

الاصطناع الدوائي

الدكتورة

فاتن علي الشب

السنة الخامسة صيدلة

أهم التفاعلات المستخدمة في الاصطناع الدوائي

مقدمة

يعتبر الاصطناع الدوائي أحد فروع الكيمياء العضوية وهو مصطلح يطلق على عملية تصنيع مادة كيميائية ما اعتباراً من مركبات كيميائية أولية بسيطة ومتوفرة بشكل تجاري ، تتضمن العملية استخدام تفاعلات كيميائية للحصول على المنتج المراد تصنيعه. ويشترط في طريقة التصنيع أن تكون عملية وقابلة للإعادة أي يمكن إجراءها في عدة مختبرات. ويفضل أيضاً أن تحقق مردوداً عالياً. الغاية من ذلك تقليل التكلفة الاقتصادية.

❖ الهدف من مقرر الاصطناع الدوائي:

1. تعليم الطالب بعض التقانات المستخدمة في تصنيع المادة الفعالة و التي تتمتع بخواص فارماكولوجية علاجية وتأثيرات جانبية محدودة قدر الإمكان.
2. الرابط بين الدراسة النظرية للكيمياء الصيدلانية و التطبيق العملي لها.
3. تعميق المفاهيم المطابقية التي تمكن من التأكد من المركبات المحضررة.

❖ أهمية علم الاصطناع الدوائي:

1. تحضير مجموعة من المشابهات البنوية للمركبات الطبيعية و دراستها بغية الحصول على مركبات جديدة ذات تأثيرات دوائية أقوى وتأثيرات جانبية أقل.
2. تحضير المركبات ذات المنشأ الطبيعي بشكل صناعي بغية الحصول عليها بكميات أكبر و بتكلفة أقل.
3. أهداف بيئية.

أولاً أهم التفاعلات الكيميائية

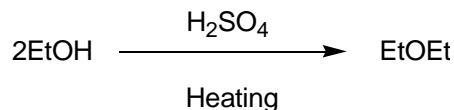
- 1-1- تحضير كلورور الحمض : تتم بمعالجة الحمض الكربوكسيلي ب الكلوريد الثنوي أو خماسي الكلورو الفوسفور فينتج كلوريد الحمض المواافق أما استخدام ثلاثي بروم الفوسفور فيعطي بروميد الحمض المواافق



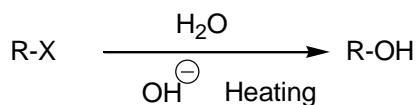
- 1-2- تحضير هالوجين الألكيل : يتم بمعالجة الغول مع حمض كلور الماء بوجود حمض لويس وبالتسخين



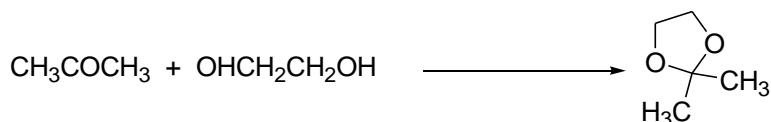
3-1- تحضير الايثر: يتم تسخين جزيئتين من الغول بوجود حمض الكبريت ونحصل على الايثر



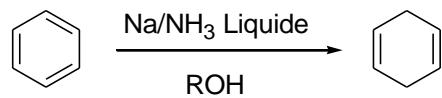
3-2- تحضير الغول : يمكن تحضير الغول في وسط قلوي وذلك بتسخين هاليد الألكيل بوجود الماء



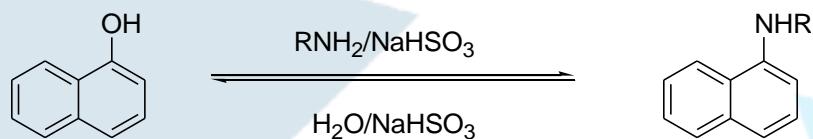
3-3- حماية ثنائي الهيدروكسيل: يتم معالجة المركب ثنائي الهيدروكسيل في وسط قلوي بوجود الأسيتون



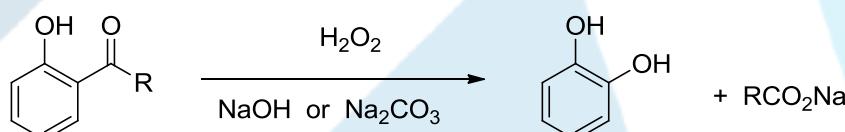
3-4- ارجاع بيرش Birch Reduction : وهو تفاعل ارجاع البنزن الى 1,4 cyclohexadiene في وسط من الامونيا السائلة بوجود الصوديوم والكحول



3-5- تفاعل بشيرر Bucherer : هو تفاعل تحول عكوس للنفتول الى نفتيل أمين بوجود الأمونيا وبيسulfates الصوديوم



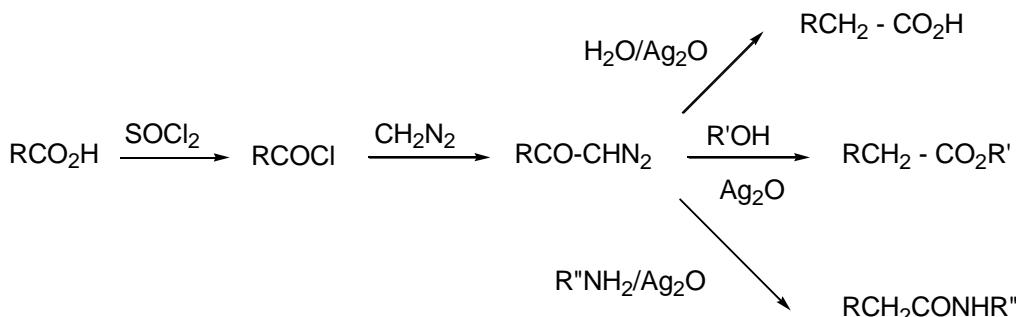
3-6- تفاعل داكن Dakin : هو تفاعل أكسدة لمجموعة الكربونيل الموجودة في أورتو أو بارا هيدروكسيل الفينيل الدهيد أو كيتون بوجود الماء الأكسجيني في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم أو كربونات الصوديوم



R = H, ALKYL

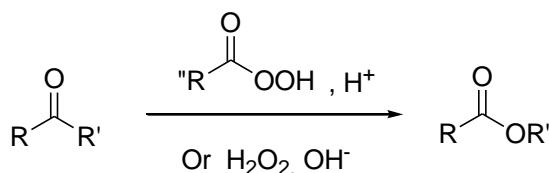
3-7- تفاعل ارندت ايستر Arndt-Eistert : هو مجموعة من التفاعلات الكيميائية التي تهدف الى تصنيع الحمض الكربوكسيلي الذي يزيد عن الحمض المتفاعل بمجموعة ميتشلين $-\text{CH}_2$

فانطلاقاً من الحمض وبوجود كلوريد الثيوبيول نحصل على كلوريد الحمض الذي بدوره بوجود زيادة من ثنائي آزو الميتان $R-CH_2-CO_2H$ يعطي ثنائي آزو الكيتون Diazoketones هذا الأخير يتحول بوجود أكسيد الفضة والماء إلى الحمض Diazomethane



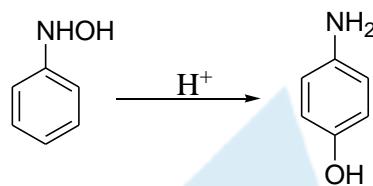
$R, R', R'' = Al, Ar$

1-10- تفاعل باير فيلجر Baeyer – Villiger : هو تفاعل أكسدة للوظيفة الكيتونية إلى وظيفة استرية بوجود فوق أكسيد الحمض في وسط حمضي أو بوجود الماء الأكسجيني في وسط قلوي

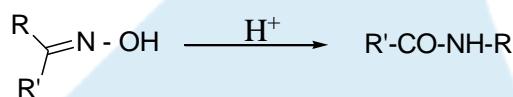


$R, R' = H, Al, Ar$
 $R'' = Me, Ph, CF_3$

1-11- إعادة ترتيب Bamberger Rearrangement : هو إعادة ترتيب للفينيل هيدروكسيل أمين في وسط حمضي ليعطى 4-أمينوفينول



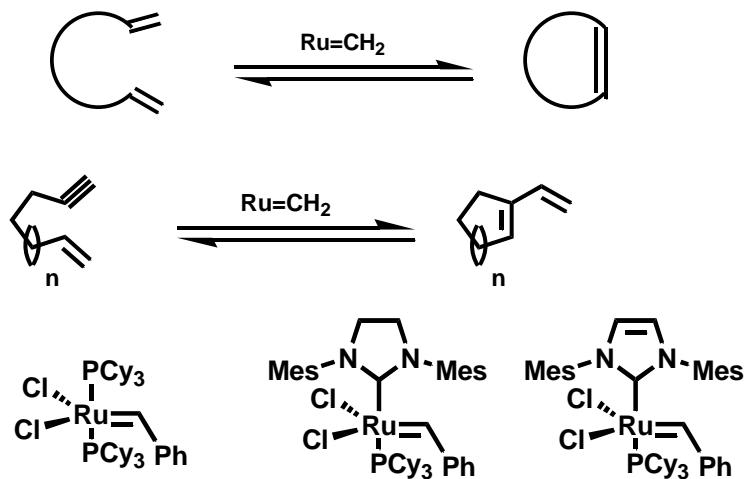
1-12- إعادة ترتيب Beckmann Rearrangement : وهو إعادة ترتيب وظيفة الأوكسيم إلى أميد متبادل



