علي ذرة الكوبري لنواة للنوربورنين المكثور.

شكل(٤-٣٦): السمية النسبية لمركبات الفا-١ و٤ و٧ و٧ -تتراكلورو دايميثانوناقتالينات

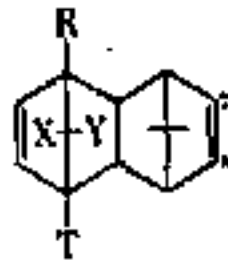


No.	Structure	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
98	Unsubstituted	210	20	930	1	1	-
99	6.7-Epoxyde	380	1	800	1	1	-
100	6.7-Dihydro	3	1	1	1	1	-
101	2,3,6,7-Tetrahydro	1	1	1	1	1	-

هناك امثلة اخري من المركبات حيث تحتوي علي واحد او لا يوجد كلورين علي الكوبري (جدول ٤-٣٦). هذه المركبات مشتقات ثلاثية او ثنائية الكلور للالدرين والديلدرين المركبات ١٠٢ ، ١٠٣ تم تشبيها في المواضع ٦ ، ٧ وهي غير فعالة تماما بسبب نقص المركز سالب الكهربائية في هذه المواضع. بالرغم من ان المركبات ١٠٤ ، ١٠٥ ، ١٠٦ فيها هذا المركز الا انها غير فعالة بوجه عام. المركب ١٠٤ وهو مشتق ١ و ٤ للالدرين اظهر سمية عالية علي الصراصير وكان بوجه عام اكثر سمية من

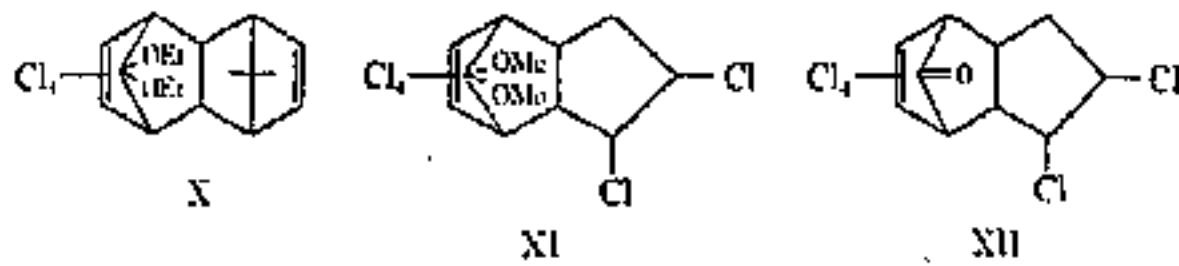
المشابهة الوضعي الخاص في المركب ١٠٥ مع ذرتي كلورين في نفس كربون الكوبري. بالرغم من توفر القليل من الامثلة للنوربورينات قليلة الكلور الا انه توجد ترتيبات اخري للكلورين فقد اتضح ان خليط من ذرتي كلورين علي كربون الكوبري مع ٢ او ٤ ذرات كلورين اكثر تعتبر مطلب لولي لتحقيق السمية العالية علي الحشرات مع نظم النوربورينين.

جدول (٤-٣٧): السمية النسبية لالفا-تراي والالفا-دايكلوروردايمثونانثيينات.



No.	R	T	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
102	Cl	Cl	H	Cl	I	I	I	I	I	-
	(6.7-Dihydro)									
103	Cl	Cl	H	H	I	I	I	I	I	I
	(6.7-Dihydro)									
104	Cl	Cl	H	H	3	I	80	I	I	5
105	H	H	Cl	Cl	I	I	10	I	I	-
106	H	H	Cl	Cl	2	I	I	I	I	-
	(6.7-Epoxyde)									

اهمية كلورين الكوبري لتحقيق الابداء علي الحشرات لمركبات السيكلودايين تاكدت مع تلك المركبات التي تحتوي علي مجموعة فعالة علي كربون الكوبري. المركبات X (٤٩) ، X (٥٠) و X مجرد امثلة. حيث ان هذه المركبات ليس لها سمية علي الحشرات اطلاقا فان مشتقات الكلوردين والالدين اظهرت اهمية كلورين الكوبري في تحقيق الابداء علي الحشرات.



ⓧ التطوير جغرافية الجزيئية للمبيدات الحشرية الحلقية "السيكلو داينين"

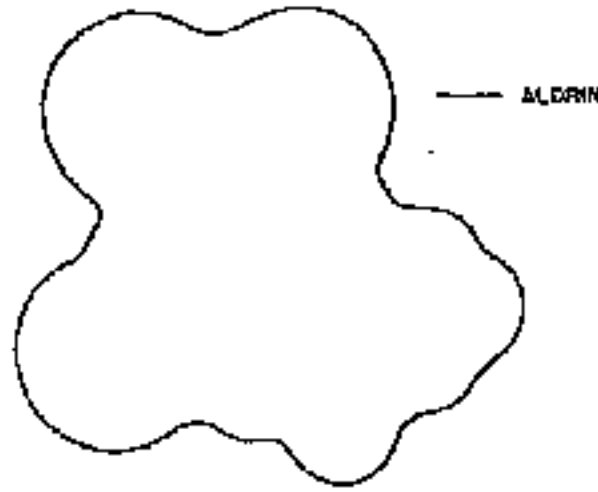
لقد اتضح من المناقشات المذكورة قبلا ان النظم الهندسية لمركبات السيكلو داينين ذات اهمية كبيرة في تحقيق النشاط الابادي ضد الحشرات. علي وجه الخصوص فقد تاكد ان الفاعلية الكبيرة تحدث مع المركبات التي تحتوي علاوة او الي جانب الجزء عديد الكلور جزء مع اما رابطة زوجية او بعض الذرات سالبة الكهربية مثل الكلورين او الاكسجين او النتروجين او الكبريت. لقد اتضح ان مركزين سالبين الكهربية يقعان متقابلان في مختلف السيكلوداينين الفعالة من وجهة المسافة والتوجيه. ترتيب هذه العناصر التركيبية موضحة مع الالدرين مع صورة نموذج للوضع الجزيئي. الشكل (٩-٤) يوضح اربعة مناظر مختلفة لهذا النموذج الجزيئي بما يظهر سيادة جزء هكسا كلورونوربورنين للجزئ بدرجة تفوق جزء النوربورنين غير المكثور. بالرغم من هذه السيادة فان الاختلافات الكبيرة في صفات الابادة علي الحشرات لمركبات السيكلورداينين المناظرة ترجع الي اهمية المركز الثاني سالب الكهربية في الوضع المناسب للتداخلات سواء الطبيعية او الكيميائية. صورة النموذج الجزيئي للالدرين توضح خصائص التركيبين الاساسيين في انها اخذت علي امتداد الخط الواصل او الذي يربط الذرات في قمة الكوبري لنواة دايمثانونفثالين. الشكل (1d) يوضح صورة الالدرين. والتي توضح وجود ذرة ايدروجين واحدة فقط علي كوبري الميثانو للجزء غير الكلورين من الجزئ. ايدروجين الكوبري الموجة في اتجاه نواة هكساكلورونوربورنين لم تتخل في النموذج الجزيئي. هذا القصور يرجع الي الزوايا

الموجودة في نظام نوربورنين والذي لا يظهر بوضوح ودقة بواسطة هذا النموذج. الانحراف الناتج عن التمثيل الحقيقي يكون صغيرا. بالرغم من هذه الانحرافات عن الواقع الا ان هذه النماذج تصلح لعمل مقارنات عن طوبوغرافية المركبات الحلقية.

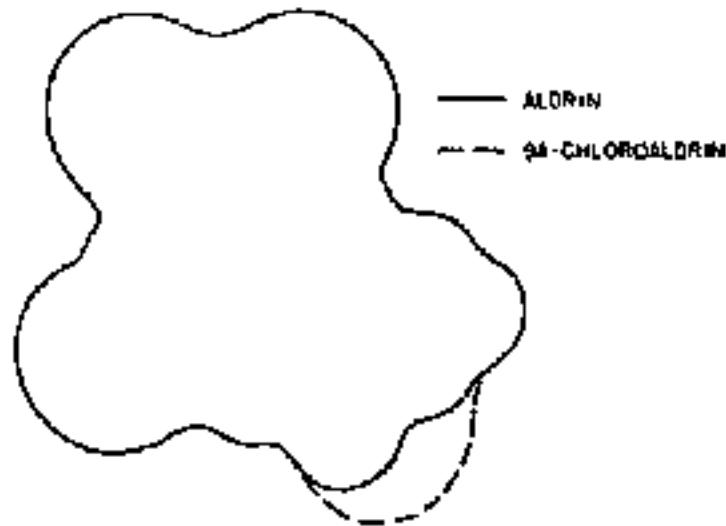


شكل (٤-٨): النموذج الجزيئي للالدرين Cortauld molecular model

لتبسيط مقارنة الالدرين مع السيكلودايينات الاخرى تم تكبير الصورة 1d في الشكل (٤-١٠). تم عمل هذا الرسم بتكبير ظل النموذج الجزيئي كما في الوضع المذكور في الصورة 1d في الحائط وتهديب عدم الانتظام. استخدام الالدرين كاساس في وضع النماذج الجزيئية يمكن عمل تصور لمركبات سيكلودايين اخرى. الاشكال (٤-٢٢ ، ٤-٢٣) اظهرت الوضع الطوبوغرافي للالدرين والمركبات دايمثانو نفتالين للمناظرة التي لها تاثير ابادي ضد الحشرات. اليروزات الكبيرة الثلاثة في الاجزاء العليا واليسارية للرسم توضح الكلورين في نواة هكساكلورونوربورنين. الي جانب هذا المركز سالب للكهربية توجد مركز اخر في القطاع الاسفل والايمن للرسم. مع جميع المركبات في الاشكال ٤-١١ ، ٤-١٢ فان الالدرين ، ٩-أ-كلورو الالدرين (المركب ٣٤) والالدرين والديلدرين والثيوديلدرين (مركب ٥٤) فان المواضع النسبية لمراكز الكهربائية السالبة الاثنتين هي نفسها بالنظر الي كلا المسافة والاتجاه.

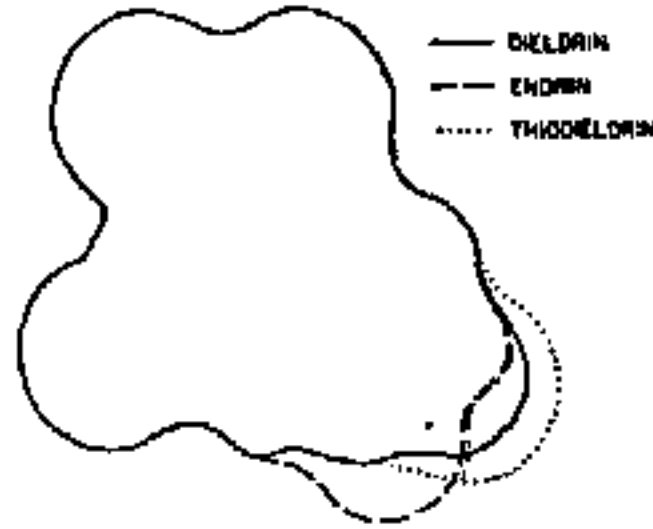


شكل (٤-٩): النموذج الجزيئي للالدرين



شكل (٤-١٠): النمذج الجزيئية للالدرين والالفاكلوروالدرين

بالرغم من ان هذه الرسومات ثنائية الابعاد فانه من الاهمية التمييز والفصل بين المراكز سالبة الكهربائية تقع في تجانس عبر مستوي التماثل في الجزيئات الخاصة بها. بكلمات اخرى فان الرسومات في اشكال (٤-٢١ ، ٤-٢٢) يمكن ان تعتبر مقاطع عبورية او اقسام عبورية للجزيئات عند مستويات التماثل الخاصة بها كما عرفت بكوبري الدايكلوروميثانو. يقع في هذا المستوي ضد التماثل المراكز سالبة الكهربائية التي تمثل بالذرات الفرعية للكورين او الاكسجين والكبريت في ٩-كلورالدرين وديلدرين والاندريين والثيوديلدرين علي التوالي.



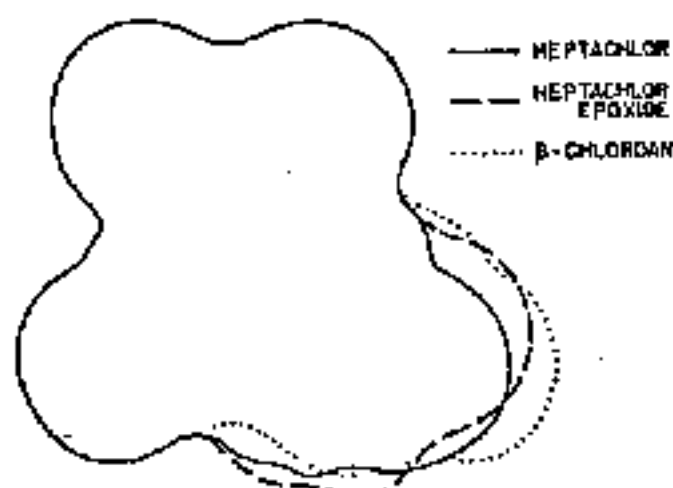
شكل (٤-١١): التماذج الجزيئية للديلدرين والاندرين والثيونيدلدرين.

الثيونيدلدرين له محيط تمثيل أكبر من المركبات الأخرى رجوعاً إلى حجم ذرة الكبريت. تمثل السلفوكسيد لهذا المركب أكبر ولكنة غير موضح بسبب عدم اليقين الخاص بتوجيه ذرة الأكسجين. الثيونيدلدرين والأكسيد الخاص غير معروف ما إذا كانت فعالة كل بذلته أو ينهار إلى الالدرين. النشاط العالي لهذه المركبات قد يرجع إلى هذا التحول. كما نوقش قبلاً فإن الأكسيد له حجم وشكل مشابهة لمشابهات الثيونيدلدرين (المركبات ٧٢ ، ٧٣) وقد ترجع الفاعلية الشاملة إلى الجزيء كوحدة كاملة. لم يتم عمل رسومات طبوغرافية لمركبات دايمثالونافثالين شديدة الفاعلية مع الأزو ومركبات الأزوكسي ٥٦ ، ٥٧ ومشتقات ١ و ٤ و ٧ و ٧ -تتراكلورولالدرين والدريدلدرين والمركبات ٩٨ ، ٩٩. مع الزوج الأول فإن حجم مجاميع النتروجين يحتمل أن تكون أكبر قليلاً عن الرابطة الزوجية الأوليفينية ومن ثم يكون الشكل للجزيئي بوجه عام قريباً من مركبات الالدرين والديلدرين كما في الأشكال ٤-٢١ ، ٤-٢٢. مركبات التتراكلورو تختلف عن الالدرين والديلدرين فقط في غياب الكلورينات الأوليفينية. بالرغم من أن هذا تأكد عن طريق بعض التناقض في الجزء الأيسر السفلي من الشكل للالدرين فإن الرابطة - الأوليفينية الباقية يمكن أن تساهم في المركز السالب الكهربية للجزء الكلور من الجزيء. هذا التغيير قد يكون مسئولاً عن الاختلافات في مدى نشاط هذه المركبات وليس على المستوى.

في الجداول السابقة لظهر عدد من مشتقات الكلورين للالدرين والديلدرين أن لها سمية نسبية منخفضة على الحشرات كما في المركبات ٢٣ ، ٢٩ ، ٥٢. في هذه

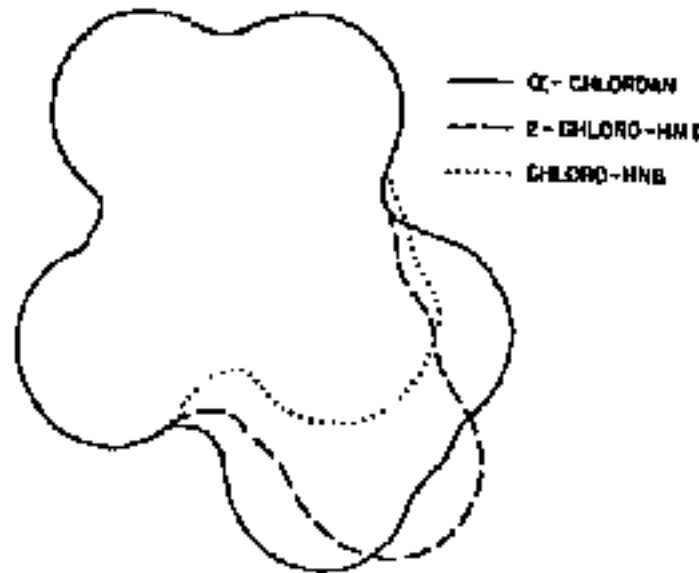
المشتقات كانت ذرات الكلورين في الوضع -٦- بالرغم من ان الحجم الشامل لهذه المشتقات كبير فان الشكل الطبوغرافي لها مشابه لما هو موجود مع الالدرين والديلدرين. كمثل فان المركب ٣٩ له نفس الشكل والحجم للثيونيلدرين كما في الشكل (٢٣-٤). من الاختلافات الهامة بين هذه المركبات ان الكلورين في الوضع اكسو-٦ للمركب ٣٩ في جانب واحد من الجزئ. كما ذكر اعلاه فان مركبات دايميثانوناقتالين لها مجاميع سالبة كهربيا مرتبة في تماثل تام. غياب هذه المراكز في المركب ٣٩ قد يكون مسئولا عن السمية المنخفضة.

الشكل (١٣-٤) يوضح الوضع الطبوغرافي للهبتاكلور والهبتاكلور ايبوكسيد والبارا-كلوردان وجميعها ذات سمية عالية علي الحشرات. عن طريق تأثير الكلورين في اوضاع ١ و ٣ فان المركب عالي الفاعلية (٢١) والتيلودرين له طبوغرافية مشابهة للهبتاكلور. هذه الأوضاع قريبة كثيرا في الشكل وهي ضرورية مع الدايميثانوناقتالين. في المركبات الثلاثة الاولى فان مركز الكهربائية السالبة للمعاكس لنواة الهكساكلورو نوربورنين غير متماثلة تماما ولكنها تمتد عبر مستوي التماثل لنظام هكساكلورونوربورنين. مع البارا-كلوردين فان الكلورين المؤثر يكون في الوضع -٢ حيث انه يقع في مستوي التماثل ويوجه بالمشابهة مع مجموعة الايبوكسي للديلدرين. في المركبات ٢١ والتيلودرين فان التماثل الجزيئي molecular symmetry يوجد بالنظر لكلا المراكز سالبة الكهربائية electronegative centers.



شكل (١٢-٤): النماذج الجزيئية للهبتاكلور ، الهبتاكلور ايبوكسيد والبارا-كلوردين

الشكل (٤-١٤) يوضح الطوبوغرافية لالفا-كلوردان والمركب ٧ (كلورو- HNB) والمركب ١٨ (٢-كلورو-NMI). شكل الالفا-كلوردان الذي له سمية منخفضة علي الحشرات له بعض التشابة مع البار-كلوردان ولكن شكل مختلف تماما بسبب علاقة الترانس لذرات الكلورين في الاوضاع ١ و ٢. بالرغم من ان الكلورين في الوضع-٢ في مستوي تماثل نظام هكساكلورونوربورنين فان توجيهه يكون منحرفا بعيدا عن المراكز الكهربائية السالبة في المركبات عالية الفاعلية كما نوقش اعلاه. في المركب غير النشط (١٨) فان الكلورين في الوضع-٢ يوجد ايضا في مستوي التماثل ولكن الشكل يوضح ان الجزئ له شكل مختلف عن المشابة الموضعي هبتاكلور. الوضع الطوبوغرافي للمركب (٧) وهو غير نشط ايضا يوضح ان للمركز سالب الكهربائية الذي تمثله ذرة الكلورين في الوضع-٥ يكون قريب جدا لتواء الهكساكلورونوربورنين عما هو الحال مع المركبات للفعالة. الحيود من الشكل ثلاثي الابعاد لمركبات عالية النشاط يبدو انها مسنولة عن الفعل الابادي القليل علي الحشرات.



شكل (٤-١٣): النماذج الجزيئية لالفا-كلوردان ، ٢-كلورو- HMI و الكلورو - HNB.

علي اساس النماذج الجزيئية الموضحة في الاشكال (٤-٩) وحتى (٤-١٤). اتضح ان توفر الظروف التالية ضروري لتحقيق الفعل الابادي العالي ضد الحشرات مع المركبات الحلقية:

١. وجود مركزين سالبين الكهربيين.
٢. وضع وموقع للمراكز السالبة كهربيا داخل مدي ضيق من المسافة والاتجاه بالنظر بكل منها.
٣. وضع او مكان المراكز السالبة كهربيا علي او عبر مستوي التماثل المعروف بواسطة كوبري دايلوروميثانو.

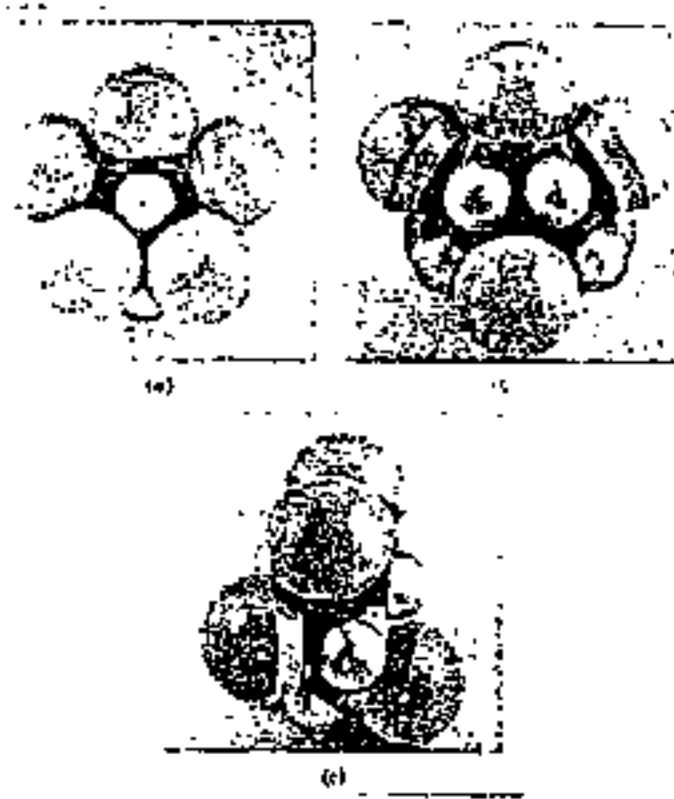
يبدو ان هذه الظروف ضرورية لتحقيق الفعل الابادي العالي ضد الحشرات ولكنها ليست دائما كافية. مثال ذلك ان بعض السيكلودايين ذات مجاميع فعالة تتطابق مع النظام الهندسي للمركبات الفعالة. بسبب ان هذه المركبات الفعالة قد تمثل بسهولة او قد تنتقل الي المواقع النشطة فانها غير سامة علي الحشرات.

الجدول (٤-٣٧) يوضح الفاعلية النسبية لاربعة مبيدات حشرية كلورينية تجارية. ثلاثة من هذه المركبات هي الددت والميثوكسي كلور والتوكسافين اقل نشاطا بشكل كبير عن السيكلودايين عالية الفاعلية التي توقشت قبلا. التراكيب للمركبين الاولين اوضحت لا تملك مركزي سالبة كهربيا كذلك التي توصف مركبات السيكلودايين النشطة. هذا بينما قيم السمية للذنين في نفس المدي مثل السيكلودايين العالية الفاعلية. من الصفات الاخرى للذنين في ان نظام المقاومة من الحشرات يرتبط مع المركبات من نوع الالدرين. لقد قدم Busuine شرح لهذه المقاومة علي اساس الترتيب الخماسي الزوايا للكلورين في اللندين (الشكل ٤-١٤-أ) مشابه لما في الشكل (٤-٩). الترتيب الخماسي الزوايا للالدرين يتضمن الكلورين علي الرابطة الزوجية للهكساكلورونوربورنين. بسبب الفاعلية العالية في المركبات ٩٨ ، ٩٩ والتي لا تملك ذرتي للكلورين هذه يبدو ان الترتيب خماسي الزوايا للكلورين غير ضروري لتحقيق الفاعلية العالية في مركبات اللندين او الالدرين.

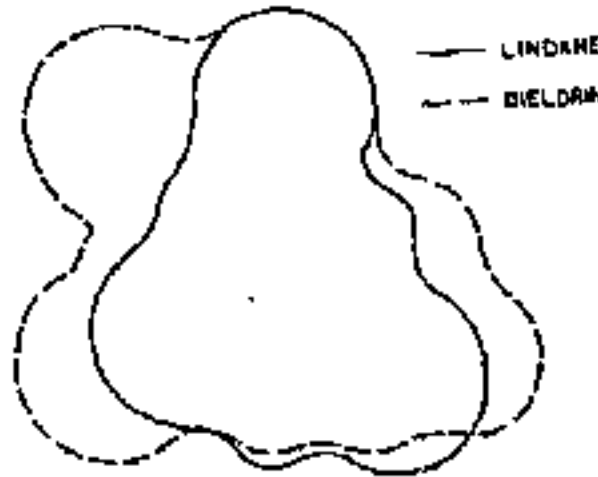
جدول (٤-٢٨): السمية النسبية لأربعة مبيدات حشرية كلورينية

Name	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
DDT	9	1	1	7	1	75
Methoxychlor	4	1	1	2	2	3
Toxaphene	4	1	1	1	3	20
Lindane	60	690	390	10	10	35

هناك تفسير آخر للنشاط العالي للندين والمقاومة المرتبطة به مع المركبات من نوع الالدرين يمكن ان تبني علي اعتبارات طوبوغرافية ولارتباطها بتلك الموجودة مع مركبات السيكلو دايين. الشكل (٤-١٤) يعطي للنموذج الجزيئي للندين علي طول الخط الواصل والذي يربط بين ذرتي الكربون الموجودتين في الوضع ميتا مع كل منها وتحمل كلورين قريب. هذه الصورة الجانبية مشابهة للصورة في الشكل ٤-١٤-d للالدرين والتي علي اساسها تم رسم المركبات الحلقية السيكلودايين. الرسم المشابه للندين موجود في الشكل (٤-١٥) والتي تفوق الالدرين قرب طوبوغرافية الالندين متاصل. لذلك يبدو جليا ان الالندين يمكن ان يعتبر به مراكز ذات كهربية سالبة كلاهما تنتمي حول مستوي التماثل الجزئي الذي يعرف بذرة كلورين مركزية مع كل من الكلورين المحوري والقمي في تركيب ثلاثي والكربون التي ترتبط به الكلورين المركزي. احد هذه المراكز سالبة كهربية يتضمن الكلورين القمي الثلاثي ومن الممكن ان يكون في اندماج مع اثنين من الكلورين المحوري سيس وهو الترتيب المشابه لنواة هكسالورونوربورنين. المركز سالب كهربية الثاني يتحقق بواسطة الكلورين المحوري الذي يوجد في الجانب المعاكس للحلقة من ذرتي الكلورين المحوري الاخري. هذا التشابه في موضع مركزي كهربية السالبة المتماثلين قد يكون مسئول عن فاعلية عالية مشابهة وظاهرة المقاومة المرتبطة بالالندين والالورين والمركبات من هذه الانواع.



شكل (٤-١٤): النموذج الجزيئي للندين



شكل (٤-١٥): النموذج الجزيئي للندين والديلدرين

• ميكانيكيات او تقنيات احداث الفعل Mechanisms of Action

المعلومات المتوفرة عن ميكانيكيات فعل المبيدات الحشرية من مجموعة السيكلودايين الحلقية ناقصة خاصة عن العملية التي فيها تتداخل الوحدة البيولوجية الخاصة مع المركب الكيميائي بما يؤدي لحدوث التأثير السام. من جهة اخري ظهرت العديد من الدراسات المرجعية التي تناولت كيفية احداث الفعل موضحة الاعراض والتغيرات الفسيولوجية في الحيوانات المسممة. من الناحية الاساسية فان فعل المبيدات الحشرية للسيكلودايين وصف بناء على تأثيراتها المحدثة للتشنجات على الجهاز

العصبي المركزي ووظائفه. في ذلك الوقت لم يكن معروفا الكثير عن المواضيع البيولوجية والبيوكيميائية المرتبطة في أحداث الفعل القاتل. هذا النقص في المعلومات عن ميكانيكية الفعل موجود أيضا مع اللندين ومركبات اللدنت. لقد أجريت محاولات لشرح وتمثيل سلوك بارابارا-ددنت من منطلق التداخل مع الموضع الحيوي كما حددته بعض الدراسات. لقد افترض العالم Mullins ان الاغشية العصبية تتكون من جزيئات كبيرة من الليبوبروتين الاسطواني مع مسافات بنوية تمثل ثقوب الغشاء. بناء على هذا الافتراض وضعت نظرية مفادها ان اللندين والبارابارا-ددنت تنطبق تماما في ثقوب غشاء العصب مسببة فعل ارتجافي او تشنجي. مشابهاة ومشتقات هذه المركبات لم تحقق نفس التطابق التام ومن ثم تظهر مرتبة عالية من الفاعلية. هذه النظرية الافتراضية تبنى على فرضيات غير واقعية تجاهلت الاختلافات في فعل اللندين والبارابارا-ددنت. من أحد الدراسات ما وجد من ان اللندين شيوعا مع الالدرين والديلدرين لا يعمل على الاعضاء الحسية بينما البارابارا-ددنت يحدث تغيرات في المصات الحسية مما يؤدي الي تيارات متضاعفة من النبضات. لقد وجد ان اعراض تسمم الذباب للمنزلي تختلف بين اللندين والبارابارا-ددنت حيث ان الاول ينتج عدم تناسق في حركة الاجنحة بينما المركب الاخير يسبب تغير مستمر في التناسق والذي لا يؤدي الي المنع الفوري للطيران. من جهة اخرى ثبت ان اللندين والديلدرين لهما نفس طريقة أحداث الفعل فهذين المركبين ذات الفاعلية العالية يشتركان في صفات تركيبية شائعة كما نكر عند مناقشة الطوبوغرافية الجزيئية. هذا التشابه في التركيب وكيفية أحداث الفعل وكذلك المقاومة المشتركة للحشرات انت الي الاقتراح بان اللندين والديلدرين تعمل على نفس الموقع البيولوجي. على اساس تشابههما في التأثير على الجهاز العصبي المركزي اتفق على انهما يعملان على مواقع متشابهة في هذا النظام. حيث ان البارابارا-ددنت يعمل على اعضاء الحس فان موقع أحداث الفعل الخاص به هو انسجة الجهاز العصبي الطرفي. هذا الاختلاف في موقع أحداث الفعل قد يفسر اختلاف سلوك بارابارا-ددنت عن مركبات من النوع لندين-ديلدرين. هذا التباين

لدي الي الاقتراح بان واحد من هذه المركبات يعمل علي القضاء العصبي والاخر يعمل علي بعض الانسجة العصبية الاخرى. لقد سبق للكلام عن الطوبوغرافية الجزيئية في المركبات وعلاقتها بالنشاط الابادي ضد الحشرات. لقد افترض ان هذه المركبات لها موقعين غنيان بالالكترونات واقترح ان هذين للموقعين يرتبطان بتوافق تام مع النشاط للبيولوجي. الارتباط يكون ضعيف مع المركبات التي لها موقع واحد وبالتالي تكون سميتها قليلة مثل ديهيدرو الديرين في المركب (٣٦). للتداخل الطبيعي مرتبط بالفعل.

REFERENCENCES

1. Metcalf, r.L., Organic Insecticides, Interscience, New York, 1955, pp. 233-250.
2. Acams, R., ed., Organic Reactions, Vol. 4 Wiley, New York, 1948, pp. 1-173.
3. Prill, E.A., J. Am. Chem. Soc., 69, 62 (1947).
4. Riemsehneider, R., and A. Kuhn, Mitt. Physiol. Chem. Inst. Berlin, Bln, R11, Oct. 1947; Chem. Abstr., 49, 8216 (1955); Monatsh. Chem., S6, 879 (1955).
5. Velsieol Corporation, British Patent 614,931 (Dec. 30, 1948) : S.H. Herzfeld R. E. Lidov, and H. Bluestone, U.S. Patent 2,606,910 (to Velsieol Corp.) (Aug. 12, 1952).
6. Soloway, S.B., Ph. D. Thesis, University of Colorado, 1955.
7. Riemsehneider, R., and B.B. Graviz, Botyu-Kagaku, 25, 123 (1960).
8. Sun, Y.P., J. Econ. Entomol., 43, 45 (1950).
9. Kleiman, M., U.S. Patent 2,655,513 (to Arvey Corp.) (Oct. 13, 1953).
10. Richter, S.B., Ph. D. Thesis, University of Colorado, 1955.
11. Fields, E.K., J. Am. Chem. Soc., 76, 2709 (1954).
12. Schmerling, L., U.S. Patent 2,881,223 (to Universal Oil Products Co.) (Apr. 7, 1959).
13. Meyers, R.K., and H. Rakoft, Ph.D. Theses, Purdue University, 1950; F.T. McBee, H. Rakoft, and R.K. Meyers, J. Am. chem. Soc., 77, 4427, (1955).
14. Haubein, A.H., U. S. Patent 2,806,813 (to Hercules Powder Co.) (Sept. 17, 1957).
15. Rtemsehneider, R., and H.J. Kotzsch. Monatsh. Chem., 91,41 (1960).
16. Keams, C.W., C.J. Weinman, and G.C. Decker, J. Eron. Entomol., 42. 127 (1919).

17. Hyman, J., British Patent 618.242 (Feb. 22, 1954).
18. British Patent 714.869 (to Arvey Corp.) (Sept. 1, 1954).
19. Davidow, B., and J.L., Radomski, J. *Pharmacol. Exptl. Therap.*, 107.59.
20. U.S. Dept. Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Communicable Disease Center. Technology Branch, Summary of Investigations No.7, July-December 1954. p.90.
21. Herzfeld, S.H., and M. Kleiman, U.S. Patent 2.583.569 (to Vel-jeol corp.) (Jan. 29, 1952).
22. March, R.B., *J. Econ. Entomol.*, 45. 452 (1952).
23. cristol, S.J., *Advan. Chem. Ser.*, 1, 184 (1950): and private communication.
24. feichtinger, H., H. Tummes, and s, Puschof, British Patent 794.661 (to Ruhrchemie A. G.) (May 7, 1958).
25. Herzfeld, S.H., and E.P. Ordas, U.S. Patent 2.528.656 (to Velsieol Corp.) (Nov. 7, 1950)
26. Riemschneider, R, and B.B. Graviz, *Monatsh. Chem.*, 91. 22 (1960).
27. Lidov, R.E., H. bluestone, S.B solowzy, and C.W. Kearns, *Advan. Chem. Ser.*, 1, 175 (1950).
28. Lidov, R. E., U. S. Paten. 2.717.851 (to Shell Development Co.) (Sept. 13, 1955).

CYCLODIENE INSECTICIDES



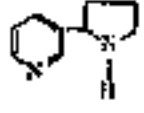
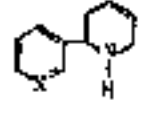
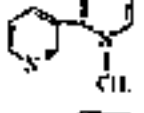
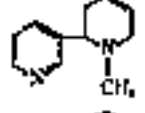
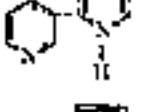
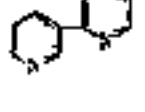

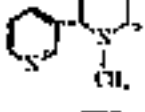
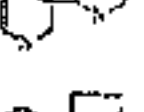
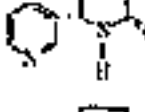
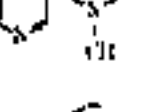
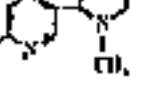

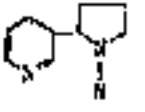
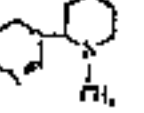
29. Phillips, D.D., U.S. Patent 3.012.933 (to Shell development Co.) (Dec, 12.1961).
30. Soloway, S.B. U.S. Patent 2.676.131 (to Shell Development Co.) (Apr., 20.1954).
31. Danish, A.A., and R.E. Lidov, U.S. Patent 2.804.420 (to Shell Development Co.) (Aug. 27.1957).
32. Bluestone. H., U.S. Patent 2.676.132 (to Shell Development Co.) Apr. 20, 1954).
33. Glanotti, D., R.L. Metcalf, and R.B. March, *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 49, 588 (1956).
34. Bann. J.M. G.C. Decker, and C.J. Weinman, *J. Agr. Food Chem.*, 4.937 (1956).
35. Danish, A.A., M.Silverman, and Y.a. Tajima, *J.Am. Chem. Soc.*, 76, 6144 (1954).
36. Lidov, R.E., U. S. Patent 2.635.979 (to Shell Development Co.) (Apr. 21, 1953).
37. Kuderna, J.G., U.S. Patent 2.802.012 (to Shell Development Co.) (Aug. 6, 1957).

38. Kuderna, J.G., J. W. Sims, J.F. Wikstrom, and S.B. Soloway, *J.Am. Chem. Soc.*, 81.382 (1959).
39. Kuderna, M., U.S. Patent 2.655.514 (to Arvey Corp.) (Oct.,13, 1953).
40. Brarce, N.O., *J. Am. Chem. Soc.*, 77.4157 (1955).
41. British Patent 722.212 (to Ruhrchemie A.G.) (Apr., 10, 1955).
42. Belgian Patent 537.413 (to Farbwerke Hoechst A.G.) (Apr, 6,1955).
43. Lidov, R.E., and H. Bluestone, U.S. Patent 2.714.617 (to Shell Development Co.) (Oct. 2, 1955).
44. Soloway, S.B.A.M.Damiana, J.W. Sims, H. Bluestone, and R.E.Lidov. *J.Am. Chem. Soc.*, 82.5377 (1960).
45. Gilbert, E.E., and S.L. Giolito. U.S. Patent 2.616.925 (to Allied Chemical and Dye Corp.) (Nov. 4,1952).
46. Volodkovic, S.d., N.N. Mel'nikov, A.f. Plate, and M.A. Pryanisnikova, *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.)*, 258.3153 (1958).
47. Volodkovich, S.D., N.N. Mel'nikov, A.F.Plate. and M.A. Pryanisnikova, *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.)*, 29.2797 (1959).
48. Mel'nikov. N.N., and S.D. Volodkovich, *J.Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.)*, 28.3342 (1958).
49. Cristol, S.J. G.D. Brindell, and J.A. Reeder, *J. Am. Chem. Soc.*, 80.635 (1958).
50. Dawson. J.W., and W.J.Croxall, U.S. Patent 2.562,893 (to Rohm and Hass Co.) (Aug. 7, 1951).
51. Me Ghie, J.F., and W.A. Ross, *Chem. Ind. (London)*, 1962, 1980.
52. Busvine, J.R., *Nature*, 174.738 (1954).
53. Winteringham, F.P.W., and S.E. Lewis, *Ann. Ree. Entomol.*, 4.303 (1959).
54. Brown, A.W.A., *Ann Ree. Entomol.*, 5.301 (1960).
55. Roan, C.C., and T.L. Hopkins, *Ann. Ree. Entomol.*, 6.333 (1961).
56. Mullins, L.J., *Science*, 122.18 (1955); *Molecular Structure and Functional Actirity of Nerce Cells*, American Institute of Biological Seieuces, 1956, P.123.
57. Beeht, G., *Nature*, 181.777 (1958).
58. Roeder. K. D., and E.A. Weiant, *Ann. Entomol., Soc. Am.*, 44.372 (1951).
59. Kearns, C.W., *Ann. Ree. Entomol.*, 1.123 (1956).
60. Riemxchneider, R., and V. Wuscherpfenining. *Z. Naturforsch.* 17b, 585 (1962).

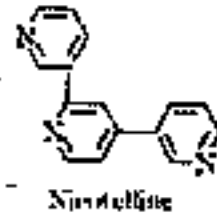
رابعاً: اشباه النيكوتين "نيكوتينويدز Nicotinoids" كمبيدات حشرية

تاريخ النيكوتين معروف جيداً وتم وصفه في العديد من المراجع العلمية والكتب. توجد انواع عديدة من الالكالويدز وجميعها ذات صلة وعلاقة بالنيكوتين في التراكيب الكيميائية مثل نورنيكوتين (٢)، نيكوتيدين، نيكوتيدين (٣)، اناباسين (٨)، ن-ميثيل اناباسين (٩)، اناتابين (١١)، ن-ميثيل اناتابين (١٢)، ٣،٢-دايبيريديل (إيزونيكوتانين (١٣)، كوتينين (١٤). من بين هذه المركبات ثبت ان النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين هي اكثرها فاعلية كمبيدات ضد الحشرات. لقد وجدت مشتقات النيكوتين كذلك في دخان الطباق وفي اوراق السيجار المتخمرة وفي النظم الحيوية كنواتج تمثيل وقد تم تجهيز العديد من المشتقات المخلقة. بعض من هذه المركبات موجود في الجدول (٤-٣٨). الاصطلاح "نيكوتينويدز" اقترح بواسطة العالم الياباني الكيميائي البروفيسور IZURU YAMAMOTO (١٩٦٢) يشمل النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين والمشابهات الضوئية لها ومشتقات تركيب النيكوتين.

جدول (٤-٣٩): التراكيب الكيميائية واسماء بعض النيكوتينويدز

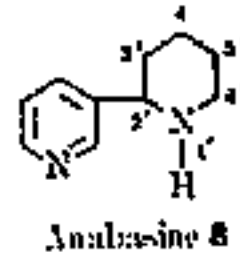
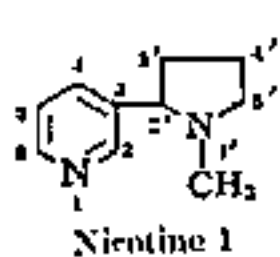
Nicotine 1		Anabasine 10	
Nicotinone 2		Anatoline 11	
Nicotyrene 3		N-Methyl anatabine 12	
Nornicotinone 4		2,6-Diethyl 13 (Lauroment)	
Diisotomatropine 5		Catamine 14	
Nicotinone 6		Hexamethylatropine 15	
N-Methyl nicotamine 7		6-Hydroxynicotinone 16	
Anabasine 8		6-Hydroxynicotinone 17	
N-Methyl anabasine 9			

لقد وجدت مركبات نيكوتيلين ، بيبريدين ، بيروليدين ، ن-ميثيل بيروليدين في الدخان كذلك. وجود نيكوتوان ، نيكوثيمين ، نيكوتلين مشكوك فيه حتى كتابة هذا المقال ولو انه نشر ان دخان السجائر يحتوي علي ٤٠٠٠ مادة كيميائية.



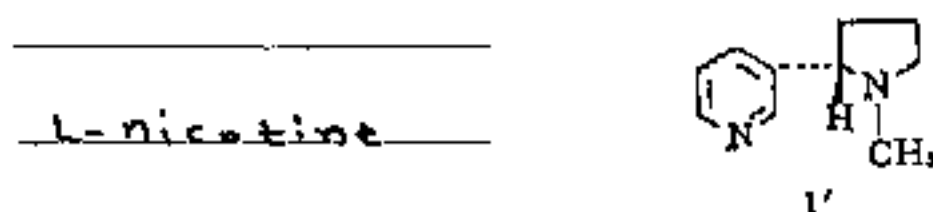
لقد تناولت اكثر من ٣٠٠٠ مقالة مرجعية عن النيكوتين كمبيد حشري والفعل الابادي للنيكوتينويدز من قبل العديد من العلماء خاصة R.L.Metcalf (١٩٥٥) وفي كتاب التوكسيكولوجي (١٩٥٩) ومن قبل لصادرات وزارة الزراعة الامريكية USDA قبل عام ١٩٣٥. في هذا المقام سوف نركز علي العلاقة بين تركيب النيكوتينويدز والفعل الابادي ضد الحشرات كمدخل لمعرفة كيفية احداث الفعل وتطوير الحصول علي مبيدات حشرية جديدة.

كيمياء للنيكوتينويدز: النيكوتين الطبيعي الليفو ١-ميثيل-٢ (٣ بيريدول)-بيروليدين (B-بيريدول-٥ ن-ميثيل بيروليدين ٣-١-ميثيل-٢-بيروليديل ١-بيريدين). نظام الترقيم في هيكل نيكوتينويد موضح للنيكوتين والاناباسين كما يلي:

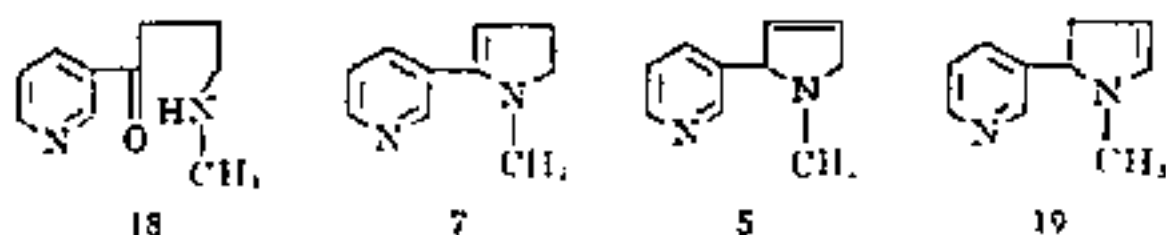


مركب L-Nicotine يرتبط بالحمض الاميني L-Proline ولذلك فان التناسق المطلق L-nicotine هو المركب (I) كما في الشكل التالي. قد يطلق الاسم L-nicotine تبعاً لنظام الحمض الاميني وقد يطلق عليه (S) تبعاً لنظام خان ، انجولد وبريلوج والمرادفات تكون D- او R-. ال-نيكوتين يتأكسد بواسطة برمنجنات البوتاسيوم او اكسيد الفضة الي ال-نورنيكوتين مما يوضح ان تناسق ال-نورنيكوتين

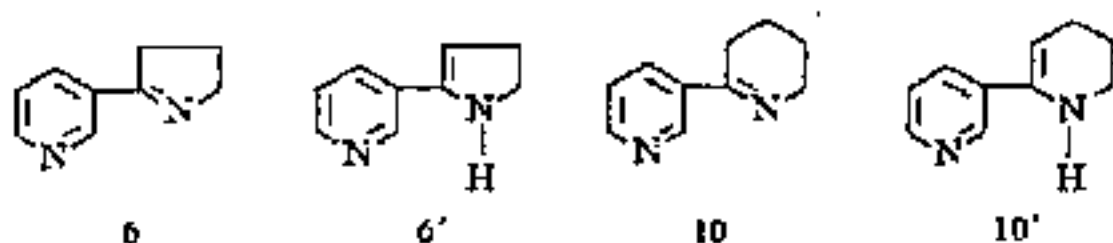
هو نفسه كما في ال-نيكوتين. بالرغم من ان نباتات الطباق تنتج المشابة الضوئي النقي ال-نيكوتين ($D^{20}=1690$ (σ)) فان القوة الدورانية للنورنيكوتين الطبيعي متباينة وفي العادة تعود الصورة-L (-17.7° ، -39.7° ، -45° ، -70° م وهكذا) وكانت الصورة-d مائدة في حالة واحدة في الدخان الياباني $D^{24.5}=+20.16^\circ$ (σ). للنورنيكوتين به زيادة من الصورة-d وتم عزلة من نبات *Duboisia Hopwoodii* وهو نبات استرالي من العائلة الصليبية. النورنيكوتين-L النقي الضوئي ذات (σ) $D^{23}=-88.8^\circ$.) لقد تم تحضير d-nornicotine والتي تحصل عليها من فائض او زيادة d-nornicotine او بالفعل المتكرر والتبلور لمركب L-dL-nicotine او زيادة d-nornicotine او بالفعل المتكرر والتبلور لمركب dL-nicotine L-tartrate. حديثا اعطي الفصل الميكروبي لمركب dL-نيكوتين ٦٠-٨٠% محصول d-نيكوتين. الترتيب والتناسق المطلق لمركب ال-اناباسين لم يحسم حتي ذلك التاريخ.



قبل مناقشة العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية يجب حسم التراكيب الكيميائية لمركبات النيكوتينويدز. يوجد تشويش فيما يتعلق بتراكيب ١-ميثيل-٢-٣-بيريديل-بيرولينات. الديهيدرونيكوتينيرين ناتج اختزالي للنيكوتينيرين (٣) وكان يعتقد انه متطابق identical مع ن-ميثيل ميوسمين (٧) والصورة الحلقة للمركب ٣-بيريديل-٣-ميثيل امينو بروبييل كيتون (او كسي نيكوتين غير حقيقي او كاذب pseude) (١٨). لقد اتضح اخيرا ان الديهيدرو نيكوتينيرين ليس متطابقا مع ن-ميثيل ميوسمين وقد افترض التركيب (١٩) او (٥). التركيب (٥) كان يطلق عليه في بعض الاحيان pietet's nicotine وبعد ذلك وصف كما في التركيب (١٩). الان يعتقد ان النيكوتين ما هو الا خليط في نورنيكوتين وربما معه L-anatabine. لقد تاكد الان ان ديهيدرونيكوتينيرين له التركيب (٥).



الميوسمين Myosmine والأتاباسين عرفت مرة علي انهما 6 و 15 ولكنهما الان ذوي التراكيب 6 و 15 علي التوالي. لقد تم تخليق النيكوتين بواسطة العديد من البحاث مثل A.Pietet (1898)، E.spath (1928)، L.C.Craig (1933)، S.Sugazawa (1954)، R.Lukes (1961)، H.Hellmann (1962). لم ترقى أي من هذه الطرق الي المستوي الصناعي فيما عدا محاولة تصنيع زيت دايريديل وكانت المادة الفعالة هي نيونيكوتين وقد اتضح اخيرا انه الصورة للراسمية للأتاباسين وكان محصول الناتج صغير غير اقتصادي الانتاج.



☒ ملامح التركيب المرتبطة بالفعل الابادي علي الحشرات:

لقد اجريت العديد من البحوث عن الفعل الابادي علي الحشرات للنيكوتينويدز وارتباطها وعلاقتها بالتركيب الكيميائي بواسطة علماء كثيرين خاصة C.H. ichardson ومعاونوه. لم يظهر أي من المركبات المخلفة المرتبطة بالنيكوتين من حيث التركيب سمية عالية كما هو الحال مع النيكوتين. فقط ثبت ان المركبات التي توجد طبيعيا وهي نيكوتين (1)، نورنيكوتين (2)، اتاباسين (8) ومشتقاتها الراسمية المخلفة والديهيدرونيكوتين (5) والتي اشتقت من النيكوتين ذات سمية عالية. هذه النتائج اكدت بوضوح مفهوم البحاث Tattersfield and Gimmingham (1927) من ان جزيئات النيكوتين والنورنيكوتين والأتاباسين مسنولة كلية عن السمية العالية. في هذا المقام فان ارتباط حلقة البيروليدين والبيريدين الي اللوضع B بيتا لحلقة البيريدين

ووجود ذرة كربون غير متماثلة تعتبر ذات أهمية وتأثير خاص في تحقيق النشاط والفاعلية والسمية.

لقد ظهرت قليل جدا من الدراسات المرجعية عن تخليق مشتقات المبيدات الحشرية من النيكوتين. في عام (١٩٦٢) اجريت محاولات لتحليل العلاقة بين التركيب والفعل البيولوجي للنيكوتينويدز بواسطة Yamamoto ومعاونوه. لقد افترض الباحث ان النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين وغيرها من المركبات القريبة التركيب تؤثر علي نفس موقع المستقبل receptor. للحصول علي رؤية عن ميكانيكية الفعل وطبيعة المستقبل يجب مناقشة العلاقة بين التركيب والفاعلية عند هذا الموقع ولكن المشكلة تكمن في عدم توفير طريقة لو تكليك تمكن من تقدير النشاط والفاعلية مباشرة. لذلك اخذ هذا الفريق البحثي القيمة التقريبية للفعل الابادي علي الحشرات كدليل للفاعلية علي الموقع المستهدف لكي يحصلوا علي ملامح التراكيب الضرورية التي تؤثر علي الفاعلية مع طريق الاستخدام المختبرة ولو ان النشاط الابادي يختلف من حشرة لحشرة اخري. السمية اقل من حوالي العشر (١٠/١) عن تلك الخاصة بسمية النيكوتين عرفت علي انها سمية منخفضة Low "toxicity". الملامح الضرورية للتركيب ثم تحليلها علي النحو التالي:

١- النشاط الابادي

علي الحشرات وغيرها فان الانشطة الحيوية للنيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين قورنت من عدة اتجاهات (جدول ٤-٣٩). من الواضح وجود بعض الاختلافات في السمية حيث وجد ان هذه المركبات الثلاثة تفوق في السمية النيكوتينويدز الاخري والمركبات المرتبطة بها. لذلك فان وجود لو غياب مجموعة N-methyl علي حلقة البيروليدين والاختلاف في الحلقة الخماسية او السداسية عند الوضع ٣- حلقة البيريدين تؤكد ان ليس له دور مؤثر في السمية والفاعلية.

