

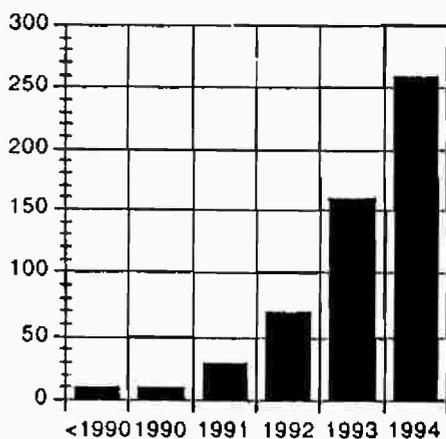
الفصل الثانى

الكيمياء التوافقية؛

ثورة فى منهج البحث عن أدوية جديدة

إن « القوة الكامنة » فى التوافقية تنبع - كما أشرنا فى الفصل السابق - من إمكانية التوصل إلى الأحسن أو الأمثل أو الأوفق نتيجة الاختيار من عدد هائل من التوافقات الممكنة . وحتى ندرك الجديد الذى تضيفه هذه « القوة الكامنة » أو التوافقية فى عالم الدواء فلنتذكر أن الكيمياء التخليقية طريق أساسى للحصول على مواد دوائية جديدة، وأن الباحث المعملى فى الكيمياء التخليقية يجرى تفاعلاته - على سبيل المثال - بين مادة ما ولتكن A، ومادة أخرى، ولتكن B ليحصل على مركب جديد وليكن AB. وإذا كان النجاح فى الحصول على مركب واحد يتطلب عدة أسابيع أو عدة أشهر (حسب طبيعة المركب وكذلك إمكانيات الباحث وإمكانيات المعمل)، فإن الإمكانيات المطلوبة من الزمن والجهد البشرى لإنتاج مادة دوائية واحدة تعتبر إمكانيات هائلة جداً إذا ما علمنا (طبقاً للإحصائيات) أن كل دواء جديد ينتج - فى المتوسط - من عدد ٦٢٠٠ مركب كيميائى يتم تخليقها، بقصد علاج مرض معين .

إن تخليق العدد الهائل المشار إليه من المركبات الكيميائية يتطلب جهد عشرات وربما مئات من الباحثين، ويتطلب زمناً طويلاً (سنوات) . وبإجراء التجارب البيولوجية (الغريلة البيولوجية) بخصوص فاعلية وأمان هذه المركبات فإن العدد الذى يجتاز منها الغريلة والاختيارات على الحيوانات، ويصل إلى مستوى التجريب على الإنسان يكاد يعد على أصابع اليد (٦,٥ مركب فى المتوسط)، وفى النهاية قد ينتج مركب واحد مقبول للاستخدام العلاجى بواسطة الإنسان . هذا عن الكيمياء التخليقية التقليدية؛ أى قبل قدوم الكيمياء التوافقية، وأما فى وجود الكيمياء التوافقية، أى بتطبيق مفهوم التوافقية فى المعمل . . . فإن الآلاف من المركبات يمكن أن يتم تخليقها (أى تشييدها) بواسطة باحث أو اثنين، وفى زمن وجيز جداً ربما يكون يوماً واحداً . إنها حقاً طفرة هائلة أو نقلة نوعية كبيرة تلك التى تقدمها « التوافقية » لعالم الدواء وللإنسانية، وهذا هو السر وراء التزايد المضطرد الذى شهدته بداية التسعينيات فى عدد بحوث الكيمياء التوافقية على مستوى العالم، انظر شكل (1) .



السنة

شكل (١) : الزيادة في عدد البحوث المنشورة المتعلقة بالتخليق الكيميائي التوافيقي .

وكما أمكن تجسيم المعنى الرياضى للتوافيقية والقوة الكامنة فيها من خلال المثال الذى أوردناه فى الفصل السابق عن اختيار السكرتيرات، هيا بنا الآن نتطرق إلى المعنى الكيميائى للتوافيقية وبطريقة مبسطة ومجسمة بقدر الإمكان .

إذا كانت التقنيات التقليدية فى الكيمياء التخليقية تجعل الباحث - كما ذكرنا من قبل - يجرى تفاعلاته بين المادة A والمادة B ليحصل على المادة AB؛ فإن الباحث الذى يستخدم الكيمياء التوافيقية يجرى تفاعلاته فى وقت واحد بين مجموعة من وحدات البناء المتشابهة من A_1 إلى A_n مع مجموعة أخرى من وحدات البناء من B_1 إلى B_n فتكون النتيجة هى الحصول على خليط من كل من الاتحادات (أو التوافقات) بين أفراد البناء A وأفراد وحدات البناء B بحيث يتضمن خليط المركبات الناتجة مركبات تبدأ من $A_1 - B_1$ حتى تصل إلى $A_n - B_n$. (انظر الشكل ٢) .