1-13- تفاعلات الميتاتيز Metathesis Reaction

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

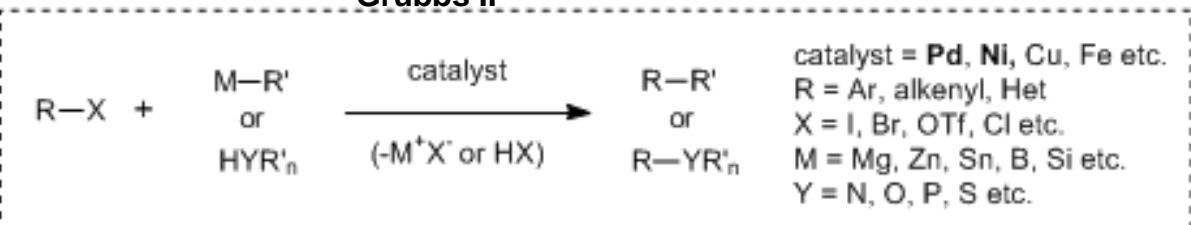




Grubbs I

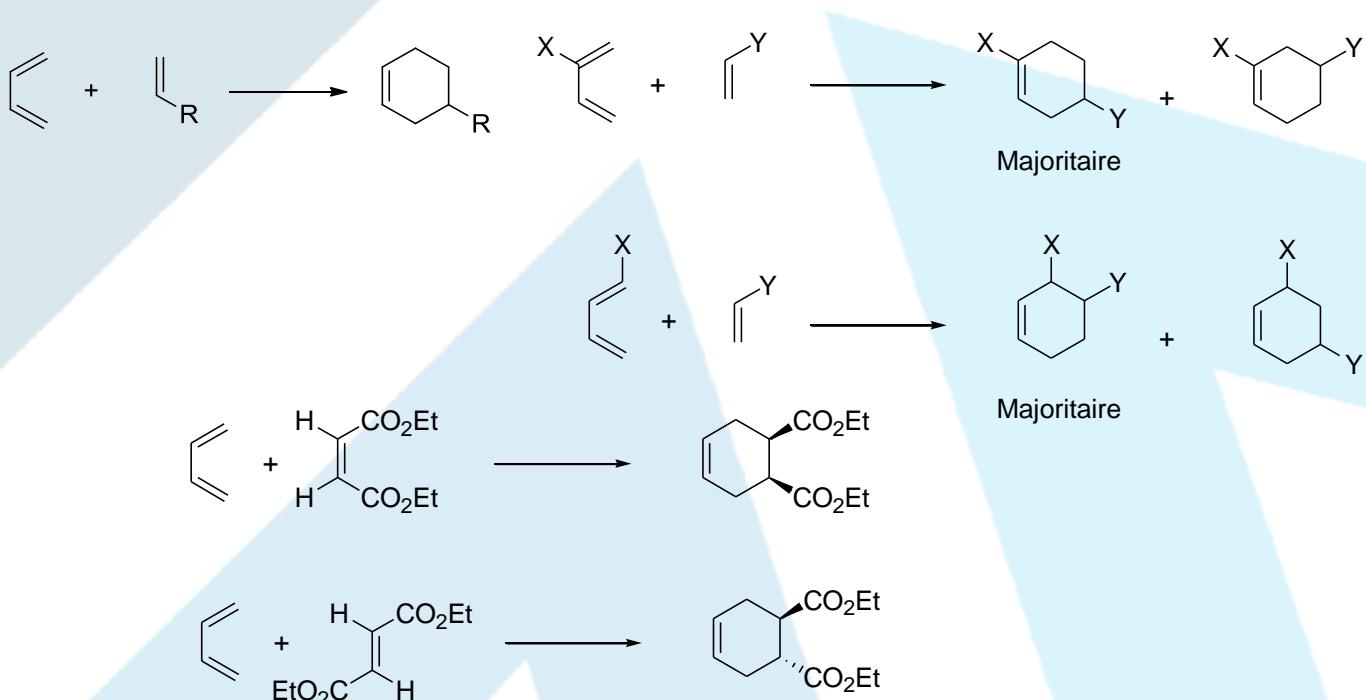
Grubbs II

Olefin-metathesis technology

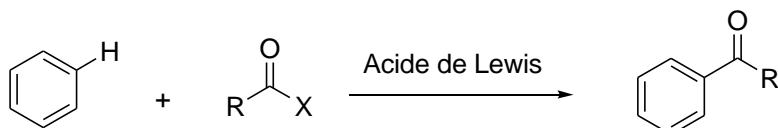


سمحت هذه الطرق بحركة أكبر وتحمل أفضل للمجموعات الوظيفية الحساسة وبالتالي ساهم ذلك في توفير الوقت والكلفة كما ساهم في اصطناع هياكل كربونية أكثر تعقيداً. كما سمح ذلك بتحضير عدد كبير من المركبات المؤهلة لإجراء بحوث حيوية عليها لتصبح مركبات قائمة (High-Throughput Screening (HTS) وذلك باستخدام الاستقصاء على المردود (lead compound)

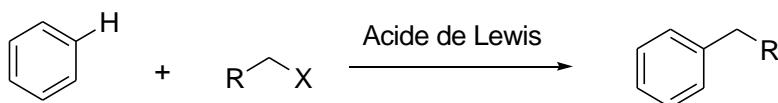
1-14-1- تفاعل ديبيلز-أlder Diels-Alder Reaction: هو تفاعل بين الديين Diene و الألكن المتبادل Dienophile ليعطي مشتقات حلقي الهاكسن



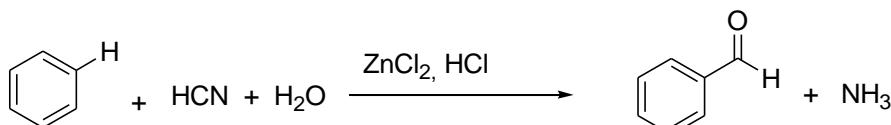
1-15- أسيلة فريدل كرافت Friedel – Crafts Acylation : يتم تفاعل الأسيلة عادةً بمعالجة المركب العضوي مع هاليدات الأسيل بحضور وسيط من حمض لويس مثل ليعطي مركبات أيريل ألكيل كيتون:



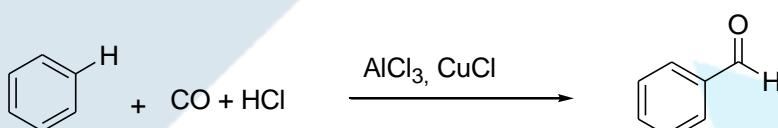
1-16- الكلة فريدل-كرافت Friedel – Crafts Alkylation : يتفاعل هاليد الألكيل مع البنزن بحضور وسيط من حمض لويس معطياً ألكيلات البنزن وفق المعادلة العامة الآتية:



1-17- تفاعل Gattermann : هو تفاعل تحويل المركب العطري بوجود سيانيد الهيدروجين وحمض كلور الماء في وسط من حمض لويس إلى البنزالدهيد



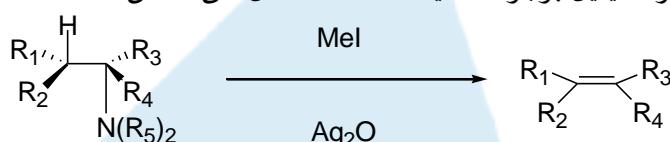
1-18- تفاعل Gattermann-Koch : هو تفاعل مشتق من تفاعل Gattermann ولكن باستخدام أول أكسيد الكربون بدلاً من حمض سيانيد الهيدروجين



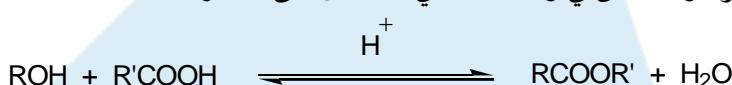
1-19- تفاعل هوفمان: هو تفاعل بين هاليد الألكيل وأمين الألكيل الأولى لإعطاء أمين ثانوي



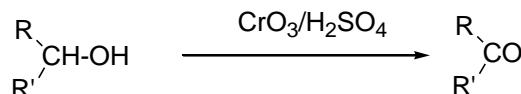
20- تحطم هوفمان: تتم في وسط من يود الميتيل بوجود أكسيد الفضة ل الحصول على الألكن



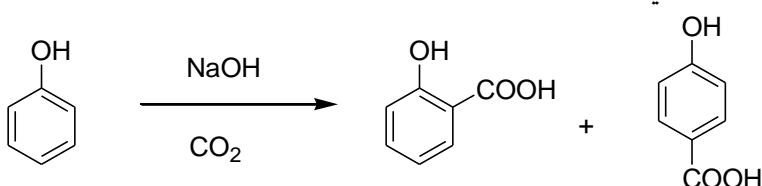
1-21- أسترة فيشر Fischer : هي تفاعل بين الغول والحمض في وسط حمضي فتحصل على الأستر



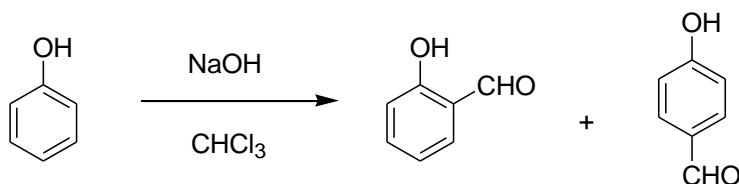
1-22- أكسدة Jones : عبارة عن أكسدة الأغوال الأولية و الثانية إلى حموض كربوكسيلية و كيتونات على الترتيب بوجود ثلاثي أكسيد الكروم و حمض الكبريت



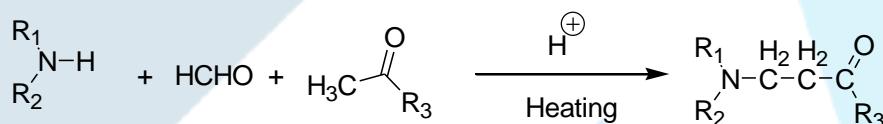
1-23- تكافف كولب Kolbe condensation : يتم تكافف الفينول بوجود ثاني أكسيد الكربون و في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم ليعطي 2-هيدروكسي حمض البنزوئيك و 4- هيدروكسي حمض البنزوئيك



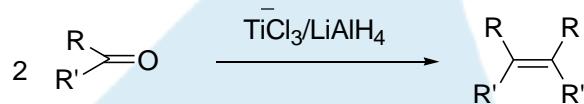
1-24- تفاعل رايمير-تيمان Reimer-Tiemann : يتكافف هنا الفينول في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم و الكلوروفورم ليعطي 2-هيدروكسي بنزالدهيد و 4- هيدروكسي بنزالدهيد



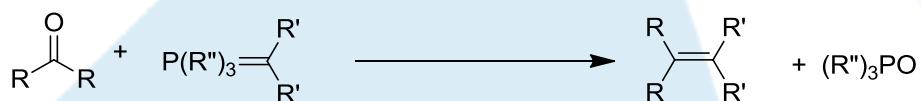
1-25- تفاعل مانيش Mannich : تفاعل الكلة أمينية لبروتون حامضي متوضع إلى جانب مجموعة الكربونيل في الكيتون بوجود أمين أولي أو ثانوي و الفورم الدهيد في وسط حامضي



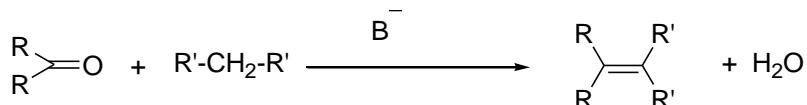
1-26- تفاعل ماك موري McMurry : هو تفاعل تزامن جزيئتين من الكيتون بوجود ثلاثي كلور التيتانيوم و عامل مرجع من رباعي هيدريد الليثيوم والألمانيوم لإعطاء الألken



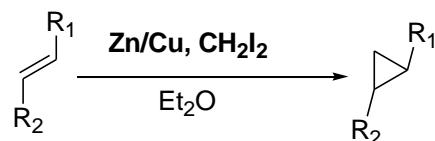
1-27- تفاعل فيتيل Wittig : تفاعل كيتون أو الدهيد مع ثلاثي فينيل الفوسفين لإعطاء الألken مع أكسيد ثلاثي فينيل الفوسفين