جدول (٤-٤٠): السمية النسبية للتبوتين والنورنيكوتين والاناباسين

الكائنات المختبرة	السمية النسبية Relative toxicity, arbitrary standard	المرجع Refs.
Insects الحشرات Aphis rumicis	Anabasine sulfate > nicotine sulfate (5:1) Nornicotine > nicotine (2:1) Anabasine > nicotine (10:1)	14 17 38
Culex pipiens (larvae)	Nicotine > anabasine (2.6:1)	7
Carpocapsa pomonella	Nicotine > anabasine, nornicotine	44
Oncopeltus fascialus	Nicotine > anabasine, nornicotine	3
Tetranychus telarius Phlyclaenia rubigalis	Nicotine = anabasine = nornicotine	3
Brevicoryne brassicae Macrosiphum pisi Nasturtium aphid Paratetranychus citri	Anabasine > nicotine, nornicotine	3
Mammals الثدييات Guinea (se)	Anabasine > nornicotine > nicotine (1.45:1.14:1)	15
Rat (se)	Nicotine = nornicotine	15,21

٢- التبوتين والنورنيكوتين

يتكون من حلقة بيريدين وبيروليدين اما الاناباسين به حلقة بيريدين وبييريدين. الاجزاء الفردية للحلقة مثل البيريدين والبيروليدين والبييريدين والمركبات المشابهة في التركيب مثل البيكولين واللوتيرين والكينولين والايذوكينولين والبيروول كلها ذات سمية منخفضة جدا (جدول ٤-٤٠). يبدو ان وجود حلقتان ضروري لاحداث السمية.

جدول (٤١-٤): السمية النسبية لتنظيم الحلقة البسيطة (L-nicotine=1.00)

Compounds	Insects	
	Aphis Rumics (53)	Tribolium confusum
Pyridine	1/125	1/1130
Pyrrolidine	1/20	1/36
n-methylpyrrolidine		1/310
Piperidine	1/25	
Pyrrole	< 1/250	
A-picoline	< 1/65	
Lutidine	1/25	
Quinoline	1/10	
Isoquinoline	1/15	

٣- بالنظر لشق ٢- بيريديل في جزئ النيكوتين عند اذلال الاحلالت الكيل او فبنيل في الوضع ٢- لحقة البيروليدين بدلا من البيريديل حدث نقص كبير في السمية علي حشرة المن (جدول ٤١-٤). هذا يوضح ان حلقة البيريدين في جزئ نيكوتينويد يلعب دورا مؤثرا في السمية. اظهر البيروليدينات الاحلالية في الوضع ٢- اقل فاعلية ضد الحشرات عن النيكوتين ولكن السمية النسبية تزيد عن النيكوتين (١)، النورنيكوتين (٢)، ديهيدرونيكوتين (٥)، ٥- ميثل نورنيكوتين (٢٠). المركب dl-N-methyl- anabasine (٩) فقط هو الاقل سمية ولكن مازال اكثر سمية من النيكوتينويد التي فيها روابط اخري مثل ٢,٢-بيريديل بيريدين (٢١)، ٣,٢-بيريديل (٢٢)، ٣,٣-بيريديل بيريدين (٢٣)، ٤,٤-بيريديل بيريديل (٢٤)، dl-a-نونيكوتين (٢٥)، dl-a-نيكوتين (٢٦). السؤال الان: لماذا تكون الرابطة ٢-٣ ضرورية لاحداث السمية العالية؟ كما نوقش قبالا فان نتروجين البيروليديل او البيريديل للنيكوتينويد تلعب دورا هاما في النسبة. لقد لوحظ ان المسافة الدنيا بين نتروجين البيريديل والبيروليديل او نتروجين البيريديل للنيكوتينويد ذات الرابطة ٢-٣ حسبت وقدرت بحوال ٤,٢ انجستروم. في مواضع الارتباط الاخري تختلف المسافات بشكل كبير عن القيمة ٤,٢ انجستروم. هذا يمكن فهمه اذا كان الترتيب الكيميائي للقراعي المطلوب للشقين الهامين البيريدين والبيروليديل او نتروجين البيريديل ضروري لاحداث الفعل علي المستقبل.

٤- لقد درس Smith ومعارنوه (١٩٣٠) سمية مختلف الدايريديل والدايريديلات ووجد ان جميعها ذات سمية منخفضة كما في الجدول (٤٢-٤). السمية الواطية

للدايبيريديلات قد ترجع الي نقص حلقة البيريدين. في الدايبيريديلات بخلاف ٢,٣-دابيريدل (- ٣,٢ دابيريدل (١٢)) فان المسافة غير المناسبة بين ذرتي نتروجين قد تكون السبب في خفض السمية. حقيقة ان ٢,٣-دابيريدل ، ٢,٣-دابييريديل (٢٧) ذات سمية منخفضة ولو ان لها هياكل متشابهة لتلك الموجودة في ٢,٣-بيريدل بيريدين (٨) مما دعي الي الاقتراح باهمية قاعدية كل من النتروجين.

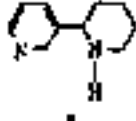
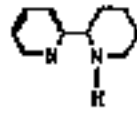
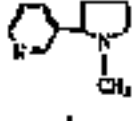
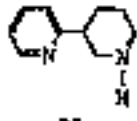
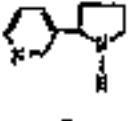
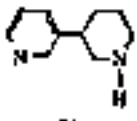
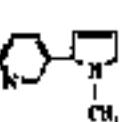
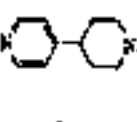
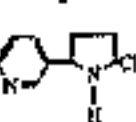

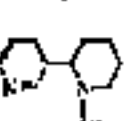
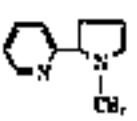
٥- النيكوتين (٣) ، الكوتين (١٤) ، الميوسمين (٦) ، نورنيكوتين (٤)

جدول (٤-٤٢): السمية التسمية للبيروثيديلات في الاحلال ٢- والمركبات المرتبطة

بها (1=L.nicotine).

Compound	Toxicity السمية
n-methylpyrrolidines, substituent on 2 position.	Aphis rumicis (10), spray
p-chlorophenyl-	1/11
p-methoxyphenyl-	1/20
phenyl-	1/33
p-hydroxyphenyl-	< 1/25
n-butyl-	1/45
n-propyl-	1/95
ethyl-	< 1/125
methyl-	< 1/178
hydrogen- (n-methylpyrrolidine)	< 1/100
3-pyridyl- (l-nicotine)	1.00
pyrrolidines, substituent on 2-position	thermobia domestica (26), spray
mesityl-	1/3.6
cyclohexyl- (l-form)	1/3.7
(dl-form)	1/5.4
thienyl-	1 / 4.5
phenyl (l-form)	1 / 4.9
(dl-form)	1/7.4
(d-form)	1 / 4.9
n-butyl-	1/7.1
pyrrolines, substituent on 2-position mesityl-	1/3.1
cyclohexyl-	1 / 4
thienyl-	1/5.1
phenyl-	1/5.1
n-butyl-	1/5

جدول (٤-٣): السمية النسبية للبيريديل بيروليدينات والبيريديل بيريدينات
(1=L.nicotine)

Compound	Toxicity	Insect*	Compound	Toxicity	Insect*
	$LD_{50} > 1.5$	a		1.100	a
	$LD_{50} 1/25$	a, b, c		1.30	a
	$LD_{50} 1/1$	a, b, c		1.50	a
	> 1	a, b, c		1.1000	a
	11	a, b, c		1.31	a
	$LD_{50} 1/1000$	a, b, c		1.31	a

*Insect: (a) *Aphis rumicis*, spray (3%, 47). (b) *Musca domestica*, film contact (100). (c) *Blattella germanica*, spray (10%). (d) *Callosiphum brassicae* larvae (7).

-ميثيل ميوسميد (٢٨) ، ٢،٣-دايبيريديل (١٣) ، انا باسين (١٠) ذات هياكل متشابهة لتلك الموجودة في النيكوتين والاناباسين ومنها المتطلبات الضرورية ٢ و٣ و٤ ولكنها ذات سمية منخفضة. هذه المركبات بها عدم تشبع حلقات في البيروليدين والبيريدين بينما الديهيدرونيكوتين (٥) وبالرغم من عدم التشبع الا ان له سمية عالية جدا. هذه العلاقة موجودة في الشكل (٤-٢٨) حيث لوحظ ان المركبات ٣ ، ٦ ، ٤ ، ٢٨ ، ١٣ ، ١٠ ذات سمية منخفضة وتحتوي بالاضافة علي حلقة البيريدين الحلقة العطرية غير المتجانسة الحلقة N- (بيريدين ، بيرول) او للحلقة المهدرجة جزئيا التي فيها رابطة C=N (٢٨-بييريدين ، Δ2-بيرولين) والكوتينين (١٤) وفيه نتروجين الاميد حيث النتروجين ذات قاعدية منخفضة. لقد اتضح ان حلقة البيريدين والبيروليدين

و $\Delta 3$ - بيرولين في تركيب المركبات ذات السمية العالية يجب ان تكون عالية القاعدية. لفحص هذه الفرضية تم تقدير Pka للبيريديل نثروجين (Pka2) ونثروجين الشق الاخر (Pka1) كمعيار لمعرفة القاعدية. الناتج مع بيانات السمية تحصل عليها بواسطة بحاث كثيرين وهي موجودة في جدول (٤-٤٣) والشكل (٤-٣٩).

جدول (٤-٤٤): السمية النسبية الدايبيريديلات والدايبيريولات علي المن (1=L-nicotine)

Compound	Toxicity	Compound	Toxicity
2,2-Dipyridyl	1/100	2,2-Dipiperidyl	1/100
3,2-Dipyridyl 13 (2,3-)	1/100	3,2-Dipiperidyl 27(2,3-)	< 1/100
3,3-Dipyridyl	< 1/1000	3,-Dipiperidyl	1/100
3,4-Dipyridyl	1/300	3,4-Dipiperidyl	> 1/10 ^b
4,4-Dipyridyl	1/750	4,4-Dipiperidyl	1/2100

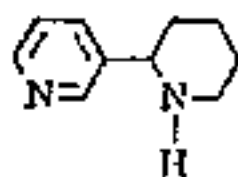
^a Figures are taken from Metcalf, p. 5. (31).

^b

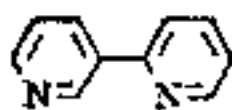
Conc.,

Compound	g./100 ml.	% Killed
Nicotine	0.01	99
	0.001	67
3,4-Dipiperidyl	0.1	99
	0.01	83

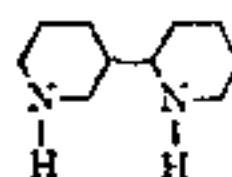
Relative toxicity to *Aphis rumicis* (L-nicotine = 1.00).



8
1/10
d > 1/4

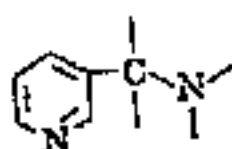


13
1/100



27
< 1/100

لقد ثبت ان النيكوتينويدز ذات نتروجين عالي للقاعدية (Pka1) يساوي ٧,٤-٩ وهي عالية السمية علي الحشرات بينما للنتروجين ذات القاعدية القليلة (Pka1 اقل من ٥,٦) ذات سمية منخفضة. لقد لوحظ ان الاناباسين ١٠ والذي له Pka1 متوسطة (٦,٧) ذات سمية متوسطة. تلخيصا لملاح التركيب التي ذكرت اعلاه اقترح Yamamoto ومعاونوه (١٩٦٣) ان الشق الضروري للمسئول عن السمية العالية للنيكوتينويدز علي النحو التالي:

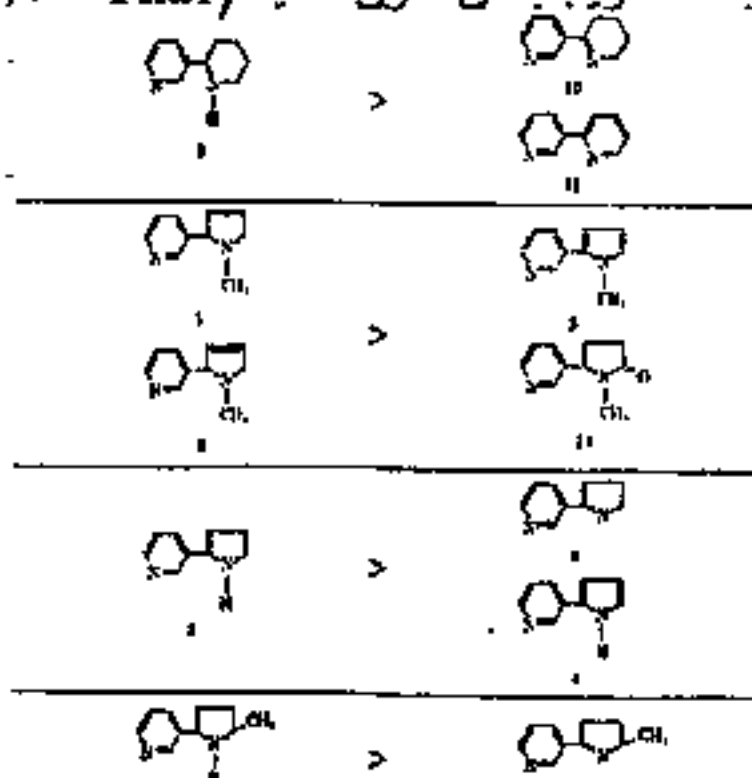


وفيها يجب ان يكون النتروجين في السلسلة الجانبية ذات قاعدة عالية. الاقتراب المذكور اعلاه يشمل ويتضمن:

١- حلقة البيريدين هامة وضرورية.

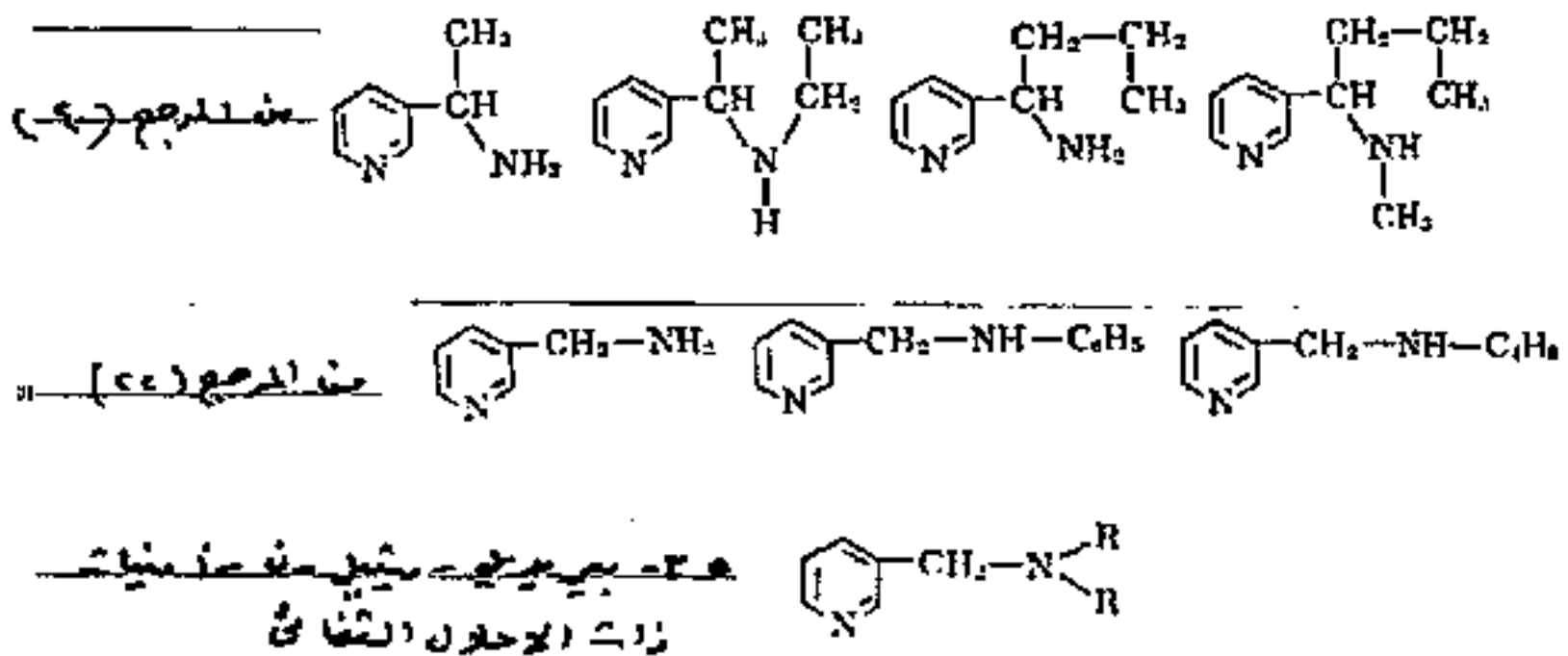
ب- نتروجين الامينو في السلسلة الجانبية يجب ان تتفصل من حلقة البيريدين بمسافة معلومة.

ت- قاعدية نتروجين الامينو هامة ويجب ان تكون عالية (Pka1 = ٧,٤-٩).

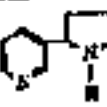
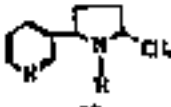
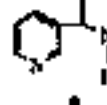





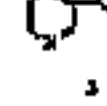


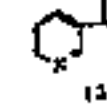



شكل (٤-١٦): مقارنة بين سمية النيكوتينويدز المرتبطة ٢,٣. التفاصيل موجودة في جداول (٤٤-٤).

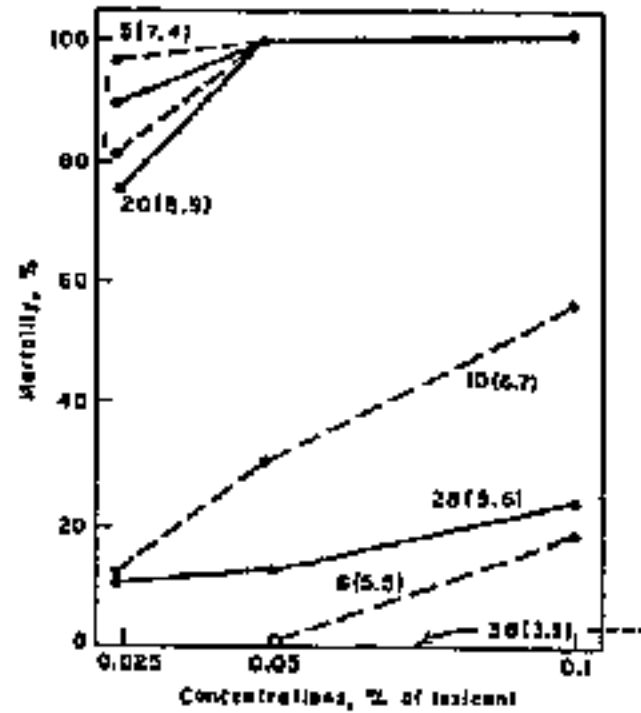
الشق الضروري الموضح اعلاه يعتبر مطلب مسبق ولكنة بنفسة فقط غير كافي لتحقيق السمية. الامينات الموضحة انناه وهي مزودة في الشق الضروري اظهرت سمية منخفضة ضد المن (المرجع ٤٠) والذباب المنزلي (المرجع ٢٢). لقد ساد الاعتقاد احيانا ان هذه البيانات توضح ضرورة الهيكل الشامل لحلقة البيروليدين والبيريدين في ترتيب النيكوتينويدز والان اتضح ان بعض ٣-بيريديل ميثيل س-امينات ثنائية الاحلال من النوع الموضح في الشكل ذات سمية تماثل سمية النيكوتين ضد الذباب المنزلي. حلقة البيروليدين الحلقية يمكن احلالها بواسطة مجموعة امين اليقاتية وسوف تناقش هذه الجزئية فيما بعد. مركب ٦-ميثيل نورنيكوتين (٤-١٧) للمزود بالشق الضروري اوضح نقص في السمية. هذا يماثل الحالة التي تم فيها ادخال مجموعة ميثيل في الوضع ٥ الفا للنيكوتيناميد والاكسين غير المتجانس او ٨-هيدروكسي كينولين والتي انت الي خفض لو اختفاء للنشاط البيولوجي لهذه المركبات. خلاصة القول ان النيكوتينويدز ذات السمية العالية لها ضروري حيث وبينما ان كل النيكوتينويدز التي لا تحتوي علي الشق الضروري عديمة او ذات سمية قليلة.



جدول (٤٥-٤): السمية النسبية وقاعدية النيكوتينويدز

Compound	Basicity		% Ionized form at pH 7	Relative toxicity	Insect*
	μK_{a1}	μK_{a2}			
	2.3	9.0	99.0	2.0	a
	3.4	8.0	98.0	1.01	b
	3.1	8.5	99.0	10.0	c
	6.1	7.8	88.5	1.01-0.7	***
	2.5	7.1	71.3	1.02 1.01 1.01 >1	b c d e
	2.8	6.7	88.4	0.25 0.01	b c
	2.5	8.0	98.6	0.7 0.4	b c
	2.8	5.0	91	0.05 0.05 0.10	b c d
	2.2	4.7	83	0.04 0.01	b c
	2.7	4.5	81	0.1	b
	2.5	3.8	80	0.01	b
				0.01	a
				0.1	d

* Insects: (a) *Tabanus rusticus*, speng (see Metcalf, p. 5 [31]). (b) *Musca domestica*, film contact (60). (c) *Periplaneta americana*, topical (60). (d) *Culex pipiens fatigans*, injection, (see Metcalf, p. 6 [31]). (e) *Rhopalosiphum persicifolius*, spray (60).



شكل (٤-١٧): للسمية علي *R.pseudobrassica* (-) و *R.prunifoline*

(---) من الرش. الارقام بين الاقواس توضح قيم Pk_{50} .

☒ كيفية احداث الفعل Mode of action

١- النفاذية في جسم الحشرة: Penetration

السمية الاكبر للنيكوتين الحر فوق كبريتات النيكوتين قد فسرت من خلال التطاير الاكبر للنيكوتين الحر. لقد لوضح الباحثان رينشاردسون وشيبارد من خلال دراسة ارتباط الحموضة PH بسمية النيكوتين علي يرقات بعوض الكيوليكس بينيز والحشرات الكاملة للصرصور الامريكي انه في محلول تكون القاعدة الحرة اكثر سمية في الصورة الايونية. في الصرصور تاكد زيادة سرعة تخطل القاعدة الحرة عن الايون كما زادت سمية النيكوتين مع زيادة الحموضة حيث انه عند حموضة ٢ او ٢,٨ وحيث يكون التاين قريب من الاكتمال لظهر النيكوتين بعض السمية علي كلا الحشرات. (جدول ٤-٤٥). لقد لوضح الباحثان Ellisor and Richardson ان النيكوتين كقاعدة حرة وفي الصورة الايونية متساوية في السمية عندما تحقن في الصرصور الامريكي. من الناحية النظرية فان تايين القاعدة يقدر بواسطة قيمة Pka للقاعدة ودرجة حموضة الوسط كما في المعادلة التالية:

$$\% \text{ ionized} = 100 / (1 + \text{antilog} (\text{pH} - \text{pK}_a))$$

حيث ان قيمة 'Pka' للنيكوتين تساوي 7,9 علي درجة 25° م فان نسبة 88,9% منه تتاين علي درجة حموضة PH=7. نسبة النيكوتين الحر الي الصورة المتاينة في سائل جسم الحشرة يجب ان يكون نفسة عندما يدخل اي منهما في الجسم. لقد اتضح كذلك ان الاناباسين في الصورة للقاعدية الحرة ينفذ من كيوتيكل الحشرة اسرع من كبريتات الاناباسين وان الاناباسين الحر كان ذات سمية تساوي ضعف سمية الكبريتات لحشرة المن. لذلك فان للسمية العالية للنيكوتين الحر او الاناباسين ترجع الي النفاذية خلال الكيوتيكل او التطاير الكبير ولكن لا يمكن اثبات هذه الحقائق وتقدير اي الصور مسؤولة عن السمية الاصلية.

جدول (٤-٤٦): دخول النيكوتين في الصرصور الامريكي*

التاثير علي الحشرات	النيكوتين الممتص ملجم/جم من وزن الجسم	تاين النيكوتين %	درجة حموضة PH المحلول
تقريبا ميتة	٠,٤٥	٤	٩,٣
٦٠% طبيعية	٠,٢٨	٩٦	٦,٤
٨٣% طبيعية	٠,٢٤	٩٩,٩	٢,٨

* الغمر في محلول ٠,٠٥ مولر لمدة ١٦ دقيقة علي درجة 25°م. ممنوع تناول المحلول.

النفاذية في مكان احداث الفعل:

مكان احداث فعل النيكوتين والاناباسين درس بواسطة العديد من البحات. النيكوتين سم يؤثر علي العقد العصبية ganglionic poison ومن ثم فهو يتميز بالفعل علي العقد العصبية في الجهاز العصبي المركزي للحشرة حيث ثبت كذلك ان التاثير علي المحاور للعصبية axonic effect للنيكوتين غير متخصص. التاثير الاساسي لنيكوتين في الصرصور الامريكي من النوع التوصيل الانتقالي خلال الوصلات العصبية trans synaptic conduction والتي تهين بداية ثم تسد بعد ذلك. الاناباسين يهين ويسد النقل خلال نقط الالتقاء العصبية. كولين استريز الحشرات لا يتاثر

بالنيكوتين. هناك أدلة كافية تشير إلى أن الأيون ينفذ ببطء شديد في العقد العصبية وأعصاب الحشرات ومن ثم يتوقع أن السموم الأيونية ذات تأثير أقل كثيراً على الجهاز العصبي في الحشرات عن أقرانها من المشتقات غير الأيونية. لقد أجريت محاولات بواسطة الباحث O'Brien (1960) لاستغلال فرضية حاجز نفاذ الأيونات في الحشرات للتنبؤ بسمية المركبات المتأينة. لقد تم الاستنتاج بأن: إذا كان المركب السمي العصبي ذات فاعلية داخلية متطابقة في الحشرات والثدييات وإذا كانت الحشرات وليست الثدييات فيها موقع حيوي محمي كلية من الأيونات الكبيرة فانه حينئذ يكون كل المركبات المتأينة فعالة في الثدييات ولكن الجزء غير المتأين فقط هو الفعال في الحشرات. مع القاعدة فإن الجزء غير المتأين (F) يشتق من معادلة هندرسون التي تنص على:

$$PH = PKA + LOG_{10} (u / i).$$

حيث u تمثل التركيز المولر للصورة غير الأيونية و i هي الصورة الأيونية. لذلك فإن:

$$F = u / (u + i) = 1 / (1 + \text{antilog} (pH - pKa))$$

في الثدييات يكون المركب كله كوحدة مسئول عن الفاعلية ولكن في الحشرات فإن الجزء (F) فقط هو الفعال. لذلك فإن نسبة السمية المتتبا بها تساوي:

$$\text{الجرعة للنصفية القاتلة LD50 على الحشرات} / \text{LD50 على الثدييات} = 1 / F$$

رجوعاً إلى النيكوتين فانه عند درجة حموضة (7) فإن حوالي 7,3% توجد في الصورة الأيونية (F = 0,073). في بعض الحالات كان هناك اتفاق قريب جداً بين القيمة التي تتبأ بها والقيمة الملاحظة (جدول 4-46). لقد أدى ذلك إلى الاقتراح بأن النيكوتين ينفذ في الموقع المستهدف كقاعدة حرة. هذا قد يكون مسئولاً عن السمية المنخفضة نسبياً للنيكوتين على معظم الحشرات بالمقارنة مع المبيدات الأخرى الملامسة وكذلك لآحداث السمية العالية على حشرات المن والتي يكون فيها الحاجز الأيوني منخفضاً.

جدول (٤-٤٧): نسبة سمية مبيد النيكوتين*

الحشرة	نسبة السمية الملاحظة*
الذباب المنزلي	٢٥
الصراصير	٢٨
بقعة حبيشة اللبن	٧,٣
بقعة الكوسة	٢٥

* نسبة السمية المتنبأ بها $1/F - 14 = Pka$ (٨,١).

• LD50 على الحشرة عن طريق الحقن بعد ٢٤ ساعة/LD50 على

الجرذان بالحقن البريتوني.

☐ ميكانيكيات الفعل Mechanism of Action:

بعد دخول موقع الفعل نتساءل كيف يؤثر النيكوتين على نشاط العصب؟ في الوقت انذاك لم يكن هناك شيء معروف عن التغيرات الطبيعية الكيميائية التي تحدث في غشاء العصب وبعد ذلك وضعت العديد من الفرضيات نذكر منها باختصار الفرضيات التالية:

- ١- النشاط الضوئي والسمية optical activity and toxicity الصورة (L) للنيكوتين وضعت على انها اكثر سمية من الصورة d في العديد من الاصدارات المرجعية والكتب. لقد كان ذلك حقيقيا مع المن *A. rumicis* بينما في حالات اخري كانت الصورة (L) تماوي الصورة (d) لو كانت (d) متفرقة بشكل كبير عن الصورة (L) من حيث التأثيرات السامة للنيكوتينويدز (جدول ٤-٤٧). لم تكن هناك اختلافات معنوية بين نشاط d و L نورنيكوتين على ضغط الدم والتنفس والعقد العصبية والقلب في القطط بينما كانت هناك اختلافات طفيفة في تجهيزات العضلة والعضل - العصبي. لقد اظهر المشابهين الضوئين للنيكوتين في الغالب نفس السمية على الذباب المنزلي (جدول ٤-٤٨). من ناحية التركيب الكيميائي كان كلا الصور L و d -نورنيكوتين

لهما نفس المسافة بين ذرتي النتروجين ومن الطبيعي ان يفترض ان كلا المشابهين الضوئيين يتصرفا بنفس الطريقة عند مكان الفعل.

جدول (٤٨-٤): السمية النسبية للصور L و d - نيكوتين والنورنيكوتين.

المركب	المن بطريقة الرش	الفئران * تحت الجلد	خنازير غينيا* تحت الجلد
نيكوتين - L	١,٠	١	١
نيكوتين - d	٠,٢	١	١
نيكوتين - dL	٠,٥		
نورنيكوتين - L	٢	١	١,٢
d-	١,٤	٤	٣,٢
dL -	١		

* LD50 = ٢٣,٥ ملجم / كجم

* LD50 = ٣٢ ملجم / كجم

جدول (٤٩-٤): سمية L - و d - نيكوتين على الذباب المنزلي

المركب*	% صرع بعد		
	٦,٥ ساعة	١٦ ساعة	٢٤ ساعة
L - نيكوتين	٣٨,٣	٣٦,٧	٣٦,٧
d - نيكوتين	٤٠,٠	٤٠,٠	٣٨,٣

* عن طريق الحقن بجرعة ٣٠ ميكرو جرام لكل انثى ذباب منزلي

٢- لقد درس كريج وريتشارنسون (١٩٣٣) العلاقة بين السمية على المن A.rumicis لبعض مركبات ن-ميثيل بيروليدينات الاحلالية وثابت التاين لهذه القواعد. لقد وجد ارتباط بين السمية وثابت التاين. لقد تناقصت السمية كلما زادت قيم

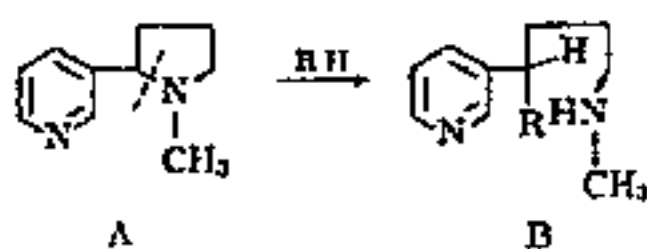
Pka وقد كان النيكوتين أقل القواعد في هذه السلاسل وكان أكثرها سمية (الجدول ٤-٤٩). نسبيا وجد ان القاعدة المنخفضة نسبيا للتروجين البيروليدين في النيكوتين يتسبب بواسطة مجموعة البيريديل الجاذبة للإلكترون. لقد اقترح هذان الباحثان ان الاحلال علي الموضع ٢- لشق البيروليدين قد يغير من تفاعلية للجزئ مما يحدث تغير في القاعدة في نفس اللحظة. هذه العلاقة لم تثبت مع الحشرات الاخرى مما ادي الي الاعتقاد بان سمية هذه البيروليدينات منخفضة للغاية بالمقارنة بالنيكوتينويدز.

جدول (٤-٥٠): علاقة قاعدية ن-ميثيل بيروليدينات الاحلال ٢- وسميتها علي المن

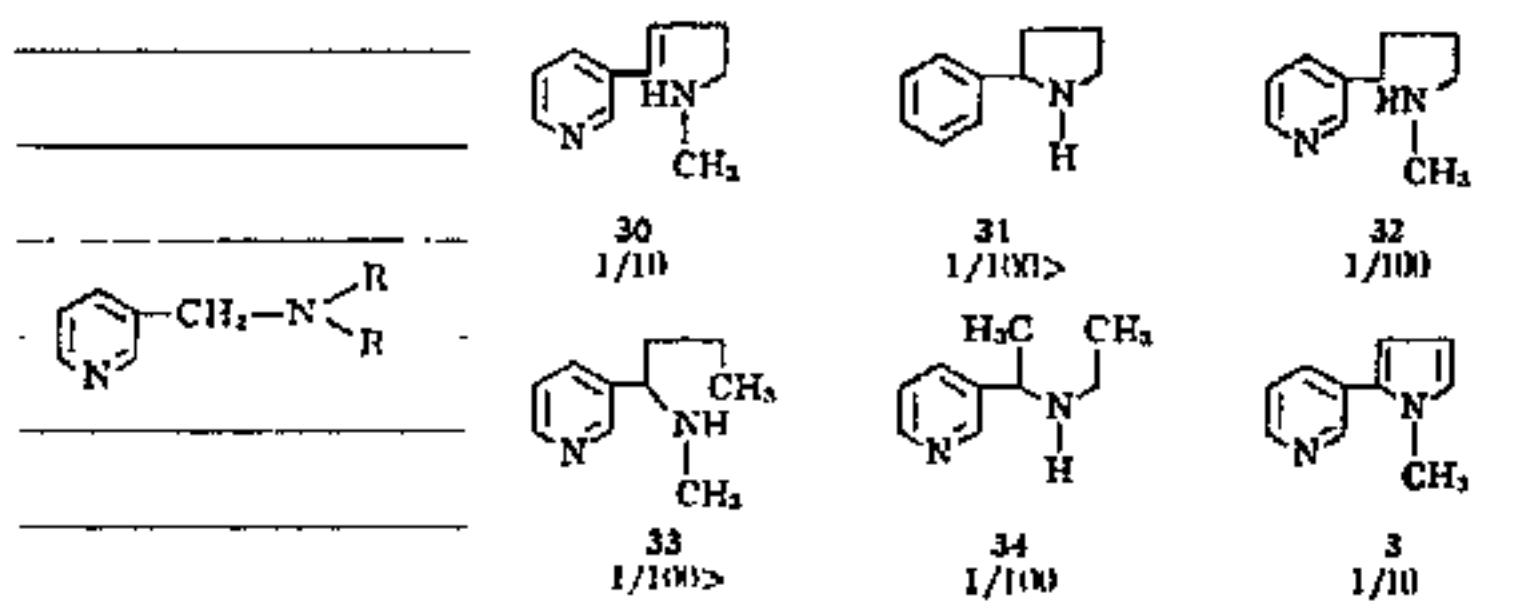
Compound المركب	Ionization constant ثابت التاين	Approximate pKa value	Relative toxicity
R=3-pyridyl-(1-nicotine)	9×10^{-7}	7.9	1.00
p-chlorophenyl-	5×10^{-6}	8.7	1/11
p-methoxyphenyl-	8×10^{-6}	8.9	1/20
Phenyl-	6×10^{-6}	8.8	1/33
n-butyl	6×10^{-5}	9.8	1/45
n-propyl-	6×10^{-5}	9.8	1/95
Ethyl-	6×10^{-5}	9.8	<1/125
Methyl-	6×10^{-5}	9.8	< 1/178
H-(n-methylpyrrolidine)	1.5×10^{-4}	10.2	< 1/100

٣- لقد درس Sexton (١٩٥٠) وبحث في اي جزء من جزئ النيكوتين قد يكون مسئولا عن الدمج مع مكونات الخلية ويؤخذ في الاعتبار مع بعض تفاعلات النيكوتين. من الناحية الكيميائية سهل كسر جزئ النيكوتين عند الرابطة C(2)-N بواسطة الايدروجينية او الاختزال او الاسيلة ويبدو ان هذه تمثل معظم نقاط تفاعل جزئ النيكوتين. لقد حاول سيكستون تفسير سمية النيكوتينويدز من خلال توقع التفاعل مع

مكونات الخلية RH. تبعا لهذه الفرضية يمكن تفسير سمية الميثانينكوتين (٣٠) عن طريق اضافة RH الي الرابطة الزوجية الاوليغينية لاعطاء النوع (B). السمية المنخفضة لمركب ٢-فينيل بيروليدين (٣١)



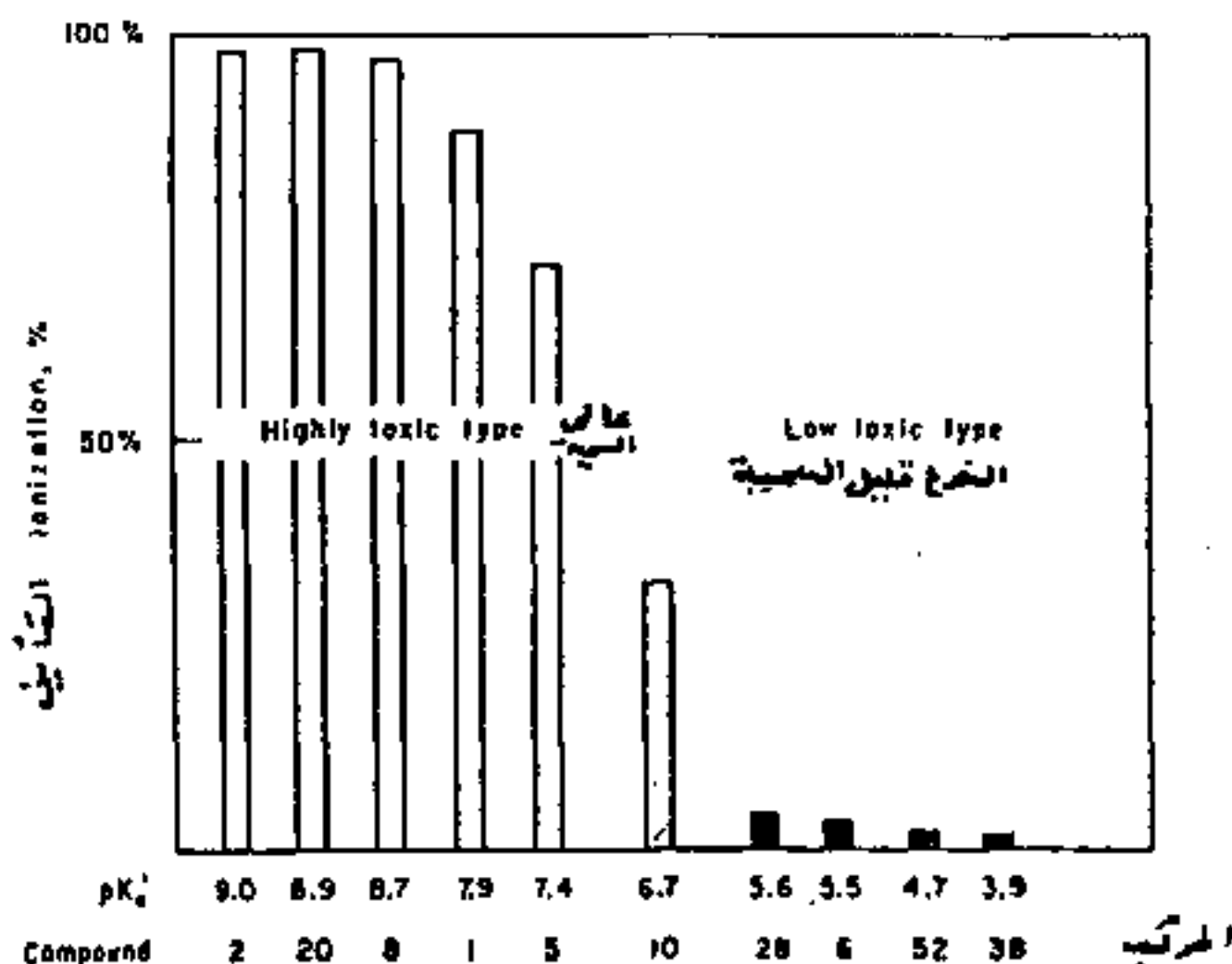
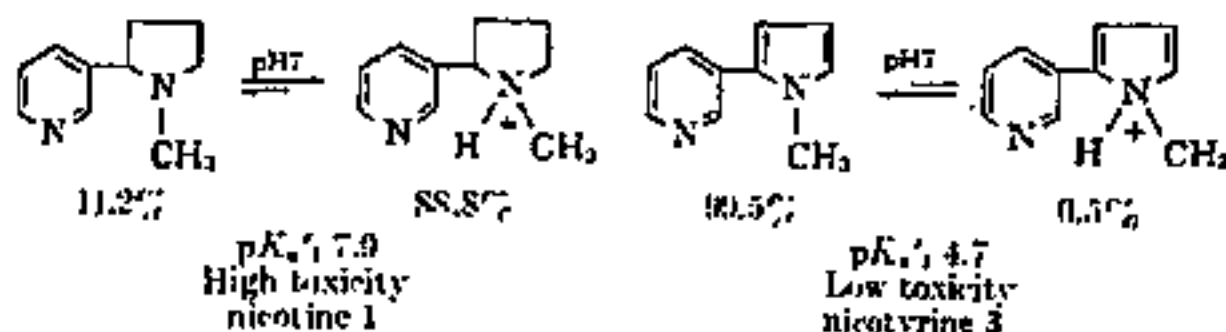
والديهيدروميتانينكوتين (٣٢) يمكن تفسيرها بسبب نقص التفاعل هذه بينما يمكن ارجاع سمية المركبات ٣٣ ، ٣٤ الي تكوين قناة تختلف بشكل واضح عن النوع (B). حيث ان الوضع النيكوتيرين (٣) يصعب تقييمه وقد تكون هذه الفرصة غير مقنعة بسبب ان الحديد من الامينات ٣-بيريدل ميثايل - ن ثنائي الاحلال من النوع الموضح ذات سمية عالية.



النسب توضح السمية النسبية علي المن (1-L-nicotine).

٤- لقد قام Yamamoto واخرون (١٩٦٢) بفحص النور الهام للقاعدية العالية في النيكوتينويدز في تحقيق السمية العالية. النيكوتين ذات سمية عالية وقاعدية ويتاين ٨٨,٩% عند درجة حموضة (٧) بينما يتاين ٠,٥% فقط من مركب نيكوتيرين (٣) وهذا بسبب قلة القاعدة ومن ثم قلة السمية. لقد لوحظ انه مع درجة الحموضة

الفسولوجية حوالي ٧ فان النيكوتينويدز ذات السمية العالية قدرت من قيم Pka الخاصة بها أي توجد في صورة الكاتيون الاحادي (تتأين عند نتروجين البيرونيدين والبييريدين) بينما المركبات قليلة السمية غالباً تكون في صورة قواعد حرة كما هو واضح في الشكل (٤-١٨). من العلاقة بين السمية العالية والنسبة المئوية العالية للصورة الايونية تم افتراض ان الصورة الايونية لا تساهم في السمية.

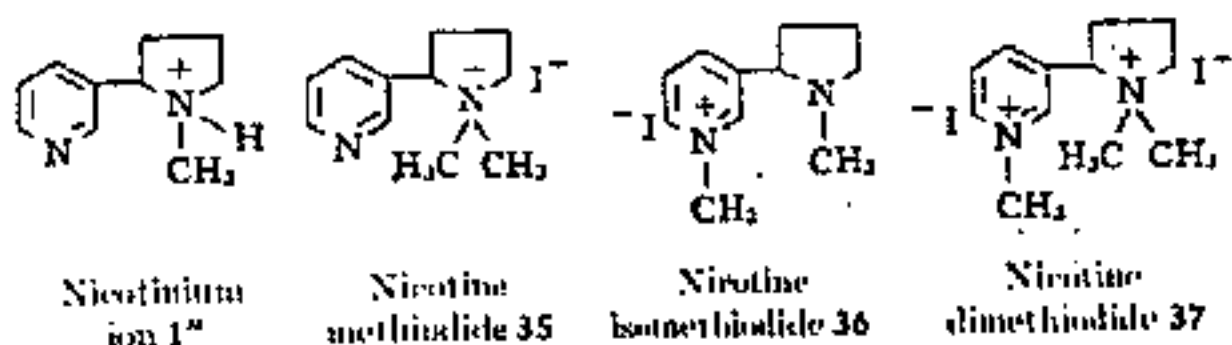


شكل (٤-١٨): النسبة المئوية للصورة الايونية للنيكوتينويدز علي درجة الحموضة (٧)

تفسيرات العالم O'Brien عن نفاذية النيكوتين في موقع احداث الفعل يبدو انها تصلح للتطبيق مع النيكوتينويدز الاخرى التي تحتوي علي الشق الضروري كما ذكر

سابقا. لقد لوحظ ان النيكوتينويدز ذات قيمة Pka 7.4-9.0 ذات سمية عالية حيث يبدو انها فقيرة المرور خلال حاجز الايون (وكذلك الكيوتيكال الخارجي) بينما المركبات ذات Pka اقل من 5.8 ذات سمية منخفضة ومن ثم تستطيع ان تمر بحرية وسهولة خلال الحاجز هذا يوضح ان النيكوتينويدز يعمل في الصورة الايونية (مونوكاتيون) عند موقع المستقبل. لقد برزت بعض الانتقادات عن هذا الافتراض نذكرها فيما يلي:

أ- الجهاز العصبي المركزي: في الحشرات يبدو انه يتمتع بحماية كبيرة من المركبات الايونية ومن ثم فان الفعل الابادي ضد الحشرات للنيكوتين ميثوايوديد لا يمكن ان يتوقع انه سيكون عاليا. في الحقيقة فان السمية المنخفضة للنيكوتين ميثوايوديد (٢٥) والايزو ميثوايوديد (٣٦) والدايمثوايوديد (٣٧) تاكدت عن طريق الحقن (جدول ٤-٥١).



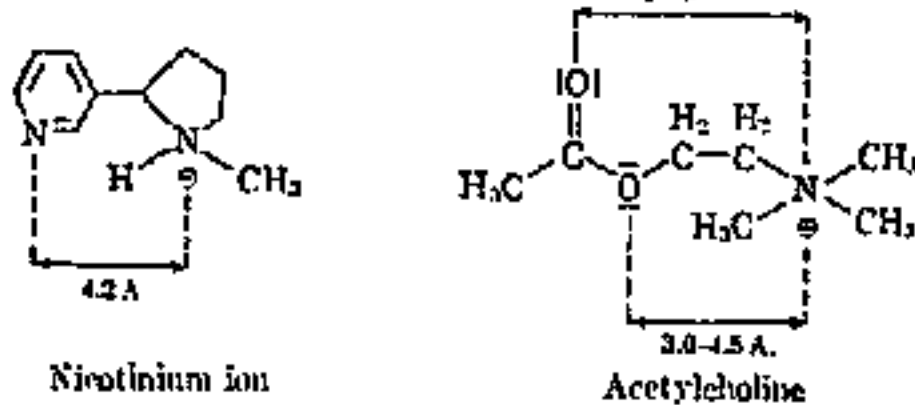
في الثدييات وبالرغم من ان العقد العصبية والوصلات العصبية العضلية غير محمية ضد هجوم المركبات الايونية الا أن Barlow (١٩٥٥) اشار ان النيكوتين ميثوايوديد (٣٥) الذي يملك راس كاتيونية عند نتروجين البيروليدين كما في حالة ايون النيكوتينيوم (1⁺) ذات او لها نفس التأثير على ضغط الدم كنيكوتين.

جدول (٤-٥١): سمية نيكوتين ميثوايوديدات ضد الهاز المنزلي.

Compound ^a	Mortality after 24 hr., %
Nicotine 1	100
Nicotine methiodide 35	0
Nicotine isomethiodide 36	0
Nicotine dimethiodide 37	0

^a Injection, 40 µg. / female fly (Musca domestica).

ب- تأثير الاسيتايل كولين على الوصلات العصبية العضلية والعقد العصبية في الثدييات عرف في البداية مع النيكوتين وقد افترض ان المركبان تهاجم نفس موقع المستقبل. لقد خلص الباحث الي ان كثافة الالكترن عند الكربونيل و/او الاكسجين الاثير وكذلك المسافة بين الاكسجين والنتروجين الرباعي تعتبر عوامل هامة في تحديد النشاط المشابه للنيكوتين لمشتقات الاسيتايل كولين. بالاضافة الي ذلك وجد ان الصورة الايونية للنيكوتين تماثل وتشابه في ابعاد التركيب الاسيتايل كولين.



ج- لقد درس Hamilton (١٩٦٣) تأثيرات درجة الحموضة PH على فعالية النيكوتين على تجهيزات الثدييات. لقد استنتج للباحث ان ايون النيكوتينيوم وليس الصورة الحرة للقاعدة مستول عن إيقاف النشاط في الجرذان بينما تنشط فاعلية مستقيم الضفدعة.

د- يعمل الاسيتايل كولين على ربط نفسه بانزيم الاسيتايل كولين استريز وكذلك موقع المستقبل على غشاء العصب. لقد اوضح ويلسون وبرجمان (١٩٥٢ و ١٩٥٠) وجود موقع لنيوني في الانزيم. هذا للموقع يحمل شحنة سالبة ويجذب النتروجين الرباعي للاسيتايل كولين ومن ثم يزيد من القابلية المتخصصة للانزيم للوسيط الكيمائي. لقد استنتج ان النيكوتين يؤثر فقط على غشاء العصب بدون ايه تأثيرات على الكولين استريز. مع التركيزات العالية (حوالي ٦٠^٢ مولر) فانه بالرغم من ان الامينات الرباعية عالية للقاعدية بما فيها النيكوتين والديهيدرونيكوتيرين و ٣-بيرينيل ميثيل -ن-دايثيل امين اظهرت تثبيط تناقسي للكولين استريز من راس الذبابة المنزلية الا ان المركبات ذات للقاعدية المنخفضة مثل الكوتينين والنيكوتيرين اظهرت تثبيط قليل فقط. التوافق بين السمية على الحشرات والقاعدية (الناتج %) وتثبيط الانزيم يمكن تفسيره جيدا عن طريق ان القمة الكاتيونية للنيكوتينويد تتجذب للمستقبل المحتوي على المواقع الاثيونية.

خلاصة القول انه بناء على المناقشة اعلاه لتفق علي ان الشق الضروري في النيكوتينويدز لاحداث الفعل يتكون من ثلاثة اجزاء: النتروجين عالي القاعدية ، والذي يحفر في جسم الحشرة وتثبت للجزئ علي للموقع الايوني للمستقبل ، ذرة الكربون والتي ترتب حلقة البيريدين والنتروجين في موقع محدد ، حلقة البيريدين التي تؤثر بشكل غير معزوف علي غشاء المعصب.

دور العلاقة بين التركيب والفاعلية في تصميم الحصول علي مبيدات حشرية جديدة من النقاط الهامة التي تم الوصول اليها علي المعلومات التي نكرت قبلا لن تركيب النيكوتين قد يختزل الي تركيب اقل تعقيدا مع الحفاظ علي السمية. بعض المركبات البسيطة تم تجهيزها لاختبار هذه الفرضية بواسطة الباحث كانت هذا المقال Kamimura ومعاونوه (1963). لقد خلص الباحث الي ان المتطلبات الضرورية التي يجب ان تؤخذ في الاعتبار عند تصميم الجزيئات السامة قبل التخليق هي:

١. وجود حلقة بيريدين.
 ٢. نتروجين عالي القاعدية عدد المسافة المطلوبة من نتروجين البيريديل (٤،٢) لجستروم) وهذا لا يجب ان يكون رباعي.
 ٣. عدم وجود استبدالات (σ) علي حلقة البيريدين. — ٤. سهولة التخليق.
- بناء علي هذه المتطلبات تم تجهيز بعض مركبات البيريديل ميثيل امينات والنتائج مدونة في الجدول (٤-٥١). لقد اظهرت المركبات ٣٩ ، ٤٠ ، ٤١ ، ٤٢ ، ٤٣ ، ٤٤ ، ٤٥ ، ٤٦ ، ٤٧ سمية مقارنة بالنيكوتين ضد الذباب المنزلي. المركب ٣-بيريديل ميثيل امينات ذات سمية عالية لانه يحتوي علي نتروجين الامينو عالي القاعدية حيث ان ما يزيد عن ٩٠% من كل الجزيئات تكون بروتونات عند درجة حموضة (٧) بينما للمركب ن-(٣-بيريديل ميثيل)-مورفولين (٤٨) ذات نتروجين قليل القاعدية حيث ان ٩% فقط تكون بروتونات علي درجة حموضة (٧) حيث ان اظهرت سمية قليلة كما في الجدول (٤-٥٢). المسافة بين نتروجين البيريديل والامينو يرتبط كذلك بعامل السمية والتي يبدو انها غير كافية في ٤-بيريديل ميثيل-ن-داي لثيل امين (٥٢). ميثانيكوتين (٣٠) ، ديهيدروميثانيكوتين (٣٢) والتي اظهرت سمية منخفضة. بالتبادل

فان السمية الواطية للميتانيكوتين وديهيدروميتا نيكوتين قد تساهم في وجود الامين الثاني. الامينات الاولى والثانية ٣-بيريديل ميثيل امين (٤٩) ، ٣-بيريديل ميثيل-ن ايثيل امين (٥٠) و ٣-بيريديل ميثيل-ن-π-بيوتيل امين (٥١) جميعها تملك الشق الضروري ولكن سميتها منخفضة. الانشطة البيولوجية للمركبات ٣-بيريديل ميثيل امينات درست بواسطة بارلو ، اردتمان ومعاونوهم. لقد وجد بارلو وهاميلتون ان المركب ٣-(٣-بيريديل ميثيل)-بيروليدين (٤٦) ذات فاعلية تقارب النيكوتين علي عضلة مستقيم الضفدعة وعلي ضغط الدم في الجرذان. مركبات نراي ميثيل-٣-بيريديل ميثيل)-امونيوم اظهرت فاعلية عشرة امثال لو يزيد عن سمية النيكوتين. لقد كشف الباحث Erdtman ومعاونوه (١٩٦٣) دراسة الفاعلية البيولوجية لمشتقات النيكوتين علي الصائم في الارانب وعضلة خنازير غينيا واثنى عشر الضفدعة وضغط الدم في القطة. لقد اكتشف الباحث نشاط صيدلاني جيد مع ن-(٣-بيريديل ميثيل) بيروليدين (٤٦) و... مازال اقل فاعلية عن النيكوتين.