إن تفاعل عشر وحدات من المادة A مع عشر وحدات من المادة B تفاعلاً توافيقياً واحداً يؤدى إلى إنتاج خليط مكون من $10 \times 10 = 100$ مركب كيميائى مختلف، وإذا حدث تفاعل توافيقي ثان بين العشر وحدات الأساسية من المادة A مع المائة مركب الناتجة فإن الحصيلة تزداد لتصل إلى ١٠٠٠ مركب ... وهكذا .

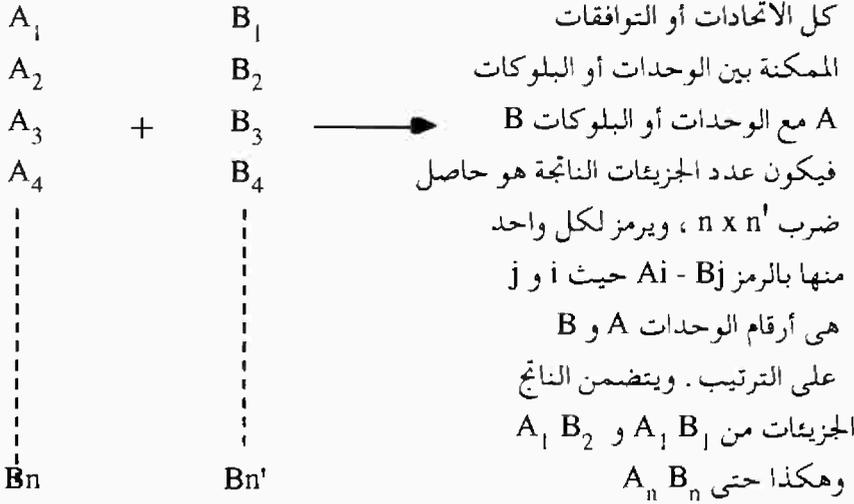
وعموماً نجد أن عدد المركبات المفردة N الممكن تحضيرها بواسطة تخليق توافيقي يتحقق من خلال عاملين رئيسيين، هما :

أ (عدد الوحدات المتاحة (ويرمز لها ب b) .

التخليق الكيميائي التقليدي



التخليق الكيميائي التوافقي



شكل (٢) : الاختلاف بين التخليق الكيميائي التقليدي والتوافقي .

(ب) عدد الخطوات التخليقية (ويرمز لها X)

وإذا كان عدد المركبات (أو الوحدات) المتفاعلة في خطوات التخليق متساوي فإن عدد المركبات $b^X = N$.

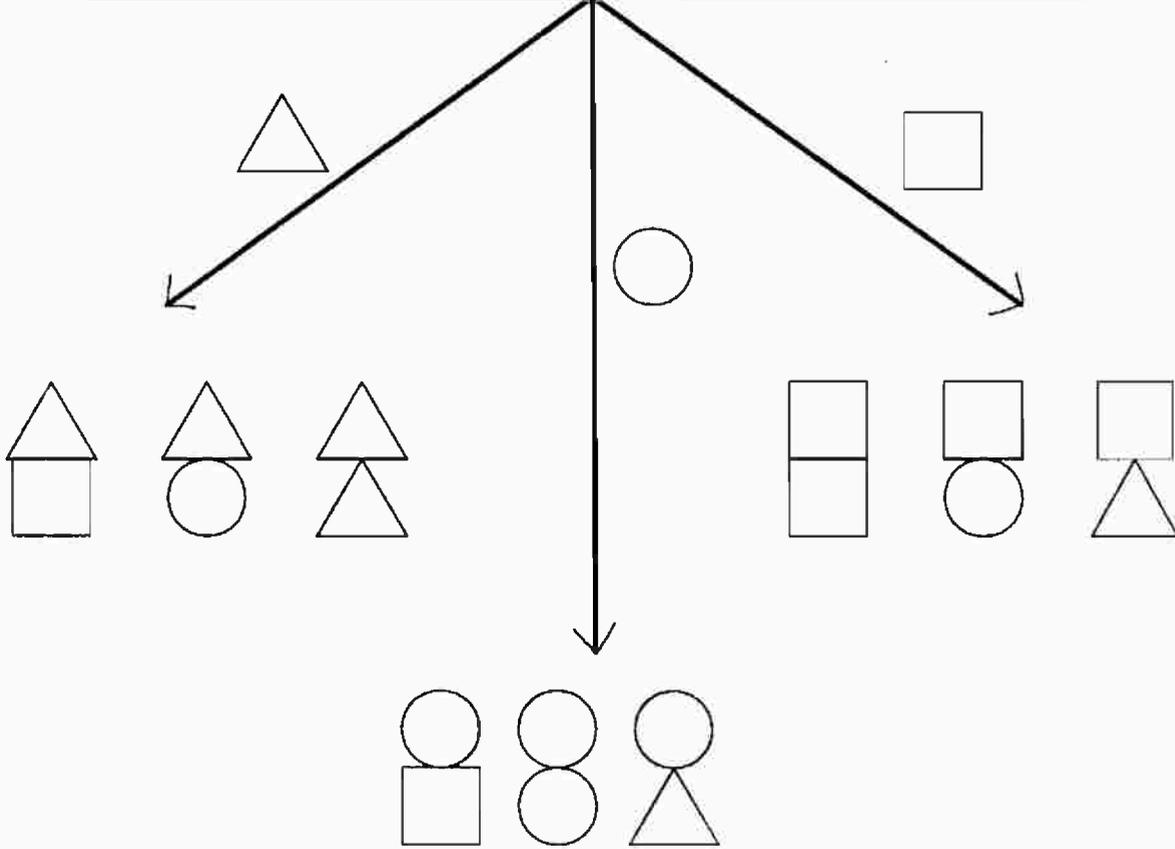
وأما إذا لم يتساوى عدد المركبات المشتركة في التخليق، فمثلاً لو كان العدد a في التخليق الأول و b في الثاني و c في الثالث .. إلخ، فإن عدد المركبات الناتجة $a b c = N$