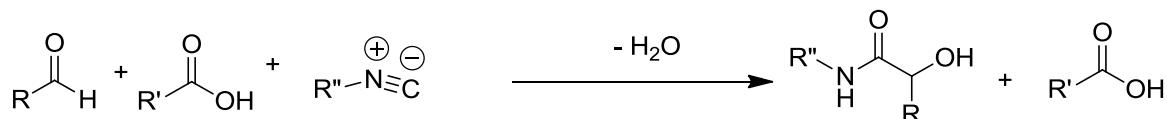
1-28- تكافث كنوفناغل **Knoevenagel condensation** : هو تفاعل إضافة محبة للنواة لمركب ذي هيدروجين فعال إلى مجموعة كربونيل يليه تفاعل بلمية للحصول على β,α -كيتون غير مشبع



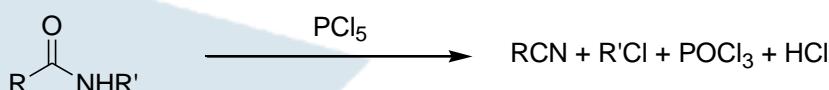
1-29- تفاعل تحضير حلقة البروبان **Simmons-Smith reaction**: ويدعى تفاعل سيمون سميث تفاعلاً الألكن مع ثانوي يود الميتان بوجود مزيج من الزنك والنحاس في وسط من الإيتريعطي حلقي البروبان



1-30- تفاعل باسيرياني **Passrini reaction** : يتم التفاعل بين الأيزوسيلانيد والألدهيد والحمض الكربوكسيلي حيث يتم حذف جزيئة ماء لينتج ألفا أسيل أوكسي أميد



1-31- انشطار **Von Braun** : هنا نحصل على مزيج من سيلانيد الألكيل و كلوريد الألكيل انطلاقاً من الأميد المستبدل الموقف



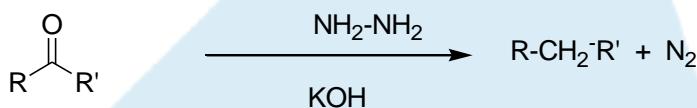
$\text{R} = \text{H, Al, Ar}$ $\text{R}' = \text{Al}$

1-32- تفاعل فون براون **Von Braun reaction** : تفاعل أمين ثالثي مع بروم السيلانوجين لإعطاء سيلانيد الأمين

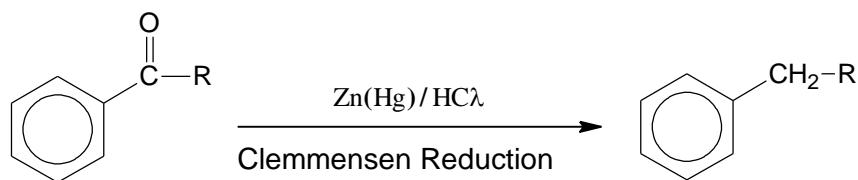


$\text{R, R', R'' = Al, Ar}$

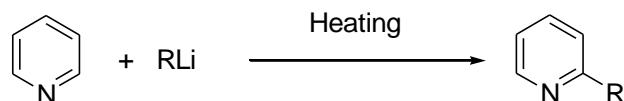
1-33- إرجاع وولف كيشنر **Wolff-Kishner reduction** : تفاعل إرجاع مجموعة الكربونيل بوجود الهيدرازين في وسط قلوي إلى مجموعة ميتيلين



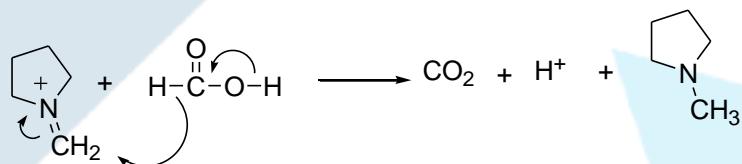
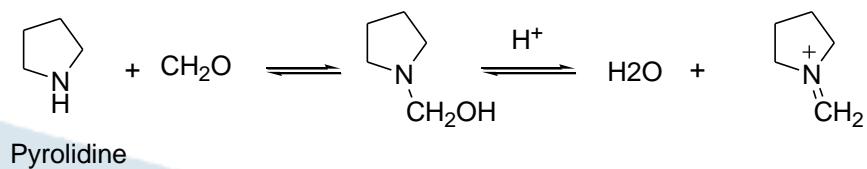
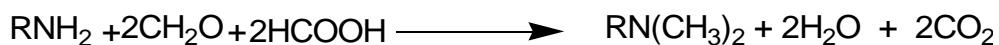
1-34- إرجاع كليمنسن Clemmensen reduction : تفاعل إرجاع مجموعة الكربونيل بوجود ملغمة الزنك في وسط حمضي قوي



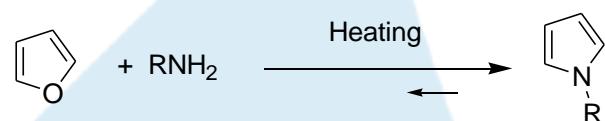
1-35- ألكلة زيجلر Ziegler alkylation: وهو تفاعل إدخال جذر الكيل على ذرة الكربون المجاورة للإزوت في البييردين



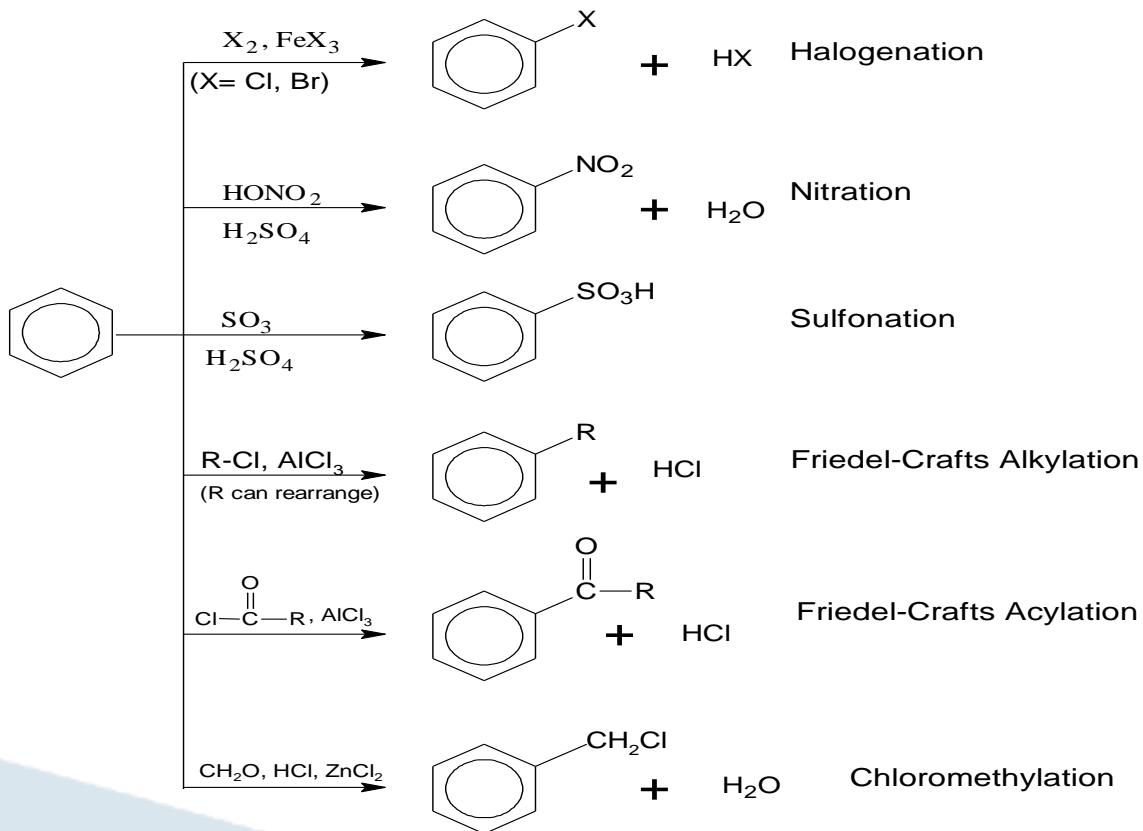
1-36- تفاعل ايشويлер - كلارك Eschweilwer & Clark
هو تفاعل مثيلة الأمينات الأولية و الثانية باستعمال مزيج من الألدهيد النمل و حمض النمل



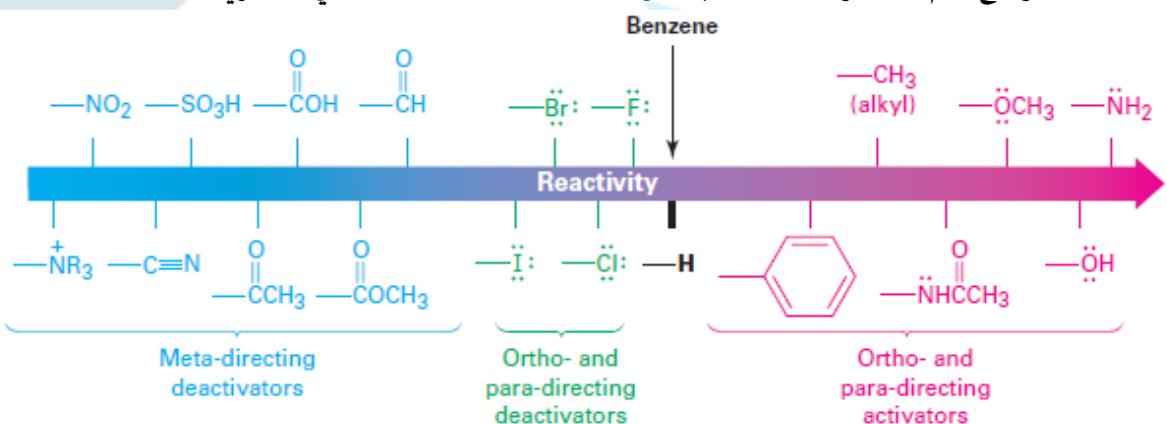
1-37- تفاعل Youriev هو تفاعل يتم فيه الحصول على البيروفول انطلاقاً من الفوران بوجود أمين و تحت التسخين



1-38-أهم تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي على الحلقة العطرية البنزينية