جدول (٤-٥٢): السمية النسبية للبيريديل ميثيل امينات علي الذباب المنزلي (-L=I
 (Nicotine) بطريقة الفيلم الملامس.

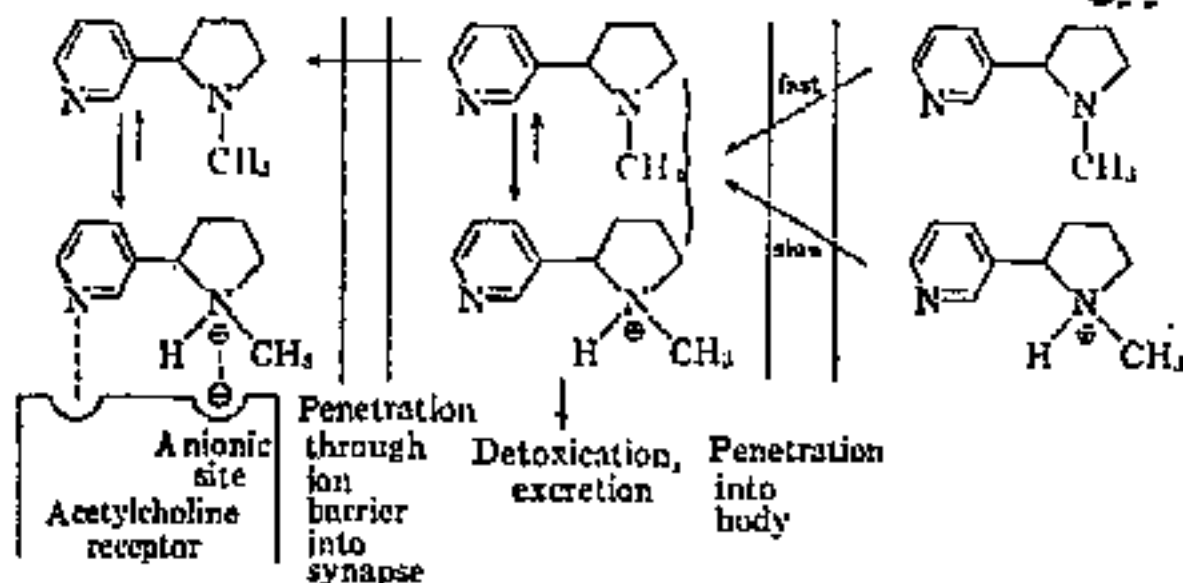
Compound	Toxicity	Compound	Toxicity
	1.1		89
	2.8		81
	22		80
	1.4		87
	1.8		82
	2.7		80.5
	1.1		80.5
	0.9		80.5

جدول (٤-٥٣): السمية النسبية وقاعدية البيريديل ميثيل امينات علي الذباب المنزلي بطريقة الفيلم الملامس.

المركب Compound	Basicity, pKa'	%ionized at Ph7 الناتج القاعدية	السمية النسبية Relative toxicity
	7.9	88.9	1.00
	8.0	90.0	1.1
	8.36	96.0	2.0
	8.4	96.2	0.9
	9.0	9.1	0.1>

توضح هذه النتائج انه داخل جزئ النيكوتين لو الاناباسين فان حلقة البيروليدين او البيريدين ككل يبدو غير ذات تاثير كبير. لاستكمال المناقشة فان العلاقة بين التركيب والقاعدية تكون ضرورية لفحص اكثر من فرضية. لقد استعرض العالم Barlow المتطلبات التركيبية في مشتقات الاسيتايل كولين لاحداث النشاط والقاعدية المشابهة لما يحدث النيكوتين في الثدييات واستنتج ان وجود القمة الكاتيونية ذات الحجم المناسب والشحنة الموجبة الجزئية في الوضع الذي يقابل ما هو موجود مع اكسجين الاثير في الاسيتايل كولين. احلال الفينيل اثير للكولين والذي بواسطة Hay (1952) تحتوي هذه المجموع وبعض منها اكثر نشاطا وفاعلية بشكل كبير عن الاسيتايل كولين. من جهة اخري فان اوضاع الالفا والجاما في حلقة البيريدين في جزيئات للنيكوتينويدز و٣-بيريديل ميثيل اميني تحتوي علي شحنة موجبة علي اوضاع بعيدة عن النتروجين المقابل لوضع اكسجين الاثير في الفينيل اثير (الشكل ٤-٣٢). لقد ادي ذلك الي تحفيز الباحث في فحص الفينوكسي ايثيل اميني التي تحتوي علي مجموعة الامينو الرباعية بدلا من مجموعة الامونيوم الرباعية في فينيل اثير الكولين. العديد من المركبات المخلفة اظهرت سمية عالية من النيكوتين علي الذباب المنزلي عند المعاملة بطريقة الفيلم الملامس بينما المركب ثيموكسي ايثيل-ن-داي ايثيل امين (٥٣) الذي اظهر تفوق ملحوظ حوالي عشرة امثال سمية النيكوتين. المتطلبات التركيبية لاحداث

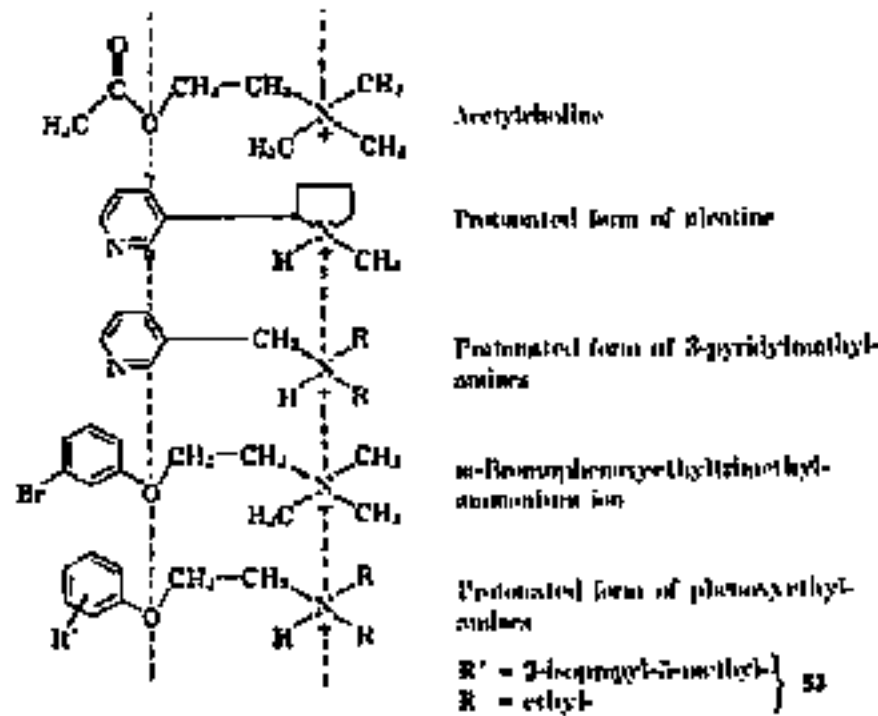
السمية مشابهة لما هو موجود مع البيريدينيل ميثيل امينات : امين رباعي عالي القاعدية مع مسافة محددة بين النتروجين ومجموعة الفينوكسي. لذلك فانه من وجهة التركيب فان شق البيريدين في ٣-بيريديل ميثيل امينات قد يحدث لها احلال بواسطة مجاميع الفينوكسي ميثيل.



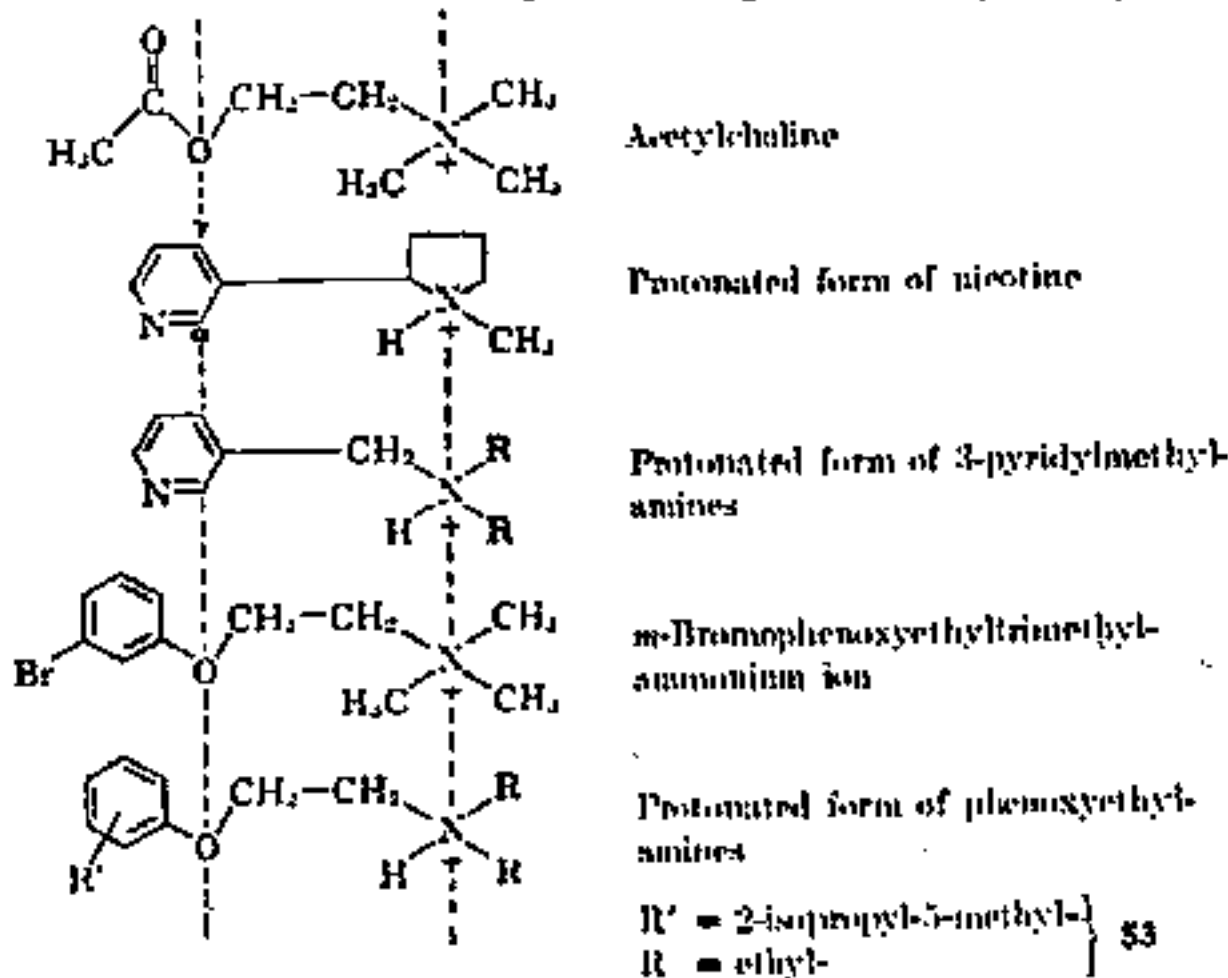
شكل (٤-١٨): سلوك النيكوتين في جسم الحشرة. (a) للنيكوتين الحر أكثر نفاذية في جسم الحشرة عن ايون النيكوتينوم. (b) في سائل الجسم يوجد النيكوتين كقاعدة حرة وكصورة ايونية حيث تختلف النسبة بين الصورتين مع درجة حموضة السائل. (c) من الناحية الاساسية فان الجزء الحر من القاعدة الكلية والتي تكون صغيرة في حالة النيكوتين والنيكوتينويدز الفعالة الاخرى والتي تتفذ خلال الحاجز الايوني في المساحة المستهدفة (منطقة النقاء العقد العصبية). عندما يكون الحاجز عاليا وعندما تكون فقد السمية والاخراج سريعا في الحشرة فان السمية علي الصشرات تتناقص. (d) مع الاتزان الجديد بين القواعد الحرة فان الصورة الايونية تمسك علي المنطقة المستهدفة. الصورة الايونية تتداخل مع مستقبل الاسيتيل كولين علي صورة اسيتيل كولين ولكنها لا تتحلل مائيا بواسطة انزيم الاسيتايل كولين استريز مسببة هياج مع التركيزات الواطية وهبوط وشلل وقد يحدث الموت مع التركيزات العالية.

لم ترقي أي من مركبات ٣-بيريديل ميثيل امينات والفينوكسي ايثيل امينات ان تعمل كمبيدات حشرية. عندما يؤخذ التركيب والمتطلبات الطبيعية الكيميائية في الاعتبار لاحداث السمية في النيكوتينويد ومشتقاته يحدث تعارض. لاحداث السمية

العالية يصبح من الضروري ان يحتوي الجزئ مع نثروجين عالي القاعدية. هذا النثروجين عالي القاعدية لابد وان تحدث له بروتونات في جسم الحشرة وقد اتضح من دراسات سابقة الصعوبة الكبيرة لجزئ متاين ان ينفذ من الموقع المستهدف. لكي يصمم جزئ يتغلب على هذه الصعوبة يصبح من الضروري حجب صفة القطبية لمشتقات النيكوتين ومن ثم يسمح بعمل هذه الخاصية بعد ان يدخل المركب في المنطقة المستهدفة.



شكل (٤-١٩): التشابه في التركيب في المركبات الفعالة فسيولوجيا.



REFERENCES

- (1) M. ELLIOTT and N.G. JANES, Chem. Soc. Rev. 1978, 7, p. 486.
- (2) M. ELLIOTT, N. F. HANES and D. A. PULMAN, J. Chem. Soc. Perk in I, 1974, p. 2470-2474.
M. ELLIOTT, A. M. FARHNAM, N. F. JANES, P. H. NEEDHAM and D.A. PULMAN, Pest. Sci. 1976, 7, p. 499-502.
- (3) ROUSSEL -UCLAF, French patent 2.396.006 (27/6/1977).
- (4) K. UEDA and M. MATSUI, Agr. Biol. Chem. 1970, 34, p. 1119-1144.
- (5) E. BREUER and D. M. BANNET, Tetrachefron Let. 1977, 13, p. 1141-1144.
E. BREUER and D. M. BANNET, Tetrachefron. 1978, 34, p. 997-1002.
E. BREUERm S. ABALDA and e. segall, Tetrachefron Let. 1979, 24, p. 2203-2204.
- (6) A.E. ARBUZOV, Chem. Zentr. 1906 11, 1639-1641.
- (7) The structures given in tables 2-8 are printed (ROUSSEL UCLAF EP-0038271, EP-0041021, EP-0048186). More complete descriptions will be published elsewhere.
- (8) Abbot, W. S. (1925): A method of computing the effectiveness of an insecticide. J.Econ, Entomol.,18: 265-267.

- (9) Addor, R. W. and D. F., Aliman (1969): Pesticides, S. African patent 6801, 720; C. A. 70: 86572.
- (10) Almasi, L. and L., Paskucz (1967): Synthese der asymmetrischen Dithiopyrophorsäure- 0, 0, 0, 0-tetraalkylester, Angew. Chem. 79: 859.
- (11) Almasi, L.; A. Hantz and T. Baicu (19871): Notize Uber 0, 0-dialkyl-S-aziridinyl – (1)- dithiophosphate, Chem. Ber., 104: 3982.
- (12) Anonymous (1967): Preparation of dicarboximidophosphonothioates, science, 155:85.
- (13) Anonymous (1981): Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insecticides. WHO/VBC. 807: 1-6.
- (14) Anonymous (1992): Tololofos– methyl, specific fungicide for soil pathogens. Informatore – Fitopatologico. 42 (3): 19-23.
- (15) Anuradha, K. : A., Rajsekhar, T. K. K., Reddy and C. D. Reddy (1991). Antimicrobial activity of 8-substituted – 16 H-dinaphtho [2, 1-d: 1, 2- g] [1, 3, 6, 2] dioxathiaphosphocin 8-oxides. Indian-Phytopatholog, 44(3): 414-416.
- (16) Arnold, H. and F. Bourseaux (1958): Synthese and Abbau cytons-tatisch wirksamer cyclischer N-phosphomidester des Bis – (β-chloräthyl)amins, Angew, Chem. 70: 539.

الباب الخامس

نظام التخطيط والتصميم في تخليق مبيدات الافات من
خلال الدراسات المرجعية والمعلومات المتاحة عن العلاقة
الكمية بين التركيب الكيميائي والفاعلية QSAR

الباب الخامس

نظام التخطيط والتصميم في تخليق مبيدات الآفات من خلال الدراسات
للمرجعية والمعلومات المتاحة عن العلاقة الكمية بين التركيب الكيميائي
والفاعلية QSAR

تناولت في الأيواف الأربعة السابقة بداية من المعلومات الأساسية عن الكيمياء
العضوية من حيث التعريف والأقسام الكيميائية ونظام التسمية والمجموعات الدالة
والتركيب الذري والجزئي والمشابهات للضوئية والفراغية والخواص المميزة لكل قسم
وأهم التفاعلات التي تؤدي للحصول على مركبات جديدة. بعد ذلك تناولت معلومات
أساسية كذلك عن الكيمياء التخليقية بما يتجه مباشرة نحو أساسيات التخليق سواء
لمركبات جديدة من خلال نظام تخطيط وتصميم نماذج جزيئية استناداً للدراسات
المرجعية والنماذج المتوفرة عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية. أكد لي هذا
التناول أننا لا نستطيع أن نغفل الدور العشوائي في الحصول على المركبات والتي قد
تكون جديدة أو موجودة فعلاً من مصادر طبيعية أو حتى من خلال التخليق الغير
مخطط في غياب التصميم الجيد والمنظم. قد يستهدف التخليق الحصول على مركب
موجود فعلاً من خلال مواد متفاعلة بادئة مختلفة وظروف تفاعل معينة. كان من
الضروري أن نتناول طرق تحديد ومعرفة مكونات أي مركب كيميائي من خلال
التحليل الوصفي والكمي وتحديد التركيب البنائي والجزئي للمركب. في ظل تعاظم
أهمية النواحي البيئية في قبول والسماح لأي مركب بالتسجيل والتطبيق الميداني كان
لا بد من تناول أهم الاقتربات الخاصة بمجالات الحصول على مركب جديد ذات فاعلية
ضد الآفات مقبول بيئياً. في هذا السبيل تم استعراض تاريخي للكشف عن مركبات
فعالة بيولوجياً تؤدي الغرض وتتهار بعد تحقيق الهدف حيويًا أو لا حيويًا. كذلك تمت
الإشارة إلى تطور تخليق وصناعة المبيدات بأجيالها الأربعة حتى الآن استناداً إلى
مفاهيم ونماذج التخليق.

كان لابد من تناول دور الصناعة في تطوير استراتيجيات جديدة في مكافحة الافات. كذلك تناول الباب الثالث مدخل عن المبيدات العضوية المخلفة في الماضي والمستقبل مع التركيز علي وضوح الرؤي وتحقيق الاهداف سواء من المصادر الطبيعية او غيرها مع الاشارة الي الخلفية العلمية والتاريخية لتخليق المبيدات الحشرية من المجموعة الكلورينية العضوية والفوسفورية العضوية والكاربامات ثم البيرثريودز ومازال المجال مفتوحا للمبيدات الاخرى الفطرية والحشائشية والنيماثودية وغيرها. الباب الرابع ركز بشكل كبير علي اهمية ودور العلاقة بين التركيب الكيميائي للمبيدات والتاثيرات البيولوجية علي الافات والتوكسيكولوجية علي الثدييات والنظم الحيوية الاخرى. كان للعلاقة بين التركيب الكيميائي والسمية العصبية المتاخرة في حيوانات للتجارب اهمية خاصة. للتوضيح تم وضع تساؤلات عن اهمية ودور هذه العلاقة واجابات شافية لها. اعجبني جدا تناول هذه العلاقة مع المبيدات الحشرية.

أولاً: النماذج الجزيئية في تصميم كيميائيات وقاية المزروعات
- الرؤي الراهنة والمستقبلية -

مقدمة: لقد اصبحت النمذجة الجزيئية واسعة الاستخدام كوسيلة في مجالات الصيدلة ووقاية المزروعات وغيرها من بحوث الكيمياءات خلال الحقبة الزمنية الاخيرة. لقد اعتقد البعض في بعض الاحيان ان هذا الاقتراب مرادف للرسوم البيانية الجزيئية Molecular graphics (بمعني: استخدام اجهزة العرض البياني الالكترونية بالحاسب الالي لتوضيح التركيب ثلاثي الابعاد للنظم الجزيئية). النمذجة الجزيئية تدمج استخدام الكيمياء التقديرية او للتخمينية Computational والعلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية QSAR وغيرها من العناصر الاحصائية مع العرض البياني الالكتروني computer graphics والسماح بعقلانية الخصائص الجزيئية الملاحظة ومحاكاة للتنبؤ بمواصفات المركبات. الان يفضل الاشارة الي هذا الاقتراب الشامل

بالتصميم الجزيئي المؤازر بالكمبيوتر computer-assisted molecular design (CAMD). من البداية العقلانية فان معظم الشركات التي عندها برامج بحثية للحصول علي كيميائيات فعالة تجادل وتعارض بعض اوجه الاشتراك في هذا الاقتراب ومع هذا تزداد الانشطة البحثية. ما بين خمسة وعشرة موردين للبرامج التجارية التي تباع منتجات CAMD لمستخدمي مئات من المواقع المتعددة وهي تقسم بالتساوي بين المعامل الاكاديمية والبحثية الصناعية. مازال شائعا التساؤل عن مدى اسهام CAMD في مجهودات للبحوث للصناعية. بالرغم من ان هذا التساؤل يثار في العديد من المناسبات والمناقشات مع تناول القهوة الا انه يمثل موضوع خطير وهام من منطلق الاستثمار المطلوب لتوفير امكانيات CAMD والتغلب علي صعوبات تكوين فريق العمل المناسب. اذا كانت الاستجابة المتوقعة تمثل لو تعني قائمة من المنتجات الجديدة التي تصمم من البداية مما يشير الي الرد علي التساؤلات باقناع وبساطة واضحة. هذا للتوقع غير عقلائي ولا يعتقد ان له مكافئ تجريبي. فوائد CAMD يجب ان يختبر من منطلق التحسينات التي يسمح بها في العملية الشاملة البحثية مع مراعاة ان طبيعة كل منها تختلف من تطبيق لآخر.

بعض التطبيقات تتطلب القابلية للتركيز بشكل كبير علي الاسئلة الخاصة المرتبطة بالسلوك الكيميائي للمركب. الطرق النظرية والنمجة تستخدم بسهولة في هذا المجال بما يسمح باجراء الدراسات التي تكمل الطرق التجريبية الاخرى الممكنة. توجد دراسات مرجعية واسعة في هذا الاقتراب. من الامثلة استخدام الديناميكية الجزيئية التي تحاكي النظم الجزيئية خاصة استخدام الطاقة الحرة او لديناميكية التشويشية للطاقة الحرة لتقدير الاختلافات في الطاقة الحرة الخاصة بالتداخل بين الانواع المرتبطة مع الوسيط الشائع. التطبيقات الاخرى تستفيد من الدمج المباشر للاقترابات التجريبية والنظرية او النمجة لحل المشاكل التي لا يمكن تناولها باستخدام اقتراب واحد منفردا. من الامثلة الجيدة استخدام للمساحة الهندسية او هندسة المسافات والديناميكية الجزيئية باستخدام المعلومات الخاصة بالمسافة بين الذرات المتحصل عليه من تجارب noe

nmr علي البروتينات للحصول علي نماذج تركيبية ثلاثية الابعاد 3D. المجهودات في اتجاه اكتشاف وتطوير مواد وقاية المزروعات تتضمن دراسات تفصيلية عن الصفات الجزيئية والسلوك. طرق CAMD المتاحة تستخدم بسهولة ويسر خلال العملية بما يسمح بزيادة اضطلاع الفريق البحثي بمهام جديدة تعظم النواحي المرغوبة مع استبعاد النواحي التي تعوق عملية الكشف والتطوير لمركبات جديدة. ليكن معلوما ان الهدف الرئيسي بعملية الاكتشاف كما تجري في الوقت الراهن يتمثل في تعريف المركب القائد محل الاهتمام واختيار حزمة مركبات التخليق من بين عدد كبير جدا من المركبات البديلة ثم الكشف عن التأثيرات البيولوجية المختلفة لهذه المركبات. تحسين مكونات التجارب في هذه العملية مطلوب ولكن من التحديات الكبرى ما يتمثل في استخدام طرق التصميم الجزيئي بالحاسب الالي CAMD مباشرة للتاثير علي طبيعة عملية البحث الشاملة : أي تحسين كفاءة الانشطة ذات الاهمية القصوي لتعريف المركب القائد وتصميم برنامج التخليق، اثبات وتطبيق برنامج CAMD مع حساب المرود والتكاليف للطرق والمفاهيم المختلفة سوف تؤكد اهمية وقيمة وحقيقة هذا الاقتراب.

استخدام طرق CAMD لفهم وتمثيل بيانات ونتائج التجريب:

الاسباب العريضة لاستخدام طرق التصميم بالحاسب الالي CAMD يمكن سردها فيما يلي:

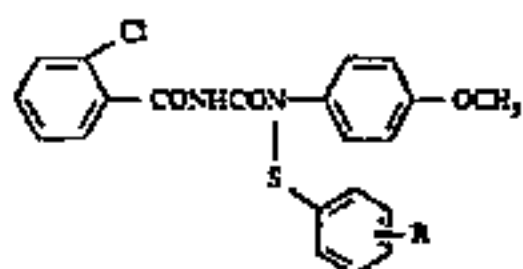
- دراسة المشاكل الخاصة التي لا يمكن تناولها او التعبير عنها بسهولة.
 - الاسهام في عملية تعريف المركبات القائدة Lead compounds.
 - زيادة كفاءة العملية التي تعمل علي فحص مجالات واسعة من الكيمياء لتعريف درجة ومدى الصفات المطلوبة او النشاط والفاعلية.
- من الواضح وجود تداخلات معتبرة ومؤثرة بين هذه الاسباب الثلاثة.
- الهدف الاول يمثل من خلال مقدره طرق CAMD لحساب الخواص المرتبطة بالترتيب والتوجيه الجزيئي باستخدام طرق التجريب الحقلي او الكوانتم الميكانيكي للتنبؤ بتراكيب الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات والحصول علي تجارب ومعايير اكثر

مثل nmr. الاهداف الاخرى تتضمن تكامل اكثر ومباشر لطرق CAMD في نطاق برنامج الاكتشاف التجريبي والذي يتطلب ثقة في البرنامج وفهم طبيعة وعقلانية الطرق المتاحة. في هذا المقام سوف نتناول تطوير استخدام طرق CAMD في بحوث وقاية النباتات. الدراسات المرجعية الحديثة قدمت جيدا لطرق CAMD المتاحة وبرنامج الحاسب الالى كما اشارت الي مراجع متقدمة عن المركبات الجديدة الواعدة. لن نكرر هذا الاستعراض التاريخي لهذه الدراسات ولكننا سوف نشير الي التحليل الالكتروستاتيكي والاستراتيجية للتركيب والنقدم الحادث في طرق التحليل الاحصائي المتاحة للتعامل مع هذه البيانات للحصول علي العلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية. في هذا المقام سوف نعطي بعض الامثلة بناء علي الدراسات التي اجريت في Sittingbourne او من خلال المشروعات الاكاديمية التي اضطلعت بها شركة شل لذلك بهدف توضيح الطرق التي استخدمت وطورت بهدف الحصول علي مركبات جديدة ذات أنشطة جيوية.

☒ الثبات ضد التحلل المائي لمركبات ن. سلفينيل اسيل يوريا

Hydrolytic stability

من الامثلة المبكرة مثبتات التخليق الحيوي للكيتين من مجموعة الاميل يوريا (الديميلين) وقد كان يشابة غبار الطوب مع صعوبة بالغة في التجهيز كما ان 99% منه يتم اخراجه بعد تناول. منذ سنوات قليلة مضت وجد ان مشتقات او اشتقاق ن-سلفينيل تحسن من هذه الصفة الطبيعية. لكي تؤكد ان هذه التحسينات يجب ان تستثمر في مستحضر ثابت فان برنامج التخليق يعني بفحص تأثيرات الاحلال حول مجموعة الفينيل علي الذوبان والثبات في اتجاه تحفيز كسر القاعدة الرابطة N-S. بعض النتائج منونة في الشكل (٥-١).



R	$t_{0.5}$ (pH7, 20°C)
2-Me	0.66 h
4-Me	0.17 h
2-NO ₂	176.0 h
4-NO ₂ *	0.06 h

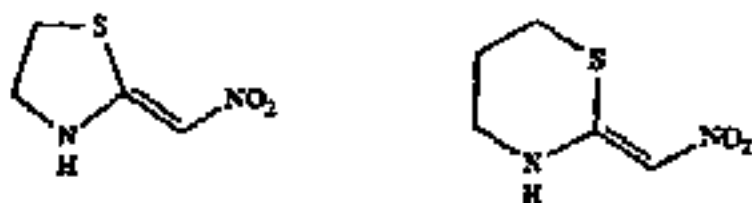
شكل (٥-١): تركيب قاعدة ن-سلفينيل اسيل يوريا مع مثيل للثبات ضد التحلل المائي

علي عكس الحدس ولكن في اتجاه البيانات المنشورة علي هاليدات سلفينيل البنزين فان للمجاميع الساحبة للالكترونات بشدة علي حلقة الفينيل تحسن الثبات ضد التحلل المائي عندما ترتبط في الوضع اورثو علي الكيريت ولكن الثبات يقل عندما ترتبط في الوضع بارا. لقد جرت محاولات تفسير ظاهرة الثبات ضد التحلل المائي تحت مفهوم ومظلة "تأثير الاورثو". التماسق المفضل والترتيب الالكتروني لمركبات النموذج التي تحتوي علي مجموعة N-S كجزء من حلقة الفينيل ومختلف الاحلالات الاورثو درس باستفاضة باستخدام طرق الكوانتم الميكانيكية في البداية. لقد تم اجراء الحسابات باستخدام مجموعة من القواعد الكبرى وتم تحليل النتائج لتقدير تأثيرات الاحلالات علي توزيع الالكترون ومرونة الترتيب والتناسق. لقد اظهرت للنتائج عدد من التأثيرات المرتبطة بثبات المركبات نذكرها فيما يلي:

١- الاحلالات الساحبة للالكترون في الوضع اورثو مثل NO₂ تثبط دوران مجموعة الفينيل حول الرابطة كب-فينيل وتثبت الترتيب المستوي المرافق Co-planer والذي فيه يكون الاقتراب نحو الرابطة N-S بواسطة مجموعة مهاجمة محبة للنواه تنسد ويوقف بواسطة الاحلال. ولكن للدوران بعيد من المستوي المرافق لا يعاق بواسطة الاحلالات مثل الميثيل.

ب- بالإضافة الي ذلك فان الاحلالات مثل NO_2 تحدث جهد شديد وكبير للالكتروستاتيكية السالبة والتي تحدث بدورها تثبيط لاقتراب النيوكوفيل مثل مجموعة الايدروكسيل (أ يد) بينما المجاميع مثل الاكسيل او الالكوكسي ذات تأثيرات متعادلة او تحدث جهد متوسط موجب الالكتروستاتيكية في هذه المنطلقة.

مستقبل الاسيتايل كولين في الحشرات: مستقبل الاسيتايل كولين receptor يعتبر واحدا من عمالقة عائلة القناة الايونية في الغشاء وما يرتبط به للبروتينات (IGIC) والتي تعتبر مفتاح اداء الوظائف في الكائنات متعددة الخلايا. استجابة لارتباط agonist يسمح بتيار من الايونات لعبور الغشاء حيث تتكون قناة ايونية داخلية تسهل الاشارات بين الخلايا العائلة العملاقة هذه جذبت الكثير من الاهتمام علي المستوي الاماسي بغرض توصيف طريقة الفعل وقد حاولت مجاميع عديدة عزل وتقدير تركيب البروتينات المعنية بالموضوع. مستقبل الاسيتايل كولين يعتبر كذلك هدف لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات ولكن واحد يعمل عنده القليل من المنتجات الجارية حاليا. هناك عدد من المركبات عالية النشاط ترتبط بالحلقات غير المتجانسة للنيتروميثيلين (NMHS) والتي تعمل علي هذا الموقع وتم دراستها في العديد من المعامل والشركات. من النظريات المبكرة في دراسات مركبات NMH اعتبار التركيب الالكتروني لهذه المركبات وعلاقتها بالاسيتايل كولين نفسه. المشكلة التي لاقت الاهتمام تمثلت في تحديد ما اذا كان في الامكان عمل وبناء نموذج صيدلاني يمكن ان يحوق الاسيتايل كولين وتراكيب NMH وبما يمكن من تفسير الفاعلية المنخفضة لمركبات NMH خماسية الحلقة بالمقارنة باقرانها من المركبات ذات الحلقة السداسية (شكل ٥-٢).



(These compounds can exist in E- and Z-configurations.)

شكل (٥-٢): التراكيب الأساسية للنيتروميثيلين ذات الحقات غير المتجانسة.

الاتجاه والاقتراب الذي تتبع كان يتمثل في حساب ومقارنة الجهد الالكتروستاتيكي حول سطوح فاندرفالس لمركبات NMH الممثلة وللأسيتايل كولين نفسه. لقد اجريت دراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية على مشتقات الاسيتايل كولين مرتبطة مع فحص المواد الاخرى LGAC. لقد ادت هذه الدراسات الي اقتراح عدد من الملامح الأساسية للتركيب: فعل كاتيوني مستقطب ذات حجم محدود مفصول بمسافة ٤,٤-٥,٢ انجستروم من ذرة سالبة الكهربية مشتركة في النظام المحلي Pi-system. بالرغم من ان ذرات خاصة لا تتنظم او تتراص جيدا فان السطوح ذات الجهد الالكتروستاتيكي لمركبات NMH خماسية وسداسية الحلقات قد تتراص بشكل فائق عما هو الحال مع الاسيتايل كولين. في حالة المركب ذات الحلقة السداسية فان المسافة بين المناطق الموجبة والسالبة في مشابهاة E-Z مشابهة بشكل كبير جدا لما في الترتيب والتناسق (t,t), (t,g⁺) للاسيتايل كولين (٥,٢, ٤,٤ انجستروم علي التوالي). بالنسبة للمركب الفعال ذوي الحلقة الخماسية فان فصل الشحنة يوجد في مشابهاة Z- ولكنه لا يوجد مع مشابهاة E-. هذه النتيجة تعطي سبب واحد للانشطة المختلفة لتركيبين كيميائين متشابهين. مرونة الترتيب والتنسيق في الاسيتايل كولين مهمة كما ان مشتقات NMH النشطة قد تشابه المركب كصورته في المرآة من الناحيتين الالكتروستاتيكية والاستراتيكية. لقد اقترح للتناسق الهام للاسيتايل كولين عند نقاط في المستقبل والتي عندها تعمل مركبات مثل NMH. بعد ذلك اجريت دراسة غذجة بواسطة الباحثان Cockcroft and Osguthorge علي جزء من مستقبل الاسيتايل كولين المعروف بالاسم Cys-loop او فصل السيستين هذا الجزء يمثل تتابع

محافظة عالي لبقايا ١٥ حمض اميني بين المواضيع ١٢٨ ، ١٤٢ لتحت وحدات الالفيا في المستقبل. هناك لالة تشير الي دور الفص السيستي والمنطقة بين بقايا ١٨٥-١٩٦ في ارتباط الالستاييل كولين والفا-بنجار وتوكسين. لقد اشتملت الدراسة علي عدد من الاجزاء والنقاط وهي:

١. وضع وبناء نموذج Cys-loop من خلال تحليل العناصر الكارهة للماء.
٢. دراسات عن ثبات تركيب وتناسق تركيب النموذج الموضوع.
٣. بناء نموذج docking model للنيكوتين مع cys-loop مع تقليل طاقة المعقد المرتبط. كل من هذه الدراسات لا تستخدم فقط للاجابة عن مشكلة خاصة ولكنها تستخدم ايضا لتوسيع القواعد الحاكمة التي يعتقد انها تتحكم في النشاط البيولوجي او اي صفة اخري محل الاهتمام. هذه قد تستخدم بطريقة افضل لاقتراح تراكيب جزيئية بديلة تملك نفس التشابه مع المركب او الجزئ القياسي. لقد تم تطوير هذا المفهوم في النواحي والاتجاهات التالية:

* تصميم وتحليل برنامج تخليق للكيميائيات The Design and Analysis

كما نكر قبلا فان بحوث وقاية المزروعات تتضمن مجهودات مضيئة وشاقة لتخليق واختبار فعالية مشتقات المركبات القائدة كي يمكن تحديد مناطق الفاعلية. استراتيجية اختيار أي المركبات تدرس تختلف من شخص لآخر كما تعتبر لغزا للآخرين وهي تتضمن:

- تخليق عدد من المركبات لاختبار النشاط المرضي نسبيا للتراكيب المحورة من المركب القائد.

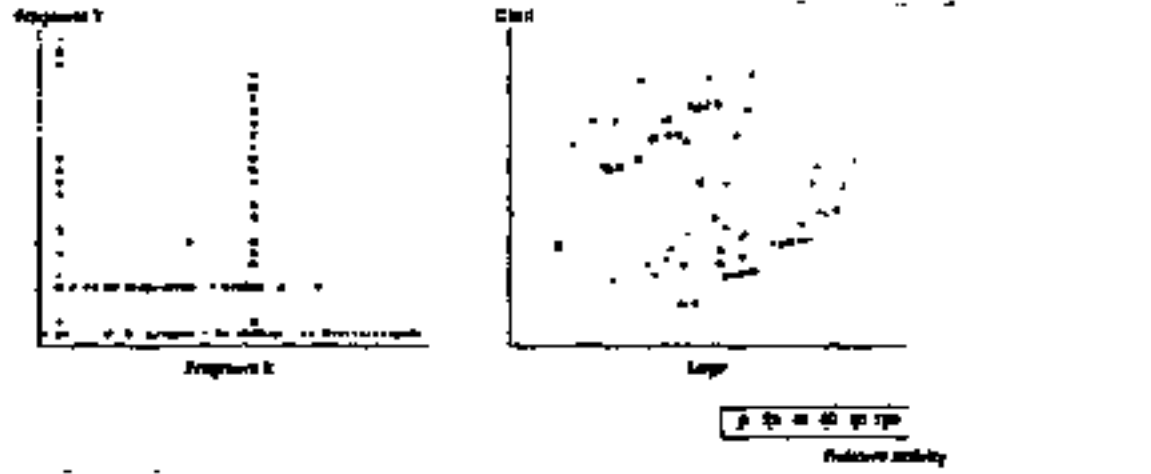
- فحص اكثر واستقرارات اقل لقسم الكيمياءيات بناء علي النتائج التي تحصل عليها من المجموعة الاولى من المركبات.

عملية الاختيار تتضمن الحكم علي أي العوامل التي قد تؤثر علي النشاط والفاعلية والتي تستدعي الحاجة للعمل للنشيط وبسرعة ما امكن دون ترك فرصة لمن يعملون في المحاكاه والتقليد الكيميائي "me to chemistry" وفي الغالب من الشركات

المنافسة. بدون معلومات تفصيلية عن التأثيرات البيوكيميائية للمركبات الفعالة فإن هذا الحكم يبني على المعلومات الخاصة بالكيمياء العضوية الطبيعية والمركبات التي لها نفس النشاط البيولوجي. عملية الاختيار محدودة بمدى من المركبات التي تؤخذ في الاعتبار والدقة التي يمكن بها التنبؤ بالمواصفات.

هذا من الناحية الأخرى يعتمد على توفر "القاعدة الأساسية rule base" والسهولة والعقلانية التي يمكن معها استخدام هذه القواعد الحاكمة. اقترابات العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية QSAR تستخدم بشكل عريض للحصول واستخدام بعض الرؤى عن الصفات المحددة ولو أن هذه تؤخذ في الاعتبار عندما يستقر على تصميم التخليق. كنتيجة لهذا الوضع فإن تأثير ودور تحليل QSAR تكون أقل مما كان متوقعا.

القواعد المبنية على المجاميع للفعالة القياسية (سحب الألكترونات ... وغيرها) وضعت في البداية بواسطة الباحث هانسن ومعاونوه (1979) وقد فهمت محتوياته وأساسياته جيدا واستخدمت بواسطة رجالات الكيمياء العضوية. المفاهيم الأخرى التي ترتبط بالصفات الطبيعية الكيميائية والكيميائية تستخدم بدرجات متفاوتة ولكن هناك مشكلة في استخدام هذه المفاهيم بطريقة ثابتة وموجهة جيدا وباستقامة. المواصفات الطبيعية للكيميائية والقيم مثل LogP و CMR يمكن تقديرها بسهولة جدا. هذه يمكن استخدامها لوتوماتيكيا ومن مفهوم روتيني في المساعدة على اختيار تخليق الأقران والمساعدة في تحديد عقلانية النشاط البيولوجي في نطاق تحليل QSAR. المعايير التي تم اختيارها والتي اقترحت بواسطة الباحث Magee (1982) عن هذا النوع من التحليل موضحة لنا. من الواضح أن أية معايير وثيقة الصلة يمكن أن تستخدم في هذا السبيل. كمثال فإن الرسم التالي يوضح للبيانات من مشروع الكشف عن مركبات جديدة من سنوات مضت. الصورة التركيبية التي اختبرت في هذا المشروع وضعت من مركز شائع من الذرات (الكبيرة نسبيا) مع موضعين للأحلال حيث تم ارتباطها بالأجزاء البديلة العطرية والأليفاتية.



شكل (5-3): توزيع المركبات المختلفة حول التركيب X-core-y

(a): التوزيع تبعاً لاختيار الشريحة x,y

(b): للتوزيع تبعاً لحساب CMR, Log P.

الشكل في الناحية اليسرى يوضح توزيع المركبات المختلفة والتي وزعت تبعاً لاختيار المواد الاحلالية. كل مركب يمثل بدائرة اما موضع كل مركب يعتمد علي الاحلال المختار مع البدائل المرتبة تبعاً حول المحاور. حجم الدائرة يوضح النشاط البيولوجي المقاس للمركب. من هذا الرسم يمكن رؤية ان المشروع تطور في اربعة اقترايات ضرورية في داخل كل منها تم الحفاظ علي احلال ثابت مع تغيير الاخر. لقد تم تعريف عدد كبير من المركبات الفعالة عن هذا الطريق.

لقد اوضح التحليل التفصيلي حدوث اسهام من جراء الاحلالين علي النشاط بشكل مستقل (لذلك فان تحليل نيلسون الحر لا ينتج نتائج مفيدة). في بعض الحالات يكون هناك عمليات مرافقة موجبة بين الاحلالين وقد يحدث العكس مع حالات اخري. من ناحية اخري فان استراتيجيات تغيير عامل واحد في وقت ما ليست مناسبة وهذا يوضح مشكلة كبيرة ولو ان بعضها يصعب التغلب عليه.

الرسم في الجانب الايمن وهو صورة للمعايير الهامة توضح نفس نقاط البيانات الموضوعية تبعاً لنوعين من الموصفات الاولية الطبيعية للكيميائية. لقد تم حساب لوغاريتم للتوزيع الجزئي Log P والانكسار باستخدام نظام وبرنامج الحاسب الالى Pomona. من هذا الرسم يتضح ان المركبات الفعالة تتجمع في منطقتان (في هذه الحالة وبسبب ان الفاعلية والنشاط لا تتركز في منطقة واحدة في المكان الخاص بها

فان تحليل الانحدار الخاص والمبني علي QSAR لا يستطيع الكشف عن التجمع بشكل مناسب). النقطة وثيقة الصلة في هذا المقام تعتبر واحدة من التصميمات التجريبية. يمكن استخدام عدد قليل من الوصف التركيبي لتوضيح الدرجة التي يمكن عندها استكشاف برنامج التخليق (لو عدم استكشافه) للاختلافات في الصفات الطبيعية. يمكن استخدام أنظمة حاسبات الية لخري بنفس الطريقة. مثال ذلك "اقتراب" المشتق الفعال "active analogue approach" الذي تم تطويره حتي يقود نفسه لتصميمات وتطبيقات اكبر داخل نظام للتخليق. هذا الاقتراب يسمح بتعريف الحامل الصيدلاني pharमारophore وهو اهم عناصر المركب الفعال داخل موقع ارتباطه عن طريق فحص مظاهر او ملامح التناسق للشائع لسلاسل من المركبات الفعالة. هناك استخدام متناهي لوسائل قاعدة البيانات لالية وبناء واستخدام هذه النماذج.

برامج مثل ALADDIN (1989) توصف نموذج الحامل الصيدلاني المشتق من دراسة المشتق الفعال لي معايير لختيار هندسية في مقابل قاعدة البيانات التركيبية 3D التي سبق وضعها (تجريبيا او بالحاسب) وهي واجبة المقارنة. قاعدة البيانات التركيبية تحتوي علي كلا للبيانات الهندسية المطلوبة للاختبار في مقابل النموذج ومن ثم فان الحزمة الكاملة من التركيب يمكن تعريفها كاقتران جديدة مخلقة. بيانات تركيب البروتين وثيق الصلة اصبحت متاحة وسوف تكتسب هذه الوسائل اهمية كبيرة للفرقة بين الاقتران في مقابل للمتطلبات التركيبية الفعلية لمكان الارتباط. استخدام اكثر من توصيف اساسي للصفات الجزئية لتحديد عقلانية السلوك الملاحظ يتنامي ويتزايد بقاء علي السهولة الكبيرة في حساب هذه المشتقات والصفات مع افاق كبيرة للطرق الاحصائية متعددة العوامل المتغيرة القادرة علي استخدام ملامح النموذج. من الامثلة الدراسة التي قام بها Ford ومعاونوه (1989) علي المبيدات الحشرية البيروثرويدية والتي فيها يرتبط النشاط البيولوجي بالصفات الالكترونية والكيميائية الفراغية للجزيئات وكذلك الدراسة التي اجراها Andrea ولخرون (1990) عن العوامل الالكترونية التي تؤثر علي صفات التوزيع الجزئي لمبيد الحشائش بيروول داي كربوكسيلات.

هناك مشكلة تعترض مد مظلة عملية اختبار المركبات والتركيب القرائن في مقابل القواعد الاساسية المبنية علي كثير من الصفات الجزيئية الاساسية. كمثال لجراء اختبارات متزامنة علي الصفات المهندسة والالكترومستاتيكية للتركيب الاقران في مقابل النموذج. قواعد البيانات وثيقة الصلة غير موجودة كما انه غير ملائم من الناحية العملية بناءها. استتباعا لذلك الاقتراب فان التفرقة بين مجموعة كبيرة من التركيب باستخدام نموذج معروف تتطلب برنامج حاسب الي لتقييم التوصيف الجزيئي المختار في نظام مكرر ولونوماتيكي يتيح اختبار كل واحد. برنامج الحاسب الي CAMD غير مصمم بوجه عام كي يستخدم بهذا الاسلوب والنظام. استخدام طرق QSAR في نظام اكثر ثباتا والية خلال مشروع للكشف عن مركبات جديدة تستدعي تحسين جودة واستغلال دراسات QSAR نفسها. كما هو الحال مع كل طرق التحليل الاحصائية فان طرق QSAR تعمل افضل عندما يتم توزيع نقاط بيانات المدخلات بما يسمح والتمييز بين المعايير الهامة وتلك الاقل اهمية. هذا يؤكد علي اهمية استخدام التصميم التجريبي الاول خلال تطوير برنامج التخليق. طرق التصميم التجريبي تعتبر من العناصر الاساسية في عملية قياس وتحليل الاستجابة للبيولوجية كما تستغل في تصميم تخليق سلاسل من المركبات. الجميع ركز علي الاستفادة من توصيف الصفات الطبيعية الكيميائية للتركيب الجزيئي ومشتقاته. طرق CAMD تقدم فرصة لاستخدام توصيفات اكثر دقة ذات تركيب وثيقة الصلة داخل هذه العملية.

❖ امكانية الاستعانة بوسائل CAMD في عملية الاكتشاف: Accessibility

القرارات الخاصة بادخال الكيمياء النظرية وطرق النمذجة كي تستخدم في البحوث الصناعية تتضمن او تستوجب النظر فيما اذا كان للغرض مقابلة وترضية الحاجة لمجموعة عمل اولية خبيرة او لتعزيد الامكانيات والوسائل المتاحة فعلا. بعض الشركات وضعت تخطيط خاص لتوفير برنامج CAMD متاحة كي تستخدم بواسطة كيميائي التخليق العضوي بينما البعض الاخر يختار تعزيد مجاميع العمل

الخاصة سواء من ناحية المستهلك - للعميل او كاعضاء في فريق الاكتشاف في المشروع. بالرغم من وجود انتقادات قوية مؤسسية لاقتناع واحد او كثر بجدوي هذه النماذج فان السؤال يظل في طي الاكاديمية حتي تصبح الوسائل المتاحة عقلانية بشكل كافي مع سهولة استخدامها للتعبير عن المشاكل وثيقة الصلة بالموضوع. حتي يحدث ذلك يكون الطريق المجدي الوحيد للعمل هو تشجيع وتعضيد مجاميع خاصة من الخبرات. لقد تغير هذا الوضع بشكل ملحوظ في السنوات القليلة الاخيرة واصبح الان متوفر برامج حاسبات الية دقيقة علي نطاق تجاري كما اصبحت قواعد المعلومات ومحطات المعلومات من الوسائل الجيدة المتاحة التي تزود أي فرد بالمعلومات الاساسية عن كيفية الاستعانة بالطرق فيما وراء CAMD لاستخدامها بما يتمشي ويتواءم مع فهمهم والتعبير عن المشاكل المتعلقة بالشكل الجزيئي ومرونة الترتيب والتناسق والترتيب الالكتروني. نتيجة لهذا الاقتراب تحركت العديد من الشركات في اتجاه ادخال وسائل برامج CAMD المتاحة بشكل عريض. مجتمع مستخدمي هذه البرامج تكونت لديهم مهارات واسعة وعريضة بشكل متفاوت كثيرا بما فيهم كيميائي الكيمياء العضوية الذين يعملون في برامج للكشف عن المركبات الجديدة وكذلك خبراء الكيمياء الفرضية النظرية Theoretical والكيمياء الطبيعية والتحليلية ورجالات الاحصاء والعلوم الرياضية.

