الاصطناع الدوائي

الدكتورة

فاتن علي الشب

السنة الخامسة صيدلة

إعداد: د. فاتن علي الشب

أهم التفاعلات المستخدمة في الاصطناع الدوائي

مقدمة

يعتبر الاصطناع الدوائي أحد فروع الكيمياء العضوية وهو مصطلح يطلق على عملية تصنيع مادة كيميائية ما اعتبارا من مركبات كيميائية أولية بسيطة و متوفرة بشكل تجاري ، تتضمن العملية استخدام تفاعلات كيميائية للحصول على المنتج المراد تصنيعه. و يشترط في طريقة التصنيع أن تكون عملية وقابلة للإعادة أي يمكن إجراءها في عدة مختبرات. ويفضل أيضا أن تحقق مردودا عاليا. الغاية من ذلك تقليل التكلفة الاقتصادية.

❖ الهدف من مقرر الاصطناع الدوائي:

١. تعليم الطالب بعض التقانات المستخدمة في تصنيع المادة الفعالة و التي تتمتع بخواص فارماكولوجية علاجية و تأثيرات جانبية محدودة قدر الإمكان.

٢. الربط بين الدراسة النظرية للكيمياء الصيدلانية و التطبيق العملي لها.

٣. تعميق المفاهيم المطيافية التي تمكن من التأكد من المركبات المحضرة.

❖ أهمية علم الاصطناع الدوائي:

١. تحضير مجموعة من المشابهات البنيوية للمركبات الطبيعية و دراستها بغية الحصول على مركبات جديدة ذات تأثيرات دوائية أقوى و تأثيرات جانبية أقل.

٢. تحضير المركبات ذات المنشأ الطبيعي بشكل صناعي بغية الحصول عليها بكميات أكبر و بكلفة أقل.

٣. أهداف بيئية.

أولا أهم التفاعلات الكيميائية

١-١- تحضير كلورور الحمض : تتم بمعالجة الحمض الكربوكسيلي بكلوريد الثيونيل أو خماسي كلورو الفوسفور فينتج كلوريد الحمض الموافق أما استخدام ثلاثي بروم الفوسفور فيعطي بروميد الحمض الموافق

$$Ar{-}COOH + PCl_5 \longrightarrow Ar\text{-}CO\text{-}Cl + POCl_3 + HCl$$

$$Ar-COOH + SOCl_2 \longrightarrow Ar\text{-}CO\text{-}Cl + SO_2 + HCl$$

١-٢- **تحضير هالوجين الألكيل :** يتم بمعالجة الغول مع حمض كلور الماء بوجود حمض لويس و بالتسخين

$$R\text{-}OH + HCl \xrightarrow[Heating]{ZnCl_2} R\text{-}Cl$$

١-٣- **تحضير الايثر:** يتم تسخين جزيئتين من الغول بوجود حمض الكبريت و نحصل على الايتر

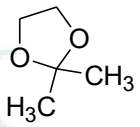
$$2EtOH \xrightarrow[Heating]{H_2SO_4} EtOEt$$

١-٤- **تحضير الغول :** يمكن تحضير الغول في وسط قلوي و ذلك بتسخين هاليد الألكيل بوجود الماء

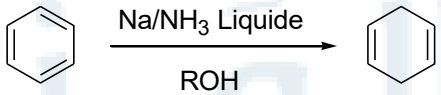
$$R\text{-}X \xrightarrow[OH^{\ominus}\ Heating]{H_2O} R\text{-}OH$$

١-٥- **حماية ثنائي الهيدروكسيل:** يتم معالجة المركب ثنائي الهيدروكسيل في وسط قلوي بوجود الأسيتون

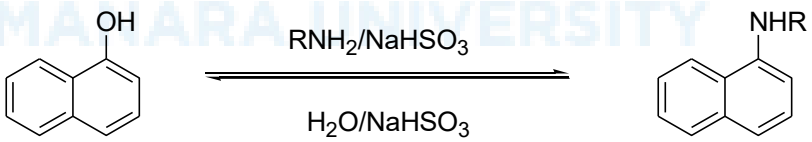
$$CH_3COCH_3 + OHCH_2CH_2OH \longrightarrow$$



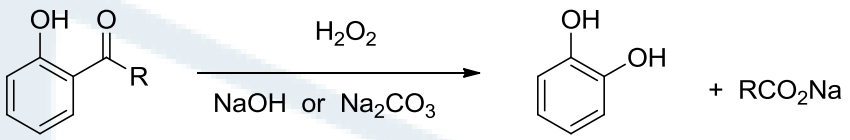
١-٦- **ارجاع بيرش Birch Reduction :** و هو تفاعل ارجاع البنزن الى 1,4 cyclohexadiene في وسط من الامونيا السائلة بوجود الصوديوم و الكحول



١-٧- **تفاعل بشيرر Bucherer :**هو تفاعل تحول عكوس للنفتول الى نفتيل أمين بوجود الأمونيا و بيسلفات الصوديوم



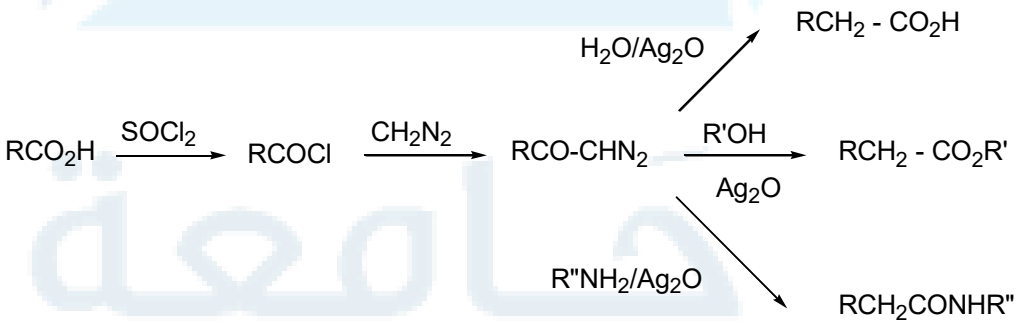
١-٨- **تفاعل داكين Dakin** : هو تفاعل أكسدة لمجموعة الكربونيل الموجودة في أورتو أو بارا هيدروكسيل الفينيل الدهيد أو كيتون بوجود الماء الأكسجيني في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم أو كربونات الصوديوم



R = H, AIKYL

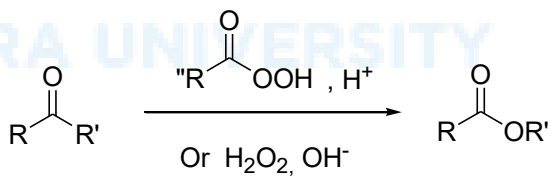
١-٩- **تفاعل ارندت ايستر Arndt-Eistert** : هو مجموعة من التفاعلات الكيميائية التي تهدف الى تصنيع الحمض الكربوكسيلي الذي يزيد عن الحمض المتفاعل بمجموعة ميتلين $-CH_2$

فانطلاقا من الحمض و بوجود كلوريد الثيونيل نحصل على كلوريد الحمض و الذي بدوره بوجود زيادة من ثنائي آزو الميتان Diazomethane يعطي ثنائي آزو الكيتون Diazoketones هذا الأخير يتحول بوجود أكسيد الفضة و الماء الى الحمض $R\text{-}CH_2\text{-}CO_2H$



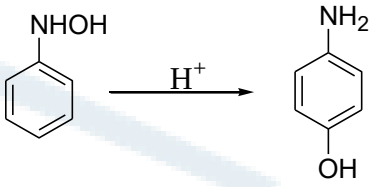
R,R',R" = Al, Ar

١-١٠- **تفاعل باير فيلجر Baeyer – Villiger**:هو تفاعل أكسدة للوظيفة الكيتونية الى وظيفة استرية بوجود فوق اكسيد الحمض في وسط حمضي أو بوجود الماء الاكسجيني في وسط قلوي

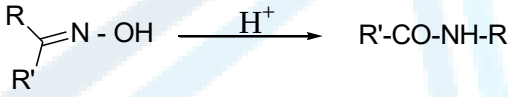


R, R' = H, Al, Ar
R" = Me, Ph, CF_3

١١-١- إعادة ترتيب **Bamberger Rearrangement** : هو إعادة ترتيب للفينيل هيدروكسيل أمين في وسط حمضي ليعطي ٤- أمينو فينول

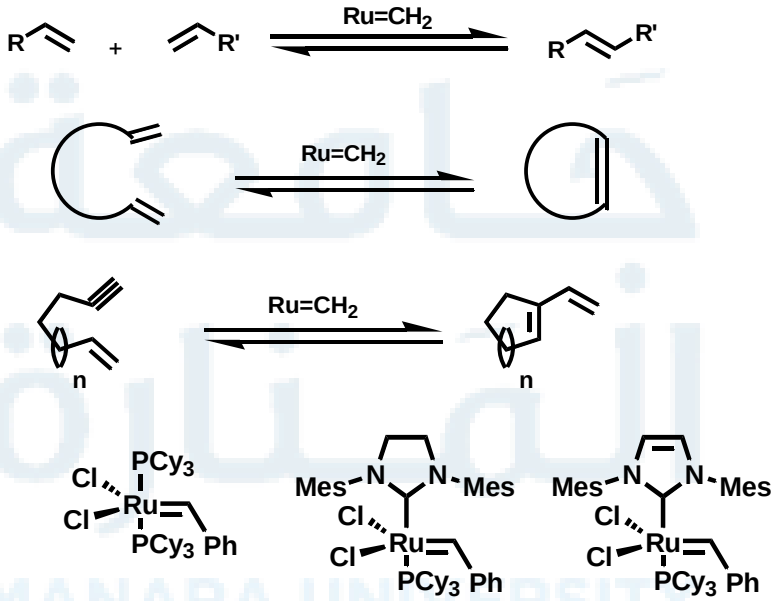


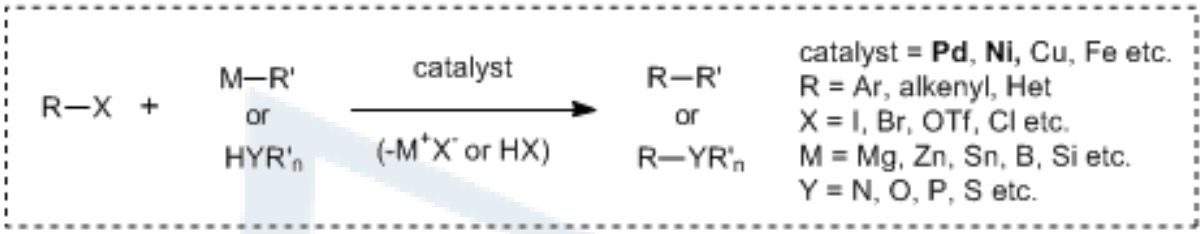
١٢- ١- إعادة ترتيب **Beckmann Rearrangement** : و هو إعادة ترتيب وظيفة الأوكسيم الى أميد متبادل



١٣- ١- تفاعلات الميتاتيز Metathesis Reaction

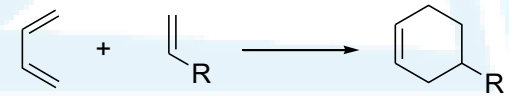
محفزات كربس Grubbs catalysts تعتبر تفاعلات الميتاتيز من تقاعلات البلمرة حيث تتم بلمرة جزيئتين من الالكن بوجود محفزات كربس

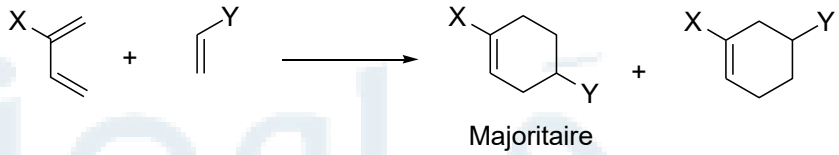


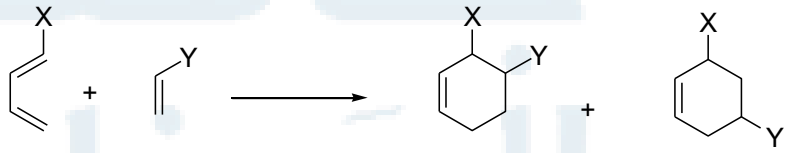


سمحت هذه الطرق بحركية أكبر و تحمل أفضل للمجموعات الوظيفية الحساسة و بالتالي ساهم ذلك في توفير الوقت و الكلفة كما ساهم في اصطناع هياكل كربونية أكثر تعقيداً. كما سمح ذلك بتحضير عدد كبير من المركبات المؤهلة لإجراء بحوث حيوية عليها لتصبح مركبات قائدة (lead compound) و ذلك باستخدام الاستقصاء عالي المردود High-Throughput Screening (HTS).

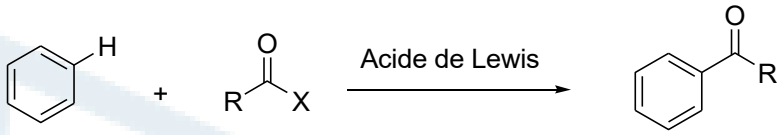
١٤- ١- تفاعل ديلز-ألدر **Diels-Alder Reaction**: هو تفاعل بين الديين Diene و الألكن المتبادل Dienophile ليعطي مشتقات حلقي الهكسن



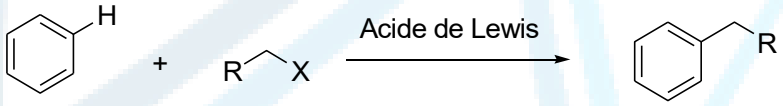




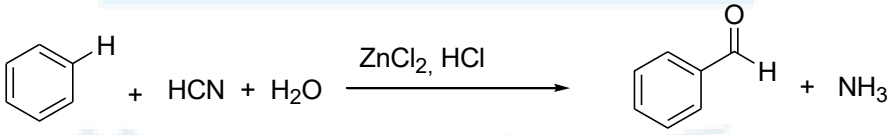
١٥-١- أسيلة فريدل كرافت **Friedel – Crafts Acylation** : يتم تفاعل الأسيلة عادةً بمعالجة المركب العضوي مع هاليدات الأسيل بحضور وسيط من حمض لويس مثل ليعطي مركبات أريل ألكيل كيتون:



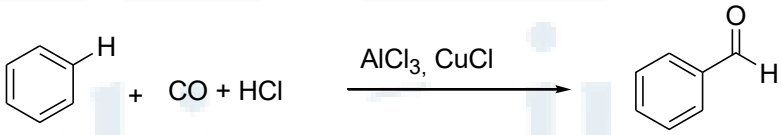
١٦-١-- ألكلة فريدل-كرافت **Friedel – Crafts Alkylation** :يتفاعل هاليد الألكيل مع البنزن بحضور وسيط من حمض لويس معطياً ألكيلات البنزن وفق المعادلة العامة الآتية:



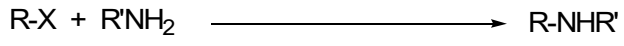
١٧-١- تفاعل **Gattermann** : هو تفاعل تحويل المركب العطري بوجود سيانيد الهيدروجين و حمض كلور الماء في وسط من حمض لويس إلى البنزالدهيد



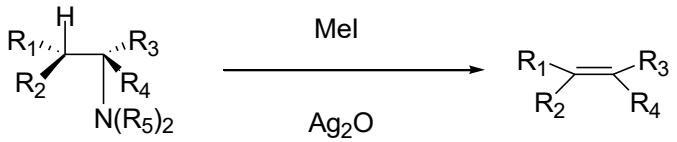
١٨-١- تفاعل **Gattermann-Koch** : هو تفاعل مشتق من تفاعل Gattermann ولكن باستخدام أول أكسيد الكربون بدلا من حمض سيانيد الهيدروجين



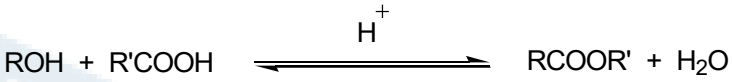
١٩- ١- تفاعل هوفمان: هو تفاعل بين هاليد الألكيل و أمين الألكيل الأولي لإعطاء أمين ثانوي



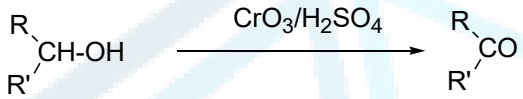
٢٠ – ١- تحطم هوفمان : تتم في وسط من يود الميتيل بوجود أكسيد الفضة لنحصل على الألكن



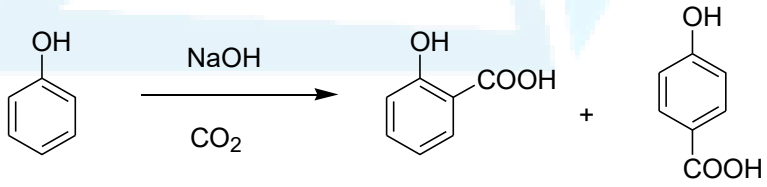
١-٢١ - **أسترة فيشر Fischer** : هي تفاعل بين الغول و الحمض في وسط حمضي فنحصل على الاستر



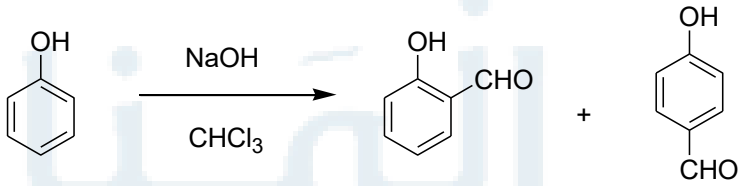
١-٢٢- **أكسدة Jones** : عبارة عن أكسدة الأغوال الأولية و الثانوية إلى حموض كربوكسيلية و كيتونات على الترتيب بوجود ثلاثي أكسيد الكروم و حمض الكبريت



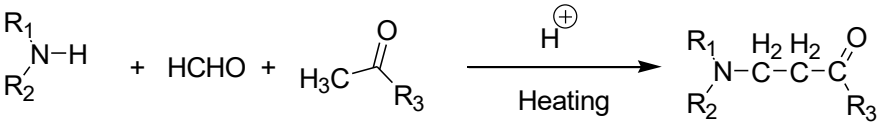
١-٢٣- **تكاثف كولب Kolbe condensation**: يتم تكاثف الفينول بوجود ثاني اكسيد الكربون و في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم ليعطي ٢-هيدروكسي حمض البنزوئيك و ٤- هيدروكسي حمض البنزوئيك



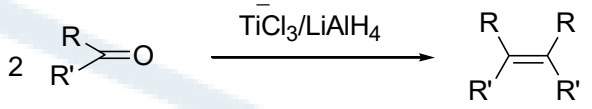
١-٢٤- **تفاعل رايمر تيمان Reimer-Tiemann** : يتكاثف هنا الفينول في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم و الكلوروفورم ليعطي ٢- هيدروكسي بنزألدهيد و ٤- هيدروكسي بنزألدهيد



١-٢٥- **تفاعل مانيش Mannich** : تفاعل ألكلة أمينية لبروتون حامضي متوضع إلى جانب مجموعة الكربونيل في الكيتون بوجود أمين أولي أو ثانوي و الفورم ألدهيد في وسط حامضي

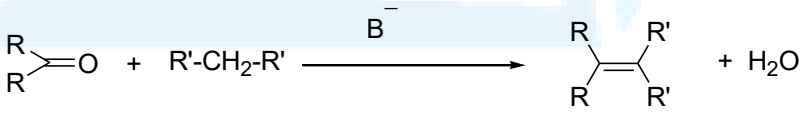


١-٢٦- **تفاعل ماك موري McMurry** : هو تفاعل تزاوج جزيئتين من الكيتون بوجود ثلاثي كلور التيتانيوم و عامل مرجع من رباعي هيدريد الليثيوم و الألمنيوم لإعطاء الألكن

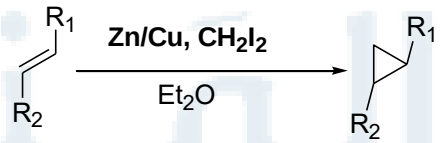


١-٢٧- **تفاعل فيتيغ Wittig** : تفاعل كيتون أو الدهيد مع ثلاثي فينيل الفوسفين لإعطاء الألكن مع أكسيد ثلاثي فينيل الفوسفين

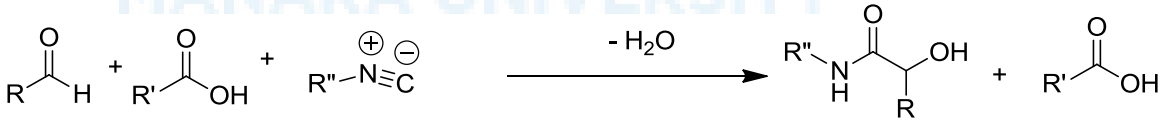
١-٢٨- **تكاثف كنوفناغل Knoevenagel condensation** : هو تفاعل إضافة محبة للنواة لمركب ذي هيدروجين فعال إلى مجموعة كربونيل يليه تفاعل بلمهة للحصول على α،β-كيتون غير مشبع



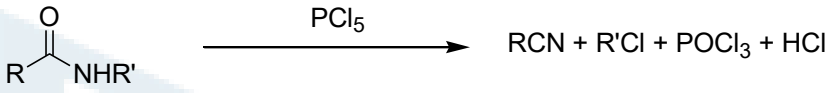
١-٢٩-**تفاعل تحضير حلقة البروبانCyclopropanation Reaction**: ويدعى تفاعل سيمون سميث Simmons–Smith reaction و هو تفاعل الألكن مع ثنائي يود الميتان بوجود مزيج من الزنك و النحاس في وسط من الايتر ليعطي حلقي البروبان



١-٣٠- **تفاعل باسيريني Passrini reaction** : يتم التفاعل بين الايزوسيانيد و الألدهيد و الحمض الكربوكسيلي حيث يتم حذف جزيئة ماء لينتج ألفا أسيل أوكسي أميد

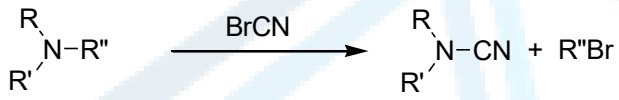


١-٣١- **انشطار Von Braun** : هنا نحصل على مزيج من سيانيد الألكيل و كلوريد الألكيل انطلاقا من الأميد المستبدل الموافق



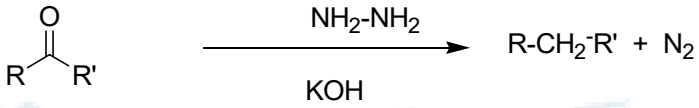
R = H, Al, Ar R' = Al

١-٣٢- **تفاعل فون براون Von Braun reaction** : تفاعل أمين ثالثي مع بروم السيانوجين لإعطاء سيانيد الأمين

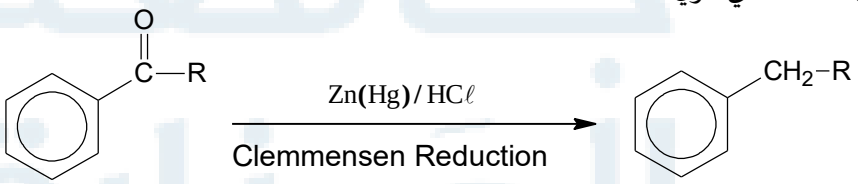


R, R', R" = Al, Ar

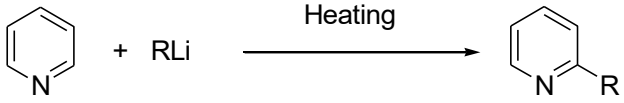
١-٣٣- **إرجاع وولف كيشنر Wolff-Kishner reduction** : تفاعل إرجاع مجموعة الكربونيل بوجود الهيدرازين في وسط قلوي إلى مجموعة ميتيلين



١-٣٤- **إرجاع كليمنسن Clemmensen reduction** : تفاعل إرجاع مجموعة الكربونيل بوجود ملغمة الزنك في وسط حمضي قوي

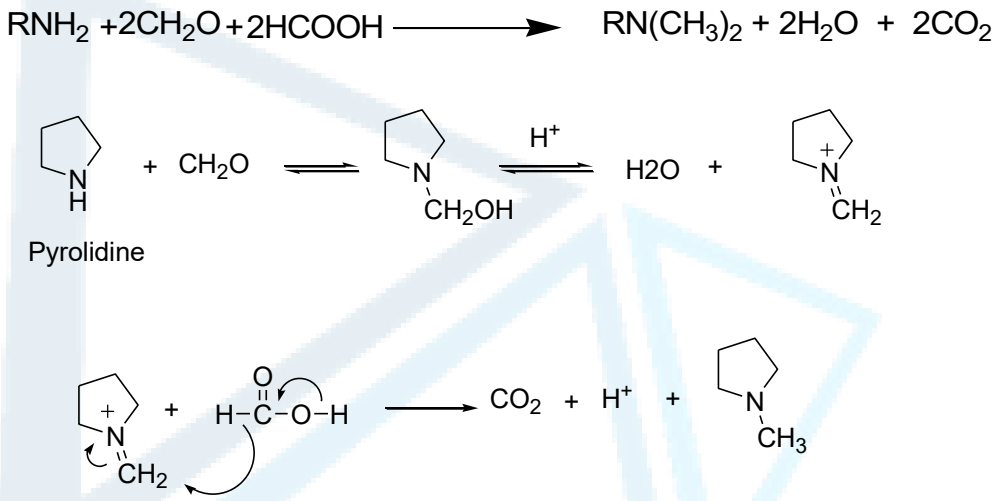


١-٣٥- **ألكلة زيجلر Ziegler alkylation**: وهو تفاعل إدخال جذر الكيل على ذرة الكربون المجاورة للازوت في البيريدين

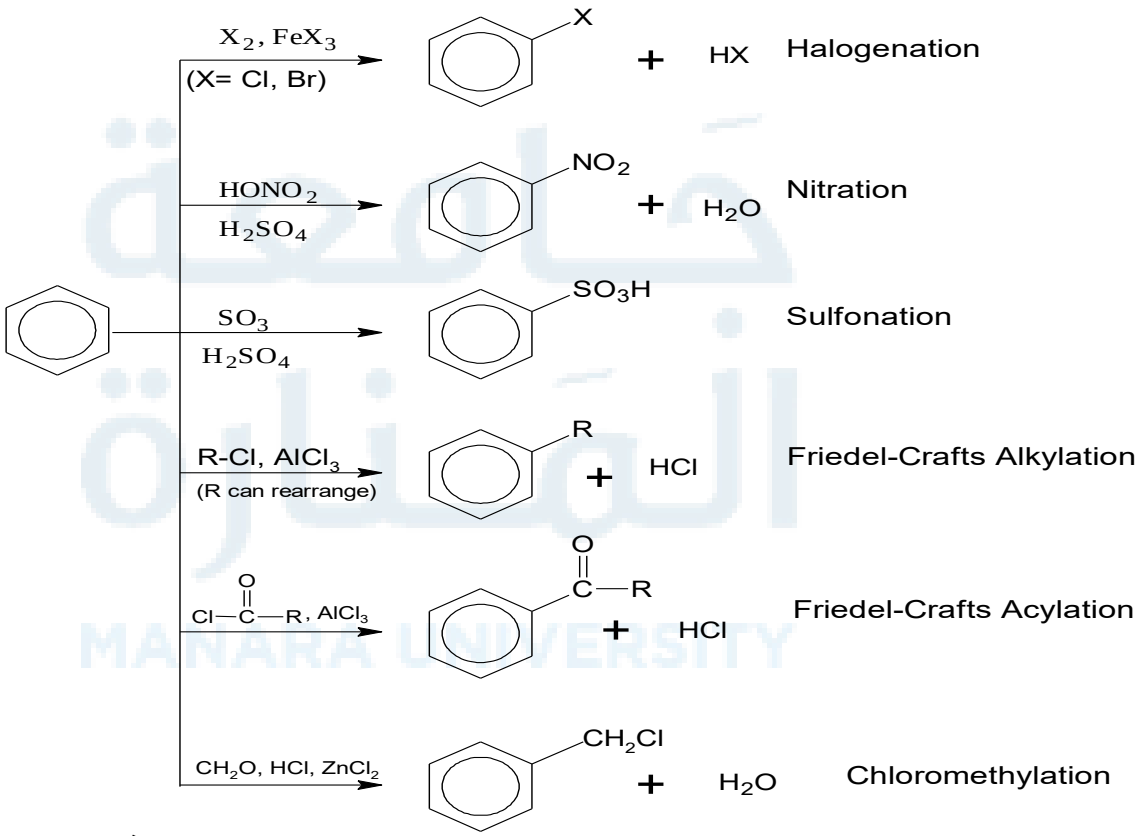


١-٣٦- تفاعل ايشويلر – كلارك Eschweilwer & Clark

هو تفاعل مثيلة الأمينات الأولية و الثانوية باستعمال مزيج من ألدهيد النمل و حمض النمل

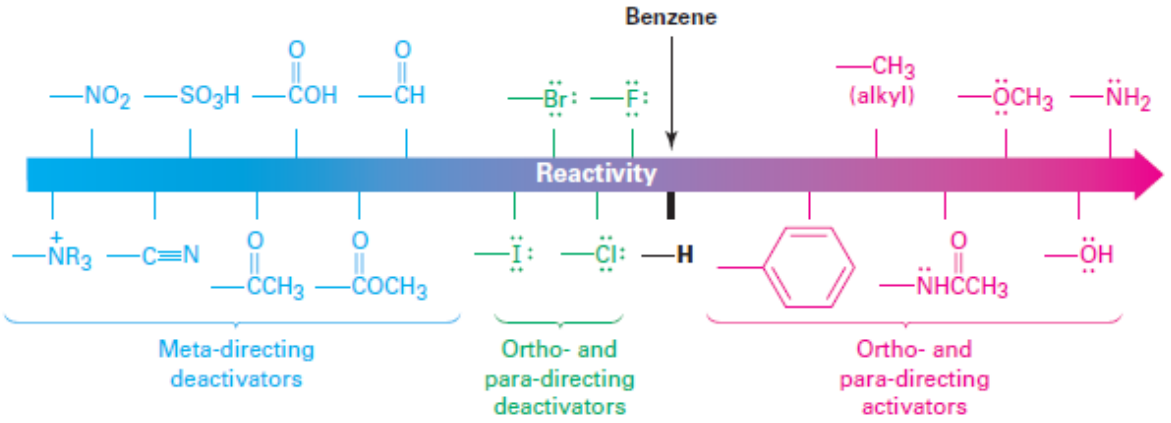


١-٣٧- أهم تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي على الحلقة العطرية البنزينية



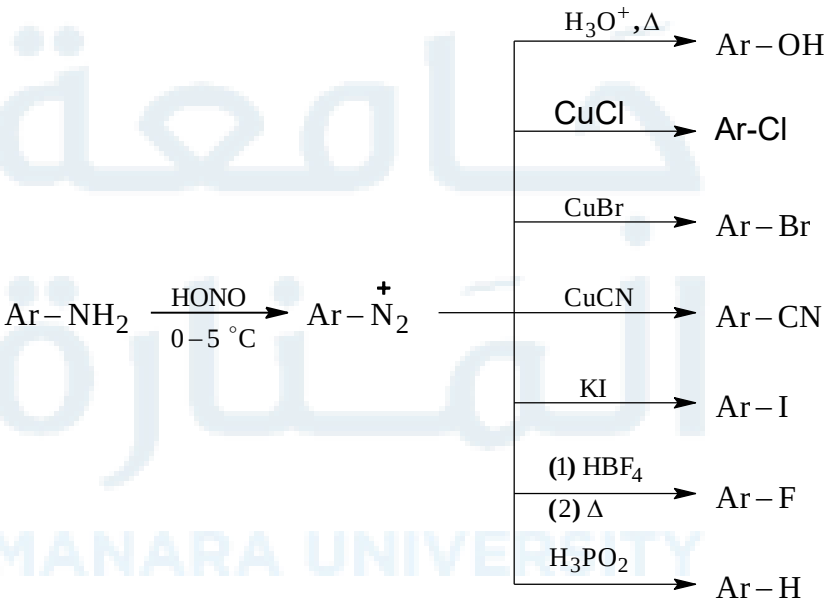
إعداد: د. فاتن علي الشب

١-٣٨- شكل يوضح أهم المجموعات و تأثيراتها على تفاعلات التبادل الالكتروفيلي العطري



١-٣٩- أهم تفاعلات أملاح الديازونيوم

تحضر املاح الديازونيوم من تفاعل الأنيلين مع حمض الازوتي وهذه الأملاح مفيدة لان مجموعة الديازونيو يمكن ان تغادر وتستبدل بنيوكليوفيل في تفاعلات الاستبدال كما يلي



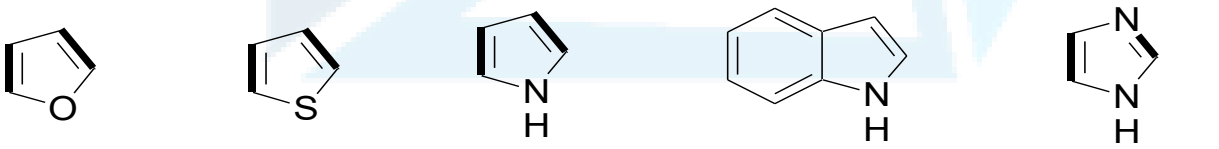
الحلقات غير المتجانسة

Heterocyclic compound

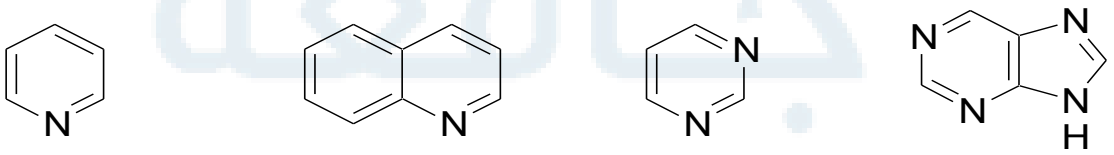
مقدمة

تتميز هذه المركبات باحتوائها في حلقتها على ذرات أخرى مغايرة للكربون كالأوكسجين الآزوت و الكبريت. تدخل هذه المركبات في تركيب المنتجات الطبيعية مثل الكلوروفيل وهيموغلوبين الدم الحموض النيوكليوفيلية الفيتامينات البنسلينات...

و نظرا للأهمية الكبيرة التي تلعبها المركبات الحلقية اللامتجانسة و دخولها في البنية الكيميائية لعدد كبير من الأدوية سنتطرق الى دراسة بعضها ونورد فيما يلي مجموعة من المركبات الحلقية اللامتجانسة



Furan thiophen pyrrole indole imidazole

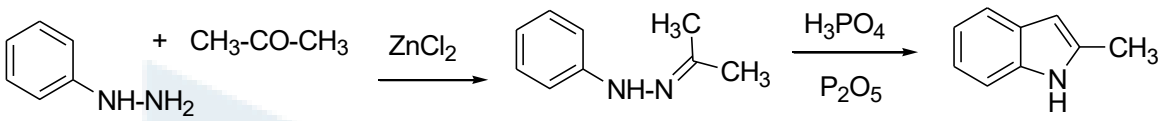


pyridine quinoline pyrimidine purine

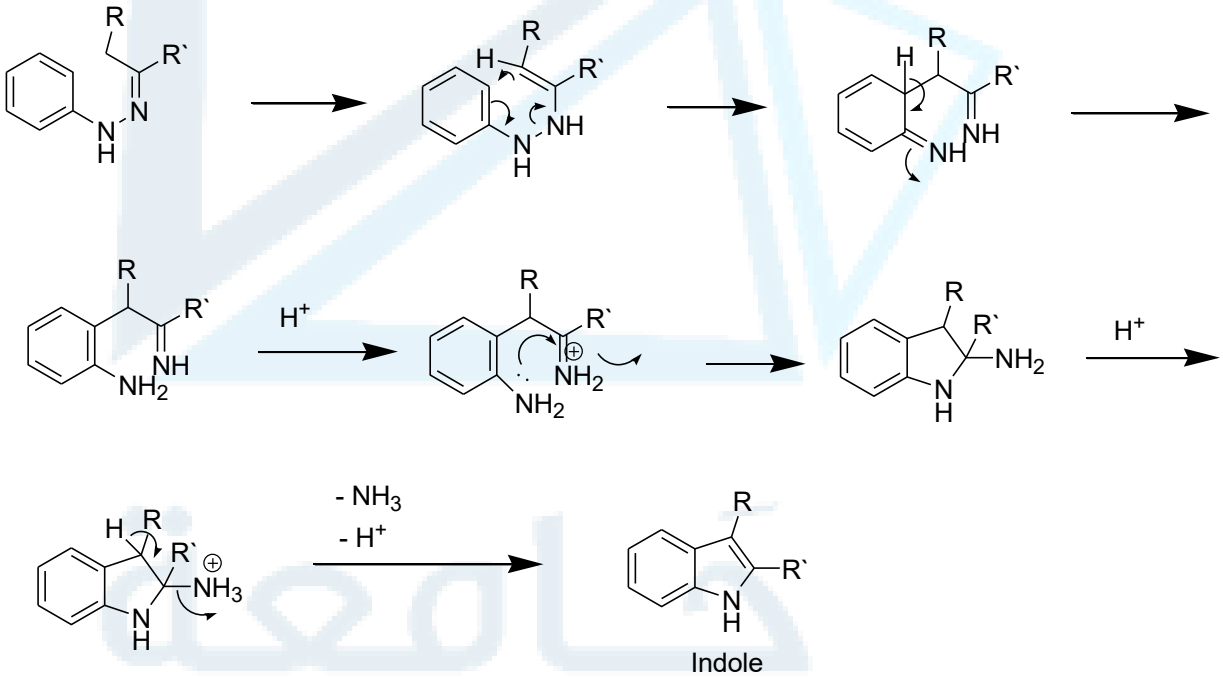
١- أهم الاصطناعات المستخدمة في تحضير المركبات الحلقية اللامتجانسة

١-١- اصطناع فيشر Synthesis of Fisher

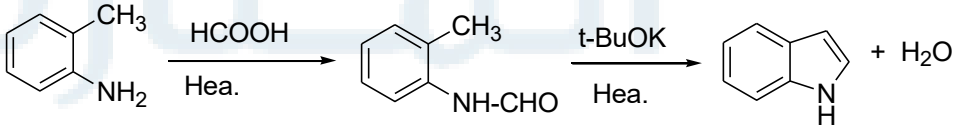
طريقة صناعية لتحضير الإندولات و تعتمد على تسخين الفنيل هيدرازين مع أحد مشتقات الألدهيدات أو الكيتونات بحضور أحد حموض لويس، أو حمض الكبريت



آلية اصطناع فيشر: يحدث التفاعل بداية بين الفينيل هيدرازين و مجموعة كربونيل الكيتون لإعطاء الإينامين Enamine و بعد عملية البرتنة تحدث إعادة ترتيب و ينتج الإيمين Imine و الذي بدوره يتحلق إلى أمينوأسيتال و الذي يفقد في وسط حمضي جزيئة من النشادر ليعطي الأندول

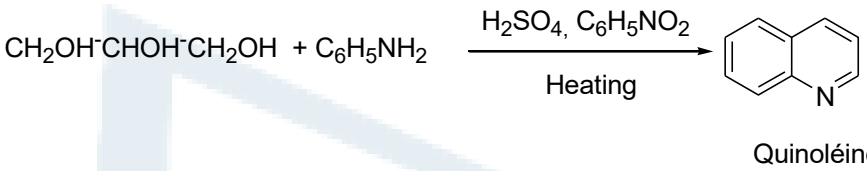


يستخدم اصطناع فيشر بصورة أساسية لتحضير نواة الأندول و لكن أفضل طريقة لتحضير نواة الأندول تتمثل في تفاعل نزع الماء من مركب ن-فورميل أورتوتوليدين



٢-١- اصطناع سكروب Synthesis of Skraup

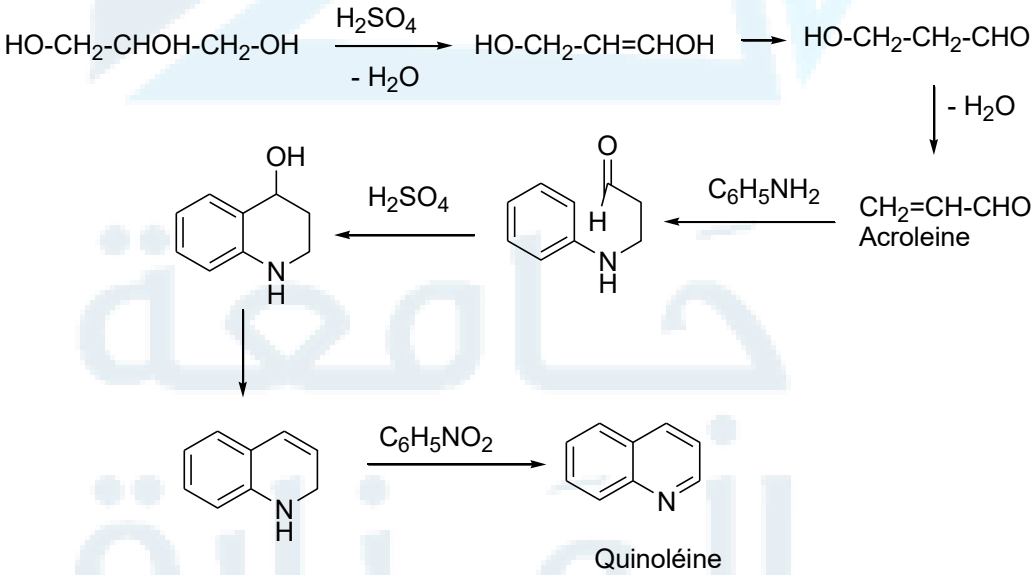
يستخدم هذا التفاعل في تحضير نواة الكينولئين، حيث يسخن الأنيلين مع الغليسيرول بوجود حمض الكبريت و مؤكسد لطيف (النتروبنزن أو خامس أوكسيد الزرنيخ)



Quinoléine

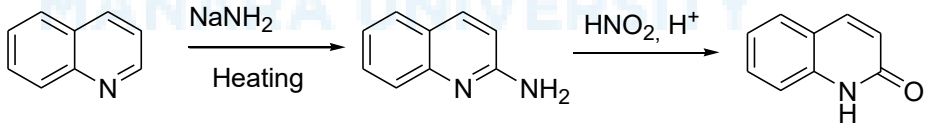
- **آلية اصطناع سكروب:**

في المرحلة الأولى يتبلمه الغليسيرول في الوسط الحمضي متحولاً إلى أكروليئين، يلي ذلك هجوم محب للنواة يقوم به الزوج الالكتروني الحر لآزوت الأنيلين على مجموعة المتيلين في الأكروليئين معطياً مركباً يتحلقن في وسط حمضي متحولاً إلى ١، ٢- دي هيدروكينوليئين الذي يتأكسد بوجود النتروبنزن معطياً الكينوليئين في حين يتم إرجاع النتروبنزن إلى أنيلين.



Quinoléine

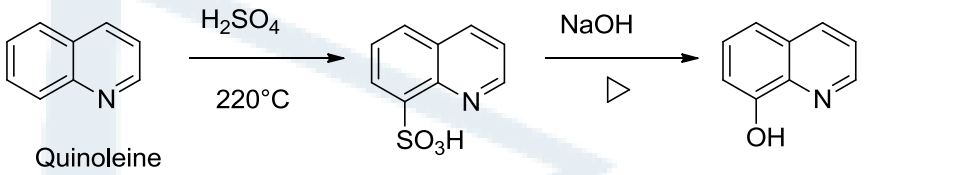
يمكن تحضير مركب الكاربوستيريل انطلاقاً من الكينوليئين و ذلك بمعالجته بأميدور الصوديوم للحصول على٢ أمينوكينوليئين القابل للديأزة معطياً الكاربوستيريل



Quinoleine

Carbostyrile

يمكن أيضاً تحضير مشتقات ٨-هيدروكسي كينوليئين و ذلك بسلفنة الكينوليئين للحصول على الحمض السلفوني الموافق الذي يتحول بواسطة الصود و الحرارة إلى ٨-هيدروكسي كينوليئين



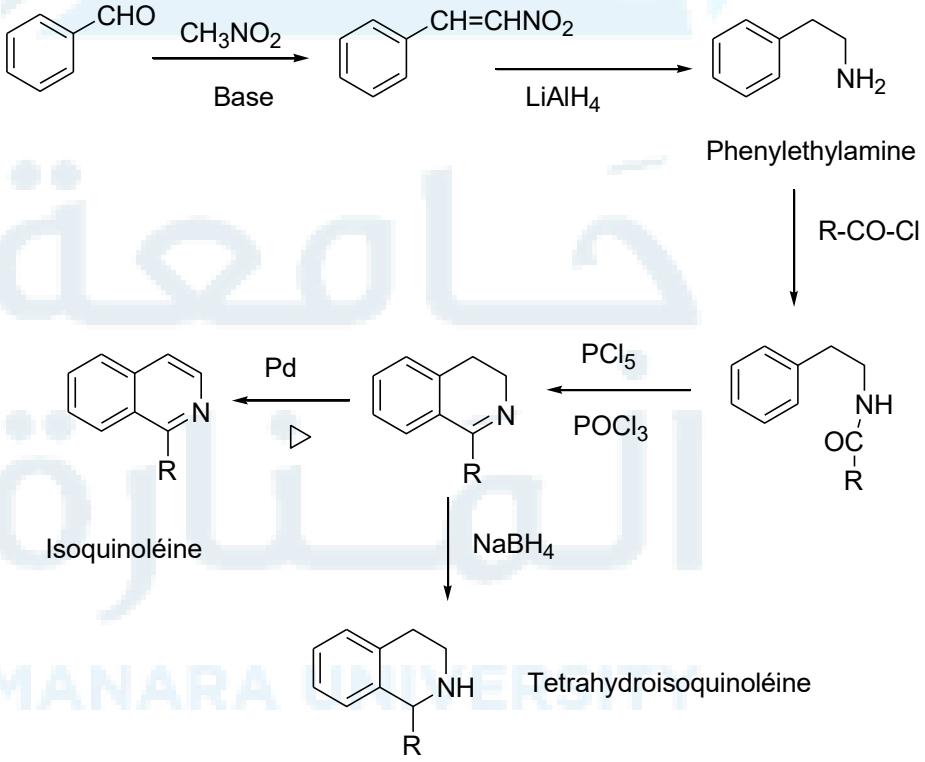
Quinoleine

8- Hydroxy quinoleine

(Oxine)

٣-١- اصطناع بيشلر-نابيرالسكي Bischler-Napieralski

يستخدم هذا التفاعل لتحضير مشتقات الايزوكينوليئين و رباعي هيدرو الايزوكينوليئين المتبادلة على القمة رقم1



Phenylethylamine

Isoquinoléine

Tetrahydroisoquinoléine

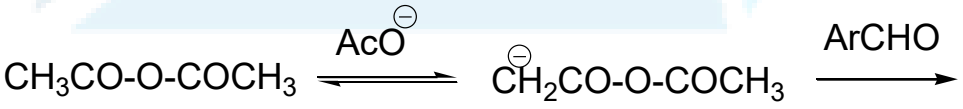
٤-١- تكاثف بيركن Perkin Condensation

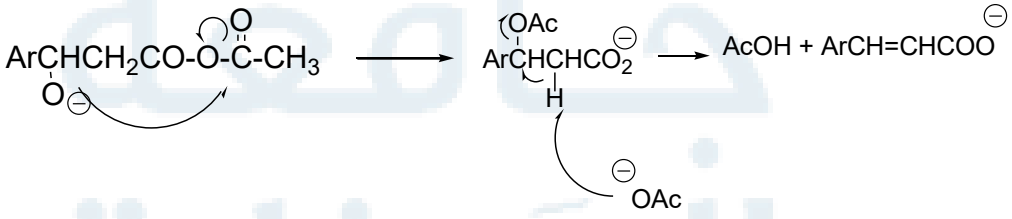
هو تفاعل من النمط الألدولي بين بلاماء حمض الخل و ألدهيد عطري بحضور خلات الصوديوم كوسيط

تفيد شاردة الاستات الأساسية في تشكيل شاردة الانولات لبلا ماء حمض الخل. إن المركب الناتج عن التفاعل السابق ليس ألدول لذلك نقول عن التفاعل السابق أنه حالة خاصة من التفاعلات ذات النمط الألدولي.

آلية تكاثف بيركن:

تتضمن آلية التفاعل الحصول على شاردة الإنولات بوجود شاردة الخلات في المرحلة الأولى و التي تتكاثف مع الألدهيد العطري في المرحلة الثانية، ثم بإعادة ترتيب معينة نحصل على المركب المطلوب

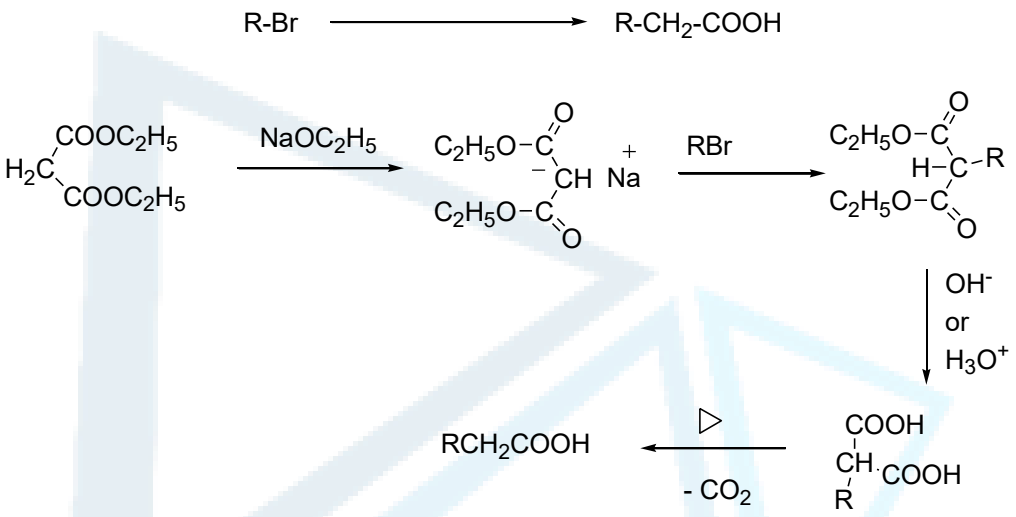




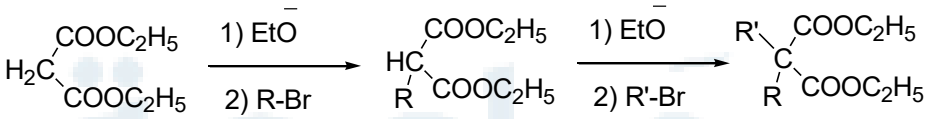
٥-١- الاصطناع المالوني Malonic Synthesis

انطلاقا من دي إيتيل الاستر المالوني تم إجراء ألكلة على ذرة الكربون ألفا المجاورة مباشرة لمجموعتي الكربونيل تم الحصول على حمض ألكيل الأسيتيك الموافق. يملك الاستر المالوني و استر السيان أستيك هيدروجينات حركية يمكن استبدالها بجذور ألكيلية، مما يمكن من استخدامه في الكثير من التفاعلات.

فالهدف إذا من الاصطناع المالوني إلى تحويل هالوجين الألكيل إلى حمض ألكيل الأستيك الموافق و بالتالي إطالة السلسلة



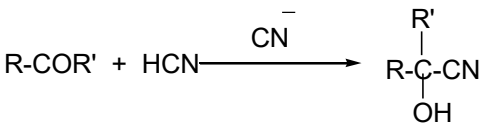
إضافة لذلك و بما أن الاستر المالوني يملك هيدروجينين حركيين فإنه من الممكن ألكلته مرتين باستعمال هالوجينات الألكيل المتماثلة أو المختلفة.

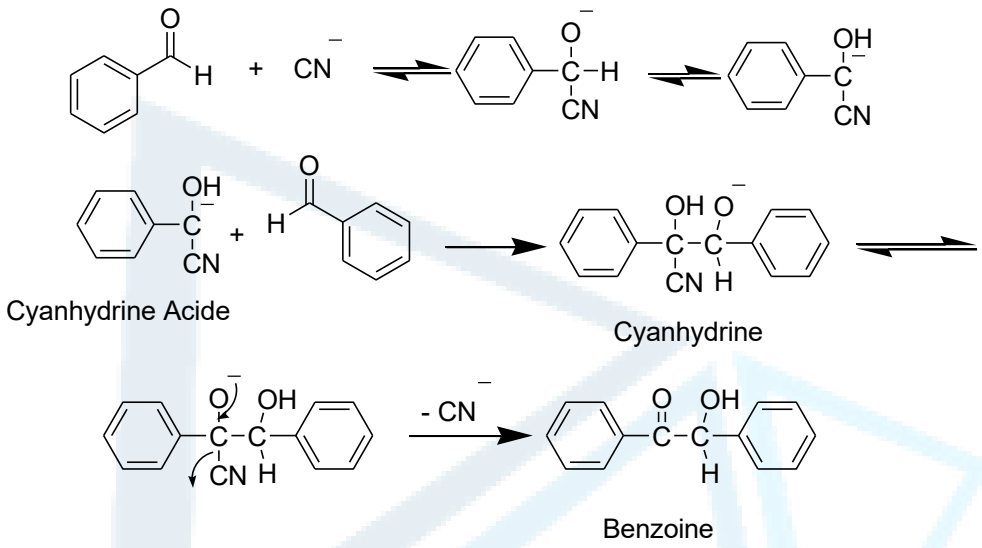


ملاحظة: يمكن تحضير الاستر المالوني انطلاقاً من كلور اسيتات الاتيل الذي يعطي بوجود شاردة السيانيد ايستر السيان اسيتيك.