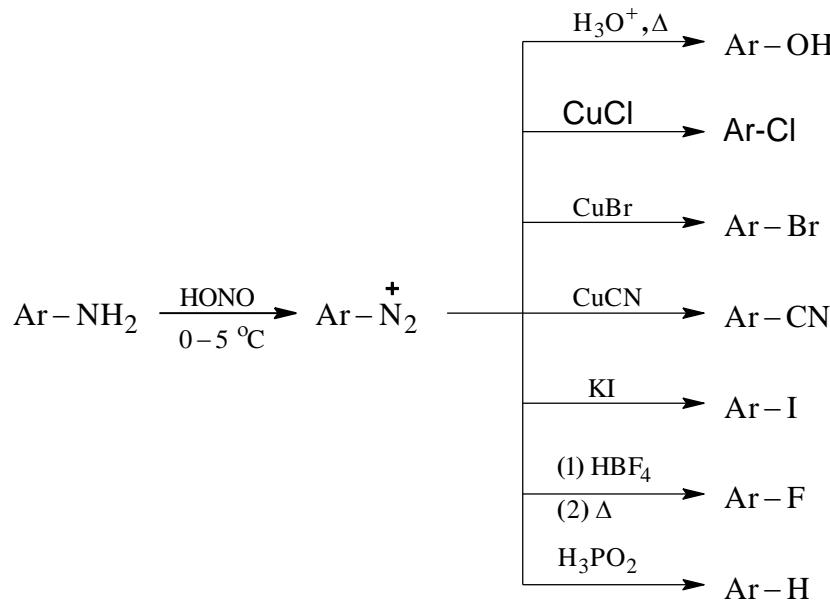


1-39-شكل يوضح أهم المجموعات وتأثيراتها على تفاعلات التبادل الالكتروفيلي العطري



1-40-أهم تفاعلات أملاح الديازونيوم

تحضر أملاح الديازونيوم من تفاعل الأنيلين مع حمض الأزوتي وهذه الأملاح مفيدة لأن مجموعة الديازونيوم يمكن ان تغادر وتستبدل بنيوكليوفيل في تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي كما يلي



الحلقات غير المتجانسة

Heterocyclic compound

مقدمة

تمييز هذه المركبات باحتواها في حلقتها على ذرات أخرى مغایرة للкарbone كالأوكسجين الأزوت و الكربون. تدخل هذه المركبات في تركيب المنتجات الطبيعية مثل الكلوروفيل وهيموغلوبين الدم الحموض النيوكليوفيلية الفيتامينات البنسلينات...

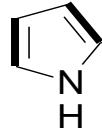
ونظراً للأهمية الكبيرة التي تلعمها المركبات الحلقة اللامتجانسة ودخولها في البنية الكيميائية لعدد كبير من الأدوية ستنطرق إلى دراسة بعضها ونورد فيما يلي مجموعة من المركبات الحلقة اللامتجانسة



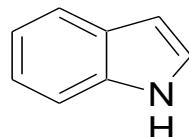
Furan



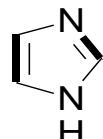
thiophen



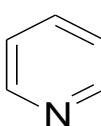
pyrrole



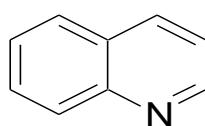
indole



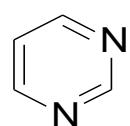
imidazole



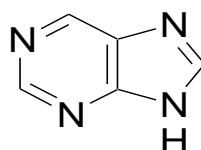
pyridine



quinoline



pyrimidine



purine

أهم الاصطناعات المستخدمة في تحضير المركبات الحلقة اللامتجانسة

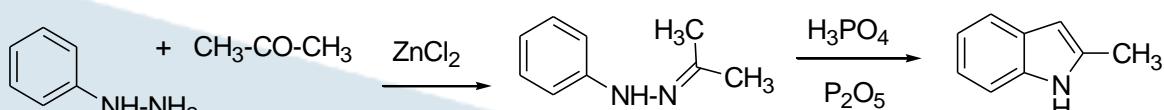
-1

اصطناع فيشر

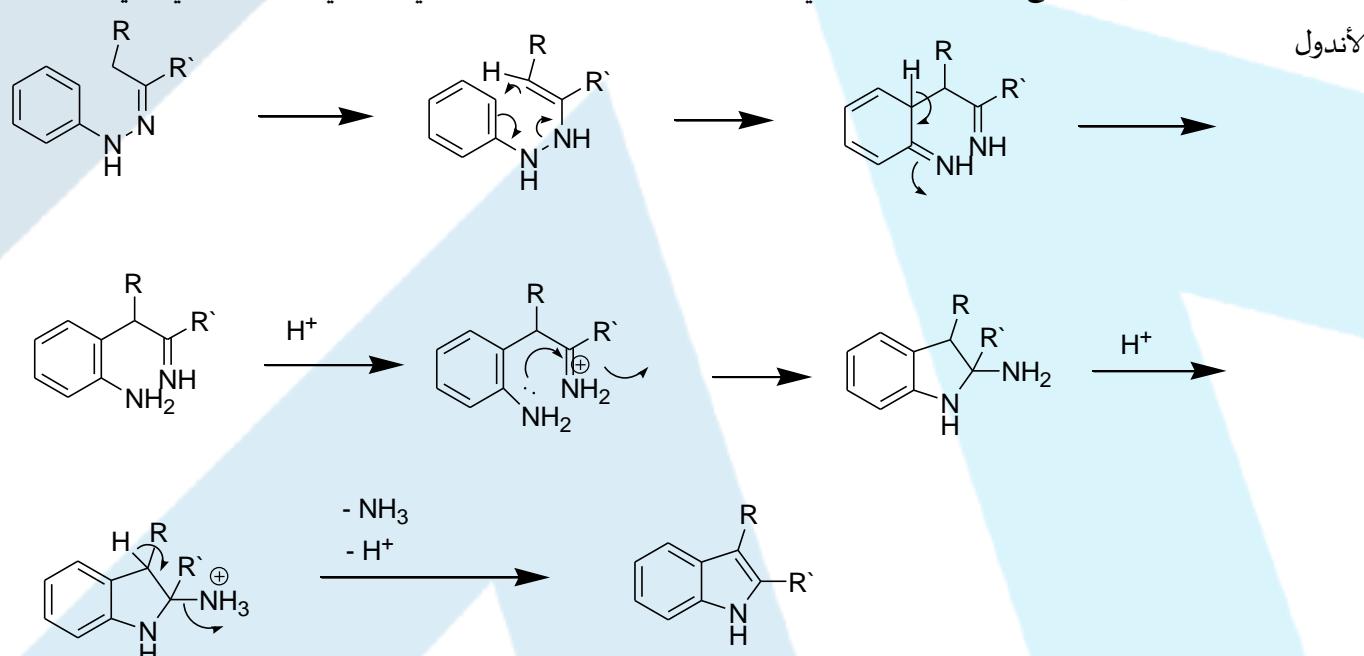
-1-1

طريقة صناعية لتحضير الإندولات وتعتمد على تسخين الفنيل هيدرازين مع أحد مشتقات الألدهيدات أو الكيتونات بحضور أحد حموض

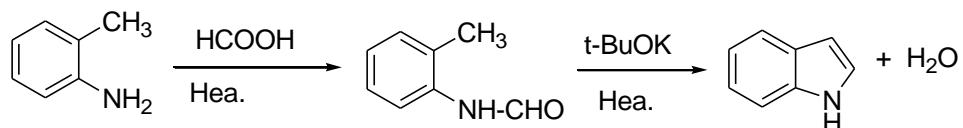
لويس، أو حمض الكبريت



آلية اصطناع فيشر: يحدث التفاعل بدايةً بين الفنيل هيدرازين و مجموعة كربونيل الكيتون لإعطاء الإينامين Enamine وبعد عملية البرتنة تحدث إعادة ترتيب وينتج الإيمين Imine الذي بدوره يتحلّق إلى أمينوسبيتال و الذي يفقد في وسط حمضي جزئي من التشادر ليعطي

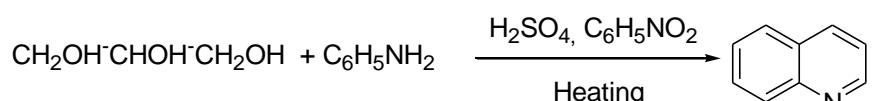


يستخدم اصطناع فيشر بصورة أساسية لتحضير نواة الأندول و لكن أفضل طريقة لتحضير نواة الأندول تتمثل في تفاعل نزع الماء من مركب ن-فورميل أورتوتوليدين



1-2- اصطناع سكروب Synthesis of Skraup

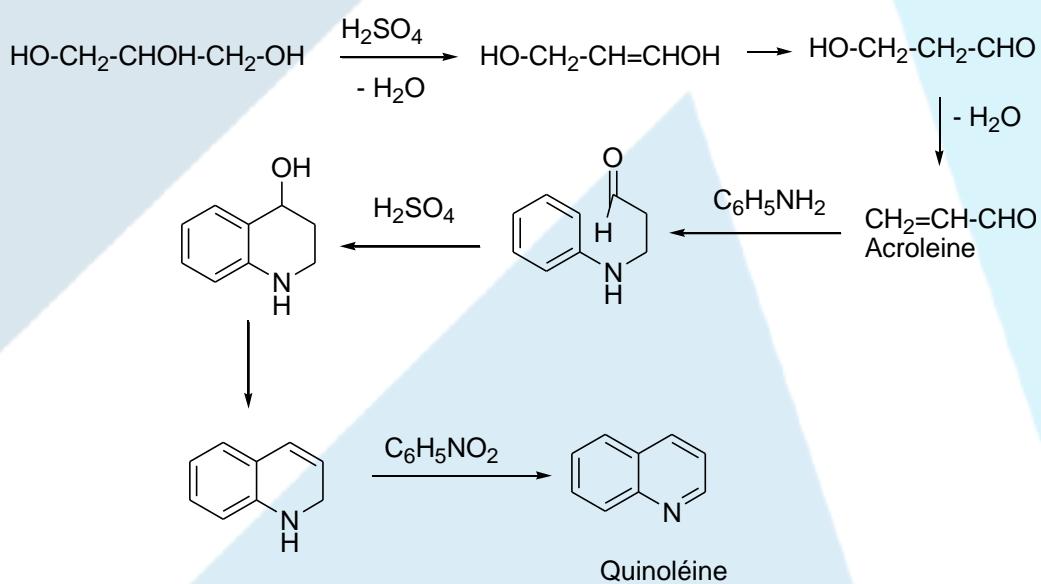
يستخدم هذا التفاعل في تحضير نواة الكينولين، حيث يسخن الأنيلين مع الغليسيرول بوجود حمض الكبريت و مؤكسد لطيف (النتروبنتن أو خامس أوكسيد الزرنيخ)



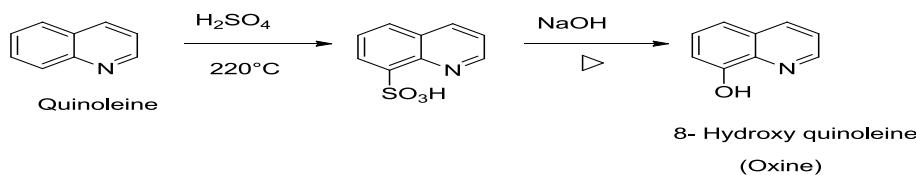
Quinoléine

آلية اصطناع سكروب:

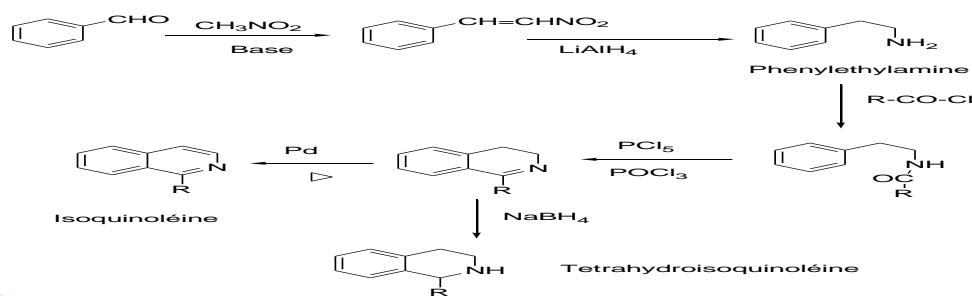
في المرحلة الأولى يتبلمه الغليسيرول في الوسط الحمضي متحولاً إلى أكرولينين، يلي ذلك هجوم محب للنواة يقوم به الزوج الالكتروني الحر لذروت الأنيلين على مجموعة المتبليين في الأكرولينين معطياً مركباً يتحلقن في وسط حمضي متحولاً إلى 2,1-دي هيدروكينولين الذي يتأكسد بوجود النتروبنتن معطياً الكينولين في حين يتم إرجاع النتروبنتن إلى أنيلين.