ان توزيع محطات تشغيل عالية الاداء في الاقسام العلمية للرئيسية تقدم للقوة الحاسبة الالكترونية الضرورية والاداء البياني المطلوب للتعامل مع تطبيقات برنامج CAMD وربما مع مركز كمبيوتر عملاق. من الممكن كذلك السماح للحاسبات الالية الشخصية القياسية المتاحة في معظم المكاتب لاستغلال واستخدام نفس الوسائل مع مقدرة علي الرسوم البيانية الاساسية وبعض هزم قياسية لبرنامج CAMD لتعضيد الاقتراب. مع ربط المحطات المتداخلة او البيئية من خلال شبكة معلومات يمكن الحصول علي بيانات لخطة مترامنة لمواقع الحاسبات الالية القياسية مثل قاعدة البيانات

الخاصة بالتركيب الكيميائي والفعل البيولوجي. خلاصة القول ان هناك ثلاثة مجالات للتطبيق واستخدامات برنامج CAMD وهي:

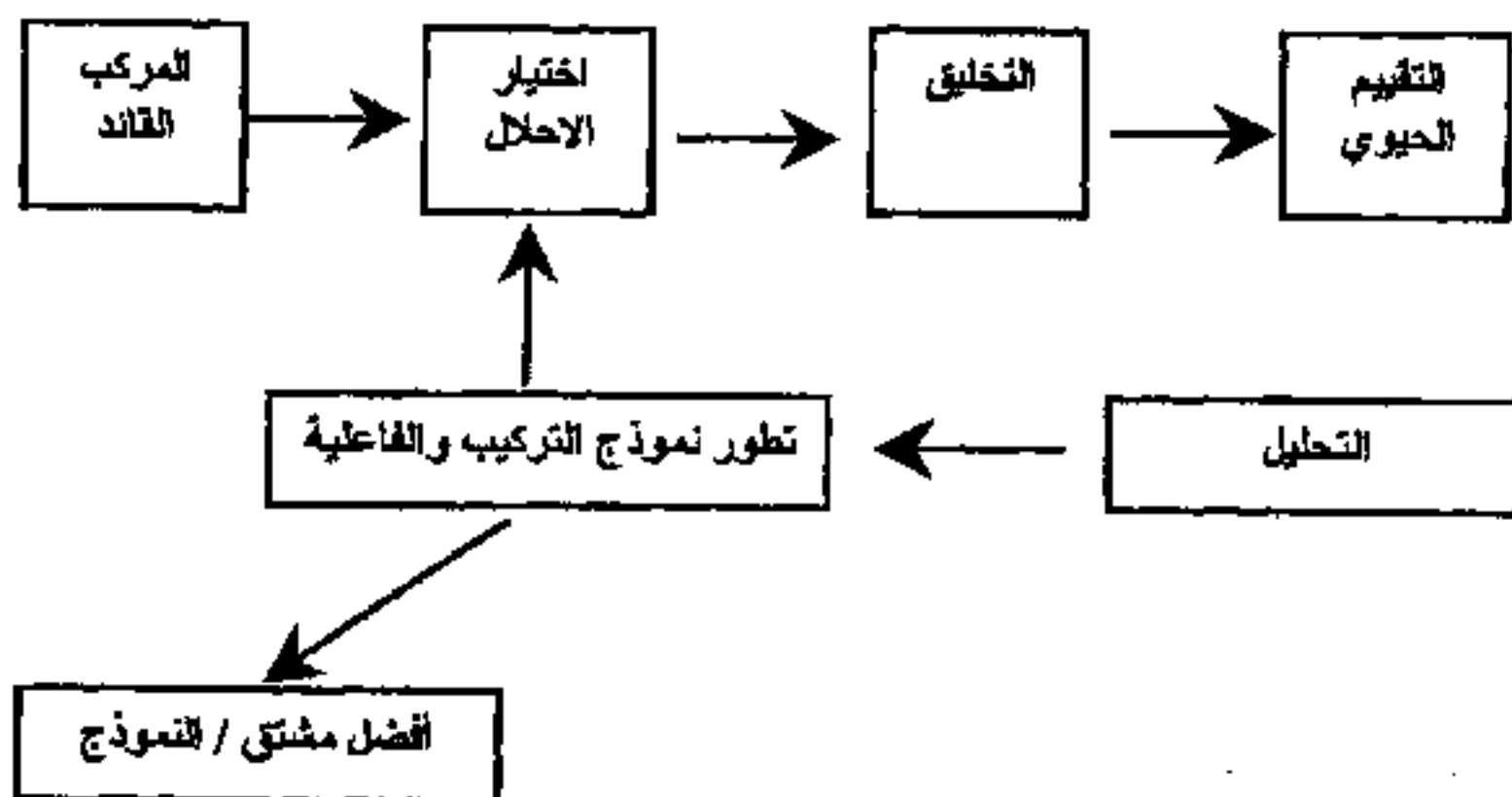
- ١- طرق اضافية في داخل وسائل الكيمياء التحليلية والطبيعية لقياس عقلاية صفات خاصة.
- ٢- داخل عملية الكشف الرائد او تعريف الموقع المستهدف وتوصيفة بطريق عقلاي.
- ٣- كجزء من العملية الاولى لتصميم برنامج التخليق بعد تعريف التركيب الرائد والتي فيها يكون الهدف تحديد المناطق المسؤولة عن النشاط والفاعلية بشكل كامل وباسرع ما يمكن.

REFERENCES

1. Cohen N-C., blaney J.M. Husolec C. Barry D.C., J.med.Chem. (1990) . 33 883
2. Dearing A, J.Comp. Aid.Mol. design (1988) 2 179.
3. Blundell T. Carney D. Cardner S. Hayes F. HowHn S. Hubbard T. Overingeen J. Singh D.A., Sibanda B.L. Sutcliffe M., Eur.J.Siochea. (1988) 172 513.
4. Cockcroft V.fi.. Osguthorpe D.J-, Barr-ard E.A.. Uac G.C, Proteins (in preis)
5. Anderson M. in Hecenc Advaxes in the Chcaisry of InJiect Control II ed L-Craicbie, Special Publicazion No 79. Royal Society of Cheaisry. 1989.
6. Kays G.R., de Bmijn D.P.. J.Cotap-Aid.Sol.design (1988) ^ 165
7. Odell S., J.Coirp-Aid.Mol.Isign (1988) 2 191
8. Coctrofc V.B.. .Os&zuthorpe 3.J-. Barrtd E.A., Uac G.G. , learlrg pc&cer. SeTenth Inceracional Con&ieess of Pesticide ChnlsEry, Haars (1990)
9. Hansch C.A.. Leo A.. Subsziucnc Corstits for Correlacion Analysis la Chemisry and Biology-, (1979) Viley.
10. MGee P.S., Fesic.Chea. Hua. Velfare Environ.. Proc InC Coag Pestic.Chsa. 1982. 3 25
11. van Drie J.H., Weiainger D.. itarcin Y.C.. J.Coiap-Aid.Kol.Design (1989) 1 225
12. Ford X.G., Grteen-ood R.. Turaer C.H.. Hudson B.. Uvingstone D.J.. Pestic.Sci (1989) 21 305
13. Andrea T.A., Scrsiz D-D- , yang A.. Klier D.A.. Patel K.M.. Povell J.E.. rrice T-P.. marynick D.S.. Pestic-Sci. (1999) 28 69.
14. Austad T., Act-a.Chia-Scand. A (1977) 31 93.
15. Matin Y.C.. panas H,N., J ..Med Chem-. (1979) 22 784
16. Maple J.. Dinur U. Hagler A.T., Proc.Xat.Acad.Sci.CSA (1988) 85, 5350.

ثانياً: الدور المركزي لتصميم التجارب في استراتيجيات التصميم الكمي للكيميائيات

مع نهاية القرن العشرين برزت علي السطح ضرورة حدوث تغيير كبير وصف بانه درامي في صناعة الكيمياء الزراعية حتي يمكنها المنافسة والبقاء في الاسواق. هناك عاملان كبيران في هذا للسبيل: الضغوط الخاصة بحتمية ايجاد موادوسائل امنه بيئيا لمكافحة الافات والثاني يتمثل في زيادة تكاليف البحوث والتطوير للمركبات الجديدة. العامل الاخير لا يعكس زيادة الضغوط البيئية فقط ولكنة يعكس كذلك صعوبة اكتشاف مركبات جديدة فعالة. تكلفة الاكتشاف عبارة عن عامل واحد الذي يمكن لصناع الكيمياء الزراعية التحكم فيها بشكل مباشر. من العناصر الكبرى في عملية الاكتشاف موائمة النشاط القائد والذي يشار فيه في هذا المجال بتحسين الكفاءة. دورة ملائمة الاحلال (شكل ٥-٤) اتبعت لعقود كثيرة من الزمن في الاقتراب التقليدي لاكتشاف المبيد.

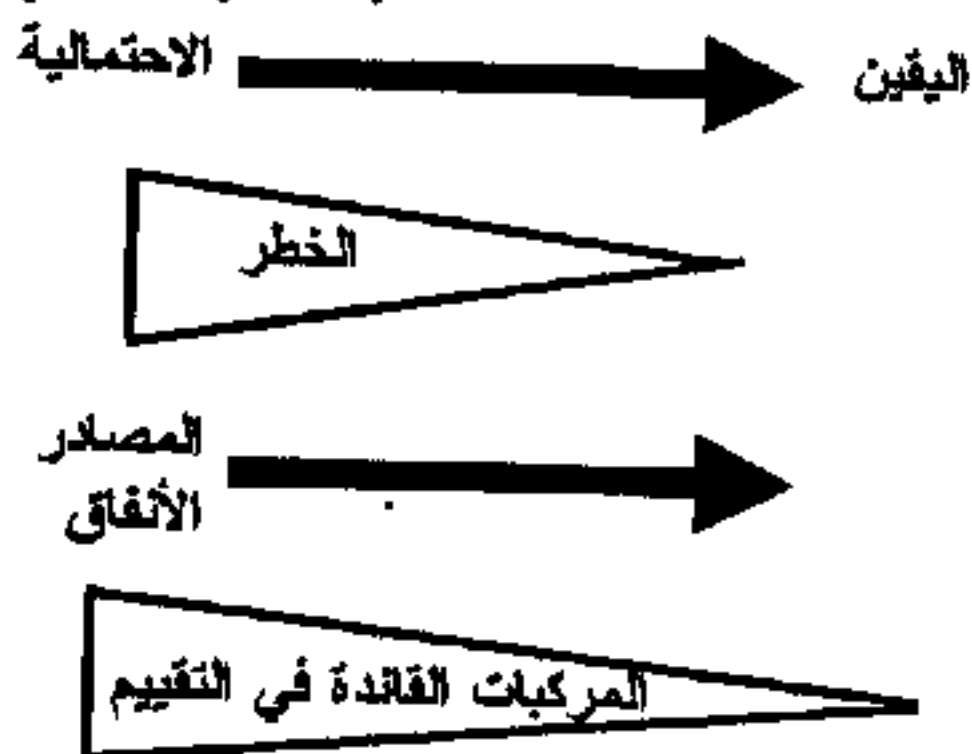


شكل (٥-٤): عملية الموائمة Optimization Process

معظم دولارات الاكتشاف تتفق في هذه العملية. من الناحية التاريخية فإن هذه هي الدورة التي يدور حولها اقتراب التركيب الكمي والفاعلية (QSAR). لقد اشار رواد استراتيجيات QSAR ان القواعد العلمية التقليدية التي يضطلع بها العلماء تعتمد علي معلوماتهم عن تأثير تغييرات التراكيب الكيميائية علي توزيع الالكترون والشكل في الجزئ او التعبير عن الاسهام النسبي لاحلال معين علي الفاعلية ومن ثم فان هذه العملية تبني علي تطبيق علم الحساب والذي هو اكثر دقة عند اجرائه من خلال برامج الكمبيوتر. اقتراب QSAR قلل من ملاحظات الحس هذه الي التعبيرات الاحصائية سواء في صورة خطية الطاقة الحرة من نماذج الانحدار لهانسن (1964) او تحليل اقل المربعات والتي تحدد اسهامات المجموعة كما في توجهات Free and Wilson (1964). التوجه الرئيسي يتمثل في تحليل البيانات ثم الاستفادة القصوي من استراتيجيات QSAR والتي قد تقع في خطوة الاختيار الاول للاحلالات. الاختلاف الكبير بين الاقتراب التقليدي لهذه المشكلة واقتراب QSAR يتمثل في طريقة اختبار مجموعة او دالة الاحلال. بمجرد اكتشاف المركب القائد Lead نتجة الجهود نحو الحصول علي اكثر المركبات فاعلية او افضل للمركبات علي غرار او استرشادا بالمركبات التجارية المقبولة من خلال تحقيق مواصفاتها في المركب القائد في تعريف دقيق. بالطبع فان افضل النجاحات تنائي من الحصول علي مشتقات او اقران من المركب القائد نفسه. المشكلة التي تواجه الكيميائي تتمثل في كيفية ايجاد هذه المشتقات الفعالة.

احد الاقترابات تتمثل في عمل كل المشتقات والبدائل الممكنة واختبارها من خلال بعض المعايير التي تشير وتؤكد القبول التجاري للمركب المختبر وهكذا. بالطبع هذا الاقتراب غير ممكن بل مستحيل ويدخل في نطاق ضياع الوقت. لذا ان نتصور انه مع موضع واحد يمكن عمل مئات من الاحلالات. اذا كان هناك موضع عديدة للاحلالات فان عدد المشتقات يزداد بشكل لسي. عندما يقوم الكيميائي باضافة المشتق الفعال الي كل البدائل الممكن عملها فان العدد قد يصل بالتقريب الي الملايين. بالطبع

يمكن تقليل هذا العدد المهول باختيار واعتبار المركبات التي يسهل تحضيرها تجارياً فقط. حيث ان الاقتراحات الجديدة للتخليق منقوصة او عدم توفر هذه الاقتراحات لمتخذ القرار اصلاً فان هذا يؤدي لفشل الحصول علي مركبات مقبولة. الاستراتيجية الثالثة والتي سوف نركز عليها في هذا المقام يتمثل في تجهيز للمركبات التي تمثل المجموعة الكلية المتاحة ووضع الاستنتاجات حول المجموعة الكلية بناء علي الاختبارات للحوية والتحليل. العامل الفاتح والمحدد في هذا الاقتراب يتمثل في كيفية واسس اختيار المركبات الممثلة. تقرير حجم وكبر هذه المجموعة المختارة تستدعي ان يؤخذ في الاعتبار كل ما يتعلق بالخطر المقبول. كما هو معروف ومتفق عليه فعلا لا يمكن لاي كيميائي عمل كل المشتقات والبدائل للمركب لقائد. لذلك فانه لا يمكن لاي باحث ان يتأكد من انه وجد افضل مركب. الكل في حاجة الي قبول حقيقة ان تحديد افضل المركبات هو عملية احتمالات. السؤال يتمثل في كيف السبيل للتأكد من ان الباحث اعتمد علي أي المصادر (الشكل ٥-٥) المشكلة تتعدد اكثر من خلال الحقيقة انه اذا استمر الكيميائي يسهب ويستمر مدة طويلة مع المركب القائد قد يغيب عنه اقتراحات اخري. حيث انه عند البدلية لا يكون هناك سبيل للتفرقة بين قيمة وجدوي أي مركب قائد ومن ثم يكون السبيل عمل توازن للمخاطر في النواحي الغائبة في اتجاه اخر.

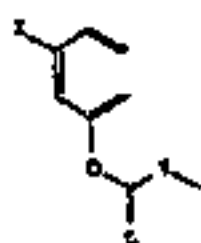


شكل (٥-٥): عامل ومفهوم للخطر في عملية التصميم

ليس معنى عمل مركبات كثيرة ضرورة تقليل الخطر حيث إن المركبات الجديدة إذا لم تختار بشكل مناسب قد لا تضيف مطومات جديدة لكم المعلومات الموجودة. علي العكس إذا اختيرت بشكل مناسب فإن عدد المركبات التي لها مستوي ما من الخطر قد تقل دراميا. التمثيل المختصر لهذا الوضع وجد في البيانات التي اسفرت عنها الدراسة ن-ميثيل فينيل كاربامات التي اجريت من سنوات عديدة مضت. لقد تم تكوين ٤٢ من الاحلالات في الوضع ميتا في الجدول (١-٥).

جدول (١-٥): دراسة احلالات الوضع ميتا في ن-ميثيل فينيل كاربامات

OCH3	CH3.
OC2H5	C2H5
OC3H7	C(CH3)3.
OC4H9	CH(CH3)CH2CH3
OCH(CH3)2.	CH(C2H5)2
OCH2CH(CH3)2	CH(CH3)2
OCH2CCH.	Cyclopentyl
OCH(CH3)CH3CH3	Cyclohexyl
O-Cyclopentyl.	P(C2H5)2
SCH3	F.
SC3H7	Cl
SC4H9	Br.
SC6H13	I
SC7H15	N(CH3)2
SC6H17	SCH2C6H4-P-NO2.
SC9H19.	SCH2C6H4-P-OCH3
SC10H21	SCH2C6H4-P-CH3.
SCH(CH3)2	SCH2C6H4-P-Cl
SCH2CH=VH2	H.
SCH2CCH	NO2.
	Si(CH3)3



عندما تم تحليل هذه البيانات فإن نموذج المعيارين تمثل في المعادلة (١). يلاحظ ان ٣٩ احلال من بين ٤٢ اخذت في الاعتبار. لقد وجد ان ثلاثة مركبات تحتوي علي مجاميع

SCH6H13, SCH2C5H4-P-OCH3 and SC10H11 groups

$$PI50 = 20 \sigma_m + 0.04 UR + 49 \quad \text{Eq 1}$$

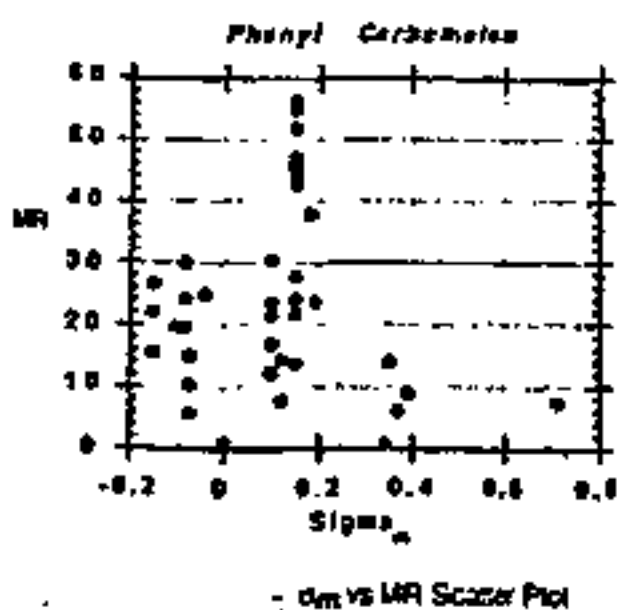
$$N = 39 \quad r^2 = 0.63 \quad s = 0.497 \quad F2.35 = 30.75 \quad (p=0.000)$$

عندما تم تمثيل العامل σ_m في مقابل MR (شكل ٥-٦) وفحص الناتج اتضح ان الاحلالات تقسم في اربعة مجموعات متشابهة الكترونيا. بعيدا عن استخدام المجموعة الكاملة من المركبات فان تحت مجموعة من ١٢ مركب اختيرت عن طريق التحليل الهرمي العنقودي. عند تحليل تحت المجموعة هذه التي اخذت العلاقة* في الجدول ٥-١ ثم إيجاد المعادلة (٢) كافضل تمثيل للمعيارين

$$PI50 = - 1.5 \sigma_m + 0.04 UR + 46 \quad \text{Eq 2}$$

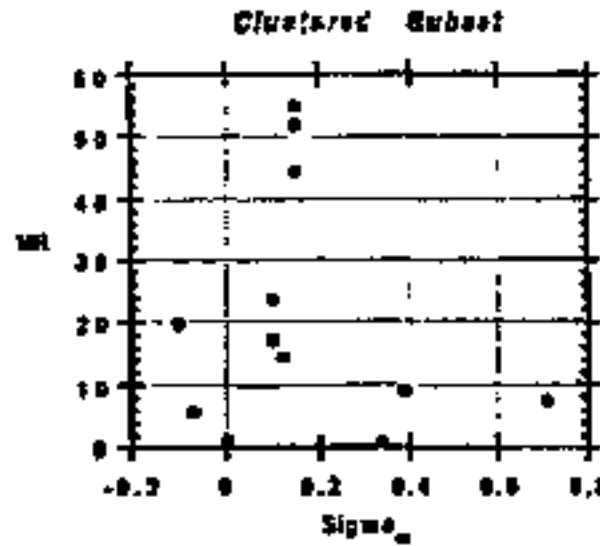
$$N = 12 \quad r^2 = 0.80 \quad s = 0.515 \quad F2.9 = 17.509 \quad (p=0.001)$$

طبيعة تمثيل هذه تحت المجموعة الجديدة موضحة في الشكل (٥-٧).



شكل (٥-٦): تمثيل σ_m VS MR Scatter Plot

المعادلات ١ ، ٢ بالضرورة متماثلة حيث يمكن عن طريقها التنبؤ بنفس للمركبات والتي لها فاعلية ونشاط أفضل. لم تكن هناك مكاسب إضافية مع المركبات الثلاثين الإضافية. إذا كان المشروع جيدا فان أكثر من ٧٠% من تكاليف للتخليق والاختبارات يمكن توفيرها أو إنفاقها في تجهيز المركبات والتي قد تحقق إضافة معلومات جديدة. في هذه الدراسة توجد مازق وصعوبات حيث MR, X في الغالب تقع كلية على نفس الخط. يجب تجهيز مجموعة مختلفة من الأحلالات والتي تزيد هذا الوضع. هذا تمييز مهم في مجال مركبات ن-ميثيل فينيل كربامات مما يؤثر على اتخاذ القرار فيما إذا كان الارتباط ميتا لشق الكربامات يرجع إلى الارتباط الكاره للماء أو ما إذا كان مجرد استراتيجي.



شكل (٥-٧): تحت مجموعة إحلالات الميتا

أهمية الاختيار المناسب للإحلالات الأولى تمت الإشارة إليه مبكراً مع تطوير نظام QSAR. لقد أشار العديد من الأبحاث إلى خواص مجموعة الأحلالات النموذجية. للشكل (٥-٨) يوضح هذه الخصائص بناء على العديد من التقارير المنشورة في هذا السبيل:

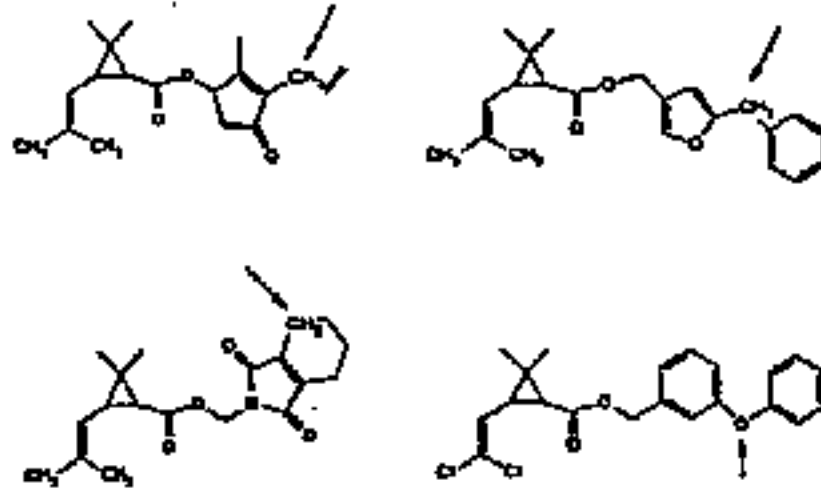
- مجموعة الأحلالات النموذجية**
- تمثيل كل العوامل ذات الأهمية
 - توزع جيداً في مكان المعيار
 - لا تقع على نفس الخط عند التمثيل
 - تخلق بطريقة مناسبة
 - ثابتة عند التمثيل
 - أقل عدد لتجنب لرباطات الفرصة
- شكل (٥-٨): خصائص مجموعة الأحلالات النموذجية

❖ خمسة اقترابات اساسية للتصميم Five basic approaches to design

مفتاح الحصول علي اكبر كمية من المعلومات عن المركب محل الاعتبار تقع في تطبيق لستراتيجيات تصميم التجارب لاختيار الاحلالات. هناك لقترابات خمسة للاختيار الاولي لمجموعة الاحلالات وهي: التصميم المبني علي الفن، التصميمات وحيدة التباين، التصميمات العاملية الكاملة، للتصميم العشوائي والتصميمات شديدة الاتحدار الصاعد. هذه الاقترابات تبني علي التعريفات التي اقترحها Brocks (1959) والتي اضافت مفاهيم جديدة علي التصميمات الاساسية. في هذا المقام سوف نناقش هذه الاقترابات بناء علي التطبيقات الجارية في الوقت الراهن في تصميم الحصول علي المبيدات او مقترتها في زيادة الكفاءة والفاعلية والتي نعطي الصدارة في مجال اكتشاف المبيدات.

١- التصميم المبني علي الفن Art based design:

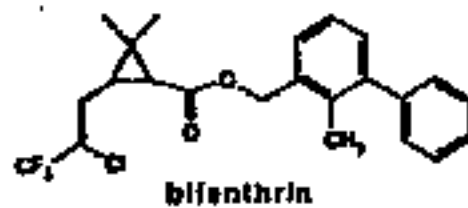
الاقتراب التقليدي للتصميم يبني بالضرورة علي قواعد اساسية. علماء المبيدات تقرب من مشكلة جديدة تبني علي الخبرات المتوفرة لتديهم عن المبيدات بوجه عام او من خلال مجموعة من القواعد المبنية علي ملاحظات سابقة علي المركبات القريبة من المركبات محل الاعتبار. في المقابل فان العالم يقوم بتطوير فرضية حول ميكانيكية فعل المركب وتصميم مركبات جديدة بناء علي هذه الميكانيكا. هناك امثلة كبيرة للغاية لعب فيها التصميم المبني علي الفن دورا رئيسيا في اكتشاف منتجات تجارية وهذا الاقتراب سائد في صناعة الكيمياء الزراعية. هناك حالات اخري كثيرة كان فيها القواعد المبنية علي الفن حاجزا في وجة الاكتشافات. مثال ذلك انه في عام 1976 تولدت موافقة عامة ان الشق الكحولي في البيريثريونز الفعالة يجب ان تحتوي علي رابطة زوجية او حلقة عطرية مرتبطة بحلقة الكحول خلال بعض انواع ذرات الكباري (الشكل ٥-٨). لقد ادي الاكتشاف الي اختراع bifenthrin "بيفنثرين"



The bridging atom required in pyrethroids.

شكل (٥-٨): ذرة الكوبري في البيرثريودز

من المشاكل في التصميم المعتمد علي الفن ما يحدث عندما يكون هناك تحيز. من للمشاكل الاضافية ان منحني الاقتراب والتعليم عالي جدا حيث ياخذ سنوات لتكوين خبير وتغيير الكيمياء من حيث القواعد الحاكمة. هذا الاقتراب لم يستخدم بشكل منظم ولو ان اقتراب الباحث Topliss كان استثناء. لقد قام البعض بتوجيه الاقترابات المبنية علي الفن في تصميم الانوية. لقد كان الاقتراب قابلا للاستئناف لانها كانت تتبع اسلوب المساعدة الذي كان يستخدم في الغالب من قبل علماء التصميم وكان ذلك يتم بدون حاجة للكمبيوتر. لقد كانت شجرة قرار Topliss من اول الاقترابات المبكرة لاستغلال الذكاء الصناعي واساسياته في تصميم التخليق للحصول علي المبيدات والانوية. لقد اظهر للتحليل الحديث ان استخدام هذه الاستراتيجية يمكن من تحقيق بعض النواحي الاقتصادية. من الامثلة المثارة فان اكثر من ٧٠% من المركبات اقل من تلك التي توقفت نفذت بواسطة اقتراب Topliss. لكن هذا الاقتراب يحمل في طياته بعض الخطر لانه فشل في معيارين رئيسيين مع مجموعة الاحلال النموذجي : استكشاف عويض لمساحة المعيار ونقص التوزيع لعوامل ومعايير الاقتراب علي نفس خط المنحني. الخطر كبير ويمكن تقليده من خلال التخليق.



٢- التصميم احادي المتغير Univariate Design:

من اكثر التصميمات التصنيعية المستخدمة التصميمات وحيدة المتغير. التصميم التجريبي التقليدي عادة يستخدم في العلوم لان التحليل يمكن ان يجري بدون مساعدة الكمبيوتر. كل العوامل تظل ثابتة فيما عدا العامل الوحيد تحت الاختبار. المشكلة الكبرى مع تطبيق تصميمات العامل المتغير الوحيد في تصميم الحصول علي المبيدات في حقيقة ان صفة واحدة فقط لا يمكن تغييرها بشكل مستقل عن الصفات الاخرى. لذلك فان ايجاد احالات مع X وثابت σm مع تغيير Ma في غاية للصعوبة.

جدول (٥-٢): مجموعة الاحالات مع ثابت σm

Substituent	Π	σm	MR	ACHE pl50
3-SCH3	0.61	0.15	13.82	5.15
3-SCH3H7	2.15	0.15	24.12	5.82
3-SC4H9	2.67	0.15	27.72	5.96
3-SC6H13	3.07	0.15	37.95	3.22
3-SCH7H15	3.73	0.15	42.59	6.03
3-SC8H17	4.26	0.15	47.22	5.92
3-SC9H19	4.79	0.15	51.86	6.54
3-SC10H11	5.32	0.15	56.50	5.15

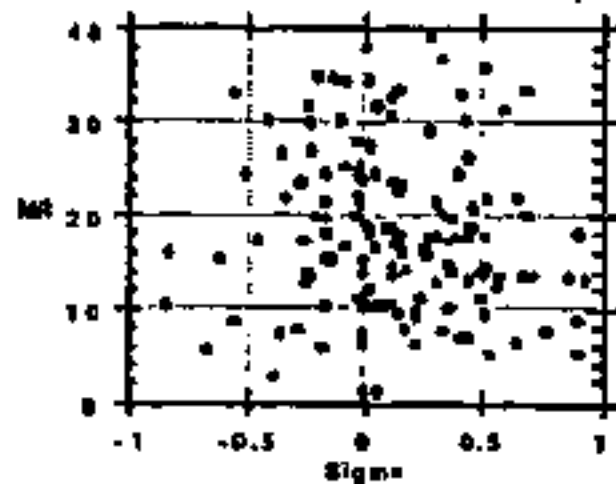
الاقتراب للتصنيفي للتصميم احادي المتغيرات تم افتراضه بواسطة Bustard (1974). في هذا الاقتراب استخدام الباحث استراتيجية البحث Fibonacci لايجاد القيمة المناسبة للصفة او الخاصية في حالة ما اذا عرف ان المطلوب للملائم موجود. كفاءة التحسينات الممكنة مع هذه الطريقة تعتمد علي مدى تواجد هذه الصفة. كما هو موضح في جدول (٥-٣) كلما زاد المدى كلما زادت الكفاءة او الفاعلية.

جدول (٣-٥): التوفيرات الممكنة باستخدام استراتيجية بحث Fibonacci

Possible points النقاط الممكنة	Number required* العدد المطلوب	% savings التوفير
2	2	0
4	3	25
7	4	43
12	5	58
20	6	70
33	7	79

٣- التصميم العشوائي Random Design

التصميمات العشوائية يمكن ان تكون شديدة الفاعلية. في هذا التصميم يتم اختيار البدائل او الاحلالات عشوائيا من مجموعة كل الاحلالات الممكنة للمتاحة. المشكلة تتمثل في ان عامل الانتشار في مكان المعيار ونقص التوزيع في نفس المستوي غير موصف. لا يوجد شئ يمنع او يحول أي واحد من اختيار المجموعة التي تتجمع في ركن واحد من عامل المكان. من الاقترابات لتجنب هذا الوضع استخدام التصميم العشوائي المصنف كما هو موضح في الشكل (٥-١٠) يمكن تقسيم عامل المكان الي عدد من الشرائح المناسبة. من الضروري فقط اختيار واحد من الاحلالات عشوائيا من كل من الشرائح المقسمة للتأكد من جودة انتشارها في الفراغ لو المكان. المشكلة مع هذا الاقتراب تتمثل في انه يمكن تمثيلة بيانيا مع عامل للفراغ ثنائي الابعاد. ثلاثة لو اكثر من العوامل لا يمكن ان تعامل بهذا الطريق ولو ان ثلاثة عوامل هي العدد الأدنى للتأكد من كل العوامل الهامة ثم تغطيتها.



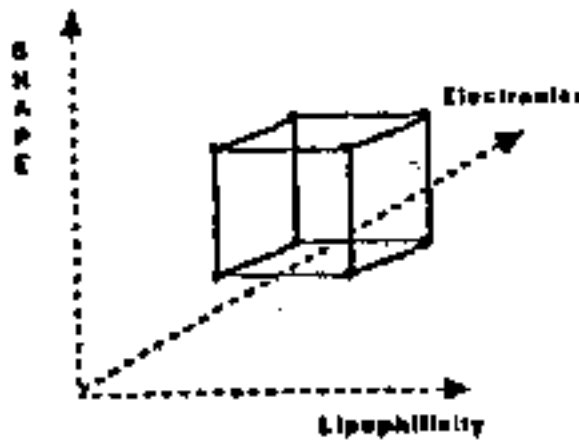
شكل (٥-٩): التصميم العشوائي المصنف

حيث لا يوجد تعريف فاصل للتصميم العشوائي المصقف فان التحليل العنقودي الرياضي كاقتراب قد ينظر اليه بنفس المفهوم والرؤي. عنقودية الفراغ متعدد الابعاد علي نفس منوال التصميمات السابقة. باختيار واحد من الاحلالات عشوائيا من كل عنقود يمكن للبعض التاكيد من الانتشار الجيد في مكان الاحلال. هذا النوع من التصميم كامل العشوائية يعتبر المفتاح للتصميم الناجح للكحولات ثنائية الفينيل التي ذكرت قبلا.

المشكلة الكبرى التي قد تحدث مع هذا الاقتراب هو الفصل في التخلص من وقوع العوامل الموجودة في المجاميع في نفس المستوي علي الشكل التمثيلي. بسبب هذه المشكلة اصبح من الاستحالة فصل اسهام MR , X في الدراسة الاولية للبيفينيل بيرثريودز.

٤- التصميمات العاملية الكاملة Complete Factorial designs

لقد اقترح Austel (١٩٨٢، ١٩٨٣) استخدام التصميمات العاملية 2^n كطريقة هادفة لاختيار المجموعات الاحلالية. المجموعة الاحلالية للعاملة 2^n في المكان ثلاثي الابعاد تمثل معايير الطاقة الحرة الخطية الاساسية (LFE) والالكترونية والعلاقة الشكل/الحجم وحب الذوبان في الدهون Lipophilicity كما هو ووضح في الشكل (١١-٥). هذا يعتبر امتداد للتمثيل ثنائي الابعاد الذي اقترح بولسطة Craig (١٩٧١).



شكل (١٠-٥): التصميم العامل في مكان A_2^n Factorial Design in LFE
Space الطاقة الحرة.

لقد قدم Austel (1982) كلا الطرق اليدوية والآلية لاختيار الاحلالات. لقد تضمن هذا الاقتراب طريقة حساب القيمة الدنيا والعليا لكل من المعايير الموجودة في التصميم الموضح في الجدول (٤-٥). لقد اقترح معيار المسافة لهذه النقاط العلامة. لقد اقترحت طريقة بديلة باستخدام المعايير الاحصائية. استخدام الاقتراب الاخير فانه يمكن حساب القيمة العليا للمعيار باستخدام المعادلة (٣) والقيمة الدنيا تحسب من المعادلة (٤).

جدول (٤-٥): نقاط التصميم في التصميم العواملي 2^n في مكان الطاقة الحرة LFE

Design point نقطة التصميم	Lipophilicity حب الذوبان في الدهون	Electronics الالكترونيات	Shape/sizeh الشكل / الحجم
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+

$$P+ = P_{mean} + (m \times \text{الانحراف القياسي}) \quad \text{Eq.3}$$

$$P- = P_{mean} - (m \times \text{الانحراف القياسي}) \quad \text{Eq.4}$$

Where:

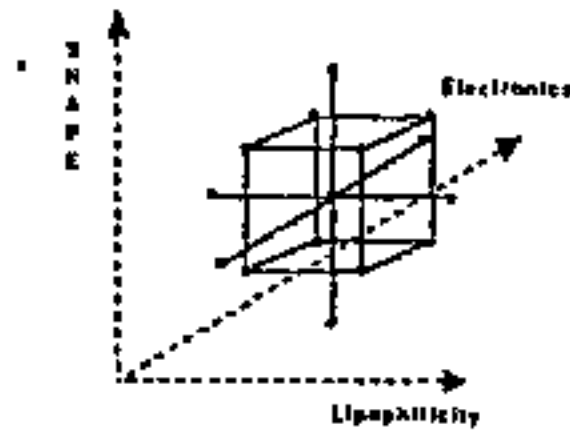
- القيمة المتوسطة لكل الاحلالات في قاعدة البيانات.
- الانحراف القياسي لنفس البيانات.
- اي قيمة.

بعثذ اقترح Austel (1983) استخدام هذه القيم لوضع النقاط العلامة لكل من نقاط التصميم واستخدامها في البحث عن قاعدة بيانات يدويا او انخال النقاط العلامة في مجموعة البيانات وعمل التحليل العنقودي واختيار اقرب النقاط في مجموعات التجمع كاحلالات. من الاقترابات البديلة تقدير المسافة الهندسية لكل النقط في قاعدة المعلومات من النقاط العلامة واختيار اقربها. هذا الاقتراب الاخير يتطلب برنامج مزروع في الكمبيوتر متاح للجميع. استخدام التصميمات العاملة 2^n تنتج مجموعات تنتشر في مكان المعيار وتكون متقابلة الزوايا. من الصعوبة بمكان ان نجد مجموعات يكون فيها $MR \times$ غير موزعة بالتساوي بشكل كامل. من امثلة هذه المجموعة ما هو مبنية في الجدول (5-5).

جدول (5-5): مجموعة للتصميم العامل A_2^n . لسوء الحظ فان مجاميع التصميمات الناتجة تحيد عن الاحلال النموذجي للمجموعة حيث لانها لا تمثل كل معيار 4-6 مرات. لاقامة تصميم اكثر نموذجية اقترح ان التصميم العامل 2^n يجب ان يدمج مع تصميم النجمة لانتاج تصميم مركزي مركب (شكل 5-12)

جدول (5-5): مجموعة التصميم العامل A_2^n .

Substituent	Π	σ_m	MR	Design
3-NHNH2	-0.88	-0.02	8.44	- - -
3-C3H7	1.55	-0.07	14.96	+ - -
3-CN	-0.57	0.56	6.33	- + -
3-CF2CF3	1.25	0.47	9.23	+ + -
3-N=CHC6H5	-0.29	-0.08	33.01	- - +
3-CH2C6H5	2.01	-0.08	30.01	+ - +
3-P=O(OC2H5)2	-0.53	0.55	31.16	- + +
3-C7F15	2.43	0.47	35.82	+ + +



شكل (١١-٥): تصميم مركب في مكان الطاقة الحرة LFE

بطريق ما فان المشتقات الكلية مع التصميم العايلي 2^n الموجود في الشكل (١١-٥) فان تصميم النجمة Star design يعطي للقيم الموجودة في جدول (٦-٥). عدد النقاط سيكون $2n + 1$

جدول (٦-٥): مجموعة تصميم النجمة في مكان الطاقة الحرة LFE حيث $n = 3$

Design point نقطة التصميم	Lipophilicity حب للذوبان في الدهون	Electronics الالكترونية	Size/Shape الحجم/الشكل
1	0	0	-
2	0	0	+
3	0	-	0
4	0	+	0
5	-	0	0
6	+	0	0
7	0	0	0

باستخدام المعايير الاحصائية فان قيمة $P+$ و $P-$ يمكن حسابهما من المعادلات ٥ ، ٦ ، ٧. في هذا المقام فان قيمة m يجب ان تكون هي نفسها كما في تصميم العوامل 2^n . لذلك فانه اذا كانت $m = 1$ فان نقاط التصميم لمجموعة 2^n ستكون واحد انحراف قياسي من المتوسط اما مجموعة النجم ستكون ٢ انحراف قياسي من المتوسط.

$$P+ = P_{mean} + (2m \times \text{standard deviation}) \quad \text{Eq.5}$$

$$P- = P_{mean} - (2m \times \text{standard deviation}) \quad \text{Eq.5}$$

$$P_0 = P_{mean} \quad \text{Eq.7}$$

التصميم النهائي المركزي يحتوي علي الاحلالات $(2^n + 1 + 2n)$. مع المعايير الثلاثة تصل الاحلالات الي (١٥). كعينة مجموعة احلال الذي فيه n عند ٧٥،٠ موضحة في الجدول (٧-٥).

جدول (٧-٥): مجموعة التصميم المركزي المركب.

Substituent الاحلال	Π	σ_m	MR	Design التصميم
CH ₂ CN	-0.57	0.01	10.11	---
C ₂ H ₅	1.02	-0.15	10.30	+--
COOH	-0.32	0.45	6.93	-+-
CF ₂ CF ₃	1.25	0.52	9.23	++-
CH=CHCOCH ₃	-0.06	-0.01	21.10	--+
C ₆ H ₅	1.96	-0.01	25.36	+ - +
S=OCH ₃	-1.58	0.49	13.70	-++
COOC(CH ₃) ₃	1.21	0.45	26.10	+++
F	0.14	0.06	0.92	0 0 2-
OCOC ₆ H ₅	1.46	0.13	32.33	0 0 2+
OCH(CH ₃) ₂	1.05	-0.45	17.06	0 2- 0
S=O(CF ₃)	0.52	0.69	13.07	0 2+ 0
NHSO ₂ CH ₃	-1.18	0.03	18.17	2- 0 0
OCF ₂ CHFCL	2.12	0.28	17.30	2+ 0 0
CH=CHCF ₃ ⊙	0.66	0.17	15.57	0 0 0

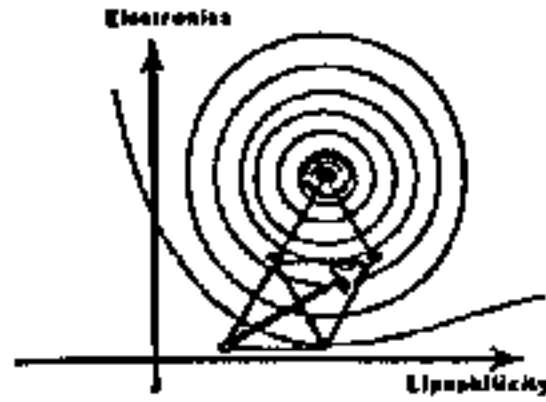
مجموعة التصميم هذه تأتي قريبة من المعيار الخاص بمجموعة الاحلال النموذجي. المعايير σ و σ و MR يجب ان تغطي في العديد من الحالات كل المعايير القابلة للتطبيق حيث المجموعة يجب ان تتوزع جيدا في مكان المعيار وتغطي علي

الأقل ثلاثة انحرافات قياسية مع كل معيار وكذلك تكون العوامل متعامدة. عند الاحتمالات يجب ان يكون كبيرا بما فيه الكفاية لتجنب ارتباط الفرصة وتكون قليلة ايضا بما فيه الكفاية حتى تكون قابلة للتطبيق. سهولة التخليق والثبات تحت ظروف الاختبار كلها تساؤلات يجب علي الكيميائي الاجابة عليها. لقد لوحظ وجود تصميمات اخري مشابهة وفيها يستطيع الكيميائي اختيار اخر ما توصل اليه الاصدارات. تجدر ملاحظة انه في التصميم المركزي المركب فان كل معيار معثل عند خمسة مستويات - ، + ، -2 ، +2 ، صفر.

٥ - التصميمات شديدة الانحدار الصاعد Steepest Ascent Designs

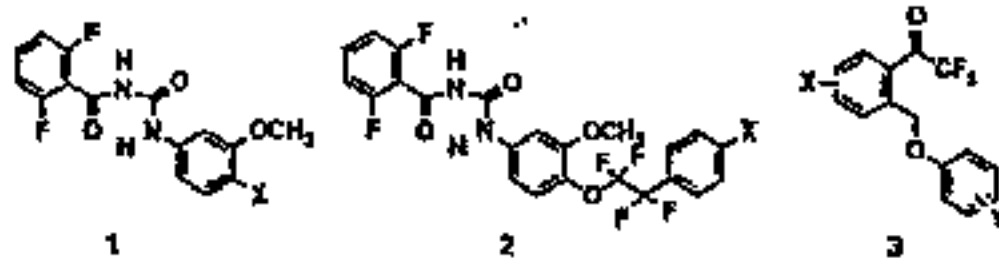
التصميمات التي وصفت تحتوي علي كل ما هو مطلوب من اهداف عن طريق خريطة لسطح الاستجابة. من الاهداف البديلة وببساطة البحث عن احلال مناسب بصرف النظر عن نوع النموذج. التصميمات العاملة 2^n التي استخدمت كأساس في التصميمات المركبة يمكن ان تستخدم كذلك كتصميمات الانحدار الشديد الصاعد. عندما نسلك هذا الطريق تكون هناك تصميمات كافية وفعالة لكلا عمل خرائط السطح وايجاد المطلوب المناسب. هذا الاقتراب كثيف المصادر. مع ثلاثة معايير 2^n او ٨ مركبات مطلوبة المناسب. هذا الاقتراب كثيف المصادر. مع ثلاثة معايير 2^n او ٨ مركبات مطلوبة مع كل تصميم. اذا استخدمت لربعة تصميمات بالتتابع وكل منها يحيط للمركب الاكثر فاعلية في التصميم السابق فانه يكون مطلوب ٣٢ مركب للوصول الي الوضع المناسب. اذا كانت العلامه هي الهدف الوحيد المطلوب فان استراتيجيات التصميم الاكثر كفاءة يكون هو تصميم الموائمة الايسط في التتابع Sequential Simplex Optimization (SSO) لقد قدم التصميم لصناعة الدواء في عام ١٩٧٤ ولو انه قديم. الاقتراب الثابت الايسط قدم بواسطة الباحث Darvas بناء علي دراسات Nelder and Mead (١٩٦٥) هذه الطريقة تستخدم تصميم بسيط متساوي الاضلاع وقمة المثلث في سطح الاستجابة ثنائي الابعاد كمجموعة بلانة للملائمة او الموائمة.

إذا لمكن موازنة النشاط البيولوجي فإن الاستجابة البيولوجية عند كل قمة مثلث تقيم والموازنة تستمر بواسطة رسم خط من اضعف استجابة خلال القسم للتثاني للخط بين اعلى استجابتين للنقطة متساوية المسافة من نقطة المقطع التثاني. الاستجابة عند نقطة الانعكاس تقيم وتستمر متابعة الموازنة حتي يصل النشاط الي الحد الاقصى. طريقة البساطة الثابتة Fixed simplex method بها بعض اوجه للقصور ولكن يمكن تجنبها عن طريق تطبيق الطريقة المحورة للباحث Spendley ومعاونوه (١٩٦٣). هذه الطريقة تستخدم تصميم مرن يمكن من ضبط حجم الي قمة مساحة او سطح الاستجابة. لقد تم تقديم هذا الاقتراب لتصميم الحصول علي الدواء بواسطة Gillom ومعاونوه (١٩٧٧). لقد ثبت الفائدة العظيمة لاستراتيجية SSO عند التقييم الاولي للمركبات القائدة. الاستخدام الموصف لتصميمات SSO لهذه المركبات القائدة تتسم بالسرعة وقلة مخاطر التقييم لهذه المركبات. كما نكر قبلا يستخدم SSO لموازنة المركب (١) الذي يحدث الخلل في تطور الحشرات disrupter-1 والذي اعطي زيادة في الفاعلية ٣ مرات مع تخليق المركبات فقط.



شكل (٥-١٢): تطور وتقدم تصميم SSO في الماكن ثنائي الابعاد.

المبيد الحشري (2) ومبيد للحشائش (3) تم موازنتهم باستخدام استراتيجية SSO. في كلا الحالتان وجد ان المركب الاكثر نشاطا عضو في المجموعة الاساسية من خلال تجهيز عدد صغير من المركبات خارج نطاق النموذج الاولي البسيط.



❖ الاستنتاجات وخلاصة القول: حديثاً تمت الإشارة الي اربعة حالات ساهمت فيها العلاقة QSAR في اكتشاف مركبات تجارية في مجالات الصيدلانية والكيميائيات الزراعية. خبرة كاتب المقال تمثلت في اختراع مبيد bifenthrin حيث كان QSAR هو الاستراتيجية السائدة التي تحقق الهدف والذي يستند علي وسائل المساعدة في التصميم بالحاسب الالي واكتشاف المركبات التجارية. اذا كان هذا هو الاسهام الوحيد لهذه الاستراتيجيات لكنت كافية لتأكيد فوائدها ومردوداتها العلمية والتطبيقية والتجارية. هذه ليست الحالة او الوضع. عندما تجري برامج الكشف تحت مظلة الاستراتيجيات الموصفة للعلاقة QSAR تتحقق فوائد اخري منها:

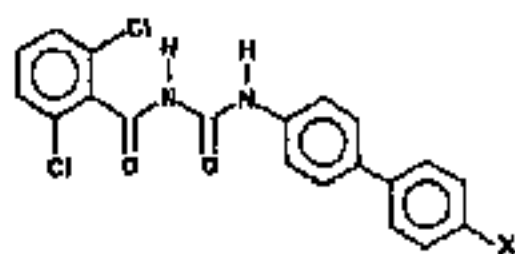
- الاقتراب التطبيقي Systematic approach: نظام اداري يوضع خصيصا للمشروعات.
- الكفاءة Efficiency عدد المركبات المطلوبة لتقييم امكانية تقليل المجالات القائدة.
- الفهم القريني Contextual understanding تسهيل تمييز المخرجات وهي تفيد في الحصول علي مركبات قائدة جديدة.
- موثمة الفاعلية / الاختيارية : بمجرد وضع النموذج يمكن التنبؤ بالفاعلية واختيار الاساس.
- موثمة الخصائص الزراعية للحركية: يمكن ان تستخدم النماذج لاختيار افضل المركبات للاداء الحقل.
- معرفة وتحديد متي تتوقف: معايير القرارات المبكرة عن قيمة المجالات الرائدة المتاحة.
- المركبات للرائدة الجديدة New leads: فهم ميكانيكية الفعل وتركيب الهدف يمكن ان تستخدم لتصميم المركبات الجديدة.

REFERENCES

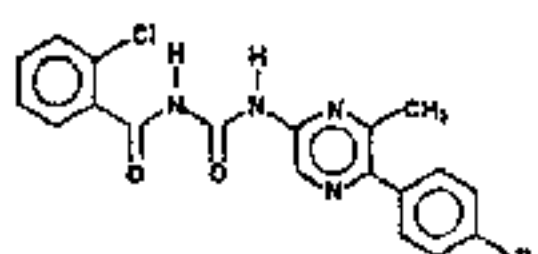
- 1) C. Hansch and T. Fujita. 85, (1964) 1616 -1625 .
- 2) S. M. Free and J. W. Witeon, J. hd. Chgm- Z, (1984) 395 - 399 .
- 3) A. Goldblm. M. Yoshimoto and C. Hanscti, J. AQOC. Food Chem. 22,11581) 277 - 268.
- 4) C. Hansel S- H. Unger and A. B. Forsylhe. J. Med. Cbem.. Ifi, (1973) 1217.
- 5) P. N. Crag. J. Med. Cnern. 44, (1971) 663.
- 6) R. Woollen. R- Crarfield, G- C. Sheppey and P. J. Goodiort. J.Mgd.Chem-. 18. (1975) 607.
- 7) K. R. H. Vfooidridge. Eur J Med Chem.. 15. M980) 63.
- 8) Y. C. Martn and H. N. Parkas. J, Mod. Chem. 22. (1979) 784.
- 9) S. H. Broois. Qografions; . L (1959) 430 .
- 10) E. L RurYmf and D. S. Pylcus. J A(.iric. Fcoj Chem. (1531) 1118-1122.
- 11) J. G. TopFss. J. Med. Chem. (1972) 1006 -
- 12) E- L Pturrmf. In Reve-s in Computational Chemistry. K.B- Upkowfez and D. B, Boyd(ed.),p. 119-163. VCH Pubrs^efs. Inc., Ne-v York (1990).
- 13) C. Takaya-ra and A- Furnarni. Peptic. Bocrp. PhYSipL 12. (1979) 163 -171 .
- 14) T. M. Bustard. J.Med. Cyn,. L (1974) 777 - 778.
- 15) E. L Plurrmf, In Peste*d2 SynUiesis TTyough Rational Approaches. P. S. Magee, G. K. Kohn and J. J. Menn (ed.). p. 295 - 320. American Chemical Society, Washington (1S84).
- 16) V. Ausiel Mgd.Cnyn.. .H, (1982) 333 -
- 17) V. Ausiel. Jr. J. Mod. Chem.. IZ, (1952) 9 -16.
- 18) V. Ausiel, Quantrtative Approaches lo Drug Design. J. C. Dearden (ed.), p. 223 - 223. Eteevier Scie-xa Publishers, ArrtSlerdam (1933).
- 19) C. K. Bayrc and I. B. Rubh- Oegrfiqd Bgch. Ffor'KJa. (1936) 205.
- 20) G. B. Dantzjg. princeten. (1963).
- 21) F. Daivas. J Ued. Chgm.. 11 (1974) 799 - &04 .
- 22) J. A. Nelder and R. Mead. Computer j.z (1965) 308 .
- 23) W. Spendiey. G. R. Hexl anj F. R. Himsworth Technometrics. (1952) 441.
- 24) R. D. Giltom, W. P. Purcell and T, R. Bosin, Eur. J. Mod. ChefTL. 12. (1977) 187.
- 25) E. L. PhJmmer. A. A. Uu and K., A- Simmons. in Peslidde Science and Biotechnology: Proceedings of the si)dh IUPAC Congress (Peslicie Chamistry. R. Greenhaigh and T. R. Roberts (ed.),. p. 65 * 68, BlackweB Soentiic Publcatons, Oxford (1937).
- 26) E. L Plummer In Boactive Mechanisms: Proof. SAR and Preston. P. S. Magee, J. Block and D.. lhenry (ed).p. 157-163, American Chemical Society, Washington (1989).
- 27) W. A Bayer. J. A Dixon, W. D- GraveBe. B. P. HaEog. G- R. Peiere, E. L PhJmmer. M. J. Plummer.. R. J. Sd^riidt, D.A. Shaw, K. A- Sim-noos and c- A. Websier. maQUFC^PI, in prepararfon. (1990).
- 28) D. B. Boyd. In Rev. CorrpLrt. Chem.. K. B. LipkOA-tz and D. B- Boyd (ed.). p. 355 - 371, VCH Publishers, Inc-. New York (1990).