٦-١- التكاثف البنزوئيني Benzoinic Condensation

إن إضافة حمض السيانهيدريك على المركبات الكربونيلية المحررة من الإعاقة الفراغية الكبيرة إلى تكوين السيانهيدرينات، و تعتبر شاردة السيانيد وسيطاً أساسياً في هذا التفاعل الذي نلخصه فيما يلي:





٧-١- تفاعل الهالوفورم Haloforme Reaction

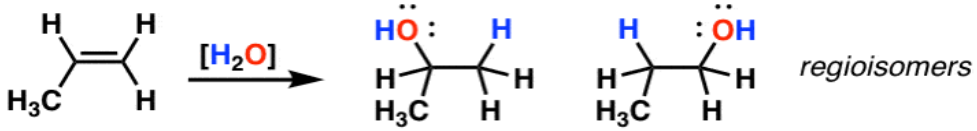
تتأكسد الخلونات الميتيلية و الأغوال الموافقة بواسطة هيبوكلوريت الصوديوم لتعطي ثلاثي هالوجين المتان (الهالوفورم) الموافق، حيث يتم التفاعل في وسط قلوي:

$$R\text{-}CO\text{-}CH_3 \xrightarrow[Cl_2]{NaOH} R\text{-}CO\text{-}CCl_3 \xrightarrow{NaOH} R\text{-}CO\text{-}ONa + CHCl_3$$

بوجود شاردة الهيدروكسيل فإن مشتقات ثلاثي هالوجين المتيل الخلونية تنشطر عادة إلى حموض و مشتقات ثلاثي هالوجين المتان (مشتقات الهالوفورم).

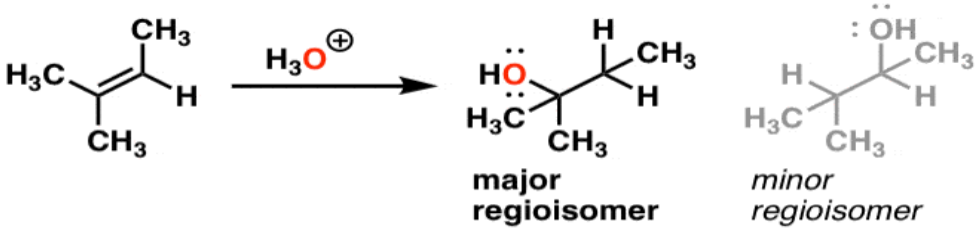
مجموعة مصطلحات

Regioselectivity او الانتقائية المكانية تعني قدرة الكاشف على التوجه و التفاعل مع موقع محدد من وظيفة كيميائية او جزيئة كيميائية أي ان التفاعل يفضل نوعا محددا من النواتج على غيره غالبا ما نجد هذه الحالة في تفاعلات الحذف Elimination reactions E1, E2 تفاعلات الاضافة غير المتناظرة على الألكنات dissymetric additions تفاعلات فتح الايبوكسيد الغير متناظرة تفاعلات ألكلة الكيتونات تفاعلات ديلز الدر

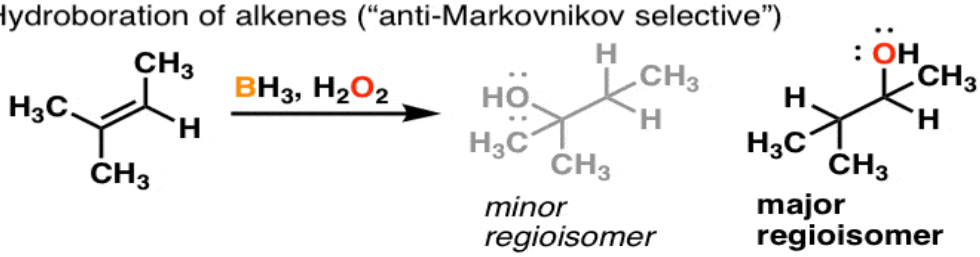


Regioselective reactions

Hydration of alkenes with acid ("Markovnikov-selective")



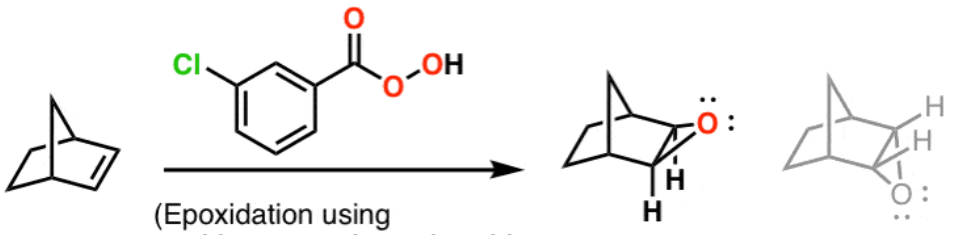
Hydroboration of alkenes ("anti-Markovnikov selective")

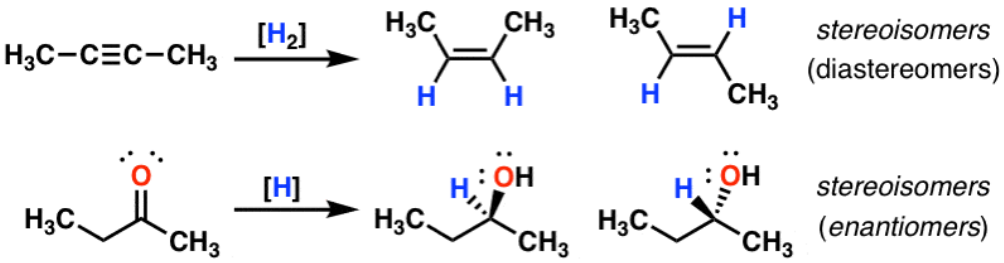


Regiospecificity و تعني ان التفاعل يعطي فقط نوعا واحدا من المماكبات البنيوية Structural isomere كإضافة ماركوفنيكوف الى الالكنات

Stereoselectivity أو الانتقائية الفراغية و تعني أن التفاعل يعطي بشكل مفضل نوع واحد من المماكبات الفراغية المحتملة أي ان التفاعل يفضل نوعا محددا من النواتج الفراغية على غيره و يمكن ان نجد هذه الحالة في تفاعلات الحذف Elimination reactions E1, E2 حيث نجد التوضعات E/Z تفاعل فيتيغ wittig reaction

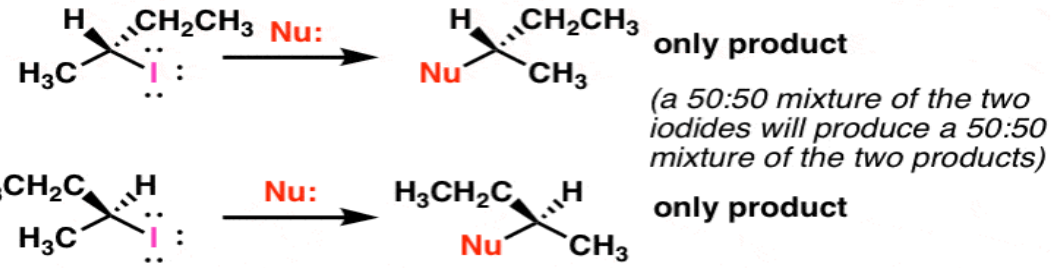
A stereoselective reaction





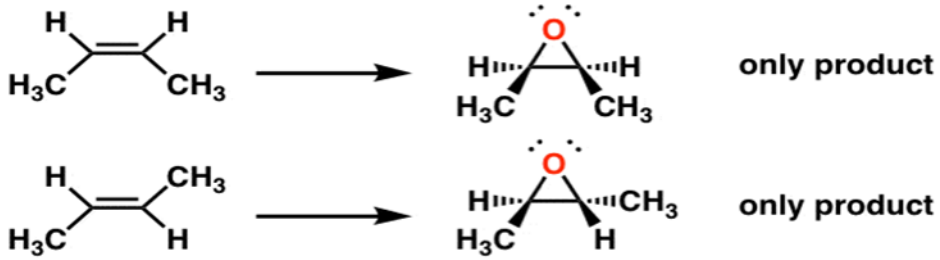
The S_N2 is a *stereospecific* reaction: a given starting material produces *only one* product

The S_N2 proceeds with *inversion*.



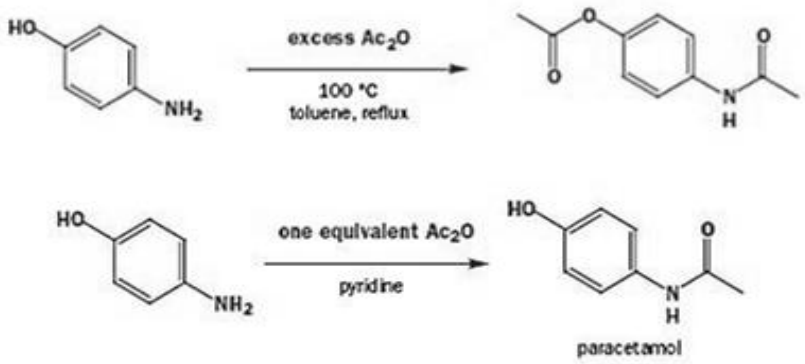
Stereospecificity وهي مرتبطة مباشرة بآلية التفاعل و البنية الفراغية للمادة المتفاعلة فهي تصف التفاعل الذي يعطي بآليته واحدا فقط من المماكبات الفراغية بغض النظر عن ثباتية المركبات الناتجة فعندما نقول تفاعل **Stereospecific rection** فهو التفاعل القادر على تحول مماكب فراغي معين في المواد المتفاعلة الى مماكب فراغي اخر مختلف في المواد الناتجة عن التفاعل و يمكن أن تكون مماكبات فراغية او مماكبات مرآتية مثال تفاعلات SN2, E2 تفاعلات ديبلز الدر تفاعلات فتح الايبوكسيد و تفاعلات تحضيره

Epoxidation is also stereospecific: *cis* alkenes give **only** *cis* products, and *trans* alkenes give **only** *trans* products.



Other stereospecific reactions:
- Alkene bromination (gives *anti* dibromide)
- Hydroboration (hydrogen and boron are delivered *syn*)
- Hydrogenation (hydrogens are delivered *syn* to double bonds)
- E2 (proceeds through *anti* transition state)

Chemeoselectivity تعرف بانها ترتيب فعالية المجموعات الوظيفية المختلفة الموجودة في جزيئة معينة فعلى سبيل المثال وظيفة الامين الاولي اكثر نيكليوفيلية من الوظيفة الكحولية و عليه فان تفاعل الاستلة يحدث على الوظيفة الامينية لتعطي اميد وليس على الوظيفة الكحولية



Chemeospecificity يقال عن آلية تفاعل أنها إذا كانت لا تعمل إلا مع مجموعة وظيفية معينة أو أنها تعطي عدة نتائج بناءا على طبيعة المجموعات الوظيفية المستخدمة مثال أكسدة سويرن swern oxydation على مجموعة الكحول في حين ان استخدام رباعي هيدريد الليثيوم و الالمنيوم $LiAlH_4$ للإرجاع يمكن ان يرجع عدة مجموعات وظيفية فبالتالي لا يعتبر **Chemeospecific**

Functionalisation و تعني ادخال مجموعة وظيفية الى الجزيئة الكيميائية مثل تفاعل البرومة ادخال البروم على البنزن و الكلورة

اصطناع المركبات القائدة و المشابهات البنيوية

أنواع الاصطناعات و مجموعات الحماية

مقدمة

تكمن أهمية الاصطناع الدوائي في القدرة على تحضير مجموعة من المشابهات البنيوية للمركبات الطبيعية و دراستها بغية الحصول على مركبات جديدة ذات تأثيرات دوائية أقوى و تأثيرات جانبية أقل. إضافة إلى تحضير المركبات ذات المنشأ الطبيعي بشكل صناعي بغية الحصول عليها بكميات أكبر و بكلفة أقل. كما أن هنالك أهداف بيئية تتلخص في إيجاد طرق اصطناع صديقة للبيئة.

يلعب الاصطناع الدوائي دورا هاما في اكتشاف أدوية جديدة. ينطلق دور الاصطناع الدوائي في اكتشاف دواء جديد من حقيقة أن أي دراسة حيوية لمركب ما لا يمكن إجراؤها إلا بعد اصطناع هذا المركب. هذا و قد سهلت التطورات الحديثة في مجالين أساسيين عمل الصيادلة الكيميائيين في التحليل و التنقية للمركبات و في طرق الاصطناع لهذه المركبات.

١-في المجال الأول: تسمح تقنيات الرنين النووي المغناطيسي عالي الحقل الاعتيادية بتحديد طيف البروتون ^{1}H و الكربون ^{13}C لكميات صغيرة (أقل من ١٠ملغ) من المركبات العضوية.

٢-في المجال الثاني: ساهم تقدمان أساسيان في الكيمياء بإحداث ثورة في طرق الاصطناع العضوي:

- **الأول:** هو تفاعلات الارتباط المتصالب بوساطة المعادن الانتقالية

Transition-metal catalyzed cross-coupling reactions

- **الثاني:** هو الكيمياء التشاركية فقد ساهمت التطورات التي تم تحقيقها في تقنية استخدام يد الروبوت، في زيادة سهولة الكيمياء التشاركية (Combinatorial Chemistry) نظراً لزيادة سهولة و سرعة تحضير المركبات و دراستها، بتعبير آخر، يمكن القول بأن طرق الاصطناع تؤمن المجال الكيميائي القابل للبحث و الاستقصاء. من هنا، فهي تؤثر بشكل عميق في اكتشاف الأدوية البشرية.

بعد تحديد البنية الكيميائية للمركب القائد يتم وضع خطة لاصطناعه كيميائياً. يتم الاصطناع الكيميائي لهذه المركبات وفق نمطين أساسيين هما:

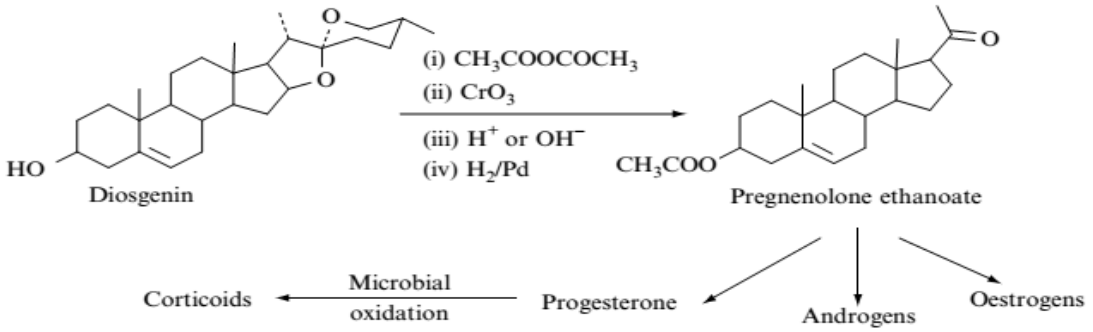
- ❖ الاصطناع الجزئي.
- ❖ الاصطناع الكلي.

١- الاصطناع الجزئي (Partial Synthesis)

نميل لاستخدامه في الإنتاج واسع النطاق للأدوية ذات الفعالية المثبتة. تعتمد خطط الاصطناع الجزئي على: استخدام طرق الكيمياء الحيوية في إنتاج المواد الأولية اللازمة للاصطناع. كذلك على استخدام الاصطناع العضوي التقليدي لتحويلها إلى المركبات المطلوبة.

يفيد استخدام طرق الكيمياء الحيوية في: تقليل التكلفة اللازمة لتحضير المواد الأولية اللازمة للاصطناع. و تحضير مركبات ذات بنى كيميائية تملك توضعات فراغية محددة (مراكز عدم تناظر فراغي).

مثال: اصطناع الأدوية الستيروئيدية. يتم الحصول على مركب diosgenin من مصدر نباتي (Dioscorea specie). يمكن تحويل المركب السابق إلى ايتانوات البريغنينولون عبر سلسلة من المراحل موضحة في الشكل التالي:

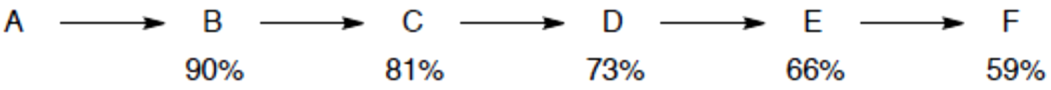


٢- الاصطناع الكلي (Total Synthesis)

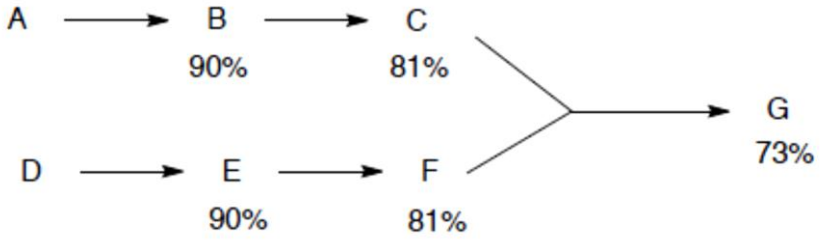
https://manara.edu.sy/

يتم في طرق الاصطناع الكلي وضع مخططات لاصطناع مركبات موجودة مسبقاً اعتماداً على الاصطناع العضوي التقليدي بشكل كامل. يحتاج معرفة جيدة بكيمياء الهيكل الكربوني و المجموعات الوظيفية المرتبطة إليه. يمكن تصميم مخططات لاصطناع المركبات الدوائية وفق نمطين أساسيين هما:

٢-١- **الاصطناع الخطي Linear Synthesis:** في هذا النوع من الاصطناع يتم اصطناع المركب النهائي باستخدام خطوات متتالية و بالتالي ينخفض المردود الكلي للتفاعل مع كل خطوة من خطوات الاصطناع حتى الوصول الى المنتج النهائي



٢-٢- **الاصطناع المتشعب Convergent synthesis** : في هذا النوع من الاصطناع يتم في المرحلة الأولى تصنيع عدة أجزاء من المركب المراد تصنيعه و من ثم في المرحلة الثانية يتم تجميع هذه الاجزاء لتشكيل المنتج النهائي. يتم تطبيقه عادة في اصطناع الجزيئات المعقدة و الذي يتضمن تصنيع الأجزاء و من ثم تجميعها و مزاوجتها. يعتبر هذا الاصطناع أكثر فائدة في حال كان المركب المراد تصنيعه كبير و متناظر حيث يتم تصنيع الأجزاء و من ثم مزاوجتها في المرحلة النهائية. مثال تصنيع البروتينات الحاوية على أكثر من ٣٠٠ حمض أميني. يتميز هذا الاصطناع بأن المردود النهائي يكون أعلى مما هو عليه في الاصطناع الخطي.

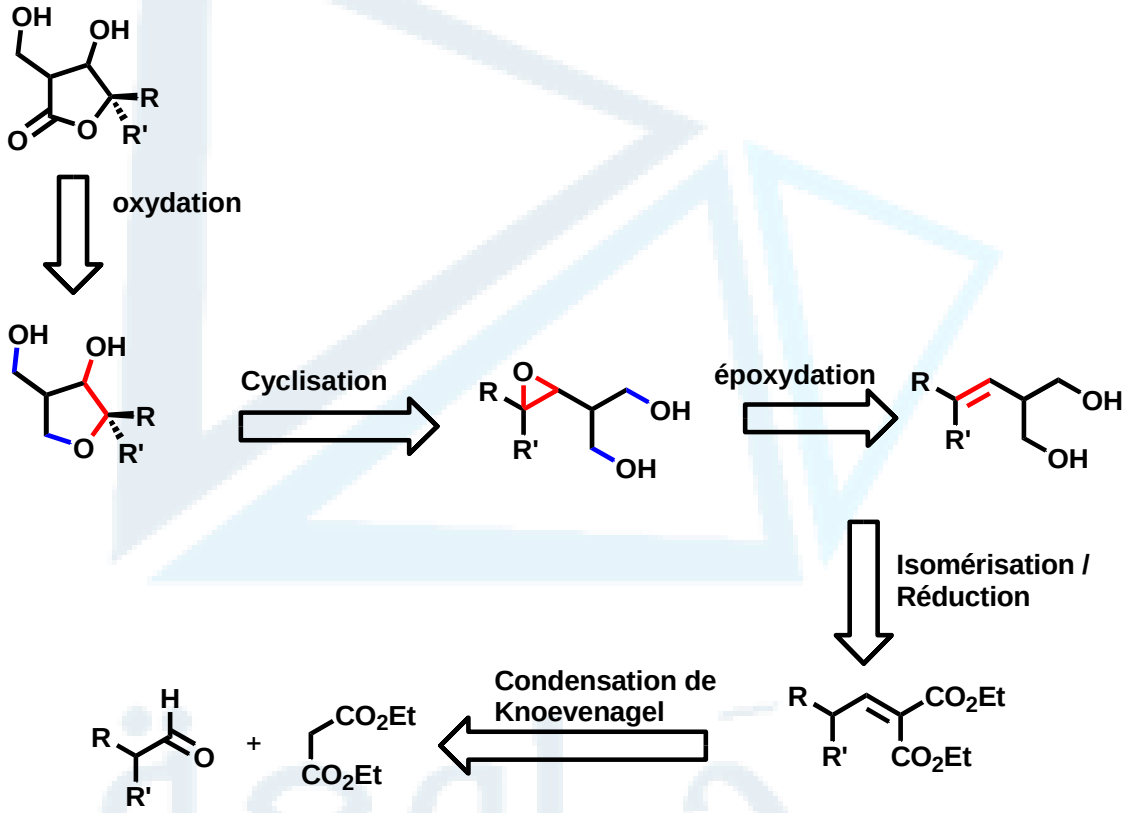


من الملاحظ أنه أثناء القيام باصطناع مركب ما يمكن أن نحتاج إلى حماية بعض المجموعات الوظيفية الموجودة فيه لذلك لابد من التعريف بهذه المجموعات و إيضاح دورها

٣- **الاصطناع الراجع:**

الاصطناع الراجع هو تقسيم المركب الهدف إلى مركبات أبسط و وضع مخطط للتفاعلات اللازمة لاصطناعه انطلاقاً من مركبات كيميائية تجارية. يجب التنويه إلى أنه يمكن وضع عدة مخططات اصطناع راجع للمركب الواحد و يتم اختيار المخطط الأفضل بناءً على مجموعة من الشروط و المعايير.

كما في المثال التالي



١-٣- **شروط الاصطناع الراجع** : في الاصطناع الراجع لابد من مراعاة الشروط التالية:

- **عدد المراحل:** يجب أن تكون أقل ما يمكن.
- **الكلفة الاقتصادية:** استخدام التفاعلات و المواد الأولية الأقل كلفة و الأكثر مردوداً.
- **الشروط التقنية:** استخدام التفاعلات التي تحتاج لأجهزة بسيطة و سهلة الاستخدام قدر الإمكان.
- **السلامة الشخصية و البيئية.**

٢-٣- تقنيات الاصطناع الراجع:

يجب بداية تحليل عام للهدف: البحث عن التناظر، التقطيع إلى بنى مميزة، استخدام مجموعات الحماية....الخ.

من ثم إجراء التقطيع بالقرب من مجموعات وظيفية مميزة أو ذرات غير متجانسة. مع مراعاة الاستفادة من المكافئات الوظيفية. كالأمثلة التالية

$-CH_2X$ $-CH_2OH$ $-CH_2NH_2$

$-CHX_2$ $-CHO$ $-C=NH$

$-CHX_3$ $-COOH$ $-C=N$

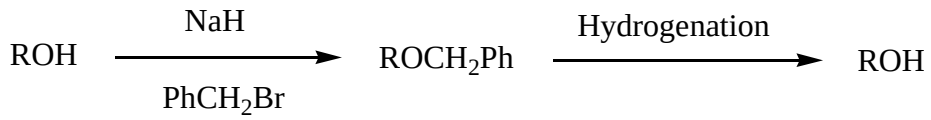
٤- مجموعات الحماية

يجب الإشارة هنا إلى أن مجموعات الحماية هي مجموعات وظيفية ترتبط مع واحدة أو أكثر من المجموعات الوظيفية الموجودة في بنية المركب بقصد حمايتها من التأثر خلال إجراء تفاعل ما على هذا المركب. يجب عند اختيار مجموعة الحماية مراعاة امتلاكها الشروط التالية:

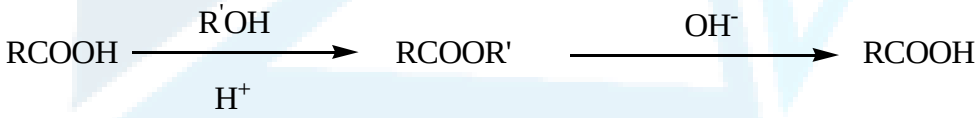
- نوعية تجاه المجموعة الوظيفية المراد حمايتها.
- يمكن ربطها بسهولة إلى المجموعة المراد حمايتها.
- ثابتة في شروط التفاعل الأساسي.
- سهلة الإزالة بعد انتهاء التفاعل الأساسي و دون التأثير على باقي مجموعات المركب.
- رخيصة الثمن.
- من مساوئها زيادة عدد مراحل التفاعل و بالتالي خفض المردود.

سنورد فيما يلي طرق حماية أهم المجموعات الوظيفية الموجودة

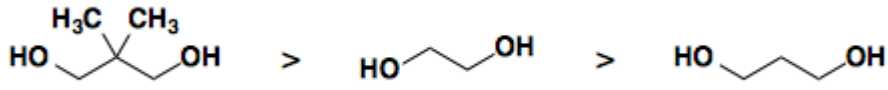
٤-١- **حماية الوظيفة الهيدروكسيلية:** تعد الإيترات البسيطة من أفضل مجموعات الحماية مثل إيتر الفينيل و إيتر الميتيل و إيتر ثلاثي ميتيل السيليل . يتم إدخال هذه المجموعات بتفاعل استبدال نيكليوفيلي أما إزالتها فتكون في شروط إما حمضية بوجود حمض يود الهيدروجين عندما تكون مجموعة الحماية هي الاستيل أو البنزويل أما مجموعة البنزيل فتتم إزلتها بالهدرجة.

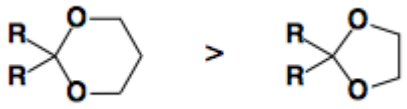


٢-٤- **حماية الوظيفة الكربوكسيلية:** تتم حماية الوظيفة الكربوكسيلية و ذلك بتحويلها إلى استر فمثلا عند تحويلها إلى استر الميتيل او استرات ثالثي البوتيل تتم إزالة الحماية باستخدام حمض أو اساس . أما إذا تم التحويل إلى استرات البنزيل تتم إزالتها بالهدرجة .

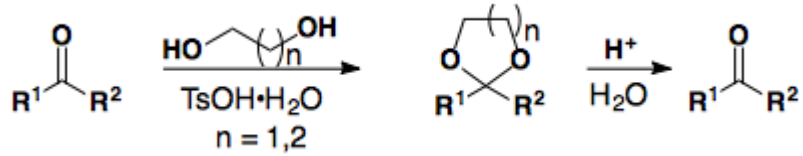


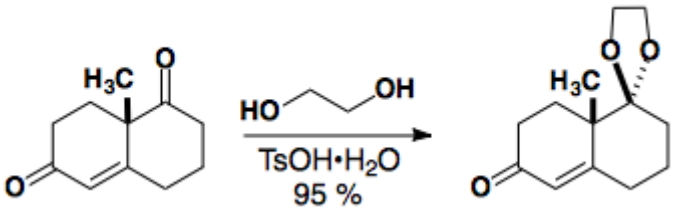
٣-٤- **حماية الوظيفة الكربونيلية :** تعتبر الاسيتالات و الكيتالات الحلقية مجموعات حماية مثالية لكل من الالدهيدات و الكيتونات و ذلك باستخدام الديولات حيث ان ازالة ١-٣ دي اوكسان 1.3-dioxanes اسرع من ازالة ١-٣ دي اوكسولان 1.3-dioxolanes





تتم إزالة مجموعة الحماية في وسط حمضي

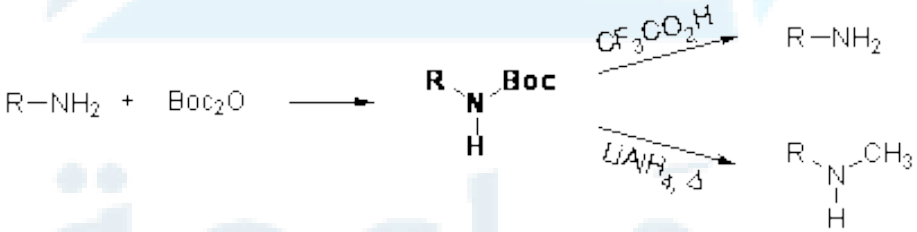




٤-٤- **حماية الوظيفة الأمينية:** يمكن حماية الوظيفة الأمينية بعدة طرق منها تحويل الوظيفة الأمينية إلى وظيفة أميدية و ذلك بمفاعلتها مع كلوريد الحمض و من ثم إزالة مجموعة الحماية بالحلمهة إما في وسط حمضي أو في وسط قلوي

$$RNH_2 \xrightarrow{PhCH_2COCl} RNHCOCH_2Ph \xrightarrow[Pd/C]{H_2} RNH_2$$

و يمكن حماية المجموعة الامينية أيضا باستخدام tert-butyloxy carbonyl أو Boc-NH تتم إزالتها إما في وسط حمضي أو بالهدرجة باستخدام رباعي هدريد الليثيوم و الألمنيوم $LiAlH_4$



https://manara.edu.sy/

تصميم اصطناع عضوي

(Designing Of Organic Synthesis)

مقدمة

ينطلق الاصطناع الكيميائي لمركب دوائي أو لمشابه بنيوي من مواد أولية متوافرة تجارياً ورخيصة الثمن. يتم تحويلها عبر سلسلة من التفاعلات غير المكلفة إلى المركب الهدف. و يعتبر اصطناع كل مركب دوائي تحدياً بحد ذاته.

تعتمد المقاربة العامة لوضع مخطط لاصطناع مركب دوائي على العودة خلفاً انطلاقاً من البنية الكيميائية للمركب النهائي وفق سلسلة من المراحل حتى الوصول إلى مواد أولية متوافرة تجارياً ورخيصة.

لقد تم تطوير هذه المقاربة من قبل العالم S Warren والذي وضع لها أسسا وقام بدراستها وجعلها أكثر منهجية حتى باتت تعرف باسم: **مقاربة التقطيع** (disconnection approach) أو تحليل **الاصطناع الراجع** (retrosynthetic analysis).

يفترض أن يتمتع المخطط النهائي للاصطناع الدوائي لمركب ما بمجموعة من الميزات من أهمها:

- أن يتضمن أقل عدد ممكن من المراحل.
- أقصى مردود نهائي ممكن.
- أن يتضمن التفاعلات الاسهل و الأقل كلفةً و الأكثر مردوداً.
- الأقل خطورةً و تلويثاً للبيئة.

١- مقاربة التقطيع (Disconnection Approch)

يفترض أن يتم اختيار المواد الأولية اللازمة للاصطناع بحيث: تعطي الفرصة الأفضل للحصول على المركب المطلوب.أن تكون رخيصة الثمن. و أن تكون متوافرة تجارياً.

تستخدم مقاربة التقطيع في تحديد المواد الأولية اللازمة للاصطناع. و تحديد الخطوات اللازم اتباعها في هذا الاصطناع.

ملاحظة: يمكن تحديد الطريق الأنسب و المواد الأولية الأفضل لاصطناع مركب ما من خلال إجراء تعديلات بنيوية على طريق معروف سابقاً لاصطناع مركب مشابه بنيوياً للمركب المطلوب.

يعتمد اختيار التفاعلات الكيميائية المستخدمة في اصطناع مركب ما على البنية الكيميائية للمركب الهدف.

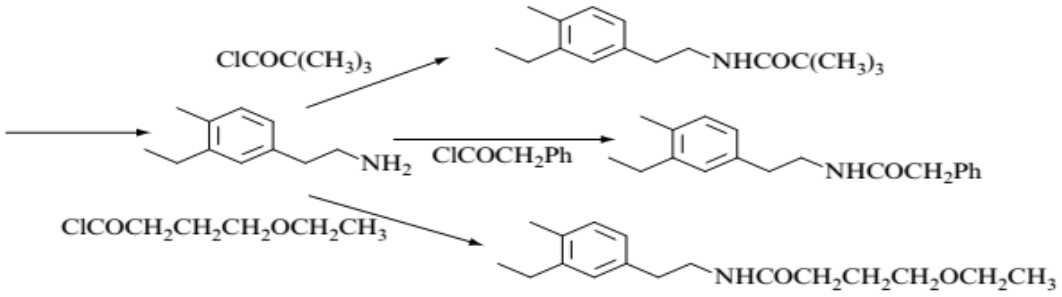
يجب عند اختيار هذه التفاعلات مراعاة الاعتبارات التالية:

- التفاعل ذو مردود عالي جداً.
- نواتج التفاعل سهلة الفصل و التنقية و يمكن تحديد بنيتها الكيميائية بسهولة.
- تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective).
- يجب على التفاعلات المستخدمة في مرحلة البحث العلمي أن تكون ملائمة أيضاً للتطبيق في مرحلة الإنتاج التجاري للمركب (تحضير كميات كبيرة). و يعتبر التنوع أو التشعب من الميزات الهامة في تصميم اصطناع دوائي.

يجب أن تتمتع طريقة الاصطناع المختارة بإمكانية إجراء تعديلات على البنية الكيميائية للمركب القائد بسهولة كبيرة: بشكل مباشر على المركب النهائي أو أثناء عملية اصطناعه الكيميائي.

تتمثل التعديلات البنيوية المذكورة في: تغيير طبيعة سلسلة جانبية و إدخال متبادلات جديدة على مواقع لا تملك متبادلات مسبقا.

مثال: إن وجود مجموعة أمينية يسمح بإدخال سلاسل جانبية متنوعة باستخدام تفاعل الأسيلة (N-acylation).



تنطلق هذه المقاربة من البنية الكيميائية للمركب الهدف. وتعمل على تبسيطها وذلك بتقطيعها إلى أجزاء تعرف باسم Synthons. يتم تمثيل كل مرحلة من المراحل بسهم مضاعف (⟹). يشار إلى الرابط الذي سيتم عنده التقطيع بوضع خط متعرج بشكل عمودي عليه.

تتحول- على الورق- كل واحدة من الأجزاء الناتجة (Synthons) إلى مركب حقيقي يعرف باسم الكاشف (reagent). يكون الكاشف ذو بنية كيميائية مطابقة لبنية الجزء الموافق.

يتم اختيار مكان إجراء التقطيع بحيث نحصل على الكاشف الأمثل لإجراء تفاعل إعادة الربط أثناء اصطناع المركب. يتم إعادة الخطوات السابقة على الكواشف الناتجة من كل عملية تقطيع حتى الوصول إلى مواد أولية متوافرة تجارياً.

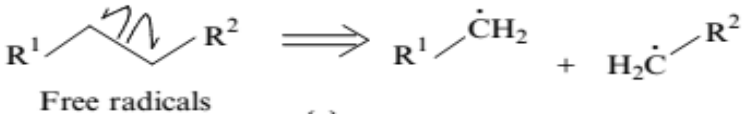
ملاحظة: يجب الأخذ بعين الاعتبار جميع احتمالات و إمكانيات إجراء التقطيع.

ملاحظة: يتطلب اختيار الكواشف وتفاعلات إعادة ربطها مع بعضها البعض الكثير من القراءة للمقالات و المراجع العلمية ذات الصلة.

٢- أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع

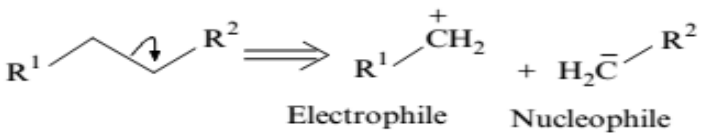
يمكن إجراء التقطيع بطريقتين متناظرة و غير متناظرة :

أولا الطريقة المتناظرة (homolytic) : ينتج عن التقطيع المتناظر جذور حاوية على عدد متساوي من الالكترونات . يعتبر إجراء التقطيع بطريقة متناظرة غير مفضل عادةً وذلك بسبب صعوبة توقع تفاعلات إعادة الربط.

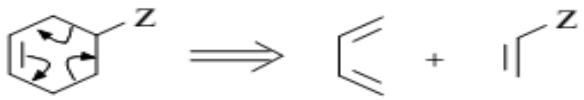


ثانيا الطريقة غير المتناظرة (heterolytic): هنا يتم الحصول على أجزاء إحداها تملك الزوج الالكتروني و تكون مشحونة سلبيا و الأخرى لا تملك الكترونات و تكون مشحونة ايجابا.

إن التقطيع غير المتناظر المقاربة الأكثر فائدةً لتصميم اصطناع دوائي لأنه يقسم الجزيئة بسهولة إلى أجزاء محبة للالكترونات وأجزاء محبة للنواة والتي يمكن تحويلها بسهولة كبيرة إلى الكواشف المحبة للالكترونات والكواشف المحبة للنواة الموافقة والضرورية لإعادة ربط هذه الأجزاء. تعتبر طرق التقطيع غير المتناظر الأكثر استخداما تلك التي تعطي أنماط ثابتة أو تلك التي يمكن إجراؤها بآلية تقطيع سهلة (الحلمهة مثلاً) لأن إمكانية إعادة ربطها أسهل بكثير.



يمكن إجراء التقطيع في بعض الروابط داخل الحلقات و ذلك اعتماداً على تفاعلات تشكيل الحلقات



Z = An electron withdrawing group

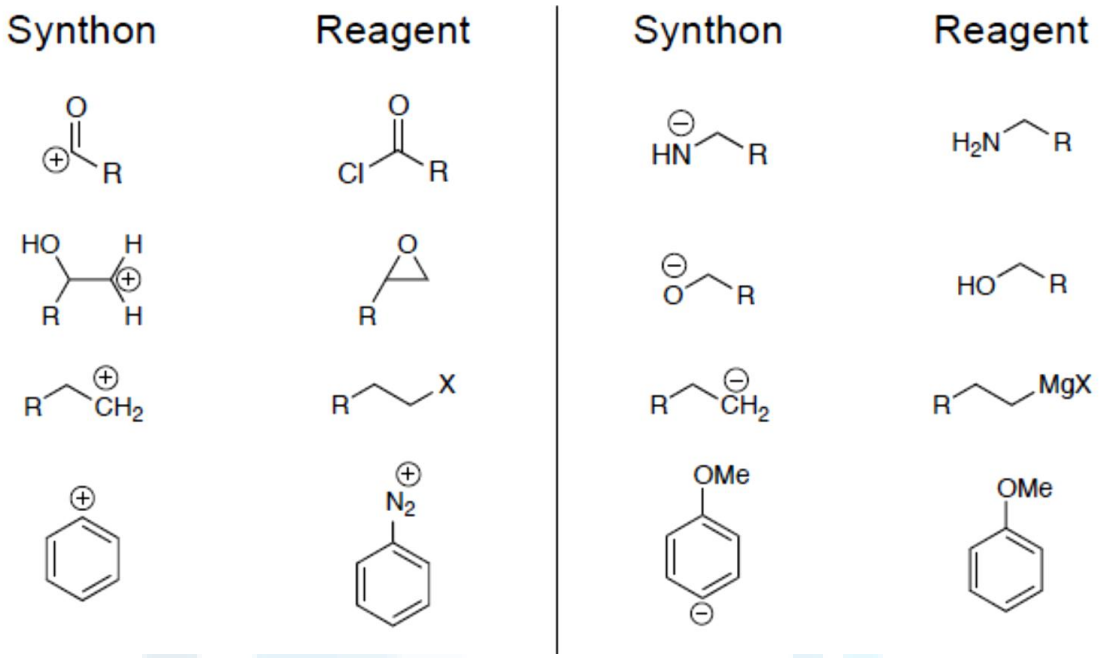
عادةً، يتم إجراء التقطيع عند أجزاء البنية الكيميائية المرتبطة مع بعضها البعض بواسطة مجموعات وظيفية مثل: الاسترات و الأميدات والأسيتالات و ذلك بسبب سهولة إيجاد تفاعلات لإعادة ربطها مع بعضها البعض.

يتم، في كل مرحلة من مراحل التقطيع، الاعتماد على الأجزاء الناتجة (Synthons) كدليل لاختيار الكاشف الحقيقي الموافق والذي يمكن استخدامه في الاصطناع الفعلي (reconversion synthesis).

تكون هذه الكواشف عبارة عن المركبات الكيميائية التي تمتلك مراكز التفاعل المناسبة المحبة للنواة أو المحبة للالكترونات.

أمثلة: يمكن لجزء الكاربانيون ($R - CH_2^-$) أن يكون الكاشف المقابل له هو كاشف غرينيارد ($R\text{-}CH_2 - MgBr$).

يمكن لجزء محب للالكترونات مثل ($R\text{-}CO^{+}$) أن يكون الكاشف المقابل له هو كلورور الحمض (RCOCl) أو الاستر (RCOOR`). فيما يلي أمثلة عن الأجزاء الناتجة (Synthons) و الكاشف المقابل.



ملاحظة من الضروري التنويه الى مصطلح **Umpolung** الالماني و الذي يعني انعكاس القطبية و هو تعديل كيميائي يهدف الى عكس قطبية المجموعة الوظيفية ليسمح بتطبيق تفاعلات ثانوية لم تكن ممكنة كما في حالة البنزن المشحون ايجابا و كربون مجموعة الكربونيل المشحون سلبا

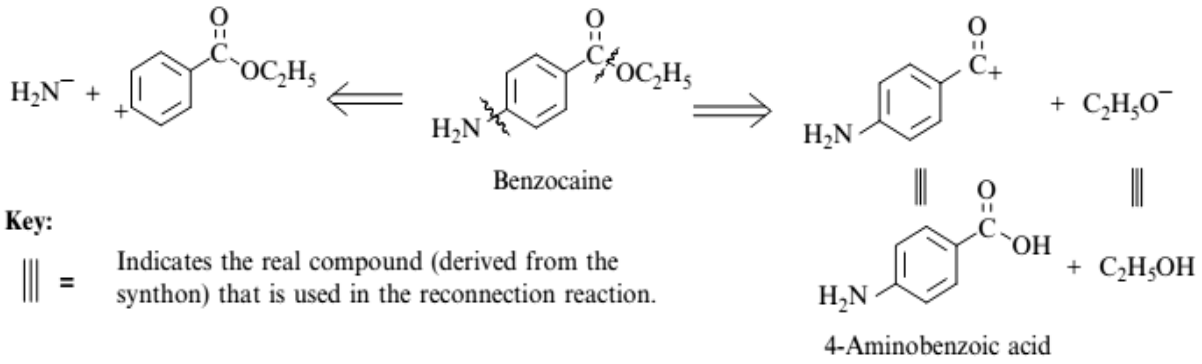
يمكن استخدام مقاربة التقطيع في كلا نمطي الاصطناع (الخطي و المتشعب). يجب في كلتا الحالتين الأخذ بعين الاعتبار الأمور التالية:

- ✓ يؤثر ترتيب التقطيع على سهولة و اتجاه التفاعلات التالية.
- ✓ يفضل اجراء التقطيع عند الرابطة C-X لأنه عامة أسهل من إجراء التقطيع عند الرابطة كربون-كربون C-C .
- ✓ إذا كان لابد من إجراء التقطيع عند الرابطة كربون- كربون C-C يجب تحليل المجموعات الوظيفية و علاقتها ببعضها البعض.
- ✓ الحاجة في بعض الحالات لحماية مجموعة فعالة في مركب ما باستخدام مجموعات حماية مناسبة.

- ✓ الحاجة لإنشاء أو إدخال مراكز غير متناظرة فراغياً (Chiral) في البنية الكيميائية.
- ✓ تكرار عملية التقطيع حتى الوصول إلى المواد الأولية.

سيتم توضيح أساسيات تقنية التقطيع بدراسة مثال عملي و هو اصطناع البنزوكائين (مخدر موضعي).

يوضح الشكل التالي احتمالات الاصطناع الراجع للبنزوكائين

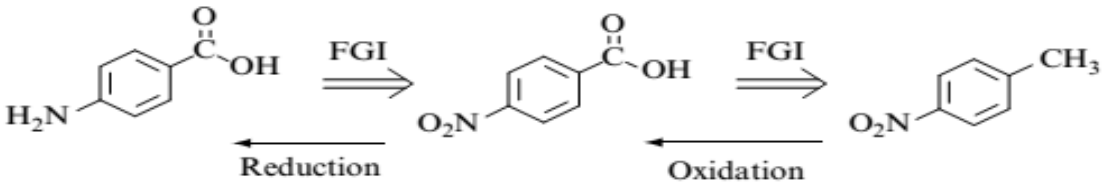


إن إجراء التقطيع عند الاستر هو الطريق الأفضل لأن تشكيل الاستر سهل نسبياً في حين أنه من غير السهل إدخال مجموعة أمينية محبة للنواة على حلقة بنزن.

يعتبر الايتانول مادة أولية متوافرة تجارياً في حين أن حمض ٤-أمينو البنزوئيك ليس كذلك.

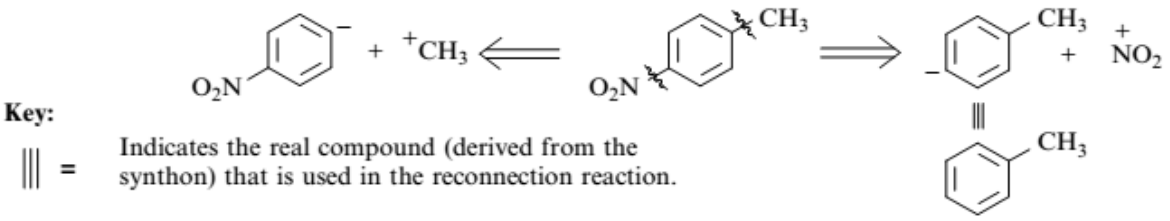
تحديد مكان التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لحمض ٤-أمينو البنزوئيك.

ستكون المرحلة التالية هي مرحلة الانتقال بين المجموعات الوظيفية . Functional Group Inter Conversion (FGI)



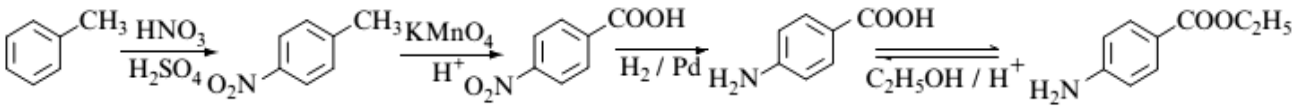
يمكن الحصول على مجموعات الحموض الكربوكسيلية العطرية بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية . يمكن الحصول على مجموعة الأمين العطرية بإرجاع مجموعة نترو الموافقة. يجب مراعاة حقيقة أن مجموعة الأمين حساسة لعملية الأكسدة.

تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميتيل و النترو كما يلي:



يفضل إجراء التقطيع عند مجموعة النترو لكون التولوين مركب تجاري متوافر. كذلك فان تحضير ٤-نترو التولوين أسهل بإضافة مجموعة نترو إلى التولوين منه بإضافة مجموعة ميتيل إلى نترو البنزن.

يتمثل، بالنتيجة، الاصطناع الكامل للبنزوكائين كما يلي

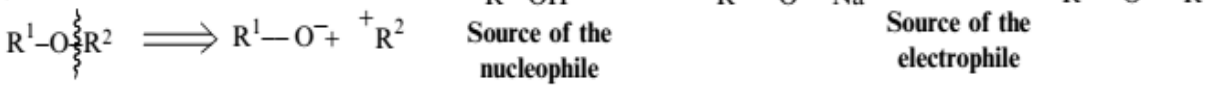


فيما يلي جدول يوضح أهم اساسيات مقاربة التقطيع

Disconnections	Examples of reconnection reactions

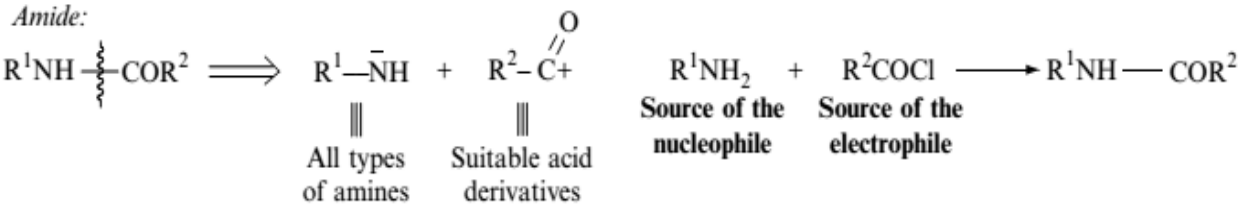
Functional group disconnections:

Ether:



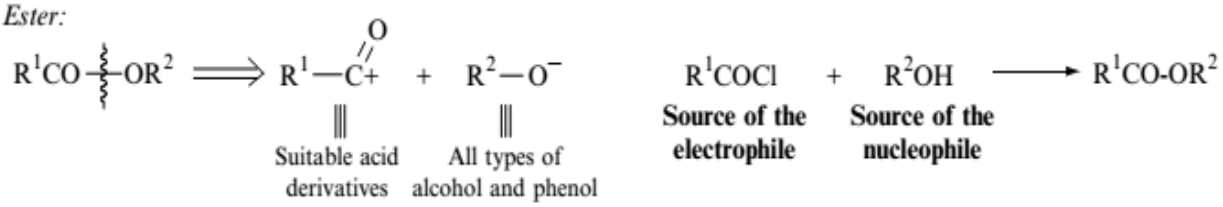
For methyl ethers use dimethyl sulphate instead of R^2I

Amide:



Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.

Ester:



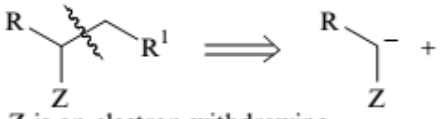
Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.

Lactone:

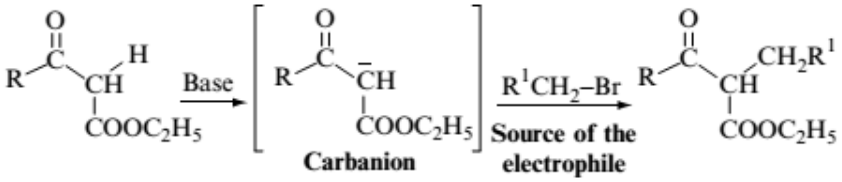
١-١- التقطيع عند الرابطة كربون – كربون

يتوجب، عادةً، إجراء التقطيع بالقرب من مجموعة معطية للالكترونات أي عند الرابطة C-X. و لكن لابد عند إجراء التقطيع من أن يكون: أحد المركبات المقابلة لأحد الأجزاء الناتجة عن التقطيع (Synthon) قادراً على تشكيل شاردة كربون سالبة (كاربانيون). المركب الثاني المقابل للجزء الآخر يجب أن يحتوي على مركز محب للالكترونات.

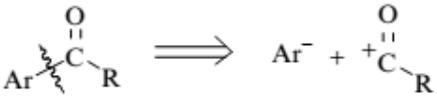
بالتالي، تكون إعادة الربط بين الأجزاء هي عبارة عن تفاعل استبدال على شاردة الكاربانيون الموافق أو تفاعل التكاثف الموافق.



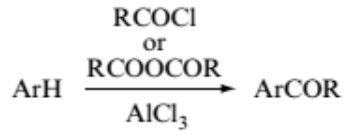
Z is an electron withdrawing group, eg. NO_2, COOR, SOR, SO_2R, CN.



Friedel-Crafts disconnections:



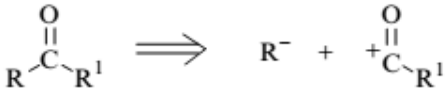
Source of the nucleophile

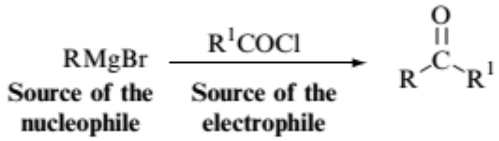


Ar = an aromatic system.