يمكن تحضير مركب الكاربوبستيريل انطلاقاً من الكينولينين و ذلك بمعالجته بأميدور الصوديوم للحصول على 2- أمينوكينولينين القابل للديازة معطياً الكاربوبستيريل

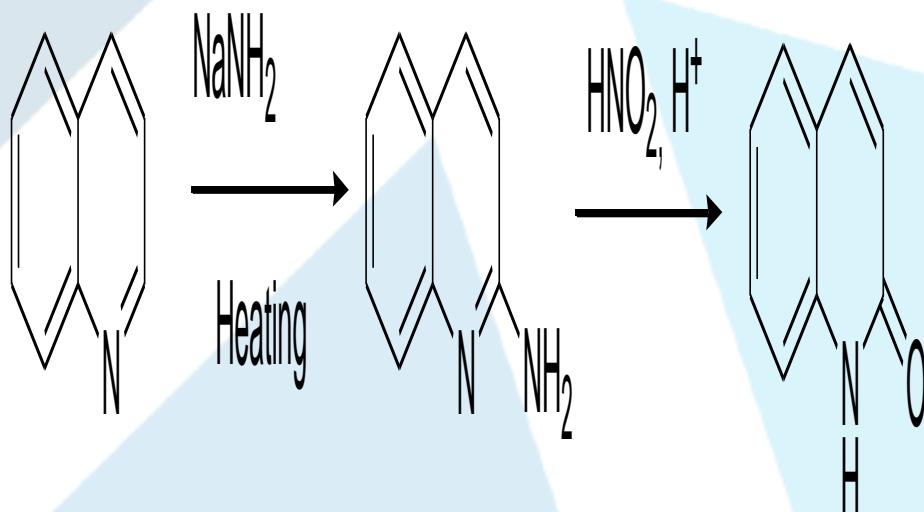


يمكن أيضاً تحضير مشتقات 8-هيدروكسي كينولينين و ذلك بسلفنة الكينولينين للحصول على الحمض السلفوني المأوفق الذي يتحول بواسطة الصود و الحرارة إلى 8-هيدروكسي كينولينين



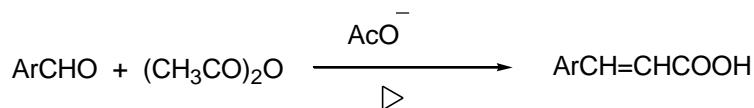
1-3- اصطناع بيشلر-نابيرالسكي Bischler-Napieralski

يستخدم هذا التفاعل لتحضير مشتقات الايزوكينولينين و رباعي هيدرو الايزوكينولينين المتبدلة على القمة رقم 1



1-4- تكافف بيركن Perkin Condensation

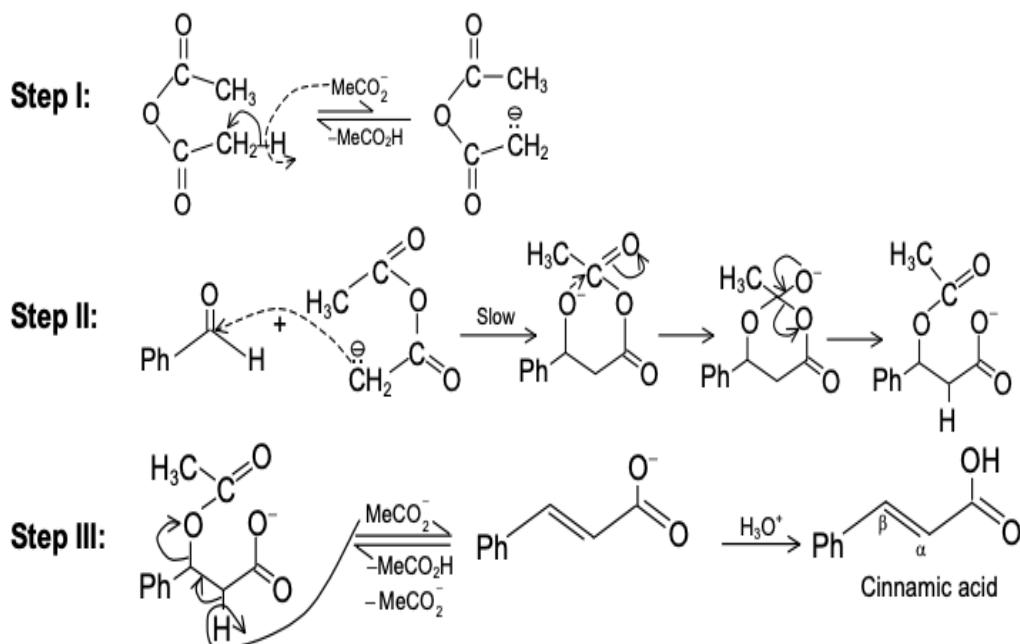
هو تفاعل من النمط الألدولي بين بلاماء حمض الخل والألدهيد عطري بحضور خلات الصوديوم كوسسيط



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

آلية تكافف بيركن:

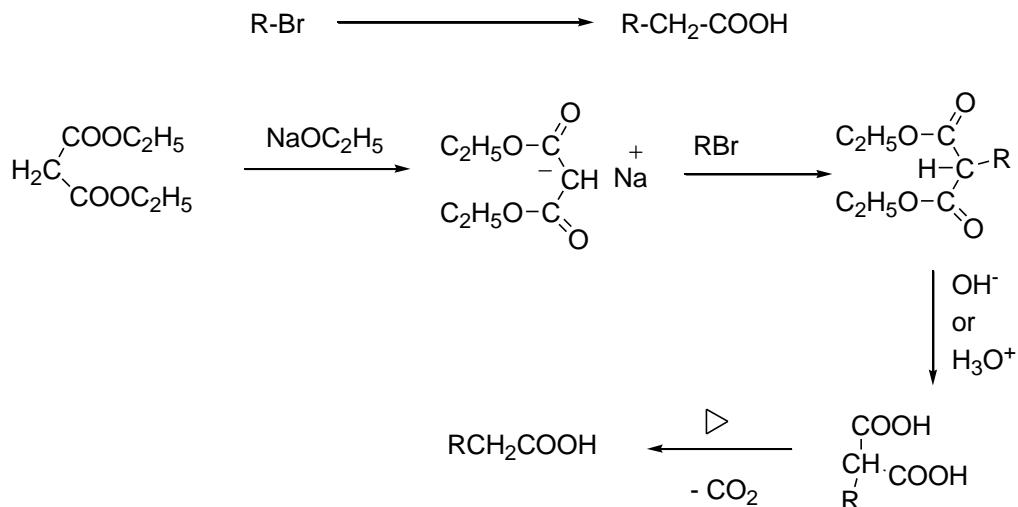
تتضمن آلية التفاعل الحصول على شاردة الإنولات بوجود شاردة الخلات في المرحلة الأولى والتي تتكافف مع الألدهيد العطري في المرحلة الثانية، ثم بإعادة ترتيب معينة نحصل على المركب المطلوب



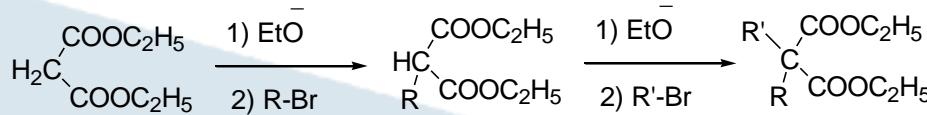
1-5- الاصطناع المالوني Malonic Synthesis

انطلاقاً من دي إيتيل الأستر المالوني تم إجراء ألكلة على ذرة الكربون ألفا المجاورة لمجموعة الكربونيل تم الحصول على حمض الكيل الأسيتيك الموقف. يملك الأستر المالوني و أستر السيان أستيك هيدروجينات حركية يمكن استبدالها بجزور الكيلية، مما يمكن من

استخدامه في الكثير من التفاعلات. فالهدف إذا من الاصطناع المالوني إلى تحويل هالوجين الألكيل إلى حمض ألكيل الأستيك الموفق وبالتالي إطالة السلسلة



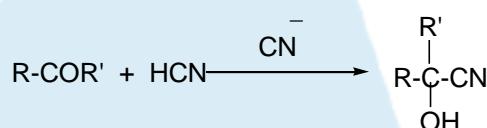
إضافة لذلك و بما أن الاستر المالوني يملك هيدروجينين حركيين فإنه من الممكن إلتقائه مرتين باستعمال هالوجينات الألكيل المتماثلة أو المختلفة.

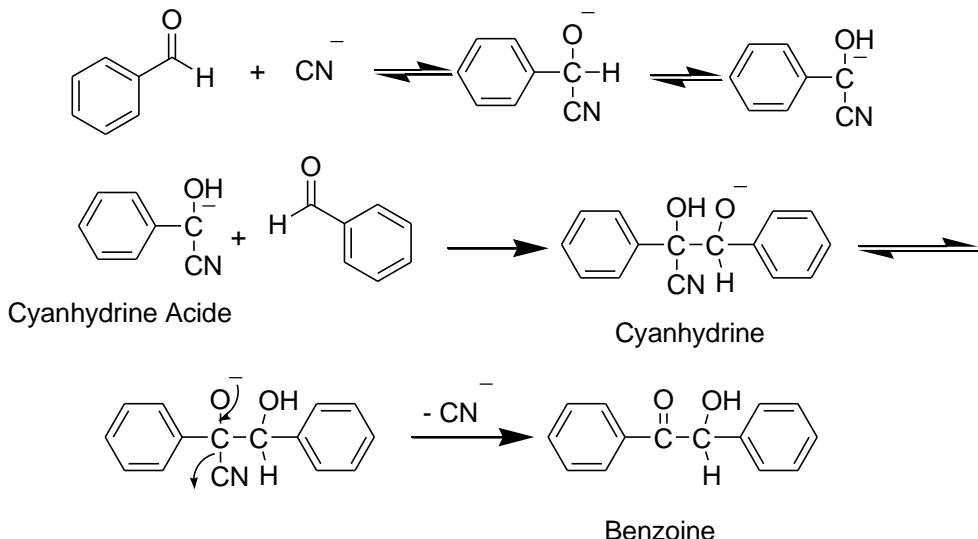


ملاحظة: يمكن تحضير الاستر المالوني انطلاقاً من كلور اسيتات الاتيل الذي يعطي بوجود شاردة السيانيد ايستر السيان اسيتيك.