ثالثاً: استخدام اقتراب الموائمة البسيط المتتابع في تصميم الحصول علي المبيدات
The application of sequential simplex optimization to pesticide design

خلال الدراسة التي اجريت في معامل مؤسسة FMC عن كحولات بيرثرويدز ثنائي الفينيل لكتشف الفريق البحثي ان نشاط الاسترات المجهزة في هذه الكحولات تتاثر بوجود احلال في الوضع لورثو. عندما اعلن ان مشتق البيرلازين (2) لمركبات البيفينيل الاصلية لشركة فيليبس دوفار (1) كانت تحفز بالمثل مع اضافة احلال الميثيل في الوضع لورثو تولد الشك لدي الفريق البحثي نفس الظاهرة. لقد تاكد ان هذا هو المكان المناسب لاستخدام استراتيجية الموائمة مثل SSO تمثيا مع اهتمامات الشركة بتجديد افضل المركبات بدون انفاق كبير او استثمارات علي المصادر المختلفة للفهم العلاقة بين التركيب والفاعلية. للمحاولات الاولي في هذا الاقتراب كانت تركز في البحث عن الاحلال المناسب في الوضع لورثو في الحلقة العطرية الاولي. سهولة التخليق اخذت في الاعتبار عند اختيار البيرولات 3 لنمجة البيفينيل



1
 X = H, Cl, Br, NO₂
 (PHILIPS - DuPHAR)



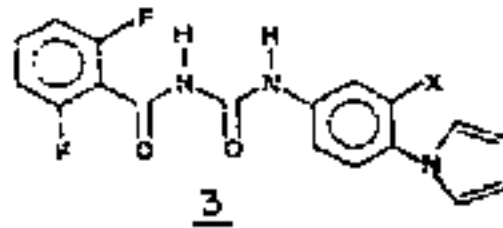
2
 (EL) LILLY-EL4941

لقد بدأنا العملية بتجهيز المركبات التالية:

X	Pi	Sigma (para)	LC50 (ppm)
OCH ₃	-0.02	-0.27	2.3
CN	-0.57	0.66	26.8
CF ₃	0.88	0.54	9.8

انعكاس البساطة كانت لي Pi=1.43 و Sigma = -0.29. مجموعة OCH(CH₃)₂ لها Pi=1.05 و Sigma = -0.45 وبعد ذلك جهزت. هذا المركب

له تركيز نصفى قاتل LC50 اكبر من ١٠٠ جزء في المليون. اعادة تطبيق البسطة يؤدي الي عودة الانعكاس الي نقطة البداية الاصلية. خداعا او رغبة في فضول عدم مقدرة الاقتراب البياني SSO في تحسين النشاط البيولوجي ث تجهيز مجموعة من ثمانية مركبات وتم تعريضها للتحليل التقليدي للانحدار (الشكل ٥-١٤). لقد وجدت معظم العلاقة المؤثرة والفعالة مع R و B1 مع استمرار موائمة مشتقات البيفينيل دايفلويبنزيرون ثم مراجعة الاهتمام ناحية التراكيب الممثلة (٤) مع موائمة فعالية سلاسل المشتقات ٤ مع مسك للثابت المناسب 3-OCH3. مرة اخري ثم اختيار استخدام Sigma P , Pi علي انهما المعياران.



X	SAW DIET LC50 (ppm)
OCF2H	11.1
OCH3	2.3
CL	5.6
CN	26.8
CF3	9.8
CH3	7.3
H	58.7
OC2H5	11.0
Log (1/LC50) = -6.6 R - 2.7	
N = 8 r² = 0.38 s = 0.833 F = 3.6	
Log (1/LC50) = -9.9 R + 2.4 B1 -6.4	
N = 8 r² = 0.85 s = 0.444 F = 14.4	

شكل (٥-١٣) : التحليل التقليدي للانحدار

لقد تم تجهيز الثلاثة مركبات الاولى علي النحو التالي: لقد تمكن الباحث من تجهيز مشتق

X	Pi	Sigma _p	LC ₅₀ (ppm)
C=O(CH ₃)	-0.64	0.50	>200
CF ₃	0.88	0.54	0.15
OCH ₃	-0.2	-0.27	1.70

t-BUTYL (Pi=1.98 ، Sigma_p=-0.20) استجابة للانعكاس الي Pi=1.50 و Sigma=0.04. المركب كان له تركيز نصفى قاتل LC₅₀=0.43 جزء في المليون. الانعكاس في هذه المركبات ظهر في منطقة (Pi=2.88 ، Sigma=0.61) حيث لم توجد احلالات صالحة. حيث انه لا يوجد احلال معقول للهدف الثاني المتنبأ به تم تجهيز مجموعة من 22 مركب (الشكل 5-14) وعرضت لتحليل الانحدار القياسي. بالاضافة الي المركبات ذات التركيب (4) تم الاستنتاج بان هذه المركبات المشتركة في هذا التحليل ضمن سلاسل من مشتقات 2-cl (5) قد اخذت في التخطيط والاعتبار.

لقد وجدت علاقة او اعتماد واضح للنشاط الحيوي علي Pi و R. في هذا المجال فان الاقتراب البياني SSO في البعدين Pi ، Sigma يظهر استجابة طالما كانت R Sigma_p للمجموعة المستخدمة يرتبطا بشكل كبير معا (R²=0.61). لقد اظهرت هذه الدراسات ان التمثيل البياني SSO نتعرض لاختيار الفرصة للامكان الطبيعية للكيميائية المناسبة (Pi-Sigma ، F-Sigma ، MR-Pi ... الخ). حيث ان النشاط الفعال قد تكون وظيفة الاتزان المحب للدهون (Pi) والالكترونية (Sigma او R، F) والتاثيرات الاستراتيجية (MR او L و B1 و B4) ثم لاختيار اجراء SSO لكل المناطق الرائدة ضد المعايير التي تمثل كل العوامل الثلاثة. هذا يتطلب استخدام امكانيات الحاسب الالى حتي تحدث الموائمة كما في العديد من حالات السبعة ابعاد. لقد قام كتاب هذا المقال بذكر هذا البرنامج واعتباره في نظام العلاقة QSAR. حيث ان النظام صمم كي يستخدم بواسطة كيميائي المعامل مع الحد الانني من المساعدة من قبل خبراء QSAR فان واحد من المعايير الاولية للتوافق مع النظام المعمول به هو صداقة المستخدمين. لقد قام الباحث بادخال عملية SSO والذي فيها تم اختيار مجموعة من المركبات من خلال التحليل المتجمع ومنها.

H, Cl C=OC₆H₅, N(CH₃)₂, OnC₅H₁₁, CH(CH₃)₂

Z	X, Y = F	X = CL; Y = H
-H	0.20	3.0
-OVH3	1.70	20.0
-F	1.40	3.2
-CL	0.15	0.15
O-CCH3	>200	110.0
-CF3	0.15	0.20
-CH ₂ CH ₃	0.30	0.25
-BR	0.45	0.40
-OCF ₂ H	0.20	0.45
-C(CH ₃) ₃	0.43	11.00
-CN	0.25	2.00
-OCF ₃	-	0.67
$\text{Log (1/LC50)} = 3.6 R + 2.6 \text{ pi} - 1.6 \text{ pi}^2 + 1.5 \text{ 2.6} - 2$ $N = 22 \quad r^2 = 0.745 \quad s = 0.999$ $F = 12.4 \quad \text{Optimum pi} = 0.8$		

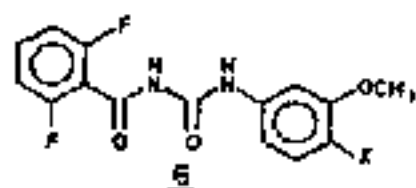
شكل (١٤-٥): مجموعة من المركبات ذات الاحلالات الخاصة

تقد تناولت البرامج السؤال عن ترتيب المركبات بالاحلال وما بعد حسابات الناتج البسيط ونقطة الانعكاس مما دعا الباحث كاتب المقال الي البحث في بيانات مجموعة مكونة من ٥٠٠ احلال مع تلك التي لها معايير تقييم مصممة. بدلا من البحث عن قيمة خاصة لكل معيار وهو البحث عديم الجدوي فان مدي من + لو - ٥٠% من القيمة ثم بحثها (تم ضبطها حتي ٢٥% للقيم الصغيرة جدا). في النهاية فان قائمة من الاحلالات الفعالة متاحة للكيميائي للتقييم. عملية اقتراب SSO عدم استمرار تخزين البيانات المطلوبة في دوسية حتي يمكن رجوع الكيميائي اليها عند الحاجة.

البرنامج عبارة عن ادخال القواعد التي وضعت بواسطة Gillom ومعاونوه (1997) من دراسات Morgan and Deming (1973) و Nedler and Mead (1965). نتيجة لهذا الاقتراب فان البساطة امتدت وتم تخزين كل البيانات الموثقة والمعاكسة بناء على تاريخ الحركة السابق للموضوع. لقد اقترح امتداد مظلة البرنامج بواسطة جيلوم واخرون، ريمنج واخرون كوسيلة لتحفيز وتسريع عملية الموائمة في اتجاه الاقتراب المسمي الانحدار الشديد الصاعد والذي سبق الاشارة اليه في الجزء السابق. بينما الامتداد ذو المرتان في حالة ما اذا كانت البساطة الاصلية كبيرة يمكن ان تنتج في التحرك خارج مكان ارتباط المعيار تحت الاعتبار. للتغلب على هذه الصعوبة اضاف الباحثون اختيار الامتداد من القيمة التي تم اختيارها بواسطة المستخدم بين 1.0 و 2.0 (في الغالب تستخدم القيمة 1.25). يستخدم هذا البرنامج الان لتناول العديد من المشاكل. من احدي المشاكل مجموعة مشتقات الدايفلوبيزيرون المرتبط بالبيفينيل بنزويل يوريا الذي بدأ به تطوير البرنامج. المركبات ذات التركيب العام (6) تم تجهيزها. لقد انصرف الباحثون عن المجموعة الاساسية باستخدام $OCH(CH_3)_2$ بدلا من $H(CH_3)_2$ الاحلال بسبب قيود للتخليق (شكل 6-14).

القرار الخاص باستخدام مجموعة الاحلالات بناء على التحليل العنقودي Cluster analysis يعتمد على مفهوم ان البعض لا يحبون فقد لوغياب المناسب في حالة ما اقترب من حواف مكان المعيار المشتركة في مجموعة الاحلال الاولي. لسوء الحظ فان النتائج يستحب ان تكون كما في الانعكاس الاول ولكنها خارج مكان او نطاق المعيار المحدد. في الواقع هذا ما جري ملاحظة مع هذا الاقتراب. مع اتباع قواعد Gillom ومعاونوه تم وضع قيمة منخفضة لهذا الانعكاس ونقطة موضوعة واستمرارية. المركب التالي الذي جهز $SCF_3=X$ كان له تركيز نصفي قائل $LC50=1ppm$ بينما للمركب التاسع في المجموعة $X=CF_3$ كان اكثر فاعلية بمقدار 1000 مرة عن المركب الاصيل عديم الاحلال في السلاسل المخلقة. عند هذه النقطة صادفت الباحثين صعوبات في العملية حيث اتجهوا نحو الاحلالات التي تنطبق على

قيمة الانعكاس. في هذه الحالة تم تقدير القيم F و R بناء علي احلالات المشتقات في مجموعة البيانات المتوفرة وتم حساب Pi باستخدام برنامج $ClogP$ الذي طور بواسطة Leo and Hansh (1984). لقد تم حساب قيم L , $B1$ من تحويل البرنامج الاصلي $STERIMOL$ (المرجع رقم 9). الخطوتان التاليتان لم يزيدا من الفاعلية مما ادي الي الاقتراح بان مستخدم البرنامج وصلوا لحد الكمال والموائمة المناسبة.



X	Pi	F	R	L	B1	CL-LC ⁵⁰ Diet
-C=OC6H5	1.05	0.30	0.16	4.57	2.35	500.0
-H	0.00	0.00	0.00	2.06	1.00	300.0
-N(CH3)2	0.18	0.10	-0.92	3.53	1.50	100.0
-OCH(CH3)2	0.85	0.30	-0.72	4.59	1.35	20.0
-CL	0.71	0.41	-0.15	3.52	1.80	15.0
-OnC5H11	1.55	0.25	-0.57	8.11	1.35	8.0
No Subst.	0.27	0.12	-1.1	4.15	0.44	350.0
-SCF3	1.44	0.35	0.18	4.89	1.70	1.0
-CF3	0.88	0.38	0.19	3.30	1.98	0.3
-SO2C2F5*	1.71	0.73	0.26	5.16	1.16	1.5
-SOC3F7	1.55	0.80	0.14	6.76	2.21	0.5

*F,R VALUES ESTIMATED القيم المقدرة

pi VALUES CALCULATED USING LEO'S ClogP القيم المحسوبة

L,B1 VALUES CALCULATED USING STERIMOL القيم المحسوبة

شكل (5-10): مركبات مخلقة من مشتق الدايفلوروبنزيرين

خلاصة القول ان برنامج الموائمة المتتابع البسيط يعتبر وسيلة استراتيجية هامة في مجال الاكتشاف السريع للمبيدات. من الواضح ان الطريقة يمكن ان تحرك برامج التصميم نحو تحقيق الفاعلية المناسبة مع اقل تكاليف. من نقاط قوة هذا البرنامج امكانية

استخدامه لموائمة متغيرات عديدة عن طريق استخدام معادلات الترتيب. كذلك للبرنامج ميزة توفير مدخلات الاختبارات وهي من النواحي المحددة في الصناعة. من العيوب والضعف عدم استمرارية العملية وصعوبة تخليق المستهدف مما يعني طول الوقت من البداية وحتى الموائمة. من اكبر الصعوبات محدودية الاحلالات مع المعايير الواضحة مع انعكاس النموذج البسيط. هذه الصعوبة موجودة بشكل واضح في اقتراب QSAR ولكن يمكن للتغلب عليها عن طريق زيادة الاحلالات في مجموعة البيانات.

REFERENCES

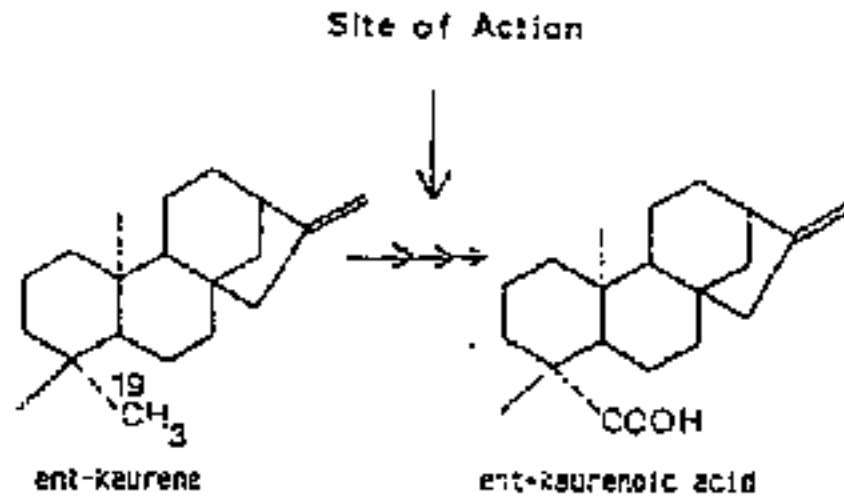
1. F. Darvas, J. Med. Chem., 17, 799, (1974).
2. R.D. Gillom, W.P. Purcell and T.R. Bosin, Bur. J. Med. Chem., 12, 187, (1977).
3. E.L. Plummer in Pesticide Synthesis Through Rational Approaches, P. 97, P.S. Magee, C.K. Kohn and J.J. Menn Eds., ACS Symposium Series No. 255, American Chemical Society, Washington, D.C. (1984).
4. J. L. Miesel U.S.P. 4.160.834 (July 10, 1979).
5. K. Wellinga, r. Mulder and J.J. van Daalen, J. Agr. Food Chem., 21, 348.993 (1973).
6. S.N. Deming and S.L. Morgan, Anal. Chem., 45, 276 (1973).
7. J. A. Nelder and R. Mead, Computer J., 7, 308, (1965).
8. A.J. Leo in Pesticide Synthesis Through Racional Approaches, p 213, P.S. Magee, C.K. Kohn and J.J. Menn Eds., ACS Symposium Series No. 255, American Chemical Society, Washington, D.C. (1984).
9. A. Verlopp, W. Hoogenstraaten, J.A. Tipker in Drug Design, Vol. 7, Chapter 4, E.J. Ariens, Ed., Academic Press: New York, N.Y. (1976).
10. A.J. Hopfinger, J. Am. Chem. Soc., 102, 7196, (1980).

رابعاً: النمذجة الجزيئية المؤازرة بالكمبيوتر: وسيلة لاعتبارات التركيب-الفاعلية لمثبطات الاكسدة الانزيمية لمركب انت-كوارين وحتى حمض انت

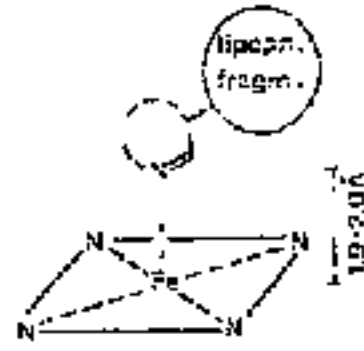
Computer assisted molecular modeling (Camm)

A tool for structure-activity considerations of inhibitors of the enzymatic oxidation of ent-kaurene to ent-kaurenoic acid

عدد من المثبطات المختلفة (ترايازولات، بيريديمينات، داي ازتينيات) لميتوكروم P-450 التي تعتمد علي اكسدة ent-kaurene, ent-kaurenoic معروفة. الشكل (٥-١٦) يوضح مكان فعل المثبطات في نوع الازول. النشاط التثبيطي لهذه المركبات تم قياسه في تجهيزات الخلايا الحرة للاندوسيرم لنبات *cucurbita maxima* كما وصفه الباحث Graebe (١٩٧٠). هذه البيانات من التجارب خارج للكائن الحي *in vitro* ترتبط جيداً بالقياسات في داخل الكائن *in vivo* لتنظيم النمو لنباتات ذوات الفلقة الواحدة والفلقتان. القياسات الداخلية لتنظيم النمو تعكس خليط من العوامل (الامتصاص-الانتقال-التمثيل ... الخ) بينما البيانات الخارجية ترتبط بدرجة كبيرة مع النشاط الداخلي *intrinsic* وهو قابلية الارتباط للمستقبل *receptor*. الشكل (٥-١٧) يوضح عناصر تحت تركيبية شائعة لمثبطات الجبريلين ومثبطات نظام انزيم ميتوكروم-٤٥٠ الفطري والذي يحفز فقد الميثيل في الكربون - ١٤ للانوسيترونول.



شكل (٥-١٦): مكان فعل مثبطات من النوع (ازول) في مسار التخليق الحيوي للجبريلينات



شكل (٥-١٧): الميكانيكيات المقترحة لفعل المثبطات من الازول.

- هدف هذه الدراسة يتمثل في استخدام بيانات التجارب الخارجية *in vitro* كأساس لطرق النمذجة الجزيئية الموازنة بالكمبيوتر (CAMM) بغرض:
- اكتشاف درجة التباين للشق المحب للدهون *Lipophylic moiety*.
 - مقارنة الصفات العامة للشقوق المحبة للدهون للمثبطات القوية مع المواد الوسيطة الطبيعية.
 - مناقشة المخرجات التجريبية التي توجد في المركبات غير متجانسة الحلقة المختلفة التي تحمل نفس الشق المحبة للدهون ذات الشدة المقارنة.
- الجدول (٥-٨ ، ٥-٩) توضح التراكيب التي شملتها الدراسة والانشطة خارج الكائن *in vitro*. الاختلافات في التركيب تتضح عندما تمت مقارنة قيم التثبيت النصفي I-50 والتي تقع جميعها في المدى ١-٥٠ = 10^1 وحتى 10^4 مول/لتر في محاولة لايجاد الصفات الشائعة بين التراكيب مما ادي بالمؤلفون الي عمل هذه الفرضيات:
- ذرة النيتروجين المرتبطة بالهيماتين hem في المثبطات المختلفة قد او يجب ان تكون مرتبة ومركبة جيدا.
 - جميع المركبات الحلقية غير المتجانسة يجب ان تقع في نفس المستوى.
 - حيث ان المشابهة enantiomer (35) للمركب pp-333 و s-3307 فعال افتراض ان المركبات ٤ ، ٥ يجب ان يكون عندها نجاس (s) عند الكربون (3).

- المركبات pp-333 و CGA 143376 تحتوي علي مركز متجانس ثاني عند الكربون (٢). لقد تم اختيار الكيمياء الفراغية (S) للكربون (2).

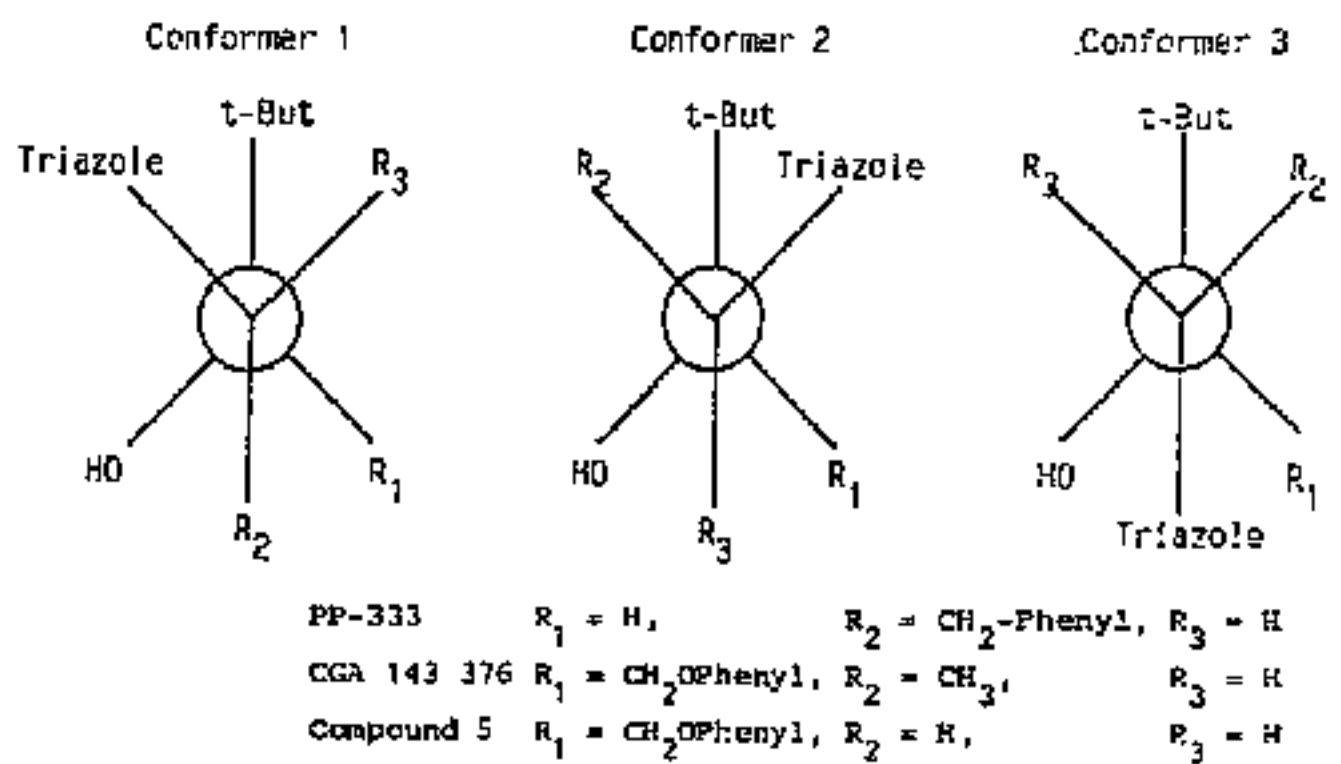
جدول (٥-٨): قيم التثبيط النصفى I-50 للمخلوط الراسيمي للمثبطات المقاس في تحفيز الخلايا الحرة للاندوسبرم في *Cucurbita maxima*

Structure	Chemical Name (Comp. No.)	I-50 (mol/L)
	PP-553 Pectobutrazol (1)	$4.5^{\pm} 1.5 \cdot 10^{-3}$
	S-3307 Mucundazole (2)	$8.3^{\pm} 2.4 \cdot 10^{-3}$
	445 105H Tetracycline (3)	5.0
	CGA 143 376 (4)	$1.5^{\pm} 0.5 \cdot 10^{-3}$

لتحليل الخاص بالتناسق والترتيب للمركبات ١ و ٢ و ٤ و ٥
Conformational analysis لكي نقارن بين المركبات ١ ، ٢ ، ٤ ، ٥ (جدول ٥-٨
٨ ، ٥-١٠) ثم حساب هندسة الطاقة للنفا لكل تركيب انتج بواسطة الدوران حول
روابط الكربون C(2) - C(3). في هذه الحسابات تم تثبيت الرابطة ك (٢) - ك (٣)
وكل الروابط الدائرية الباقية تبحث عن تركيب ادني طاقة باستخدام حسابات
الميكانيكيات الجزيئية. في الخطوة الاخيرة فان هندسة الميكانيكيات الهندسية كانت
ملائمة باستخدام حسابات MNDO. روي يتومان وطلاقات MNDO لثلاثة متناسقات
من المركبات ١، ٤ و ٥ موضحة في الجدول (٢). الحسابات اقترحت ان المركبات ٤ ،
٥ توجد في الثلاثة متناسقات الكلية بينما المركب (١) pp-333 يوجد كمتطابقات

للمركبات ١، ٣، وليس المركب (٢) وهو ٥,٥ كيلوكالوري فوق المطابق ذو الطاقة الأقل. إذا كان المركب pp-333 فعال نفترض ان المطابق (٢) ليس المطابق الفعال. بعد ذلك تم استكمال العمل علي المطابق والمتاسق (١)

جدول (٥-٩): الطاقة المحسوبة لمطابقات وقران المركبات ١ و ٤ و ٥



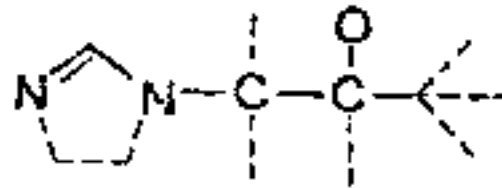
	Conformer 1	Conformer 2	Conformer 3
PP-333	31 Kcal/mol ¹¹	36.5 Kcal/mol	31 Kcal/mol
CGA 143 376	-28.6 Kcal/mol	-28.3 Kcal/mol	-29.3 Kcal/mol
Compound 5	-31 Kcal/mol	-31 Kcal/mol	-32.2 Kcal/mol

¹¹ crystal structure: 31.4 Kcal/mol

☐ اوضاع متميزة سوپر للمثبطات Superpositions of the inhibitors

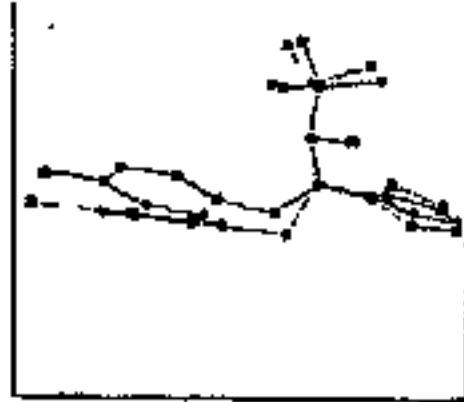
باستخدام الاساس الموضح في الشكل (٥-١٨) فاننا نرتب او نحدد المركبات pp-333 ، s-3307 ، CGA143376. توضع الترتيبات الفائقة السوبر للاوضاع ان مجموعات الفينيل علي PP-333 ، S-3307 توضع جيدا (الشكل ٥-١٨) ولكن مجموعات الفينيل علي CGA143376 ، pp-333 لا توضع مع تكاليف الطاقة الاقل

من ٥ كيلوكالوري (الشكل ١١-٥). لقد تم خداع CGA143376 علي المثبط المحدد او للحاد BAS 106W. الشق CGA143376 C(3)-CH₂-O-PH يلتف لولبيا لكي يعظم التداخل علي الجزيئين المعرضين لتكلفة طاقة ٢ كيلوكالوري (الشكل ٢١-٥).



Assigned backbone for
PP-333, S-3307, CGA 143376

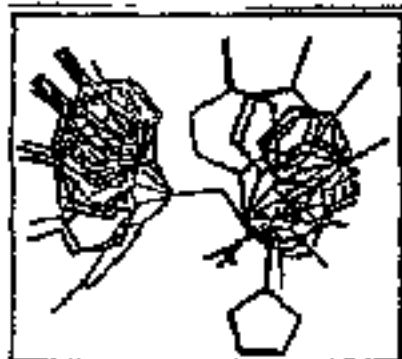
شكل (١٨-٥): الهيكل الامتاسي للمركبات المدروسة



PP - 333, S - 3307

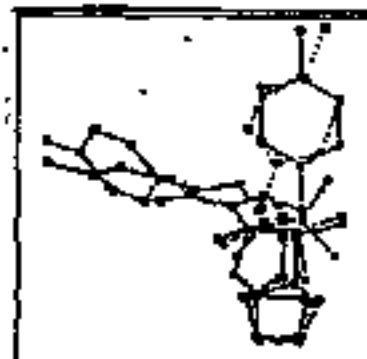
شكل (١٩-٥): المركبات المدروسة

خلاصة القول ان الحجم المشترك للمثبطات ادي الي الاقتراح بوجود موقعين علي الاقل لارتباط الفينيل.



CGA 143376, PP-333

شكل (٢٠-٥)



PP-333, S-3307
BAS 106W, CGA 143376

شكل (٢١-٥)



Difference volume
inhibitors - ml-kaurenol

شكل (٢٢-٥)

☒ وضع السوبر للمثبطات مع ent-kaurenol:

الفرضيات الموضوعية:

١. لقد تم ترتيب الوسيط والمثبطات بحيث تحقق أقصى تداخل في الحجم.
٢. N-4' علي الترايازولات وواحد من النتروجينات علي حلقة الداى ازينين وضعت في منطقة الرابطة C(19)-O علي ent kaurenol كما اقترح بواسطة مارشختون لاناوستيرول والازول من المبيدات الفطرية (المرجع-٤). Ent-kaurenol يغلف بالمثبطات، كما هو واضح من الحجم للمختلف (شكل - ٥ - ٢٢) فان الحجم المشترك للمثبط يعتبر كبيراً عن حجم الوسيط الطبيعي. من الصعوبة بمكان الحصول علي تخمين تفصيلي عن مواقع الارتباط علي الموقع النشط لانه لا يعرف الا القليل جدا عن التفاعل الانزيمي والانزيم نفسه.

☒ المقارنة بين المثبطات القوية والضعيفة

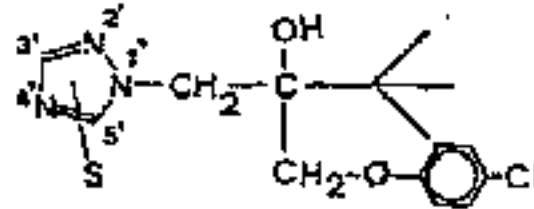
Strong and Weak inhibitors

المركبات ذات الاحلال علي حلقة الترايازول في الوضع -٣ او -٥ ذات مقدرة تثبيطية ضعيفة جدا (جدول ٥-١٠). الشكل (٥-٢٣) يوضح الوضع السوبر لمطابقات الطاقة الدنيا للمركبات ٥ ، ٦ ، ٧ والحجم المختلف وفيه يظهر بوضوح ان المركبات غير الفعالة ذات حجم كبير يلي ذرة للنتروجين التي تكون المعقد مع ذرة حديد الهيم. المركبات ٨ ، ٩ فيها احلالات - 5' علي حلقة الترايازول. عندما تقارن مع المركبات فان المركبات الخمسة الاحلالية التي بها حلقة الترايازول تدور خلال ٣٠° درجة (9). ٢٤° م (8). الحجم المختلف واضح في الشكل (٥-٢٤). عدم الفاعلية في المركبات ٨ ، ٩ قد ترجع لهذا الحجم الاضافي الذي يخفي ارتباط قوي لو قد يرجع الي دوران الترايازول. تحليل تراكيب البلورات الحلقية غير المتجانسة للبورفيرين اظهرت ان الزاوية Φ تسقط او تقع في نطاق المدي صفر° - ٢٠° (الشكل ٥-٢٥). الجدول (٥-١١) يوضح أنشطة وطاقات زوج مدارات النتروجين للمركبات ١٠-١٤.

كل المركبات غير متجانسة الحلقة فعالة فيما عدا مشتق البيرازول والذي يفتقر الي ذرة النتروجين في الوضع - 4 للمركب الحلقي. المركبات غير المتجانسة الباقية تملك زوج من المدارات التي تقع قريبة من بعضها الاخر $19.8 \pm 0.7 \text{ev}$. الاعتبارات النظرية ادت الي الاقتراح بان كلا طاقة زوج المدار وتوجيه المركب الحلقي بالنظر لذرة حديد الهيم هامة في الارتباط (المرجع ٦).

جدول (٥-١٠): قيم التنهيط الانزيمي النصفى I50 للمركبات الاحلالية ١ و٢ و٤-

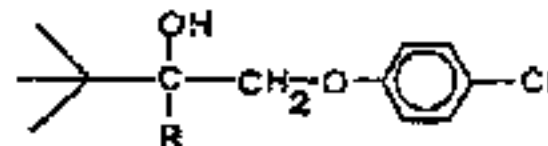
ترايازول (١-مخلوط -٣ و -٤ المشابهات)



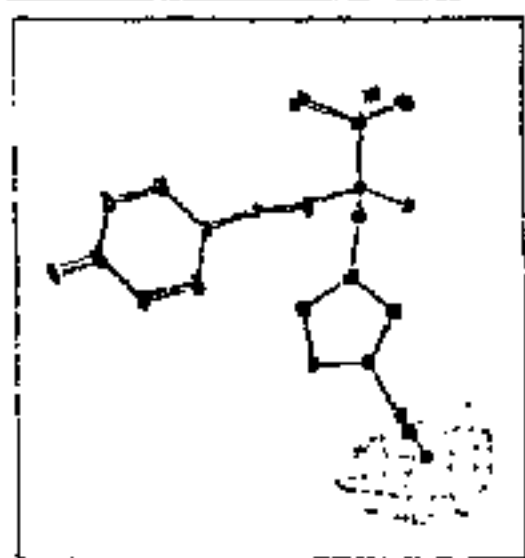
S	Comp. No.	I50 (mol/l)
II	(5)	$5.8^2 \cdot 3.6 \cdot 10^{-8}$
3-Br	(6)	$> 10^{-5}$
3-Cl	(7)	$> 10^{-3}$
5-Cl	(8)	$> 10^{-3}$
CH ₃ II	(9)	$> 10^{-3}$

جدول (٥-١١): مقارنة المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحمل بعض هيكل

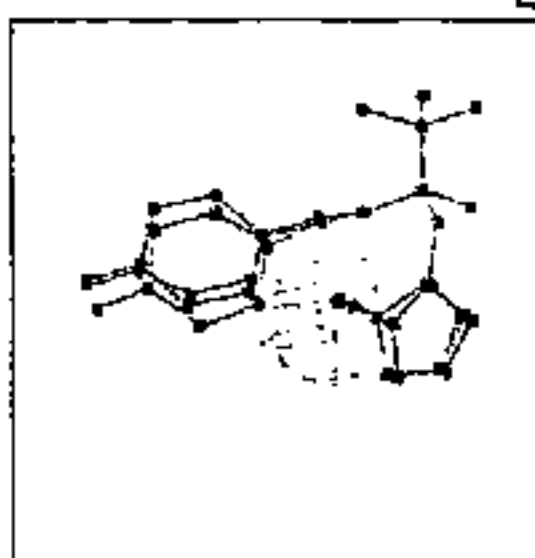
الكربون المحبة للدهون



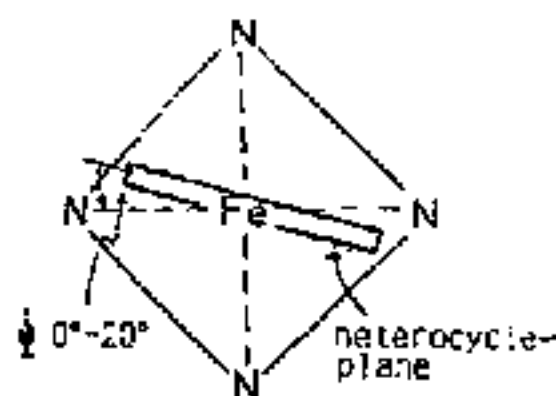
R	Log P(O/N)	ev	I50 (mol/l)
	3.23	-	$> 10^{-3}$
	3.25	-19.9	$5.8^2 \cdot 3.6 \cdot 10^{-8}$
	2.67	-20.6	$7.9^2 \cdot 10^{-9}$
	3.76	-19.3	$4.4^2 \cdot 0.5 \cdot 10^{-9}$
	3.35	-19.9	$3.59^2 \cdot 0.5 \cdot 10^{-6}$



Difference volume
compounds 6,7 - compound 5
شكل (٢٣-٥)



Difference volume
compounds 8,9 - compound 5
شكل (٢٤-٥)



شكل (٢٥-٥)

REFERENCES

1. J.E. Graebe, Plant Growth Substances, P. 151, Springer, Berlin (1970).
2. a W. Rademacher, J. Jung, J. Agron, & crop Science, 150 363 (1981).
3. b. Izumi Kazuo, Kamiya Yuji, Sakurai Akira, Oshio Hiromichi, Takahashi Nobutaka, Plant Cell Physio., 26, 821 (1985).
4. c. Sugavanam Balasubramanyan, Pestic., Sci., 15, 296 (1984).
5. P.Gadher, E.I. Mercer, B.C. Baldwin, T.E. Wiggins, Pesticides Biochemistry and Physiology, 19, 1 (1983).
6. A.F. Marchington, Spec. Pub 1 - R. Soc. Chem., 50, 124 (1984).
7. P. Hedden, The Biochemistry and Physiology of Gibberellins, Vol. 1, Prager (1983).
8. W.R. Scheidt, D.M. Chipman, J.Am. Chem. Soc., 108, 1163 (1986).

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank our colleagues Dr. A.F. Meyer and Dr. H. Tobler for synthesising some of the compounds, Mr. A. Gaudin for carrying out the in vitro tests and Dr. D. Poppinger.

All the pictures were produced using Chem-X, developed and distributed by Chemical Design Ltd., Oxford, England.

خامسا: التخليق المصمم للمبيدات باستخدام طرق QSAR: تطوير
مضاهيه هورمون الحدائة في الحشرات

**Designed synthesis of pesticides using QSAR procedures:
Development of new insect juvenile hormone mimics**

حديثا تاكد وتراكم نجاح تطبيقات تحليل QSAR للتصميم الجزيئي في مجال تخليق المبيدات في معظم هذه التطبيقات فان المركبات التي صممت كانت تنتمي لنفس النوع من التركيب على غرار المركبات التي تضمنتها المجموعة الاولية لتحليل الارتباط قريبا جدا اتضح ان المعلومات عن QSAR يمكن ان تستغل مع انواع اخري من المركبات لها نفس النشاط البيولوجي في السيبتوكينين ومشتقات مضادات السيبتوكينين والمحليات المخلفة ومضاهيات هورمون الحدائة JH mimics. في هذا المقام سوف نستعرض الدراسات التي اجريت على مضاهيات JH كواحدة من لحدث الامتة عن استخدامات QSAR في تصميم تخليق المبيدات. في البداية اجري تحليل QSAR لنوع مركبات التيربينويد ٤,٢-نوديكالدينون (المرجع-٨). بناء على النتائج تم تصميم Undecen-2-one undecen-2-yl carbamates , oxime o-ethers (مرجع -٩). لقد ثبت ان هذه للمركبات فعالة مثل لهورمون الطبيعي JH-1 ضد الكيوليكس بيبينز ودودة القصب Chilo suppressalis كما انها كانت اكثر فاعلية من JH-1 ضد الذباب المنزلي. لقد كانت اقل فاعلية عن المثيوبيرين وهو اكثر مركبات مضاهيات JH المعروفة. لذلك فانه للحصول على فاعلية عالية تم تحويل تركيب التيربينويدز الي تركيب غير تيربينويدز حيث تم تطوير (٤-فينوكسي فينوكسي) - (٤-بنزيل فينوكسي) اسيتالدوكسيم -٥- لثيرات (مرجع -٩). لقد ثبت من التقييم الحيوي الفاعلية الممتازة ضد بعوض الكيوليكس حيث كانت عدة مرات اكثر من المركبات الاصلية من التيربينويدز. بعد ذلك اكتشف الفريق البحثي مركبات اكثر فاعلية وتراكيب ذات هياكل جديدة مما نتج عنه تطوير بروبيون للدوكسيم-P-اثيرات

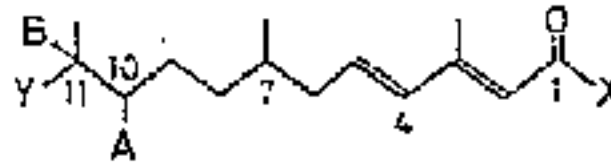
(المرجع - ١٠). من اكثر الاعضاء فاعلية ٣-٤- (٣-ميثيل فينوكسي) فينوكسي] -
بروبيون النوكسيم - أ - ايزوبروبيل اثير والذي اظهر فاعلية اعلي عن المثيولين.
تصاعد الفاعلية زاد حتي وصل عشرة الاف مرة من البداية باوكسيمات التيربينويدز.

QSAR = لمشابهات هورمون الحدائة من التيربينويدز

Terpenoids JH Mimics

مشابهات JM من التيربينويدز ٢،٤-ترديكاليونوات والمركبات المرتبطة به
موضحة في الشكل (٥-٢٦) وهي تقع في القسم الذي درس باستفاضة بواسطة
Henrick ومعاونوه (١٩٧٦). باستخدام البيانات المتاحة تم اجراء التحليل للوقوف
علي الفعالية ضد حشرات الاليدس ايجيبيتي والتينيروموليتو ووضع المعادلات ١،

لبعوض الاليدس:



X = OR, SR, NHR, NR₂, Alkyl
Y = OR, SR, OCOR, Me, Et
A = H, OR, SR etc
B = H, Me, Cl

شكل (٥-٢٦): تركيب مشابهات JH ٢،٤-دوديكالينون

$$PI_{50} = 3.65 L_X - 0.35 (L_X)^2 + 1.08 D - 0.06 D^2 + 1.90 \text{Log } P - 0.14 (\text{Log } P)^2 + 0.57 B_X - 0.71 I_N + 0.86 I_{OR} - 1.39 I_{br} - 0.651_{(-)} - 16.35 \quad (1)$$

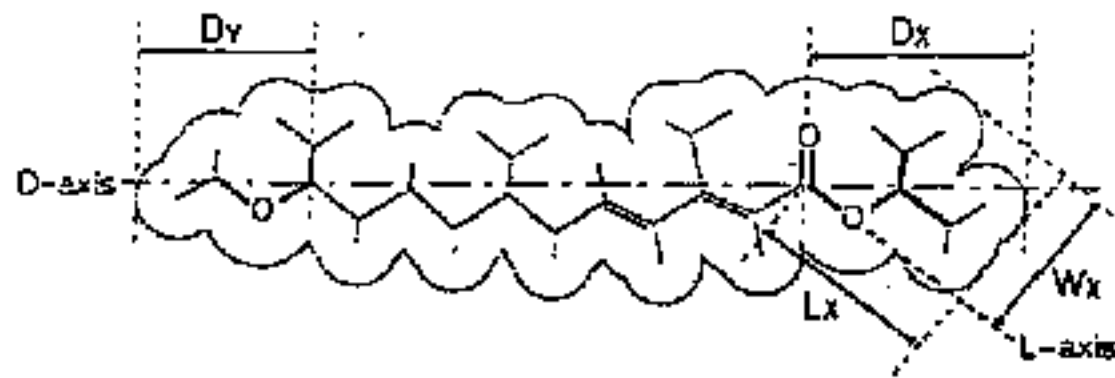
$$N = 85, S = 0.53, R = 0.89$$

For T molition:

$$PI_{50} = 4.63 W_X - 0.63 (W_X)^2 + 2.58D - 0.15 D^2 + 1.76 \text{Log } P - 0.13 (\text{log } P)^2 + 0.61 \pi_X + 0.87 B_X + 2.89 I_{NR} - 2.51 I_{br} - 23.32 \quad (2)$$

$$N = 84, S = 0.54, R = 0.90$$

التركيز التثبيطي النصفى 150 هو التركيز المولر ليرقات بعوض الايبيس ايجيپتي والمول/عذراء مع T. molitor لاحداث ٥٠% تثبيط في التطور metamorphosis في الارتباط. فان المعايير الاستراتية الموضحة في الشكل (٢٧-٥)، (٢٨-٥) استخدمت. Lx هي الطول علي امتداد محور الرابطة الخاصة بنهاية X ، اما Wx تمثل العرض عبر الاتجاه الذي فيه تمتد اطول سلسلة. D تمثل مجموع DX و DY هي الاطوال علي امتداد المحور الذي يمر خلال الذرات C1، C11 وما يقابلها مع الطول الاقصى للجزئ. BX تمثل الكتلة في اتجاه مجموعة الكربونيل لفرع (α) في الالكوكسي (X). LogP يعبر عن كره الماء لكل الجزئ اما x تمثل قيمة للشق $C(Me) = CHCO-X$



شكل (٢٧-٥): رسم توضيحي للمعايير الاستراتية



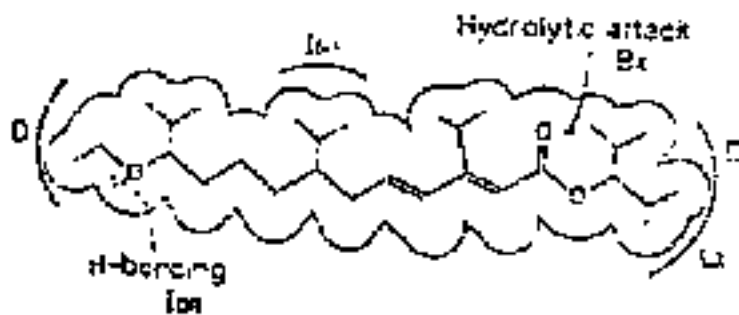
شكل (٢٨-٥): معيار Bx الاستراتي

قيم LogP المحسوبة من المعادلات ١ ، ٢ كانت شيوعا حوالي ٦,٨ واعتبرت متناسبة للطول الجزئى الملائم حول المحور D-axis تم حسابه شيوعا لىضا بالقيمة

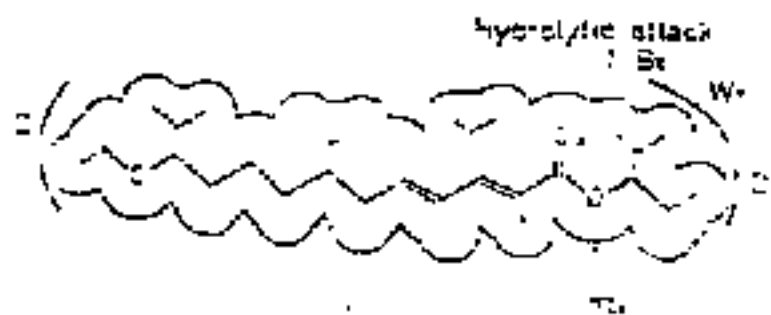
حوالي ٢١ أنجستروم مما ادي الي الاقتراح بإبعاد مشابهة للمستقبلات في نوعي الحشرات. العلامة الموجبة للعامل Bx يبدو انها توضح ان الفرع (α) يعيق الهجوم بواسطة انزيمات التحلل للمائي علي الاسترلات. مع بعوض *A. aegypti* فان طول Lx يعتبر عامل هام حيث انه العرض Wx للحشرة *T. molitor*. القيمة x في المعادلة (٢) انت الي الاقتراح ان منطقة المستقبل في الحشرة *T. molitor* يلامس بالنهاية X كارهة للماء. القيمة IOR في المعادلة (١) يعتبر متغير دليل للمركبات التي فيها y تساوي الكوكسي والعلامة الموجبة فيه انت الي الاقتراح للتدخل بين الايدروجين والرابطة مع المجموعة الحامضية. بالنسبة للبعوض ابيدس ايجيبيتي فان مشابهسات $R(-)(-)$ دائما تكون ذات نشاط قليل عن لفرانها $(+)$ وهذا يعبر عنه بالرمز $(-)$ I . القيمة Ibr في المعادلتان تمثل متغير دليل عن الكيتونات المنقرعة (X) في الشكل ٥-٢٦ (الالكيل المنقرع). IN في المعادلة (١) تمثل الاميدات اما INR في المعادلة (٢) تعبر عن الاميدات والكيتونات.

لتوضيح هذه النتائج كان من الاجبار رسم خرائط كيفية احداث الفعل كما هو واضح في الشكل (٥-٢٩ A) للابيدس ايجيبيتي والشكل (٥-٢٩ B) للحشرة تي-مولتيور. الاضافات او اللاحقات تفسر ادوار المعايير الداخلة في الارتباطات. النموذج يساعد في فهم التشابه والتطابق للشامل وكذلك الاختلافات بين الانواع في احداث الفعل او في المستقبل $receptor$. بالاضافة الي ذلك فانها مفيدة جدا في الحصول علي رؤية واضحة في تصميم التراكيب الجديدة التي يكون لها نشاط مشابه لهورمون الحداثة.

A. *Aedes aegypti*



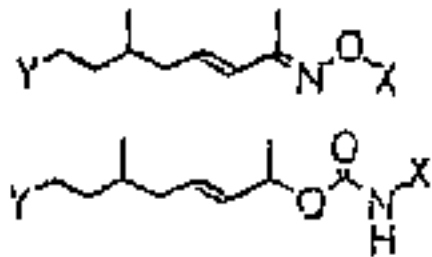
B. *Tenebrio molitor*



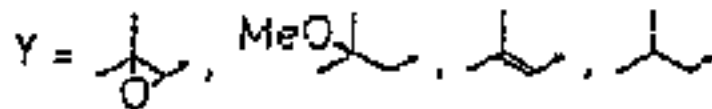
شكل (٥-٢٩): نماذج المستقبل لمركب ٤,٢-نوديكائينونات علي المستقبلات في بعوض الابيدس (A) والتي مولتيور (B). الخطوط العنقودية تمثل مواقع التدخل الاستراتي او الجذر الفراغية. الاضافات توضح المعايير الداخلة في المعادلة ١ ، ٢ لتوضيح الوارها.

▪ تطوير مشابهاة هورمون الحدائة الجديدة New JH Mimics

بناء على النتائج التي ذكرت قبلا قام الفريق البحثي بداية بتصميم التيربينويدs undecen-2-yl carbamates, undcen-2-one oxime o-ethers في الشكل (٥-٣٠). الطول الكلي والابعاد الاسترائية علي الاوكسيم-أ-اثير ونهايات الكاربامات (X) وغيرها في الخصائص التركيبية كانت متباينة حتي تؤكد علي نتائج QSAR. الانشطة التي فحصت مع الكيوليكس بيبينز، الكيلو سبيرسيالين، ماسكا دومستيكا لاثيرات -أ-اوكسيم التي لها وظيفة ميثوكسي او ليوكسي عند النهاية y اعتبرت عالية عما هو الحال مع اتراتها من المركبات غير الاحلالية -g-ene, 9:15. لقد وجد تأثير مشابه لذلك الذي تم التعبير عنه بواسطة المعيار IOR في المعادلة (١) مع البعوض والذي وجد عاملا في التداخلات مع المستقبلات في الحشرات من الانواع الثلاثة لمذكورة. للمركبات التي لها طول كلي يواكب او يقابل القيمة المناسبة التي تحصل عليها مع البعوض وفرش الدقيق حوالي ٢١ انجستروم اظهرت نشاط عالي عن المشتقات الاطول والاقصر. استتباعا لهذا التقييم وجد ان اكثر افراد سلاسل الاوكسيم فاعلية ١٠,٩-ليوكسي-أ-بروبيل اثير. المركب القرين ١,٩-ليوكسي-ن-ميثيل كاربامات لم يكن هو المركب الفعال في هذه السلاسل. لقد وجد ان هذا الخلف قد يعزي الي الاختلاف في خاصية الكره للذوبان في الماء. القيمة LogP كانت اقل بمقدار ٠,٧١ عن الاوكسيم المقابل مما يجعل الكاربامات بعيدا عن الموائمة.



X = Alkyl

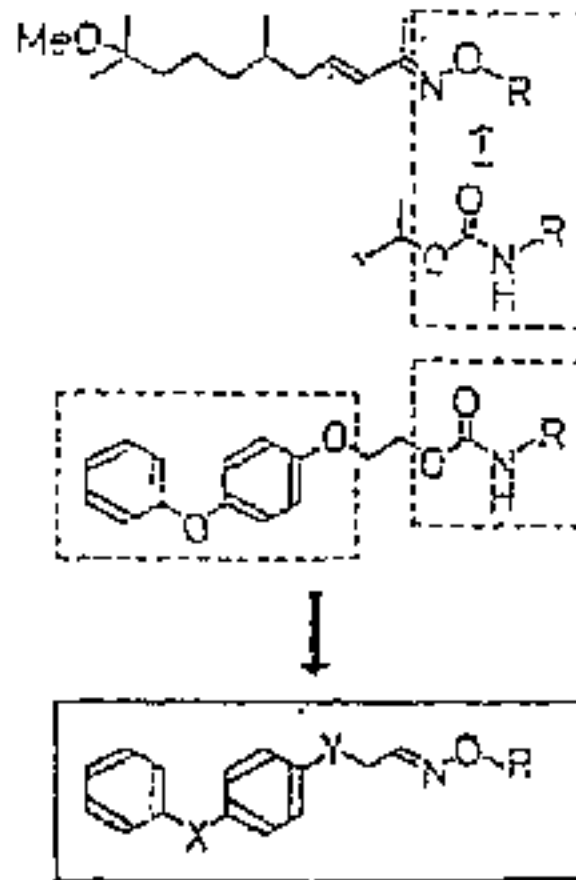


Structures of the terpenoid oxime O-ethers and carbamates.