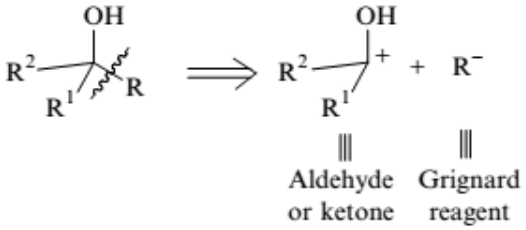
The position of substitution will depend on the nature of the substituents on the aromatic (Ar) ring system

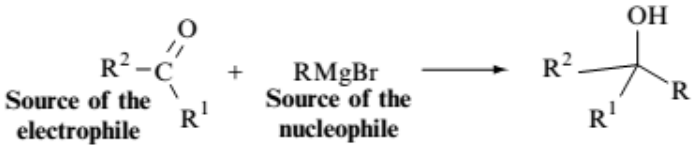
Adjacent to a ketone:



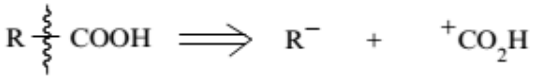


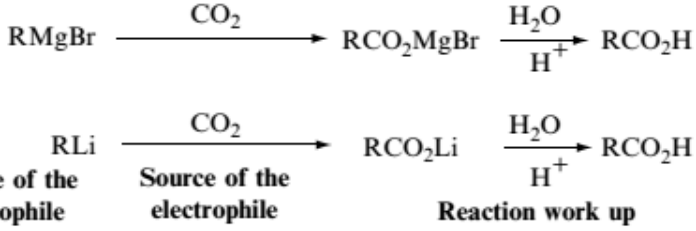
Adjacent to an alcohol:



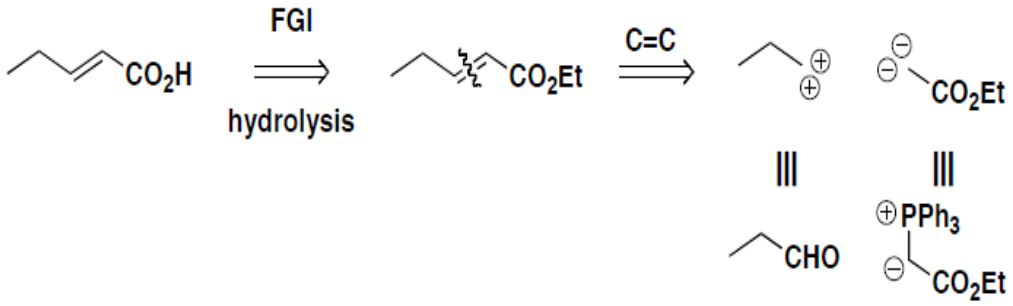


Carboxylic acids:





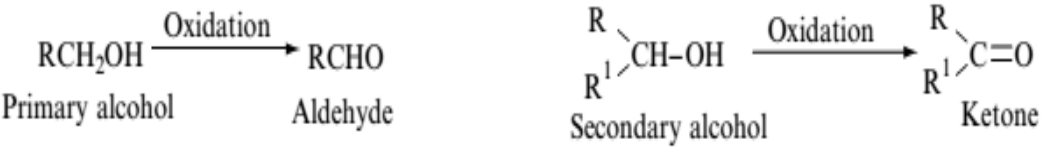
ملاحظة يعطي تقطيع الرابطة المضاعفة كربون كربون يؤدي الى ظهور شحنتين موجبتين لان كل رابطة تعطي شحنة موجبة عند التقطيع



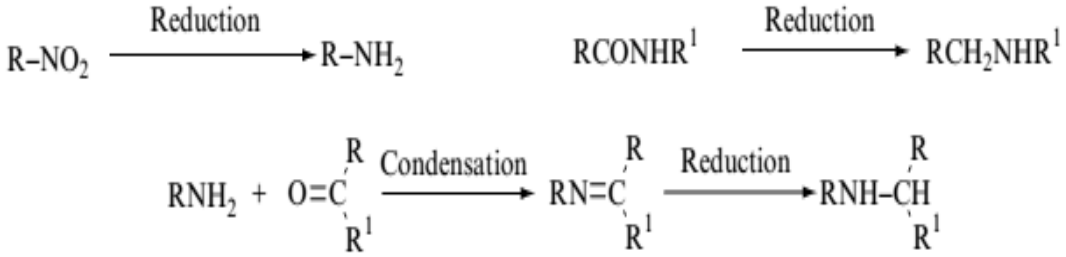
يتم الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية في بنية المركب المطلوب باستخدام طريقة الانتقال بين المجموعات الوظيفية (FGI). فيما يلي جدول يبين عدد من الأمثلة:

Alkenes: By elimination of alcohols and halides.

Aldehydes and ketones: By oxidation of the appropriate alcohol.



Amines:



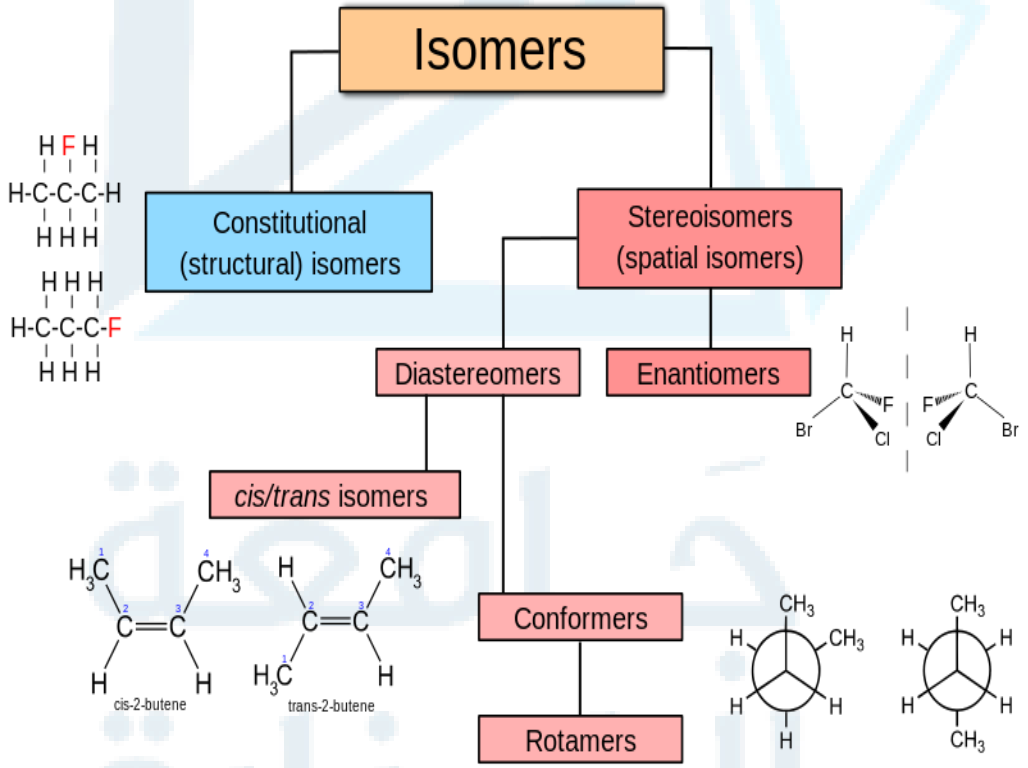
Useful one carbon additions to aromatic ring systems:

٢-١- اصطناع المراكز غير المتناظرة (Asymmetry in synthesis)

يتطلب وجود مركز أو مراكز عدم تناظر في بنية المركب الهدف استخدام إحدى طريقتين لاصطناعه:

١- استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً (non-stereoselective reaction) من ثم فصل المماكبات الفراغية الناتجة.

٢- استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective reactions) و التي تعطي، بشكل رئيسي، واحد فقط من المماكبات الفراغية المحتملة.



٢-١-٢- استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً (Non-stereoselective reaction)

ينتج عن استخدام التفاعلات غير الانتقائية فراغياً:

- مزيج من المماكبات الفراغية (diastereoisomers)

https://manara.edu.sy/

- مزيج من المماكبات المرآتية (مزيج راسيمي) (enantiomers).

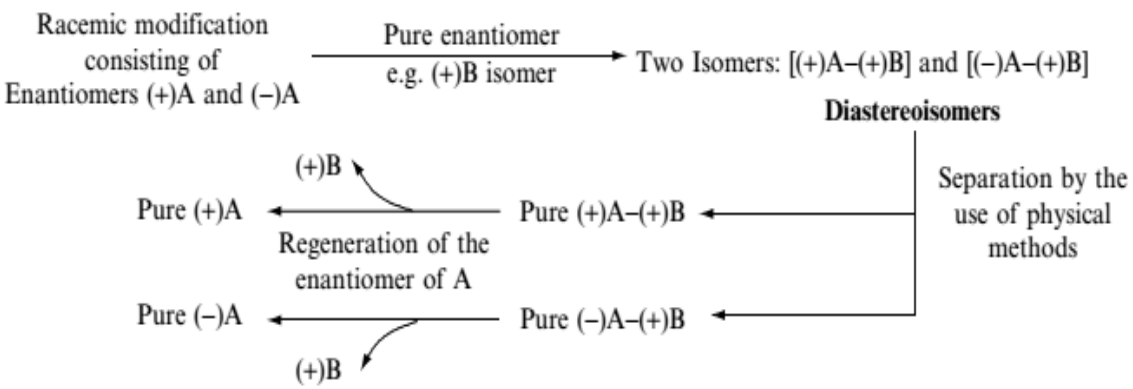
تبدي المماكبات الفراغية خصائص فيزيائية مختلفة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض ممكناً. من أهم الطرق المستخدمة لفصل المماكبات الفراغية هي:

١- البلورة المجزأة (Fractional crystallization)

٢- التفريق اللوني (Chromatogrphy).

تمتلك مكونات المزيج الراسيمي خصائص فيزيائية متماثلة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض مستحيلاً.

يعتمد فصل مكونات المزيج الراسيمي عن بعضها البعض (resolution) على تحويل هذه المكونات من مماكبات مرآتية إلى مماكبات فراغية و ذلك من خلال تفاعلها مع مماكب مرآتي نقي وفقا للمعادلة التالية.



يتم استخدام مماكب مرآتي حمضي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات القلوية. كذلك يتم استخدام مماكب مرآتي قلوي لفصل المزيج الراسيمي للمركبات الحمضية. فيما يلي جدول يوضح المجموعات الوظيفية مع طرق الفصل المناسبة اكل مزيج راسيمي

Functional group	Enantiomers used (resolving agents)	Diastereoisomers	Regeneration
Carboxylic and other acids	A suitable base, e.g. (−) Brucine (−) Strychnine (−) Morphine	Salts	Treatment with a suitable acid, e.g. HCl
Amines and other bases	A suitable acid, e.g. (+) Tartaric acid (−) Malic acid (+) Camphorsulphonic acid	Salts	Treatment with a suitable base, e.g. NaOH
Alcohols	A suitable acid (see above)	Esters	Acid or base hydrolysis

ملاحظة: يمكن فصل المزيج الراسيمي للمركبات المعتدلة بتحويلها إلى حموض أو أسس موافقة

يتم فصل مزيج المماكبات الفراغية الناتجة بالاعتماد على الاختلاف في خصائصها الفيزيائية. و يتم الحصول على المماكب المرآتي المطلوب انطلاقاً من المماكب الفراغي الموافق باستخدام التفاعلات المناسبة. يؤدي استخدام هذه الطريقة في الاصطناع الدوائي إلى انخفاض في المردود: حيث تكون النسبة النظرية القصوى لمماكب مرآتي هي ٥٠ % . كذلك فان إمكانية أن يعود هذا المماكب المرآتي لتشكيل مزيج راسيمي من جديد مما ينقص المردود بشكل أكبر.

٢-٢-٢- استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective reactions)

التفاعلات الانتقائية فراغياً بالتعريف هي التفاعلات التي تعطي مماكب واحد من المماكبات الفراغية المحتملة بشكل أساسي. و هنا لابد من الإشارة إلى المصطلحين التاليين في حساب المردود:

diastereoisomeric excess: يرمز له اختصاراً .d.e. يتميز بمردود تفاعل انتقائي فراغياً من المماكبات الفراغية. و يعبر عن مدى انتقائية هذا التفاعل.

enantiomeric excess : يرمز له اختصاراً .e.e . يتميز بمردود تفاعل انتقائي فراغياً من المماكبات المرآتية. و يعبر عن مدى انتقائية هذا التفاعل.

يتم حساب هذه القيم بالعلاقة التالية:

$$\text{e.e. or d.e.} = \frac{(\text{yield of the major stereoisomer} - \text{yield of the minor stereoisomer})}{\text{yield of the major stereoisomer} + \text{yield of the minor stereoisomer}} \times 100$$

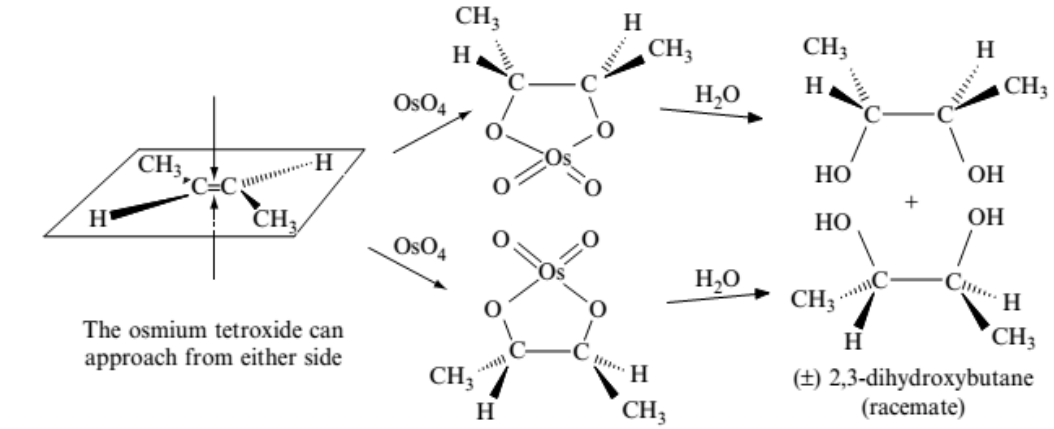
$$\text{e.e.or d.e.} = \%\,\text{major stereoisomer} - \%\ \text{minor isomer}$$

- تدل قيم e.e. و d.e. المساوية للصفر (٠%) على أن: التفاعل يعطي جميع المماكبات الفراغية المحتملة بنسب متساوية و يكون المزيج الناتج راسيمياً إذا كانت المماكبات الناتجة مرآتية.
- تشير قيم e.e. و d.e. المساوية للمئة (١٠٠%) إلى أن: التفاعل قد أعطى مماكباً فراغياً واحداً من المماكبات المحتملة. ويكون نادر الحدوث عملياً لأن معظم التفاعلات تعطي مزيجاً من المماكبات الفراغية و لكن بنسب متفاوتة.

يتأثر التوضع الفراغي لناتج التفاعل بكل مما يلي: البنية الكيميائية للمواد المتفاعلة. الكواشف المستخدمة. آلية التفاعل بين هذه المواد.

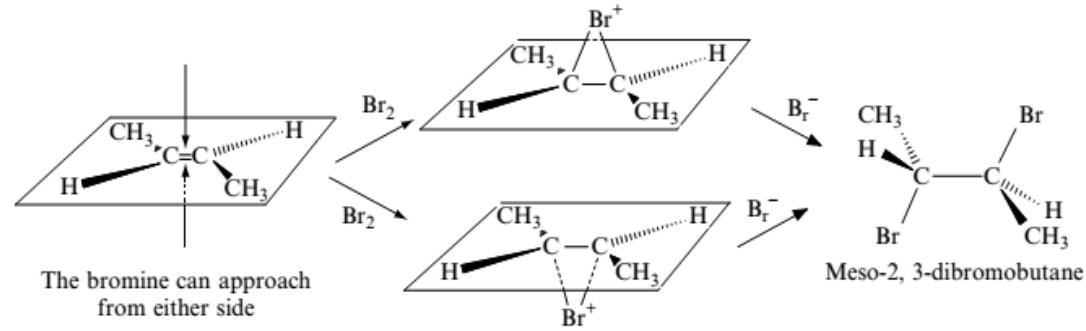
مثال: يعطي تفاعل إدخال زمرة الهيدروكسيل على مركب but-2-ene باستخدام كاشف رباعي أوكسيد الأوسميوم و الماء مزيجاً راسيمياً.

يعطي تفاعل برومة المركب السابق نفسه باستخدام البروم مركب ميزو (meso compound). وهو غير فعال ضوئيا.



Overall reaction:

$CH_3CH{=}CHCH_3$ (but-2-ene) $\xrightarrow[\textbf{(a)}]{OsO_4/H_2O}$ $CH_3CHOHCHOHCH_3$ (±) 2,3-dihydroxybutane (racemate)



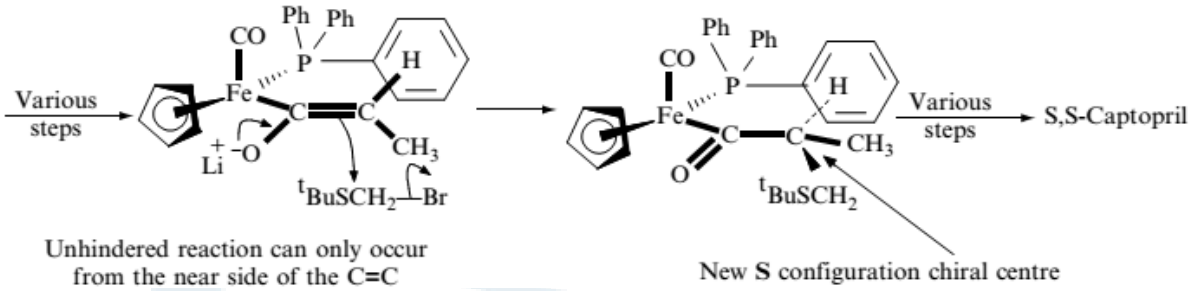
Overall reaction:

$CH_3CH{=}CHCH_3$ (but-2-ene) $\xrightarrow[\textbf{(b)}]{Br_2}$ $CH_3CHBrCHBrCH_3$ Meso-2,3-dibromobutane

يميل التفاعل الانتقائي فراغياً للحدوث عند وجود إعاقة فراغية في مكان حدوث التفاعل تعيق اقتراب الكاشف من أحد الاتجاهات.

مثال: يتم في إحدى مراحل اصطناع الكابتوبريل إجراء تفاعل ألكلة للإينولات باستخدام مركب $tBuSCH_2$-Br.

يتم، في هذه المرحلة، اقتراب الكاشف من أحد جوانب الاينولات في معقد الحديد بسبب الإعاقة الفراغية من الجانب الآخر. يحدث، بالتالي، التفاعل بشكل أساسي من هذا الجانب من المعقد مما يقود إلى تشكيل ناتج يمتلك توضع فراغي من النمط S بشكل أساسي.



يمكن استخدام وسطاء أنزيمية أو غير أنزيمية لإدخال مراكز عدم تناظر فراغية إلى البنية الكيميائية للمركب الهدف. تعتمد نسبة المماكبات الفراغية الناتجة إلى بعضها البعض على القيم النسبية لطاقات التنشيط الخاصة بطرق تشكل هذه المماكبات الفراغية. كلما كان الفرق في طاقات التنشيط أكبر كلما زادت إمكانية حدوث تفاعل انتقائي فراغياً . يكون المماكب ذو طاقة التنشيط الأقل هو الأكثر نسبةً في المزيج المتشكل. يؤدي، بالنتيجة، خفض حرارة التفاعل إلى تفضيل تشكل المماكب ذو طاقة التنشيط الأقل.

٣-٢-٢-الطرق العامة المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً

لا توجد طريقة عامة و محددة لتصميم اصطناع مركز غير متناظر فراغياً. فلابد من معالجة و دراسة كل اصطناع على حدة. يعتمد النجاح، في جميع الحالات، على مهارة و إبداع الباحث.

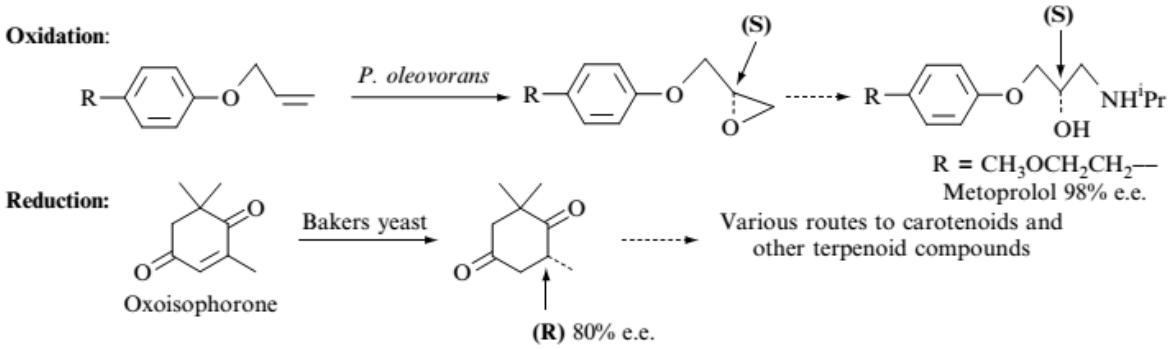
يوجد مجال واسع جداً من التفاعلات المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً و لذلك من الصعب تصنيفها.

سنقوم هنا بدراسة هذه الطرق و تصنيفها إلى: طرق تعتمد تفاعلاتها في انتقائيتها الفراغية على وجود وسطاء. طرق غير معتمدة في انتقائيتها الفراغية على وجود الوسطاء.

١-٣-٢-٢- الطرق المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية

يمكن في هذه الطرق استخدام: وسطاء أنزيمية. وسطاء غير أنزيمية.

يوجد، حالياً، عدد كبير و متنوع من الأنزيمات القادرة على ضبط التحولات الفراغية و التحكم فيها. تتضمن هذه التحولات: تفاعلات الأكسدة و الإرجاع. إضافة الأمونيا. نقل الأمين. تفاعلات الحلمهة.

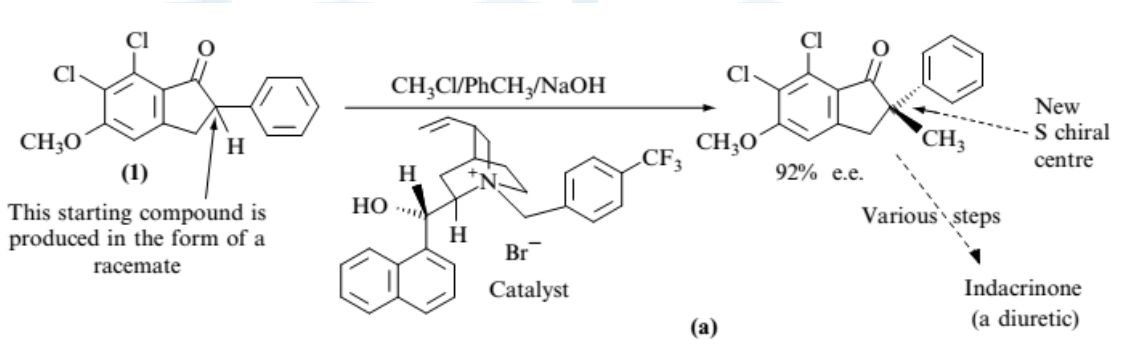


يعتمد التوضع الفراغي (Configuration) للمركز غير المتناظر على البنية الكيميائية للركيزة.

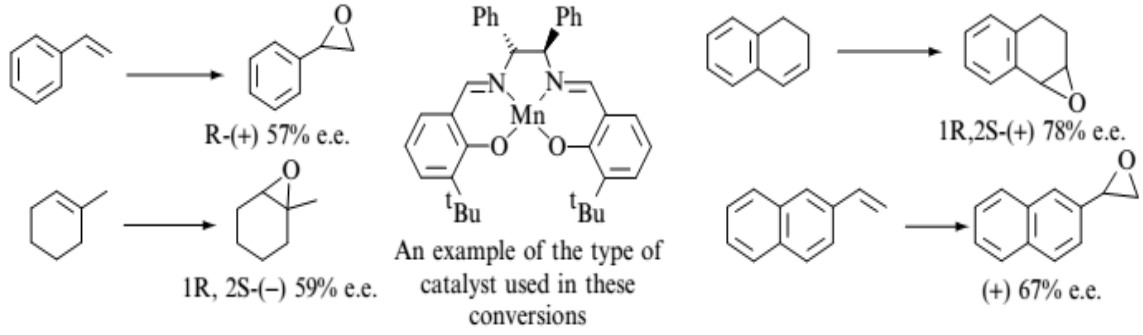
تعطي الركائز التي تملك مراكز تفاعل ذات بنية كيميائية متشابهة مراكز غير متناظرة فراغياً ذات توضع فراغي متشابه.

تتميز الطرق الأنزيمية بأنها: اقتصادية من ناحية استخدام المادة غير المتناظرة فراغياً (chiral). لكنها قد تحتاج كميات كبيرة من الأنزيم لإنتاج كميات وفيرة من المادة الدوائية.

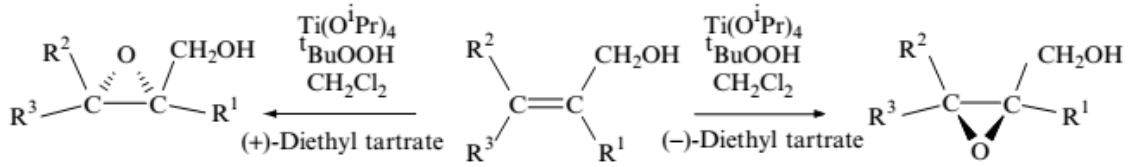
تم تطوير عدد من **الوسطاء غير الأنزيمية** المستخدمة في التفاعلات الانتقائية فراغياً. تقوم بتحويل **ركازة** تملك مركزاً غير متناظر فراغياً إلى **منتج** يملك مركزاً غير متناظر فراغياً. تتضمن هذه الوسطاء: معقدات عضوية غير معدنية. مركبات عضوية معدنية.



تكون الوسطاء العضوية المعدنية، عادةً، معقدات فعالة ضوئياً تتضمن بنيتها الكيميائية واحداً أو أكثر من المراكز غير المتناظرة فراغياً.



يوجد استثناء لهذه الحالة هو تفاعل Sharpless – Katsuki لتشكيل الايبوكسيد (epoxidation)و الذي يستخدم مزيج من معقد التيتانيوم غير المتناظر فراغياً و مماكب مرآتي لثنائي ايتيل الطرطرات.



٢-٣-٢-٢- الطرق غير المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية

يمكن تصنيف هذه الطرق إلى

١- استخدام كتل بنيوية غير متناظرة فراغياً (Chiral building blocks)

٢- استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً (Chiral auxiliary)

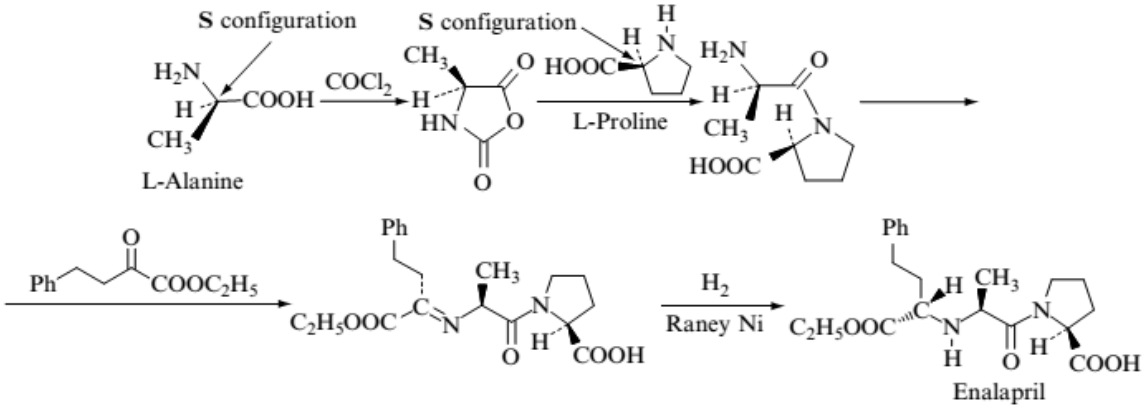
٣-استخدام كواشف و ركائز متناظرة فراغياً (Achiral substrates and reagents)

١-٢-٣-٢-٢- استخدام كتل بنيوية غير متناظرة فراغياً (Chiral building blocks):

تعتمد على استخدام كتل بنيوية تملك التوضع الفراغي المطلوب و التي تتفاعل بدورها مع الركازة المناسبة لإعطاء مركز عدم التناظر المطلوب في المركب الهدف.

مثال: اصطناع الإنالابريل (أحد مثبطات ACE)

يتم استخدام كواشف تملك مركز عدم تناظر فراغي (L-alanine , L-proline) للحصول على المركب النهائي الذي يمتلك التوضع الفراغي المطلوب.



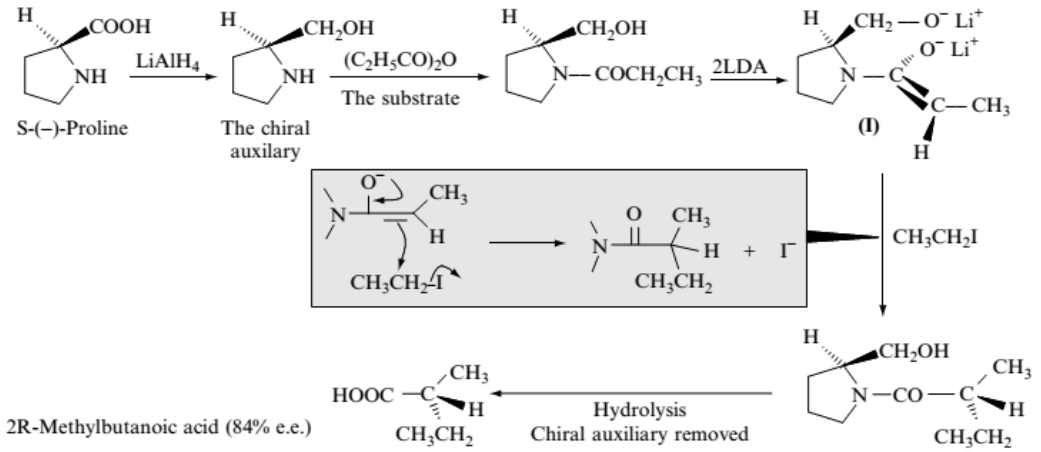
تفاعل الإرجاع في المثال السابق هو تفاعل انتقائي فراغياً حيث نحصل على المماكب S,S,S بمردود قدره ٨٧%.

تتراوح نتائج هذا النمط من التفاعلات بين تشكل مماكب مرآتي وحيد و تشكل مزيج من المماكبات الفراغية (الايزوميرات).

يمكن، على أية حال، استخدامها في التفاعلات النموذجية التي تسبب انقلاب في التوضع الفراغي.

٢-٢-٣-٢-٢- استخدام مجموعات مساعدة غير متناظرة فراغياً (Chiral auxiliary):

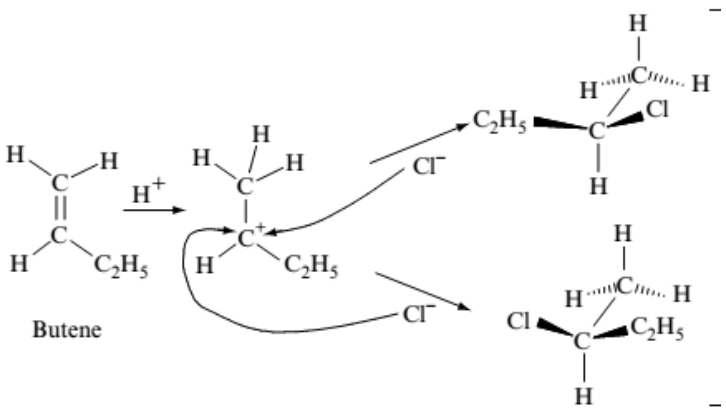
يتم ربط ركازة متناظرة فراغياً مع نظير مرآتي نقي (chiral auxiliary) لتشكيل مركب وسيطي يملك مركز عدم تناظر فراغي. تؤدي معالجة المركب الوسيطي السابق مع كواشف مناسبة إلى الحصول على مركز عدم تناظر جديد. تقود المجموعة المساعدة إلى تشكيل أحد المماكبات الفراغية بشكل مفضل على غيره. يتم استكمال التفاعل، في هذه الحالة، بإزالة المجموعة المساعدة و التي يمكن، أحياناً، استردادها و إعادة استخدامها مما يقلل من التكلفة المادية. تتميز هذه المقاربة بأنها تعطي مماكبات فراغية من الممكن فصلها باستخدام البلورة أو التفريق اللوني ويتم بعد ذلك التخلص من المماكب الفراغي غير المطلوب.



٣-٢-٣-٢-٢-استخدام كواشف و ركائز متناظرة فراغياً (Achiral substrates and reagents):

يوجد عدد كبير من الكواشف و الركائز المتناظرة فراغياً و التي يمكن أن تؤدي إلى تشكيل مراكز عدم تناظر فراغي.

مثال: تعطي الإضافة الالكتروفيلية لحمض كلور الماء إلى البوتن مزيج راسيمي من المماكبين المرآتيين R و S لمركب ٢- كلورو البوتان لأن الإضافة تملك فرصاً متساوية للحصول من كلا الجانبين بالنسبة للرابطة المضاعفة.



تعتمد الفائدة من استخدام هذا النمط من التفاعلات في الاصطناع الانتقائي فراغياً على **طبيعة المنتج**.، وفي حال الحصول على مزيج من المماكبات الفراغية أو المرآتية، هنا تعتمد الفائدة على مدى سهولة فصل المزيج الناتج إلى المماكبات المكونة له.

تصنيف مقاربة التقطيع في الاصطناع الراجع للمركبات ثنائية الوظيفة

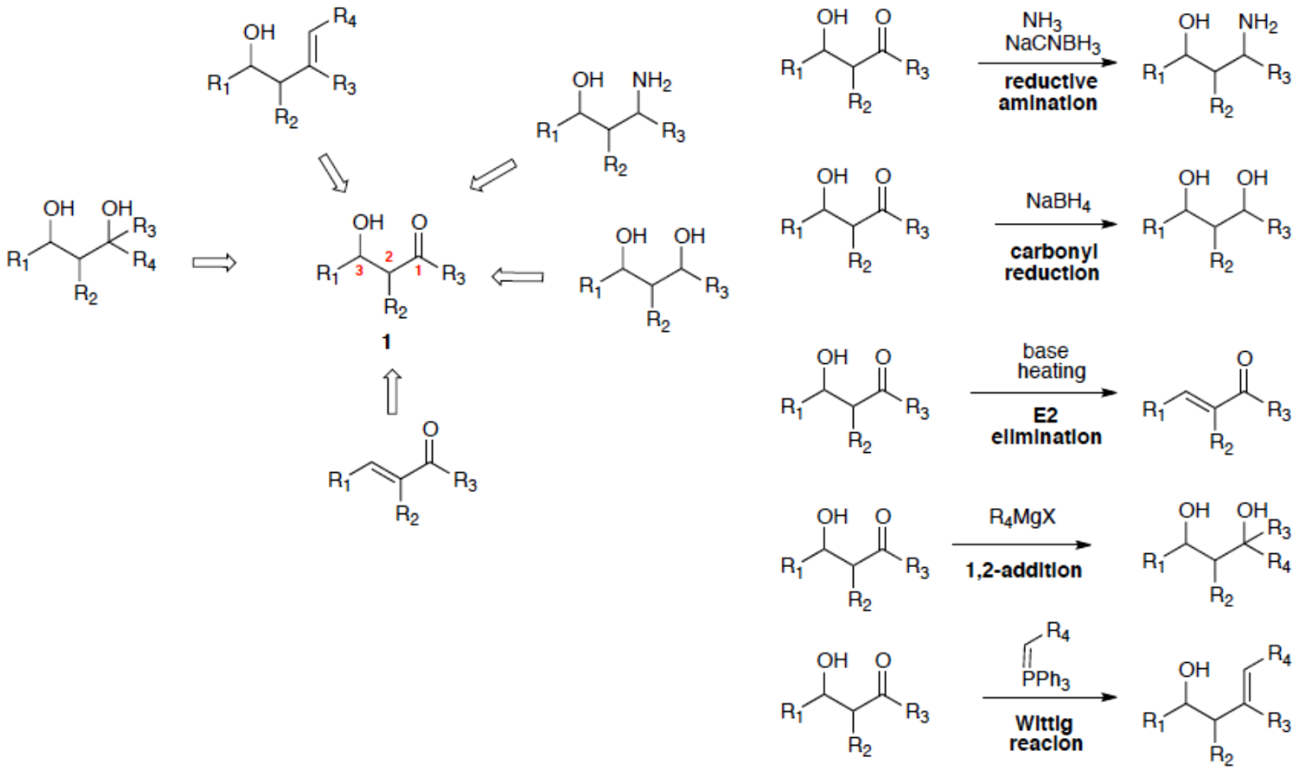
مقدمة

يعتبر هذا التصنيف مفيدا لتحديد الموقع النسبي لمجموعتين وظيفيتين في جزيئة و ذلك لمعرفة افضل طريقة لمقاربة التقطيع و بذلك نميز المركبات التالية

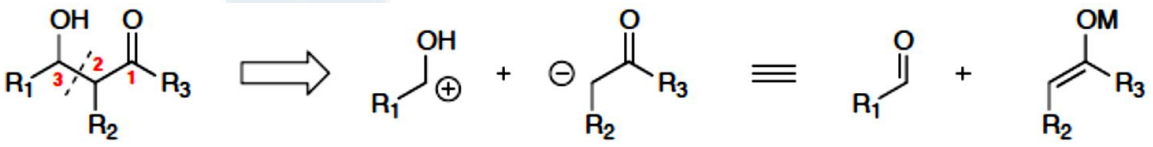
- ✓ مركبات ١-٣- ثنائية الوظيفة
- ✓ مركبات ١-٤- ثنائية الوظيفة
- ✓ مركبات ١-٥- ثنائية الوظيفة

١- المركبات ١-٣- ثنائية الوظيفة

يوجد مركبات ١-٣- ثنائية الوظيفة عديدة يمكن أن تصنع انطلاقا من الكيتون نجد أمثلة عليها فيما يلي



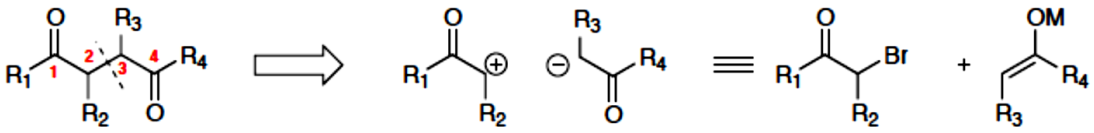
تعطي مقاربة التقطيع للرابطة ٢-٣ أجزاء synthons و التي تملك مكافئات صنعية تستخدم في تفاعل الألدول



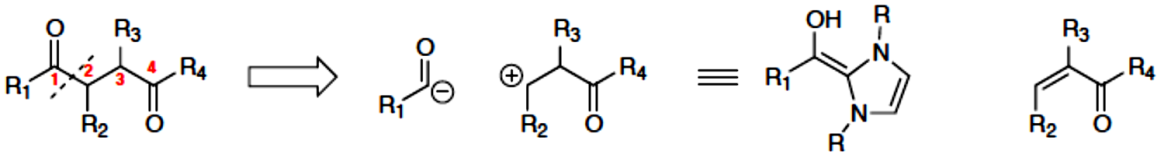
1

٢- المركبات ١-٤- ثنائية الوظيفة

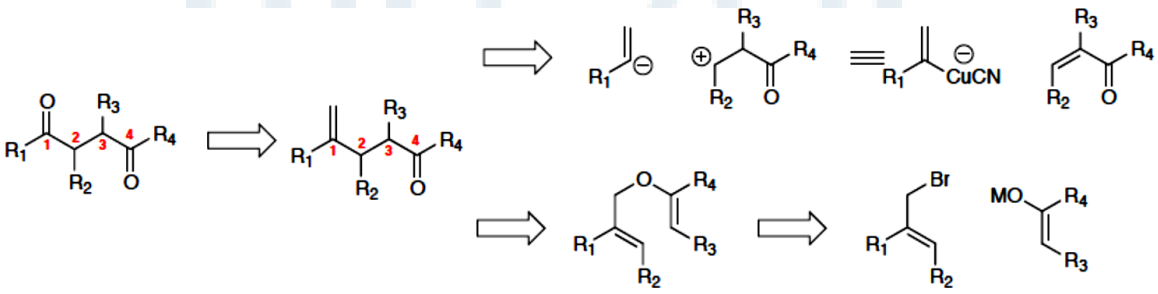
يعطي قطع الرابطة بين ٢ و ٣ أجزاء synthons و التي تملك مكافئات صنعية و لكنها غير متوافقة .في حين أن قطع الرابطة بين ١ و٢ يقود إلى الإضافة ١-٤.



2 reactive centers
BAD DISCONNECTION

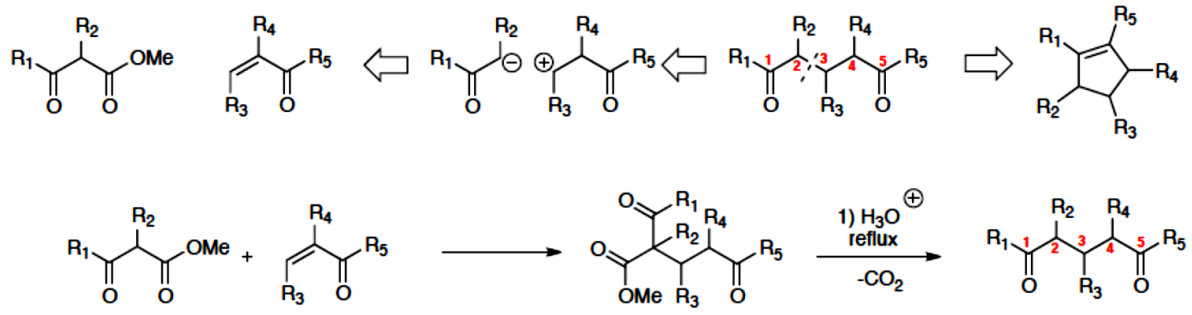


إن التحولات الداخلية البسيطة لمجموعة وظيفية تسمح بالحصول على طرق بديلة للمركبات ١.٤ ثنائية الوظيفة

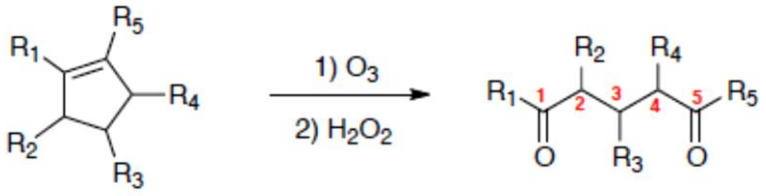


٣- المركبات ١-٥- ثنائية الوظيفة

إن التقطيع بين ٢ و ٣ يعطي أجزاء أساسية للإضافة ١-٤

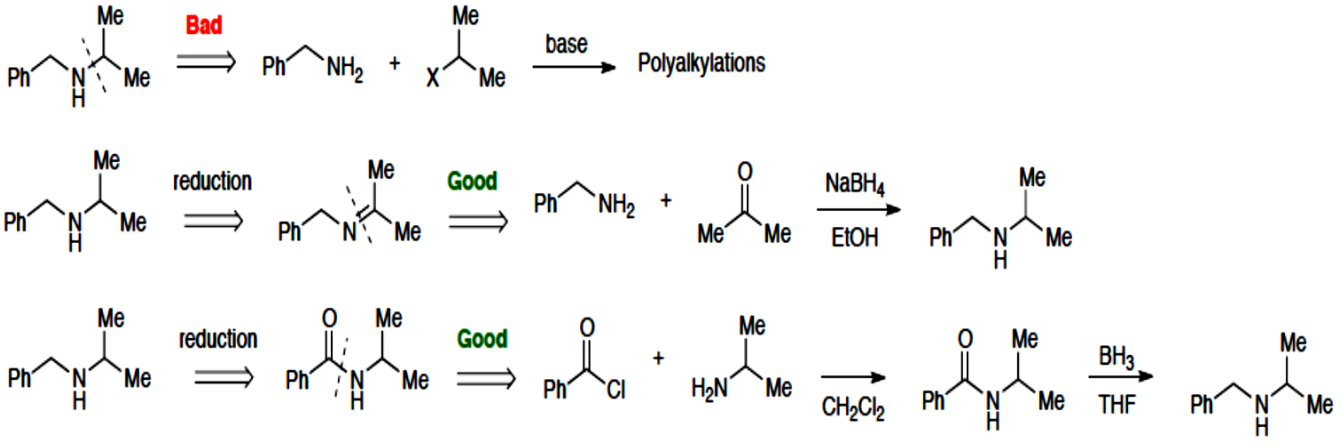


يمكن الحصول على نفس الاستبدال من حلقي بنتاديين و ذلك بالأوزنة



٤- الانتقال الداخلي بين الوظائف Fuctional Group Interconversion

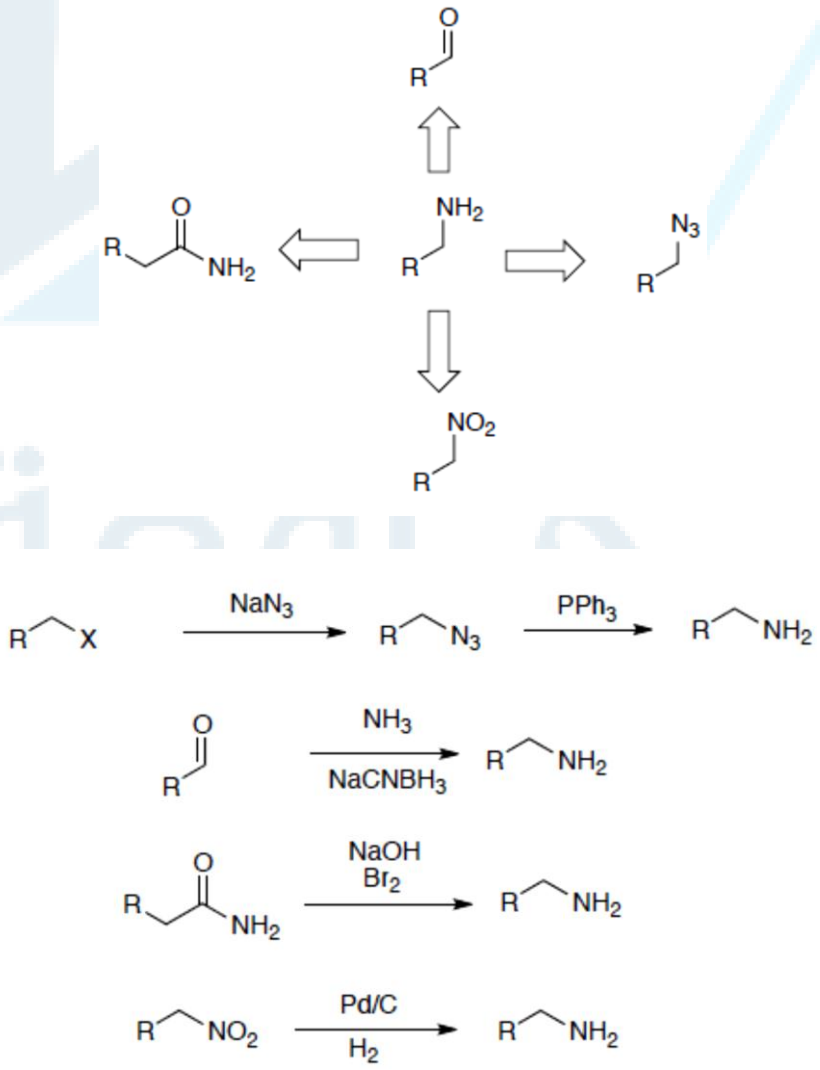
إن زيادة عدد مراحل الاصطناع يفيد في بعض الأحيان في حل العديد من المشاكل كما في الأمثلة التالية



سنتناول فيما يلي مجموعة من المركبات هي الأمينات – الكيتونات- الأوليفينات.

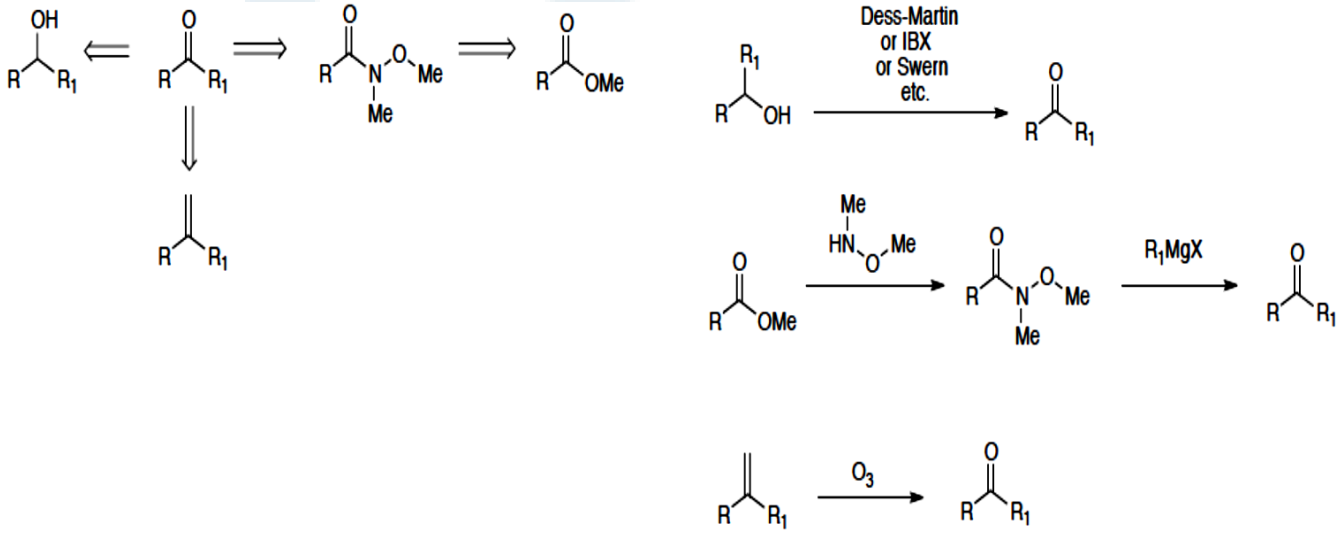
٤-١ الأمينات

تحوي العديد من المركبات الطبيعية و الأهداف الصنعية في بنيتها على وظيفة أمينية سنستعرض هنا بعض الطرق المستخدمة لإدخالها إلى الجزيئة. حيث يمكن الحصول على الأمين انطلاقا من الهاليد باستبداله بأزيد عن طريق إرجاع شترودينغر. أما الألدهيدات و الكيتونات فتعطي الأمينات عن طريق الأمينة الإرجاعية بإرجاع مركبات النترو أو إرجاع الأميدات

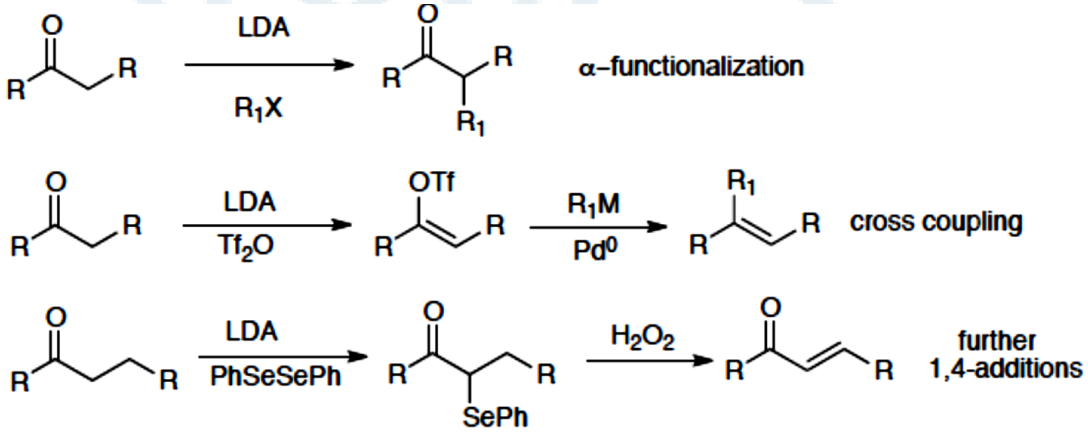


٢-٤- الكيتونات

يمكن الحصول على الكيتونات انطلاقا من الكحولات بالأكسدة او انطلاقا من أميدات وينرب Weinreb amides بالإضافة ١-٢ او انطلاقا من الألكنات و ذلك بالأوزنة.

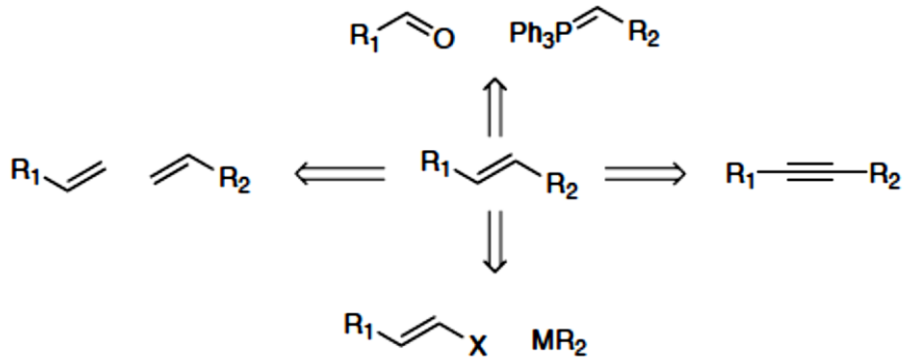


إن وجود مجموعة الكربونيل في الجزيئة يفتح احتمالات إدخال عدة مجموعات وظيفية منها في الموقع ألفا بالنسبة لمجموعة الكربونيل و بالتالي تشكيل روابط كربون –كربون جديدة و زيادة امكانية تجميع الأجزاء الكبيرة عن طريق تفاعلات التزاوج Cross couplings .