6- التكافث البزوئي **Benzoinic Condensation**

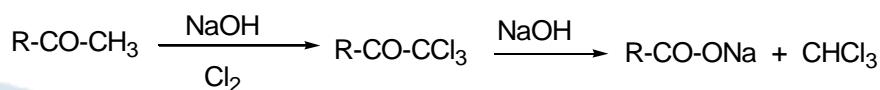
إن إضافة حمض السيانهيدريك على المركبات الكربونيلية المحررة من الإعاقة الفراغية الكبيرة إلى تكوين السيانهيدريات، و تعتبر شاردة السيانيد وسيطاً أساسياً في هذا التفاعل الذي نلخصه فيما يلي:





7- تفاعل الـ Haloform Reaction

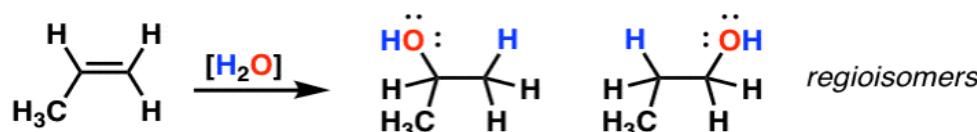
تتأكسد الخلونات الميتيلية والأغوال المواتقة بواسطة هيبوكلوريت الصوديوم لتعطي ثلاثي هالوجين المtan (الـ Haloform) المواتق، حيث يتم التفاعل في وسط قلوي:



بوجود شاردة الهيدروكسيل فإن مشتقات ثلاثي هالوجين المتبيل الخلونية تنشطر عادة إلى حموض ومشتقات ثلاثي هالوجين المtan (مشتقات الـ Haloform).

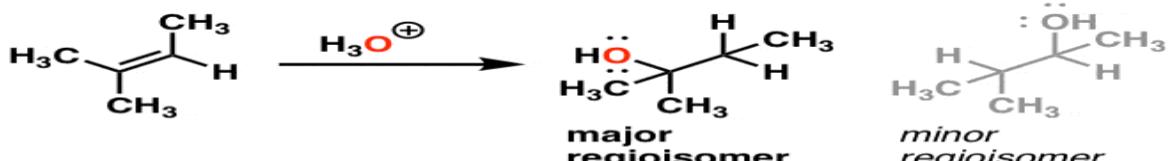
مجموعة مصطلحات

Regioselectivity أو الـ انتقائية المكانية تعني قدرة الكاشف على التوجه والتفاعل مع موقع محدد من وظيفة كيميائية أو جزيئه كيميائية أي ان التفاعل يفضل نوعا محددا من النواتج على غيره غالبا ما نجد هذه الحالة في تفاعلات الحذف Elimination reactions E1، تفاعلات الاضافة غير المتناظرة على الألكنات dissymmetric additions، تفاعلات فتح الايبوكسيد الغير متناظرة تفاعلات ألكلة الكيتونات E2، تفاعلات ديلز الدر.

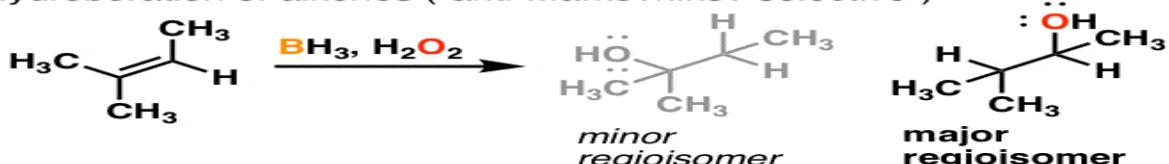


Regioselective reactions

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



Hydroboration of alkenes ("anti-Markovnikov selective")



وتعني ان التفاعل يعطي فقط نوعا واحدا من المماكمات البنوية Structural isomere كإضافة ماركوفنيكوف الى

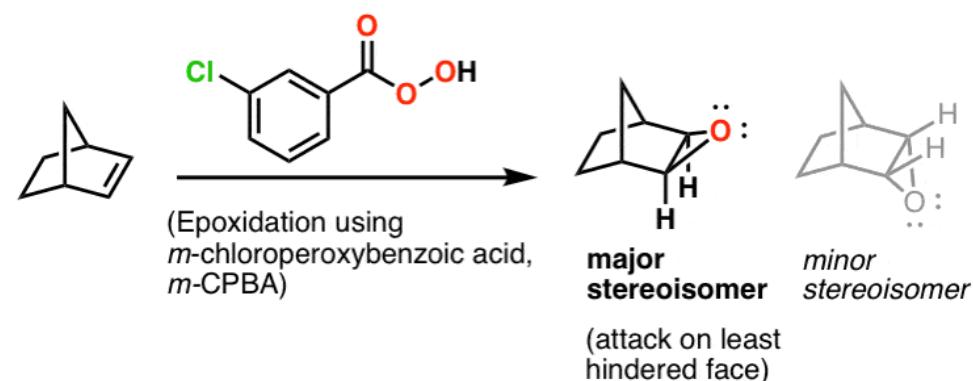
الالكتنات

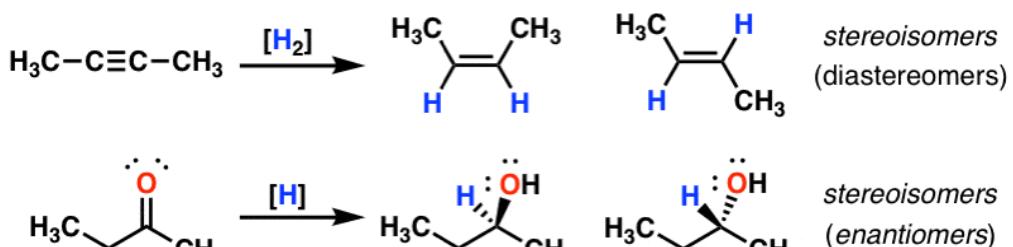
أو الانتقائية الفراغية وتعني أن التفاعل يعطي بشكل مفضل نوع واحد من المماكمات الفراغية المحتملة أي ان

التفاعل يفضل نوعا محددا من النواتج الفراغية على غيره ويمكن ان نجد هذه الحالة في تفاعلات الحذف E1, E2

حيث نجد التوضعات E/Z تفاعل فيتنيج wittig reaction

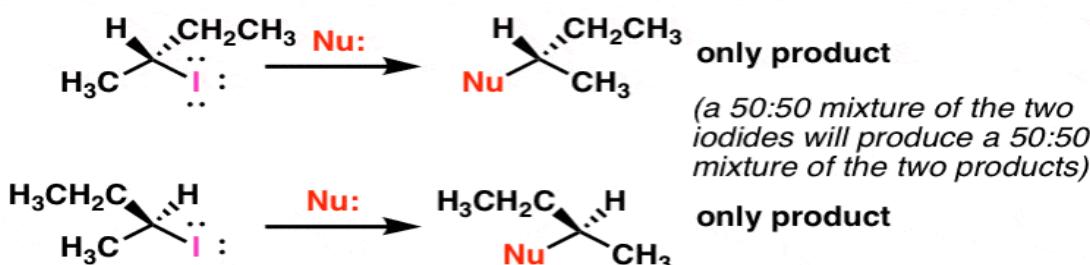
A stereoselective reaction





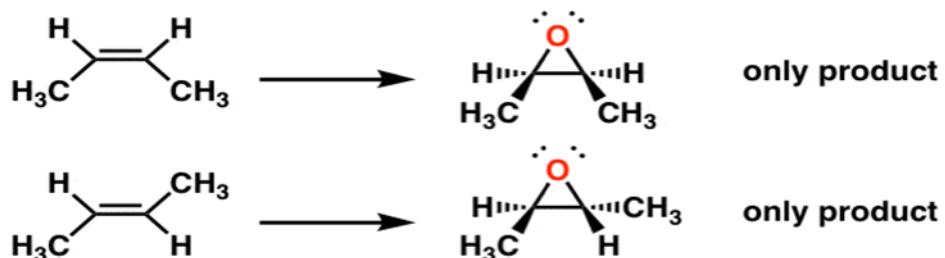
The S_N2 is a *stereospecific* reaction: a given starting material produces *only one* product

The S_N2 proceeds with *inversion*.



Stereospecificity وهي مرتقبة مباشرة بآلية التفاعل و البنية الفراغية للمادة المتفاعلة فهي تصف التفاعل الذي يعطي بآلية واحدة فقط من المماكبات الفراغية بغض النظر عن ثباتية المركبات الناتجة فعندما نقول تفاعل **Stereospecific reaction** فهو التفاعل القادر على تحول مماكب فراغي معين في المواد المتفاعلة إلى مماكب فراغي آخر مختلف في المواد الناتجة عن التفاعل ويمكن أن تكون مماكبات فراغية أو مماكبات مرآية مثال تفاعلات $SN2$, $E2$ تفاعلات ديلز الدر تفاعلات فتح الأبيوكسيد و تفاعلات تحضيره

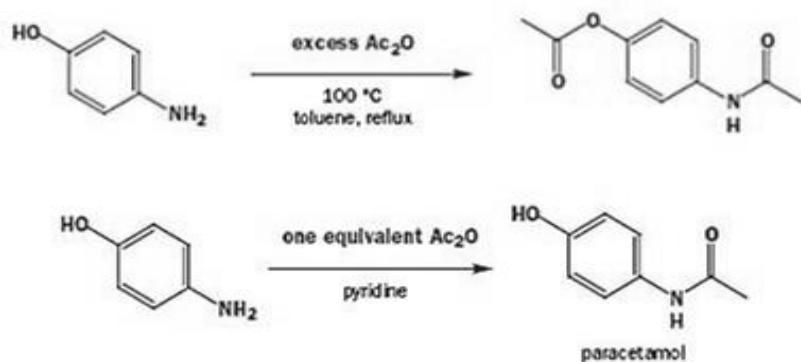
Epoxidation is also stereospecific: *cis* alkenes give **only** *cis* products, and *trans* alkenes give **only** *trans* products.