شكل (٥-٣٠): تركيب التيربينويد-اوكسيم-أ-اوكسيم

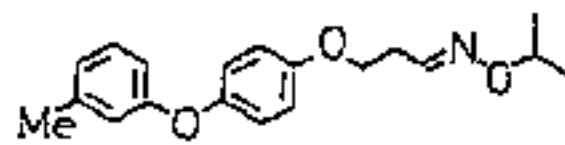
فاعلية أكثر الأفراد نشاطا كانت تقارن أو اعلي من مشابهة الهرمون الطبيعي JH-1 ولكنة كان أقل نشاطا من الميثوبرين. لذلك فانه للحصول علي نشاط عالي تم تحويل تركيب للتيربينويدز الي لايتربينويدز. لقد تم اختيار التركيب ٢-(٤-فينوكسي فينوكسي) ايثان للحصول علي (٤-فينوكسي فينوكسي) اسيتالدوكسيم-١-اثير حيث ان التيربينويد ٢-(٤-فينوكسي فينوكسي) ايثيل كاربامات اظهرت فاعلية عالية كمشابهات لهورمون الحدائة. اساس التصميم موضح في الشكل (٥-٣١). شق الكاربامات للمركبات ٢-(٤-فينوكسي فينوكسي) ايثيل كاربامات تتداخل مع كاربامات التيربينويدز التي عمل عليها الفريق البحثي والاخير قابل للتحويل الي اوكسيمات تيربينويدز. لذلك فان المجاميع الاولي والاخيرة من المركبات قد تتبادل وتتغير فيما بينها. الفاعلية التي وجدت مع بعوض الكيوليكس بيبينز مع هذه المركبات كانت ممتازة بحوالي ١٠٠ مرة أكثر فاعلية من اوكسيمات التيربينويد. لقد تم تحفيز سلاسل الاسيتالدوكسيم من المركبات التي تختلف في الاحلالات عند كلا النهايتان. اظهرت نتائج اختبارات الفاعلية ان ادخال مجموعة ميثيل في الوضع ميتا meta للبنزين الطرفي وكذلك في طرف الاثير كفرع ادي الي زيادة للفاعلية مرات عديدة.

بعد ذلك تم العمل علي تراكيب أكثر فاعلية تتميز بهياكل جديدة وقد اظهرت النتائج الحصول علي مركبات من سلاسل بروبيون للدوكسيم-١-اثير. لقد كانت فاعلية هذه المركبات عدة دسات اعلي من المركبات المقابلة اسيتالدوكسيم-١-اثير. مع موائمة التراكيب الطرفية تحصل البحاث علي ٣-(٤-٣-ميثيل فينوكسي) فينوكسي بروبيون الدوكسيم-١-ايزوبروبيل اثير وهو أكثر فرد فعال في هذه المجموعة. لقد كانت الفاعلية علي البعوض اعلي من مركب الميثوبرين وكانت الفاعلية تزداد بمقدار عشرة الاف مرة عن اوكسيم التيربينويد البادئ.



Development of (4-phenoxy-phenoxy)acetaldoxime O-ethers and related compounds.

شكل (٣١-٥): تطوير المركبات ↑



Structure of 3-[(4-methylphenoxy)phenoxy]propionaldoxime O-isopropylether.

شكل (٣٢-٥): تراكييب المركب ↑

ACKNOWLEDGMENT

Figs. 1 -4 and 6 were reproduced from refs. 8 and 9, with permission from the American Chemical Society.

REFERENCES

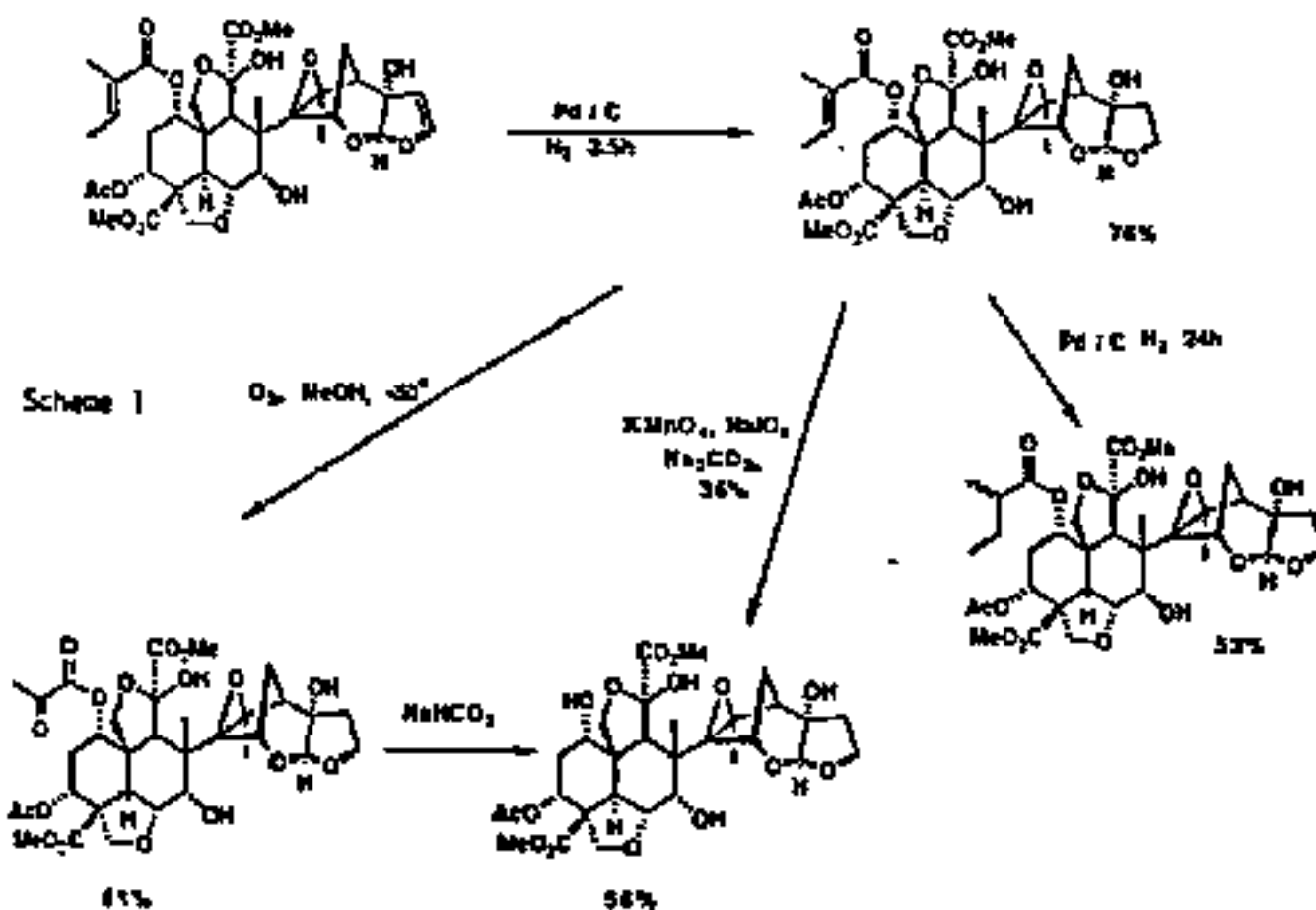
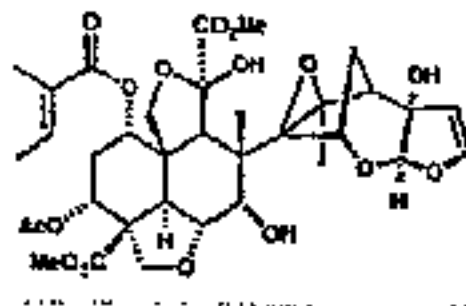
1. T. Fujita, in Drug Design Fact or Fantasy ,G. Jolles and K.R.H. Wooldridge, Eds., pp. 19 - 33, Academic Press, London (1984).
2. T. Fujita, in QSAR and Strategies in the Design of Bioactive Compounds. J.K. Seydel, Ed. Pp. 207 - 218, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1985)
3. H. Iwamura , T. Fujita, S. Koyma , K. Koshimizu and Z. Kumazawa, Phytochemistry, 19, 1309-1319 (1980).
4. H. Iwamura M. Masuda, K. Koshimizu and S. Macsubara, J. Med. Chem., 26. 838-844 (1983).
5. H. Iwamura , S. Murnkmi , K. Koshimi-zu and S. Macsubara . J. Mod. Chem. 1 28,577-583(1935).
6. H. Iwamura, J. Med. Chem. , 24, 572-583 (1981).
7. H. Iwamura, J. Med. Chem , 23, 308-312 (1980).
8. A. Nakayama, H. Iwamura and T. Fujita, J. Med. Chem. , 27, 1493-1502 (1984).
9. A. Naknyana, H. Iwamura , A. Niwa. Y. Nakagawa and T. Fujita, J. Agric. Food Chem., 33, 1034-1041 (1985).
10. A. Niwa, H. Iwamura, Y. Nakagawa and T. Fujita, unpublished results.
11. C. A. Henrick , W. E. Willy and G, B. Staal. J. Agric. Food Chem. , 24, 207-218 (1976).
12. F. Karcer and S. Farooq, in Regulation of Insect: development: and Behavior. Part 1 , F. Sehnal et al., Eds., pp. 289-302, wrociaw Toch.

سائسا: تخليق مانعات التغذية في الحشرات

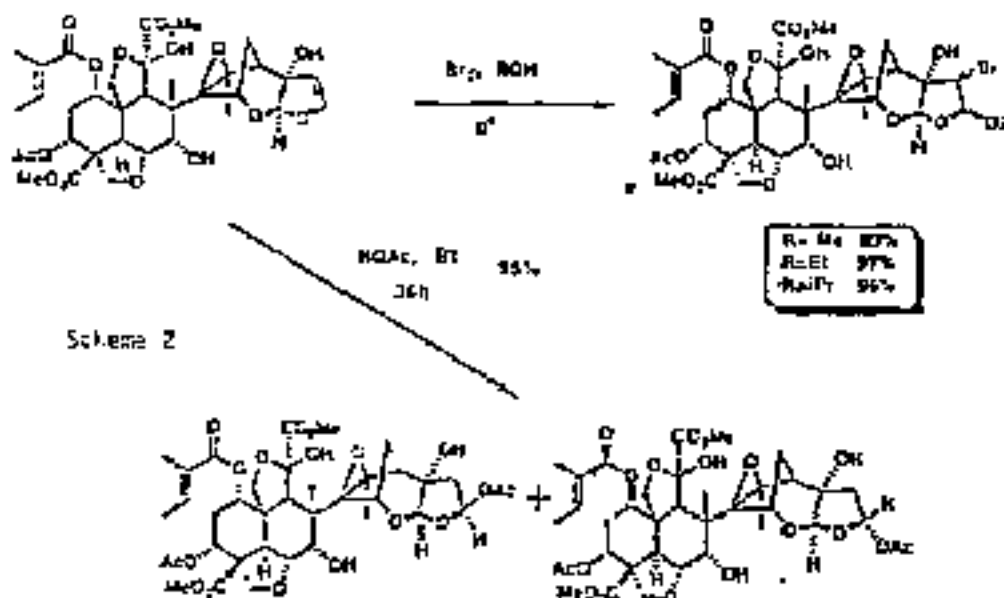
Synthesis of insect Antifeedants

من مقالة للباحث Steven V. Iey بقسم الكيمياء بالكلية لتكنولوجيا العلوم والطب-لندن SW7 2Ay - المملكة المتحدة. قدم الباحث بالاشارة الي الاهتمام لسنوات عديدة في تخليق مواد جديدة من النباتات تستطيع منع الحشرات المفترسة من للتغذية. بدراسة مانعات التغذية هذه (1) كان الامل للفهم الدقيق لميكانيكات للتغذية علي للمستوي الجزيئي بما يمكن من تصميم مركبات بسيطة قادرة علي محاكاة المواد الطبيعية. بالاضافة الي ذلك فان الضغوط البيئية الجارية وسرعة تطور المقاومة للمبيدات الحشرية للتقليدية قدمت افاقا لدراسة طرق بديلة ومقبولة بيئيا للسيطرة علي مجموع الحشرات كجزء من برامج الادارة المتكاملة لمكافحة الافات. في الدراسات المبكرة تم البحث عن قواعد تخليقية لكلا مركبات drimane (1) و clerodane (2) ومانعات التغذية المرتبطة بهما (3). لقد ادي هذا العمل الي تجهيز العديد من المشتقات للتجريب والغربة وكذلك الحصول علي معلومات قيمة فيما يتعلق بالمجموعات الدالة اللازمة للنشاط البيولوجي. حديثا تركزت الجهود نحو المركبات المستخرجة من شجرة العجب Wonder tree ضد عدد كبير من انواع الحشرات والنيماطودا والبكتريا والفيروسس. لقد ساد الاعتقاد بوجود العديد من الفرص لبحوث الكيمياء في هذا المجال. مثال ذلك دراسات التركيب والفاعلية علي الازايراختين dzadirachtin والتي ادت الي ملاحظات هامة المجموعة الدالة المطلوبة لتحقيق الفاعلية. برنامج تحويل التركيب هذا سوف يؤدي للحصول علي مركبات جديدة ذات خصائص محسنة والتي تعتبر حيوية للتطوير التجاري لها. علاوة علي ذلك فان دراسات التخليق سوف تمكن من الحصول علي اجزاء او شرائح بسيطة للمنتجات الطبيعية التي قد تكون مسئولة عن النشاط البيولوجي. كذلك فان جزئ مثل الازايراختين مع المراكز الفراغية لسنة عشر ومجموعة كبيرة من المركبات الحساسة وظيفيا تقدم تحدي كبير لطرق التخليق الحديثة.

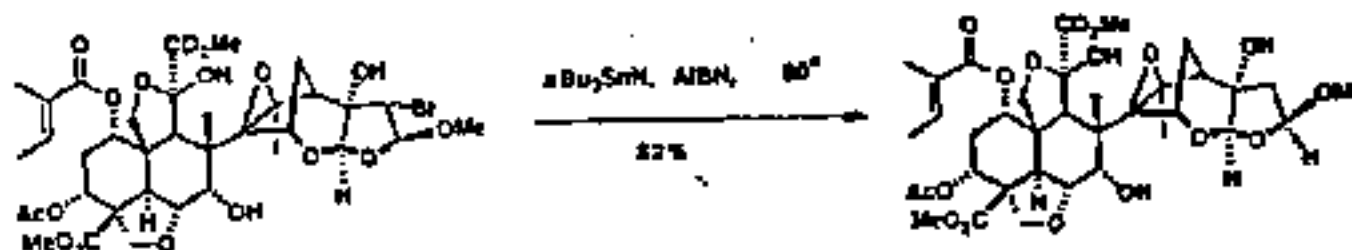
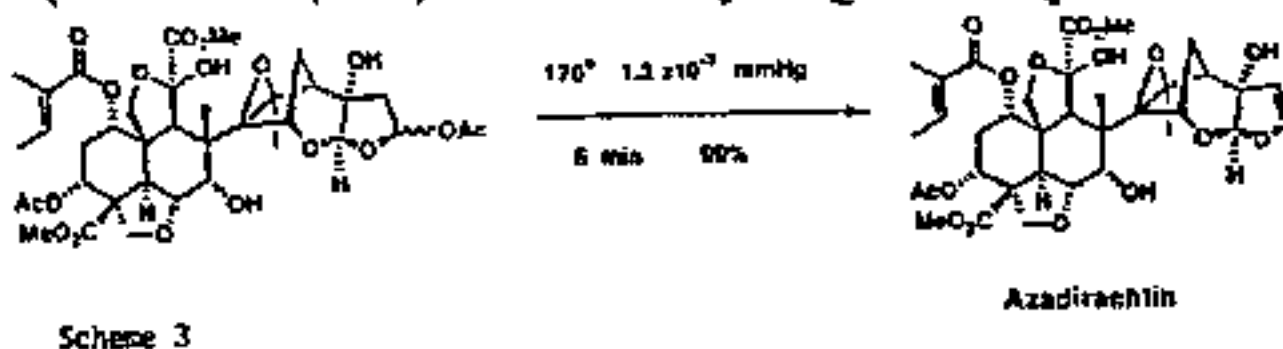
معد بداية دراسات التركيب والفاعلية تم تخليق لربعين مركب وفحص صفات منع التغذية وتنظيم النمو في مختلف يرقات حرشفية الاجنحة وهذا ما سوف نتناوله باختصار في هذا المقام. في التجارب الاولى وجد ان هيدروجينية الرابطة الزوجية ايتول ٢٢ و ٢٣ تقدم مشتق الديهيدرو او البديل بواسطة التشيع الكامل الي مشتق تتراهيدرو مما يعطي مواد ذات نشاط حيوي عالي ولكنها اكثر ثباتا من الازاديراختين. تحويلات ١-٢ عن طريق التحول الي مشتق البيروفيل او مجاميع الايدروكسيل الحرة كانت عملية بسيطة (النظام ١ - Scheme). هذه المشتقات البسيطة تحتفظ بدرجة معقولة من النشاط الحيوي مع انه مع مجاميع قطبية لكثر لوحظ حدوث بعض الفقد في الفاعلية.



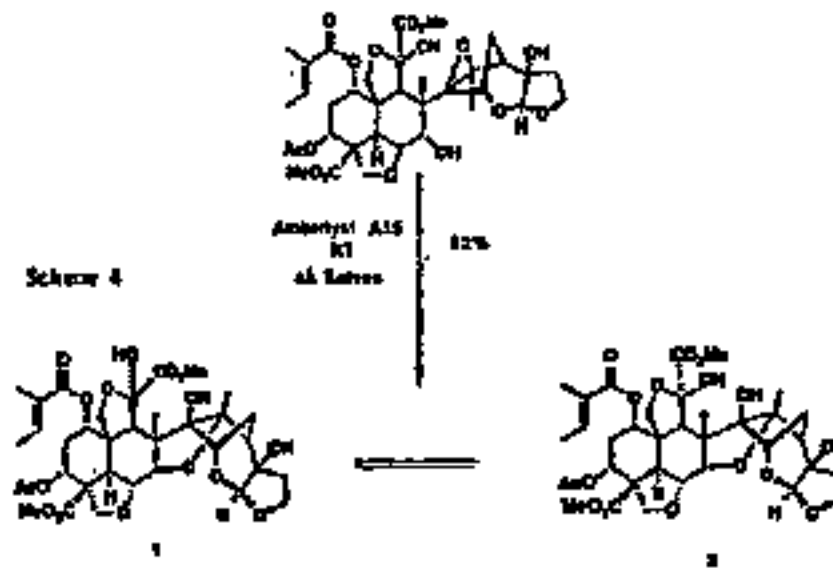
من الدراسات الهامة الاخرى عن التركيب والفاعلية تلك التي ترتبط بتفاعلات الاضافة الي الرابطة الزوجية غير القابنة 22, 23 enol (النظام 2-Scheme). لقد وجد ان كلا اضافة حامض الخليك او البروموالكوكسدي يعملان بشكل مباشر. هذه المنتجات الاضافة والتي تم تجهيزها مع انتاجية جيدة اظهرت ان المجاميع الكبيرة تسبب فقد كبير في الفاعلية مما ادي الي اقتراح اهمية هذه المنطقة في الجزئ لتحقيق النشاط الحيوي كمانعات تغذية.



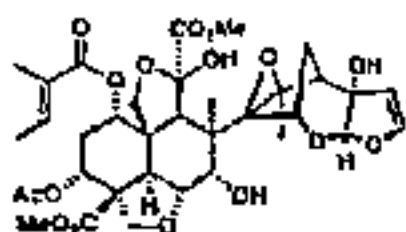
هذه المنتجات الاضافية ذات فائدة لتحويلات كيميائية اخرى مثل التحول الي مركبات طبيعية التي لا يسهل الحصول عليها بالاستخلاص. في المقابل اثبتت هذه الطريقة فائدة كبيرة في حماية رابطة الانبول المتحركة حيث ان قناه حامض الخليك عند التسخين تعمل علي الاسترجاع الكمي للازاديراختين (النظام 3-Scheme).



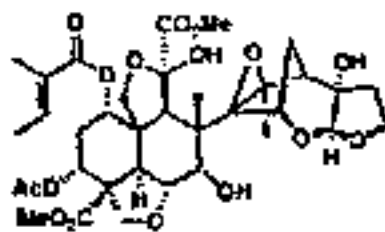
ليس مستغربا ان نجد هذه المشتقات تدخل في تفاعلات تنسيق وترتيب سهل. بوجه خاص فان حلقة ايبوكسيد مشتق الديهيدرو تعالي من القتح السريع للحلقة بواسطة مجموعة C-7 ايدروكسيل تحت الظروف الحامضية (Scheme-4). النشاط الحيوي لهذه المنتجات يقل بدرجة كبيرة في العديد من الحالات. مرة اخري بفضل القارئ الرجوع الي الاوراق المنشورة لاستكمال المناقشة بسبب ان كاتبني المقال قدموا بيانات عن اختبارات الاختيار وعدم الاختيار معا مع المعاملة عن طريق الفم مع التطبيق القمي والحقن في الهيموليمف للدراسات الخاصة بالتطوير. هذه البيانات اشارت الي الحاجة لطرق التفرقة العديدة للحصول علي صورة افضل عن النشاط البيولوجي.



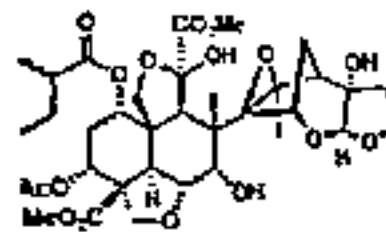
في سلاسل مرتبطة بالتحويل التركيبي فان المنتج الطبيعي 3-tigloyl azadirachtol تم تحويله لمشتقات عديدة (Scheme 5 , 6). خلال هذا العمل تمت محاولات جادة عن التحولات الحقيقية بشكل اضافي حيث انها قد تلعب دورا مؤثرا خلال التخليق الكلي لهذه الجزيئات. لكي نعطي صورة واضحة لبعض من هذه المستويات للنشاط المانع للتغذية للمشتقات المذكورة اعلاه نشير الي هذه البيانات في الجداول (١٢-٥ ، ١٣-٥).



Azadirachtin

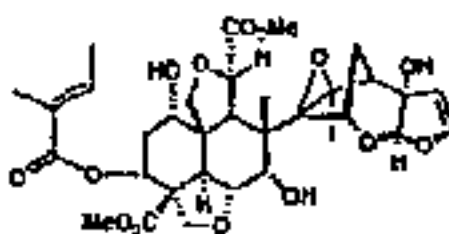


Dihydroazadirachtin



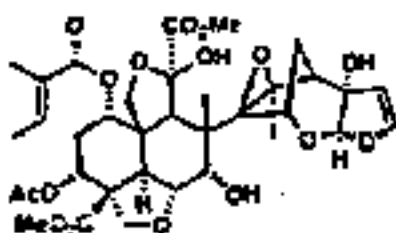
Tetrahydroazadirachtin

جدول (١٢-٣)

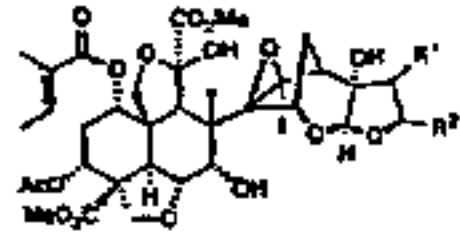


3-Tigloylazadirachtol

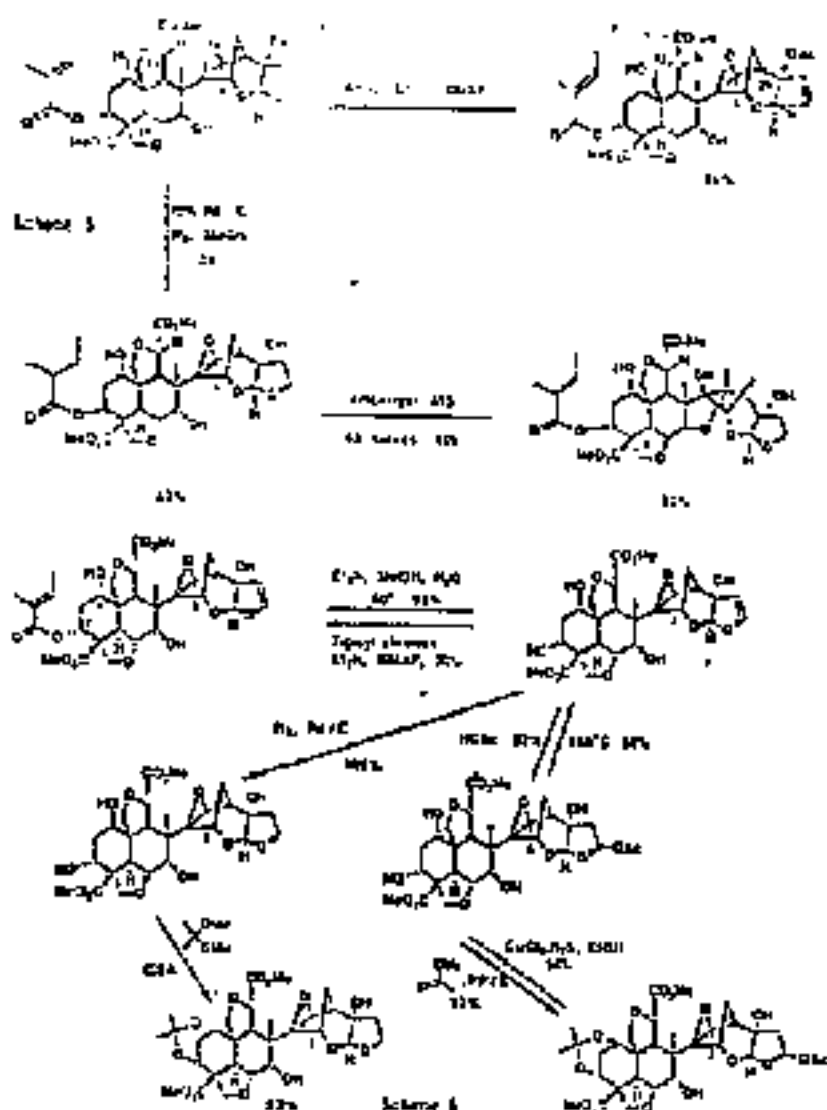
	ANTIFEDANT INDEX $\frac{(C-T)}{(C+T)} \times 100$ MEAN (SE)	
	<i>Spodoptera littoralis</i>	<i>Nalophila serripes</i>
Azadirachtin	99 (1.1)	85 (2.7)
Dihydroazadirachtin	100 (0.0)	74 (3.4)
Tetrahydroazadirachtin	79 (10.6)	64 (4.6)
3-Tigloylazadirachtol	97 (3.5)	43 (11.4)



Azadirachtin

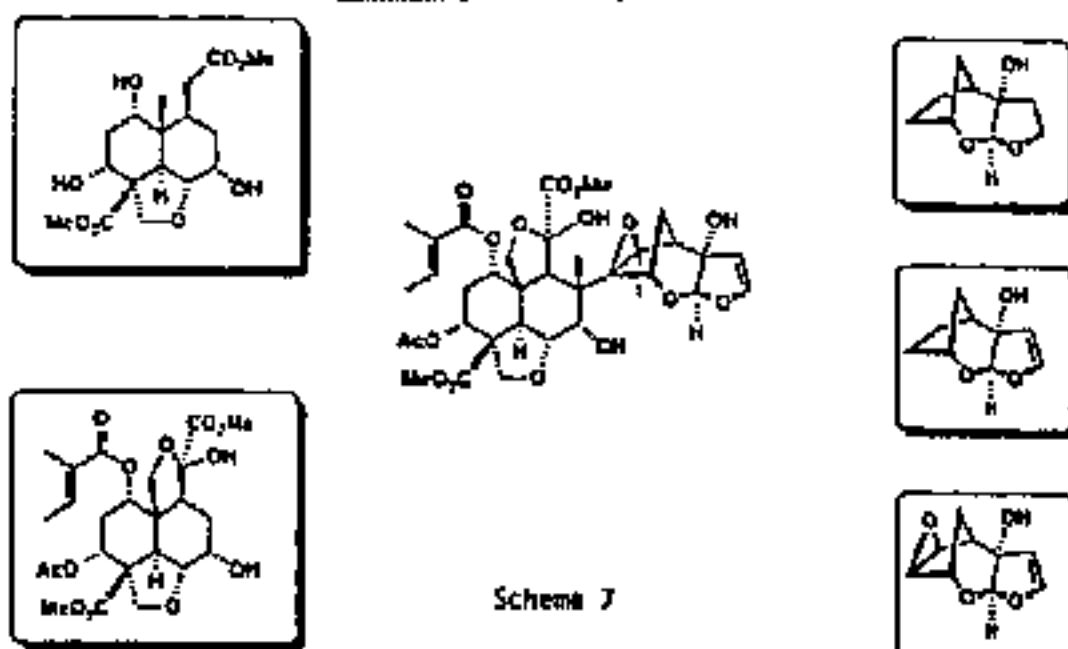


	ANTIFEDANT INDEX $\frac{(C-T)}{(C+T)} \times 100$ MEAN (SE)	
	<i>Spodoptera littoralis</i>	<i>Spodoptera frugiperda</i>
Azadirachtin	89 (1.1)	80 (2.4)
Dihydroazadirachtin	100 (0.0)	100 (0.0)
R ₁ R ₂		
H OMe	81 (3.4)	70 (21.8)
H OEt	66 (4.3)	64 (9.6)
H OPr	76 (12.7)	94 (5.4)
Br OMe	50 (13.2)	-19 (12.1)
Br OEt	28 (19.2)	39 (24.2)
Br OPr	17 (19.2)	46 (18.3)



اتضح عند العمل على الازاديرلختين ان جزء اسيتال الهيدروفيوران للجزئ تلعب دورا هاما في تحديد النشاط المانع للتغذية حيث ان التغيرات الكيميائية عند للرابطة الزوجية ٢٢ و ٢٣ تحدث تغيرات درامية لنظام النشاط والفاعلية. بعدئذ تم وضع برنامج تخليق لتجهيز جزيئات صغيرة الشرائح لاختبار الحد الادنى من متطلبات التركيب الضرورية لاحداث الفاعلية كما هو واضح في النظام Scheme-7. اربعة من هذه المكونات يجهز الان ولكن الثلاثة اجزاء الاسيتال هيدروفيوران للازاديرلختين تارث الاهتمام.

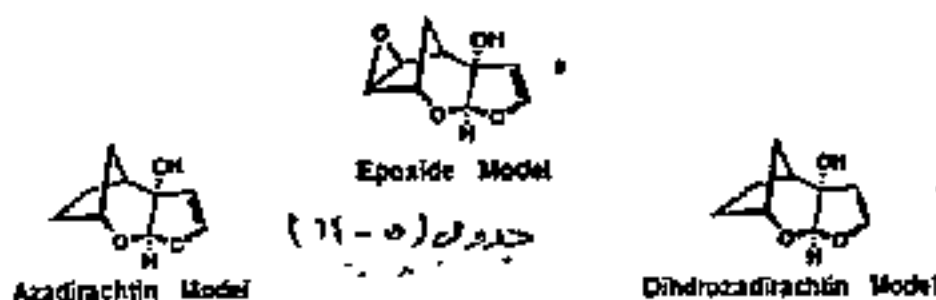
Azadirachtin Model Compound Synthesis
Minimum Structure requirements



Scheme 7

نموذج تخليق مركب الازاديراختين : متطلبات التركيب الدنيا

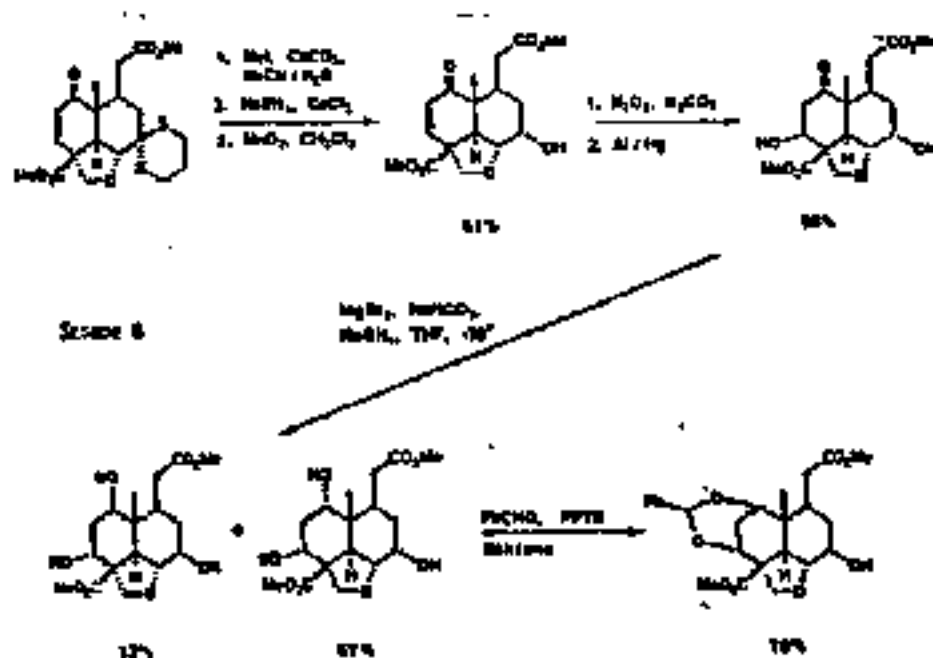
علي وجه الخصوص فان المركبان المحتويان علي رابطة اينول الزوجية فعالة بشكل ملقت للنظر كما تعطي تاثيرات مانعة للتغذية ممتازة. مشتق الديهيدرو كان فعالا ولكنة اقل قاعلية كمانع للتغذية (جدول ٥-١٤).



	ANTIFEDANT INDEX [(C-T)/(C-T)]%	
	<i>Boopisina litorea</i>	<i>Heliothis virescens</i>
Azadirachtin (100%)	99 (1.1)	77 (4.8)
Dihydroazadirachtin (100%)	88 (2.3)	54 (5.7)
Epoxide Model	100 (0.0)	87 (12.7)
	98 (7.7)	-6 (11.4)
	87 (8.3)	

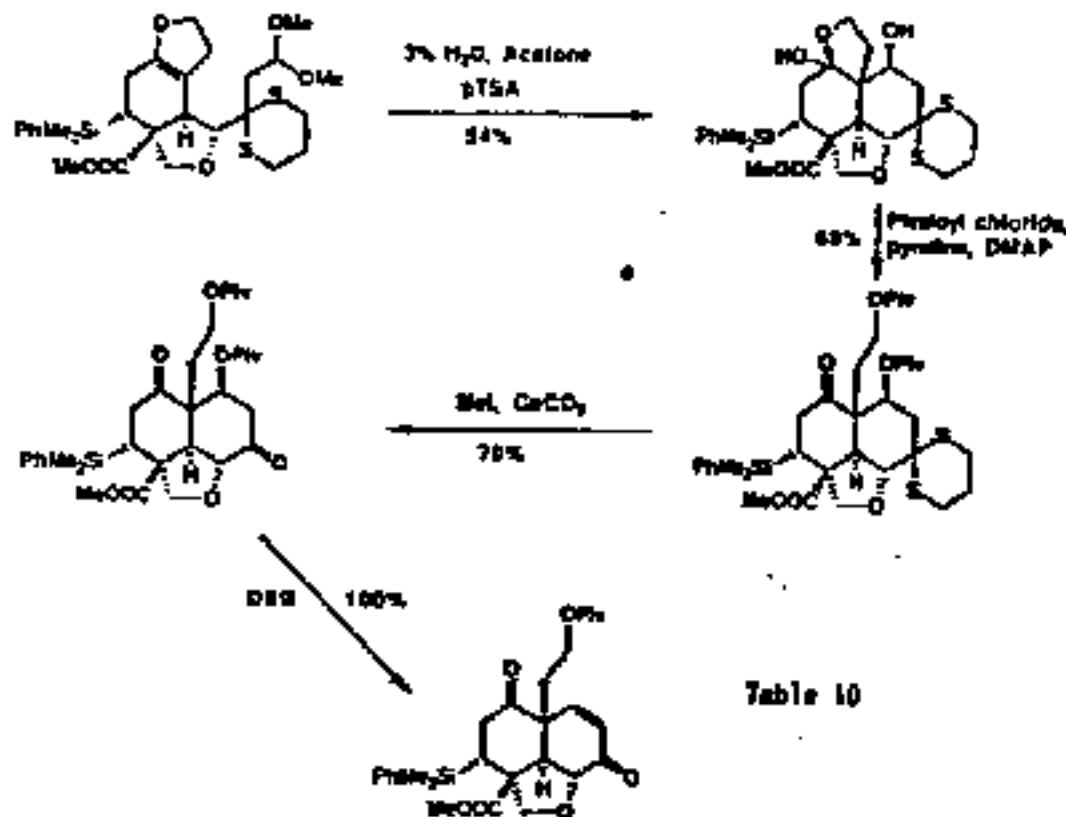
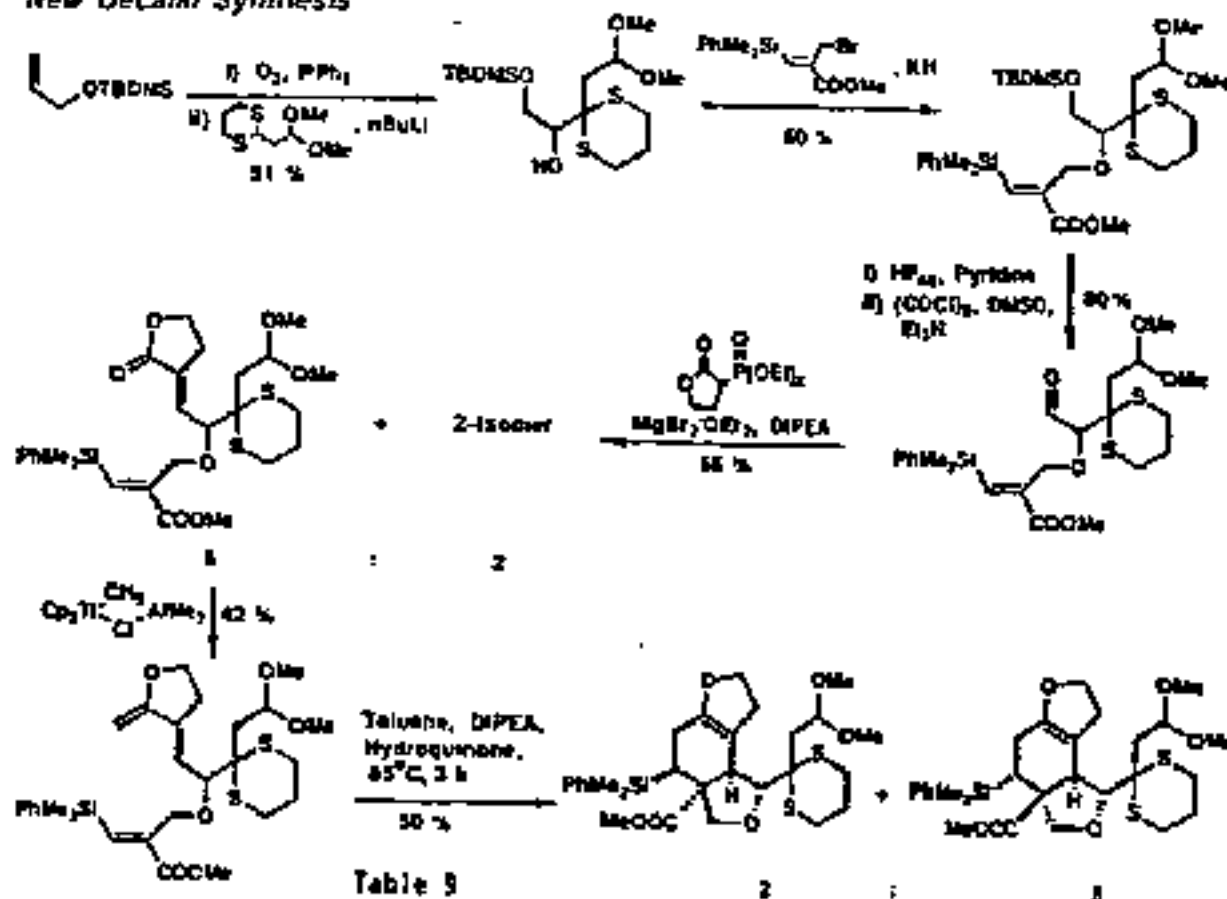
تجهيز مكونات النموذج هذه تم الاشارة اليها في مواضع اخري (المراجع ١١)،
١٢). تخليق جزء النموذج لجزئ الازاديراختين تمت الاشارة اليه كذلك والخطوة
الاخيرة من هذا التخليق موضح في النظام Scheme-8. في الاساس فان المنتج
النهائي يعتبر بادئ للتخليق الكلي للازاديراختين. عند الاختبار فان هذا الجزء الصغير
المنزوع لم يظهر أي نشاط مانع للتغذية خلال الخطوات المبكرة في تخليق الجزء
المفصول. استغللت هذه العملية الي تفاعل دايلز-الدر فيما بين الجزينات لعمل حلقتان

في النظام مع درجة عالية من التحكم والسيطرة علي الكيمياء الفراغية. هذه الدراسات النموذجية الاولية اعطت معلومات قيمة عن امكانيات المناورة بالمجموعة الدالة في هذه الجزيئات المعقدة. لقد ادت من هذه الدراسات الي الاستفادة بالطريقة التي تستخدم لعمل الترتيب المطلوب 1,3-diaxial diol في الحلقة (A). مركب النموذج ولو انه غير نشط يحتوي علي ثمانية مراكز فراغية شائعة مع المركب الطبيعي نفسه. هذه الدراسات فتحت الطريق لاقتراب بديل والذي يستخدم الان في تخليق الازانيراختين.

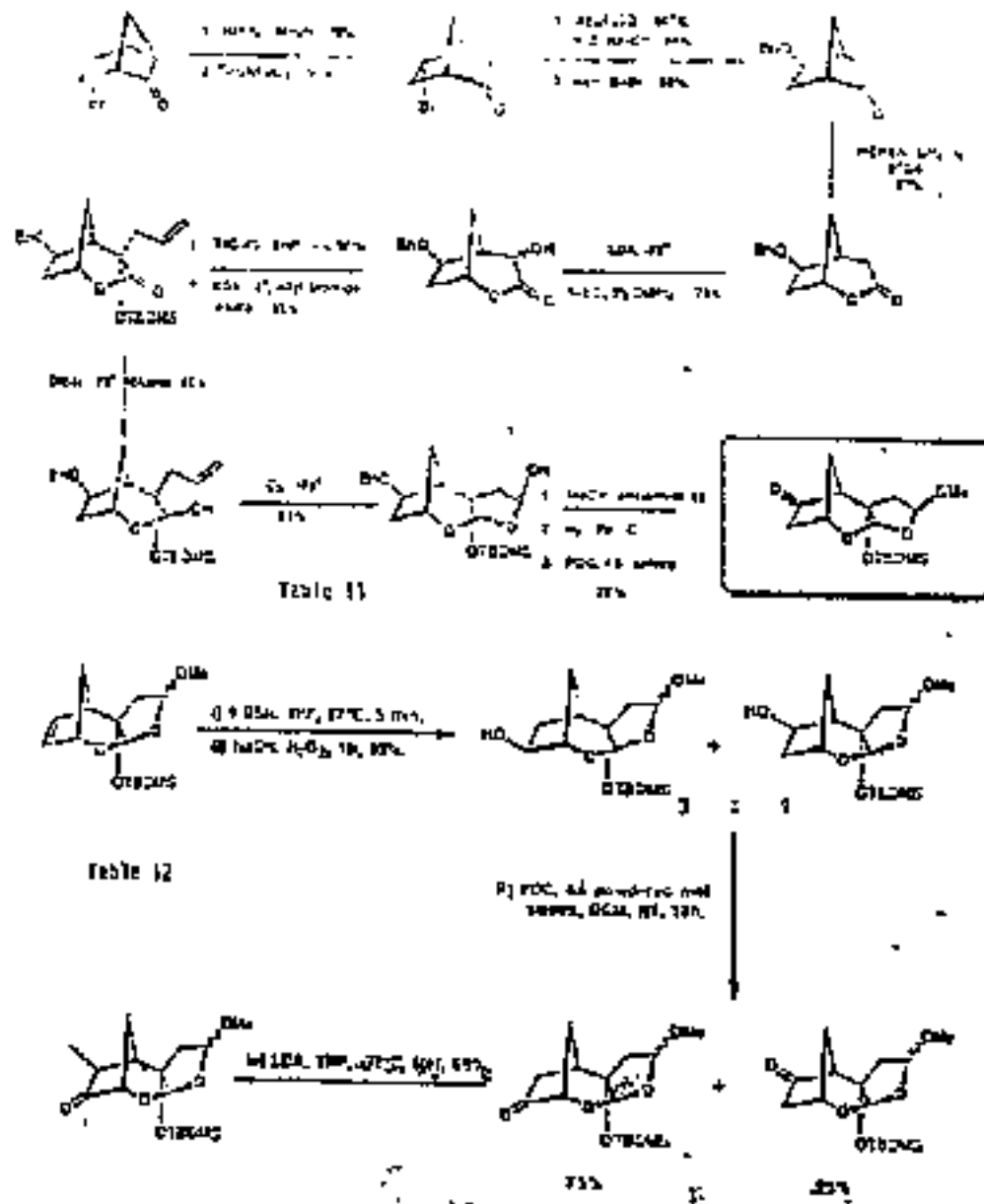


تخليق الازانيراختين ومشتقاته يمثل تحدي رهيب ويتطلب الاستفادة من كل طرق ونظم التخليق الحديثة. بوجه خاص فان الاقراط في الوظائف شديدة الحساسية للكيميائيات قد تعقد من مشاكل التخليق نفسها. لقد قام الفريق البحثي باختبار عمل هذا الجزئ في اقتراب منتج تم فيه دمج شريحتان تكون للرابطة C8-C14 في المرحلة الاخيرة من التخليق. لقد حدث تقدم كبير في تجهيز هذه الاقتران المندمجة. في البداية تم عمل تخليق جديد استخدم سليكون احلالي للداينوفيل وهو العنصر المحدد لتفاعل دايلز-الدر. هذه المجموعة تسهل كذلك ادخال مجموعة ايدروكسيل في الكربون C-3 من خلال عملية Silyl-Baeyer-Villiger process. هذا الطريق الجديد حقق نجاح مع المنتجات المؤكسدة في الكربون C-19 والذي كان يصعب الحصول عليه مع النظم السابقة (Scheme 9,10).

New Decalin Synthesis



في النهاية تم وضع طريق دقيق لشريحة الاسيتال الباقية على اليمين في اتجاه الصورة الفعالة ضوئيا الصحيحة. هذه الشريحة مناسبة للارتباط مع طرق اخرى. هذا النتائج يقدم عدد كبير من المركبات المجهزة او المحورة لتجهيز المشتقات (Schemes 11,12).



بالرغم من انه مازال هناك طريق طويل لتخليق الازانديراختين فان معظم المعلومات الاساسية قد استكملت. التخليق سوف يقدم مواد لاستثمار النواحي الاساسية للتقنيات الخاصة بالفعل في مختلف انواع الحشرات وقد توصل الي فرص جديدة في مكافحة الحشرات.

REFERENCES

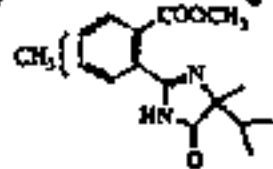
1. Aede Groot, Recl Trav. Chim. Pays-Bas Belg. 105 (1986), 513-527.
2. Worhington, J. Chem Soc., Perkin Trans. I, (1983), 1579-1589).
3. S.V. Ley. P.S. Jones, N.S. Simpkins and A.J. Whittle, Tetrahedron, 42. (1986), 6519-6534.
4. S.V. Ley, J.N. Bilton. H.B. Broughton, R.S. Jones, Z Lidert, E.D. Morgan, H.S. Rzepa, R.N. Sheppard, A.M.Z Stawin and D.J. Williams, Tetrahedron, 43. (1987), 2805-2815 and references therein.
5. M. Jacobson 1988 Focus on Phytochemical Pesticides, CRC Press Inc, Boca Ra:on Florida 1989, ISBN 0-8493-41019.
6. S.V. Ley. J.C. Anderson, W.M. Blaney, P.S. Jones, Z. Lidert, E.D. Morgan. N.C. Robiason. D. Santafianos, M.S.J. Simmonds. And P.I Toogood, Tetrahedron, 45, (1989), 5175-5192.
7. W.M. Blaney, M.S.J. Simmonds, S.V. Ley. J.C. Anderson and P.I Toogood, Entomol. Exp. Appl 55. (1990), 149-160.
8. M.S.J. Simmonds. W.M. Blaney, S.V. Ley, J.C. Anderson and P.I Toogood, Entomol. Appl. 55. (1990), 169-181.
9. J.C. Anderson, S.V. Ley, N.G. Robinson and R.N. Sheppard, Tetrahedron Lett, 29. (1988), 1849-1852.
10. J.N. Bilton, P.S. Jones, S.V. Ley, N.G. Robinson and R.N. Sheppard, Tetrahedron Lett, 29, (1988), 1849-1852.
11. S.V. Ley, D. Santafianos, W.M. Blaney, M.S.J. Simmonds, Tetrahedron Lett, 28, (1987), 221-224.
12. Schmerling, L., U.S. Patent 2.881.223 (to Universal Oil Products Co.) (Apr. 7, 1959).
13. Meyers, R.K., and H. Rakoff, Ph.D. Theses, Purdue University, 1950; F.T. McBee, H.Rakoff, and R.K. Meyers, J.Am. chem. Soc., 77, 4427, (1955).
14. Haubein, A.H., U. S. Patent 2.806.813 (to Hercules Powder Co.) (Sept. 17, 1957).

سابعاً: تخليق وبيولوجية مبيدات الحشائش إيميدازولينون

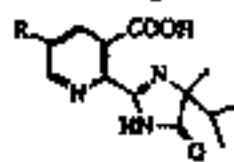
Synthesis and biology of the imidazolinone herbicides

منذ أكثر من عشرين عاماً مضت شهدت الشركة بزوغ فجر تجهيز مبيدات الحشائش من مجموعة إيميدازولينون. منذ عام ١٩٨٤ تم تسويق مركبين من هذه المجموعة هما الأرسينال واسكبتز وكان هناك العديد في مراحل متقدمة من التطوير.

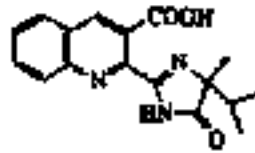
التركيب الكيميائي لأربعة من مبيدات الحشائش موضحة في العرض التالي:



ASSERT® Herbicide



ARSENAL® Herbicide (R = H; Isopropylamine salt)

PURSUIT® Herbicide (AC 263,479; R = C₂H₅)

SCEPTER® Herbicide

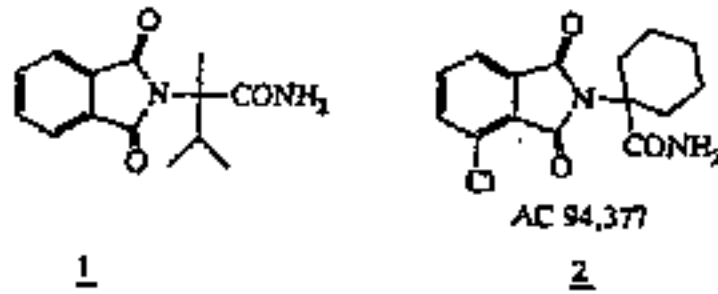
*Trademark American Cyanamid Co.

توضيح التركيب بهذا الشكل يظهر متطلبات أحداث الفعل البيولوجي العالي بشكل واضح. حلقة الإيميدازولينون بفضل أن يحدث فيها إحلال بمجموعة الميثيل والإيزوبروبيل وترتبط بحلقة عطرية تحتوي على مجموعة كربوكسيل في الوضع أورثو ortho. عندما يكون جزء الأريل في الجزئ غير متماثل كما في البيريدين يصبح في الامكان عمل أكثر من توجية واحد لهذه المجاميع. مع البيريدين فإن التركيب الموضح مع الأرسينال فقط هو الذي لظهر فاعلية بيولوجية عالية. قبل الخوض في هذا للتخليق والفاعلية البيولوجية للإيميدازولينون تجدر الإشارة الي الوصف المختصر لكيفية اكتشاف هذه المركبات.

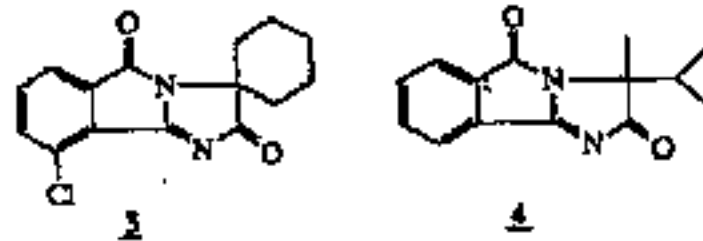
تأثير وانعكاس هذا الانجاز مشابه للعديد من انجازات العلاقة بين التركيب والفاعلية في الزراعة والكيمياء الصيدلانية والتي تتضمن اكتشاف اصنام جديدة فعالة من المركبات والتي بدأت مع زيادة لكشف العشوائي للمركب القائد. لقد تاكد ذلك من التشابه النسبي لمنتج الإيميدازولينون مع المركب القائد الاصلي. لقد بدأ هذا البرنامج

مع الحصول على الفثاليميد (1) phthalimide والذي اظهر فعل ابادي كافي علي الحشائش عند معدل ٤ كجم/هكتار وكان هذا ضمان للعمل في مجال التخليق. هذا العمل خاصة ما وجة نحو تحديد تأثير الاحلال في حلقة الفينيل والذي نتج في سلاسل من المركبات والتي لم تظهر تأثير ابادي علي الحشائش ولكنها اظهرت نشاط كمنظمات نمو نباتية.