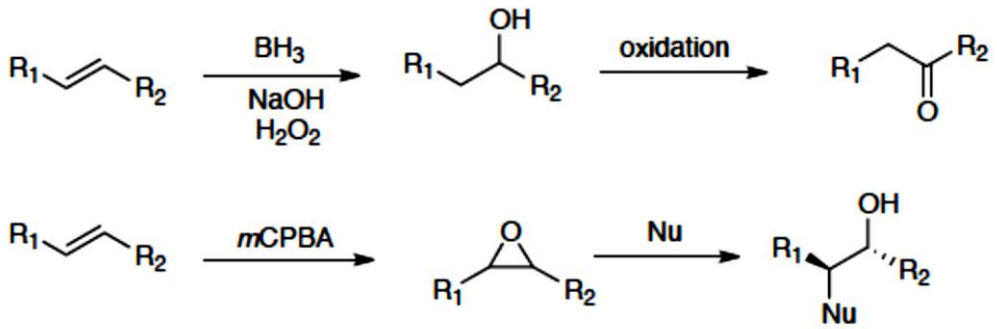


٣-٤- الأوليفينات Olefins

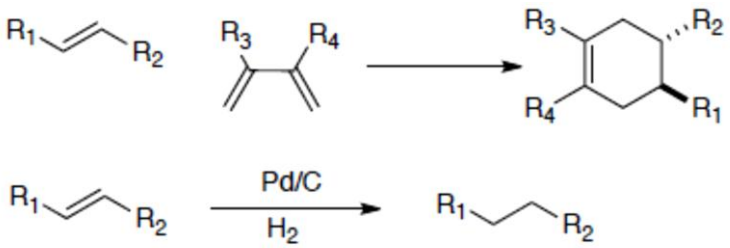
يمكن الحصول على الأوليفينات انطلاقا من الكيتونات أو الألدهيدات و ذلك عبر تفاعل فيتيغ أو بإرجاع الألكاينات alkynes أو يتم الحصول عليها من أوليفينات أخرى عبر تفاعلات الميتاتيز و التزاوج.



تسمح الاوليفينات ايضا بالعديد من الانتقالات حيث يمكن الحصول على الكحولات و ذلك بالهدرجة البورية للاوليفين و هذه الكحولات بدورها تعطي بالاكسدة الكيتونات و الحموض الكربوكسيلية. كذلك فإنه يمكن الحصول على مركب ١-٢-ثنائي الاستبدال و ذلك عن طريق فوق الأكسدة للأوليفين و من ثم فتح فوق الأكسيد.



تعطي تفاعلات ديلز ألدر على الأوليفينات مركبات حلقية كما أن إرجاع الأوليفينات يعطي الألكانات

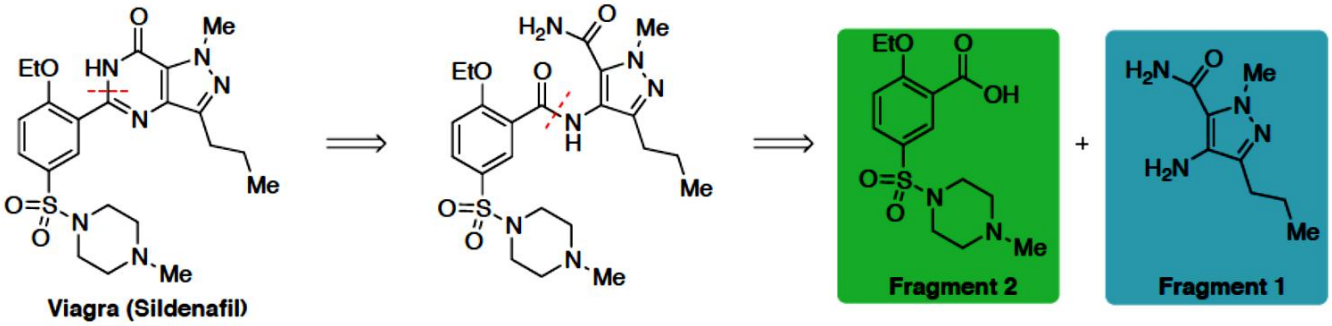


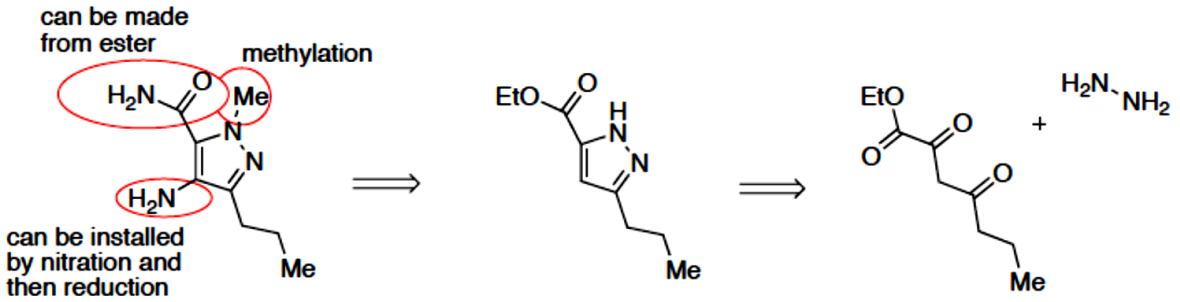
٥- الاصطناع الراجع و الكلي لبعض المركبات الدوائية

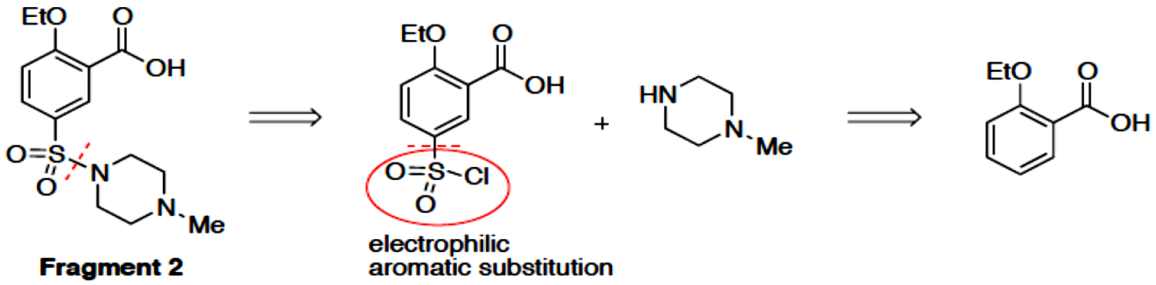
سنستعرض فيما يلي مجموعة من الاصطناعات الراجعة لبعض المركبات الدوائية المتداولة في الأسواق إضافة إلى طرق اصطناعها

١-٧- الاصطناع الراجع للفياغرا®Viagra أو (Sildenafil Citrate)

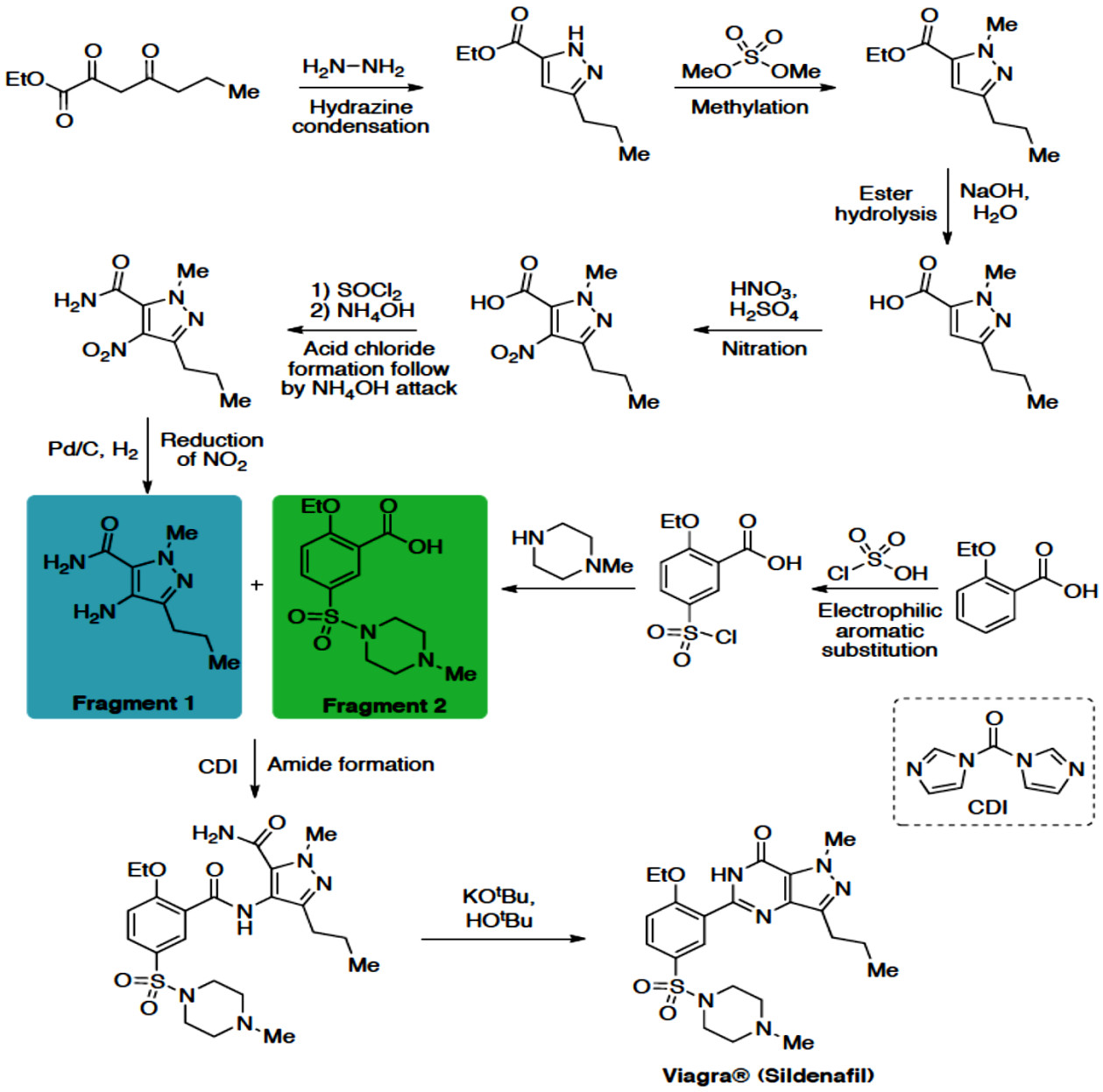
السيلدينافيل هو دواء مقنع من قبل الشركة الصيدلانية Pifizer يعمل على تثبيط أنزيم PDE فسفودايستراز-٥ في الجسم الكهفي للقضيب. وينتج عن ذلك توسع الأوعية الدموية وزيادة تدفق الدم في الجسم الكهفي، و ينتج عنه انتصاب القضيب عند التحفيز الجنسي لذلك يستخدم في علاج خلل الانتصاب الوظيفي، وكذلك يثبط أنزيم فسفودايستراز-٥ في العضلات الملساء مما يسبب استرخاء الأوعية الدموية الرئوية و اتساعها فيعالج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي. يتم استخدام تفاعلات بسيطة في اصطناع الفياغرا صناعيا و فيما يلي الاصطناع الراجع





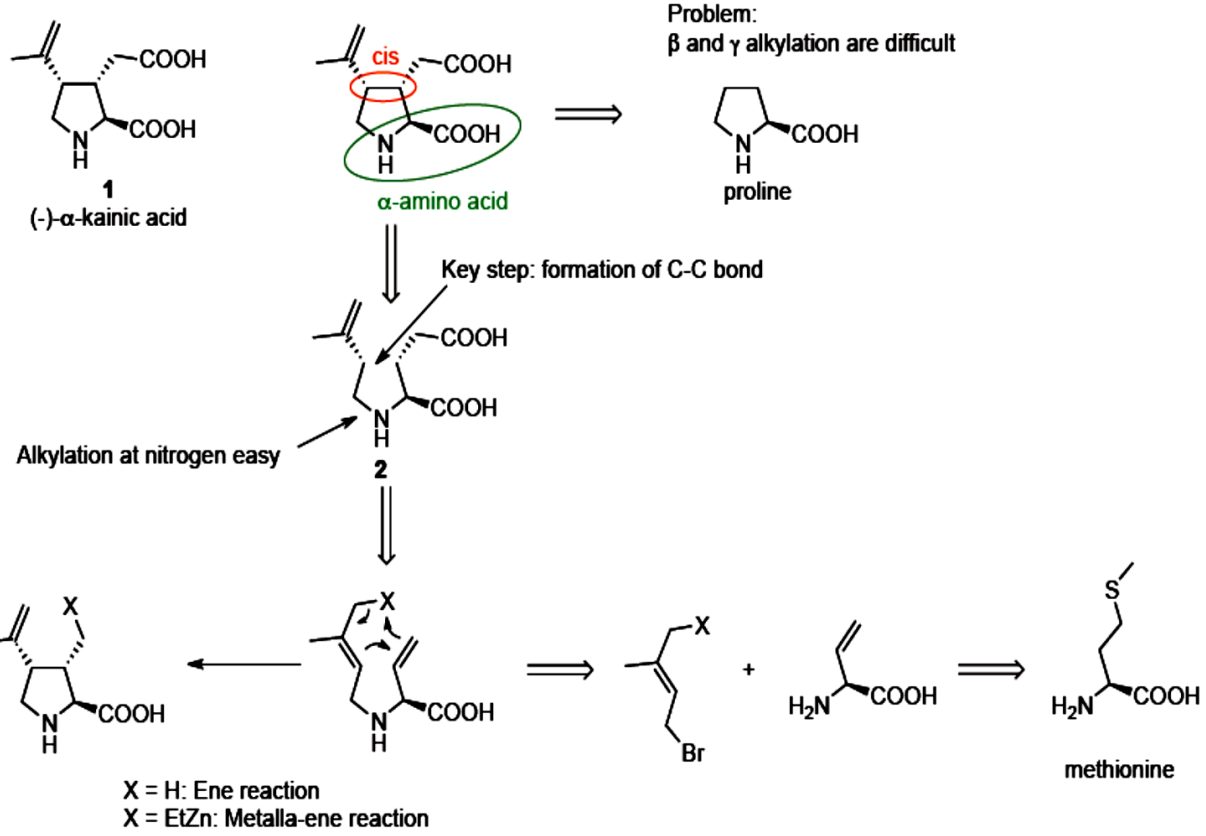


أما الاصطناع الكلي للسيلدينافيل فيتم وفقا للطريق التالية

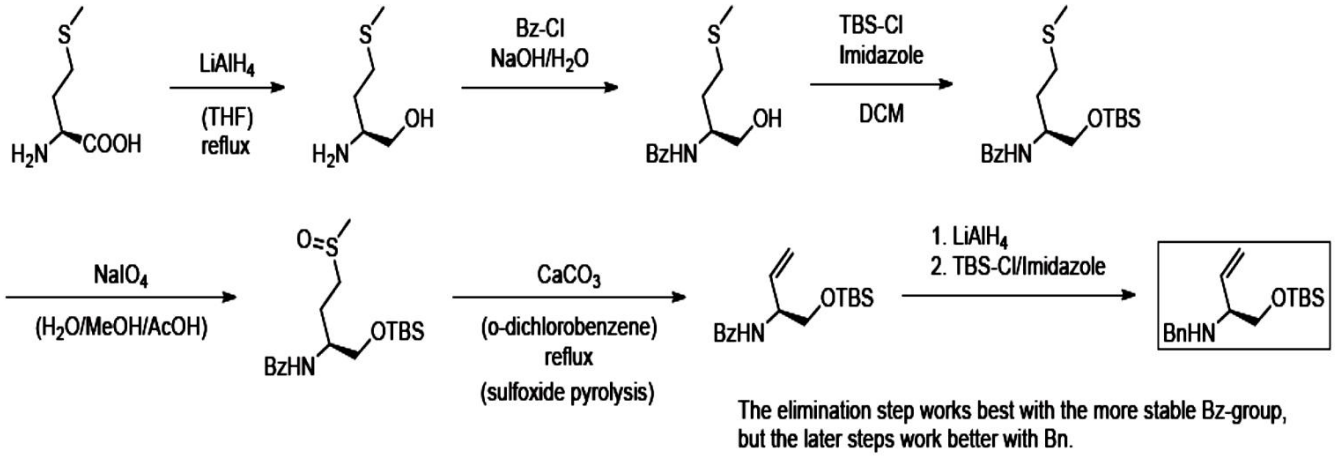


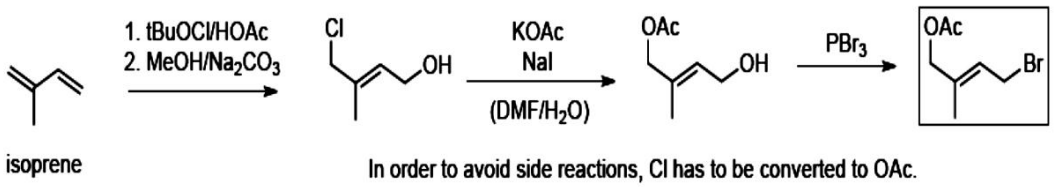
٢-٧- الاصطناع الراجع لحمض الفا كينيك a-Kainic acid

يعتبر ناهضا محتملا لمستقبلات الغلوتامات في الجهاز العصبي و يستخدم بشكل رئيسي لعلاج امراض باركنسون و داء الزهايمر

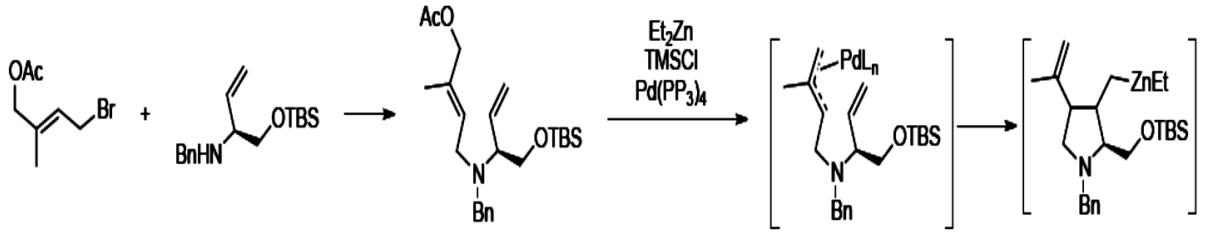


أما الاصطناع الكلي لهذا المركب فهو

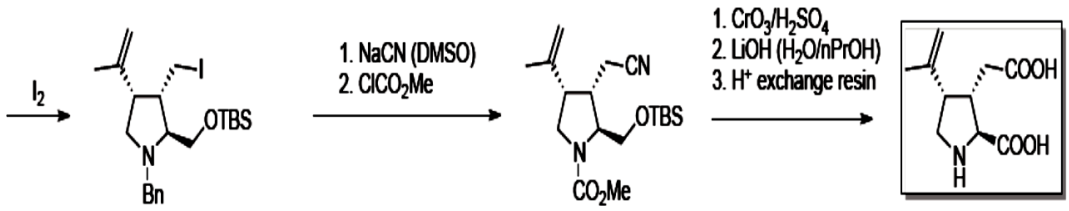




إعداد: د. فاتن علي الشب



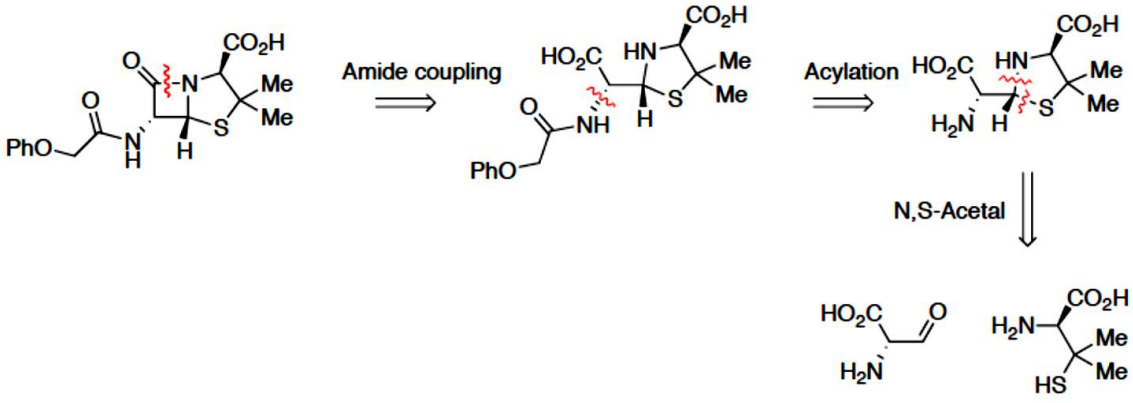
Palladium mediated metalla-ene reaction. TMSCl necessary for activation.
The organozinc intermediate can be trapped with I_2.



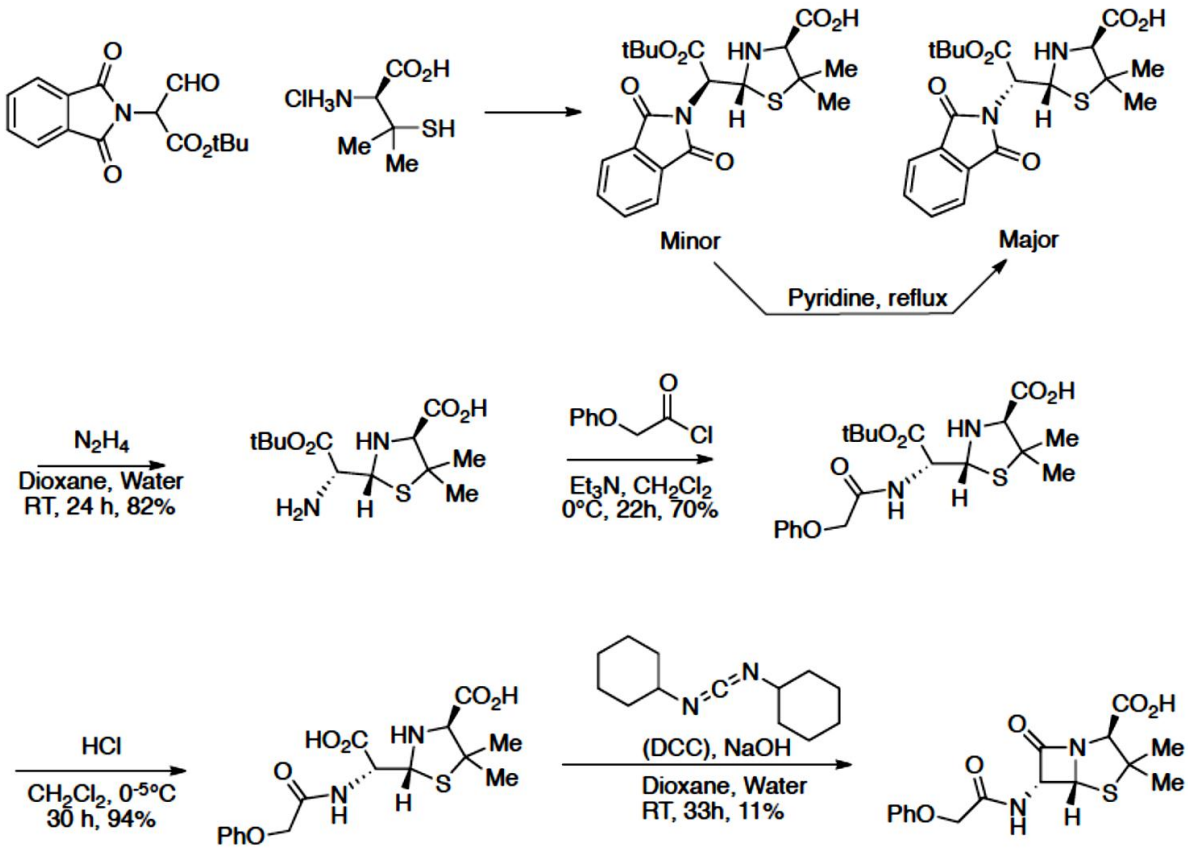
1. Oxidation of CN and OTBS to carboxylic acid
2. Hydrolysis of carbamate

٣-٧- الاصطناع الراجع للبنسلين Pencilline V

فينوكسي ميتيل بنسلين Pencilline V هو صاد حيوي فعال فمويا ضد الجراثيم سلبية الغرام . فيما يلي الاصطناع الراجع له



أما الاصطناع الكلي فيكون على الشكل التالي

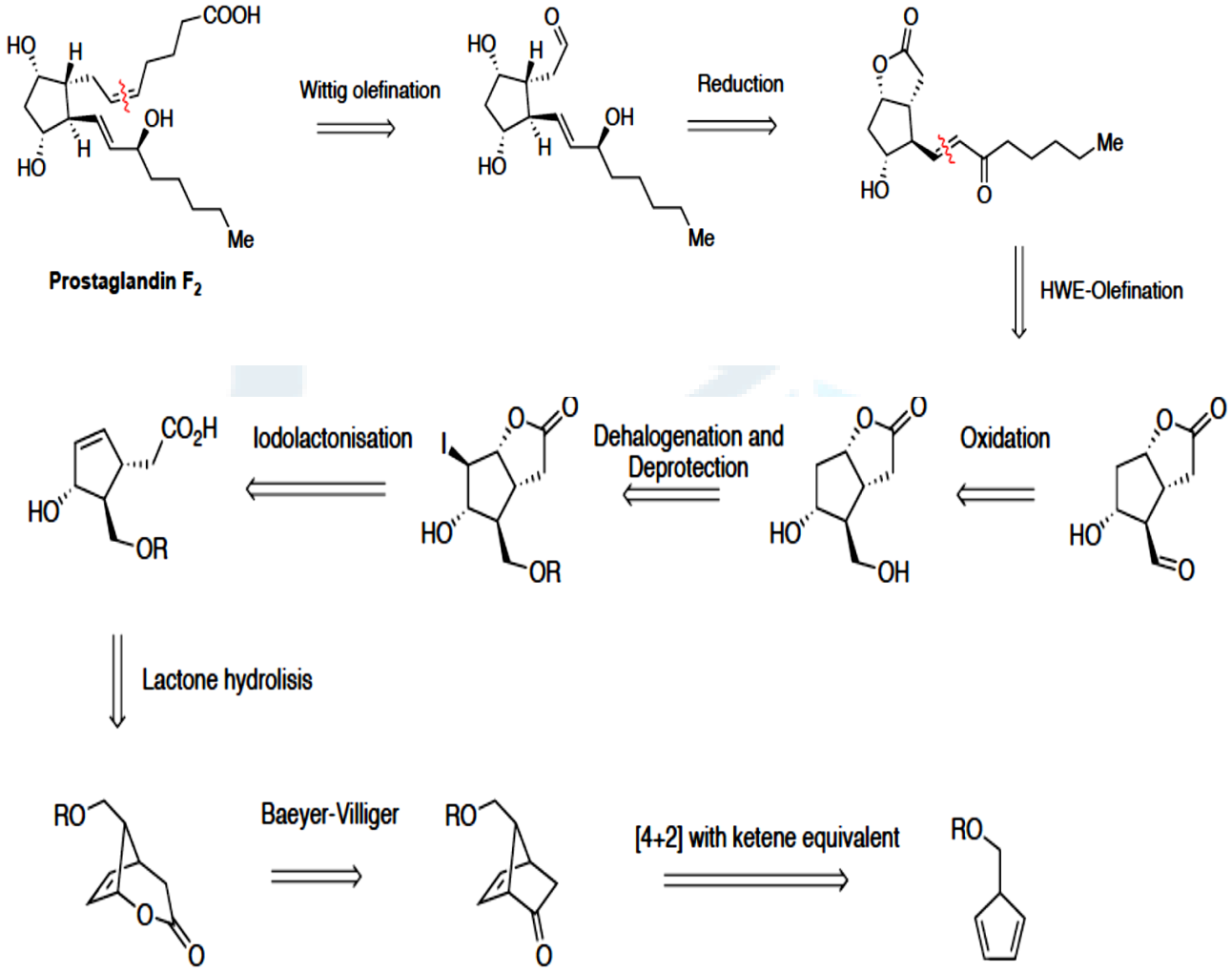


٤-٧- الاصطناع الراجع للبروستاغلاندين prostaglandin F2α

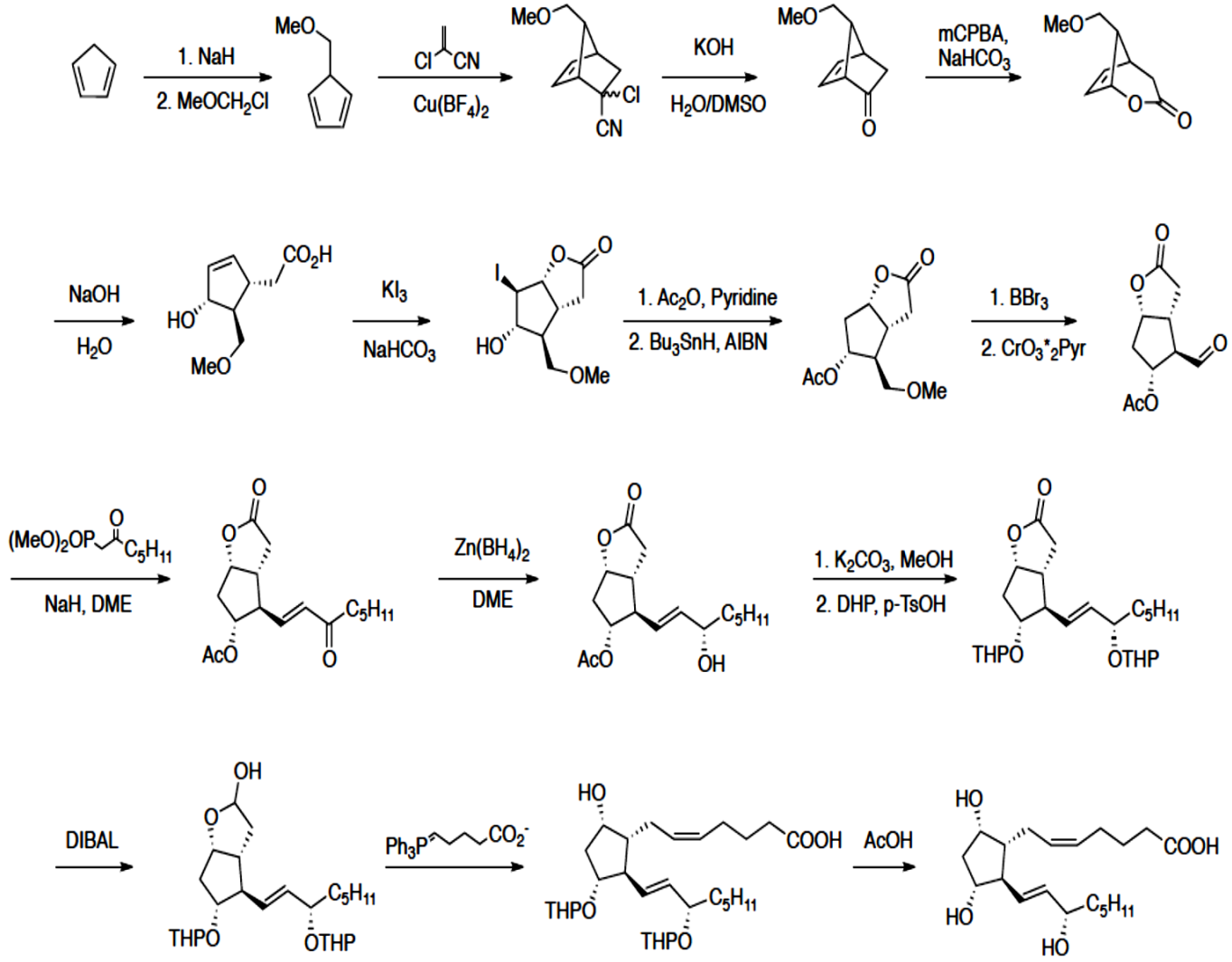
هو بروستاغلاندين مستقر يحفز تقلص العضلات الملساء والرحم القصبي وينتج تضيق الأوعية في بعض الأوعية الدموية.

تم استخدامه لتحريض الإجهاض ، لإخلاء الرحم بعد الإجهاض الضائع ، وفي علاج الخلد الرحمي. تم الاصطناع الاول الكلي للبروستاغلاندين prostaglandin F2α و للبروستاغلاندين prostaglandin E2 من قبل العالم كوري E.J.COREY عام ١٩٦٩ .تم الحصول على الانتقائية الفراغية العالية للأجزاء الخمسة عن طريق عملية التحول لنظام النوربورنن.

فيما يلي الاصطناع الراجع للبروستاغلاندين F2α



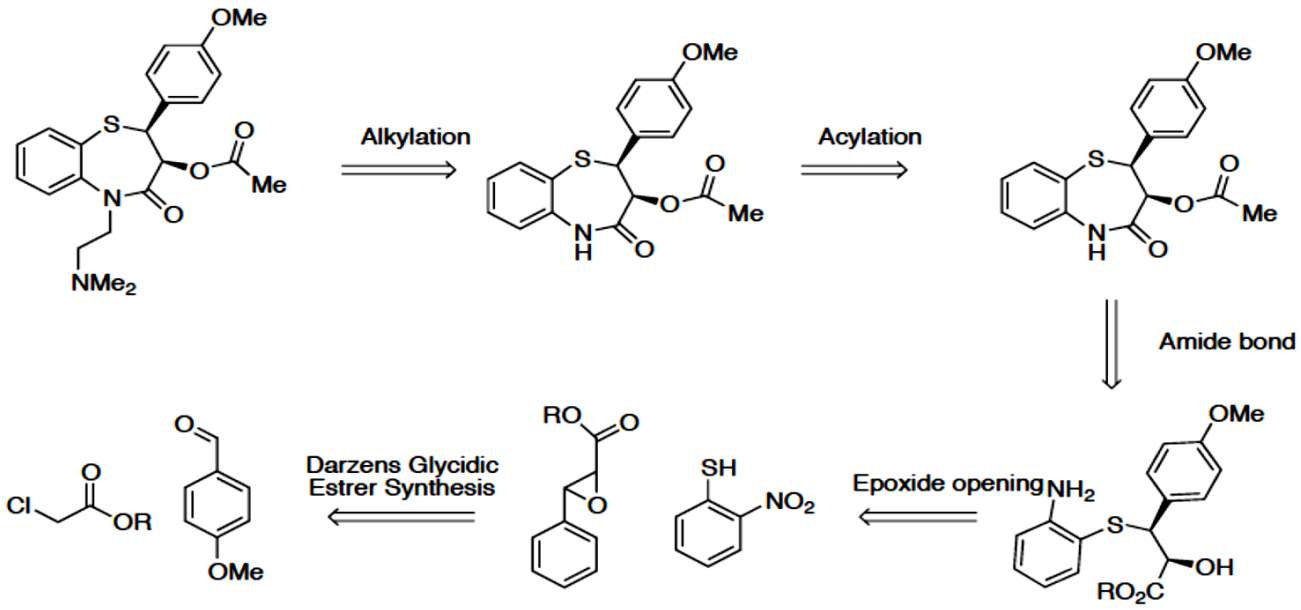
أما الاصطناع الكلي فهو على الشكل التالي



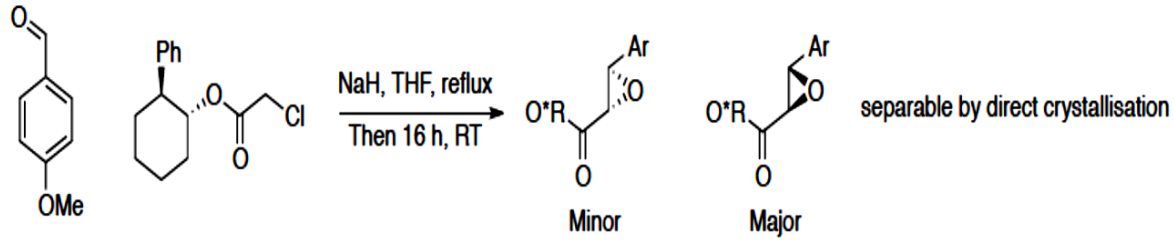
٥-٧- الاصطناع الراجع للديلتيازيم Diltiazem

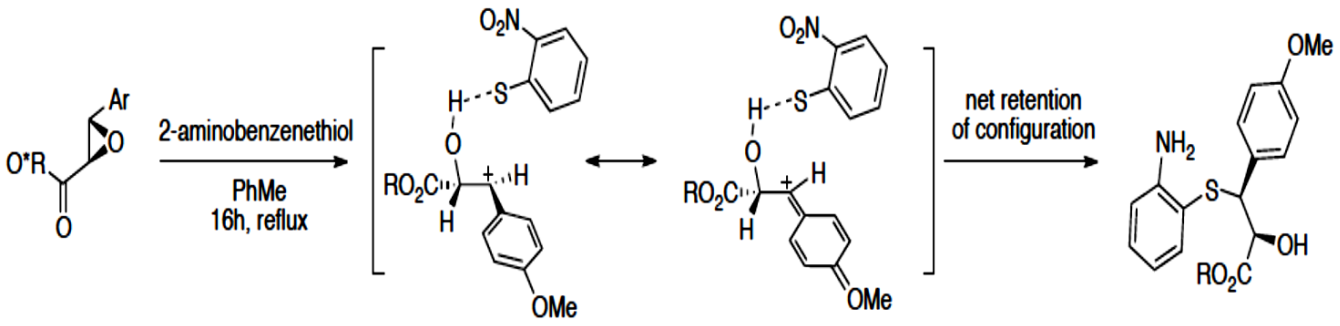
الديلتيازيم هو حاصر لقنوات الكالسيوم يستخدم لعلاج المرضى الذين يعانون من فرط ضغط الدم (Hypertension) والمرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المستقرة (Stable angina). عند استعماله بشكل منتظم، يخفف هذا الدواء من تواتر نوبات الذبحة، لكن فعاليته غير سريعة بشكل كافٍ لتخفف من ألم نوبة الذبحة الصدرية الحادة.

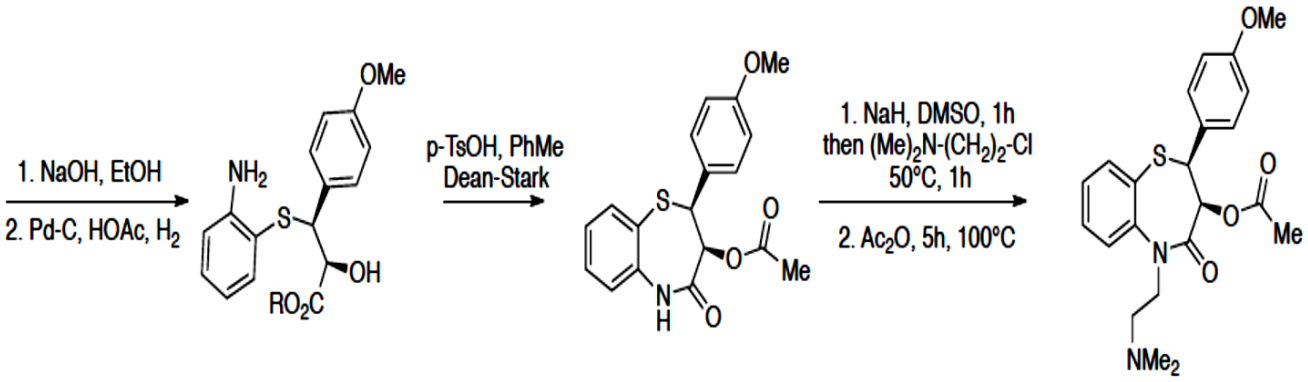
فيما يلي الاصطناع الراجع للديلتيازيم



أما الاصطناع الكلي للديلتيازيم فهو على الشكل التالي





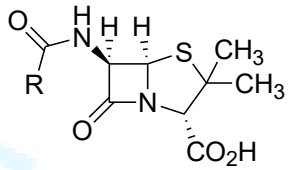


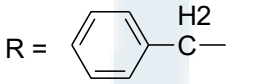
المَنارة
MANARA UNIVERSITY

اصطناع بعض المجموعات الدوائية

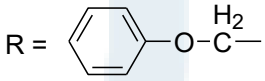
أولا: البنسيلينات

١- بنية البنسلينات





Benzyl penicillin (penicillin G)



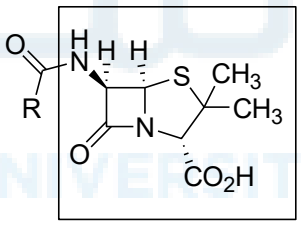
Phenoxymethyl penicillin (penicillin V)

تتضمن بنية البنسيلينات العناصر الأساسية التالية:

١- حلقة بيتالاكتام -٢- حلقة تيازوليدين – ٣- مجموعة كربوكسيلية . ٤- توضع هيدروجيني حلقة البيتالاكتام بشكل مقرون (Cis). ٥- وجود مجموعة الأميد.

جميع العناصر السابقة ضرورية من أجل فعالية البنسيلين القاتلة للجراثيم و بالتالي لا يمكن التعديل فيها، أما الجذر فيمكن تغييره للحصول على أنواع متعددة من البنسيلينات تختلف عن بعضها بالفعالية و طريق الاعطاء و الطيف الجرثومي و مدة التأثير. يمكن اصطناع البنسيلينات اصطناعاً كلياً و لكنها عملية مكلفة و قليلة المردود (١%). لذلك يستخدم الاصطناع النصفي في تحضيرها و فيه نقوم باستخدام الفطر لاصطناع المادة البدئية (البنسيلين G) ثم نعدل فيها الجذر R حسب المركب المراد تحضيره.

يسمى الجزء من بنية البنسيلين الحاوي على العناصر الأساسية 6-aminopenicillanic acid أو 6-APA.



6-aminopenicillanic acid

٢- آلية الاصطناع النصفي للبنسيلين:

نبدأ بالبنسيلين G الذي يتم الحصول عليه من مزارع الفطر و نقوم بإجراء حلمهة كيميائية أو أنزيمية (Penicillin acylase) فنحصل على 6-APA الذي يعطي بدوره البنسيلين المطلوب باستخدام كلور الحمض الموافق R-CO-Cl.

٣- خصائص البنسيللين G:

- فعال ضد الجراثيم ايجابية الغرام و بعض أنواع الجراثيم سلبية الغرام.
- غير فعال تجاه الجراثيم العنقودية (الستافيلوكوكس).
- طيفه الجرثومي ليس واسعاً.
- غير فعال فموياً (يجب أخذه عن طريق الحقن).
- حساس تجاه أنزيم البيتالاكتاماز الذي تفرزه بعض الجراثيم.
- بعض الأشخاص لديهم حساسية تجاهه.
- غير سام .

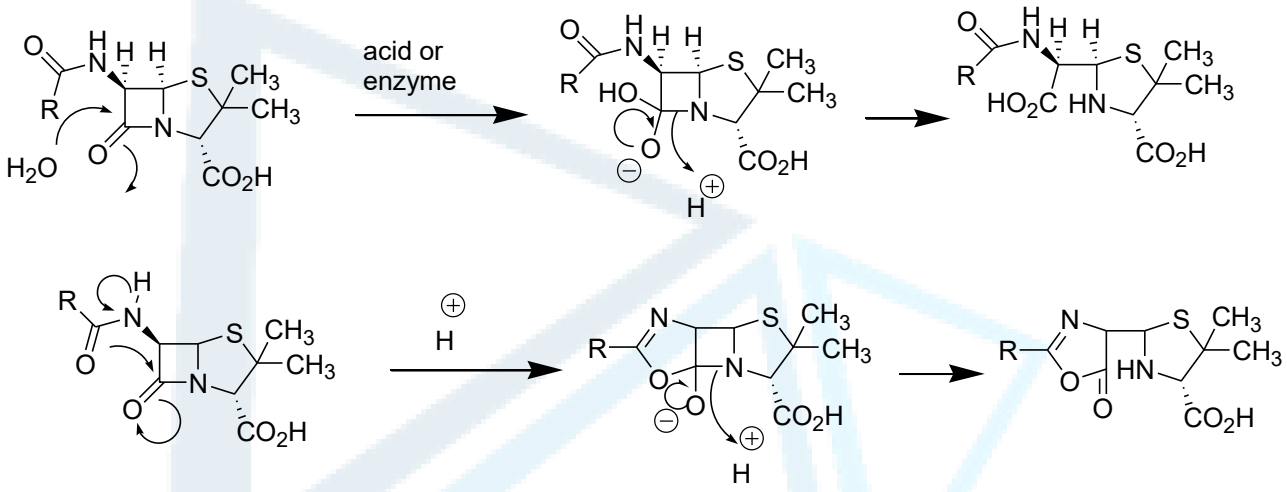
٤- المشاكل الموجودة في البنسيلين G

٤-١- الحساسية تجاه الحموض:

البنسيلين G حساس بشدة تجاه الحموض التي تؤدي لفتح حلقة البيتالاكتام مما يفقده فعاليته القاتلة للجراثيم و هذا هو سبب عدم إمكانية إعطائه فموياً. تعود هذه الحساسية للحموض لسببين أساسيين هما:

- ✓ وجود ذرة الاوكسجين الغنية بالالكترونات على حلقة البيتالاكتام و التي تتفاعل مع المركبات المحبة للماء في بيئة حمضية مؤدية لانفتاح حلقة البيتالاكتام.

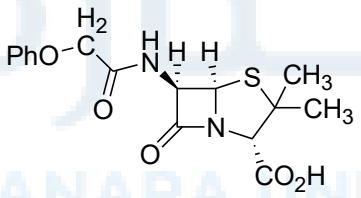
✓ وجود مجموعة الاميد المرتبطة بحلقة البيتالاكتام و التي تنشط انفتاح الحلقة في الوسط الحمضي بسبب الالكترونات الحرة الموجودة في وظيفة الكاربونيل و ذرة الآزوت.



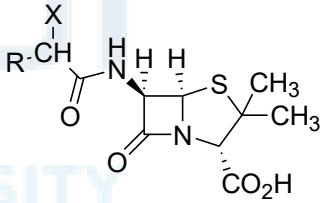
لحل هذه المشكلة يمكن استبدال الجذر R بمجموعة ساحبة للالكترونات EWG مما يجعل حلقة البيتالاكتام اكثر ثباتاً تجاه الحموض.

كمثال على هذه الطريقة الاصطناع الحيوي للبنسيلين V حيث يتم إضافة حمض الفينوكسي ميتيل مما يؤدي للحصول على بنسيلين يكون فيه الجذر R هو الفينوكسي ميتيل يسمى البنسيلين V أكثر ثباتاً تجاه الحموض (يمكن إعطاؤه فموياً) و لكنه أقل فعالية من البنسيلين G و حساس تجاه أنزيم البيتالاكتاماز.

يمكن أيضاً بواسطة الاصطناع النصفي تحضير عدة أنواع من البنسيلينات المقاومة لحموضة المعدة و ذلك بإضافة ذرة كربون مرتبطة بجذر X (X = Cl, NH_2, PhOCONH) و تدعى هذه المركبات الأمينو بنسيلينات و منها الأمبيسيللين ($R = C_6H_5, X = NH_2$).



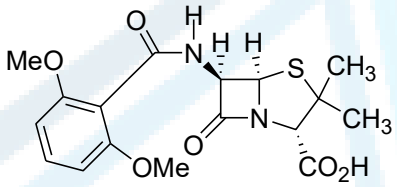
Penicillin V



X = Cl, NH_2, PhOCONH,CO_2H.

٢-٤- الحساسية تجاه أنزيم البيتالاكتاماز:

تقوم أنزيمات البيتالاكتاماز بحلمهة حلقة البيتالاكتام و فتحها مما يفقد البنسيلين فعاليته القاتلة للجراثيم. لحل هذه المشكلة يجب أن نعرف أولاً أن هذه الأنزيمات تحتاج مكاناً لتتوضع عليه على حلقة البيتالاكتام و هي تملك حجماً جزيئياً كبيراً. في البنسيلين V,G الجذور المحيطة بحلقة البيتالاكتام صغيرة مما يفسح المجال أمام الأنزيم بالتوضع على حلقة البيتالاكتام. انطلاقاً من ذلك فإن إضافة جذور تحوي مجموعات ذات حجوم كبيرة من شأنه أن يعيق توضع هذه الأنزيمات على الحلقة.

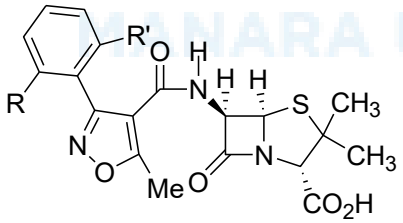


Methicillin

كمثال على ذلك نأخذ الميتيسيلين و فيه تم استبدال الجذر R في البنسيلين G بجذر يحوي حلقة فينيل تحمل جذري ميتوكسي. يتمتع الميتيسيلين بالخصائص التالية:

- مقاوم للبيتالاكتاماز.
- فعال ضد بعض السلالات المقاومة للبنسيلين G (مثل الستافيلوكوكس).
- حساس للحمض فلا يمكن إعطاؤه فموياً.
- مجال فعاليته أضعف (لا يملك طيفاً واسعاً).
- غير فعال تجاه الجراثيم سلبية الغرام.

تم إضافة مجموعة ضخمة و ساحبة للالكترونات في آن واحد في بعض المركبات و كمثال عليها الأوكزاسيللين و عائلته.



R = R' = H **Oxacillin**

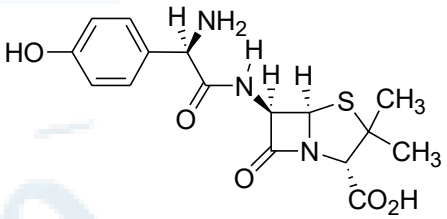
R = Cl, R' = H **Cloxacillin**

R = Cl, R' = F **Flucloxacillin**

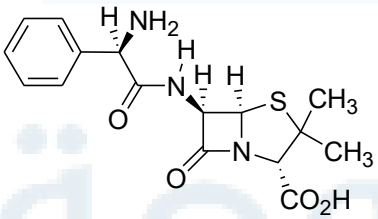
يتمتع الاوكزاسيلين بالصفات التالية:

- ❖ فعال فموياً و مقاوم للحموضة.
- ❖ مقاوم للبيتالاكتأماز.
- ❖ فعال ضد العنقوديات الذهبية.
- ❖ طبيعة المجموعات R,R′ تؤثر فقط على الامتصاص و الارتباط ببروتينات البلازما فالكلوكزاسيلين أفضل امتصاصاً من الاوكزاسيلين، و الفلوكزاسيلين أقل ارتباطاً ببروتينات البلازما.

٣-٤-طيف الفعالية المحدود: تم بالتجربة ملاحظة أنه عند احتواء الجذر R على مجموعات قطبية فإننا نحصل على بنسيلينات ذات طيف واسع و أفضل مثال لذلك الأمينوبنسيلينات كالأمبيسيلين و الاموكسيسيلين.



Amoxycillin



Ampicillin

تتمتع الأمينوبنسيلينات بالخصائص التالية:

- فعالة تجاه الجراثيم إيجابية الغرام و سلبية الغرام.
- مقاومة للحمض المعدي.
- غير سامة.
- حساسة للبيتالاكتاماز.
- امتصاصها ضعيف من جدار المعدة.

https://manara.edu.sy/

- تسبب الاسهالات أحياناً لأنها تقضي على الفلورا المعوية.
- غير فعالة تجاه الزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa.

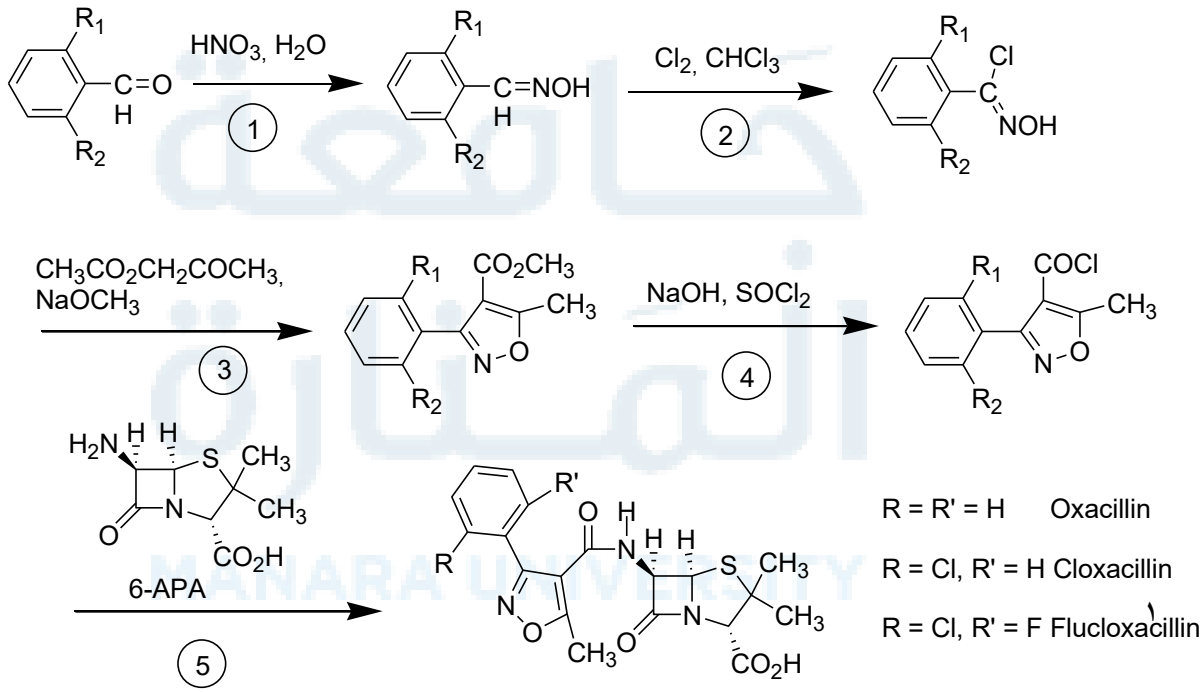
٥- اصطناع البنسيلينات : سيتم دراسة طريقة اصطناع مجموعة من البنسلينات المختلفة

٥-١- اصطناع الأوكزاسيللين و عائلته

انطلاقا من مركب يحوي مجموعة ألدهيدية و بوجود حمض الآزوت نحصل على مركب ايميني. نستبدل الهيدروجين الحركي بالكلور باستخدام غاز الكلور و الكلوروفورم.