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)

تعرف بانها ترتيب فعالية المجموعات الوظيفية المختلفة الموجودة في جزيئه معينة فعلى سبيل المثال وظيفة الامين الاولى اكثربنوكليوفيلية من الوظيفة الكحولية و عليه فان تفاعل الاستلة يحدث على الوظيفة الامينية لتعطي اميد وليس على الوظيفة الكحولية



يقال عن آلية تفاعل أنها إذا كانت لا تعمل إلا مع مجموعة وظيفية معينة أو أنها تعطي عدة نتائج بناء على طبيعة المجموعات الوظيفية المستخدمة مثل أكسدة سويرن سويرن oxydation على مجموعة الكحول في حين ان استخدام رباعي هيدрид الليثيوم والألミニوم LiAlH_4 للإرجاع يمكن ان يرجع عدة مجموعات وظيفية وبالتالي لا يعتبر Chemeospecific Functionalisation وتعني ادخال مجموعة وظيفية الى الجزيئ الكيميائية مثل تفاعل البرومة ادخال البروم على البنزن والكلورة

اصطناع المركبات القائدة والمشابهات البنيوية

أنواع الاصطناعات و مجموعات الحماية

مقدمة

تكمّن 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 بتكلفة 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. هنا وقد سهلت التطورات الحديثة في مجالين أساسيين عمل الصيادلة الكيميائيين في التحليل و التنقية للمركبات و في طرق الاصطناع لهذه المركبات.

1-في المجال الأول: تسمح تقنيات الرنين النووي المغناطيسي عالي الحقل الاعتيادية بتحديد طيف البروتون H^1 و الكربون C^{13} لكميات صغيرة (أقل من 10 ملغر) من المركبات العضوية.

2-في المجال الثاني: ساهم تقدماً أساسياً 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، بعبير آخر، يمكن القول بأن طرق الاصطناع تؤمن المجال الكيميائي القابل للبحث والاستقصاء. 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 أساسين هما:

❖ الاصطناع الجزئي.

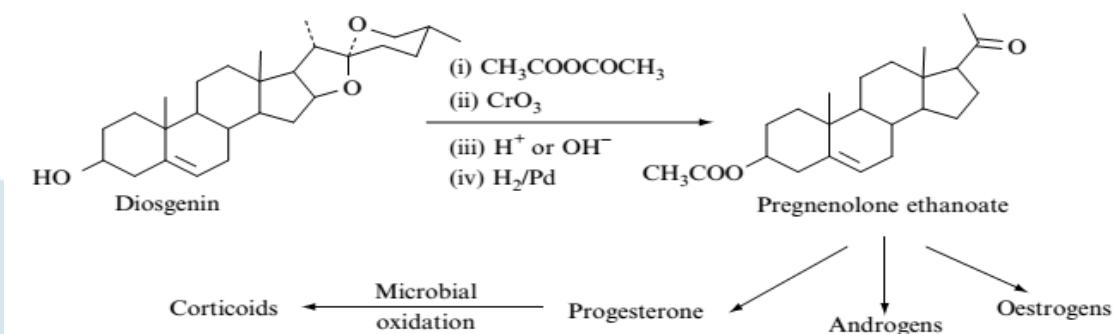
❖ الاصطناع الكلي.

-1 الاصطناع الجزئي (Partial Synthesis)

نمبل 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 بني كيميائية تملك توضيعات فراغية محددة (مراكز عدم تناظر فراغي).

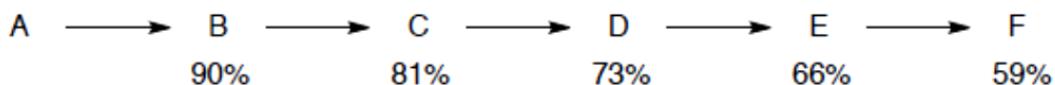
مثال: اصطناع الأدوية الستيروئيدية. يتم الحصول على مركب diosgenin من مصدر نباتي (Dioscorea specie). يمكن تحويل المركب السابق إلى ايتانوات البريغينينولون عبر سلسلة من المراحل موضحة في الشكل التالي:



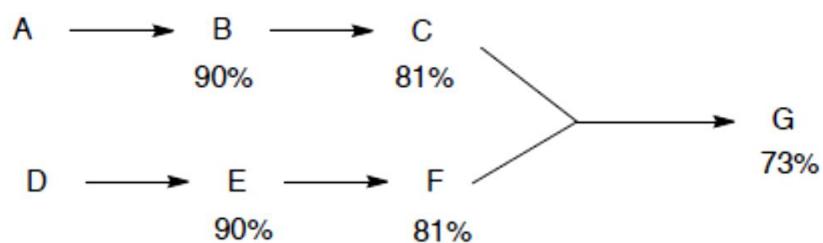
-2 الاصطناع الكلي (Total Synthesis)

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

-2-1 الاصطناع الخطى: Linear Synthesis: في هذا النوع من الاصطناع يتم اصطناع المركب النهائي باستخدام خطوات متتالية وبالتالي ينخفض المردود الكلي للتفاعل مع كل خطوة من خطوات الاصطناع حتى الوصول إلى المنتج النهائي



- 2-2- الاصطناع المتشعب Convergent synthesis : في هذا النوع من الاصطناع يتم في المرحلة الأولى تصنيع عدة أجزاء من المركب المراد تصنيعه ومن ثم في المرحلة الثانية يتم تجميع هذه الأجزاء لتشكيل المنتج النهائي. يتم تطبيقه عادة في اصطناع الجزيئات المعقدة والذى يتضمن تصنيع الأجزاء و من ثم تجميعها و مزاوجتها. يعتبر هذا الاصطناع أكثر فائدة في حال كان المركب المراد تصنيعه كبير و متاخر حيث يتم تصنيع الأجزاء و من ثم مزاوجتها في المرحلة المتأخرة. مثال تصنيع البروتينات الحاوية على أكثر من 300 حمض أميني. يتميز هذا الاصطناع بأن المردود النهائي يكون أعلى مما هو عليه في الاصطناع الخطي.

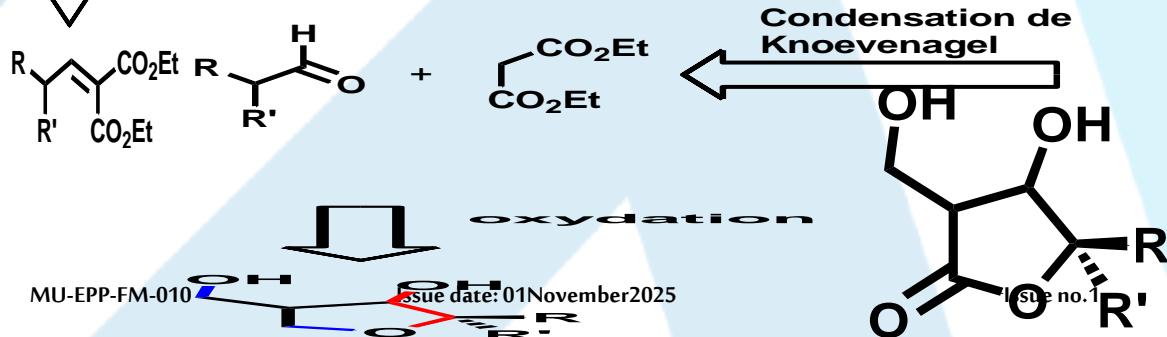


من الملاحظ أنه أثناء القيام باصطناع مركب ما يمكن أن تحتاج إلى حماية بعض المجموعات الوظيفية الموجودة فيه لذلك لابد من التعريف بهذه المجموعات وإيضاح دورها

- 3- الاصطناع الراجع:

الاصطناع الراجع هو تقسيم المركب الهدف إلى مركبات أبسط و وضع مخطط للتفاعلات الالزمة لاصطناعه انطلاقاً من مركبات كيميائية تجارية. يجب التنوية 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

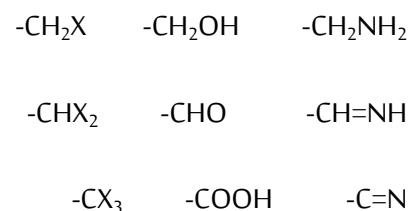


3-1 شروط الاصطناع الراجع : في الاصطناع الراجع لابد من مراعاة الشروط التالية:

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

3-2 تقنيات الاصطناع الراجع:

يجب بداية تحليل عام للهدف: البحث عن التنازل، التقطيع إلى بني 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



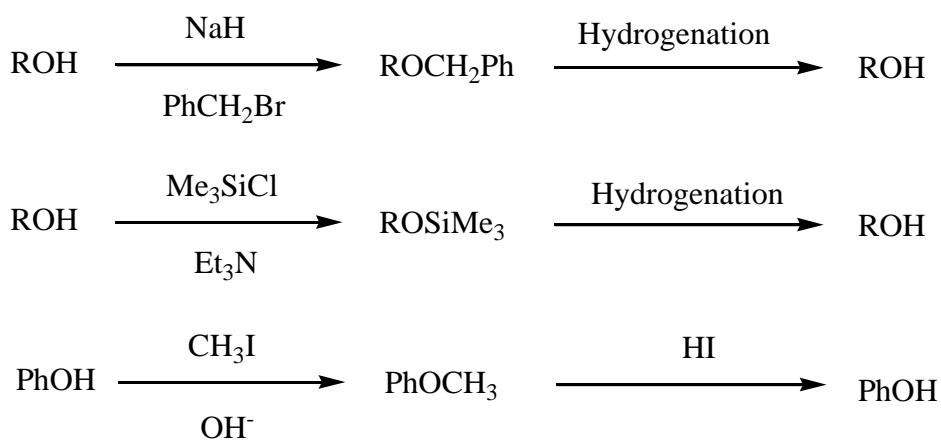
4- مجموعات الحماية

يحب الإشارة هنا إلى أن مجموعات الحماية هي مجموعات وظيفية ترتبط مع واحدة أو أكثر من المجموعات الوظيفية الموجودة في بنية المركب بقصد حمايتها من التأثير 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

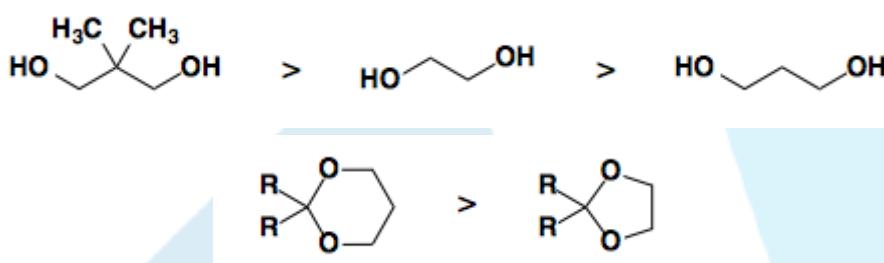
4-1 - **حماية الوظيفة الهيدروكسيلية:** تعد الإيترات البسيطة من أفضل مجموعات الحماية مثل إيتروفينيل و إيترميتييل و إيتر ثلاثي ميتييل السيليل . يتم إدخال هذه المجموعات بتفاعل استبدال نيكليوفيلي أما إزالتها فتكون في شروط إما حمضية بوجود حمض يود الهيدروجين عندما تكون مجموعة الحماية هي الاستيل أو البنزويل أما مجموعة البنزيل فتتم إزالتها بالهدرجة.