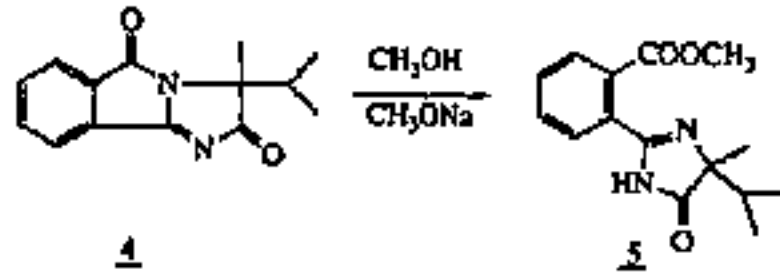
■ من اكثر هذه المركبات فاعلية AC 94,377 (2) حيث ظهرت إصدارات كثيرة عن هذا المركب والمركبات الاخرى المرتبطة به (المرجع-1). مركبات الفثاليميدات هذه تتصرف بشكل قريب جدا مع مشابهاة حامض الجبريليك. لقد اظهر AC 94377 نتائج موجبة في العديد من الاختبارات التي تستخدم في العادة للتأكد من وجود للمجموعة الفعالة والنشاط لحامض الجبريليك (المرجع-٢).



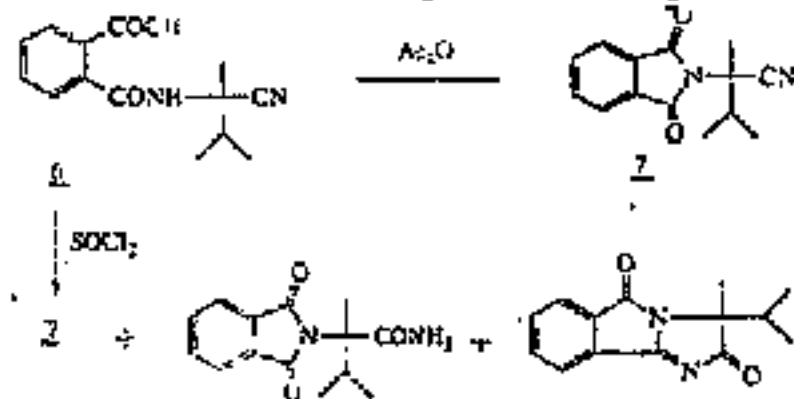
■ خلال برنامج التخليق هذا تم عزل مركب حلقي جديد (3) من تفاعل مخلوط وقد وجد انه يملك بالضرورة نفس النشاط البيولوجي المشابة لحامض الجبريليك (GA) وبادئ الفثاليميد. عند تخليق هذا النوع من التركيب وجد ان مشتق المركب (3) والقسمي (4) له نشاط عالي ملحوظ ليس كمنظم نمو نباتي ولكن فعل ابادي غير اختياري علي الحشائش. لقد بذلت مجهودات كبيرة لتحديد مظلة هذا الكشف من الناحية الكيميائية ولم يمكن الحصول بشكل مباشر علي مركب تجاري ولكن سمح هذا بالكشف عن بعض النواحي الكيميائية الجديدة وبالتالي تخليق الایمیدازولینون.



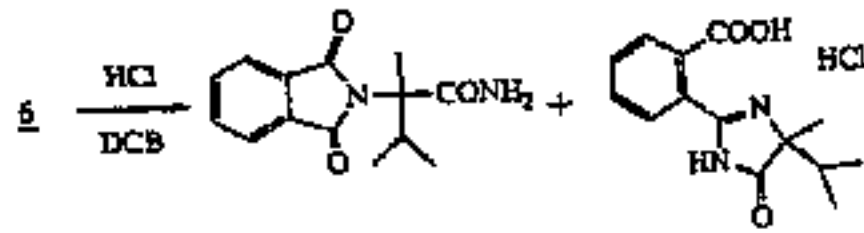
■ اليميدازولينون الاول (5) تم تجهيزه في البداية من المركب 4 من خلال تفاعل (4) مع الميثوكسيد في الميثانول. هذا المركب له مستوى عالي من النشاط الابادي ضد الحشائش مع نوع من الاختيارية في الارز. لقد كان هذا بداية فتح برنامج التخليق لليميدازولينون المناسب والذي بدأ عام ١٩٧٥ ومازال شديد الفاعلية.



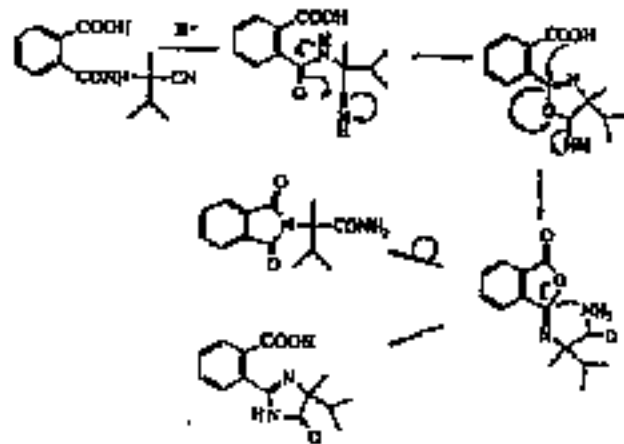
■ لقد اتضح ان المركب (5) كان اول اليميدازولينون للمجهز ولو ان هذا لم يكن دقيق. نود التذكرة ان اليميدازولينون عمل مبكرا بدون تمييز التكوين. خلال وقت لتخليق للفثاليميدات كمنظمات نمو نباتية كانت هناك محاولات كثيرة وجادة لايجاد طرق جديدة ومن الطرق التي استخدمت في التخليق ما اشتمل على الخطوات التالية:



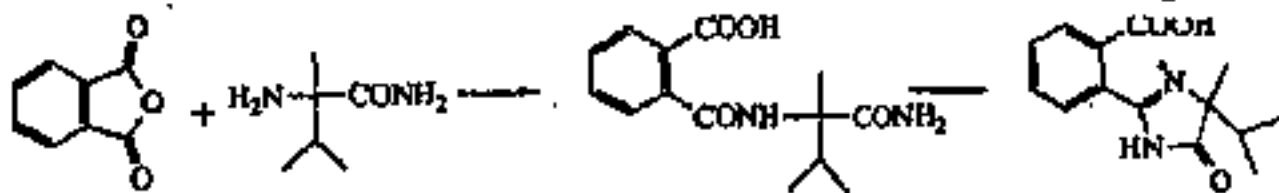
■ الاسيتيك انهريد تحول الاميد (6) الي الاميد (7) مع لنتاجية ممتازة. لحال الاسيتيك انهريد مع الثيونيل كلوريد انتج تفاعل فوضوي يشم بالقذارة messy reaction. لذلك فانه بالرغم من ان المركب (7) مازال هو المنتج الرئيسي فانه تكون كذلك الاميد (8) مع كميات صغيرة من مشتق ثلاثي الحلقة (9). لقد ساد الاعتقاد بان كلوريد الايدروجين الذي ينفرد في التفاعل قد يكون مسئولا عن هذا الاختلاف. لكي يختبر هذا تم معاملة المركب (6) مع كلوريد الايدروجين في الميثيلين كلوريد في زجاجة محكمة الغلق علي ٦٠°م. المنتجات الكبرى موضحة لانهاء ولو انه في هذا الوقت لم يستطع الفريق البحثي تمييز ايميدازولينون هيدروكلوريد.



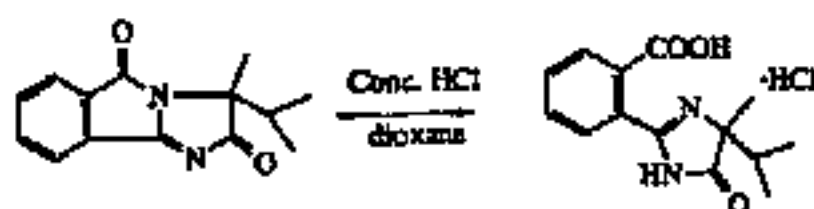
■ في وقت لاحق تم إعادة فحص هذا التفاعل وقد اتفق علي ان هذا التفاعل يجب ان يجري بشكل مناسب علي درجة حرارة الغرفة في داي كلوروبنزين للحصول علي لنتاجية جيدة من المركبين. لسؤال كيف يمكن حدوث هذا التفاعل؟ لقد اعتقد ان التريل تحدث له بروتونية ويحدث نقل للحلقة الي ايمينو اوكسازول. ترسيب مجموعة الكربوكسيل تعطي ايزوايميد والتي تتفاعل في اتجاهين : الاول يتضمن نتروجين اميد للحصول علي ايميدازولينون والآخر يتضمن حدوث مشابه للايزوايميد في الحصول علي الاميد المقابل. هذا الترتيب الاخير يبدو انه يحفز بالقواعد عدد الاحماض (Sauers واخرون ١٩٧١).



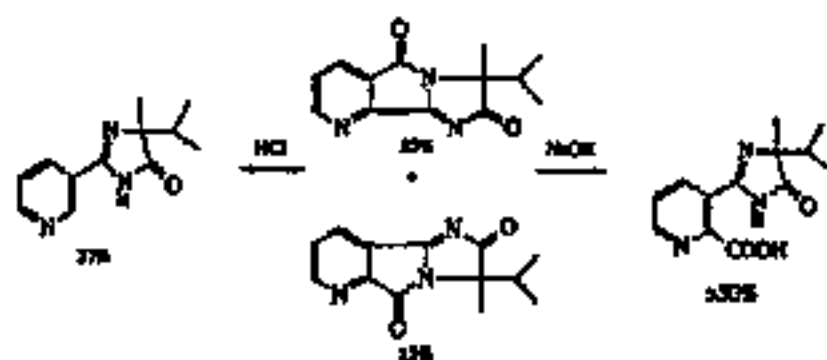
■ الطريق الاكثر مباشرة للايميدازولينون يكون من خلال حامض o-dicarboxylic و α -aminocarboxamide. الخطوة الاولى يمكن ان تجري في مذيب غير قابل للمزج مع الماء حيث يتم استخلاص المنتج في ايدروكسيد صوديوم NaOH عياري ثم يسخن المحلول علي درجة 80°C للتأثير علي تكوين الحلقية cyclization. هذه العملية تتطلب اي لتهدريد وليس دائما خاصة مع البيريدين ومشتقات الكينولين وهي تؤدي مباشرة للحامض.



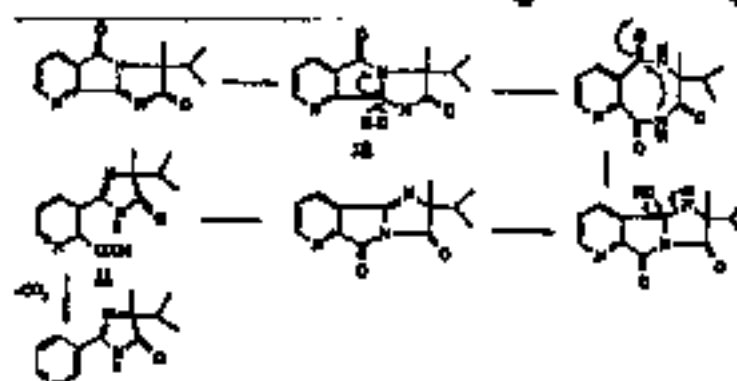
■ من الطرق الأقل مباشرة للأحماض المستخدمة المشتق ثلاثي الحلقة. هذه الطريقة تتضمن تسخين المركب ثلاثي الحلقة في مخلوط من حامض الأيدروكلوريك/الديوكسان بينما الأيميدازولينون يتسرب من المحلول. من الوهلة الأولى يبدو ان هذا للعمل عبارة عن تحلل مائي بسيط ولكن بعض التجارب المتتالية أدت الي الاقتراح بان هذا الاقتراب قد لا يكون مباشر.



■ عندما اجريت محاولات علي نفس التفاعل ولكن مع سلاسل البيريدين حدث تفاعل لم يكن متوقعا. المادة البائدة ثلاثية الحلقة كانت خليط من مشابهاً ٨٥% كانت تملك مجموعة الكربونيل عند الكربون C3 و ١٥% عند الكربون C2 لحلقة البيريدين.

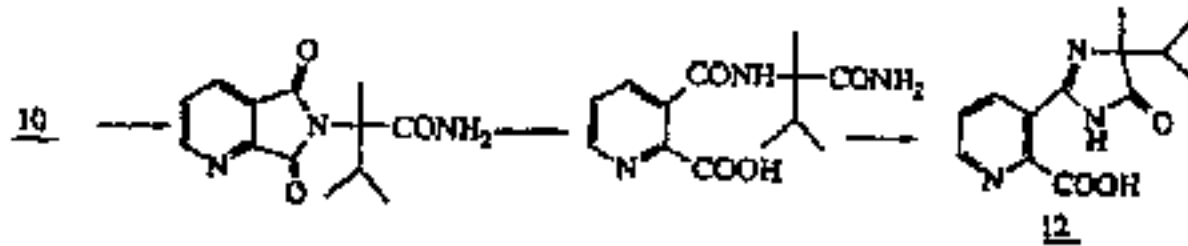


■ البدا بمادة بائدة غير متماثلة Unsymmetrical اظهرت حدوث شيء غير عادي وقد تم استقراء النتائج علي النحو التالي:

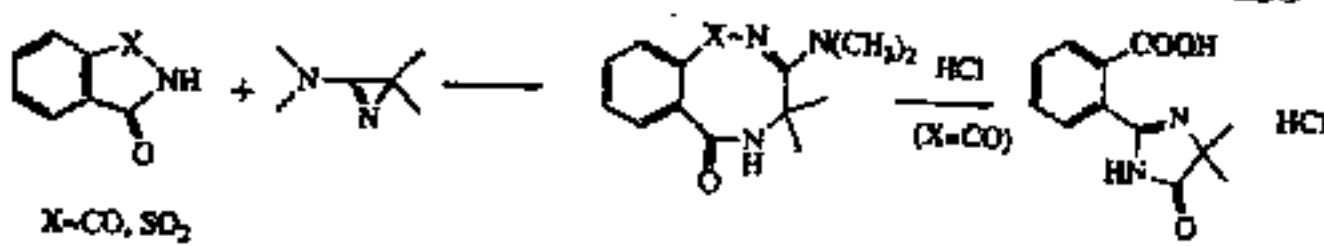


■ تكوين الهيدرات مثل المركب (١٥) عادي في هذه السلاسل وهذا النوع من المنتجات يمكن عزلة. تكوين حلقة ثمانية الكربون متبوعة بتفاعل انتقالي زاوي تعطي مركبات ثلاثية الحلقة مختلفة والتي يمكن اجراء التحلل المائي عليها للحصول علي

حامض بيكولينيك picolinic acid (11). ازالة الكربوكسيل decarboxylation للمركب (11) ادي للحصول علي المنتج الملاحظ. التفاعل تحت الظروف القاعدية يمكن ان يستمر بنفس التقنية ولكن يوجد تفسير بديل لهذه النتيجة. فتح الحلقة في المركب (15) يؤدي الي تكوين الاميد imide اكثر من تكوين الحلقة الثمانية. التحلل المائي عند مجموعة 2-كربونيل متبوعة بتكوين الحلقة المساعدة بالقاعدة تعطي المركب (12).

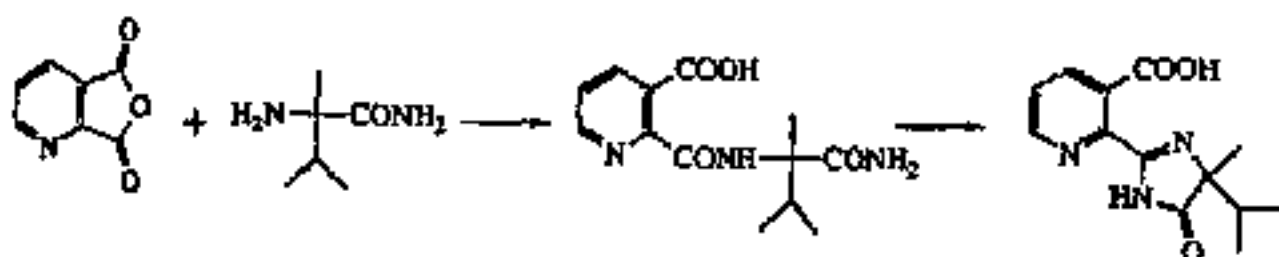


■ تكوين الحلقة الثمانية لم تكن صعبة علي الاطلاق كما اتضح من دراسات Schmid ومعاونوه (1977) الذي اجري تفاعل 3-دايميثيل امينو-2,2-دايميثيل-2-ازيرين مع الفثاليميد والسكرارين. تركيب المنتج من السكرارين تم تحديده بواسطة تحليل NMR وتأكيد بتحليل التركيب باشعة X. عندما عومل المركب الناتج من الفثاليميد بحامض 3 عياري الايدروكلوريك تم الحصول علي ايميدازولينون هيدروكلوريد.

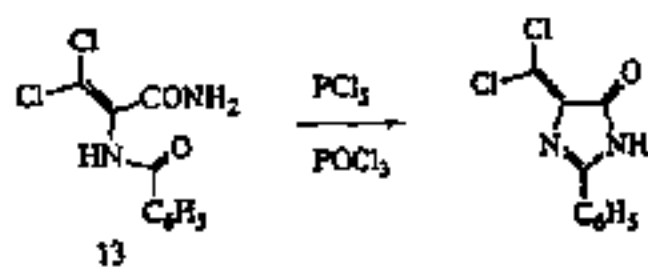


■ اهداف برنامج التخليق كانت واضحة الا وهي تجهيز مجموعة من الازيرين ايميدازولينونات لدراسة تأثير التركيب علي الفعل والنشاط البيولوجي. لقد ظهرت عقبتان في سبيل تحقيق هذه الاهداف. الاول انه غير متوفر كثير من احماض ORTHO-DICARBOXYLIC خاصة في سلاسل البيريدين والكوينولين ، الثاني وجود متطلبات كيميائية. ريولوجية REGIOCHEMICAL لاحداث النشاط المناسب. المركب الذي به مجموعة كربوكسيل في الوضع (3) وحلقة الايميدازولينون

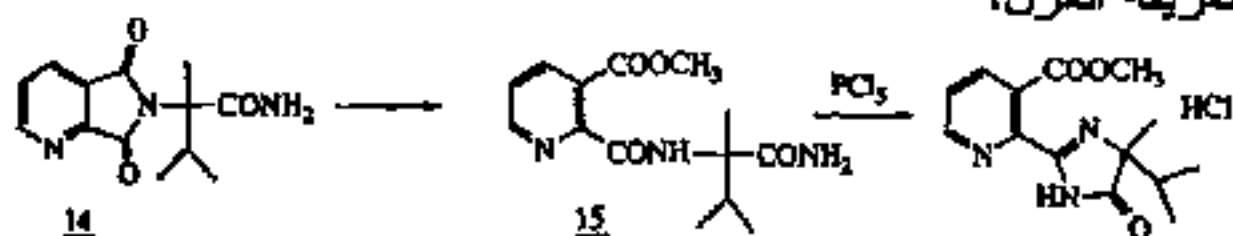
في الوضع (٢) في البيريدين وسلاسل الكينولين فقط هي التي كان لها فاعلية عالية. للمركب من ٤,٣-دايكربوكسيليك اميد كانت فقيرة الفاعلية.



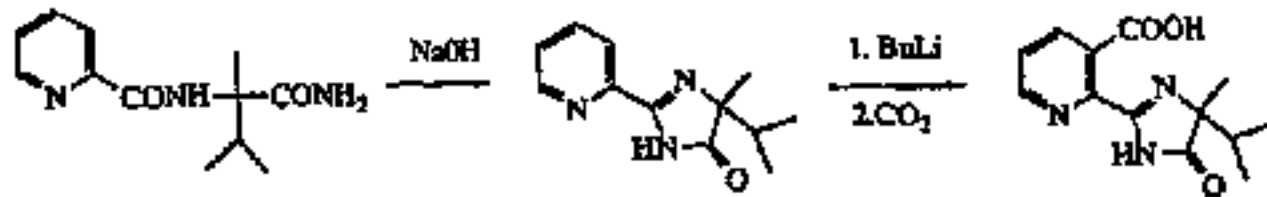
■ تفاعل انهيدريد الكينولينيك مع α -ميثيل فالين اميديعطي منتجات ٣ : ١ نيكوتينيك الي فينوليك. يمكن تحسين هذه النسبة بشكل كبير اذا اجري التفاعل في وجود البيريدين. يوجد حل بديل مبني علي دراسات البحات الروس عام ١٩٧٨ (للمرجع ٥). لقد وصف البحات الروس تفاعل داي اميد (١٣) مع مخلوط من اوكسي كلوريد الفوسفور والبنثاكلوريد.



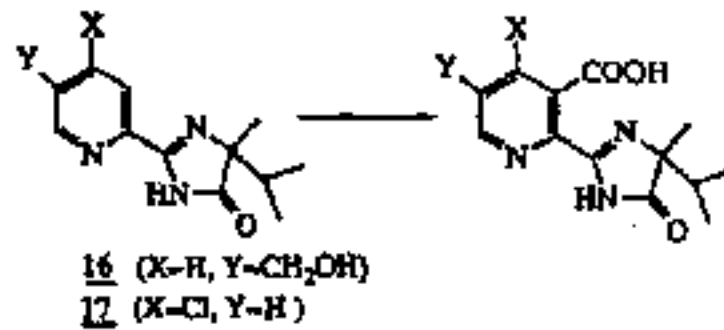
■ لقد كان هذا التفاعل هو الاساس للتخليق الاختياري للنيكوتينات المطلوبة. في هذا التتابع تم تفاعل الايميد (١٤) مع الميثوكسيد للحصول علي النيكوتينات (15) بانتاجية اعلي من ٨٥%. هذا قد يكون المنتج الدنيا ميكاني الحراري thermodynamic الذي يتكون عبر الاتزان خلال الايميد طالما معروف ان الامينات تتفاعل بداية مع مجموعة كربونيل الكربون C-2 وهذا قد تكون معاملة الاستر (15) مع اكسي كلوريد الفوسفور والبنثاكلوريد والتي اعطت انتاجية جيدة للمطلوب ايميدازولينيل نيكوتينيت. لقد تم تطوير طريقة محسنة حيث تمت اضافة الاستر (15) لمحلول بنثاكلوريد الفوسفور لوحدة في التولوين. في هذا النظام فان الايدروكلوريد للمنتج يفصل من المحلول مما يسهل من طريقة العزل.



■ لقد تم تطوير الطريقة التي تحقق الظروف الضرورية لحامض O-DICARBOXYLIC وقد كانت غير ذات قيمة في تخليق المشابهات الخاصة وكذلك للمشتقات في سلاسل البيريدين. لقد تم تطوير مجاميع عديدة تستطيع تثبيت ومعدنة للوضع لورثو بشكل مباشر في النظام العطري. لقد خلص الي ان مجموعة الایمادوزولينون قد تحقق هذا الغرض كذلك حامض البيكولينيك تم تكثيفه مع الامينو اميد والناتج داي اميد تم جعله حلقي مع القاعدة. هذا للحامض يتطلب 2.2-مكافئات n-butyllithium لخلق وفراد الداي انيون dianion الذي يرتبط مع ثاني اكسيد الكربون ليعطي حامض النيكوتينيك المطلوب بانتاجية جيدة. اهمية هذه الطريقة انها تجعل في الامكان تخليق انواع كبيرة من المشتقات.

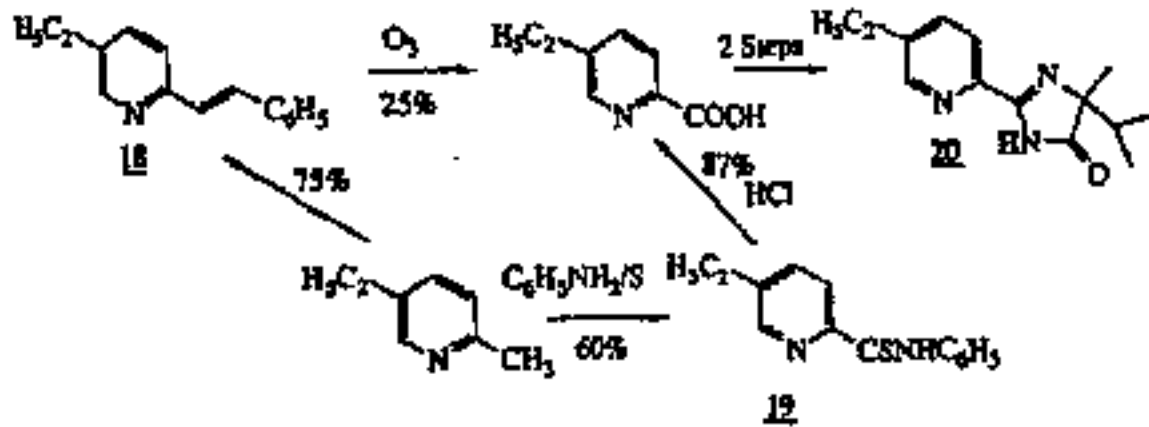


■ لذلك تم تجهيز عدد من مشتقات 4 و 5-بيريدين الاحلالية ومشتقات البنزين الاحلالية والتي يمكن تجهيزها اساسيا ووظيفيا ثم من خلال مجموعة الكربوكسيل تكحل الاورثو الي حلقة الایميدازولينون. من الامور المثيرة نجاح المعدنة للكحول 16 للتريانون والمعدنة للمركب 4-كلوروبيريدين (17). المركب الناتج من (17) يجب ان يحور بواسطة احلال للكلورين بواسطة اصناف من المراكز المحبة للنواة.



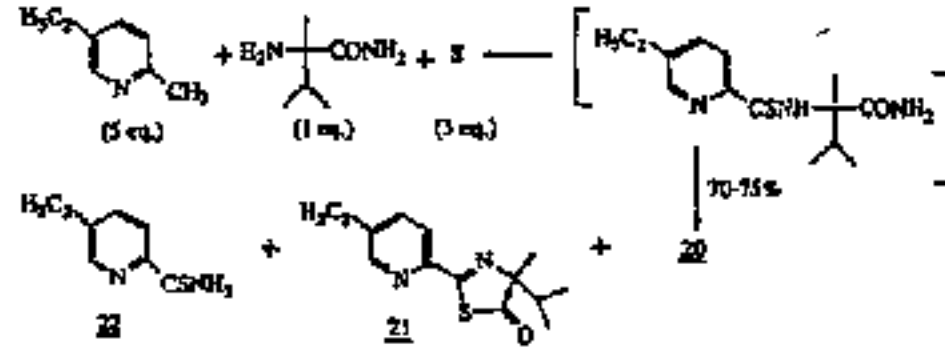
■ من الاهداف المبكرة في برنامج للتخليق ما تمثل في تجهيز مشتق 5-ايثيل بيريدين. السبب في ذلك تمثل في ان 5-ايثيل -2-ميثيل بيريدين واحد من اكثر البيريدينات المتاحة. مشتق 5-ايثيل بيريدين ثبت شدة فعالية واختيارية تأثيره كمبيد

حشائش وكانت تجري في مرحلة التطوير التجاري. التخليق الاولي كان تقليديا. التكتيف مع البنزالدهيد اعطت الاوليفين 18 بانتاجية ٧٥%. المعاملة بالاوزون لهذه المادة مع مادة مؤكسدة اعطت حامض البيكولينيك المطلوب ولكن بانتاجية منخفضة. استعراض تفاعل willgerodt بواسطة E.V.Brown في التخليق (مرجع-٧) اوضح ان تحويل kindler يعمل بهدوء علي ٥-ايثيل-٢-ميثيل بيريدين لاعطاء الانيلين بانتاجية ٦٥% للثيواميد (19). التحلل المائي بالحامض اعطي حامض البيكولينيك. مطلوب خطوتان اخريتان للحصول علي مادة وسيطة فاتحة (20) مطلوبة للمعدنة metallation. لقد تاكد ان التابع يمكن تقصيرة اذا امكن احلال الانيلين بواسطة ٢-اميلو-٣,٢-دايمثيل بيوننتيراميد في تفاعل ويلجيرودت. عند محاولة اجراء هذا التحويل وجد انه ليس فقط وبالتاكد ان الامين يحل بالانيلين ولكن التفاعل يستمر قدما للحصول علي الادازولينون (20) في خطوة واحدة.

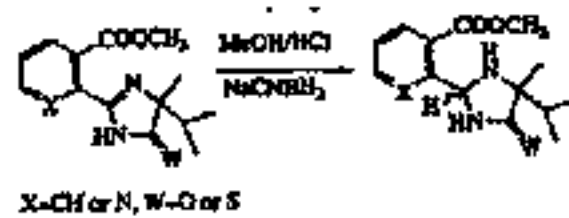


■ لقد تم فحص التفاعل بتفصيل واضح. الانتاجية العالية للايميدازولينون (20) تم الحصول عليها عندما كانت النسبة بين البيريدين : الكبريت : الامين ٥ : ٣ : ١. استخدام هذه النسب وحرارة ١٨٠-٢٠٠°م يمكن تحقيق انتاجية من ٧٠-٧٥%. المركبات الضئيلة تم توصيفها. الاول الثيازولينون (21) ويفترض انه يأتي من الثيواميد بطرد الامونيا عنه مع طرد كبريتيد الايدروجين. للمركب الاخر (22) هو منتج willgerodt المتوقع من البيريدين والامونيا. تحول الايميدازولينون (20) الي حامض النيكوتينيك تم تحقيقه بواسطة طريقة المعدنة-الكربوكسلة والتي وصفت قبلا.

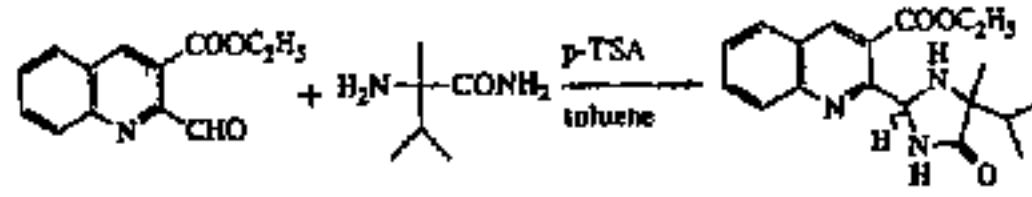
لقد لوحظ ان لا يجب ان تحل محل alkyllithium في خطوة المعدنة. عندما استخدم LDA حدثت المعدنة في مجموعة الايثيل عنه مع الحلقة.



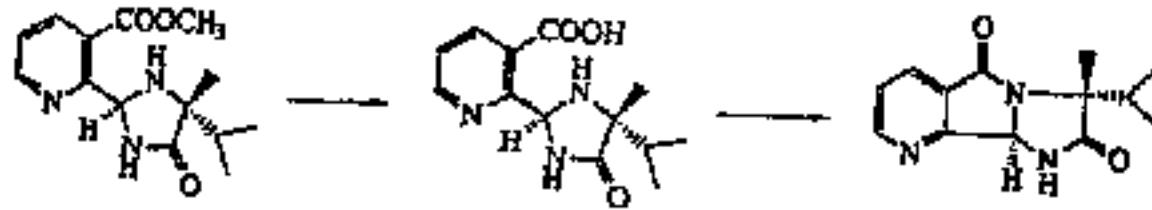
■ في المجالات ذات الأهمية الكبيرة في المركبات الفعالة حيويًا الأدوية الأولية PRODRUGS. هذا واضح في مجال مبيدات الحشرات علي وجه خاص بسبب ان كل الخواص الهامة للاختيارية النباتية والتي تقدر عن طريق قابلية المحصول او الحشيشة لعمل تفاعل كيميائي بينما لا تستطيع النباتات الاخرى عمل نفس التفاعل او تكون أقل كفاءة. هذا يمكن حدوثه بشكل بسيط عن طريق التحلل المائي للاستر. من المركب او الدواء الاولي المعروف مع هذه السلاسل من المبيدات الحشرات هي الايميدازولينون المقابلة ولو انه مطلوب بيانات اكثر ليرهان انها هي نفسها ليست فعالة في الأساس. هذه المشتقات يمكن تجهيزها بشكل اكثر ملائمة عن طريق اختزال بورش Borsh reduction (المرجع ٨٠) لاستر الايميدازولينون.



■ تمت تنقية منتجات الديميدرو بواسطة الكروماتوجرافي للحصول علي مشابهات سيس وثرانس في نسب حوالي ٣ : ١. هذه العملية لا تعمل في كل الحالات. الطريقة البديلة موضحة مع مشتق الكوينولين. مرة اخري وجد مخاليط من المشابهات الفراغية.



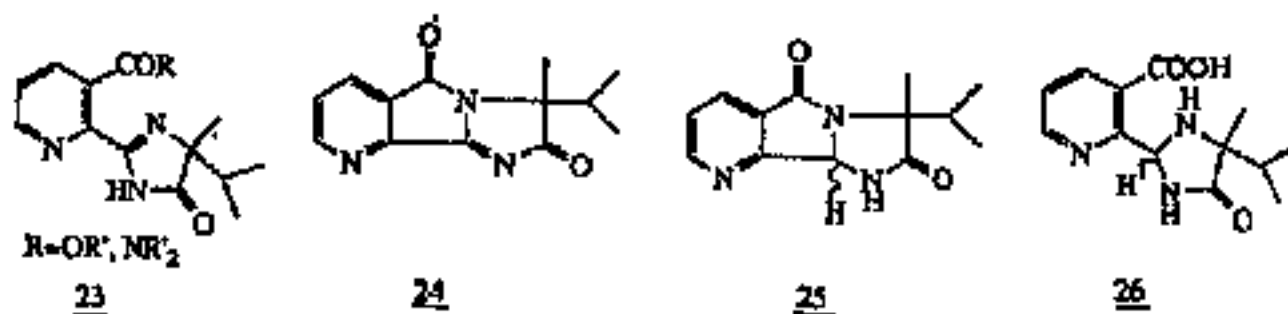
■ في حالات اخري تكونت قاعدة شيف فقط تحت هذه الظروف. لقد كان من الضروري حينئذ ان نعامل قاعدة شيف بالحامض وكمثال حامض التريفلورو اسيتيك في الميثيلين كلوريد للتاثير علي الحلقة. استرلات الديهيدو هذه يمكن ان تتحلل مائيا بالقاعدة ثم تحلق الاحماض للحصول علي منتجات معرفة من الناحية الفراغية الكيميائية. كلا المواد غير الحلقية والحلقية ثبت انها فعالة كمبيدات حشائش.



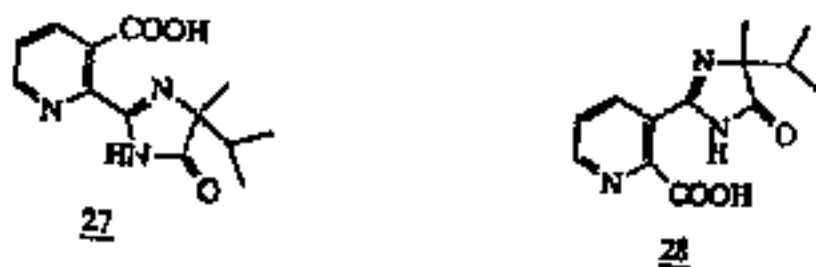
■ في نفس الوقت تم حدوث تقدم في الدراسات الخاصة بالتركيب والفاعلية وتم بحث كيفية احداث الفعل لهذه المبيدات الحشائشية علي النبات كلة وعلني المستوي الانزيمي بواسطة البحات shaner and Anderson (المرجع-٩). في النبات كلة ادت المعاملة بمبيدات الحشائش هذه الي ايقاف النمو وموت القمم النامية يتبعها موت الانسجة الناضجة ثم النبات كلة. اما ما تحدثه هذه المبيدات علي مستوي الانزيم درس من خلال تقدير مستويات الاحماض الامينية داخل حزمة الاحماض الامينية للذرة او لخلايا الذرة النامية المعاملة بالايמידازولينون في مزرعة معلق. لقد زادت معظم الاحماض الامينية ولكن للزيادة الدرامية حدثت في مستويات الميثونين والسيستين والسيرين. مستويات هذه الاحماض الثلاثة الاخري الفالين والليوسين والايزوليوسين تناقصت. لقد تم للحدس او التخمين ان الايميدازولينون يثبط التخليق الحيوي لهذه الاحماض الامينية. في الحقيقة وجد ان التأثيرات الابدائية علي الحشائش للايميدازولينون يجب ان توقف وتمنع عن طريق اضافة ثلاثة احماض امينية للنبات. الانزيم الاول في مسار لتخليق الحيوي لهذه

الأحماض الأميلية هو أسيتوهيدروكسي أسيد سينسيز (AHAS) وقد وجد أن الإيميدازولينون مثبطات قوية لهذا الإنزيم. لقد تم الاستنتاج أن هذا الإنزيم لا يوجد في الثدييات. هذه الإيميدازولينونات بالضرورة والتبعية غير سامة على الثدييات.

بناءً على هذه المعلومات المتوفرة أصبح في الإمكان دراسة المتطلبات التركيبية اللازمة لحدوث الفاعلية على المستوى الإنزيمي. أظهرت هذه الدراسات أن مجموعة حمض الكربوكسيل الحرة ضرورة والاستر والأميدات مثل المركب (23) وهو غير فعال على الإنزيم. من الأمثلة الأخرى التراكيبي التي لا تثبط الإنزيم هي مشتقات الحلقية الثلاثية (24) و (25) والإيميدازوليدينون (26).



كما ذكر سابقاً كل هذه المواد ذات فعل إباضي معتبر على الحشائش ويجب أن تنشط من خلال عمليات التمثيل إلى المركب المثبط O-(imidazolin-2-yl) arylcarboxylic acid من الملاحظة المثيرة أن الأحماض المشابهة isomeric 27 acids و 28 لا تختلف بشكل معنوي في قدرتها على تثبيط الإنزيم أسيتوهيدروكسي أسيد سينسيز في كل النباتات أما الحامض نيكوتينيك 27 أكثر فاعلية كمبيد حشائش. الأسباب لم تكن معرفة في ذلك الوقت.



■ لقد اتخذت خطوة لخرى في تطوير الـ *الإيميدازولينونات* من خلال وضع برنامج من قبل شركة أمريكان سياناميد في فرع الوراثة الجزيئية بهدف تطوير خط الناج نباتات للذرة التي تقاوم هذه الحشائش. لقد كان دكتور اندرسون ومعاونوه قانرون علي انتخاب الخلايا في مزرعة خلايا الذرة المقاومة للمبيد الحشائش واعادة خلق نبات من هذا الخط المقاوم من الخلايا (المرجع - ١٠). لقد استخدمت حبوب اللقاح من هذا النبات للتهجين العبوري مع خط الهجين ومن خلال العبور الراجع ثم خلق خط من الذرة متجانس الزيجوت لصفة مقاومة الـ *الإيميدازولينون*. نباتات الذرة هذه وكذلك *AHAS* التي استخلصت منها كانت غير حساسة للجرعات العالية من الـ *الإيميدازولينونات*.

■ لقد نجح هذا المشروع ووصل الي تحقيق وصول العديد من الـ *الإيميدازولينونات* علي المستوي التجاري ، والعديد من المركبات وصل الي المراحل الاخيرة من التطوير. لقد تحصل علي معلومات عديدة عن كيمياء وكيفية لحداث الفعل في هذه المركبات والعلاقات بين التركيب، والفاعلية والتمثيل. هذا العمل مستمر في اتجاه الوراثة الجزيئية بهدف التخليق الحيوية لهذه الاحماض الامينية الضرورية وكذا تنظيم عملية التخليق.

ACKNOWLEDGEMENTS

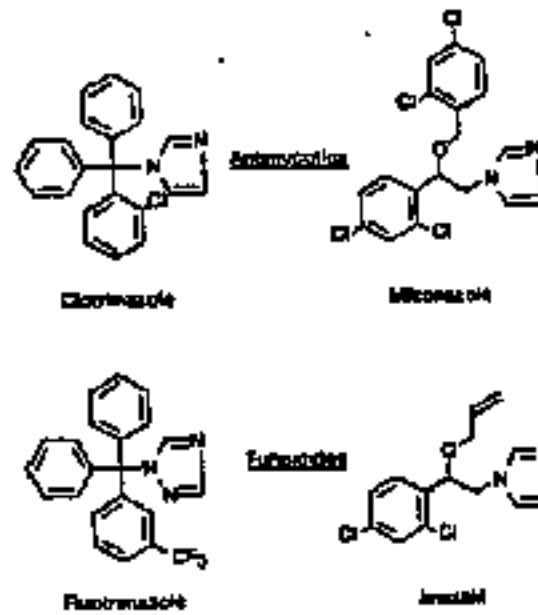
It is a pleasure to acknowledge the many contributions made by members of the Herbicide Synthesis Groups of the Organic Synthesis Section and the tremendous support given by the Herbicide Discovery Group in the form of testing data and mechanism of action information.

REFERENCES

1. M. Los, C.A. Kust, C. Lamb and R. E. Diehl, HortScience, 15. 22 (1986).
2. J. C. Suttle and D. R. Schreiner, 3. Plant Growth Regul., 1, 139 (1982).
3. C. K. Sauers, C. L. Could and E. S. Iannou, 3. Ors. Chem., 36, 1941 (1971)
4. S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer and W. E. Oberhansli, Helv. Chim. Acta, 60, 2476 (1977).
- 5- B. S- Drach and G. N. Mis'kevich, 3. Org. Chem. U.S.S.R., 14, 881 (1978).
6. H. W. Gschwend and H. R. Rodriguez, Organic Reactions, 26, 1 (1979).
7. E. V. Brown, Synthesis, 358 (1975).
8. R. F. Borch, M. D. Bernstein and H. D. Durst, 3, Amer. Chem. Soc., 93. 97 (1971). 9. D. L- Shaner, P. C. Anderson and M. A. Stidham, Plant Physiol., 76. 545 (1984).
10. D. L. Shaner and P. C. Anderson, Biotechnology in Plant Science, p. 2S7, Academic Press, New York (1985).

ثامنا : كيمياء المبيدات الفطرية في مجموعة الازول - ن الاحلالية
The Chemistry of N-substituted azole fungicides

الاصطلاح او الاسم ازول Azole يعبر عن كل المركبات الحلقية الخماسية التي تحتوي علي واحدة او اكثر من الذرات غير المتجانسة في الحلقة وعلي الاقل واحدة منها يجب ان تكون نتروجين. بالاضافة الي ذلك فان نظام الحلقة يحتوي علي اكبر عدد ممكن من الروابط الزوجية غير التراكمية. في هذا المقام سوف نقصر التعبير بالازول عن النظم الحلقية غير للمتجانسة خماسية الكربون مع ٢ او ٣ ذرات نتروجين خاصة اليميدازول والترايازول. سوف نتناول قسم الكيمياءيات الذي منذ اكتشاف صفات الابادية ضد الفطريات للحللات ١-يميدازولات و ١ . ٢ . ٤-ترايزولات في اواخر الستينات تم تحقيق مقاييس جديدة في مكافحة الفطريات المرضية للنباتات والانسان. هذه المجموعة من المركبات الفعالة بيولوجيا عادة ما يشار اليها اليوم "بالمبيدات الفطرية الازولية" والتي تمثل الاقسام الكبرى للمبيدات الفطرية ومضادات antimycotics. هذه المجموعة تحتوي علي بعض المركبات واسعة الفاعلية لمكافحة الامراض النباتية والفطرية mycoses المعروفة حتي الان. التقارير الاولى عن الصفات الابادية علي الفطريات لمشتقات الازول-١ الاحلالية ظهرت في نهاية الستينات من المجموعة البحثية في باير وجانسين (للمراجع ١-٣). لقد قام Buchel ومعاونوه بوصف ١-تراينيل ازولات وهو قسم من مشتقات الازول يتميز بالنشاط العالي ضد العديد من الممرضات الفطرية (للمراجع ٤ ، ٥). بدون اتصال قام الباحث في مجموعة جانسين بالكشف عن الخواص الابادية علي الفطريات Fungicidal للمركبات بيتا-الكوكسي-بيتا-فينيل ايميدازولات. اول مركب مضاد لفطريات من مجموعة الازول azole antimycotics (مثل كلوتريم ازول ، ميكونازول) والمبيدات الفطرية الازولية (مثل فلوترايمازول ، ايمازول) والتي كانت تطور للتطبيقات الميدانية التجارية جاءت في هاتين المجموعتين من المركبات (الشكل ٥-٣٤).



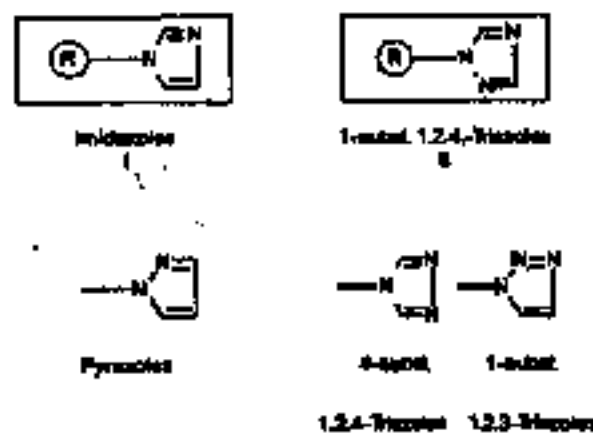
شكل (٣٤-٥): اول المركبات المضادة للأمراض antimycotics والمبيدات الفطرية Fungicides التي طورت للاستخدامات العملية.

بعد ذلك بدأت بحوث مكثفة علي مستوي لعالم علي الازول والازول ومشتقاتهما بعد ثبوت الفاعلية العالية لهذه المركبات. في هذا الوقت لدي هذا البرنامج البحثي الي الكشف عن سلاسل كاملة من المشتقات عالية الفاعلية الجديدة من الازول لمعالجة الامراض الميكروبية الفطرية والاستخدام في وقاية المزروعات. في هذا المقام سفحاول لقاء الضوء عن تخليق معظم المجموعات الهامة من المبيدات الفطرية الازولية مع التمثيل من وجهة نظر الكيمياء اعتمادا علي بحوث وخبرات ١٥ سنة في هذا المجال.

• تخليق المبيدات الفطرية الاحلالية الازولية-N-substituted Azole

مشتقات المبيدات الفطرية الفعالة للازول يمكن ان تقسم الي قسمين كما في

الصيغة البنائية I ، II (الشكل ٣٥-٥).



شكل (٣٥-٥): الازولات الاحلالية- 1- Substituted azoles

لتحقيق الفاعلية الكبيرة والفعل الابدائي الواسع علي الفطريات من ناحية ما يجب بل من الضروري تحقيق تركيب الایمیدازول أو ١ . ٢ . ٤-تريازول والتي تحمل احلال معنوي مناسب (R) في الوضع (١) ، علي الجانب الاخر ان جودة النشاط الحيوي تحدد من خلال طبيعة هذا الاحلال. المشتقات المقابلة لمشابهات الازولات غير فعالة كما في البيرازولات او تحقق نشاط بيولوجي منخفض جدا وضيق الفاعلية. في هذه السلاسل فان ٤-بيوتيل - ١ . ٢ . ٤-تريازول فقط جذبت الانتباه كمادة خاصة تفيد في مكافحة الصدا *Puccinia recondita* (المرجع-٧). من الخطوات المحددة في تحضير ١-احلال ازولات هو خلق الرابطة كربون-نتروجين C-N عند ادخال الاحلال. لقد جريت طرق عديدة في هذه الخطوه كل منها له قيمته الخاصة اعتمادا علي طبيعة المتخلف residue-R (الشكل ٥-٣٦).

No.	Starting Materials	Reaction	Final Product
1	$\begin{array}{c} \\ \text{---Z} \\ \text{Z = Cl, Br, OH} \\ \text{OMe, OEt} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$
2	$\begin{array}{c} \\ \text{---P} \\ \text{P = O, S, Se, Te} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$
3	$\begin{array}{c} \\ \text{---OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$
4	$\begin{array}{c} \\ \text{---OR} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$
5	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$
6	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$

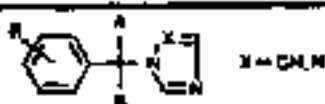
شكل (٥-٣٦): طرق للتخليق لتكوين للرابطة C-N.

الطريقة الاكثر استخداما تتمثل في ن-الكلة المباشرة للازول بواسطة مشتق الالكيل المناسب في وجود القاعدة. الكلة ١ . ٢ . ٤-تريازول ($X=N$) تؤدي اساسا الي تكوين مشتقات ١-الكيل المطلوبة وقد كان ٤-الكيل تريازول المقابل هو الوحيد الذي تكون عادة بدرجة قليلة. استخدام الاملاح ذات للكربنة الثابتة Carbocation مع

الانبيونات غير القطبية تمثل طريقة خاصة للألكلة القابلة للتطبيق في حالات قليلة فقط ومثال ذلك استخدام املاح الترايتيليوم (المرجع ٨).

ازوليدات Azolides الاحماض غير العضوية مثل كربونيل او ثيونيل -داي ايميدازول تمثل للجواهر الكشافة محل الاختيار في تخليق الازولات الاحلالية من الكحولات الحساسة حيث الهاليدات المقابلة قد لا يمكن تجهيزها (مثل البروبينولات الاحلالية) او قد يحصل عليه بصعوبة (المرجع ٩). هناك طريقة الكلة سلسلة جدا تتمثل في انقسام الرابطة Si-N للازولات - تراي ميثيل سيليل - ن مع هاليدات الالكيل الحساسة (المرجع ١٠). فتح الحلقة الموازية للقاعدة للاوكسيرينات تعتبر من الطرق السهلة لتحضير الازولات الهيدروكسي - ايثيل الاحلالية. اضافة الازولات الي الرابطة الزوجية المنشطة تنتج للمركبات ن-الكيل ازولات (دلائل مايكل Michael adducts) ولو ان هذه الطريقة محدد ٥ بعكسية التفاعل (المراجع ١١ ، ١٢). كل الانواع المختلفة من الايميدازول الفعال بيولوجيا ومشتقات الترايزولات تجهز الان بواحد من تفاعلات الالكلة والاضافة الموجودة في هذا النظام.

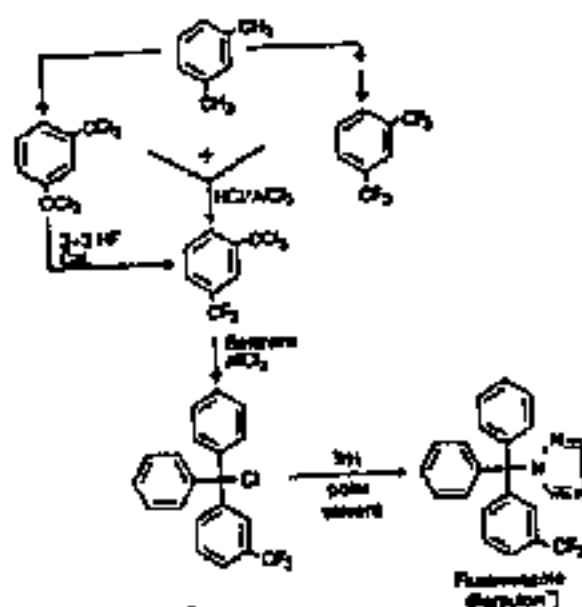
لدراسات عن العلاقة بين التركيب الكيمائي والفعل المضاد للفطريات اجريت مبكرا. من اكثر الاكتشافات لثارة ودهشة الاحلال عند الموضع (١) علي الحلقة غير للمتجانسة قد يختلف ويتفاوت بدرجات كبيرة جدا دون أي فقد في النشاط البيولوجي. كما هو واضح في الشكل (٥-٣٧) مع بعض الامثلة فان للبعض قد يقوم باحلال واحد لو اثنين من بقايا الازول في ن-ترائيل ازول (النوع ١) بواسطة المجاميع الحلقية غير للمتجانسة او بواسطة الالكيل او السيكلو الكيل او للكينيل او احلالات الاسيل ومازالت تؤدي للحصول علي المركبات واسعة الفاعلية مع قيم نشاط مختلف قليل ومواصفات حيوية طبيعية مختلفة.



Type	A	B	Type	A	B
1			2		
3		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$	4		
5		$\text{HC}=\text{C}$	6		R^1OOC
7		$\text{R}^1\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$	8	$\text{R}^1\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{HO}-\text{C}$

شكل (٥-٣٧): تراسي اريل ميثيل آزولات والمركبات المرتبطة بها.

في مجموعة ن-تراتيل ازول وجدت مشتقات ١ . ٢ . ٤ . -تراتيازول متفوقة في الفاعلية لمركبات الايميدازول المقابلة ضد الفطريات للمرضة للنباتات. لقد نحصل على الفلوتريمازول (Persulon®) من هذه المجموعة. الفلوتريمازول مييد فطري غير جهازي طور خصيصا لمكافحة اللباض الدقيقي في للحيوب واشجار الفاكهة (مرجع ١٣). طرق تخليق الفلوتريمازول موضحة في الشكل (٥-٣٨).