تحدث عملية حلقنة و تضاف مجموعة استرية على الحلقة الجديدة باستخدام ميتيل أسيتيل أسيتات و بوجود ميتيلات الصوديوم. يتم تحضير كلورور الحمض و ذلك بحلمهة المجموعة الاسترية حلمهة قلوية متبوعة بإضافة كلور التيونيل.

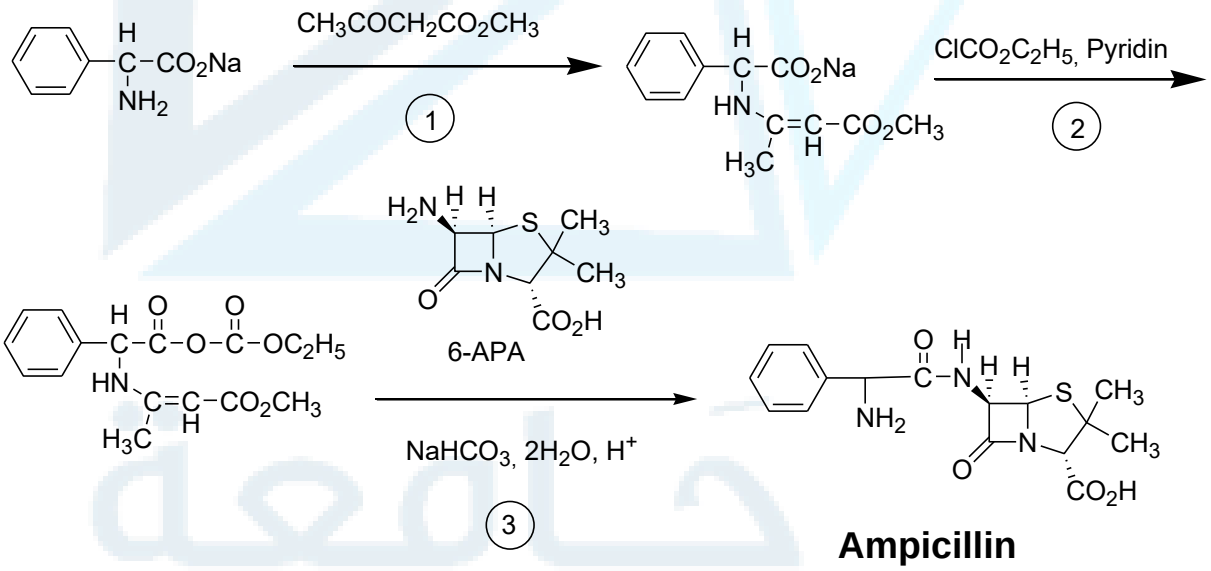
يتم تشكيل الرابط الأميدي بين المركب السابق و مركب ٦-أمينوبنسيلانيك أسيد (6-APA) فنحصل بذلك على المركب النهائي. من الملاحظ أن هذا الاصطناع اصطناع نصفي لأن تحضير مركب 6-APA يتم باستخدام الفطر.



٢-٥- اصطناع الأمبيسيلين

بدءا من المشتق الصودي لمركب D-(-)-phenylglycin حيث يعالج بميتيل أسيتيل أسيتات بهدف حماية المجموعة الأمينية. يخضع المركب الناتج لتاثير مركب الايتيل كلورو فورميات في وسط من البيريدين للحصول على مركب وسطي.

يعالج المركب الوسطي الناتج على مرحلتين: أولاً بحمض ٦-أمينو بنسيلانيك بحضور ثاني فحمات الصوديوم كوسيط للحصول على الرابط الأميدي، ثم ثانياً بحمض ممدد بالماء (حلمهة حمضية) لتحرير المجموعة الأمينية فيتكون لدينا الامبيسيلين.



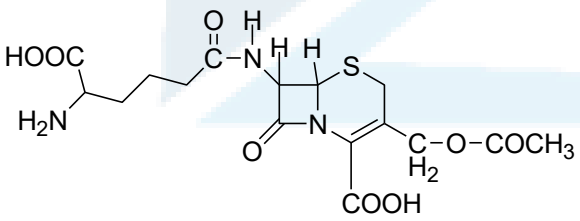
٦- تصنيف البنسيلينات

الصنف	عن طريق الحقن	عن طريق الفم
البنسيلين الطبيعي	Pencillin G	Pencillin V
البنسيلينات المضادة للمكورات العنقودية	Nafcillin , Oxacillin	Dicloxacilin
الأمينو بنسيلينات	Ampicillin	Amoxicillin, Ampicillin

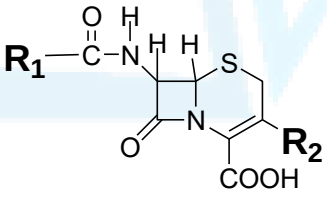
الأمينو بينسيلينات الحاوية على مواد مثبطة لأنزيم البيتالاكتأماز	Ampicillin + Sulbactam	Amoxicilin + Clavulanate
البنسيلينات ذات الطيف الجرثومي الواسع	Piperacillin , Ticaricillin	Carbenicillin
البينسيلينات ذات الطيف الجرثومي الواسع والحاوية على مواد مثبطة لأنزيم البيتالاكتأماز	Piperacillin + Tazobactam Ticaricillin + Clavulanate	

ثانيا : السيفالوسبورينات

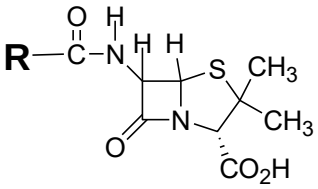
هي مواد تفرز من قبل فطر السيفالوسبوريوم لها نفس تأثير البنسيلين القاتل للجراثيم و كان أول السيفالوسبورينات المكتشفة يدعى السيفالوسبورين C.



Cephalosporin C



Cephalosporins



Penicillins

١- الاختلافات بين السيفالوسبورينات و البنسيلينات:

البنسيلين	السيفالوسبوريم
حلقة خماسية تحوي ذرة آزوت و ذرة كبريت	حلقة سداسية تحوي ذرة آزوت و ذرة كبريت إضافة لرابطة مضاعفة
الكربون في الحلقة الخماسية مرتبط بجذري ميتيل	الكربون في الحلقة السداسية مرتبط بجذر R

٢- التشابه بين السيفالوسبورينات و البنسيلينات:

- الجذر R في البنسيلينات (R1 في السيفالوسبورينات) يحدد الأمور التالية: زمرة كل منهما. – الطيف الجرثومي. – المقاومة للبيتالاكتأماز. – الثبات تجاه الحمض المعدي.
- الوظيفة الأميدية في حلقة البيتالاكتام يمكن شطرها بواسطة أنزيم البيتالاكتأماز (السيفالوسكيناز).
- الرابط الأميدي في السلسلة الجانبية المرتبطة بحلقة البيتالاكتام يمكن حلمهته بواسطة أنزيم الأسيلاز.
- الوظيفة الحمضية مسؤولة عن الاطراح الكلوي.
- الجذر R2 في السيفالوسبورينات مسؤول عن الحرائك الدوائية و استقلاب السيفالوسبورينات في الجسم.

٣- تصنيف السيفالوسبورينات:

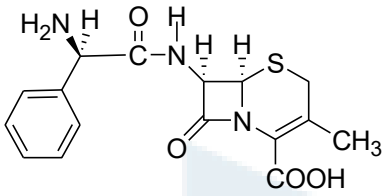
تصنف السيفالوسبورينات إلى أربعة أجيال تختلف عن بعضها بما يلي:

- تزيد في كل جيل الفعالية المضادة للجراثيم سلبية الغرام و اللاهوائية.
- تزيد في كل جيل المقاومة لأنزيم البيتالاكتأماز.
- تزيد في كل جيل قابلية الوصول للسائل الدماغي الشوكي حيث يتم استخدامها لعلاج الانتانات في تلك المناطق.
- يزداد في كل جيل الطيف الجرثومي.

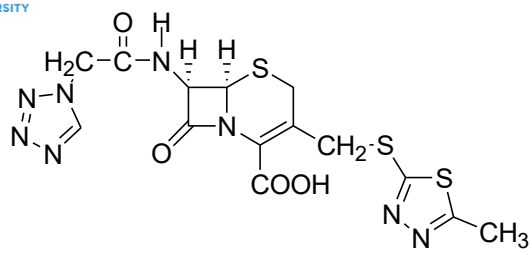
١-٣-الجيل الأول من السيفالوسبورينات:

يتم استحصالها طبيعياً من فطر السيفالوسبوريم، و هي فعالة تجاه الجراثيم ايجابية الغرام و حساسة تجاه البيتالاكتأماز.

من أهم أفرادها السيفالكسين Cephalexin و السيفازولين Cefazolin



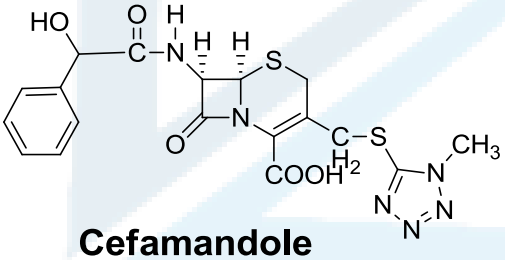
Cephalexin



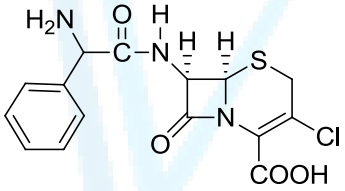
Cefazolin

٢-٣-الجيل الثاني من السيفالوسبورينات:

لها القدرة على القضاء على بعض الجراثيم سلبية الغرام. من أهم أفرادها السيفاكلور Cefaclor و السيفاماندول Cefamandole.



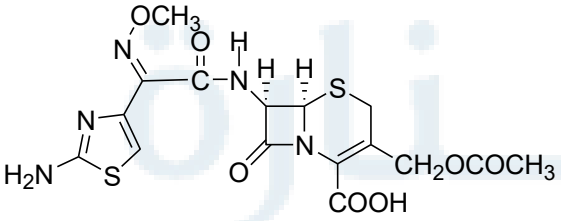
Cefamandole



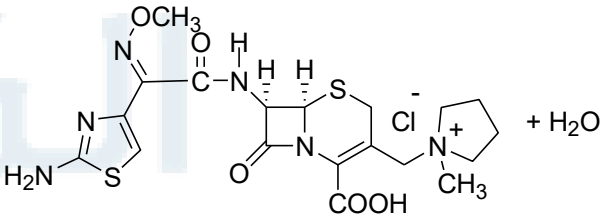
Cefaclor

٣-٣-الجيل الثالث من السيفالوسبورينات:

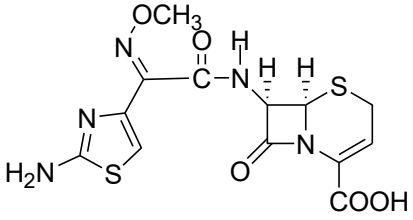
فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام، كما تعبر السائل الدماغي الشوكي مما يمكن من استخدامها في معالجة التهاب السحايا. من أهم أفرادها السيفوتاكسيم Cefotaxime و السفترياكسون Ceftriaxone و السيفتيزوكسيم Ceftizoxime.



Cefotaxime



Ceftriaxone



Ceftizoxime

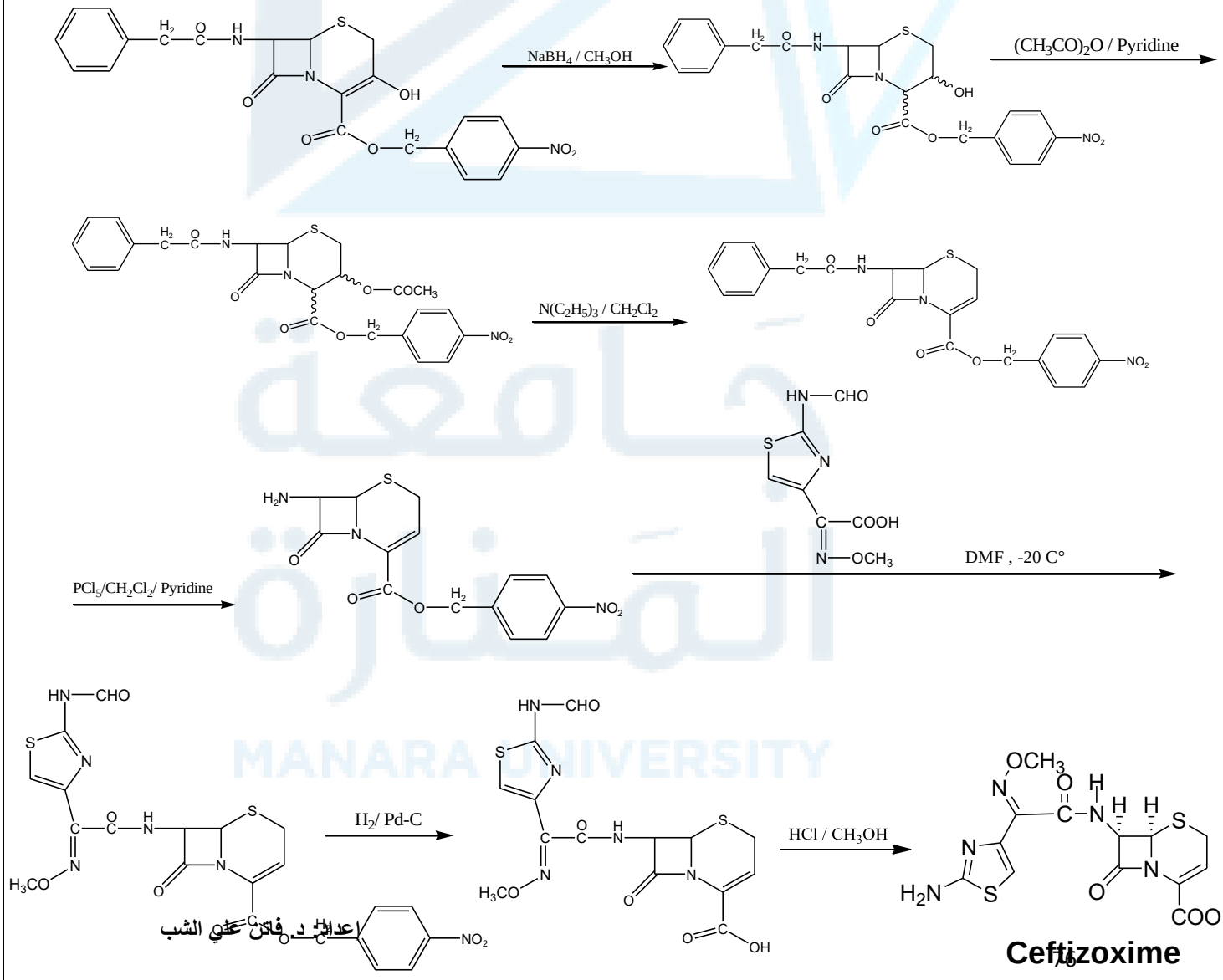
https://manara.edu.sy/

٤-٣-الجيل الرابع من السيفالوسبورينات:

لها طيف جرثومي واسع و فعالية عالية. من أهم افرادها السيفبيروم Cefpirome و السيفيبيم Cefepime.

اصطناع السيفتيزوكسيمCeftizoxime(β lactam antibiotic)

يتم ارجاع الرابطة الثنائية باستخدام بورهيدريد الصوديوم و تخضع مجموعة ٣- هيدروكسي للأسيلة بحمض الخل اللأمائي ثم حذف حمض الخل ليعطي ٧-فينيل اسيت اميدو٣-سيفام٤-كاربونيك اسيد٤-نيتروبنزيل استر. مجموعة الفينيل استيل تم قطعها باستخدام خماسي كلور الفوسفور وتم حماية الوظيفة الامينية بالوظيفة الحمضية لمركب الامينوتيازول بعدها تمت عملية الهدرجة لقطع ٤-نتروبنزيل استر ومجموعة الفورميل تم قطعها بحمض كلور الماء في الميتانول لينتج السيفتيزوكسيم



Ceftizoxime

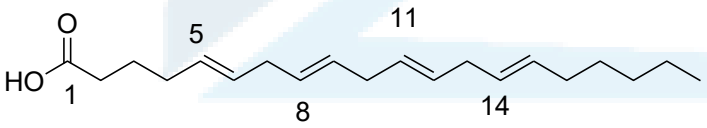
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

مقدمة

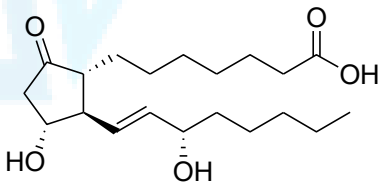
يطلق عليها باللغة الإنجليزية non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) وتعني الأدوية الغير ستيروئيدية والمضادة للالتهابات.

أطلق عليها هذا الاسم لتمييزها عن الأدوية الستيروئيدية والتي تقوم بنفس العمل وهو تخفيف حدة الالتهابات كالتهابات المفاصل وغيرها.

تخلو هذه الأدوية من الكثير من التأثيرات غير المرغوبة التي ترافق مسكنات الألم الأفيونية (هبوط نشاط الجهاز التنفسي ، والإدمان ، إلخ). تُسمى هذه الأدوية مسكنات غير ناركوتينية، أو المواد المشابهة للأسبرين، أو المسكنات مضادة الحمى... إلخ .



Arachidonic Acide



Prostaglandin

لم تعرف الآلية الدقيقة لتأثير هذه الأدوية بشكل نهائي. من المعتقد أن آلية تأثيرها ترتبط بقدرتها على تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات (Prostaglandins) ما يقلل من تأثيرها على النهايات العصبية.

يُوجد فرضيات أخرى حول آلية تأثير مسكنات الألم غير الناركوتينية ، حيث تظهر التجارب على الحيوانات أن الفعل المسكن للألم لهذه السلسلة من الأدوية محيطي، ولكن من الممكن أن يملك الأسيتأمينوفين فعلا مركزيا حاصرا للسيالات العصبية الألمية.

تتميز مسكنات الألم غير الأفيونية بثلاثة أنماط أساسية من التأثيرات:مضادة التهاب، ومسكنة ألم، ومخففة حمى. تستعمل لتخفيف ألم الرأس والألم العضلي وألم المفاصل بدون تأثيرات مهدئة أو منومة ، كما أن استعمالها لا يسبب التعود والإدمان والشمق (مرح الجنون).

إعداد: د. فاتن علي الشب

١- تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

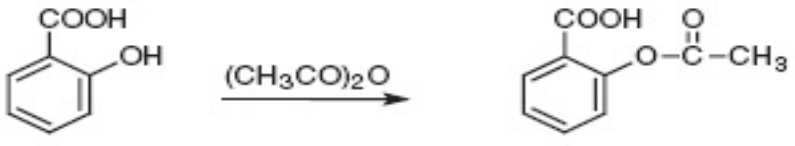
تُصنف هذه المركبات في مجموعات و ذلك حسب بنيتها الكيميائية :

- مشتقات حمض الصفصاف: أسبرين Aspirin، ديفلونيزالDiflunisal.
- مشتقات البيرازولون: فينيل بوتازونPhenylbutazone، ميتاميزولMetamizol.
- الأسيت أمينوفين Acetominophen .
- مشتقات حمض الانترانيليك: حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid، حمض ميفيناميك Mephenamic Acid، حمض ميكلوفيناميك Meclophenamic Acid.
- مشتقات حمض أريل الخل: ديكلوفيناك Diclofenak، فينكلوفيناك Phenclofenak.
- مشتقات حمض أريل بربيونيك: ايبوبروفين Ibuprofen، كيتوبروفين Ketoprofen، نابروكسين Naproxene، فينوبروفين Fenprofen.
- مشتقات حمض الأندوليل/أندين أسيتيك: اندوميتاسين Indomethacin، سوليندال Sulindac.
- الأوكسيكامات: بيروكسيكام Pyroxicam، إيزوكسيكام Isoxycam.

١-١- مشتقات حمض الصفصاف Salicylic acid derivatives

١-١-١- الأسبرين Aspirin

التسمية:أستيل حمض الصفصاف.



3.2.1 3.2.2

تأثيراته و آلية التأثير:

يعتقد أن الأستلة غير العكوسة لأنزيم السيكلوأوكسيجيناز Cyclooxygenase هي آلية تأثيره الأساسية ماينتج عنه عدم القدرة على اصطناع البروستاغلاندينات (Prostaglandins) والبروستاسيكلينات (Prostacyclins) والترومبوكسان (Thromboxane) وكنتيجة لذلك ينخفض تأثير البروستاغلاندينات المولدة للحرارة على مراكز تنظيم الحرارة والنهايات العصبية الحساسة مما يؤدي إلى انخفاض الحساسية تجاه الانتقال العصبي لحس الألم.

ينتج تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفيحات من عدم القدرة على اصطناع الترومبوكسان A2 في الصفيحات.

استخداماته:

يستخدم، بشكل واسع، لعلاج آلام الرأس والألم العصبي وحالات الروماتيزم وفي الأعراض المؤلمة لمسببات الألم المختلفة ويزيل الاحساس بالألم خلال فترة الطمث. يستعمل، أيضا، في حالة الحمى والوقاية والمعالجة من الخثار والانصمام وأيضا من أجل الوقاية من نقص التروية الشذوذي.

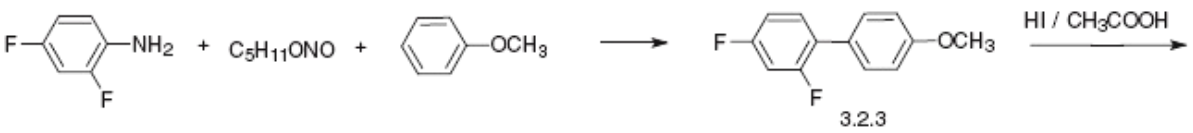
مرادفاته:

يملك الأسبرين أكبر عدد من المرادفات مثل أسيتوزال Acetosal، أسيتيل حمض الصفصاف AcidAcetylSalicylic و سيتوزال Cetosal و غيرها.

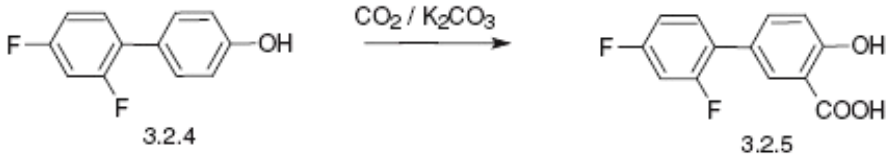
٢-١-١- ديفلونيزال Diflunisal

التسمية: حمض`2 ,4` – ثنائي فلورو -4-هيدروكسي -3-ثنائي فينيل كاربوكسيليك.

الاصطناع:



3.2.3



تأثيراته: مسكن للألم ومخفف للحمى ومضاد للالتهاب.

استخداماته:

يستخدم كدواء قصير أو طويل التأثير في علاج الألم الخفيف والمتوسط الناتج عن التهاب المفاصل العظمي والتهاب المفاصل الروماتيزمي .

مرادفاته: دولوبيد Dolobid، أدومال Adomal، نولادول Noladol وغيرها.

ملاحظة: تستخدم مشتقات أخرى لحمض الصفصاف على شكل أملاح في الممارسات الطبية مثل صفصافات المغنزيوم وصفصافات الصوديوم ولكنها أقل فعالية من الأسبرين في نفس الجرعة. تعتبر هذه الأملاح أكثر ملاءمة عند المرضى الحساسين تجاه الأسبرين.

صفصافات المغنزيوم و الكولين Choline Magnesium Trisalicylate عبارة عن مزيج من صفصافات الكولين وصفصافات المغنزيوم والتي لديها نفس تأثير الأسبرين ومع ذلك فهي أكثر ملاءمة عند المرضى الذين يلاحظ عليهم تأثيرات معدية معوية عند تناول الأسبرين.

٢-١- مشتقات البيرازولون Pyrazolones

تلعب مشتقات البيرازولون في الطب دورا هاما كمسكنات ألم ومضادات التهاب ومخففات حمى. تعتبر هذه الأدوية، فيما يتعلق بالفعل المسكن للألم والمضاد للالتهاب، مشابهة لمشتقات حمض الصفصاف مع أن آلية تأثيرها ليست معروفة بشكل كامل.

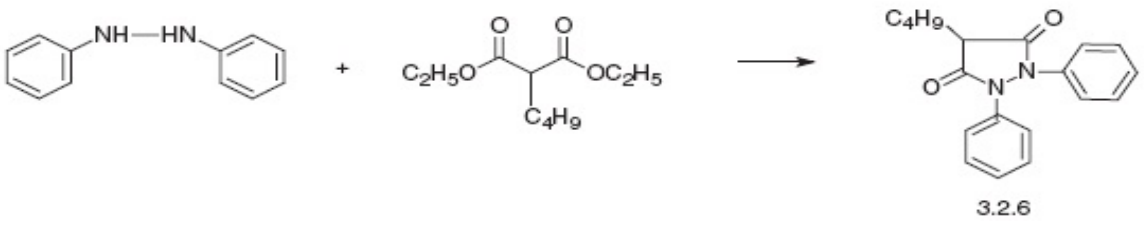
يعتقد أن مشتقات البيرازولون مثلها مثل الأسبرين تثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات وتنقص من النفوذية الشعرية وهكذا تمنع تطور التفاعلات الالتهابية. أظهر استخدام البيرازولونات في الطب حالات بدء ندرة المحببات مما حد من استخدامها.

يعتبر ميتاميزول الصوديوم أكثر مشتقات البيرازولون استخدأما في الطب (مع أنه يُمنع في بعض البلدان) إضافة إلى المشاركات الدوائية المعتمدة عليه و بشكل خاص دواء بارالجين الذي يمثل دواء تشاركيا معتمد على ميتاميزول الصوديوم مع مضاد التشنج 4-(ايتوكسيبيبيريدين)كاربوميتوكسي بنزوفينون والحاصر العقدي 2,2-ثنائي فينيل -4-بيبريديل أسيت أميد.

١-٢-١- فينيل بوتازون Phenylbutazone

التسمية: 4-بوتيل -2,1- ثنائي فينيل -5,3-بيرازوليدين ديون.

الاصطناع:



3.2.6

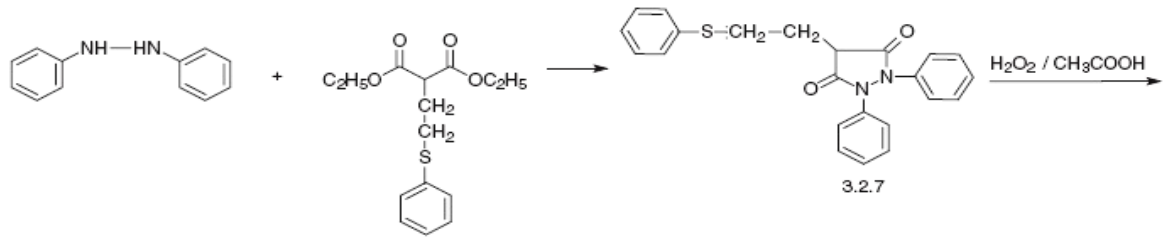
استعمالاته: يستعمل فينيل بوتازون للتخلص من آلام الرأس الخفيفة إلى المتوسطة والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل العظمي. مرادفاته: ألغوفيرين Algoverin، أزوليد Azolid، بوتازوليدين Butazolidin وغيرها.

١-٢-٢- سولفينبيرازون Sulfinpyrazone

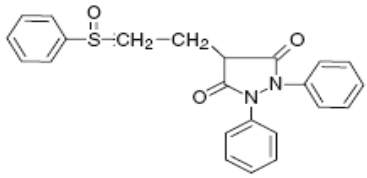
التسمية: 2,1-ثنائي فينيل ,4-(2- فينيل سولفينيل) ايتيل -5,3-بيرازوليدين ديون.

الاصطناع:

https://manara.edu.sy/



3.2.7



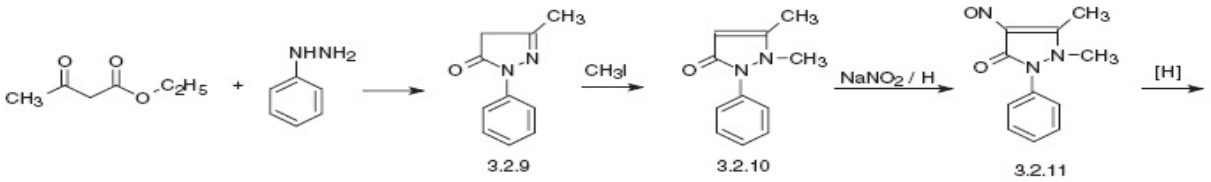
3.2.8

استعمالاته: نفس استعمالات فينيل بوتازون. مرادفاته: انتوران Anturane، اينتورين Enturen.

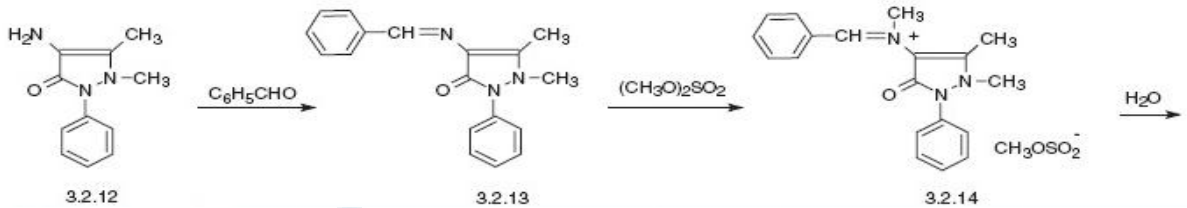
٣-٢-١- ميتاميزول الصوديوم Methamizole sodium

التسمية: 1-فينيل -3,2- ثنائي ميتيل -4-ميتيل أمينو بيرازولون-N-5-سلفونات المتيل الصودي.

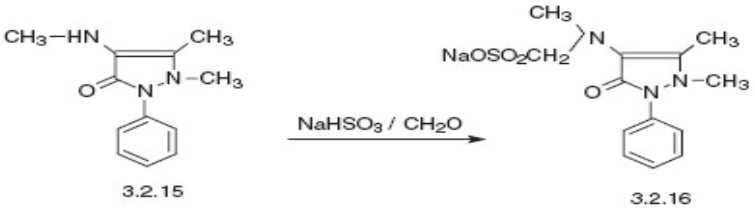
الاصطناع:



3.2.9 3.2.10 3.2.11



3.2.12 3.2.13 3.2.14



3.2.15 3.2.16

تأثيراته:

يمتلك ميتاميزول الصوديوم خصائص مسكنة للألم ومخففة للحمى، في حين أن أثره المضاد للالتهاب ضعيف جداً.

يعتبر مناسبا جدا في حالات يراد فيها الوصول السريع إلى تراكيز عالية من الدواء.

استعمالاته: يستعمل ميتاميزول الصوديوم لتسكين الألم الناجم عن مصادر مختلفة (مثل المغص الكلوي والصفراوي ، الألم العصبي ، الرضح ، الحروق ، وجع الرأس ووجع الأسنان). تعتبر ندرة المحببات من الآثار الجانبية المحتملة لاستخدام هذا الدواء.

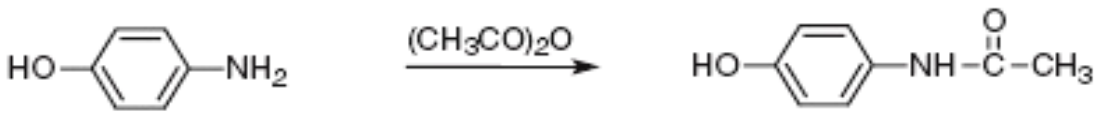
مرادفاته : ديبيرون Dipyrone، أنالجين Analgin وغيرها .

٣-١- مشتقات بارا أمينو فينول p-Aminophenol derivatives

١-٣-١-أسيت أمينوفين Acetaminophen

التسمية: هو بارا-أسيت أمينوفينول.

الاصطناع:



3.2.17

تأثيراته: مجرد من الخصائص المضادة للرثوية والالتهاب. يثبط تأثير أنزيم السيكلوأوكسيجيناز في الدماغ وبشكل أقوى من الأسبرين. آلية التأثير المسكن للألم في الأسيتأمينوفين لم تتبين بشكل كامل وذلك بسبب تأثيره الضعيف على السيكلوأوكسيجيناز المحيطي.

استعمالاته: مسكن للألم ومخفف للحمى، و قد صُمم لتسكين الألم المتوسط وله فعالية مشابهة للأسبرين.

مرادفاته : باراسيتامول Paracetamol، تيلينول Tylenol، وغيرها.

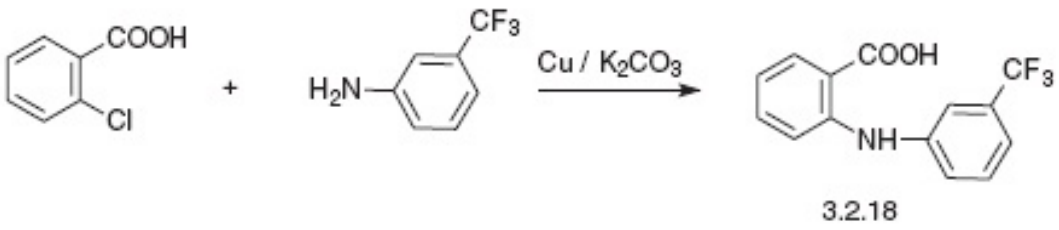
https://manara.edu.sy/

١-٤- مشتقات حمض الانترانيليكAnthranylic Acid derivatives

١-٤-١- حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid

التسمية: حمض N-(الفا،الفا،الفا –ثلاثي فلوروميتيل -m- توليل) الانترانيليك.

الاصطناع:



3.2.18

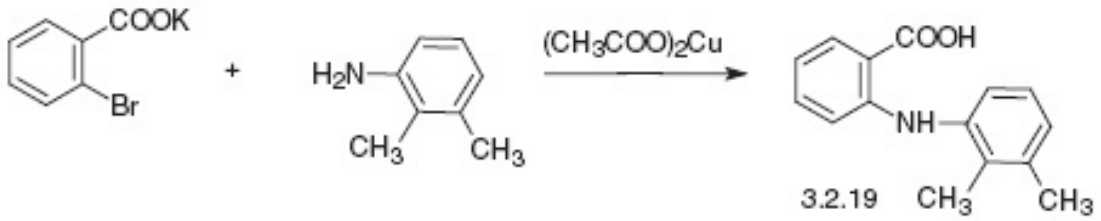
استعمالاته: يستعمل فلوفيناميك أسيد في حالات الألم المتوسط وعسر الطمث لكن لا يجب تناوله لأكثر من أسبوع واحد بسبب إمكانية حدوث سمية كلوية وسمية معدية معوية وفقر دم. يستعمل هذا المركب كثيرا بالمشاركة مع مضاد التخثر الوارفارين حيث أن التأثير المضاد للتخثر يشتد عند الاشتراك مع حمض الفلوفيناميك.

مرادفاته : أرليف Arlef، وفليكسوكيوتان Flexocutan، وروميازال Romazal وغيرها.

١-٤-٢- حمض مفيناميك Mefenamic Acid

التسمية: حمض N-(3,2-اكزيليل) الانترانيليك.

الاصطناع:



3.2.19

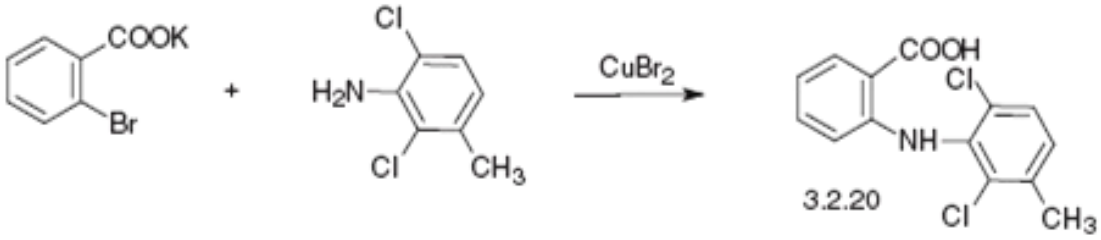
استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

مرادفاته : باركيميد Parkemed، بونستان Ponstan، بونستل Ponstel وغيرها.

٣-١-٤-حمض ميكلوفيناميك Meclofenamic Acid

التسمية: حمض N-(6,2-ثنائي كلورو -m-توليل) الانترانيليك.

الاصطناع:



3.2.20

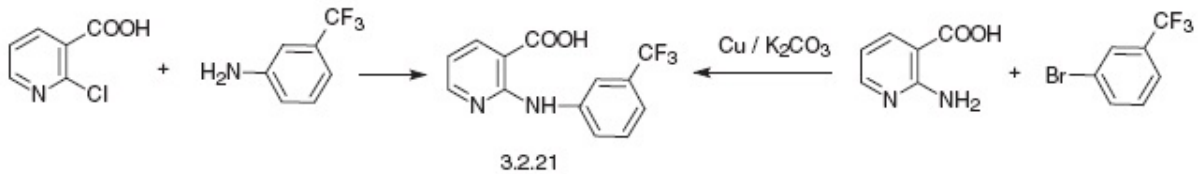
استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

مرادفاته : مرادف هذا الدواء هو موفينز Movens.

٤-١-٤-حمض نيفلوميك Niflumic Acid

التسمية: حمض 3,2-(ثلاثي فلوروميتيل) أنيلينونيكوتينيك.

الاصطناع:



3.2.21

استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

مرادفاته : أكتول Actol، فلونير Flunir، نيفلونير Nifluril، وغيرها .

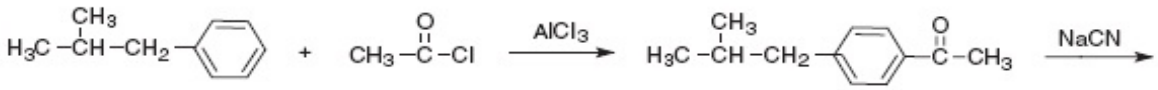
١-٥- مشتقات حمض بروبيونيك Propionic acid derivatives

١-٥-١- ايبوبروفين Ibuprofen

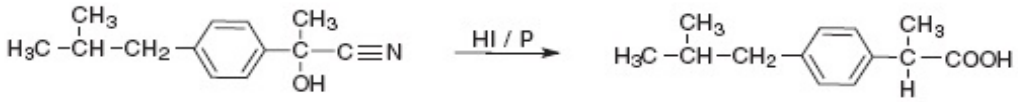
التسمية: حمض 2-(4-ايزو بوتيل فينول) بروبيونيك.

الاصطناع: يتم الاصطناع وفقا لطريقتين

الطريقة الأولى : تبدأ بتفاعل بين ٢-ميتيل ١- فينيل البروبان مع كلوريد حمض الخل بوجود حمض لويس



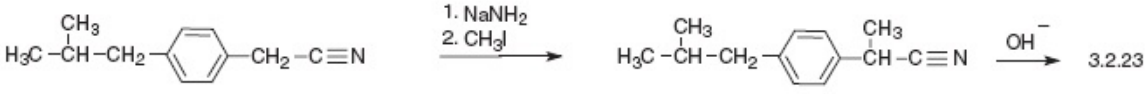
3.2.21



3.2.22 3.2.23

الطريقة الثانية: تبدأ بتفاعل كلورة ميتيلية بين ٢-ميتيل ١- فينيل البروبان و مزيج من الفورم الدهيد و حمض كلور الماء بوجود حمض لويس

3.2.24



3.2.25 3.2.26 3.2.23

التأثيرات: الايبوبروفين هو الدواء الأول من مشتقات حمض البروبيونيك التي سمح باستعمالها سريريا. يبدي الايبوبروفين فعلا مسكنا للألم ومضادا للالتهاب ومخففا للحمى قابلا للمقارنة بل ويفوق التأثير الخاص بالأسبرين والأسيت أمينوفين. تحمله أفضل من الأسبرين و تأثيراته الجانبية نادرا ما تلاحظ.

الاستعمالات: يستعمل لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي والأشكال المختلفة من الأمراض الرثيانية المتعلقة وغير المتعلقة بالمفاصل، و لعلاج الألم الناتج عن الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المحيطي، هجمة النقرس والألم العصبي والألم العضلي والتهاب الفقار اللاصق والتهاب الجذر والتهاب النسيج الرخو الرضحي والجهاز

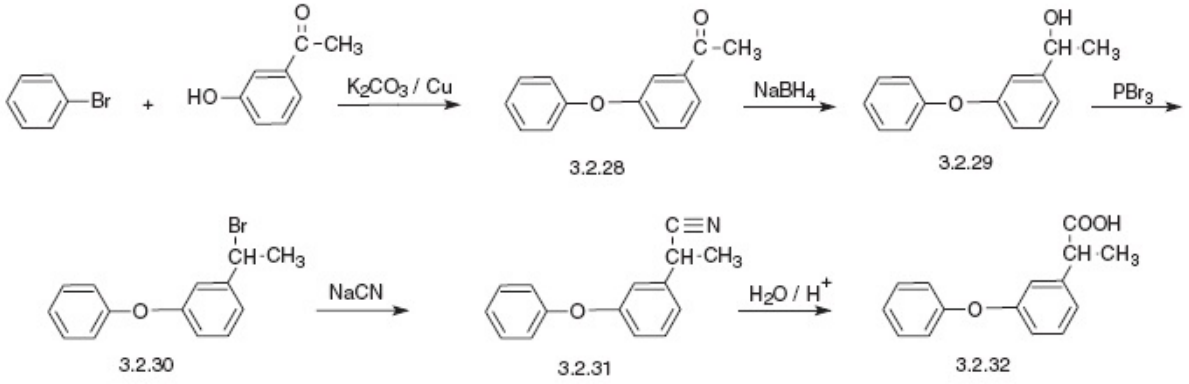
العضلي الهيكلي. يستعمل كدواء مساعد في العدوى والأمراض الالتهابية للأذن والأنف والحنجرة، والتهاب السن وعسر الطمث ووجع الرأس والأسنان. ليس من المستحسن استعماله عند المرضى الذين لديهم قرحات معدية.

المرادفات: بروفين Brufen، ايبوفين Ibufen ،مورتين Motrin ريبويوجين Rebugen وغيرها.

٢-١-٥- فينوبروفين Fenoprofen

التسمية: حمض 2-(3-فينوكسي فينيل) بروبيونيك.

الاصطناع: يصطنع الفينوبروفين ،٢-(٣-فينوكسي فينيل) بروبيونيك أسيد (٣.٢.٣٢) من ٣-هيدروكسي أسيتوفينون، الذي يتم أسترته بواسطة بروموبنزن بوجود كربونات البوتاسيوم والنحاس، ينتج ٣-فينوكسي أسيتوفينون (٣.٢.٢٨). مجموعة الكربونيل بالمركب الناتج يتم إرجاعها بواسطة بوروهيدريد الصوديوم ليتشكل الكحول (٣.٢.٢٩). ثم يتم استبدال مجموعة الكحول بمجموعة بروم ، يتفاعل المركب الناتج مع سيانيد الصوديوم ليعطي ٢-(٣-فينوكسي فينيل) بروبيونيتريل (٣.٢.٣١) وتتم حلمهة المركب للحصول على الفينوبروفين.



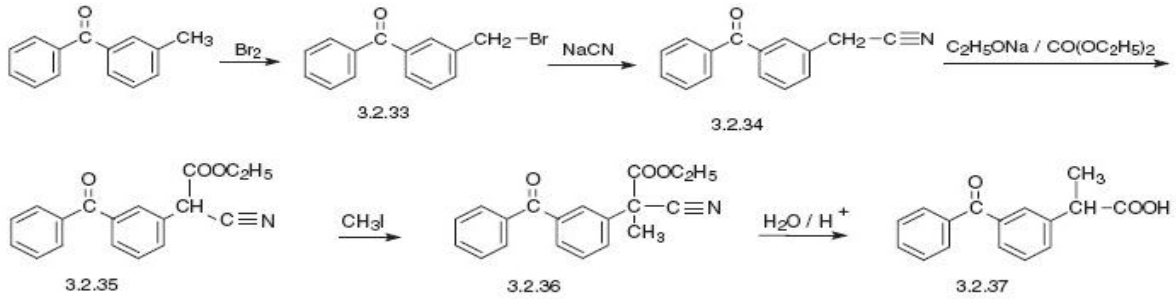
الاستعمال: الفينوبروفين مشابه لمجموعة المركبات المشروحة في الأعلى كيميائيا ودوائيا . يستعمل في علاج أعراض التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي، لكنه يبدي عددا من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة.

المرادفات: ديستا Dista

٣-١-٥- كيتوبروفين Ketoprofen

التسمية: حمض 2-(3-بنزوئيل) بروبيونيك.

الاصطناع: يتم تصنيع كيتوبروفين، ٢-(٣-البنزويل) حمض البروبيونيك (٣.٢.٣٧)، من ٣-ميثيل بنزوفينون، حيث يتم إضافة ذرة بروم للمركب السابق فيتشكل ٣-برومو ميثيل بنزوفينون (٣.٢.٣٣) ثم يتفاعل المركب مع سيانيد الصوديوم ليعطي ٣-سيانو ميثيل بنزوفينون (٣.٢.٣٤)، والذي يتفاعل مع دي ايتيل أستر حمض الكربونيك بوجود ايثوكسيد الصوديوم، ينتج مشتق أستر السيانوسيتيك (٣.٢.٢٥) الذي تتم ألكلته بواسطة يوديد الميثيل ويخضع المنتج الناتج للحلمهة الحمضية فينتج الكيتوبروفين (٣.٢.٣٧).



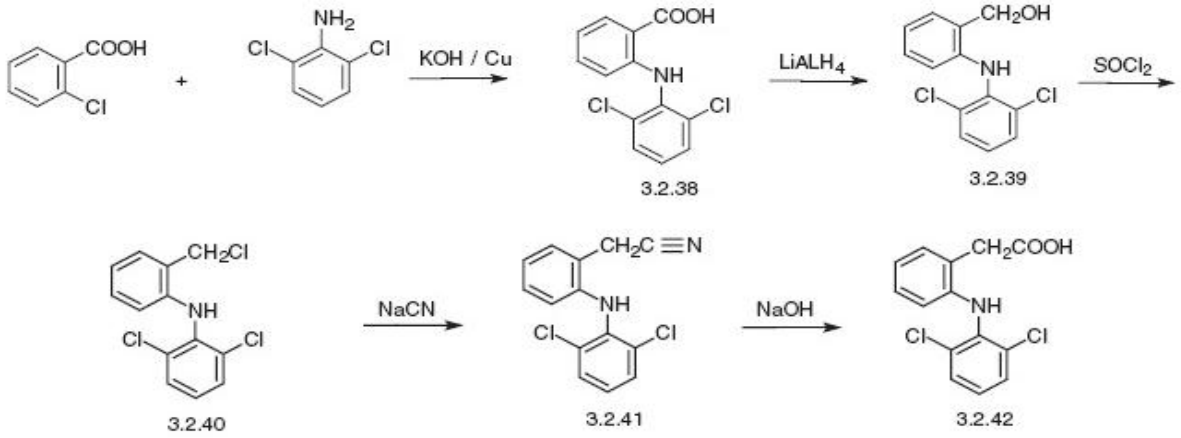
الاستعمال: يستعمل الكيتوبروفين لتهدئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والنقرس وألم الظهر والألم العصبي والالم العضلي. يستعمل أيضا في الألم الرضحي الخفيف، وبشكل خاص في الإصابات الرياضية مثل التواء الكاحل أو تمزق الأربطة والتمزق العضلي. يظهر الكيتوبروفين عددا من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة على وظيفة الكبد والكلية وأيضا على السبيل المعدي المعوي.

٦-١- مشتقات حمض الخلAcetic Acid derivatives

٦-١-١- ديكلوفيناك Diclofenac

التسمية: 2-[(6,2-ثنائي كلورو فينيل)-أمينو]- فينيل حمض الخل.

الاصطناع: يبدأ الاصطناع بتفاعل بين ٢- كلور حمض البنزوئيك و ٢،٦- دي كلورو الأنيلين في وسط قلوي .يتم إرجاع المركب الناتج باستخدام رباعي هيدريد الليثيوم و الألمنيوم. ثم يتم استبدال الوظيفة الكحولية بهالوجين باستخدام كلوريد الثيونيل، يلي ذلك استبدال محموعة الكلور بنتريل باستخدام نتريل الصوديوم. تعطي الحلمهة القلوية للمركب (٣.٢.٤١) الديكلوفيناك.



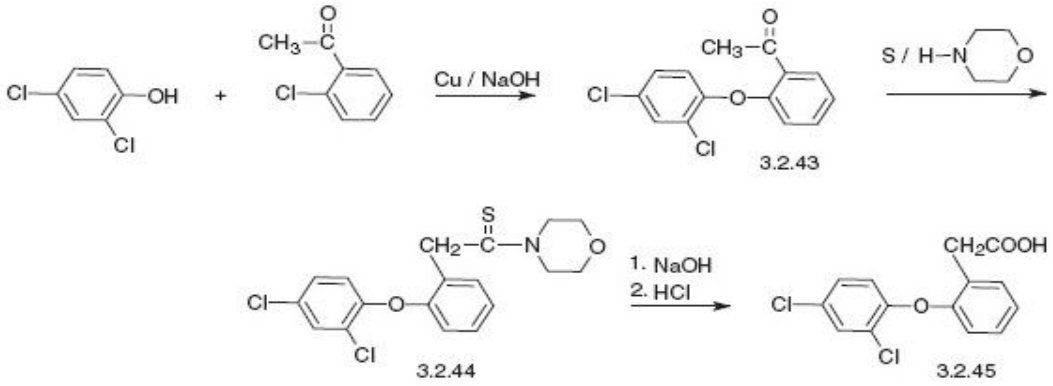
الاستعمال: يمتلك الديكلوفيناك كل الخصائص الفريدة لمجموعة أدوية حمض البروبيونيك بل أنه يفوق الأسبرين والايبوبروفين والأنالجين في الفعل المضاد للالتهاب والمسكن للألم. يستعمل في الروماتيزم الحاد والتهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والفصال وألم الظهر والألم العصبي والألم العضلي.نادرا مايحدث آثارا جانبية.

المرادفات: فولتارين Voltaren.

٢-٦-١- فينكلوفيناك Fenclofenac

التسمية: أورتو-4,2[- (ثنائي كلوروفينوكسي) فينيل] حمض الخل.

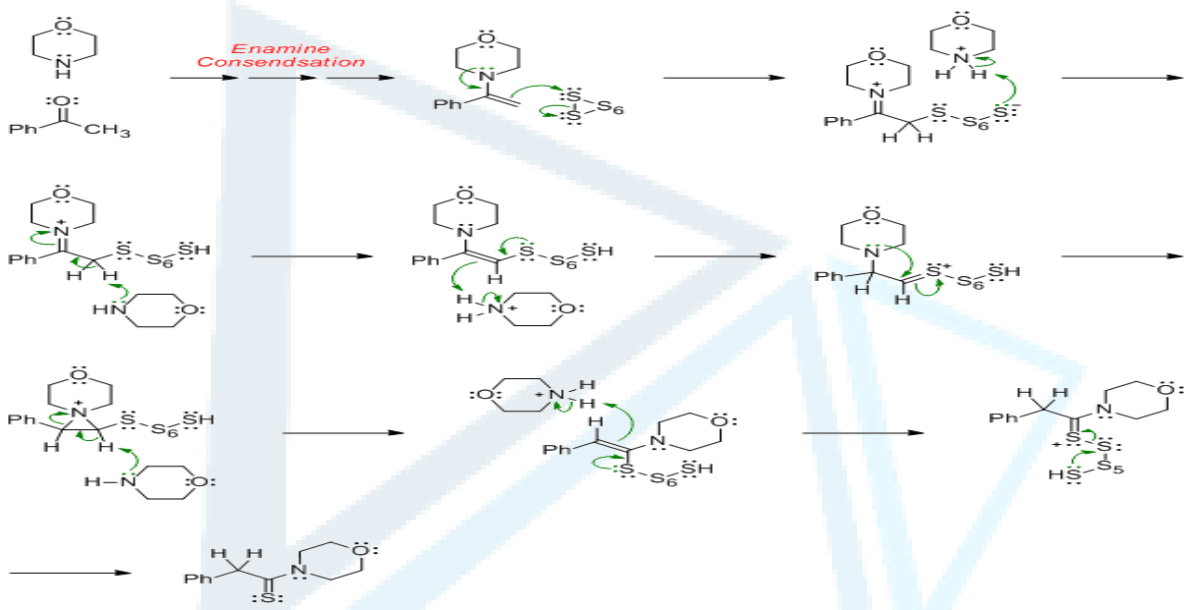
الاصطناع: يعتمد هذا الاصطناع على تفاعل Willgerodt



الاستعمال: يستعمل هذا الدواء لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الديكلوفيناك.