وفي هذا الإطار فإن تفاعل مجموعة أساسية مكونة (مثلاً) من عشرين وحدة بناء مع بعضها البعض يؤدي إلى ٨٠٠٠ مركب ثلاثي (مكون من ثلاث وحدات) أو ١٦٠٠٠٠ مركب رباعي (أى مكون من أربع وحدات) أو ٣٠٢ مليون مركب خماسي (أى مكون من خمسة وحدات) . إن الجدول رقم (١) يوضح عدد المركبات الممكن الحصول عليها من مجموعة مكونة من عشرة وحدات، وكذلك مجموعة مكونة من عشرين وحدة، وذلك عندما يكون عدد الخطوات التخليقية من ٢ إلى ٤ خطوة . وبفحص هذا الجدول يتضح قدر التنوع الجزئى الهائل الناتج عن التفاعلات التوافقية .

جدول (١) : عدد المركبات الممكن الحصول عليها
 باستخدام بعض التفاعلات التوافقية.

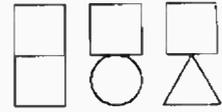
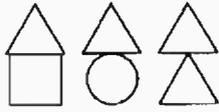
عدد المركبات الناتجة	عدد خطوات التفاعل التوافقي	عدد الوحدات البنائية
١٠٠	٢	١٠
١٠٠٠	٣	
١٠٠٠٠	٤	
١٠٠٠٠	٢	١٠٠
١٠٠٠٠٠٠	٣	
مائة مليون	٤	

وحتى يتجسم مفهوم التفاعل التوافقي والقدر الهائل من المركبات الناتجة عنه، سنتناول فيما يلي التفاعل التوافقي لثلاث مركبات على مدى ثلاث خطوات، وسيوضح كيف أن هذا التفاعل يؤدي إلى إنتاج ٢٧ مركباً مختلفاً. نفترض أن المركبات الثلاث هي Δ و O و \square . إن تعريض مخلوط من هذه المركبات الثلاثة للتفاعل مرة واحدة مع كل واحد منها على حدة ينتج عدد ٩ مركبات ثنائية (انظر الشكل ٣).



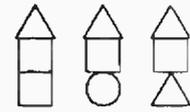
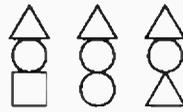
شكل (٣) : تفاعل توافيقي ينتج ٩ مركبات ثنائية.

وبعد ذلك إذا تعرض مخلوط من المركبات التسعة الناتجة مرة ثانية إلى تفاعل توافيقي مع كل مركب من المركبات الثلاثة، الأصل على حدة، فإن ذلك يؤدي إلى الناتج عدد ٢٧ مركباً ثلاثياً (انظر الشكل ٤).

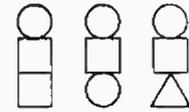
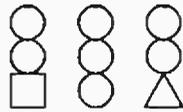
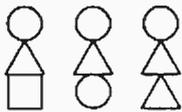


مخلوط من المركبات التسعة الشائعة

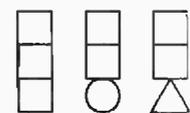
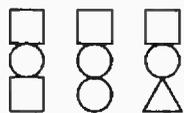
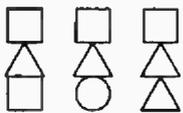
التفاعل مع المركب الأول \triangle يعطى ما يلي:



التفاعل مع المركب الثاني \circ يعطى ما يلي:



التفاعل مع المركب الثالث \square يعطى ما يلي:



شكل (٤) : تفاعل توافقي ينتج ٢٧ مركباً ثلاثياً.

وهكذا، بإجراء التفاعل التوافيقي لثلاث وحدات بنائية في ثلاث خطوات نرى من الشكل (٣) والشكل (٤) أنه قد نتج عدد ٢٧ مركباً مختلفاً لا يشبه أحدهم الآخر. ونجد أن الناتج يتطابق مع المعادلة التالية:

$$\text{عدد المركبات الناتجة} = 3(3) = 27$$

وذلك حيث عدد الوحدات البنائية = ٣، وعدد التفاعلات = ٣. إنها القوة الكامنة في المنهج التوافيقي (أو النوع التوافيقي).