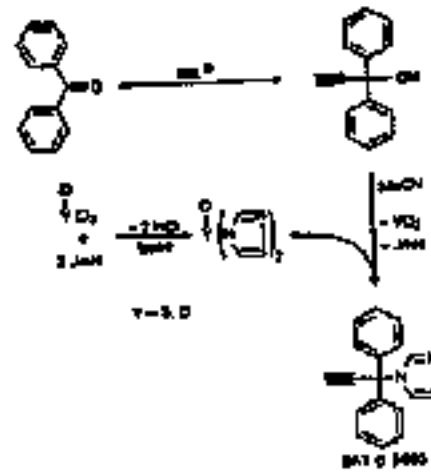


Pathways to fluotrimazole

شكل (٥-٣٨): مسارات الفلوتريمازول

البداية من الميتا-زيلين ، الكلورة لفاتقة المساعدة بالبيروكسيد تؤدي للحصول على m- ترايكلوروميثيل - بنزوترايكوريد ويمكن منها تجهيز m- ترايكلوروميثيل بنزو ترايفلوريد بواسطة التبادل الاختياري بالكلورين / فلورين (المرجع -١٤). هذا المركب المفتاح القائد يسهل تحضيره علي نطاق تقني بواسطة التجزئة المرافقة conproportionation للمركب m- ترايكلوروميثيل - بنزوترايكوريد و m-

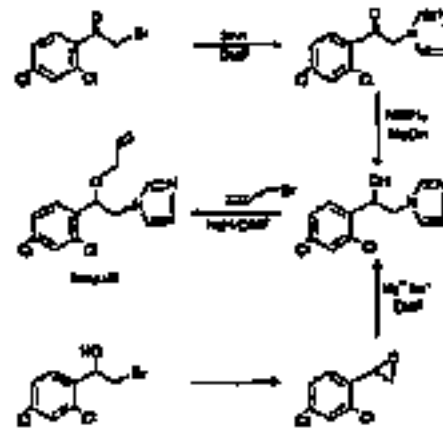
تريفلوروميثيل - بنزوتراي فلوريد (المرجع - ١٥). تفاعل فريدل - كرافتس friedel - crafts مع m-تريفلورو ميثيل - بنزوترايكلوريد والذي يتفاعل بهدوء مع ١ . ٢ . ٤-تريازول في المذيبات القطبية للحصول على تراتيلازول. مركبات ن-بروبينيل ازولات من النوع Bayd 9603 ترتبط عن قرب شديد مع مركب ن-تريينيل ازولات (الشكل ٥-٣٩). المركبات من هذه تحت مجموعة الازول فعالة بشكل واسع كمبيدات فطرية خاصة ضد فطريات الاعقان.



شكل (٥-٣٩): تخليق ن-بروبينيل-ايميدازولات - كمثال.

المادة البادئة لتخليقها هي البروبينول الاحلالية التي يسهل تجهيزها بواسطة الايثينية ethinylation للبنزوفينون. تحول الكاربينول غير المشبع الي مشتق الايميدازول يجري مع الكربونيل او الثيونيل - ناي ايميدازول في المذيب القطبي aprotic. ان للتريس-ايميدازوليد لحمض الفوسفوريك مناسب ايضا لهذا التفاعل. لم تقابل اي من الطرق التي ذكرت قبلا اي نجاح في هذا الخصوص. السبب في هذا الفشل هو سهولة تكوين كاتيونات الالينيل $HC=C=C \longleftrightarrow HC=C-C(+)$ والتي في وجود المداخلات المحبة للنواة تتفاعل غير عكسيا الي مشتقات الالين ونواتج انهيارها. من الواضح ان تكوين ايونات الكربونيوم غالبا ما يختفي تماما باستخدام الايميدازوليدات للحمض غير العضوية. ما يسمي فينيثيل ازولات يختلف بشكل ملحوظ عن التراتيل ازولات وقرانها بالنظر لمركب الاحلال علي نتروجين الازول. الايمازيل وهو يميل تحت المجموعة هذه تم تطويرها علي وجه الخصوص لمكافحة

فطريات *Helminthosporium* وهو واحد من اول جيل للمبيدات الفطرية من مجموعة الازول (المرجع -٦).

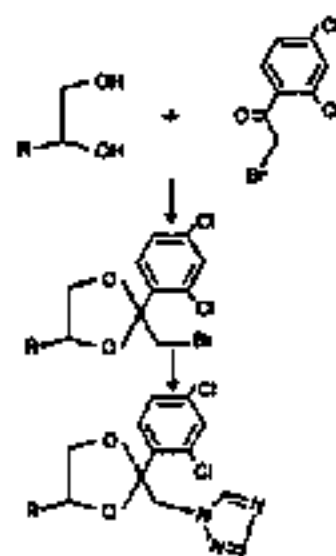


Routes for the synthesis of Iazalil

شكل (٤٠-٥): طرق ومسارات تخليق الازول.

في مجال تخليق هذا المركب (شكل ٤٠-٥) يتفاعل الازول مع ٢ . ٤ - دايكلورو-*W*-برومواسيتوفينون للحصول على ايميدازوليل - كيتون والذي يختزل بعد ذلك الى الكحول المناظر مع صوديوم يوروهيدرات. هذه المادة الوسيطة تتاكل عند الاكسجين مع الاكسيل بروميد في وجود الصوديوم هيدريد و ن - ن - دايميثيل فورماميد (DMF) لانتاج الازول. من الطرق البديلة التي بدأت من البروموهيدرين الذي يتفاعل مع ملح الصوديوم للايميدازول في DMF عبر الاوكسجين المقابل الي الوسيط كاربينول. لقد تم اكتشاف مجموعة اخري من مشتقات الازول بعد ذلك في شكل ٢-اريل-ترايازوليل-ديوكسولينات كما ان تخليقها يبدأ من *W*-هالو-اسيتوفينون. تخليق الازول والبروبيكونازول وهما اثنان من مشتقات الترايازول طورتم من هذه المجموعة كما هو موضح في الشكل (٤١-٥). هذه تمثل مبيدات فطرية جهازية موصي بها لمكافحة انواع من الامراض النباتية مثل البياض النقيق والاصداء والجرب علي المحاصيل المختلفة (الحبوب - اشجار الفاكهة ...). لقد امكن الحصول علي تفاعل متتابع من خطوتان وفيها قيم تعريض ٢ . ٤ - دايكلورو-*W*-برومواسيتوفينون للكثلة المساعدة بالحامض مع البيوتان - لو الثبتان - ١ . ٢ - نيول - للبروموميثيل

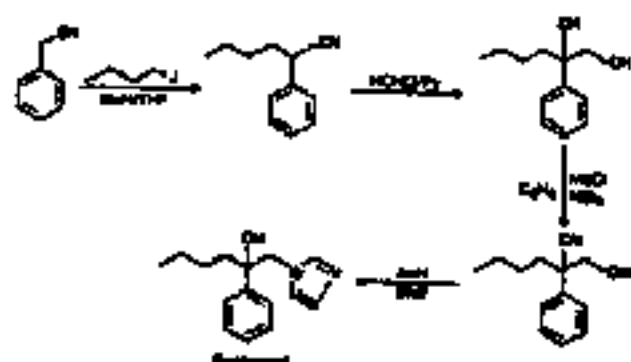
كيتال بعد الحصول عليه يتفاعل مع صوديوم ترازوليد في DMF (المرجع ١٧، ١٨).



Synthesis of etaconazole / propiconazole
Etacnazole (R = C₆H₅)
Propiconazole (R = C₆H₁₃)

شكل (٤١-٥) : تخليق الايتاكونازول / بروبيكونازول

مركب Fenapronil يمثل تحت مجموعة اخري من مشتقات المبيدات الفطرية وهو مبيد جهازي طور لمكافحة مختلف الفطريات الممرضة للنباتات علي العديد من المحاصيل مثل اشجار الفواكة الحجرية والحبوب والخضراوات. للطريقة التي وصفت (المرجع ١٩) لتجهيز هذا المركب موجودة في الشكل (٤٢-٥) الموضح كما يلي:

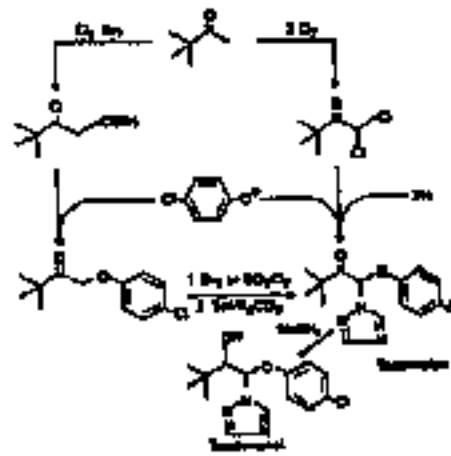


Synthesis of fenapronil

شكل (٤٢-٥): تخليق الفيناپرونيل synthesis of fenapronil

البنزيل سيانيد يؤكل اولا في الوضع للفا - α - مع ن-بيوتيل ايوديد. اضافة الفورمالدهيد علي α -بيوتيل-بنزيل سيانيد في البيريدين يعطي B-هيدروكسي نتريل

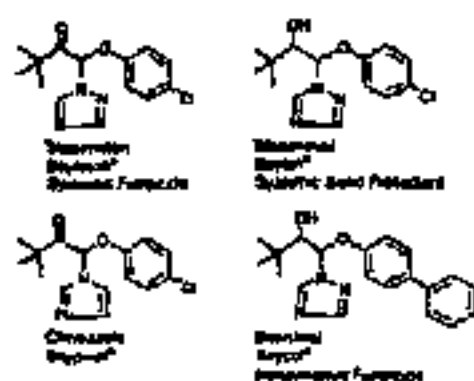
المقابلة والتي بعد التحول الي ميسيلات mesylate يمكن ان يتفاعل مع الايميدازول في DMF لانتاج المركب المطلوب. لقد حدثت خطوة كبيرة ناحية التقدم في تطوير مكافحة الامراض النباتية بدأت في السبعينات مع اكتشاف المجموعة عالية الفاعلية والتي يطلق عليها تريازوليل -ن-اسيتالات (المرجع-٢٠). مركبات هذه المجموعة هي O-N-اسيتالات للالفاكيتوالدهيدات او الالفا هيدروكسي الدهيدات والتي يكون فيها التريازول جزء من وظيفة O-N اسيتال. هناك طريقتان بديلتان لتخليق المبيد الفطري الجهازى ترياديميوفون Triadimefon والمبيد الجهازى لمعاملة للتقاوي triadimenol والموضح في الشكل (٤٣-٥) وهو مثال لتجهيز triazolyl - o , n - acetals (مراجع ٢١ ، ٢٢ ، ٢٣).



شكل (٤٣-٥): مسارات تخليق الترياديميوفون والترياديمينول.

لقد استخدمت المونوكلورو والدايكلورو بيناكلون كمواد بادئة. يمكن الحصول على هاتين المادتين عن طريق كلورة البيناكلون Pinacolone تحت ظروف تفاعل متحكم فيها بعناية. يمكن الحصول على الترياديميوفون بانتاجية جيدة في تفاعل من خطوة واحدة من خلال التفاعل اللحظي للدايكلورو كيتون مع التريازول و ٤-كلوروفينوكسيد الليون. في المقابل فان البدلية من المونوكلورو كيتون حيث تتفاعل بدلية مع ٤-كلوروفينول في وجود القاعدة لانتاج ٤-كلوروفينوكسي بيناكلون. تحديد الهالوجينية متنوعة بتبادل الهالوجين لبقايا التريازول انت الي الحصول على المنتج النهائي المطلوب. هذا الكيتو-ن-اسيتال يمكن ان يختزل بهدوء بواسطة معقد المعدن هيدريد مثل للصوديوم

بوروهيدريد للحصول علي هيدروكسي - أ و ن - أسيتال ، تراياديمينول. من الطرق الأخرى مثل اختزال Meerwein - ponndorf التي يمكن ان تستخدم بنجاح لتحويل كيتو-أون-أسيتال الي الكحولات للمقابلة. من الافراد الهامة الأخرى من عائلة ازوليل -أون-أسيتال (الشكل ٤٤-٥) والذي يسوق حتي الان تحت الاسم bitertanol ومشتق الایمیدازول Climbazole كجزء من الترايديمفون والترايديمينول.



Azolyl-O,N-acetals

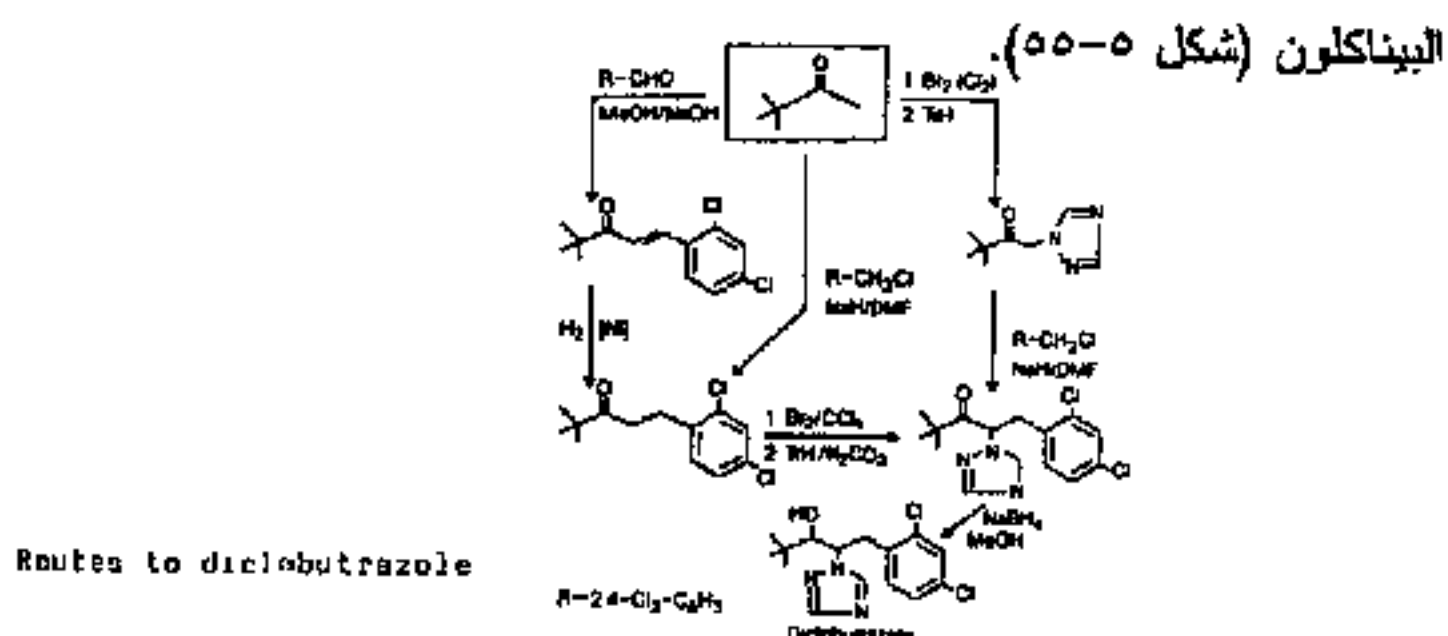
شكل (٤٤-٥): مركبات ازوليل -أون-أسيتالات

هذه الأمثلة توضح انه داخل تحت مجموعة الازول توجد اختلافات واضحة في النشاط الحيوي والصفات الطبيعية الحيوية بالرغم من الشبة القريب جدا في التركيب الكيميائي. لقد كان في الامكان استخدام هذه المركبات المختلفة في مجالات مختلفة ومتباينة والتي يكمل بعضها البعض الأخرى. التراياديمينون كمثال عبارة عن مبيد فطري جهازى فعال مع نشاط ملحوظ عالي ضد فطريات البياض الدقيق والصدأ. يستخدم المركب علي العديد من المحاصيل خاصة الحبوب والخضراوات. التراياديمينول مناسب بوجه خاص لمعاملة تقاوي الحبوب. تبعا لهذا التأثير الجهازى العالى فانه لا يناسب فقط مكافحة الممرضات التي توجد في التربة والتقاوي ولكنة يكافح العدوي التي تنتقل عن طريق الرياح.

مركب بيتيرتانول Bitertanol ليس جهازى ولكن ينفذ داخل الانسجة النباتية ومن ثم يحقق صفات علاجية واستتصالية بالإضافة الي للفعل للوقائي الممتاز. يستخدم المركب في مكافحة امراض الجرب والصدأ والبياض وتبقع الاوراق علي العديد من المحاصيل مثل الفاكهة وفول السوداني والموز.

الكليمبازول Climbazole ليس مبيد فطري زراعي في الحقيقة. بالمقارنة مع مشتق الترايازول ترايانيميفون فانه يحدث ويظهر نظام مضاد للفطريات مختلف بشكل كامل حيث انه فعال ضد الاعفان والخمائر وفطريات الجلد dermatophytes. بسبب فاعليته الممتازة ضد pityrosporum orale وجد مجال للاستخدام كمادة فعالة ضد قشر الرأس anti-dandruff.

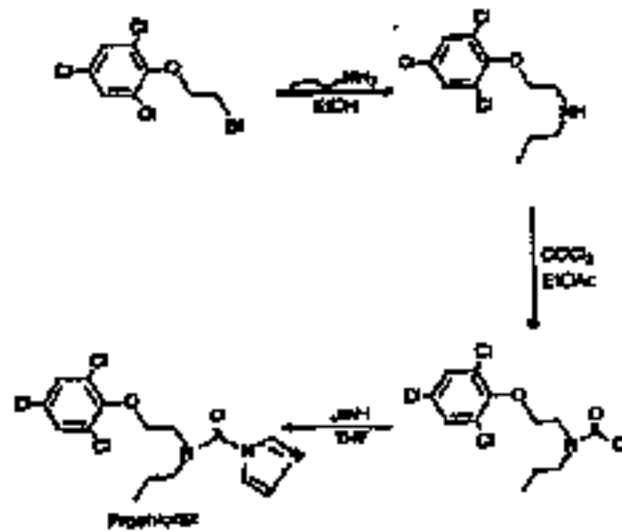
مشتقات الترايازول للنوع diclobutrazole قريبة جدا من الناحية الكيميائية الي ترايازوليل - أن-اسيتال. اذا اخذ في الاعتبار ذرة الاكسجين للمجموعة الدالة لسيثال تم حللها مجموعة الميثيلين. لقد تم تطوير دايكلوبيوترازول لمكافحة البياض الدقيق والصدأ والجرب خاصة علي لحبوب. توجد طرق عديدة لبناء وتخليق هذا المركب من



شكل (٥-٥): طرق تحضير الدايكلوبيوترازول.

تبعاً للعملية الاولى فان مركب التكثيف المتحصل عليه من البينوكلون و ٢ . ٤ - دايكلوروبنزaldehid تختزل بالتحفيز الي ٢ . ٤ - دايكلوروبنزيل - بيناكلون. هذا الوسيط قام كذلك بالبنزلة benzyration للبيناكلون. للهلجنة ولحلل الهالوجين بواسطة ١ . ٢ . ٤ . ترايازول تقدم ٢ . ٤ - دايكلوروبنزيل - ترايازوليل - بيناكلون. في تتابع بديل فان هذا الكيتون يخلق بواسطة البنزلة للترايازوليل بيناكلون الذي يجهز بسهولة من البيناكلون. الخطوة الاخيرة من التفاعل تتضمن اختزال مجموعة الكربونيل مع البوروهيدريد للحصول علي الكاربينول المقابل. للمقارنة مع المبيدات

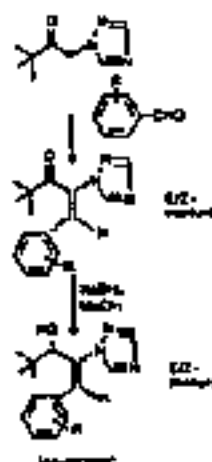
الفطرية الازولية اوضحت ان مشتق الایمیدازول "بروکلوراز" اظهر بالنظر للتركيب الكيميائي، النتروجين في الوضع (١) للایمیدازول لا ترتبط مع مجموعة الالكيل ولكن للمجموعة الدالة كاربامويل. قد ينظر البعض لهذا المركب من حقيقة انه يوريا رباعية الاحلال، في الحقيقة فان تجهيزة (الشكل ٥-٥٦) يتفاعل الایمیدازول مع المركب ن-ن-كاربا مویل كلوريد الاحلالي لتخليق المركبات من نوع اليوريا العادي.



Synthesis of prochloraz

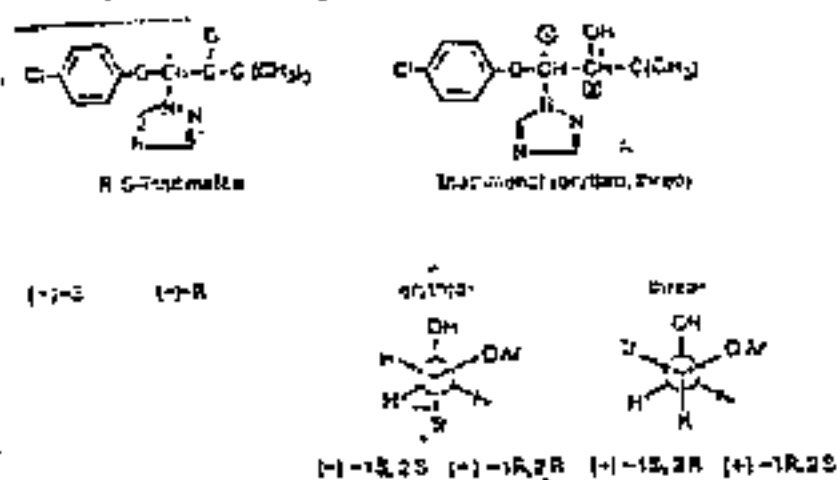
شكل (٥-٤٦): تخليق البروكلوراز synthesis of prochloraz

يجهز كلوريد الحمض في نظام عادي بواسطة الفوسجنة phosgenation للامين الثاني المتحصل عليه من التريكلوروفينوكسي ايثيل بروميد والايذوبروبيل امين . البروكلوراز ذات نشاط واسع جدا كمضاد للفطريات ولكن نشاط ليس عاليا مثل بعض المركبات الاخرى ويستخدم بمعدلات عالية جدا. يستخدم البروكلوراز كمثال في الحبوب في معاملة للتقاوي ورش علي المجموع الخضري لزولات ن-فينيل توصف عادة بالذرة ١-N للازول المرتبط مع الكربون للمهجن SP^2 للاوليفين الاحلالي وهي تحت مجموعة جديدة من مشتقات الازول الفعالة حيويًا. المركبات من هذا النوع قد يخلق بتكثيف للبنزالدهيد الاحلالي مع الترابازوليل بيناكولون كما في الشكل (٥-٧٥).



شكل (٤٧-٥): الفينيل ازولات.

لقد تحصل احد البحات علي مخاليط مشابهات E- , Z- للافيا والبيتاكتونات غير الاحلالية. هذه يمكن اختزالها بسهولة مع البولوهيدريد الي الكحولات (المرجع-٢٦). لقد ظهر في المراجع بعض الالة عن تاثير الهندسة الجزيئية للفينيل ترايازولات علي السمية علي الفطريات. لقد نشر كذلك ان مشابهات E- والتي فيها تكون حلقة الاريل في اللوضع ترانس في الترايازول كانت اكثر كفاءة عن مشابهات Z- فيما يتعلق بالنشاط البيولوجي. بسبب وجود مركزين للشابة Chiral في الجزئ وجدت مشابهين هندسين في العديد من المبيدات الفطرية الازولية كما ذكرت اعلاه. هذه الحالة مع مشتقات الترازول ايتاكونازول ولبروبوكونازول والدايكلوبترازول والبيترتانول والترايديمينول. مثال ذلك انه في تجهيز للترايديمينول فان المركز الثاني غير المتماثل ادخل بواسطة اختزال المجموعة الدالة الكيتونية (شكل ٥-٥٨).

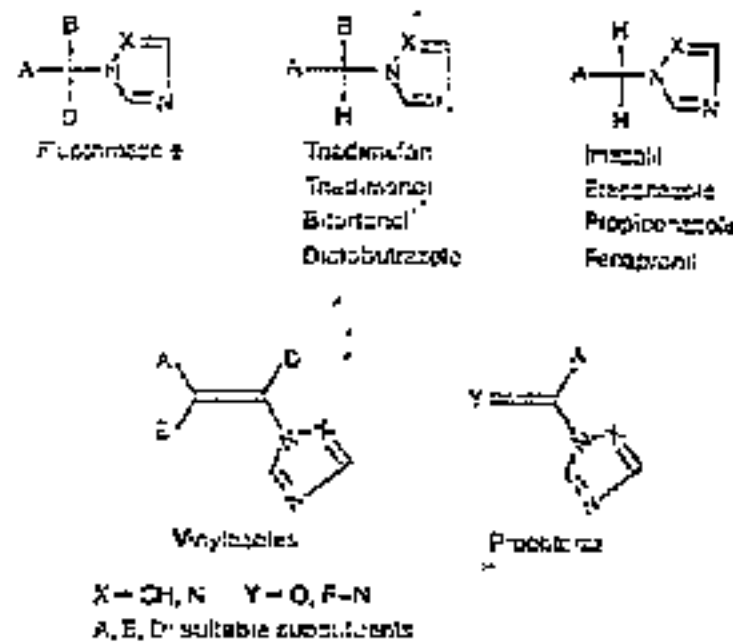


شكل (٤٨-٥): مشابهات الترايديمينول.

اوضحت الدراسات العديدة ان الكيمياء الفراغية يمكن ان تلعب دورا هاما في مشتقات الازول كما هو الحال مع العديد من الاقسام الاخرى للمركبات للفعالة بيولوجيا. لقد اصبح كيميائي التخليق يعمل في اتجاه التخليق الفراغي الاختياري كي يحصل علي المنتج مع

نسبة عالية من المشابهة الاكثر فاعلية. في تحويل للتراياديمينون الي التراياديمينول فان حزمة التفاعل قد تتاثر في طريق اختيار نظم الاختزال. من العامل الشائع بين جميع المبيدات الازولية ان التأثير الابادي علي الفطريات ترجع الي التداخل في التخليق الحيوي لاستيردويدات الفطر. الدراسات علي ميكانيكية الفعل اوضحت حدوث تداخل مع التحول الحيوي للانواسيتزول الي ارجوستيرون وتثبيط تكوين الارجوستيرون. في غياب الارجيسترون وهو الضروري في معظم الفطريات لبناء جدار الخلية تؤدي الي تلف في جدار الخلية ومن ثم موت الممرض. حتي المبيدات الازولية لها ميكانيكيات شائعة للفعل فان العديد من العوامل الاخرى هامة لنجاح استخدام أي مركب ازول في مكافحة الامراض النباتية. في التداخل المعقد بين الممرض والنبات والمبيد للفطري بواسطة النبات والسمية للنباتية ذات اهمية وتعتبر معايير هامة لاستخداماته في محصول خاص بعيدا عن طبيعة العدوي وضغط العدوي والظروف المناخية.

في هذا الاستعراض تم توضيح معظم المركبات الهامة التي تمثل مشتقات الازول التي تم تخليقها واختبارها بيولوجيا خلال الخمسة عشر عاما الاخيرة. من الناحية الاساسية الخاصة بالنقاوة يمكن تقسيمها في خمسة تحت مجاميع كما في الشكل (٥-٥٩). هذا التقسيم مبني علي ما اذا كان الازول مرتبط بالكربون المهجن - SP^3 او - SP^2 وعلي درجة الاحلال علي ذرة الكربون المرتبطة مباشرة مع نتروجين الازول مما يؤكد مرة اخري التباين الكيميائي الكبير لهذا القسم الاكثر فاعلية للمركبات الفعالة بيولوجيا.



شكل (٥-٤٩): انواع المبيدات الفطرية ذات الاحلال - ١.

REFERENCES

1. Belg. Pat.720 801 (Bayer AC,1968);Inv.:K.H.Buchel, E.Regel and M.Plempe
2. M.Plempel, K.Bartmann, K.H.Buchel and C.Reggi, Qgutsche Med. Uochen-schrift 94, 1356-136& (1969)
3. E.F.Godefroi, J.Heeres. J.Van Cutsea end P.AJ.Janasen,J-Hed.Chem 12,78A - 791 (1969).
4. K.H.Buchel,W.Draber,E.Regel and H.Pleapel.Argneim.Forschunq (Drug Research) 22, 1260 - 1272 (1972).
5. Ger.Pat.1670976 (Bayer AC,196S)Inv. :K . H. Buchel ,E .Re gel .F.Creve .H.ScheinflugandH.Kaapers-
6. Cer.Pat.2063 857 (Janssen Pharmaceutics,1971) Inv. E .F. Code froi and 3.L.Schuermans.
7. K.H.Buchel, Panzenschut and Schadi ings bek amp func], p.151, Ccorg Thieme Verlag, Stuttgart 1977).
8. Ger.Often.1940626 (Bayer AC, 1969) Inv.: G.Jager and K.H.Buchel.
9. Cer.Often.2009020 Oayer AG, 1971) Inv.: U.Draber and E.Regel. 10. Ger.Offen.1940628 (Bayer AG, 1971) Inv.: K.H-Buchel and U.Draber. II* K.H.Buchel,U.Draber,E.Regel and M.Plerepel .Oruqs fnadoin Cernany 15, 79 - 9U (1972).
12. T.Maier and H.Mildenberger, fitneu.Chem. 92, 128 - 129 (1980).
13. F.Creue and K.H.Buchel,Hift.8iol.Bundgaanstalt, Seriin-Dahlem.He ft 151, 208 - 209 (1973).
14. Ger.Pat.2546532 (Bayer AC; 1975) Inu.:E .Xlauke.
15. Ger.Pat.2549095 (Bayer AG; 1975)Inv.;G.Buttner, E.Klauke.H.Schwarz and F.Dori.ng.
16. Cer.Pat.2064621 (Bayer AC; 1972)Inu.:G,Jager,K.H.Buchel and H.Plompcl,
17. Ger.Pat fen.2551560 (Jansaen Pharmaccutica. 1975) Inv.; C.uan Reef,

18. J.Heeres and L.Wals. IS. J.Van Cestel,J,Heeres.M.Janassen and G.Van Reet.Pestic Sci, 95-99(1980).
19. Ger.Offen.2604047 (Rohsi and Haas Co.;1976) Inv.:G.A.Miller, H.E.Carley and H.-F.Chan.
20. H.Kaspera.F.Creve,U.Brandes,H.Scheinpriug and K.H.Buchel VIII. Intern. Plant Prot.Conqr. Moscow, Section II, 398-&OI (1975).
21. P.E.frohberger.vIII.Intern.Pisnt Prot.Conqr.Moscow,Section III 247-258 (1975).
22. K.H.Buchel,3.Pest,Sci.. special issue, 576-582 (1977).
23. K.H.Buchel, W. Kraoer, W.Melser. V.Brandes, P-E.Frohberger and iH.Kasp&rs1 IX .International Congregg. of^ PI ant Protection , Washington D.C., Abstract A75 (1979)
24. Cer.Offen. 2737689 (Iapetial Cheaical IndustriLCS; (1978) i Inv.: S.Balasubramanyan, M.Shephard. J.3.Batch and L.M.Boize.
25. US-Pat. 3991071 (Boots Co. ltd., 1973) Inv.: R.F.Brookes. D.H.Godson, A.F. Hams, D.M. Weighton and U.K. Veils.
26. Cer.Offen. 3010560 (Sunitoao CheBical Co.. Ltd.; (1979). Inv.: Y.FunahJL, H.Oshita, S.Yaaaraoto, S* Tanaica and T. Kato.
27. Cer.Offen. 273767 (Bayer AC; 1979) Inv.; V. Kramor, K.H. Buchel, W.-D.Pflugbeil, P. £1 .Frohberger and U. Brandes-
28. H .BuchenaLier, H it t .6 iol. 8 un d e s snsta 14, Berlin-Oahleai. Heft 165,15;i - 155 (1975)
29. W.Kraner, K.H,Buchel, U.Melser, V.Brandes, H.Kaspers and H.Scheinpflug, Advances in pesticide Cheinistry, Vol2 274 - 279, Pergamon Press» Oxfard (1978).
30. M.J.Henry and H.O.Sister, Peatic.Sci. 12. 99 - 102 (1981).
31. M. Gaoztony, Pestic.Sci. 12, 633 -438 (1981).

تاسعا: مركبات السليكون العضوي الفعالة بيولوجيا: المبيدات الفطرية
للترايازول المحتوي علي السليكون

**Biologically active organosilicon compounds: silicon-
containing triazole fungicides.**

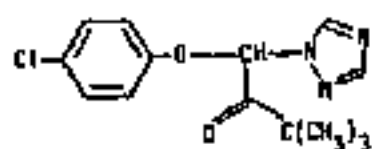
اكتشاف الكيمياء الزراعية في معامل شركة Du pont تعتمد علي اقترايات التوازن والمرونة في اتجاه تخليق المركبات الجديدة مع زيادة وتحفيز مجالات النشاط والفاعلية ودراسة العمليات البيوكيميائية الجديدة مع تصميم مثبط خاص. في هذا المقام سوف نتناول للبحوث في سبيل الحصول علي المبيدات الفطرية من الترايازولات للسليكونية العضوية والتي تدمج كل عناصر الاستراتيجيات الاوليبتان. لاختيار العمل علي مركبات السليكون العضوية ذات النشاط الحيوي جاء متواكبا ومكملا للعمل علي تحسين القسم المعروف من المبيدات الفطرية " الترايازولات" التي تثبط التخليق الحيوي للارجوستيرول. اسفرت البحوث عن الحصول علي مركب DPX-H6573 (المرجع - ١) وهو المادة الفعالة في المبيدات الفطرية لشركة ديونت المعروفة تجاريا بالاسماء نستار، اوليمب، بانش C.

• الاكتشاف Discovery: في البداية تطورت الفكرتان دون ارتباط بينهما مما ادي الي هذا الكشف. من جهة اخري استهدف الفريق البحثي دراسة مركبات السليكون العضوية ككيميائيات زراعية بناء علي البحوث في مجال كيمياء السليكون العضوية رجوعا الي ١٠٠ سنة لم يكن استخدام هذه المركبات شائعا باستثناء صناعة البوليمرات وفي المقابل كان المجال نفسه غير مطروق. المعلومات التي تجت في ذلك الوقت اشارت الي ان مركبات السليكون العضوية التي وصلت لمرحلة الاتجار في المجال الصيدلاني والكيميائيات الزراعية هو كلوروايثيل سيلانات (المرجع- ٢) ، والذي يعمل كمنظم نمو نباتي من خلال تحللة في داخل النبات واطلاق هورمون

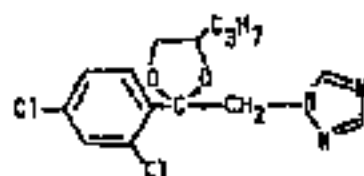
الايثيلين. علي الناحية الاخرى كانت هناك دراسات مرجعية كثيرة عن كيمياء السليكون العضوية كما تولد وتعاظم الاهتمام بهذه التراكيب من النواحي الاكاديمية. لم يكن الاهتمام قاصرا علي للسيلانيات نفسها. لقد كان السليكون يستخدم لتسهيل التحولات الكيميائية وهو يختفي بشكل كامل بعد تكوين للمركب المطلوب. النظرة الثالثة تشير الي ان بحوث البوليمر لنتجت بلوكات عديدة بسيطة وذات كفاءة عالية ومبسرة في كتل وتكلفة معقولة لوحدات المونومير لتجهيز بوليميرات السليكون.

من جهة اخرى كان الفريق البحثي مهتما بالقسم الوليد النامي للمبيدات الفطرية من الترايازول. هذه المركبات التي تعمل من خلال التداخل مع التخليق الحيوي للاسترويدات في الفطريات الحساسة وقد اثبتت فاعلية ضد مدي واسع من الامراض النباتية الهامة. حتي معظم المركبات الاكثر كفاءة كانت ذات محدودية مما ترك الباب مفتوحا للتحسين في حالات الامراض الواجب مكافحتها علي محاصيل خاصة او في للتاثيرات المحورة غير المطلوبة علي النمو النباتي. لقد نجحت هذه الافكار معا من خلال ملاحظة ان العديد من المبيدات الفطرية للترايازولية تشترك مع بعضها في بعض الصفات التركيبية (الشكل ٥-٦٠). اذا اخذت مركبات تراياديميغون (بلير) والبروبيتونازول (Janseen) والذي اعطي تصريح تطويره لشركة سيبا-جايجي كامثلة لوحظ ان كلاهما يملك حلقة ترايازول وذرتان فراغيتان وحلقة بنزين. تمثيل هذا التركيب الشائع بالرسم مع X و Y كنزات قنطرة لتضح ان السليكون قد يدخل ويزرع في هذا الكوبري. في البداية استبعدنا الوضع Y بناء علي معلوماتنا ان مركبات ن-سليولازولات تتحلل سائيا بسهولة ومن ثم استقر الراي علي عمل X سليكون. لقد كانت هناك مقدمات سلبية لهذا النوع من الاحلال ومثال ذلك عمل البحث Fukuto عن مشتقات الددت المحتوية علي السليكون ولكن الفكرة اظهرت الحاجة لاجراء الاختبارات بسهولة. لذلك قام الفريق البحثي بتجهيز ابسط تركيب يتواءم مع هذه الصفحة

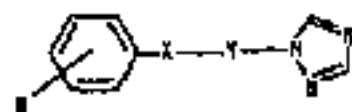
Template والمركب (I).



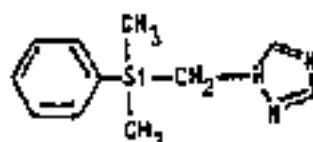
Triadimefon



Propiconazole



Common structure

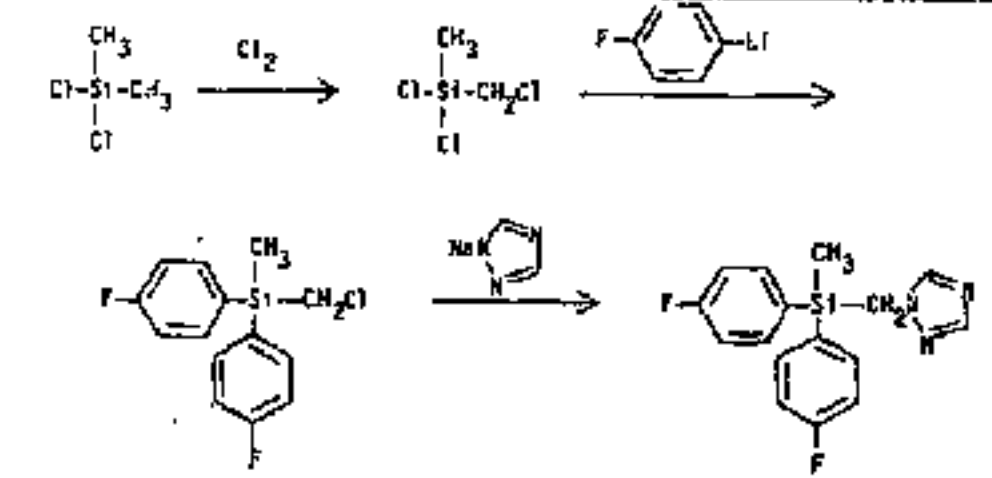


Compound I

شكل (٥٠-٥): استراتيجية الكشف.

المركب (١) اظهر انه "مركب كيميائي قائد" تقليدي "Classic chemical lead" لقد كانت فاعليته معقولة والنشاط النسبي ضيق ولكن كان له نوع متوقع من الفاعلية كمثبط للاستيروول. علي نفس الاهمية كان للمركب تركيب بسيط يمكن تحويله في مواضع عديدة. لذلك سوف نتناول في هذا برنامج تخليق هذا المركب مع هدف الحفاظ علي لفاعلية في صورة مناسبة.

• التخليق **Synthesis**: لقد تم تطوير طرق ومسارات معملية مرنة للحصول وتخليق المركبات المطلوبة كما هو موضح اثناء مع المركب DPX-H6573. في البداية تم تفعيل وتحفيز المركب الوسيط من بولييمر السليكون وفي هذه الحالة دايلورودايميثيل سيلان بواسطة الكلورة الوحيدة المحفزة بالضوء **monochlorination**. بالرغم من ان ٢ مول من ٤-فلوروفينيل ليثيوم استخضمت في هذا المثال فان الكلورينات يمكن ان يحدث لها احلال علي خطوات بواسطة اثنين مختلفتين من المركبات العضوية المعدنية **organometallics** مما يعطي مجال واسع جدا من التخليق. في النهاية فان الكلورين في الرابطة مع الكربون يمكن احلالها بالتريازول. لبدأ باحلالات وسيطة او وسيطة من بولييمرات اخري حول السليكون يجب ان يجهز.



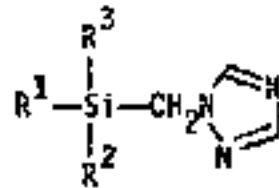
• **المواصلة Optimization:** مع للكيمياء المتوفرة قام الفريق البحثي باقتراح العلاقات بين التركيب والفاعلية للمركبات سليل ميثيل ترايازولات. بعض من النتائج التي تحصل عليها في البداية في تجارب الصوب موجود في القسم الاول من الجدول (٥-١٥). في هذه الحالة استخدمت للمركبات بتركيز ١٠٠ جزء في المليون وتم تقييم كفاءتها في المكافحة الوقائية للبياض الدقيقي في الخيار وجرب التفاح وبقع اوراق القول السوداني وصدأ اوراق القمح. ابتداء بالمركب القائد الذي كان في متناول الفريق البحثي (المدخل الاول) ادي تحريك نرة هالوجين حول الحلقة ان الاحلال -٤ اعطى تدعيم كبير للفاعلية وعند حصر مختلف الاحلالات في الوضع -٤ وجد ان الفينيل كان فعالا علي وجه الخصوص. امتداد مجاميع الاكليل علي السليكون و احلال للفانثيل او السيكلوهكسيل مع شق الفينيل فشلت في تحسين الفاعلية والنشاط. بالرغم من ان بعض المركبات من سلاسل المونواريل كانت فعالة بما فيه الكفاية لضمان التقييم الحقلى فان اضافة شق اريل ثاني اعطت فاعلية عالية. كما في سلاسل المونواريل فان الباراهالوجينية اعطت اعلي كفاءة ومدى نشاط. امتداد السلاسل الي الثراي لريل سسلانات ادت الي خفض النشاط والفاعلية مرة لخرى.

للمركبات الاكثر فاعلية التي عرفت في الاختبارات الاولية تم تعريضها الي تقييم الكفاءة داخل الصوب. في القسم الثاني من الجدول (٥-١٥) تم تمثيل هذه العملية مع سلاسل الداى اريل. في هذا المقام كانت الامراض هي نفسها ولكن الاعداد كانت تمثل ED90 وهي كمية المركب بالجرام لكل هكتار المطلوبة لتحقيق ٩٠% مكافحة

المرض. لقد تم اشتقاق هذه البيانات من منحنيات الجرعة مع الاستجابة المتحصل عليها تحت ظروف متحكم فيها في الصوب ومن ثم لم نترجم مباشرة للمعدلات الحلقية ولو انها تعطي طريق مناسب للمقارنة بين المركبات ولو ان اتجاهات المقارنة لوضحت ما قد سوف يحدث في التجارب الحلقية. لقد راي البعض ان الباراقلورين للفردية تدعم الفاعلية بشكل كبير والفورين الثاني ياخذ بالفاعلية الي مستويات مدهشة. لحال كلا الفلورينات بالكلورين احدث خفض لحد ما في الفاعلية كما هو واضح من المدخل النهائي.

اظهرت اختبارات الصوب اللاحقة مع اختبارات ميدانية حلقية كثيفة وواسعة ادت الي اختيار المركب DPX-H6573 للتطوير كمبيد فطري للرش علي المجموع الخضري.

جدول (٥-١٥): التركيب والفاعلية من لختبارات الصوب.



R ¹	R ²	R ³	PERCENT CONTROL AT 100 PPM			
			CPH	APS	PCA	WLR
Ph	CH ₃	CH ₃	100	0	0	90
2-ClPh	CH ₃	CH ₃	100	90	100	0
3-ClPh	CH ₃	CH ₃	0	60	0	0
4-ClPh	CH ₃	CH ₃	100	100	90	100
4-PhPh	CH ₃	CH ₃	100	100	100	100
4-ClPh	n-C ₄ H ₉	CH ₃	100	100	0	80
1-Naphthyl	CH ₃	CH ₃	100	50	90	0
Cyclohexyl	CH ₃	CH ₃	100	0	0	0
Ph	Ph	CH ₃	100	100	100	0
4-FPh	Ph	CH ₃	100	100	100	90
4-FPh	4-FPh	CH ₃	100	100	100	100
4-FPh	4-FPh	4-FPh	0	60	90	90
ED90 (G/HA)						
Ph	Ph	CH ₃	12	100	70	75
4-FPh	Ph	CH ₃	4	5	30	120
4-FPh	4-FPh	CH ₃	0.5	3	10	15
4-ClPh	4-ClPh	CH ₃	9	7	25	60

• **الاداء الحقلى Field Performance:** اظهرت الاختبارات الحقلية علي مستوي العالم ان المركب DPX-H6573 يستطيع مكافحة العديد من الممرضات النباتية الهامة علي المحاصيل المختلفة بمعدلات استخدام منخفضة. في معظم الحالات فان الممرضات المتعددة يمكن مكافحتها علي المحصول المعين. بعض الامراض التي امكن مكافحتها بالمركب بشكل فعال موضحة في جدول (٥-١٦).

جدول (٥-١٦): فاعلية المبيد الفطري DPX-H6573 في الحقل:

• الحبوب	: البياض الدقيقي-الاصداء-عفن القدم-سيبتوريا- رينيكوسبوريوم-التبقع الشبكي.
• التفاح	: الجرب-البياض الدقيقي-الصدأ.
• بنجر السكر	: تبقع الاوراق-البياض الدقيقي.
• الموز	: السيجاتوكا الاصفر والاسود.
• لبن	: الصدأ.
• الفول السوداني	: تبقع الاوراق الميكرو المتاخر.
• الثمار الحجرية	: العفن النسبي.

الجدول (٥-١٧) يمثل نتائج التجارب التي اجريت في فرنسا علي امراض القمح والشعير. المبيدات القياسية بروبيكونازول لمكافحة الامراض علي المجموع الخضري والكريبتيندازيم والبروكلوراز لمكافحة عفن القدم استخدمت بالمعدلات الحقلية الموصي بها. علي اساس الوزن فان H6573 بالضرورة مكافئة للبروبيكونازول ضد امراض الاوراق. بالنسبة لعفن القدم وجد ان H6573 كان مقارنا للكاربنتدازيم ومتفوق علي البروكلوراز. الخطوط في هذا الجدول وصلتنا الي الراي بانه لا يوجد مركب فعال في الوقت الراهن ضد كلا عفن القمح ومدى واسع من امراض الاوراق.

جدول (١٧-٥): تجارب تقييم الفاعلية ضد الامراض علي الحبوب (فرنسا ١٩٨٣):

النسبة المئوية للمكافحة			بياض لقيبي الشعير	المعدل جم/هكتار	المركب المستخدم
القمح		الصدأ			
عفن القدم	سيتوريا				
---	٧٨	٩١	٩٨	٨٠	DPX-H6573
٦٨	٨٠	٩٨	٩٢	١٦٠	
٧٦	---	---	---	٢٤٠	
---	٨١	٩٦	٩١	١٢٥	Propiconazole
٨٢	---	---	---	٢٠٠	Carbendazim
٧٦	---	---	---	٧٥٠	Prochloraz

الجدول (١٨-٥) يشير الي نتائج تجارب حقنية علي عفن القدم والتي اجريت في انجلترا. بناء علي تجارب الفريق البحثي في الوقت الراهن تولد الاحساس بان المركب H6573 يقدم نشاط عريض في مكافحة امراض الحبوب بمعدلات مقارنة او اقل من افضل المبيدات القياسية التجارية المعروفة. لقد تاكدت نتائج مماثلة علي محاصيل مختلفة كما في الجدول (١٨-٥).

جدول (١٨-٥): تجارب علي عفن القدم في حقول القمح (انجلترا ١٩٨٣).

النسبة المئوية للمكافحة	جرام / هكتار	المركب
٥١	١٠٠	DPX-H6573
٥٩	٢٠٠	DPX-H6573
٧٥	٤٠٠	DPX-H6573
٣٠	٢٥٠	Carbendazim
٥٤	٤٠٠	Prochloraz

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge with gratitude the many Du Pont biologists who essential to optimizing and developing this discovery, and Ray Luckenbaugh, the supervisor who provided an atmosphere in which these ideas could grow.

REFERENCES

1. W. K. Moberg, U. S. Patent 4,510, 136 (1984, assigned to Du Pont); T. M. Fort and W. K. Moberg, 1984 British Crop Protection Conference – Pests and Diseases, 3, 413-419 (1984).
2. For example, 2-chloroethyltris (2-methoxyethoxy) silane (etacelasil): British Patent 1,371,804 (1974, Ciba-Geigy).
3. M. A. H. Fahmy, T. R. Fukuto, R. L. Matcalf, and R. L. Holmstead, J. Agr. Food Chem., 21, 585-592 (1973).

مطابع الحدار الهندسية/القاهرة
تليفون/فاكس : (٢٠٢) ٥٤٠٢٥٩٨



أ.د. زيدان هندي عبدالحميد

- بكالوريوس العلوم الزراعية "حشرات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٣ .
- ماجستير العلوم الزراعية "كيمياء مبيدات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٦ .
- دكتوراه فلسفة العلوم الزراعية "مبيدات الآفات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٩ .
- مدرس في علوم وقاية النبات ١٩٦٩ - ١٩٧٤ بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- أستاذ مساعد في علوم وقاية النبات ١٩٧٤ - ١٩٧٩ بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- أستاذ في علوم وقاية النبات ١٩٧٩ وحتى الآن بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- وكيل كلية الزراعة - جامعة عين شمس لشنون الدراسات العليا ١٩٩٢ - ١٩٩٨ .
- مستشار علمي لشركة سوميتومو كيميكل اليابانية للمبيدات منذ ١٩٧٨ وحتى الآن في مصر والدول العربية .
- المشاركة في معظم المؤتمرات المحلية والعالمية في مجالات وقاية النبات - كيمياء المبيدات - مكافحة المتكاملة للآفات - المشاكل الخاصة بالتلوث البيئي .
- المشاركة في العديد من الندوات الخاصة بالتوعية بمخاطر المبيدات والملوثات البيئية الأخرى في مصر والدول العربية الأخرى .
- الأشتراك في المشروعات القومية الخاصة بالمكافحة المستتيرة للآفات والتلوث البيئي والمكافحة الحيوية للآفات .
- عضو في العديد من الجمعيات العلمية في مجالات وقاية النبات والبيولوجية الجزيئية وكيمياء المبيدات والتوكسيكولوجي والمبيدات والتلوث البيئي .

بعض مما نشر له أ.د. زيدان هندي :

- | | | |
|------|------|--|
| ١٩٩٥ | (١) | الاتجاهات الحديثة المبيدات ومكافحة الحشرات ٢ ج . |
| ١٩٩٥ | (٢) | الآفات الحشرية والحيوانية . |
| ١٩٩٦ | (٣) | الملوثات الكيميائية والبيئية . |
| ١٩٩٩ | (٤) | التسمم الغذائي والملوثات الكيماوية . |
| ١٩٩٩ | (٥) | أساسيات وطرق تحليل مبيدات الآفات . |
| ١٩٩٩ | (٦) | انقلاب الجنس وفقد المناعة بين المبيدات والهرمونات . |
| ٢٠٠٠ | (٧) | السمية البيئية والتفاعلات الحيوية للكيمائيات والمبيدات . |
| ٢٠٠٠ | (٨) | المكافحة المستتيرة للأمراض النباتية . |
| ٢٠٠٠ | (٩) | فساد الأرض وتدمير الإنسان . |
| ٢٠٠٠ | (١٠) | هموم الإنسان والبيئة . |
| ٢٠٠٠ | (١١) | الأمراض الفطرية ومكافحة الأمراض النباتية . |
| ٢٠٠٠ | (١٢) | الموارد المائية والاتساخ بالمبيدات . |
| ٢٠٠٠ | (١٣) | ترشيد المبيدات في مكافحة الآفات . |
| ٢٠٠٠ | (١٤) | التكنولوجيا الحيوية والجزيئية في مجابهة الآفات الزراعية والأجهادات البيئية . |
| ٢٠٠٠ | (١٥) | مخاطر المبيدات على الصحة العامة والبيئة . |
| ٢٠٠٠ | (١٦) | السموم النباتية ومكافحة الآفات . |
| ٢٠٠٠ | (١٧) | نسخ وتقليد مبيدات الآفات (القبول - الرفض - التشريع) . |
| ٢٠٠٠ | (١٨) | وبائية التعرض المزمن للمبيدات بين الصحة العامة والبيئة . |
| ٢٠٠٠ | (١٩) | مستحضرات وتطبيقات المبيدات بين القديم والحديث . |
| ٢٠٠٠ | (٢٠) | بكتيريا ياسيليس ثورينجينسيز راندة المبيدات الحيوية . |
| ٢٠٠٠ | (٢١) | الإدارة المتكاملة لمكافحة آفات نخيل التمر . |