المرادفات: فلیناك Flenac.

آلية تفاعل Willgerodt



١-٧- حمض الأندوليل والاندين أسيتيك acids acetic Indolyl/indene

تعتبر أدوية هذه السلسلة (الاندوميتاسين وتوليتين وسوليندك) مضادات التهاب غير ستيروئيدية فعالة جدا بالإضافة إلى فعلها السريع والقوي المسكن للألم. تعتبر هذه الأدوية مثبطات قوية لاصطناع البروستاغلاندين الحيوي.

١-٧-١- اندوميتاسين Indomethacin

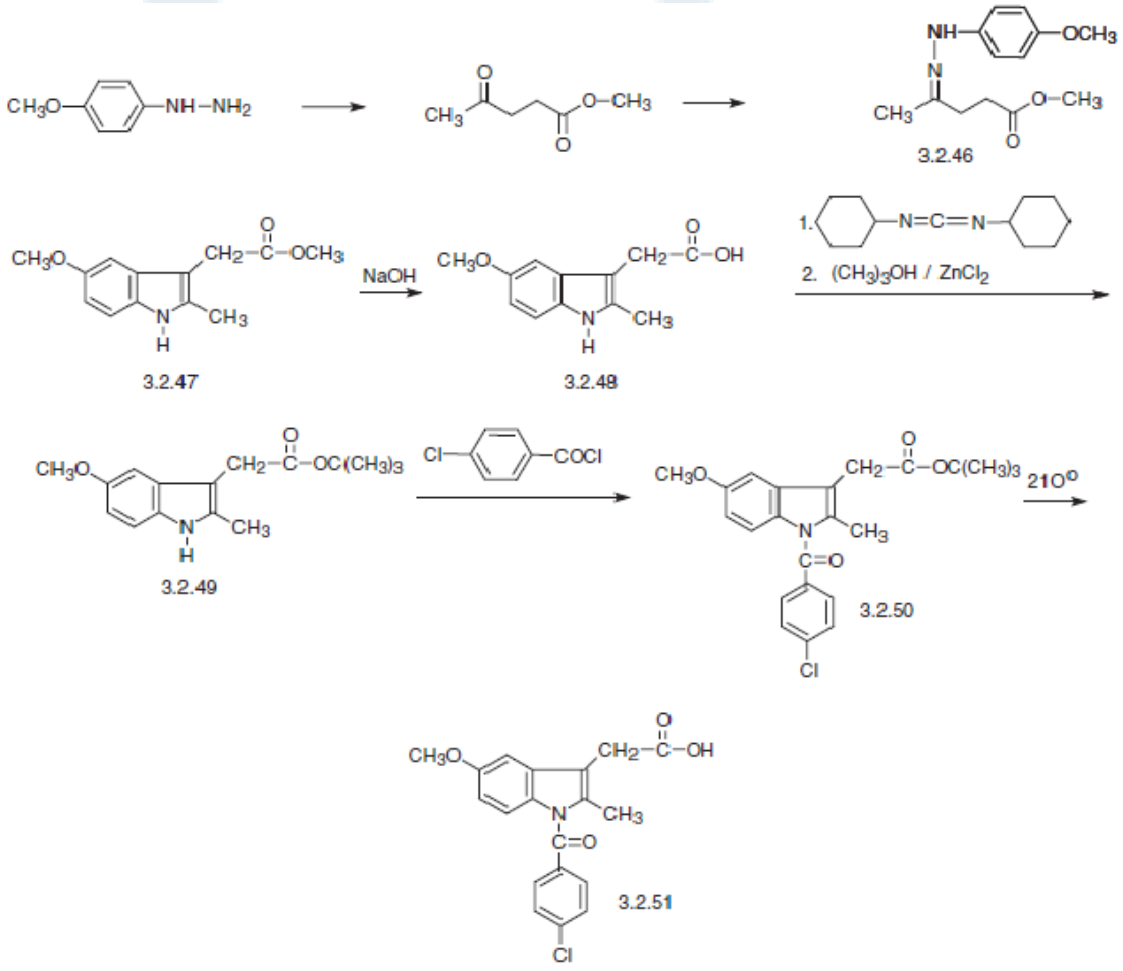
التسمية: 1-(N-كلوروبنزوئيل) -5- ميتوكسي -2-ميتيلاندول -3- حمض الخل.

الاصطناع: يتم بإحدى الطريقتين التاليتين

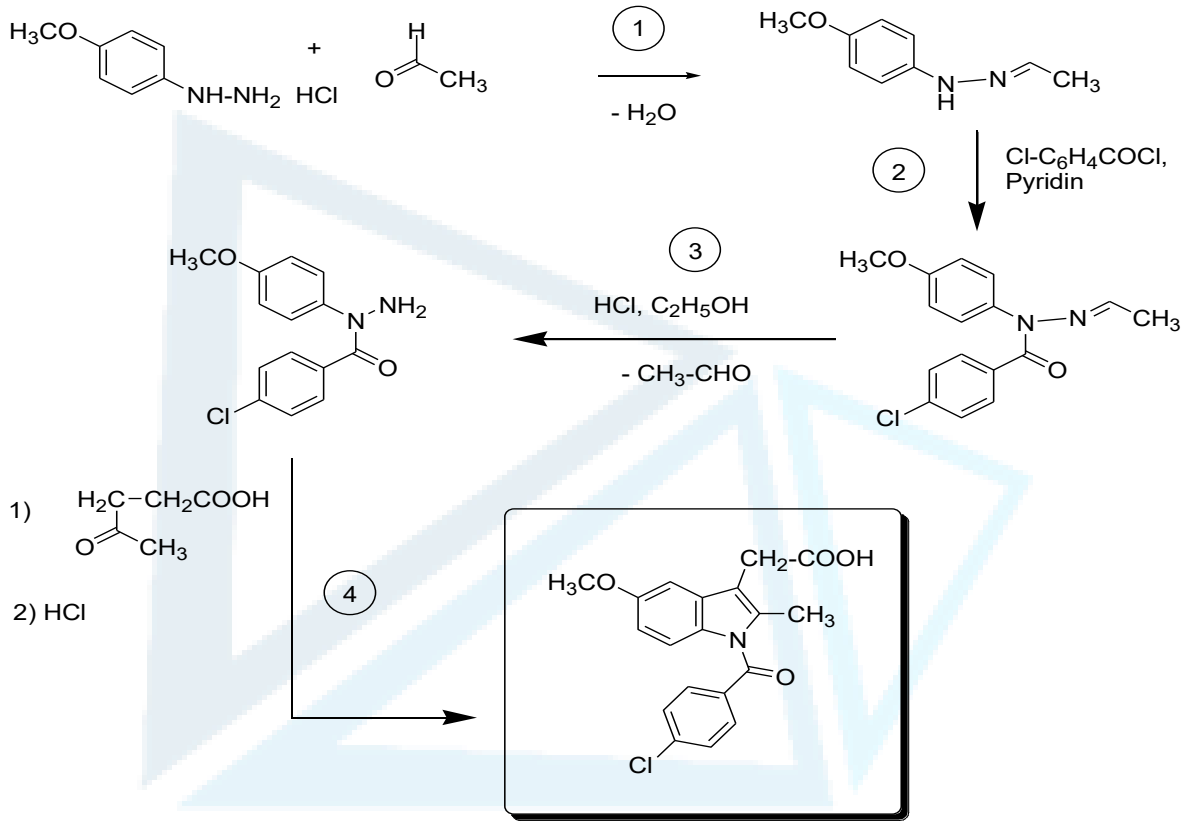
الطريقة الأولى : تبدأ من ٤- ميثوكسي فينيل هيدرازين. يتم التفاعل لصنع إندول من فينيل هيدرازون (٣.٢.٤٦) بطريقة فيشر، باستخدام حمض الليفولينيك الميثيل أستر كمكون كربونيل، كلوريد الهيدروجين كعامل مساعد، الإيثانول كمذيب، لإعطاء استر الميثيل من حمض ٥-ميثوكسي-٢ ميثيل ٣-إندول أسيتيك (٣.٢.٤٧). يتحلل المنتج بواسطة قلوي إلى حمض إندول أسيتيك ٥ ميثوكسي ٢-ميثيل-٣ (٣.٢.٤٨) ثم يتم

تشكيل ثلاثي بوتيل أستر من حمض ٥ – ميثوكسي -٢ ميثيل ٣-إندول أسيتيك (٣.٢.٤٩) باستخدام كحول ثلاثي البوتيل وكلوريد الزنك بوجود دي سيكلو هكسيل كاربو دي أميد

المركب الناتج يخضع للأسيلة في ذرة النيتروجين الاندولي بواسطة p-chorobenzoyl كلوريد في دي ميثيل فورماميد، باستخدام هيدريد الصوديوم كأساس، الناتج ثلاثي بوتيل أستر ١-(ب-كلوروبنزوئيل)-٥ ميثوكسي ٢- ميثيل ٣- إندوليل أسيتيك أسيد (٣.٢.٥٠) كذلك يخضع للتحلل الحراري فينتج الإندوميتاسين (٣.٢.٥١) .



الطريقة الثانية

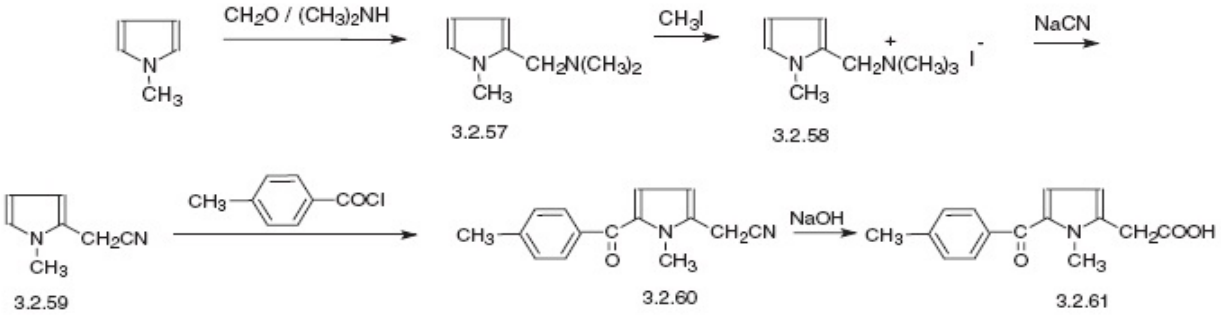


Indometacine

٢-٧-١- توليتين Tolmetin

التسمية: 1-ميتيل -5-n-توليلبيرول -2-حمض الخل.

الاصطناع: يصطنع من ١ ميثيل بيرول ، الذي يعطي بالتفاعل مع الفورم ألدهيد و دي ميتيل أمين ٢-ديميثيل أمينو ميثيل-١-ميثيل بيرول (٣.٢.٥٧) .تتم مثيلة المركب الناتج باستخدام يوديد الميثيل ، ليعطي الملح الرباعي الموافق (٣.٢.٥٨). يتفاعل المركب مع سيانيد الصوديوم يعطي ١-ميثيل بيرول-٢-أسيتونتريل(٣.٢.٥٩)، الذي يتأكسد بالموقع ألفا من حلقة البيرول بواسطة ٤-ميثيل بينزوئيل كلورايد بوجود كلوريد الألمنيوم . يخضع الناتج ١-ميثيل-٥-نتوليل بيرول -٢ أسيتونتريت (٣.٢.٦٠) لحلمهة قلوية ، يعطي الحمض المناظر ،توليتين (٣.٢.٦١).



التأثيرات: يثبط مركب توليتين، مثله مثل الأدوية المشروحة سابقا، اصطناع البروستاغلاندين ويبدي أثرا مسكنا سريعا ومضادا للالتهاب ومخففا للحمى.

الاستعمال: يستعمل لتهدئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي.

المرادفات: توليكتين Tolectin ، تولمكس Tolmex وغيرها.

٣-٧-١- سوليندال Sulindac

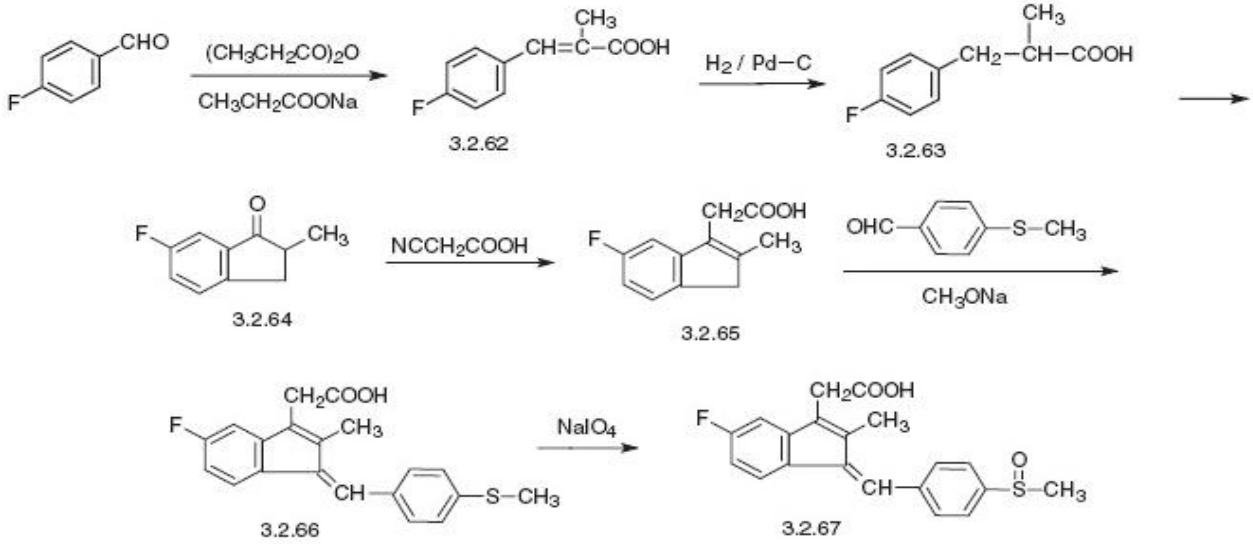
التسمية: 5- فلورو -2- ميتيل -1-(n-(ميتيل سلفونيل) بنزيليدين) اندين - 3- حمض الخل.

الاصطناع: يصطنع انطلاقا من N-فلوروبنزالدهيد، عند التكثيف مع بروبيونيك أسيد أنهيدريد بوجود اسيتات الصوديوم فينتج fluoro-α- methylcinnamic acid ٤-(٣.٢.٦٢).

يعطي إرجاع الرابطة الثنائية بتفاعل هدرجة باستخدام البالاديوم ٤- فلورو الفا-ميتيل ديهيدرو سناميك أسيد (٣.٢.٦٣) بوجود بولي فوسفوريك أسيد ، المركب الناتج يتحول إلى ٥- فلورو-٢-ميثيل -٣ اندانون (٣.٢.٦٤) . يخضع الكيتون الناتج لتفاعل Knoevenagel مع حمض سيانوأسيتيك ويزيل الكربوكسيل إلى ٥-فلورو-٢-ميثيليدين-٣-أسيتيك أسيد (٣.٢.٦٥).

تكثيف المنتج مع n-mercaptobenzaldehyde بوجود ميثوكسيد الصوديوم يعطي ٥-فلورو-٢-ميثيل١-(٤-ميثيل تيو بنزيليدين)-٣ إندين أسيتيك أسيد (٣.٢.٦٦)

تتأكسد ذرة الكبريت بواسطة بريودات الصوديوم الى السلفوكسيد الموافق(٣.٢.٦٧)،سوليندال.



الاستعمال: يستعمل سوليندك لتهدئة الألم الخفيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي.

المرادفات: سوبرول Suprol ، ايمبارال Imbaral وغيرها.

٨-١- الأوكسيكامات Oxicames

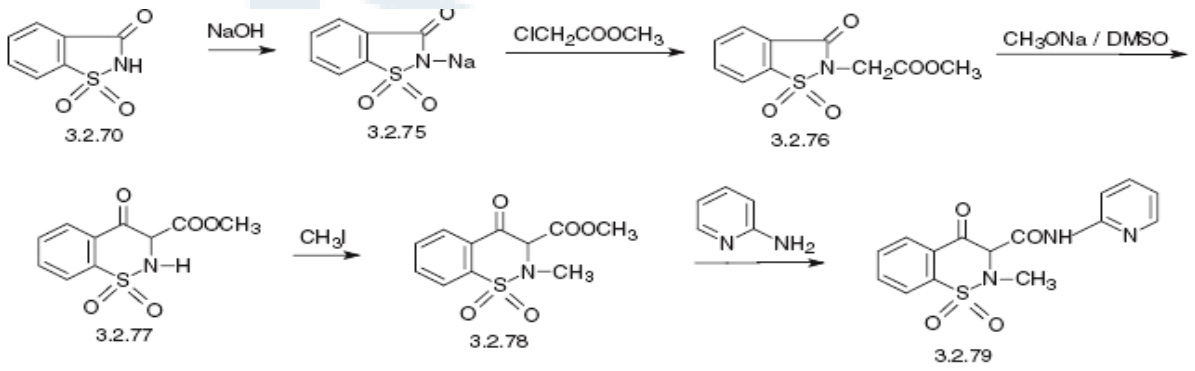
١-٨-١- بيروكيسيكام Piroxicam

التسمية: 1,1- ثنائي أكسيد -4-هيدروكسي -2- ميتيل –2-N-بيراديل -1,2-2H- بنزوتيازين -3- كاربوكساميد.

الاصطناع: يتم اصطناعه انطلاقاً من السكارين حيث ان تفاعل السكارين مع هيدروكسيد الصوديوم يعطي ملح الصوديوم (٣.٢.٧٥). المركب الناتج يتفاعل مع كلورو أسيتات الميثيل معطيا إيثيل ميثيل حمض الأستيك المستبدل بالسكارين (٣.٢.٧٦). عند تفاعل المركب السابق مع ميثوكسيد الصوديوم بوجود ثنائي ميثيل سلفوكسيد، يخضع المنتج لإعادة ترتيب ليعطي ١،١ ثاني أكسيد ٣-ميثوكسي كربونيل -٤-٣ ثنائي هيدرو ٢-هيدروجين-٢،١-بنزوتيازين٤-أون(٣.٢.٧٧).

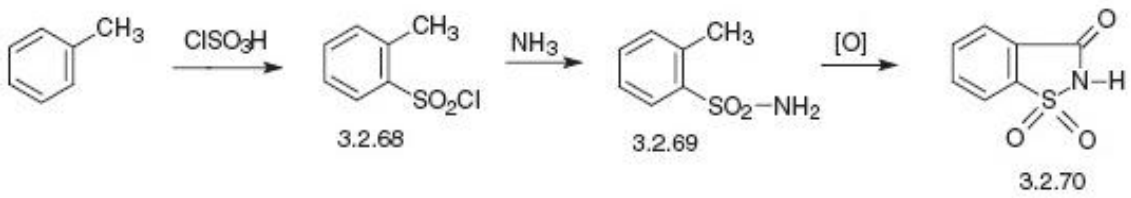
يتم مثيلة هذا المركب عند ذرة النيتروجين باستخدام يوديد الميثيل ليعطي (٣.٢.٧٨).

يعطي تفاعل المركب السابق الناتج مع ٢-أمينو بريدين (البيروكسيكام) (٣.٢.٧٩)

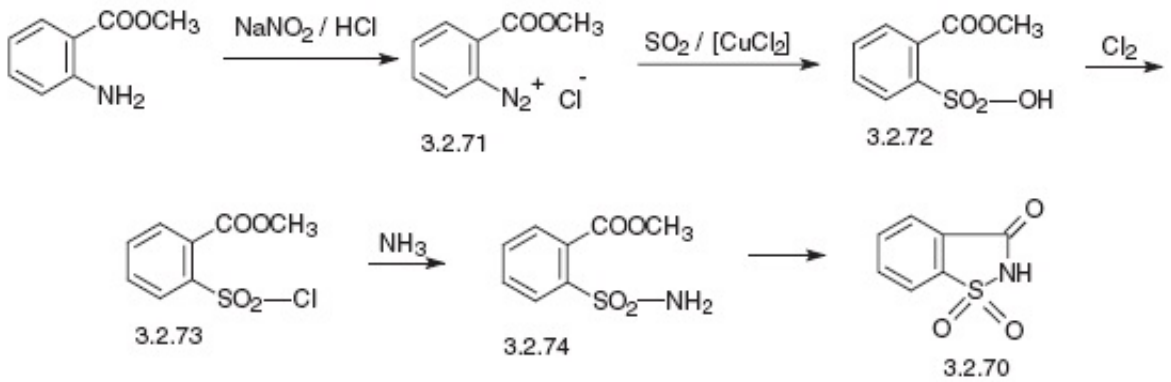


يتم اصطناع السكارين وفق آليتين:

الآلية الأولى



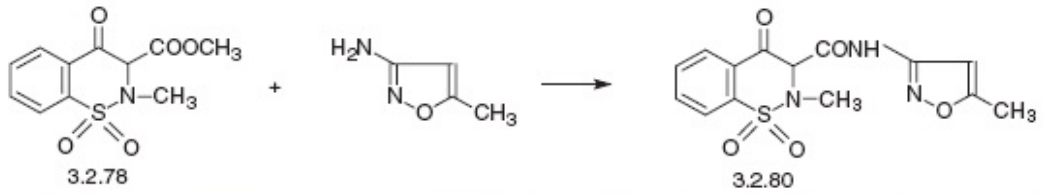
الآلية الثانية



٢-٨-١- إيزوكسيكام Isoxicam

التسمية: 1,1- ثنائي أكسيد -4-هيدروكسي -2- ميتيل –N-(5-ميتيل-3-ايزوكسازوليل) –2,1-H2- بنزوتيازين -٣-كاربوكساميد

الاصطناع:

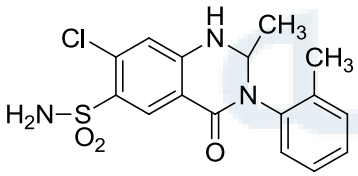


الاستعمال: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها البيروكسيكام.

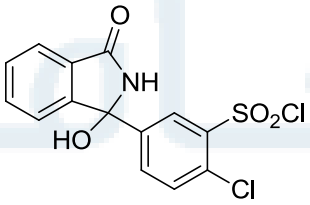
المرادفات: Maxicam ، Floxicam.

تمارين

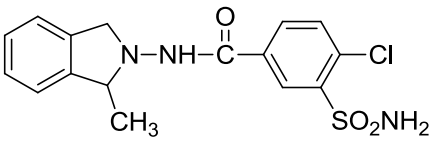
اقترح طريقة لتحضير المركبات الدوائية التالية:



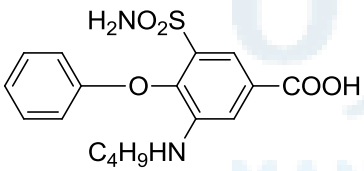
Metolazone



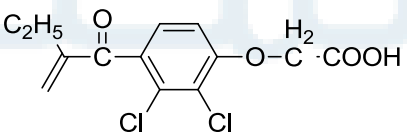
Chlorothalidone



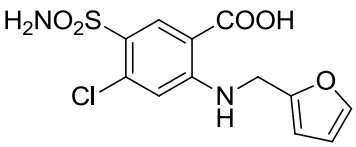
Indapamid



Bumetanide

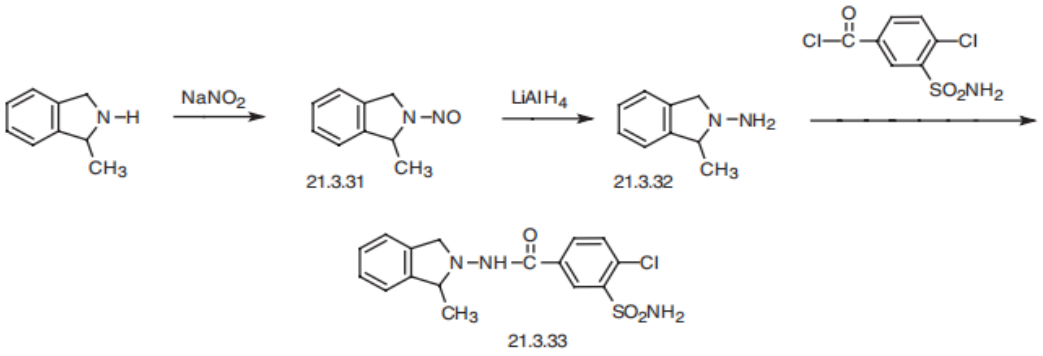


Ethacrynic Acid

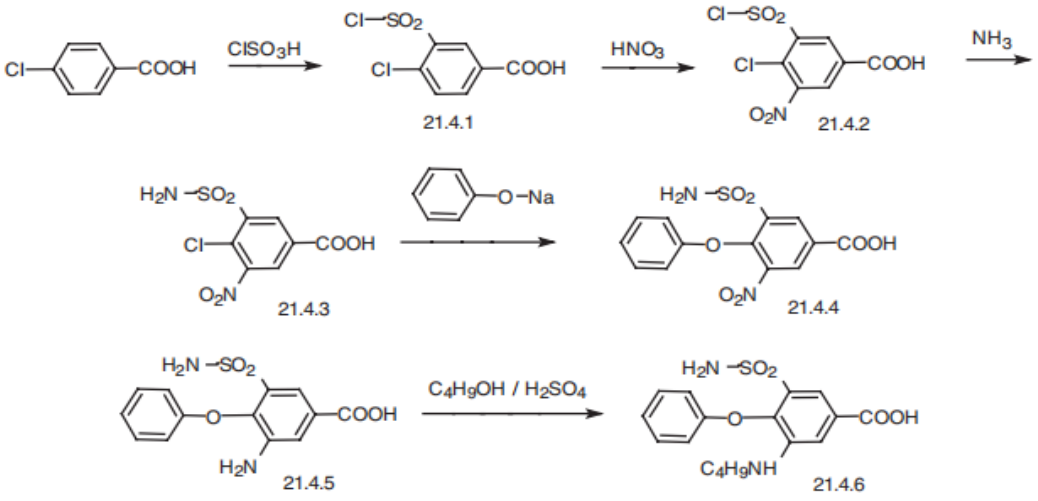


Furosemide

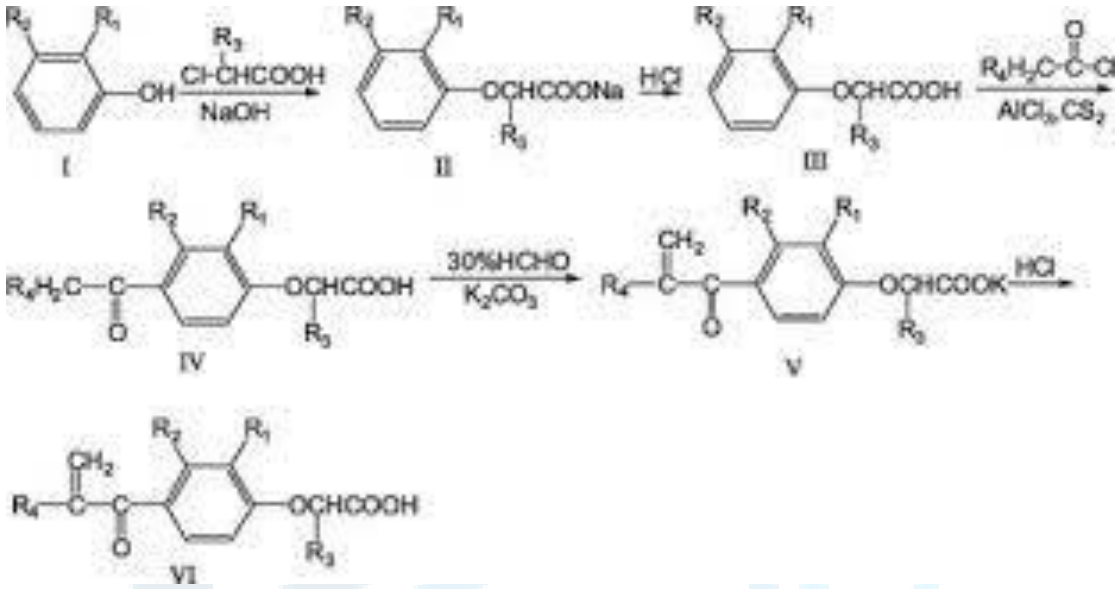
Synthesis of Indapamide



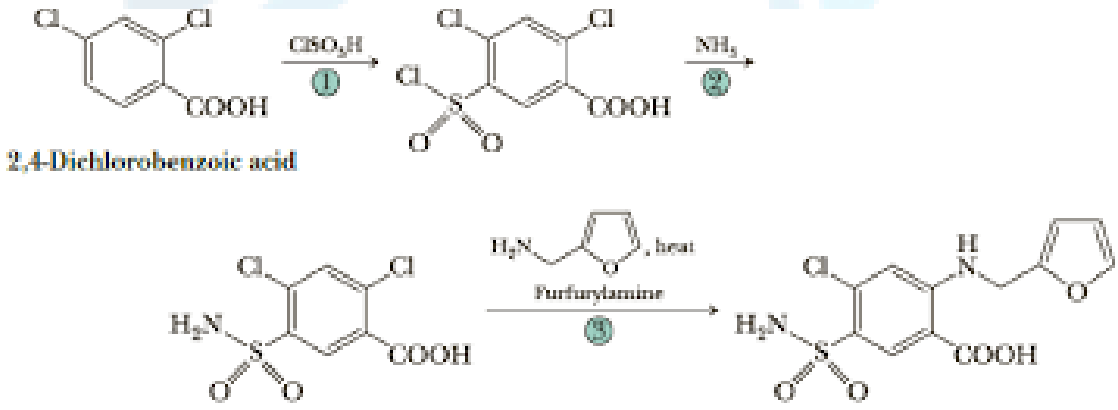
Synthesis of bumetanide



Synthesis of Ethacrynic acid

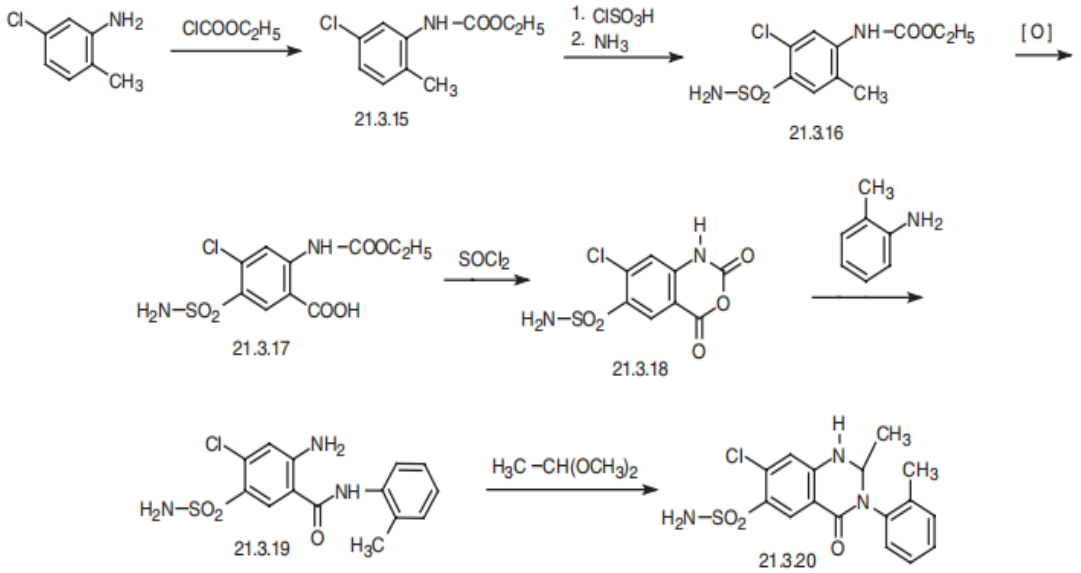


Synthesis of furosemide

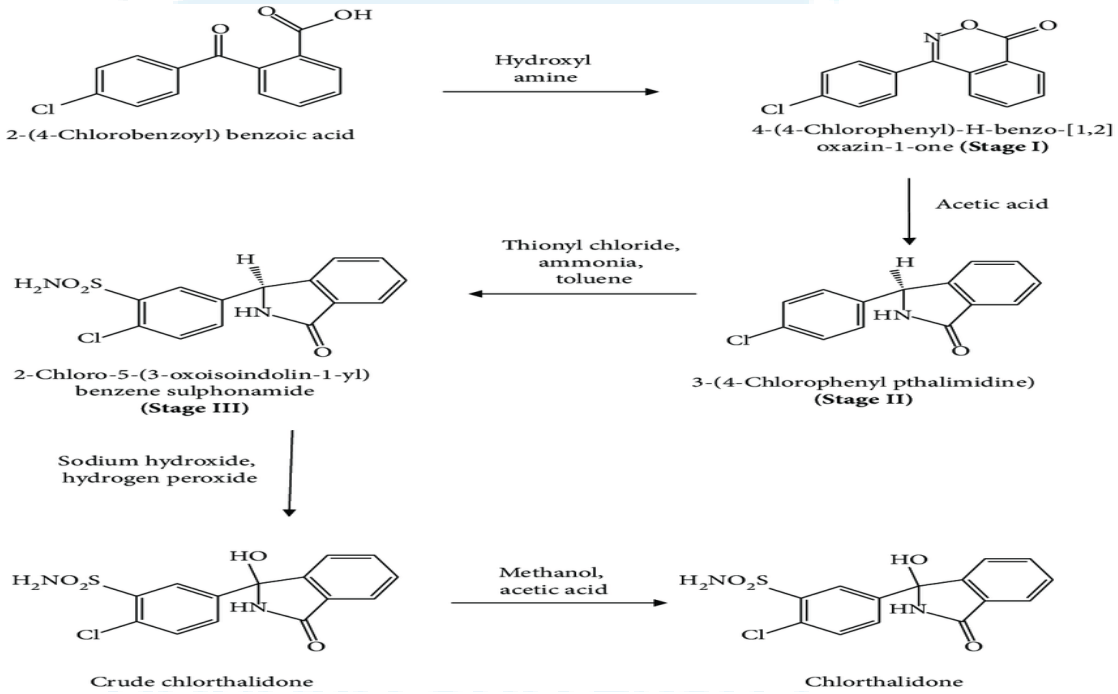


https://manara.edu.sy/

Synthesis of Metolazone



Synthesis of chlorthalidone



مطيافية الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrophotometer

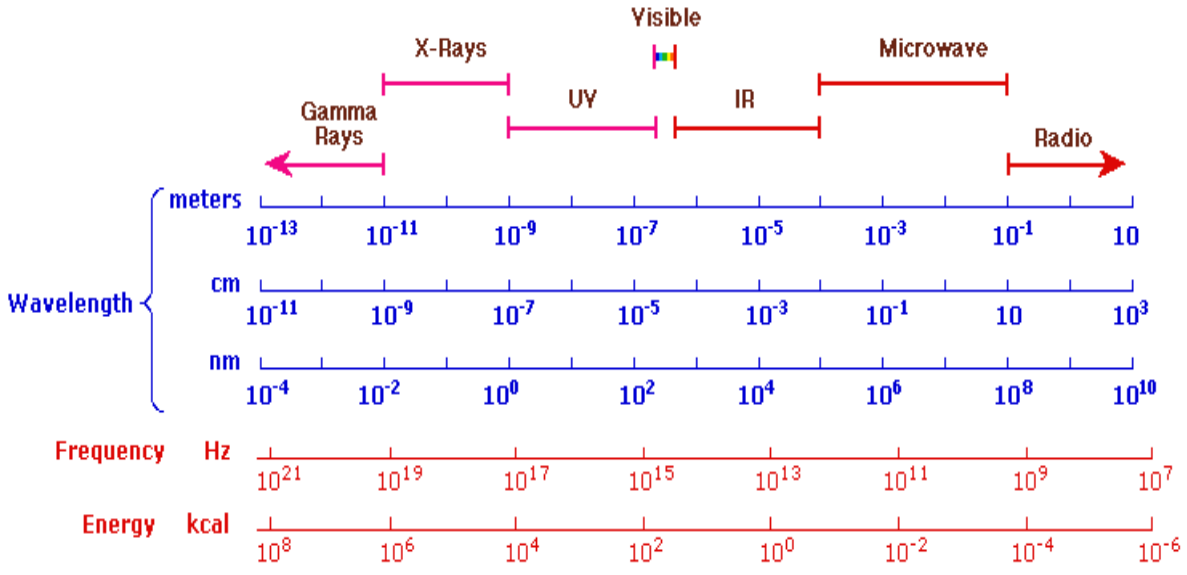
المقدمة:

الأشعة تحت الحمراء infrared rays هي المنطقة التي تقع بين الأشعة الحمراء في الأشعة المرئية، وطيف الموجات القصيرة (المايكروويف) في الطيف الكهرومغناطيسي، وبذلك تكون طاقة الأشعة تحت الحمراء أقل من طاقة الأشعة الحمراء كما يكون ترددها أقل من الأشعة الحمراء، ولكن طاقتها وترددها أعلى من أشعة المايكروويف.

والأشعة تحت الحمراء هي أشعة حرارية، وتنبعث من المصباح الحراري، أو من تسخين أي جسم. وكذلك تنبعث من الكرة الأرضية، ومن الشمس، والأجرام السماوية بالإضافة إلى انبعاثها من جسم الانسان والحيوان والنبات.

الأشعة تحت الحمراء لا يمكن رؤيتها بالعين المجردة، ولكن يمكن التصوير بها في الظلام الدامس، لأنها تعتمد على الإشعاع الحراري المنطلق من الأجسام.

هذا وقد تم تصوير الكرة الأرضية بواسطة قمر صناعي يعمل في مدى الأشعة تحت الحمراء .



نطاق الأشعة تحت الحمراء:

يمتد نطاق الأشعة تحت الحمراء إلى مناطق واسعة من الطيف الكهرومغناطيسي ويقسم نطاق هذه الأشعة إلى ثلاثة مناطق هي:

	طول الموجة (λ)µm	$V\ cm^{-1}$	التواتر (ν)Hz
القريبة	2.5-0.78	12800-4000	$3.8\text{-}1.2*10^{14}$
المتوسطة	50-2.5	4000-200	$1.2\text{-}6.06*10^{14}$
البعيدة	1000-50	200-10	$0.6\text{-}0.3*10^{14}$
الأكثر استعمالاً	15-2.5	4000-400	$1.2\text{-}0.2*10^{14}$

- **الأشعة تحت الحمراء القريبة Near infrared:**

وهذه الأشعة تحت الحمراء هي الأقرب إلى الأشعة المرئية وبالتحديد الطيف الأحمر في النطاق المرئي وتعمل هذه الأشعة في المدى التالي:

0.78-2.5 **µm** or 12800-4000 cm^{-1}

- **الأشعة تحت الحمراء البعيدة Far infrared:**

وهذه الأشعة هي الأبعد من الأشعة المرئية ولكنها الأقرب إلى أشعة المايكروويف وتعمل في المدى التالي:

50-1000 **µm** or 200-10 cm^{-1}

- **الأشعة تحت الحمراء الوسطى Mid infrared:**

وهذه الأشعة تقع بين الأشعة تحت الحمراء القريبة والأشعة تحت الحمراء البعيدة وتعمل في المدى التالي:

2.5-50 **µm** or 4000-200 cm^{-1}

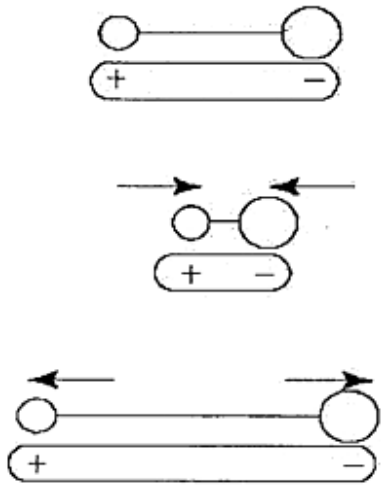
وتعتبر منطقة الأشعة تحت الحمراء الوسطى Mid IR أكثر المناطق استخداما في أجهزة التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء.

.امتصاص الأشعة تحت الحمراء:

من أجل أن تظهر جزيئة امتصاص أشعة تحت الحمراء يجب أن تمتلك خصائص نوعية معينة، فيجب أن يتغير عزم ثنائي القطب في الجزيئة خلال الاهتزاز، ويتمثل ذلك "بقاعدة الاختيار selection rule" لمطيافية تحت الحمراء.

ويوضح الشكل نموذجاً عن جزيئة فعالة في مجال تحت الأحمر وهي جزيئة ثنائية الذرة غير متجانسة.بينما يبقى عزم ثنائي القطب الجزيئات الثنائية المتجانسة مساوياً الصفر. لهذا من المهم فهم التناظر في الجزيئة ونظرية المجموعات عند الفحص الأولي لروابط تحت الحمراء.

إن عصابات امتصاص تحت الحمراء ليست ضيقة جداً، وهناك عدة عوامل تساهم في تعريض القمم الطيفية لطيف تحت الحمراء.



الشكل يمثل تغيرات عزم ثنائي القطب في جزيئة ثنائية الذرة غير متجانسة

عندما تمتص جزيئات المادة الأشعة تحت الحمراء، فيحدث اثارة لذرات المادة نتيجة لهذه الطاقة الممتصة، وهذه الاثارة تكون في صورة اهتزاز vibration لذرات هذه المادة أي يحدث انتقال اهتزازي vibrational transition للذرات بالنسبة لبعضها البعض في الجزيء، مما يؤدي إلى تغير دوري في طول الروابط

الكيميائية، أو تغير في الزوايا بين الروابط الكيميائية، وقد تنتج كل حركة اهتزازية من حركة ذرتين أو قد تشمل مجموعة من الذرات.

وتتوقف طول الموجة أو التردد الذي يحدث عنده امتصاص على العوامل التالية:

- كتلة الذرة relative mass.
- قوة الروابط المكونة للجزيء bond strength.
- الجوار المحيط.

وبذلك يمكن القول أن طاقة الأشعة الممتصة والمسببة لأي من الانتقالات الاهتزازية في الجزيء، تعتمد على نوع الذرات، وطبيعة الروابط الكيميائية المشتملة في الحركات الاهتزازية.

ويتوقف عدد الانتقالات الاهتزازية في الجزيء، على عدد الذرات المكونة له. وكذلك على التوزيع الفراغي للجزيء، بمعنى هل الجزيء خطي linear molecule أو غير خطي nonlinear molecule

عدد الانتقالات الاهتزازية في حالة الجزيئات الخطية = 3n-5

عدد الانتقالات الاهتزازية في حالة الجزيئات غير الخطية = 3n-6

حيث n تمثل عدد ذرات الجزيء.

وتمثل الانتقالات الاهتزازية مستويات الطاقة الاهتزازية في الجزيء حيث تمثل كل انتقالة اهتزازية مستوى طاقة اهتزازي.

وينتقل الجزيء من مستوى الطاقة الاهتزازي الأدنى ground vibrational state إلى مستويات الطاقة الاهتزازية الأعلى excited vibrational state، وبذلك نقول: لقد تم حدوث حركة اهتزازية للجزيء نتيجة لامتصاص طاقة الأشعة تحت الحمراء.

وعادة تقاس هذه المنطقة من الطيف بوحدات الرقم الموجي wave number وهو مقلوب الطول الموجي وعلى ذلك فإن طيف الأشعة تحت الحمراء يشغل المنطقة من $10 - 12800\ cm^{-1}$

ويعبر عن أماكن امتصاص IR بوحدات cm^{-1} ، centimeter وهذه الوحدات تتناسب طردياً مع طاقة التذبذب، والأجهزة الحديثة تكون خطية linear بوحدات cm^{-1}.

وللتحويل من وحدات الميكرون أو الميكروميتر μm إلى وحدات مقلوب السنتيمتر cm^{-1} :

Since, $1\mu m = 10^{-4}$,

Therefore,

$0.7\mu m = 0.7 \times 10^{-4}$ cm

$= 1 / 0.7 \times 10^{-4}$

$= 14.286$ cm^{-1}

$500\ \mu m = 500 \times 10^{-4}$ cm

$= 1/500 \times 10^{-4}$

$= 20$ cm^{-1}

وقديماً كان يستخدم طول الموجة λ وكانت بوحدات (10^{-4} or 10^{-6}) micro meter وكان يطلق عليها microns (μ).

ونتيجة لحركة الذرات، وتذبذبها في الجزيء، واختلاف كتلة الذرات المعنية وقوة الروابط بينها فإن درجة ترددات التذبذب vibrational frequencies تختلف من جزيء إلى آخر معطية ما يعرف بالبصمة finger print، والتي تميز كل جزيء عن الأخر بمعنى أن كل جزيء له finger print vibration خاص به.

كما أن هناك تذبذبات أخرى تتوقف على نوع المجموعات الفعالة في الجزيء.

أنواع الاهتزازات الجزيئية Types of molecular vibrations:.

الأشعة تحت الحمراء ليست كافية لإحداث اثارة الكترونية إلا أنها كافية لإحداث إثارة اهتزازية ودورانية:

A. الاهتزاز بالتمدد أو الإنكماش (امتطاطية) Stretching vibration:

ينشأ الاهتزاز بالتمدد والانكماش بين ذرتين مرتبطتين معاً، ويكون هذا التمدد والانكماش على نفس محور الرابطة بين الذرتين along the bond axis أي تغيير المسافة بين الذرتين دون تغيير المحاور أو الزوايا بين الروابط.

ويمكن تشبيه هذا الاهتزاز بين ذرتين في جزيء ما بحركة كرتين متصلتين نابض مرن (زنبرك) بحيث يمكن أن يسمح للذرتين أن تبتعدا عند شد السلك وتقتربا عند تركه.

وينقسم الاهتزاز بالتمدد والانكماش إلى نوعين:

- **تمدد وانكماش اهتزازي بسيطاً أو معزول isolated stretching:**

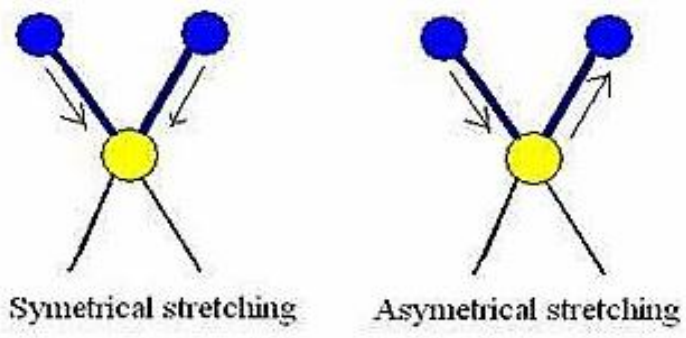
هذا النوع يشمل رابطة واحدة فقط، مثل: الرابطة الفردية في جزيء حمض الهيدروكلوريك H-Cl أو الرابطة الكربونيلية C=O– في الأسيتون.

- **تمدد وانكماش اهتزازي مزدوجا coupled stretching:**

هذا النوع يشمل تمدد رابطتين أو أكثر في نفس الوقت، مثل: تمدد الرابطتين في جزيء الميثيلين H-C-H حيث نجد ذرة الكربون ترتبط بذرتي هيدروجين أي رابطتين.

وهنا يحدث نوعين من التمدد والانكماش الاهتزازي المزدوج:

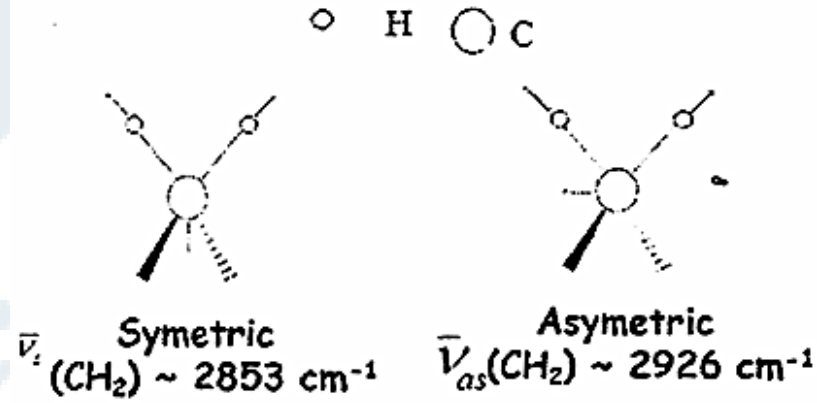
- تمدد وانكماش مزدوج متناظر symmetrical stretching (υ_s) وفيه يحدث تمدد أو انكماش للرابطتين في نفس الوقت كما في الشكل.
- تمدد وانكماش مزدوج غير متناظر unsymmetrical stretching (υ_{As}) وفيه تتمدد إحدى الروابط بينما تنكمش الأخرى في نفس اللحظة وبطريقة متزامنة كما يتضح في الشكل.



الشكل التمدد والانكماش المزدوج المتماثل وغير المتماثل

وهنا تجدر الإشارة إلى أن عدد الموجة للاهتزازات الامتطاطية الغير متناظرة أكبر من عدد الموجة للاهتزازات الامتطاطية المتناظرة ($\upsilon_s < \upsilon_{As}$).

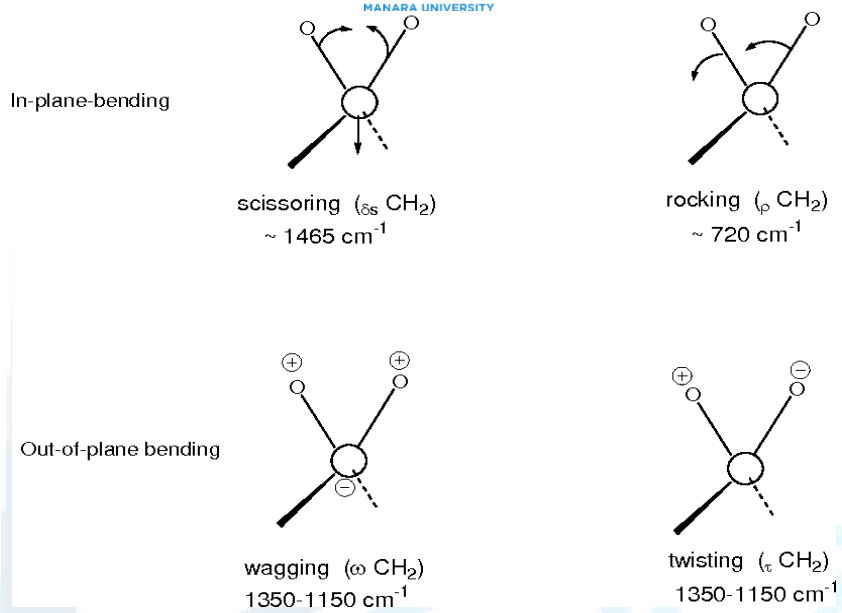
مثال: اهتزاز لمجموعة ثلاثية الذرات CH_2O



B. الاهتزازات الانثنائية Bending vibrations:

يتغير فيها زوايا الروابط (الزوايا بين الرابطتين)، مما يؤدي إلى حركة الذرات في اتجاه آخر غير اتجاه محور الرابطة، وقد تكون حركة الذرات في مستوى الرابطتين أو خارج مستوى الرابطتين.

مثال: اهتزاز لمجموعة ثلاثية الذرات CH_2



تنقسم الاهتزازات الانثنائية إلى اربعة أنواع:

١. روك Rocking:

حيث تتأرجح الوحدة التركيبية إلى الخلف وإلى الأمام في نفس مستوى الاتزان in the same plane كما يتضح في الشكل التالي.

٢. حركة مقص Scissoring:

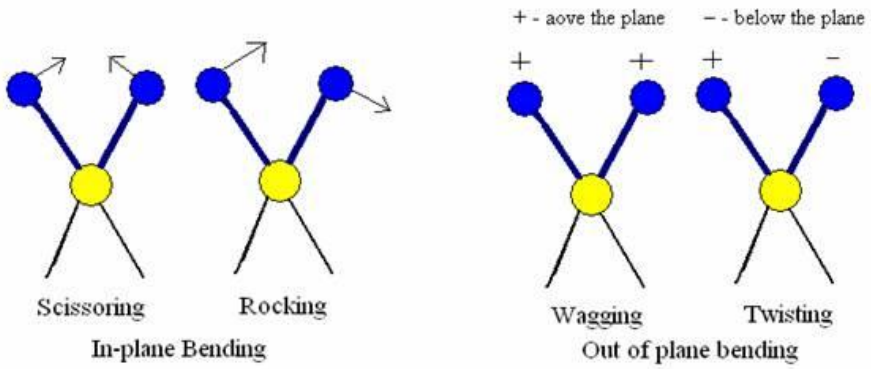
حيث تتقارب وتتباعد الذرتان الغير مرتبطتان سوياً بالنسبة لبعضهما بحركة تشبه حركة المقص في نفس مستوى الاتزان in the same plane كما في الشكل.

٣. تأرجح Wagging:

حيث تتأرجح الوحدة التركيبية (الغير خطية) ثلاثية الذرة إلى الخلف وإلى الأمام خارج مستوى الاتزان المشكل من الذرة وروابطها out of plane كما في الشكل.

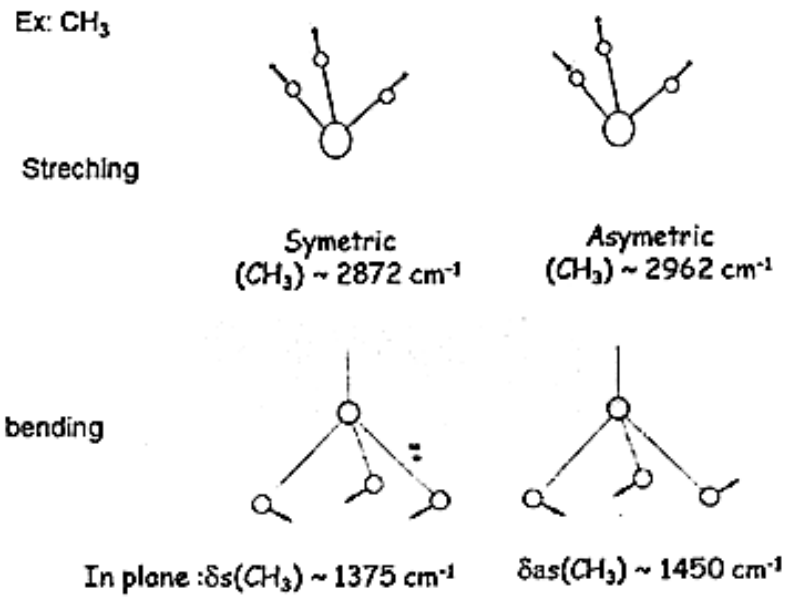
٤. التواء Twisting:

حيث تلف الذرات حول الرابطة بينها وبين باقي الجزيء خارج مستوى الاتزان out of plane كما في الشكل.



الشكل أشكال الاهتزاز بالانحناء Bending Vibration

مثال: اهتزاز الميتان CH_3



العوامل المعقدة في تفسير الطيف Complication Factors:

هناك العديد من العوامل التي يمكن أن تعقد تفسير طيف أشعة تحت الحمراء، لذلك يجب أن تؤخذ هذه العوامل بالحسبان عند تفحص الطيف ودراسته.

١.التواتر المرتفع والعصابات المدمجة Overtone and Combination Bands:

نذكر في البداية أن الصوت الذي نسمعه عبارة عن مزيج من التوافقيات التي تكون عبارة عن تواترات أساسية مدمجة مع العديد من التواترات، وتكون عصابات التواترات المرتفعة في طيف الأشعة تحت

الحمراء بالمشابهة عبارة عن مضاعفات تواترات الامتصاص الأساسية، ويتضمن الشكل سويات طاقة التواترات المرتفعة لأنماط أشعة تحت الحمراء. فالطاقة اللازمة لأول تواتر مرتفع ضعف التواتر الأساسي، وبما أن الطاقة تتناسب مع التواتر الممتص، وهذا بدوره متناسب مع العدد الموجي فإن التواتر المرتفع الأول يظهر بالطيف عند ضعف العدد الموجي الأساسي.

الشكل سويات الطاقة للتوترات الأساسية والتوترات المرتفعة لعصابات تحت الحمراء

أما الروابط المدمجة فتنشأ عندما يتم امتصاص عصابتين أساسيتين عند $\overline{v1}$ و $\overline{v2}$ بآن واحد وتظهر العصابة الناتجة عند الطول الموجي $(\overline{v2} + \overline{v1})$.

٢.رنين فيرمي Fermi Resonance:

يقود فعل رنين فيرمي إلى عصابتين تظهران منطبقتين على بعضهما عندما تكون إحداهما متوقعة، فعندما تمتلك العصابة المدمجة التواتر نفسه أو تواتر متماثل تظهر عصابتين أساسيتين مجزئتين على طرفي القيمة المتوقعة وتكونان متساويتين بالشدة، ويكون الفعل أكبر في التواترات الكبيرة لكنه يبقى موجوداً عند وجود تغيرات بعدة عشرات من الأعداد الموجية وتنسب العصابتان إلى ثنائية فيرمي Fermi doublet.

٣.التزاوج coupling :

إن الاهتزازات في هياكل الجزيئات تصبح مزاوجة كما أشرنا في نهاية الفقرة السابقة، وإن مثل هذه الاهتزازات ليست مقيدة برابطة أو رابطتين لكنها يمكن أن تتضمن جزءاً كبيراً من العمود الهيكلي للكربون والأوكسجين أو النتروجين إذا كانت موجودة.

المعروف أن سويات الطاقة تندمج أو تتمازج منتجة العدد نفسه من أنماط الاهتزاز، لكن عند تواترات مختلفة، ولا يمكن أن تكون العصابات مقيدة برابطة واحدة لمدة طويلة، وهذا مألوف ويحدث عندما تمتلك روابط متجاورة تواترات متماثلة.

يحدث التزاوج بصورة مألوفة بين الامتطاط C-C والامتطاط C-O والامتطاط C-N والهز C-H (Rocking) والحركات التأرجحية C-H (Wagging) وهناك متطلب إضافي ليكون التزاوج قوياً بحيث تكون الحركات في نفس الجزء من الجزيئة.

٤.عصابات الاهتزاز- دوران Vibration- Rotation bands:

عند تحليل طيف تحت الحمراء لجزيئات غازية ذات نوى متغايرة في تباين مرتفع يلاحظ سلاسل لمكونات مباعدة مباشرة، ويتسبب هذا النوع من البنية بإثارة حركة دورانية خلال الانتقال الاهتزازي ويدعى بطيف اهتزاز-دوران.

تدعى قمم الامتصاص الواقعة في مجموعات بالفروع وتمهر بالرموز R,Q و P وفقاً للتغير في عدد الكم الدوراني المرافق للانتقال، وإن فصل الخطوط الظاهرة في طيف الاهتزاز- دوران يمكن أن تستثمر في تعيين طول الرابطة بالجزيئة المفحوصة.

المطياف IR spectrometer:

يفيد مطياف الأشعة تحت الحمراء في التعرف على المجموعات الوظيفية function groups في المركبات الكيميائية، كما يمكن بواسطته التعرف على المركبات المختلفة، نظراً لأن كل مركب له بصمة خاصة به

finger print، كذلك يمكنه التمييز بين المركبات العطرية وغير العطرية والمجموعات الألكيلية المختلفة بالاشتراك مع جهاز الرنين النووي المغناطيسي.

ويتكون مطياف الأشعة تحت الحمراء من نفس الوحدات الأساسية التي يتكون منها مطياف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية ، ولكن هناك بعض الاختلافات في تركيب بعض الوحدات بحيث تتلاءم مع طاقة الأشعة تحت الحمراء الضعيفة نسبياً.

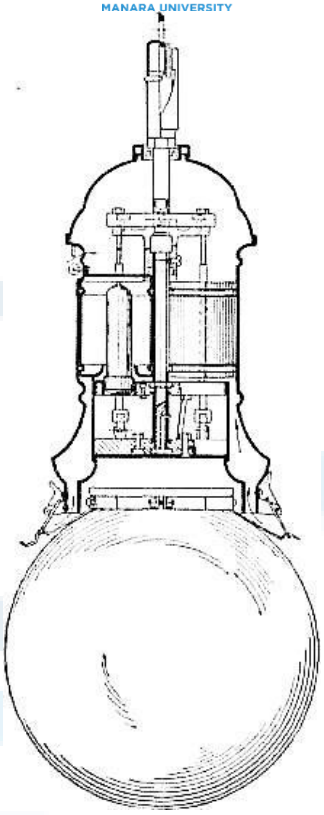
A. **مصدر الأشعة تحت الحمراء Source of IR radiation:** تنتج الأشعة تحت الحمراء من التسخين الكهربائي لبعض المواد الصلبة إلى درجة ١٥٠٠-٢٠٠٠ درجة مئوية.

هناك مصادر عديدة لإنتاج هذه الأشعة منها:

- **لمبة نرنست المتوهجة Nernest glower:**

وتتكون من أكاسيد بعض العناصر الأرضية النادرة المصنعة على شكل قضيب يبلغ قطره حوالي ١-٢ مم، أما طوله يكون حوالي ٢٠ مم، وعادة يستخدم أكسيد الزركونيوم zirconium oxide ويتصل القضيب من أحد طرفيه ببلاتين الرصاص platinum lead ليسمح بمرور التيار الكهربائي، ونظراً لأن مرور التيار الكهربائي يكون صغير جداً عند درجة حرارة الغرفة فإنه يتم مبدئياً تسخين القضيب بواسطة مصدر خارجي إلى درجة حرارة تسمح بمرور التيار الكهربائي (١٥٠٠ C^0) وعند مرور التيار ترتفع حرارة اللمبة إلى الدرجة المناسبة واللازمة لإنتاج الأشعة كما في الشكل .

وتبث لمبة نرنست المتوهجة طيفاً في المدى ١٠٠٠-٧١٠٠ cm^{-1}.



الشكل لمبة نرنست المتوهجة

- **القضيب المتوهج Globar:**

ويتكون هذا المصدر من قضيب من كربيد السيليكون silicon carbide يبلغ طوله حوالي ٥٠ مم أما قطره فيبلغ حوالي ٠.٤ مم كما في الشكل .

ويتم تسخين قضيب كربيد السيليكون حتى درجة ١٢٠٠ C^0 لتعطي طيف مستمر بين ٦٠٠-٥٠٠٠ cm^{-1}

ويتميز القضيب المتوهج بأنه يعطي طيفاً أكثر انتظاماً من الطيف الذي نحصل عليه من لمبة نرنست المتوهجة.

الشكل القضيب المتوهج

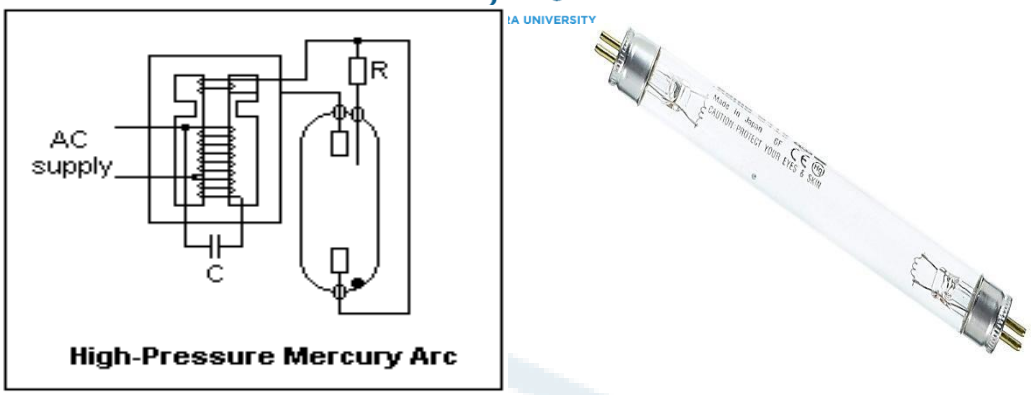
- السلك المتوهج Incandescent wire:

ويشبه السلك المتوهج إلى حد كبير القضيب المتوهج كما في الشكل ، وينتج أيضاً أشعة مستمرة في منطقة الأشعة تحت الحمراء المتوسطة Mid IR.

الشكل السلك المتوهج

- لمبة الزئبق القوسية عالية الضغط High pressure mercury arc lamp:

وتستخدم هذه اللمبة لإنتاج الأشعة تحت الحمراء في المنطقة البعيدة منها والتي يطلق عليها Far IR كما في الشكل .



الشكل لمبة الزئبق ذات الضغط العالي

B. موحدات أطوال الموجات Monochromators:

تستخدم معظم الأجهزة الحديثة المحزوز Grating في فصل الأطوال الموجية المختلفة للأشعة تحت الحمراء بعد مرورها على العينة. ومن عيوب المحزوز زيادة كمية الأشعة المبعثرة وللتغلب على ذلك يستخدم موشور أو مرشح مع المحزوز في نفس الوقت.

ونلاحظ هنا أن مكان وضع العينة يكون قبل موحد الموجات حتى لا تعوق ضبط الأشعة على الكشاف بينما في حالة أجهزة UV-VIS Spectrometer توضع العينة بعد موحد الموجات لتفادي أي تدهور في الاستضواء بواسطة أي من الموجات العالية الطاقة في الضوء المختلط.

ويجب أن تكون جميع مكونات موحد الموجات شفافة IR transparent أي منفذة لكل الأشعة تحت الحمراء التي تمر عليها أي لا تمتص هي نفسها أي جزء من الضوء في مدى أطوال الموجات تحت الدراسة.

تستخدم منشورات مصنوعة من الزجاج الفلنت العادي Flint glass (المحتوي على الرصاص) أو يستخدم الزجاج الصواني بنجاح في نطاق الأشعة تحت الحمراء القريبة near IR.

C. وحدة وضع العينات Sample cell:

يمكن استخدام عينات سائلة أو صلبة أو غازية، ويختلف شكل الخلايا المستخدمة لوضع العينة عن تلك المستخدمة في مطياف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية.

في مطياف الأشعة تحت الحمراء يجب أن يكون سمك العينة صغير جداً ولذلك تستخدم خلايا دقيقة غالباً ما تكون معدنية لها نافذتان لمرور الأشعة خلال العينة.

وتختار المادة التي تصنع منها النوافذ بحيث لا تمتص الأشعة تحت الحمراء في منطقة القياس وعادة تستخدم هاليدات العناصر القلوية في صناعة هذه النوافذ.

جدول المواد المستخدمة في صناعة نوافذ الخلايا المستخدمة في أجهزة امتصاص الIR

الطول الموجي للأشعة التي تمر بدون امتصاص	المادة المصنع منها نوافذ الخلايا
cm^{-1} ٦٢٥-٤٠٠٠٠	NaCl
cm^{-1} ٤٠٠-٤٠٠٠٠	KBr
cm^{-1} ٤٣٥-٢٥٠٠٠	AgCl
cm^{-1} ٢٧٠-١٠٠٠٠	Cesium bromide
cm^{-1} ٢٠٠-١٠٠٠٠	Cesium iodine
cm^{-1} ٦٠٠-٢٠٠٠٠	Germanium
cm^{-1} ٣٣-٦٢٥	Polyethylene

ويلاحظ أن تعرض هذه المواد للرطوبة يؤدي إلى حدوث تغير في سطحها وتصبح غير قادرة على الامرار الضوئي لكل الأشعة ويكون من الضروري في هذه الحالة إعادة صقل وتلميع سطح هذه المواد لأن كلوريد الصوديوم على سبيل المثال يذوب في الماء وبالتالي أي آثار للرطوبة في العينات تسبب تآكل في بلورات كلوريد الصوديوم.

أما بالنسبة للعينات المائية والتي لا يمكن معها استخدام بلورات كلوريد الصوديوم أو البلورات الأخرى التي تتأثر بالماء فيمكن أن تستخدم النوافذ المصنوعة من كلوريد الفضة حيث أنه لا تتأثر بالماء. وبذلك يجب

الحفاظ على خلايا IR نظيفة من الماء أو العرق أثناء تداولها بالأيدي، ويجب تنظيفها بواسطة المذيبات العضوية فقط ولا تغسل بالماء لأنها تذوب فيه.

- **تجهيز العينات الغازية:**

توضع العينة الغازية داخل خلية خاصة سبق تفريغها من الهواء ويختلف طول الخلية من بضعة سنتيمترات إلى عدة أمتار (بواسطة تعدد الانعكاسات في الخلية) حيث توجد خلايا اسطوانية مصنوعة من زجاج البيركس طولها ١٠ سم أما نوافذها تكون مصنوعة من كلوريد الصوديوم أو فلوريد الكالسيوم أو بروميد البوتاسيوم.

أما في حالة التراكيز الضئيلة من الغاز يمكن استخدام خلية ذات امرار ضوئي كبير long path cell قد يصل طولها إلى ٤٠ سم بواسطة تعدد الانعكاسات في الخلية أيضاً، وذلك باستخدام خلية قصيرة تحتوي على عدة مرايا عاكسة تعكس الأشعة الساقطة بطريقة تزيد من الامرار الضوئي إلى الحد المطلوب.

- **تجهيز العينات السائلة:**

يوضع غشاء رقيق من العينة للمركب النقي neat بسمك 0.01 mm وفي هذه الحالة تكون العينات في حدود ١-١٠ ملغ. وقد يوضع محلول المادة بين قرصين من أملاح كلوريد الصوديوم، أو فلوريد الكالسيوم، أو بروميد البوتاسيوم.

وتفصل الأقراص بواسطة 0.005-0.1 mm من السائل النقي أو 0.1-1 mm من المحلول.

ويلاحظ أنه في حالة تقدير المواد السائلة النقية (بدون مذيب) تستخدم خلية مقارنة لا تحتوي على أي مادة، أما في المحاليل فيوضع في خلية المقارنة نفس المذيب المستخدم في إذابة العينة. ويراعى في المذيب أن يسمح بمرور الأشعة دون امتصاص في منطقة القياس، وألا يتفاعل مع المادة المذابة، أو يكون معها روابط هيدروجينية. وعندما تكون العينة صغيرة جداً تستخدم خلايا دقيقة تسمى ultra micro cavity cells مع مكثف الشعاع beam condenser.

- **تجهيز العينات الصلبة:**

بالنسبة للمواد الصلبة عند عمل الIR لها فإنها تسحق في هاون، وتعلق في سائل عالي الوزن الجزيئي، ثم يوضع منها فيلم رقيق يسمى mulls، فتحضر العينة في صورة فيلم وذلك بطحن ٢-٥ ملغ من العينة في هاون من الكربوراندم ثم يضاف إليها بعض النقط من زيت هيدروكربوني petroleum oil يتميز بأن نقطة غليانه مرتفعة ويسمى هذا الزيت mulling oil مثل زيت النيوجول nujol، كما يمكن استخدام بوليمير يسمى fluorolube وهو يختلف عن النيوجول في أنه مهلجن تماما completely halogenated polymer ويحتوي على فلور وكلور ويستخدم عندما يحدث تداخل في امتصاص hydrocarbon bands مع الطيف.

وعموما يتميز كل من بوليمير fluorolube وزيت nujol بأنهما ليس لهما امتصاص في منطقة الأشعة تحت الحمراء المتوسطة أي في المدى ٤٠٠٠-٢٥٠ cm^{-1} وهو الذي يتم فيه معظم عمليات القياس.

ويمكن تحضير العينة الصلبة أيضاً في صورة قرص مضغوط pressed disc من مادة بروميد البوتاسيوم، أو هاليدات العناصر القلوية الأخرى عن طريق كبسها تحت ضغط مرتفع فتكون قرصاً منفذا للأشعة، ويتم تحضير العينة عن طريق خلط ١ ملغ من العينة الصلبة خلطاً متأنياً متجانساً مع حوالي ٥ ملغ من بروميد البوتاسيوم الجاف بواسطة طاحونة كروية ball mill، ثم يكبس المخلوط تحت ضغط يصل إلى 20000- 50000 lb/in^2. ويوضح الشكلين و الأدوات المستخدمة في تجهيز العينات لعمل تحليل طيفي بالأشعة تحت الحمراء.

الشكل IR gas sampling supplies cells

الشكل Laboratory hydrolytic press prod

D. وحدة قياس طاقة الأشعة Detector:

يحتاج تقدير طاقة الأشعة تحت الحمراء، إلى أجهزة قياس خاصة. نظراً لانخفاض طاقة فوتونات هذه الأشعة، وانخفاض كثافة الأشعة المنتجة من المصادر الموجودة في تلك الأشعة، وهنا لا يمكن استخدام الخلايا الضوئية في قياس طاقة هذه الأشعة، بينما تستخدم كشافات القياس الحراري Thermal detectors في قياس طاقتها.

وعند امتصاص هذه الأشعة بواسطة كشافات القياس الحراري ترتفع درجة الحرارة بقدر يتناسب مع طاقة الأشعة، وعلى ذلك يمكن تقدير الانخفاض في طاقة الأشعة الناتج عن الامتصاص نتيجة مرورها على العينة.

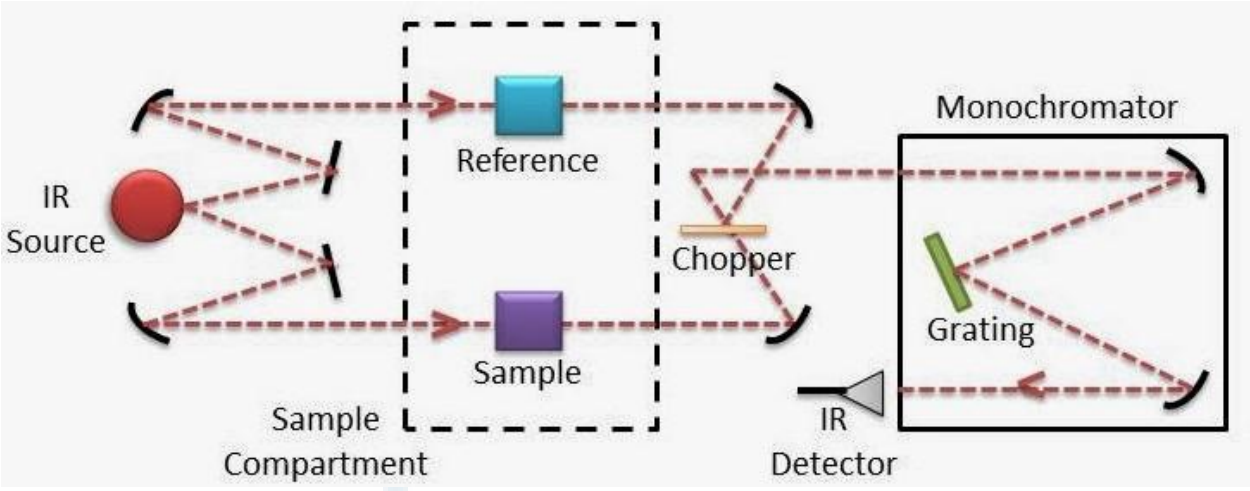
ويجب أن تكون المادة المكونة لكشاف القياس الحراري ذات سعة حرارية صغيرة جداً. حتى يمكن الكشف عن التغيرات الصغيرة في طاقة الأشعة المنخفضة، كما يجب أن تكون وحدة القياس الحراري معزولة تماما عن المحيط الخارجي، حتى لا يحدث تأثيرات حرارية (انتقال حراري) من الوسط المحيط.

E. وحدة التسجيل Recorder:

تستخدم وحدة التسجيل في مطياف الأشعة تحت الحمراء لتسجيل الامتصاص أما عند الأطوال الموجية المختلفة wavelength (nm) أو عند الأعداد الموجية المختلفة wave number (cm^{-1})، وبذلك يمكن تسجيل طيف الامتصاص في المدى المرغوب.

مطياف الأشعة تحت الحمراء مزدوج الحزمة Double beam IR spectrometer:

معظم أجهزة مطياف الأشعة تحت الحمراء المستخدمة مزدوجة الحزمة أي أنها Double beam spectrometer لأن انخفاض طاقة الأشعة تحت الحمراء وعدم ثبات المصدر الضوئي ووحدة القياس وضرورة تكبير الإشارات الكهربية الضعيفة الناتجة يجعل من التصميم ذي الحزمتين أمراً ضرورياً لهذه الأجهزة، ويتم فيها فصل أشعة المصدر إلى حزمتين متساويتين بواسطة مرآة متحركة rotating mirror وقاطع الضوء light interrubter حيث تتأرجح أشعة المصدر بالتناوب بين خلية العينة sample cell والخلية المرجعية أو البلانك reference cell وفي النهاية يمر شعاع العينة بالتناوب إلى وحدة تحليل الأشعة كما هو موضح في الشكل .



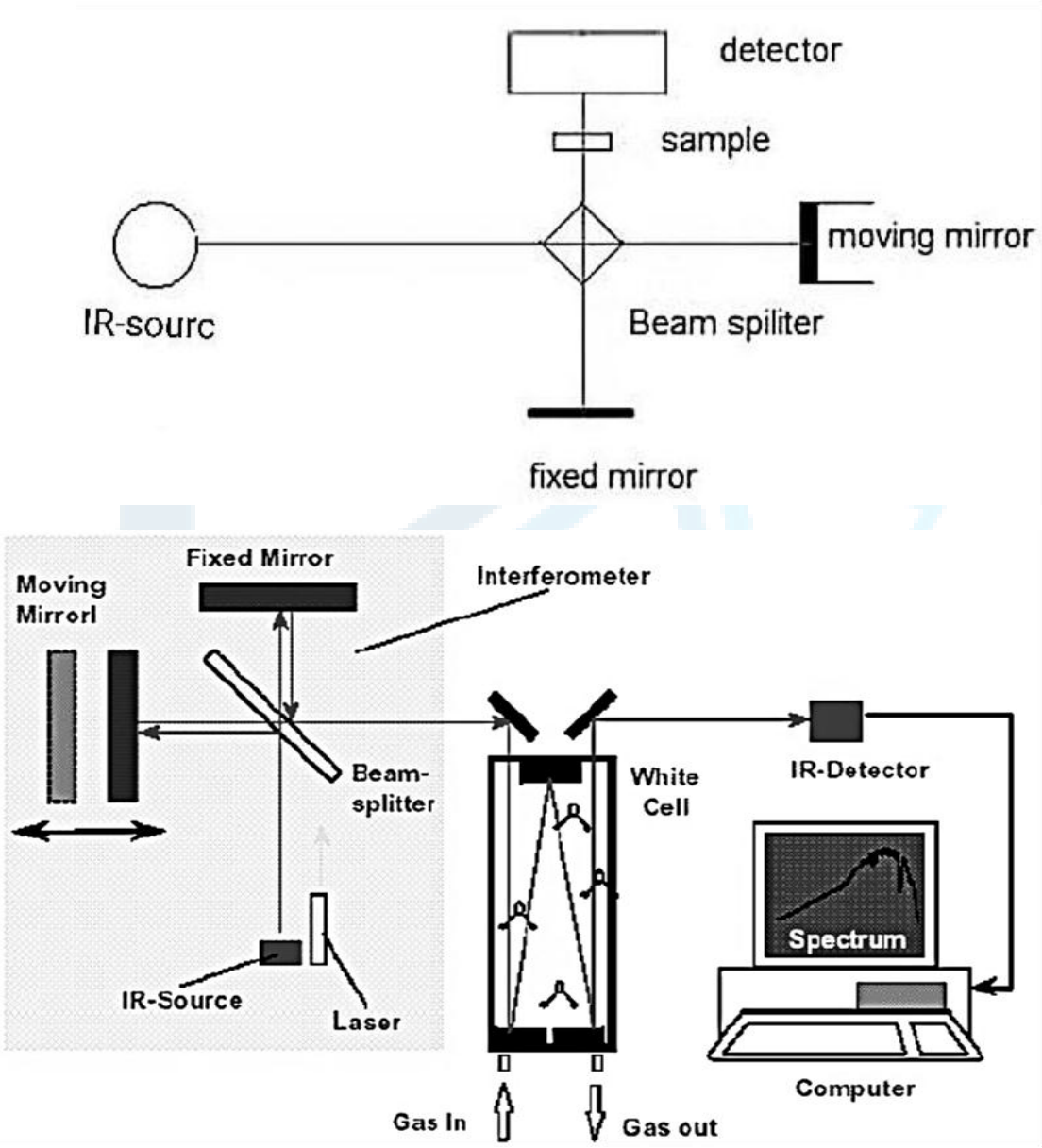
الشكل مسار الشعاع المزدوج في مطياف الIR

مطياف الأشعة تحت الحمراء المزود بمحول فورييه Fourier transform infrared (FT-IR) spectrometry:

يختلف مطياف الأشعة تحت الحمراء المزود بمحول فورييه عن مطياف الأشعة تحت الحمراء العادي Regular IR فيما يلي:

- مصدر الطاقة في مطياف FT-IR يكون LASER Monochromatic source.
- لا يحتوي مطياف FT-IR على موحد موجات Monochromator وعلى ذلك فإن الشعاع الساقط يحتوي على كل أطوال موجات الأشعة تحت الحمراء المتوسطة المدى ٤٠٠٠-٥٠٠٠ cm^{-1}.
- الجهاز مزود بمحول Analog to digital converter لكي يسهل دمجه مع أجهزة التحليل الكروماتوغرافي GC- FT-IR or HPLC- FT-IR
- يتميز جهاز FT-IR spectrometer بأنه يقوم بتحليل العينات الصغيرة الحجم وبدرجة أسرع وأدق من الجهاز العادي.
- يعطي درجة تمييز عالية جداً very high resolution.

وينقسم الشعاع الساقط إلى حزمتين بواسطة beam splitter كما هو موضح في الشكل ، الحزمة الأولى لها طول موجة ثابت fixed wavelength وتوجه إلى المرآة الثابتة، أما الحزمة الثانية لها طول موجة متغير variable wavelength وتوجه إلى المرآة المتحركة movable mirror.



الشكل مسار الأشعة في مطياف FT-IR

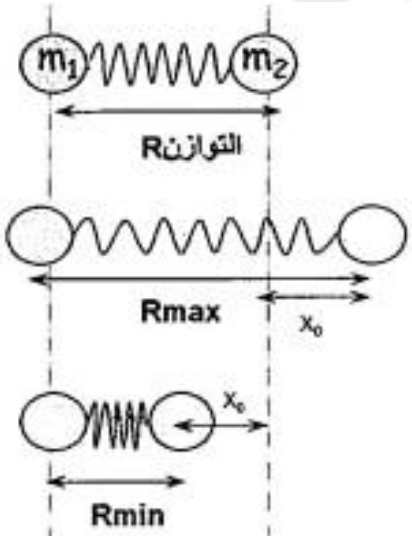
العوامل المؤثرة على Stretching vibration:

يمكن تشبيه الاهتزاز بين ذرتين في جزيء ما بحركة كرتين متصلتين بنابض مرن (زنبرك) بحيث يمكن للنابض أن يسمح للذرتين أن تبتعدا عند شد السلك وتقتربا عند تركه، بالتالي يمكن القول انها تخضع لقانون هوك:

$$\overline{\nu_{vib}} = \frac{1}{2\pi}\sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

$$\mu = \frac{m_1 \times m_2}{m_1 + m_2}$$

حيث: μ الكتلة المختزلة، m_i كتلة كل ذرة i، k ثابت قوة الارتباط ($dyne\ cm^{-1}$)



هناك عدد من العوامل المؤثرة على الاهتزازات الامتطاطية stretching vibration:

١. تأثير كتلة الذرات.

٢. تأثير ثابت قوة الارتباط:

- عدد الروابط.

- طول الروابط.

٣. تأثير الجوار المحيط:

- الروابط الهيدروجينية.

- الترافق.

i. **تأثير كتلة الذرات:**

كما هو واضح من علاقة هوك: كلما قلّت كتلة الذرات المشكلة للرابطة زاد العدد الموجي للاهتزازات الامتطاطية للرابطة.

$$k\uparrow \quad \bar{\nu}\uparrow \, ، \uparrow \bar{\nu} \quad \mu\downarrow$$

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2\pi c}\frac{k^{\frac{1}{2}}}{\mu}$$

$$\mu = \frac{m_1 \times m_2}{m_1 + m_2}$$

مثال ١: إحدى الذرات المشكلة للرابطة هيدروجين:

- روابط ذرة (x)- هيدروجين:

$$\mu_{OH} = \frac{16}{17} \approx \mu_{NH} = \frac{14}{15} \approx \mu_{CH} = \frac{12}{13} \approx 1$$

$$\rightarrow \overline{\nu_{X-H}} > 2500\ cm^{-1}$$

مثال ٢: الذرتان كربون:

- روابط ذرة (x)- ذرة (x):

$$\mu_{cc} = \frac{12 \times 12}{12 + 12} = 6$$

$$\rightarrow \bar{\nu}_{c-c} \approx 1200\ cm^{-1}$$

يوضح الجدول التالي العدد الموجي للاهتزاز الامتطاطي للرابطة حسب كتلة الذرات المشكلة لها:

Liasion	V-cm^{-1}
C-H	٢٨٠٠-٣٣٠٠
C-F	١٠٠٠-١٤٠٠
C-O-	١٠٥٠-١٣٠٠
C-N	١٠٥٠-١٣٦٠
C-Cl	٦٠٠-٨٠٠
C-S	٦٠٠-٨٠٠
C-P	٦٥٠-٧٥٠
C-Br	٥٥٠-٦٥٠
C-I	٥٠٠-٦٠٠

ii. **تأثير ثابت قوة الارتباط:**

كما يتضح من علاقة هوك فكلما زاد ثابت قوة الارتباط كلما زاد العدد الموجي للاهتزاز الامتطاطي للرابطة.

ثابت قوة الارتباط يتعلق بعدد الروابط وبحجم الذرات المشكلة للرابطة.

A. عدد الروابط بين الذرات:

في الحالة التي يكون فيها الذرات المشكلة للرابطة متشابهة: كلما زاد عدد الروابط كلما زاد ثابت الارتباط وبالتالي زاد العدد الموجي للاهتزاز الامتطاطي للرابطة

رابطة	K	عدد الموجة
C≡C	15 x 10^5 dynes/cm	2250-2100
C=C	10 x 10^5 dynes/cm	1700-1600

1.732

1.414

https://manara.edu.sy/

C-C	5×10^5 dynes/cm	1260-1100

ازدياد عدد الموجة مع ازدياد عدد الروابط بسبب ازدياد قيمة ثابت قوة الارتباط

B. طول الرابطة:

كلما كانت المسافة بين مراكز الذرات قليلة كلما كانت قوى الجذب أكبر أي لما كانت الذرة أكبر كلما كان ثابت الارتباط أقل وبالتالي قيم أقل للعدد الموجي للاهتزاز الامتطاطي للرابطة.

مثال: قيمة عدد الموجة أقل في الرابطة SH– من الرابطة OH-

iii. **تأثير الجوار المحيط:**

ينتج من العوامل التي تؤدي إلى إضعاف قوة الرابطة أو زيادة طولها وبالتالي انزياح عدد الموجة للاهتزاز الامتطاطي للرابطة نحو قيم أقل.

A. الروابط الهيدروجينية: تضعف الروابط الهيدروجينية من قوة الرابطة H-X وبالتالي انزياح عدد الموجة للاهتزاز الامتطاطي للرابطة نحو قيم أقل.

مثال: الروابط الهيدروجينية

بين مجموعتي كاربوكسيل (CO وH)

يؤدي إلى انزياح عدد الموجة لاهتزازات OH إلى ٣٠٠٠ سم$^{-1}$.

B. الترافق: عدم توضع الالكترونات للروابط المضاعفة المترافقة تسبب اضعاف ثابت قوة الارتباط للرابطة وبالتالي انزياح عدد الموجة للاهتزاز الامتطاطي للرابطة نحو قيم أقل.

مثال: الروابط C=O

https://manara.edu.sy/

Aliphatic ester: 1735 cm^{-1}

Ester of phenol: 1760 cm^{-1}

Amide: 1650 cm^{-1}

الحموض الكربوكسيلية

الترافق يؤدي إلى إنقاص قيم التواتر

cm^{-1} 1760 حمض كربوكسيلي حر:

في حالة الملح:

cm^{-1} 1400 اهتزاز متناظر

cm^{-1} 1550 اهتزاز غير متناظر

تطبيقات التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء:

يعتبر التحليل الطيفي لامتصاص أشعة الIR من الطرق الأساسية المستخدمة في التعرف على تركيب الجزيئات في حالتها العادية، كما يمكن استخدامه في الكشف عن التغيرات التي تحدث للجزيئات نتيجة لتفاعلها وتكوين جزيئات جديدة.

ومن ناحية أخرى فإنه يمكن استخدام الIR في التقدير الكمي للمركبات ولو أن الطرق الأخرى (الامتصاص في منطقة VIS,UV) تعتبر أفضل في التقدير الكمي، ويعتبر طيف الامتصاص لأشعة IR بصمة مميزة لتركيب الجزيء ككل. ويلاحظ أن بعض الحركات الاهتزازية تكون متمركزة فقط في رابطة أو مجموعة كيميائية ولا يحدث ازدواج يذكر بين هذه المجموعات وبقية الجزيء، وعلى ذلك فإن موضع امتصاص هذه المجموعات لا يتغير من مركب إلى آخر ومن أمثلة المجموعات الوظيفية التي لا يتغير امتصاصها من مركب إلى آخر:

- مجموعة الكربونيل C=O
- مجموعة السلفاهدريل S-H–
- مجموعة N-H–.
- مجموعة الهيدروكسيل OH–
- مجموعة الميثيلين $–CH_2$
- مجموعة الميثيل $–CH_3$

ونظراً لثبات امتصاص هذه المجموعات فإنها تعتبر مفيدة بدرجة كبيرة للتعرف على الجزيئات.

وبصفة عامة يمكن تقسيم طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات العضوية إلى قسمين:

الأول: منطقة امتصاص عالية التردد High frequency portion:

وهي المنطقة التي يحدث فيها امتصاص للمجاميع الفعالة function group ويمتد نطاق العدد الموجي في هذه المنطقة من ٣٦٠٠-١٣٠٠ cm^{-1}.

الثاني: منطقة امتصاص منخفضة التردد low frequency portion :

وهي المنطقة التي يحدث فيها امتصاص قوي للمجموعات الأروماتية aromatic ويمتد نطاق العدد الموجي في هذه المنطقة من ٩٠٩-٦٥٠ cm^{-1}

ويمكن عمل تقسيم أكثر تمييزاً إلى أربعة مناطق وهي:

الجدول

الروابط	مجال الامتصاص سم$^{-١}$
X-H: O-H, N-H, C-H	4000-2500
C≡C, C≡N	2500-2000
C=C, C=O, C=N,N=O	2000-1500
C-O, C-N, C-Cl	1500-600

١. **المنطقة cm^{-1} 2500-4000:**

وهي المنطقة الخاصة بتمدد الروابط بين ذرة الهيدروجين وذرة أخرى ذات وزن ذري كبير متل النيتروجين أو الأوكسجين أو الكربون ولذلك هذه المنطقة خاصة بتمدد الروابط O-H, N-H, C-H

٢. **المنطقة cm^{-1} 2000-2500:**

وهي المنطقة الخاصة بتمدد الروابط الثلاثية C≡C, C≡N

٣. **المنطقة cm^{-1} 1500-2000:**

وهي المنطقة الخاصة بتمدد الروابط الزوجية C=C, C=O, C=N,N=O.

٤. **المنطقة cm^{-1} 600-1500:**

وهي منطقة البصمة finger print ويحدث فيها تمدد الروابط الأخرى والانحناء في الروابط وتحتوي هذه المنطقة على الامتصاصات الخاصة بالرابطة الفردية بين ذرات الكربون والذرات الأخرى غير ذرات الهيدروجين مثل C-O, C-N, C-Cl وغيرها، أي الروابط التي تكون الهيكل الأساسي للجزيء،

ملاحظة إن أي تغير بسيط في تركيب الجزيء في هذه المنطقة يؤدي إلى تغير واضح في عدد ومواضع الامتصاصات ولذلك تسمى هذه المنطقة بمنطقة البصمة.

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

جدول-١ : عصابات – IR للفحوم الهيدروجينية الاليفاتية

Wavenumber (cm^{-1})	Assignment
	Alkanes
2960	Methyl symmetric C–H stretching
2930	Methylene asymmetric C–H stretching
2870	Methyl asymmetric C–H stretching
2850	Methylene symmetric C–H stretching
1470	Methyl asymmetrical C–H bending
1465	Methylene scissoring
1380	Methyl symmetrical C–H bending
1305	Methylene wagging
1300	Methylene twisting
720	Methylene rocking
	Alkenes
3100–3000	=C–H stretching
1680–1600	C=C stretching
1400	=C–H in-plane bending
1000–600	=C–H out-of-plane bending
	Alkynes
3300–3250	≡C–H stretching
2260–2100	C≡C stretching
700–600	≡C–H bending

جدول-٢ : عصابات – IR للمركبات العطرية

Wavenumber (cm^{-1})	Assignment
3100–3000	C–H stretching
2000–1700	Overtone and combination bands
1600–1430	C=C stretching
1275–1000	In-plane C–H bending
900–690	Out-of-plane C–H bending

MANARA UNIVERSITY

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

جدول-٣ : عصابات – IR للمركبات الحاوية على اوكسجين

Wavenumber (cm^{-1})	Assignment
	Alcohol and phenols
3600	Alcohol O–H stretching
3550–3500	Phenol O–H stretching
1300–1000	C–O stretching
	Ethers
1100	C–O–C stretching
	Aldehydes and ketones
2900–2700	Aldehyde C–H stretching
1740–1720	Aliphatic aldehyde C=O stretching
1730–1700	Aliphatic ketone C=O stretching
1720–1680	Aromatic aldehyde C=O stretching
1700–1680	Aromatic ketone C=O stretching
	Esters
1750–1730	Aliphatic C=O stretching
1730–1705	Aromatic C=O stretching
1310–1250	Aromatic C–O stretching
1300–1100	Aliphatic C–O stretching
	Carboxylic acids
3300–2500	O–H stretching
1700	C=O stretching
1430	C–O–H in-plane bending
1240	C–O stretching
930	C–O–H out-of-plane bending
	Anhydrides
1840–1800	C=O stretching
1780–1740	C=O stretching
1300–1100	C–O stretching

MANARA UNIVERSITY

جدول-٤ : عصابات – IR للمركبات الحاوية على ازوت

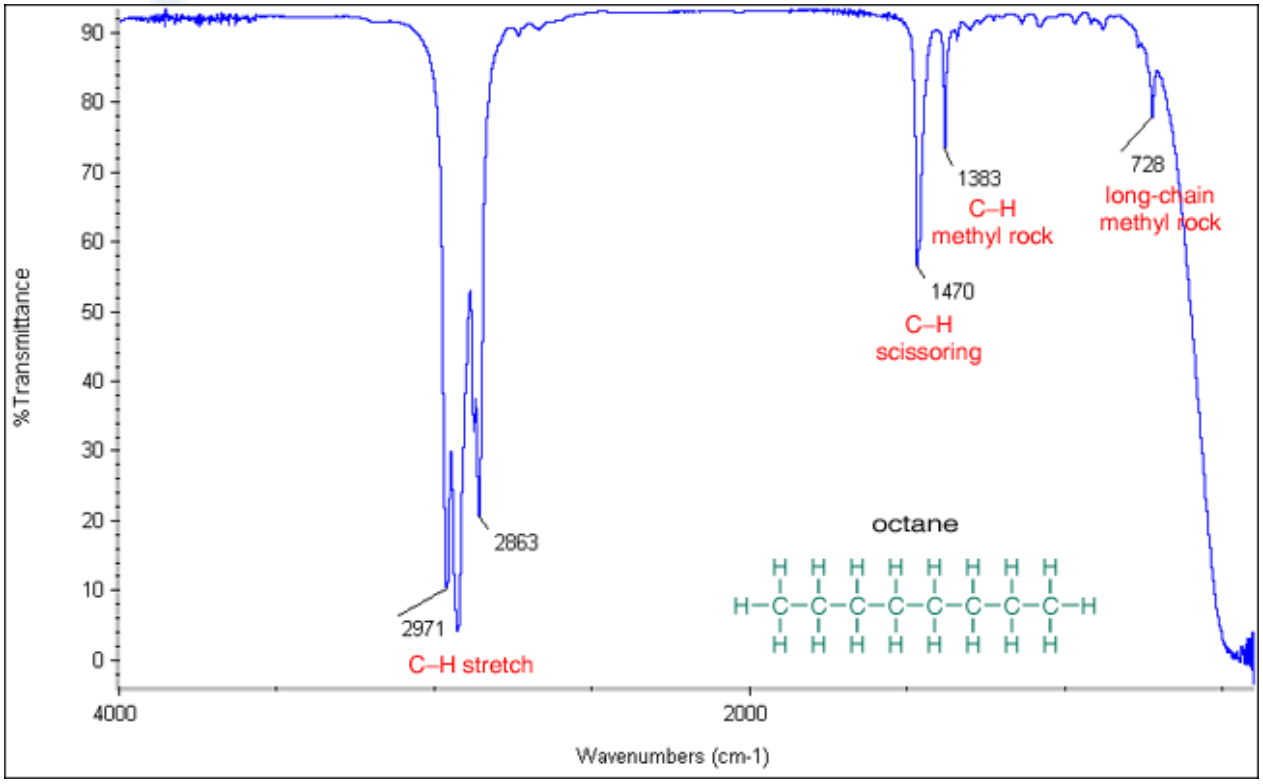
Wavenumber (cm^{-1})	Assignement
3400 - 3250	Strectching N-H
Primary amine	**Two bands** : 3300 - 3400 and 3330 – 3250
Secondary amine	**1 bande : 3350 – 3310**
Tertiary amine	No
1650 – 1580	Bending N-H (primary amine)
1335 – 1250	stretching C-N (aromatic amine)
1250 -1020	stretching C-N (aliphatic amine)
910 – 665	Bending out of plane (Primary and secondary amines)

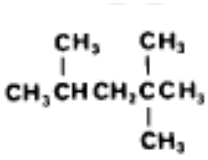
Table 4.5 Characteristic infrared bands of amides

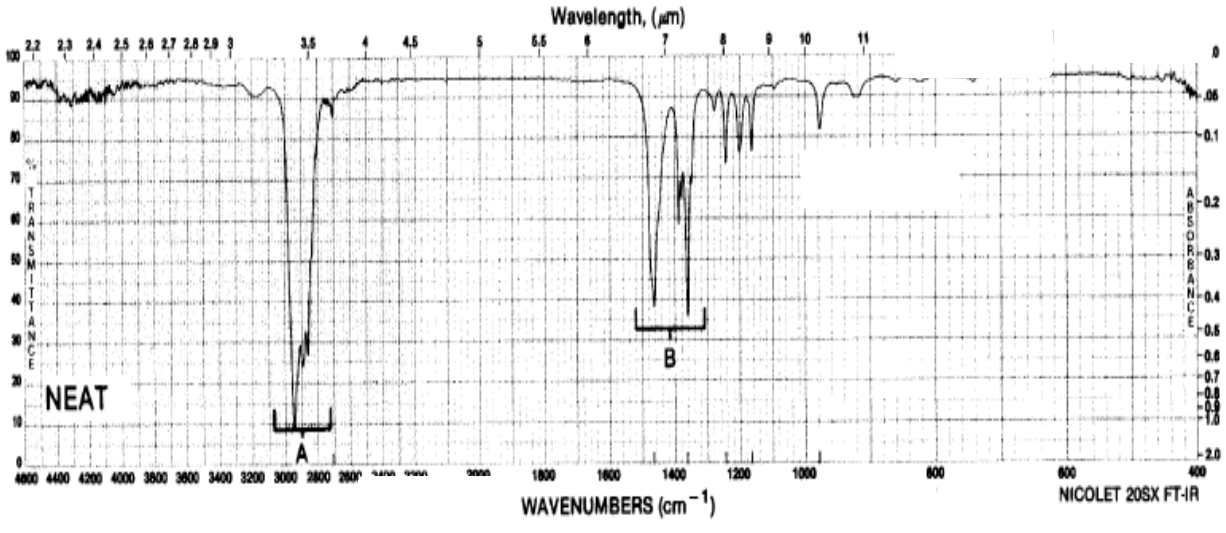
Wavenumber (cm^{-1})	Assignment
3360–3340	Primary amide NH_2 asymmetric stretching
3300–3250	Secondary amide N–H stretching
3190–3170	Primary amide NH_2 symmetric stretching
3100–3060	Secondary amide amide II overtone
1680–1660	Primary amide C=O stretching
1680–1640	Secondary amide C=O stretching
1650–1620	Primary amide NH_2 bending
1560–1530	Secondary amide N–H bending, C–N stretching
750–650	Secondary amide N–H wagging

١.الالكانات

ALkANES

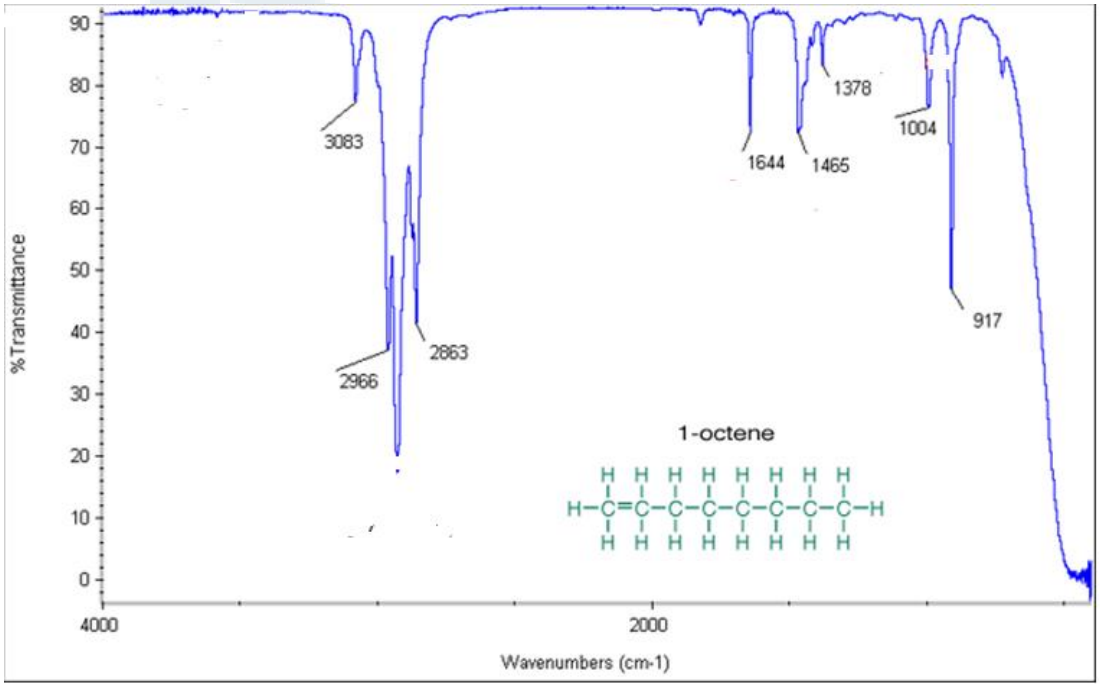


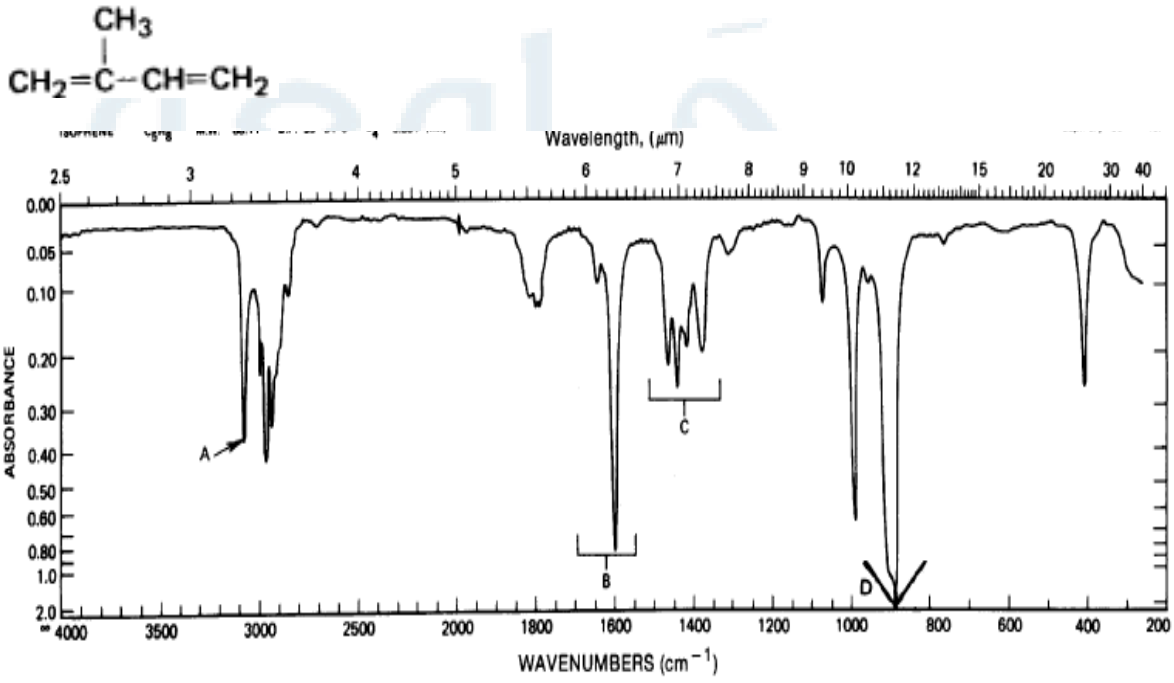


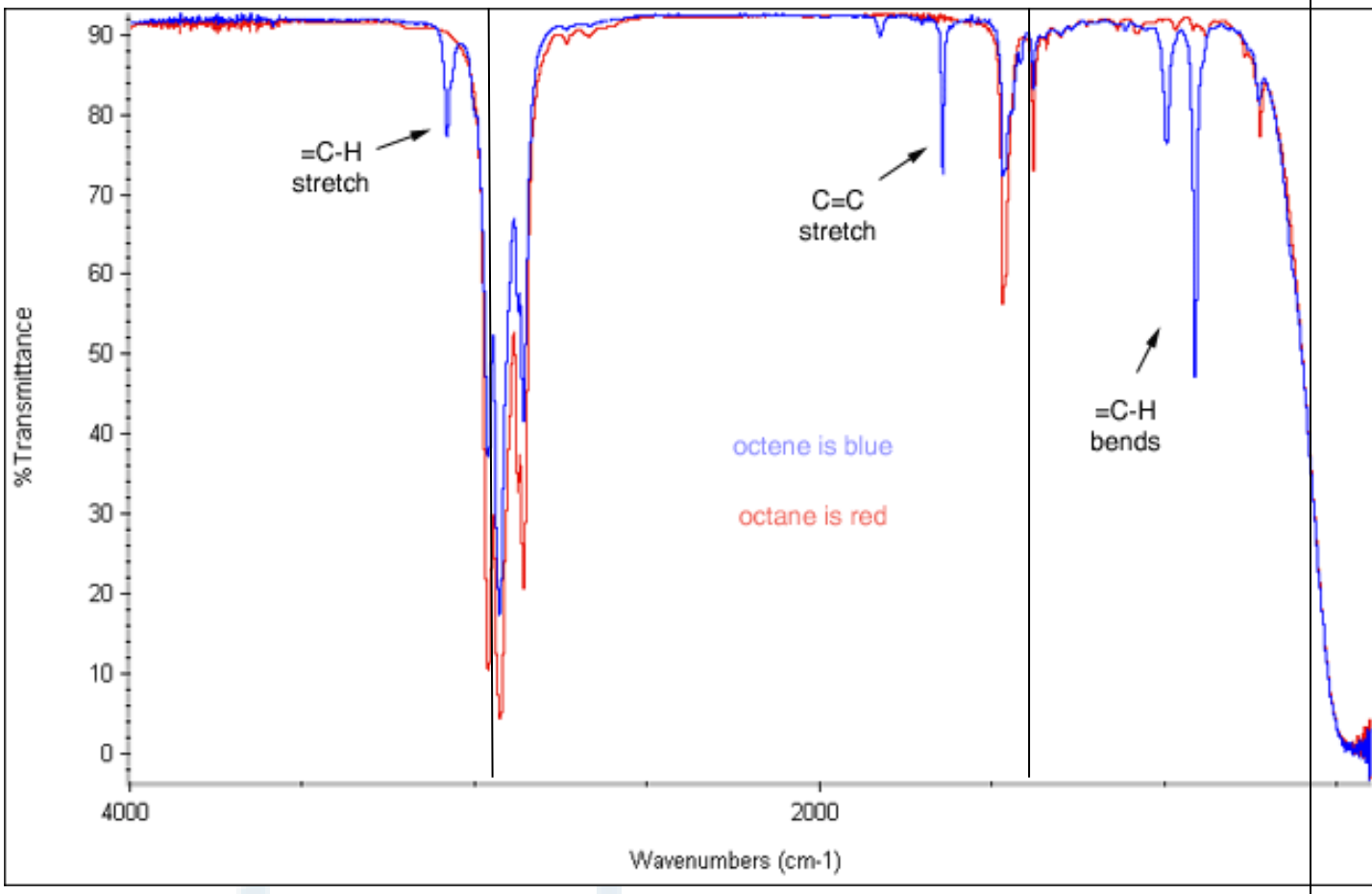


٢. الالكنات

ALKENES



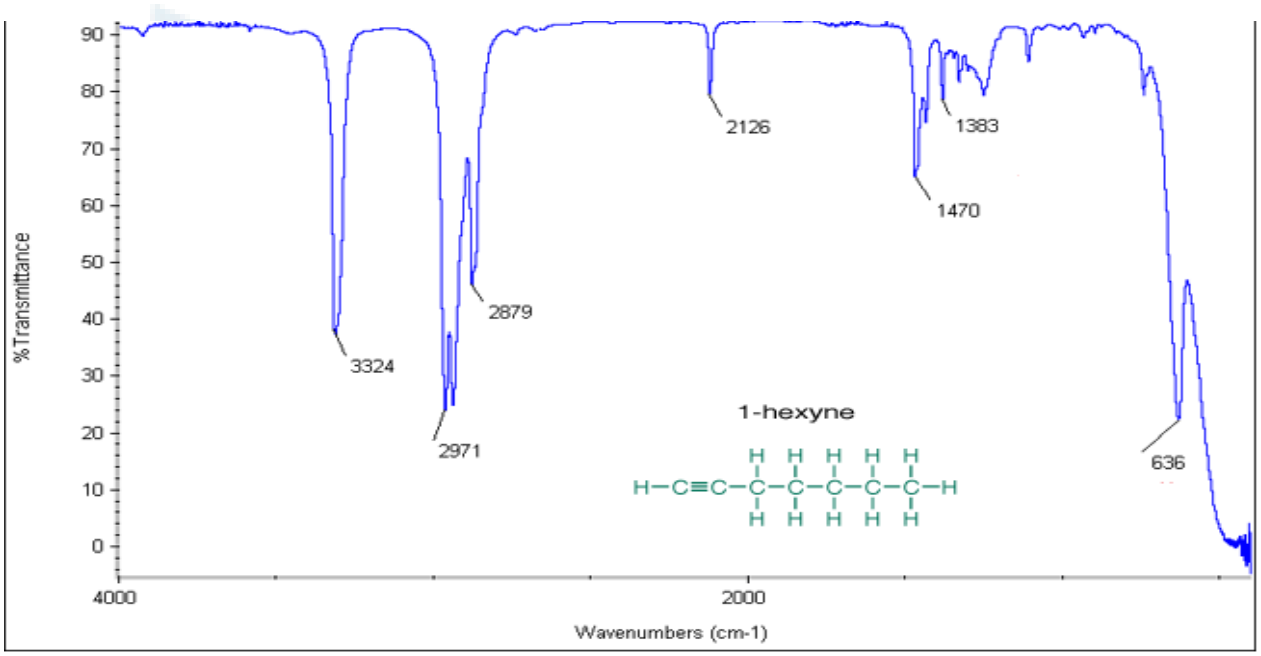


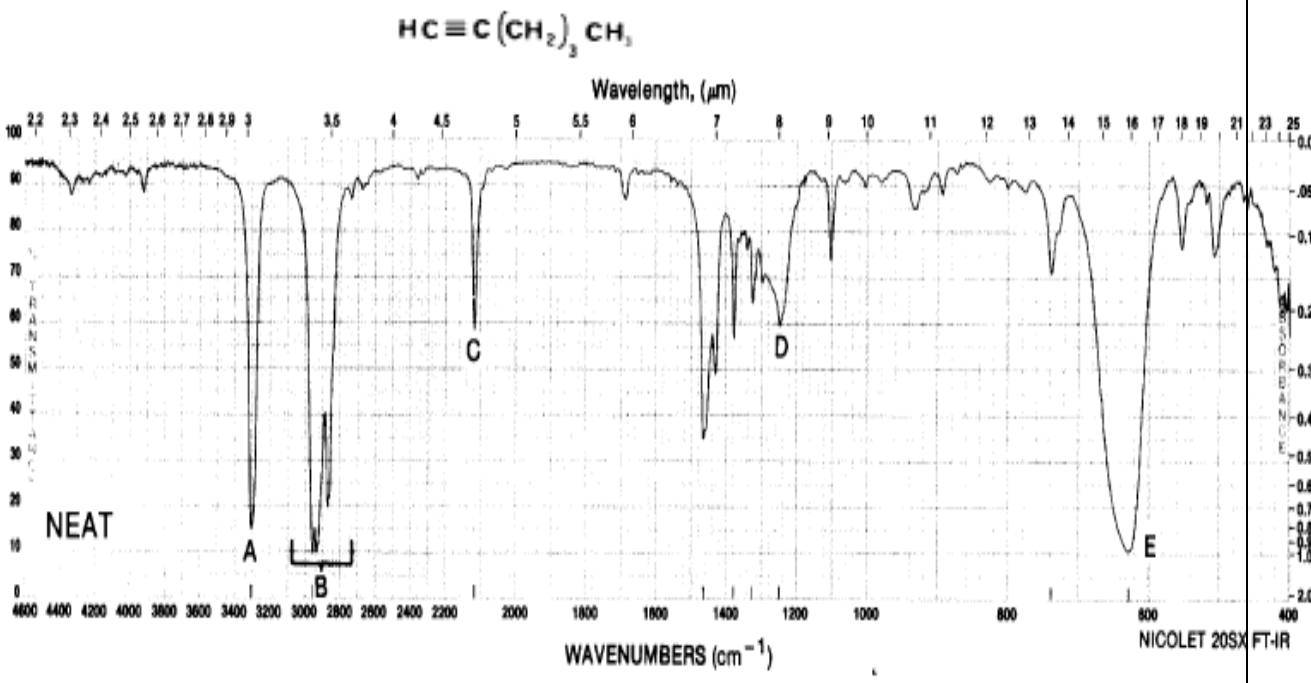

90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%Transmittance
=C-H
stretch
C=C
stretch
=C-H
bends
octene is blue
octane is red
4000
2000
Wavenumbers (cm-1)

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

٣. الالكينات

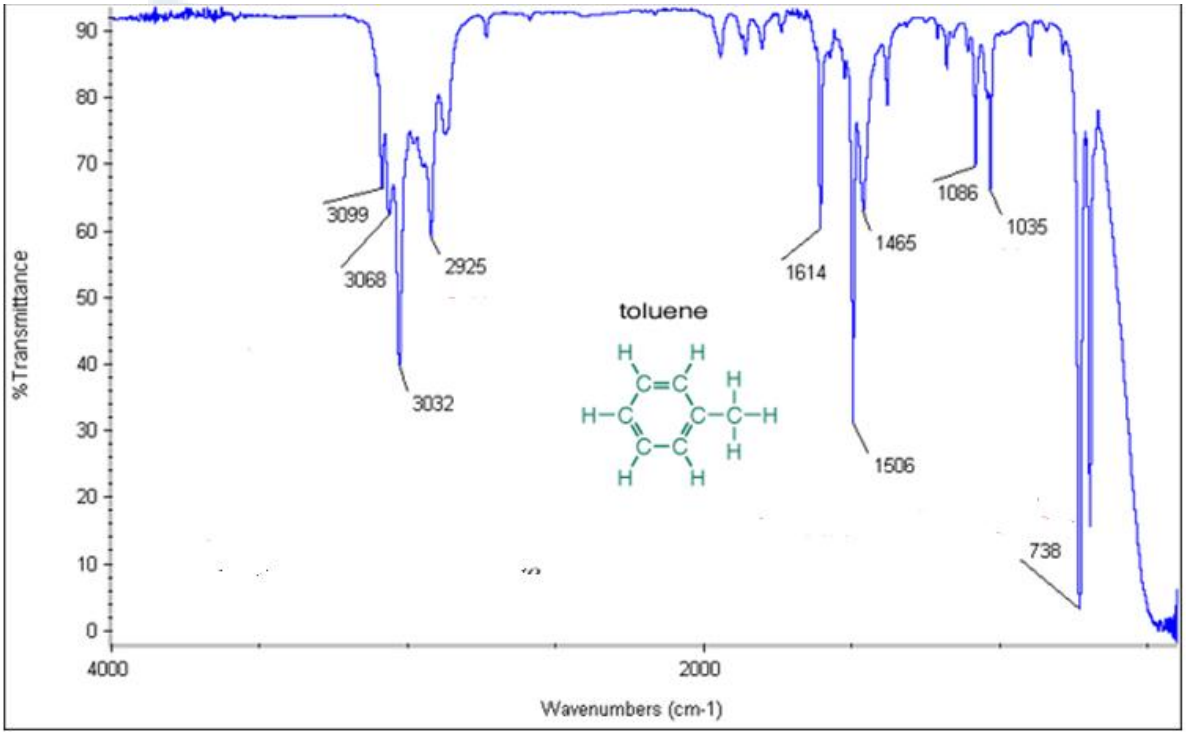
ALKYNES

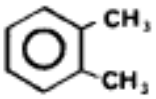


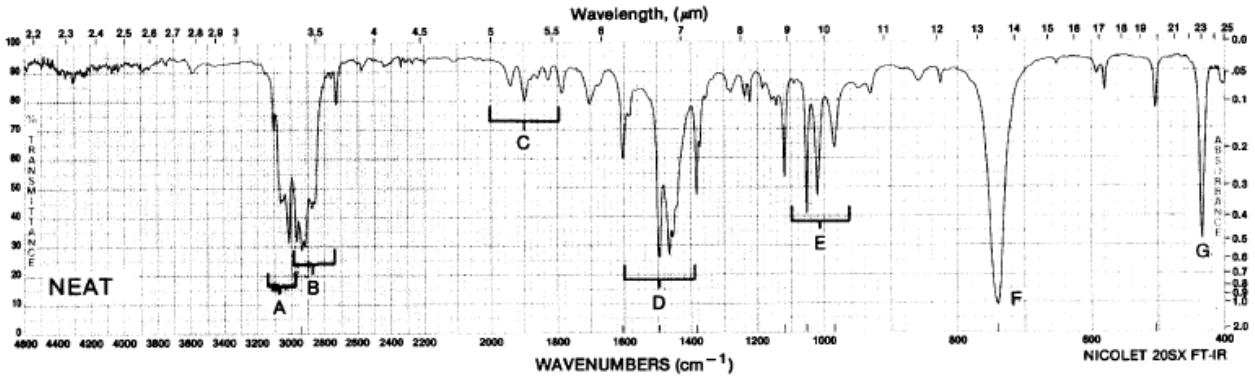


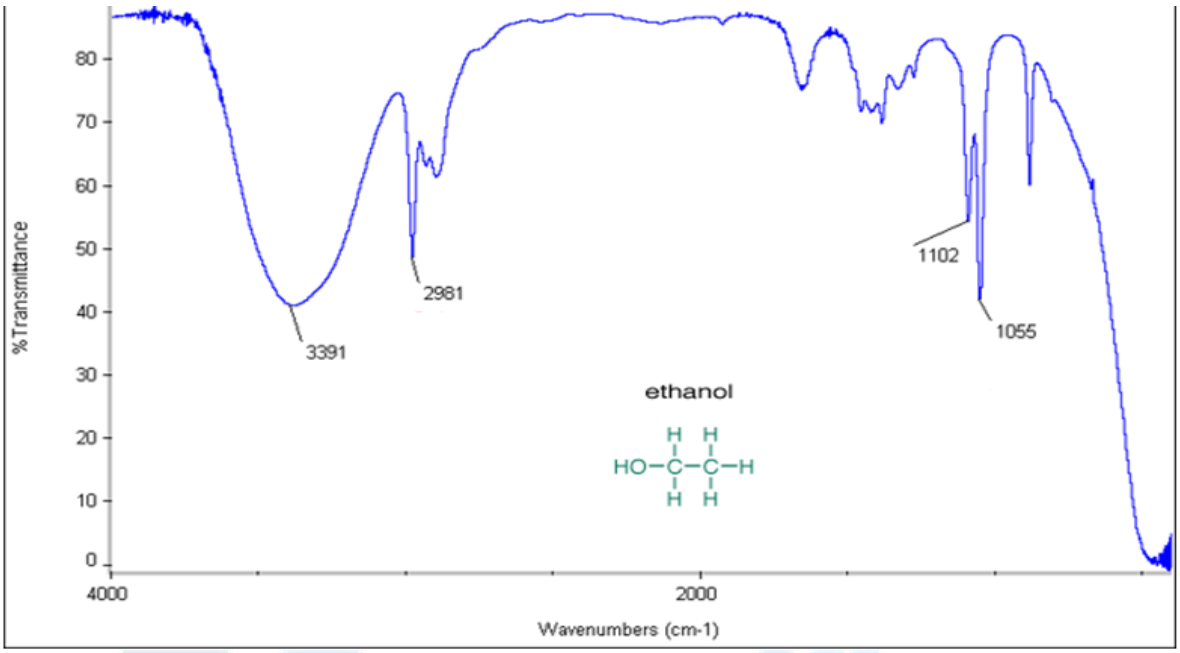
٤. المركبات العطرية

AROMATIC COMPOUNDS

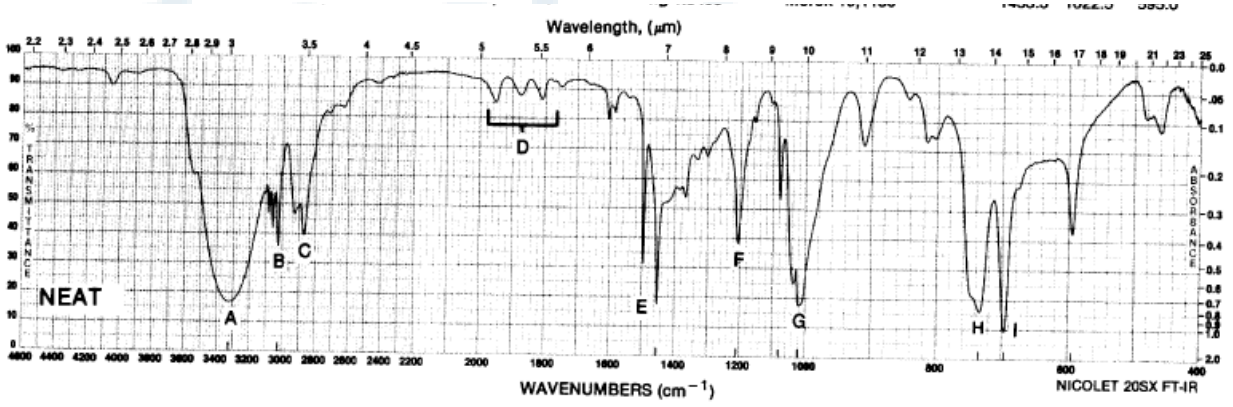






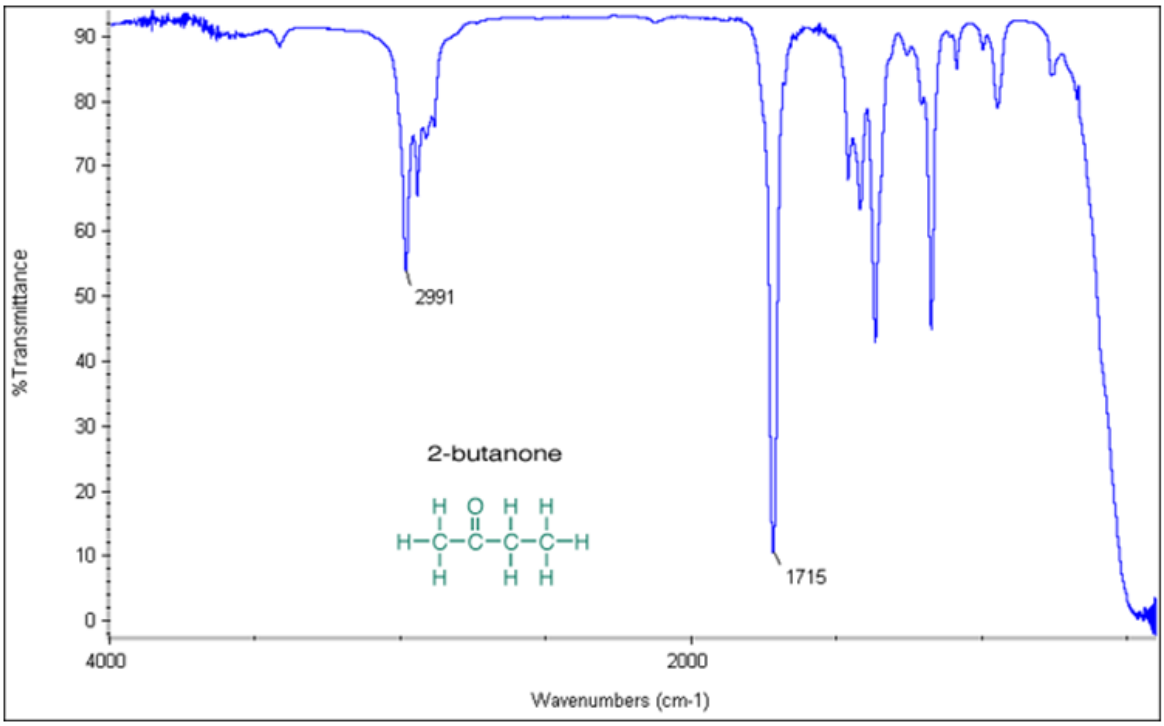

%Transmittance
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4000
2000
Wavenumbers (cm-1)
3391
2981
1102
1055
ethanol
H H
HO–C–C–H
H H

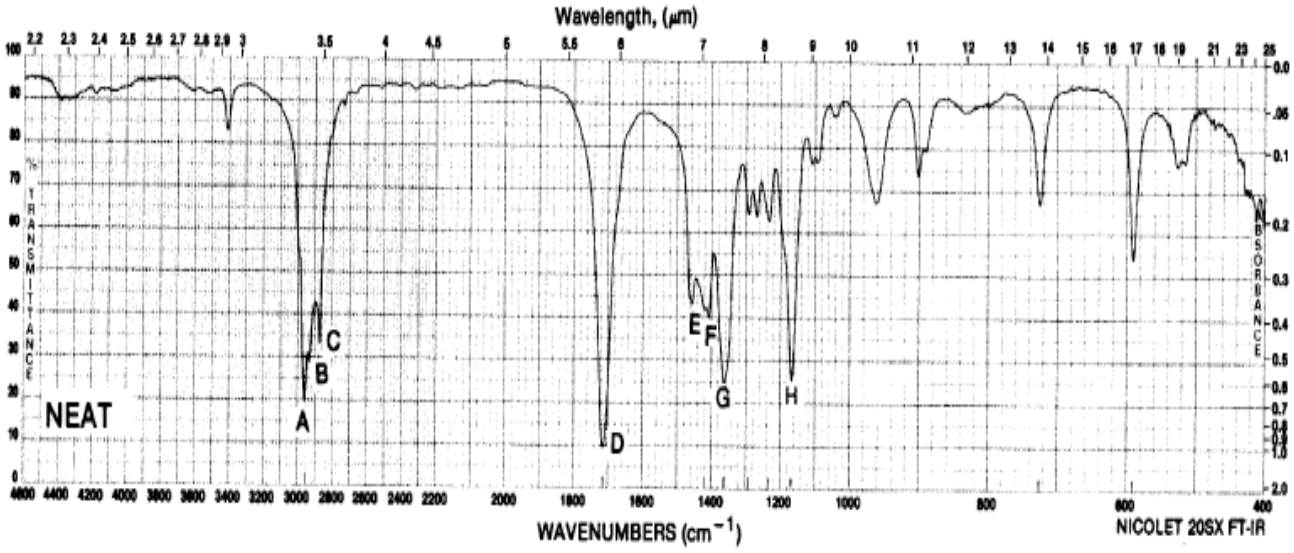
CH2OH


Wavelength, (μm)
NEAT
A
B
C
D
E
F
G
H
I
WAVENUMBERS (cm⁻¹)
NICOLET 20SX FT-IR

٦ الكيتونات

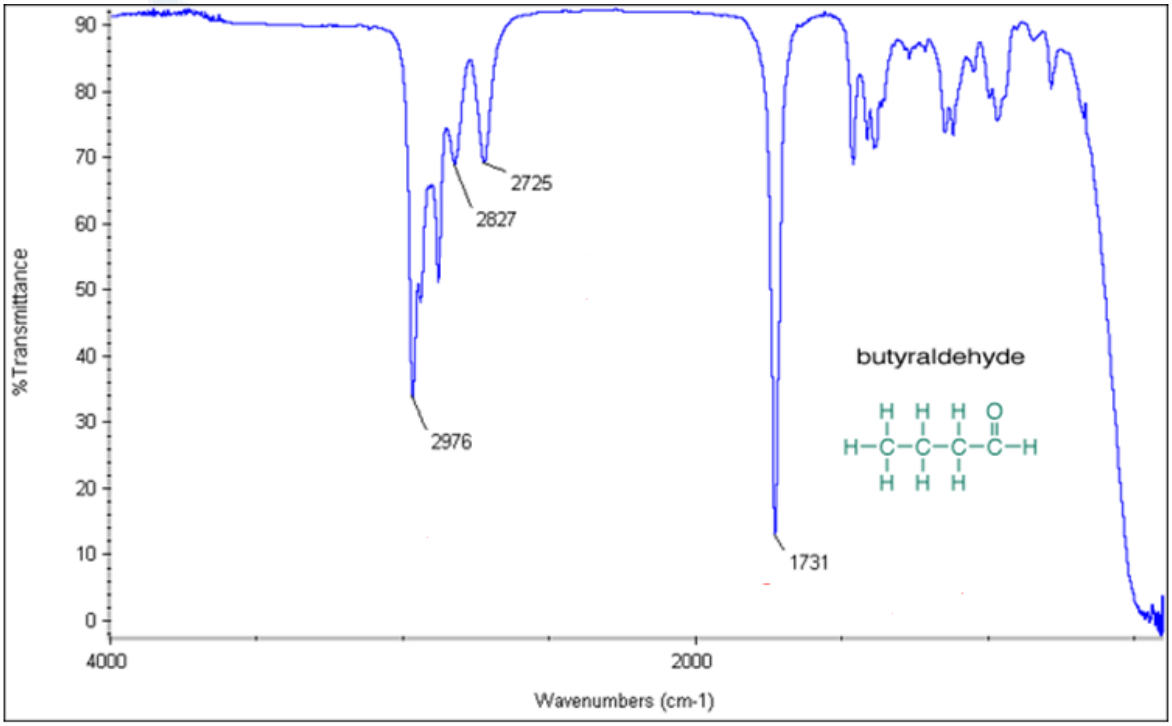
KETONES





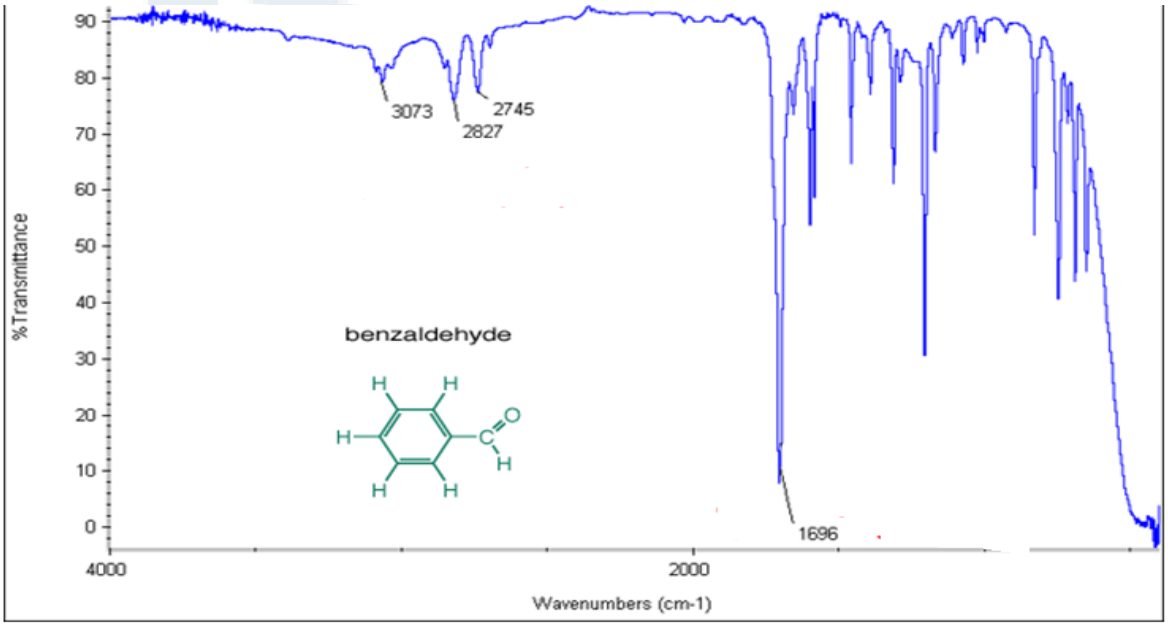
٧. الالدهيدات الاليفاتية

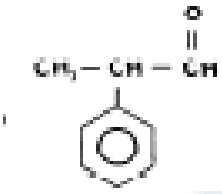
ALIPHATIC ALDEHYDES

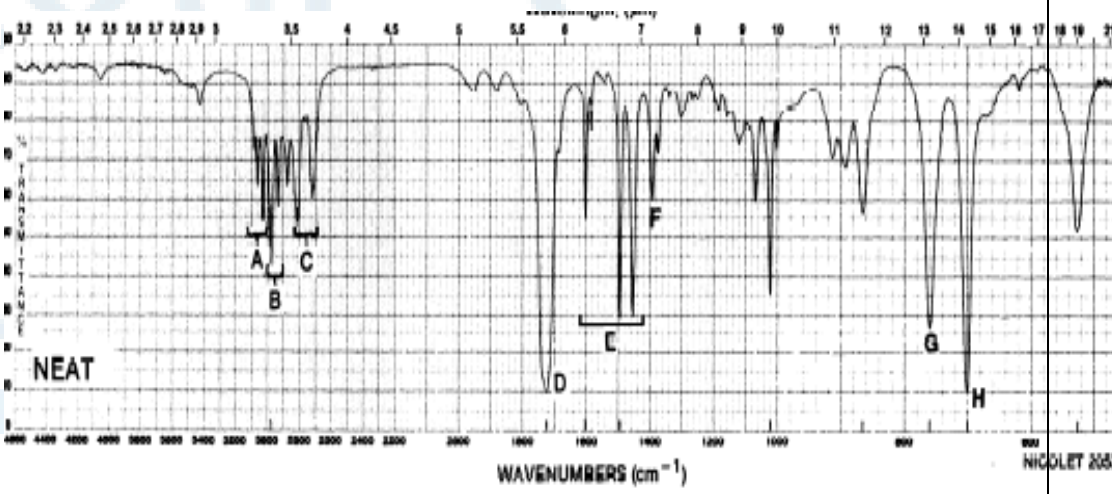


8. الالدهيدات العطرية

AROMATIC ALDEHYDES

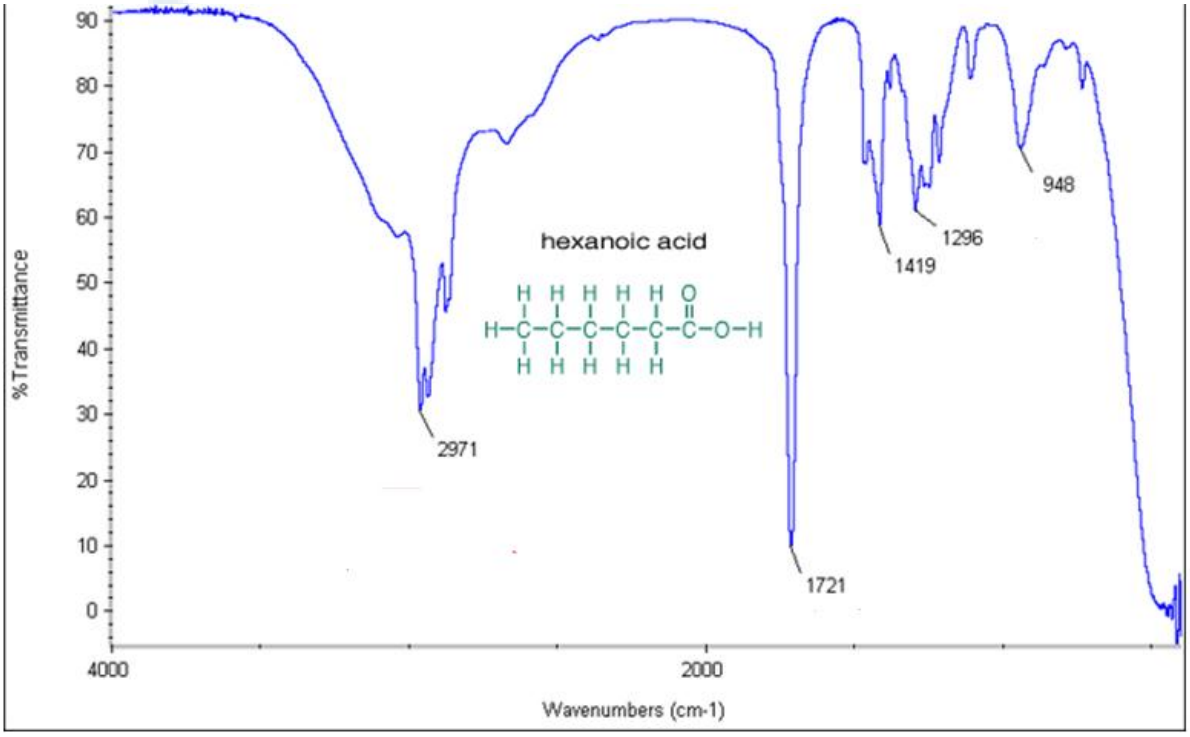




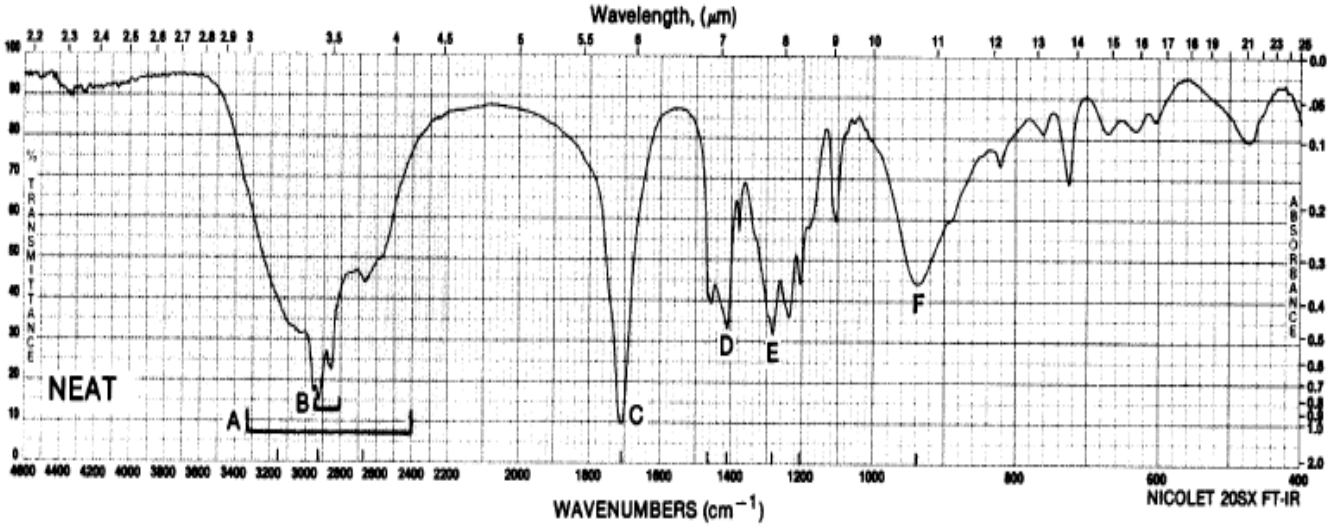


٩. الحموض الكربوكسيلية

CARBOXYLIC ACIDS

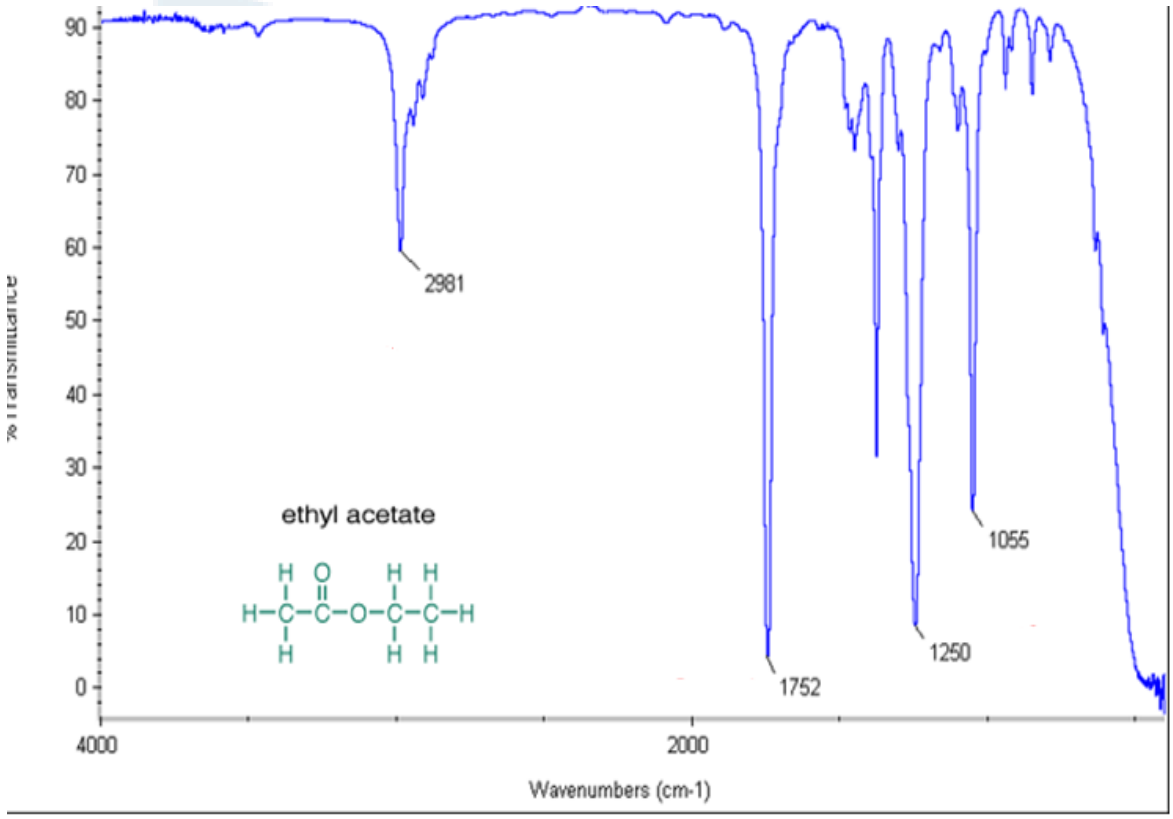


$$CH_3(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$



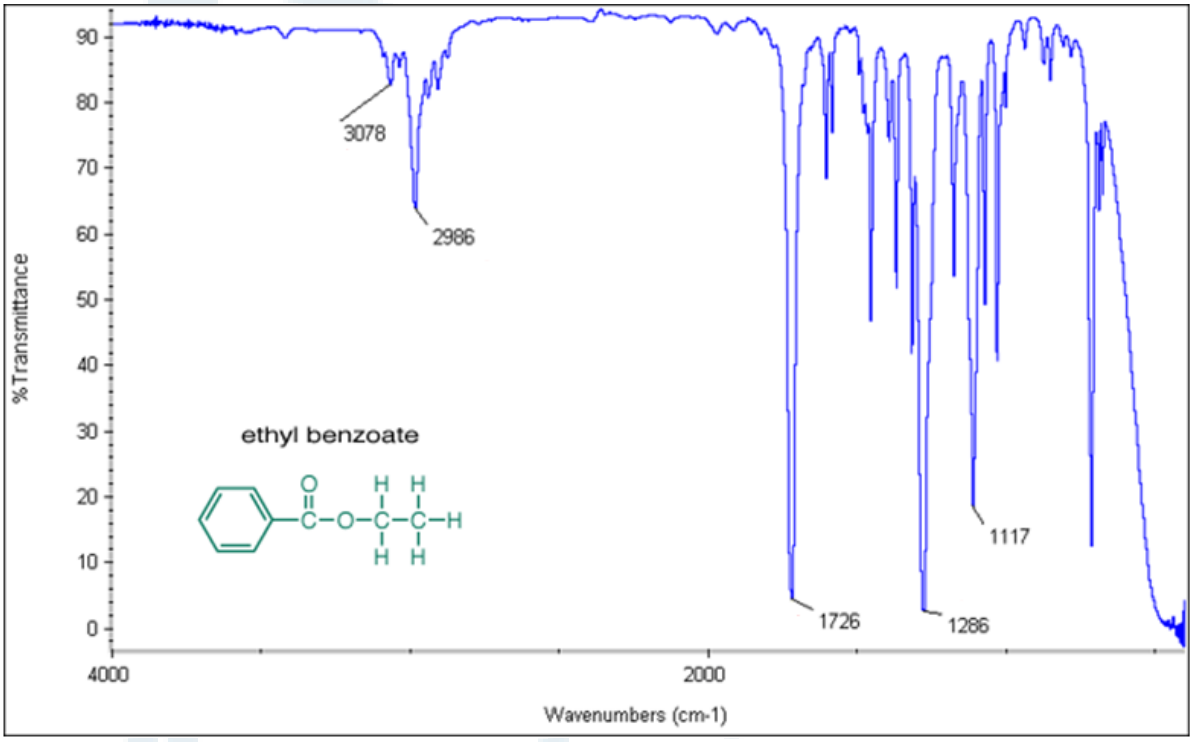
١١. الاستيرات الاليفاتية

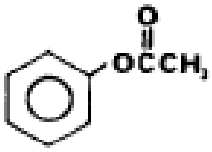
ESTERES (aliphatic)

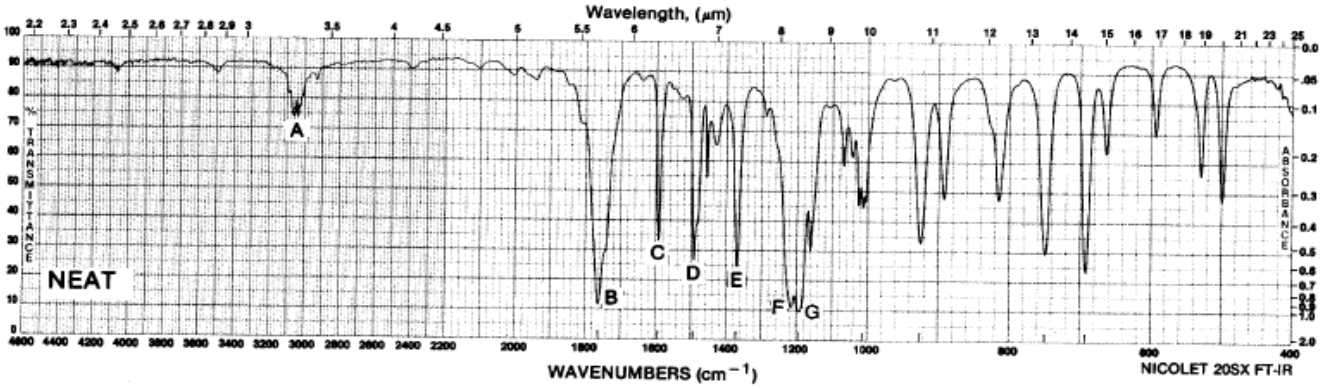


١٢. الاسترات العطرية

ESTERES (aromatic)



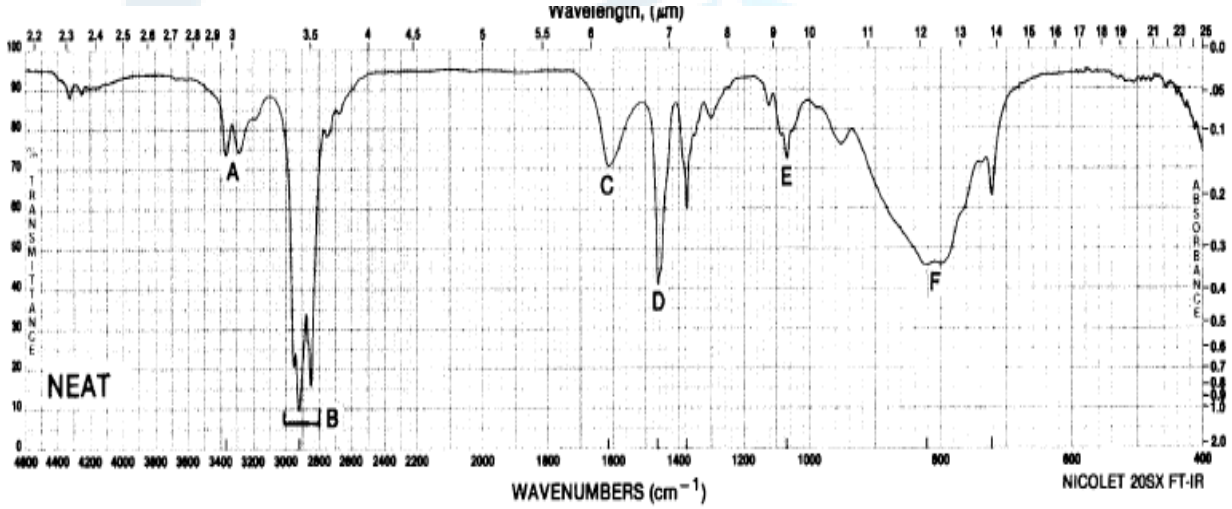


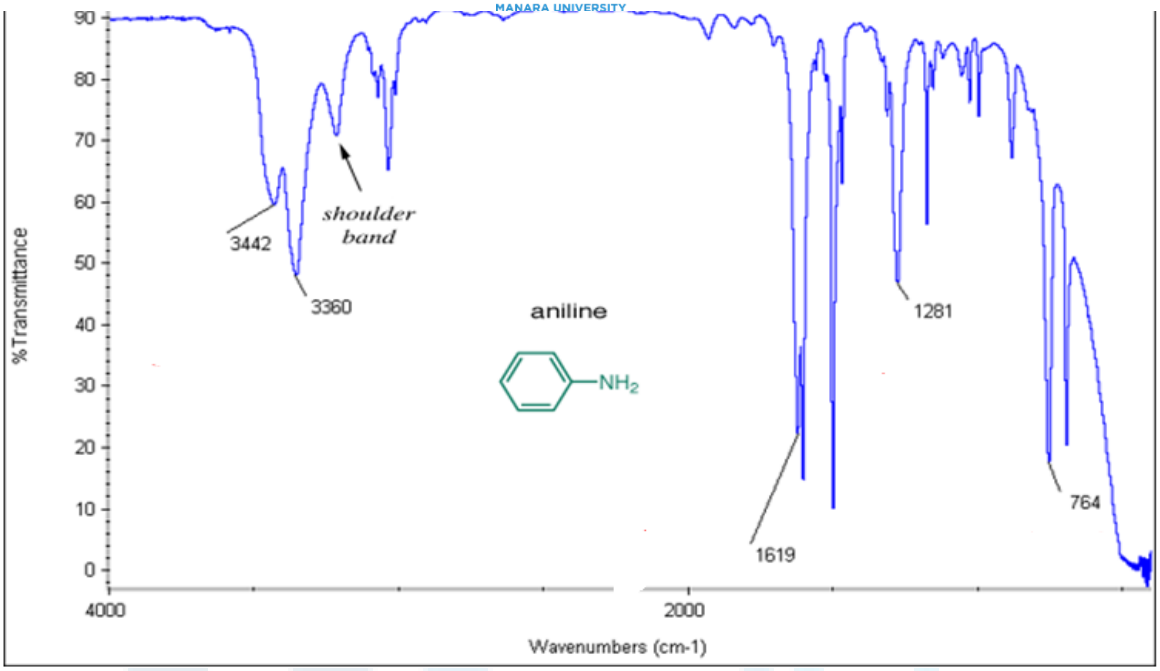


١٣. الامينات الاولية

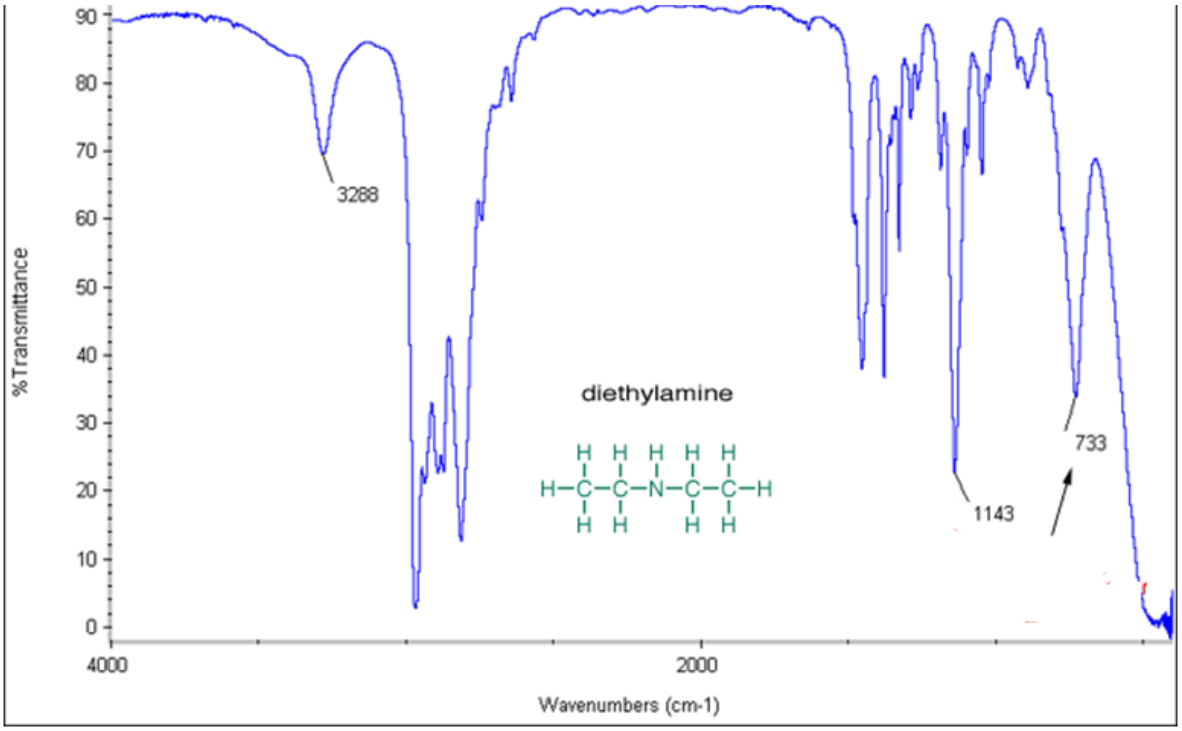
AMINE (primary)

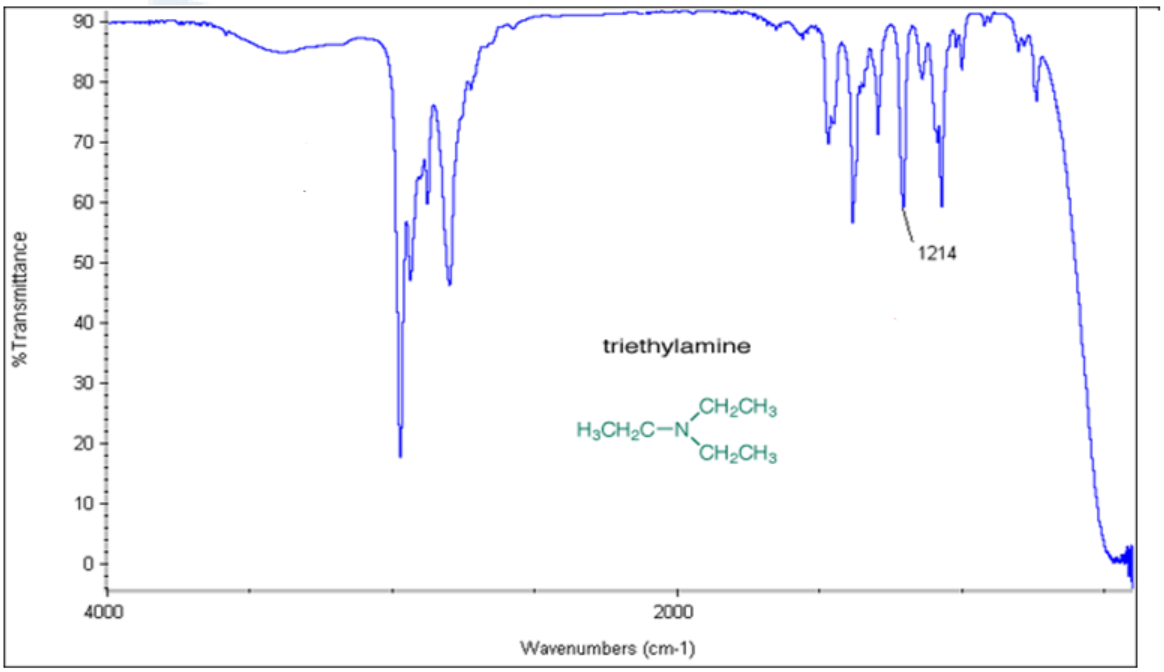
$CH_3(CH_2)_7NH_2$





١٤. الامينات الثانوية
AMINE (secondary)



١٣. الامينات الثالثية

AMINE (TERTIARY)