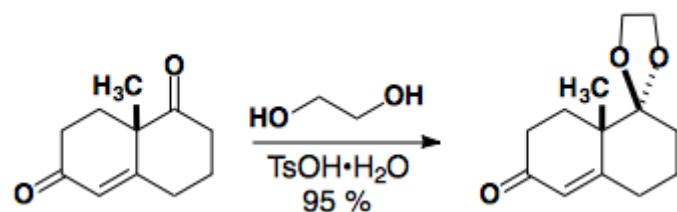
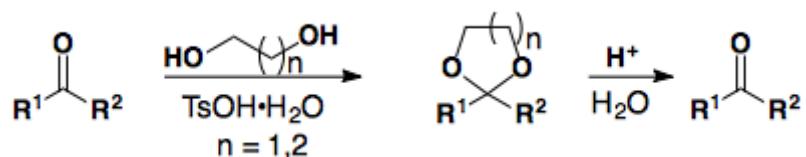
4-2 - **حماية الوظيفة الكربوكسيلية:** تتم حماية الوظيفة الكربوكسيلية و ذلك بتحويلها إلى استر فمثلا عند تحويلها إلى استر الميتييل او استرات ثلاثي البوتيل تتم إزالة الحماية باستخدام حمض او اساس . أما إذا تم التحويل إلى استرات البنزيل تتم إزالتها بالهدرجة .



4-3 - **حماية الوظيفة الكربونيلية :** تعتبر الاسيدات و الكيتاتات الحلقيات مجموعات حماية مثالية لكل من الالدهيدات و الكيتونات و ذلك باستخدام الديولات حيث ان ازالة 3-1-3 ديوكسolan اسرع من ازالة 1-3 ديوكسolan



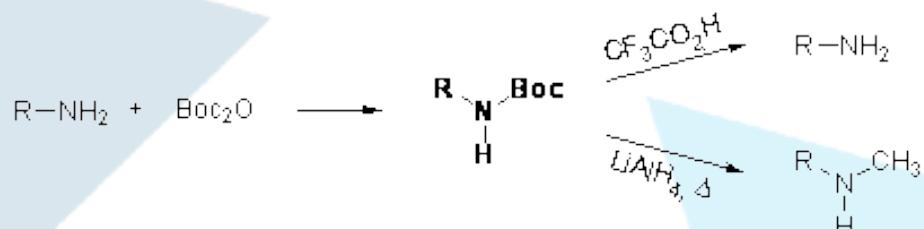
تم إزالة مجموعة الحماية في وسط حمضي



4-4 حماية الوظيفة الأمينية: يمكن حماية الوظيفة الأمينية بعدة طرق منها تحويل الوظيفة الأمينية إلى وظيفة أميدية و ذلك بتفاعلها مع كلوريد الحمض و من ثم إزالة مجموعة الحماية بالحلمية إما في وسط حمضي أو في وسط قلوي



و يمكن حماية المجموعة الأمينية أيضاً باستخدام tert-butyloxycarbonyl أو Boc-NH⁺ تم إزالتها إما في وسط حمضي أو بالهدرجة باستخدام رباعي هيدрид الليثيوم والألمنيوم LiAlH_4



تصميم اصطناع عضوي (Designing Of Organic Synthesis)

مقدمة

ينطلق الاصطناع الكيميائي لمركب دوائي أو مشابه بنويي من مواد أولية متوافرة تجاريًّا ورخيصة الثمن. يتم تحويلها عبر سلسلة من التفاعلات غير المكلفة إلى المركب الهدف. ويعتبر اصطناع كل مركب دوائي تحديًّا 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 تجاريًّا ورخيصة.

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

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

- أن يتضمن أقل عدد ممكن من المراحل.
- أقصى مردود نهائي ممكن.
- أن يتضمن التفاعلات الأسهل والأقل كلفةً والأكثر مردوداً.
- الأقل خطورةً وتلوثاً للبيئة.

1- مقاربة التقطيع (Disconnection Approach)

يففترض أن يتم اختيار المواد الأولية الازمة لاصطناع بحيث: تعطي الفرصة الأفضل للحصول على المركب المطلوب. أن تكون رخيصة الثمن. وأن تكون متوافرة تجاريًّا.

تستخدم مقاربة التقطيع في تحديد المواد الأولية الازمة لاصطناع. وتحديد الخطوات اللازم اتباعها في هذا الاصطناع.

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

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

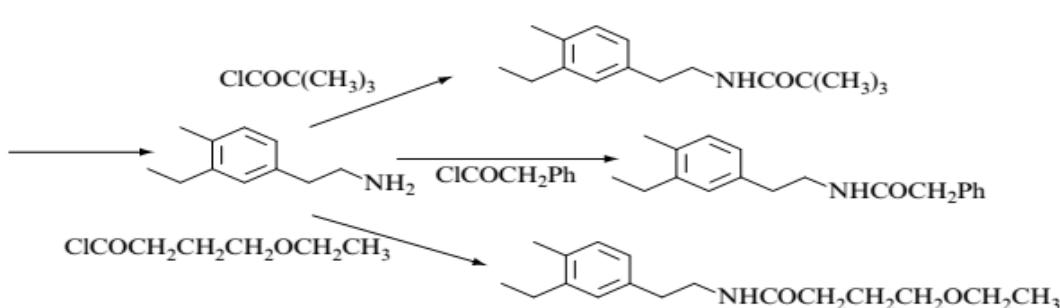
يجب عند اختيار هذه التفاعلات مراعاة الاعتبارات التالية:

- التفاعل ذو مردود عالي جداً.
- نواتج التفاعل سهلة الفصل والتنقية 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 اصطناع المختارة بإمكانية إجراء تعديلات على البنية الكيميائية للمركب القائد بسهولة كبيرة: بشكل مباشر على المركب النهائي أو أثناء عملية اصطناعه الكيميائي.

تمثل التعديلات البنوية المذكورة في: تغيير طبيعة سلسلة جانبية و إدخال متبادلات جديدة على موقع لا تملك متبادلات مسبقاً.

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



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

تحول- 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 تجاريًّا.

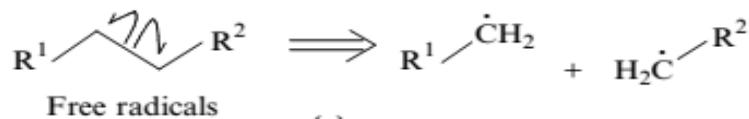
ملاحظة: يجب الأخذ بعين الاعتبار جميع احتمالات و إمكانيات إجراء التقطيع.

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

2- أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع

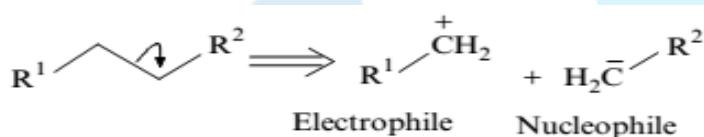
يمكن إجراء التقطيع بطريقتين متناهية و غير متناهية :

أولاً الطريقة المتناهية (homolytic) : ينتج عن التقطيع المتناهض جذور حاوية على عدد متساوي من الالكترونات . يعتبر إجراء التقطيع بطريقية متناهية غير مفضل عادةً وذلك بسبب صعوبة توقع تفاعلات إعادة الربط.

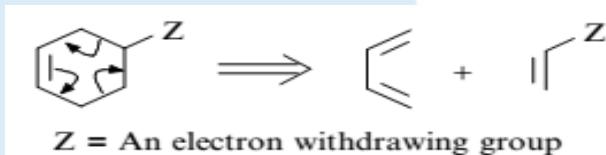


ثانياً الطريقة غير المتناهية (heterolytic) : هنا يتم الحصول على أجزاء إحداها تملك الزوج الالكتروني و تكون مشحونة سلبياً والأخرى لا تملك الالكترونات و تكون مشحونة إيجاباً.

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



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



عادةً، يتم إجراء التقطيع عند أجزاء البنية الكيميائية المرتبطة مع بعضها البعض بواسطة مجموعات وظيفية مثل: الأسترات والأميدات والأسيتالات وذلك بسبب سهولة إيجاد تفاعلات لإعادة ربطها مع بعضها البعض.

يتم، في كل مرحلة من مراحل التقطيع، الاعتماد على الأجزاء الناتجة (Synthons) كدليل لاختيار الكاشف الحقبي الموفق 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 الكاريبيون ($\text{CH}_2 - \text{R}$) أن يكون الكاشف المقابل له هو كاشف غرينيارد ($\text{MgBr} - \text{RCH}_2$).

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

Synthon	Reagent	Synthon	Reagent

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 البتزن المشحون ايجابا و كربون مجموعة الكربونيل المشحون سلبا

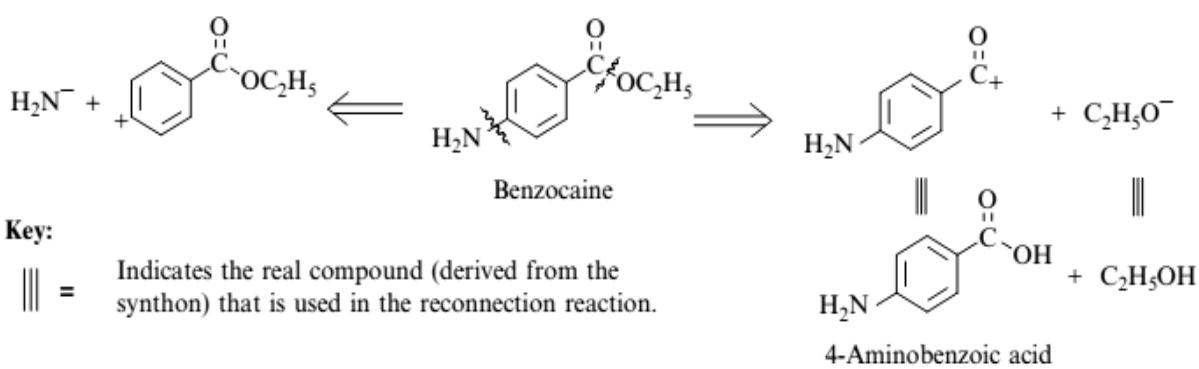
يمكن استخدام مقاربة التقطيع في كلا نمطي الاصطناع (الخطي و المتشعب). يجب في كلتا الحالتينأخذ بعين الاعتبار الأمور التالية:

✓ يؤثر ترتيب التقطيع على سهولة و اتجاه التفاعلات التالية.

- ✓ يفضل اجراء التقطيع عند الرابطة C-X لأنها عامة وأسهل من إجراء التقطيع عند الرابطة كربون- كربون-C-C.
- ✓ إذا كان لابد من إجراء التقطيع عند الرابطة كربون- كربون-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 وهو اصطناع البنزوکائين (مخدر موضعي).

يوضح الشكل التالي احتمالات الاصطناع الرابع للبنزوکائين

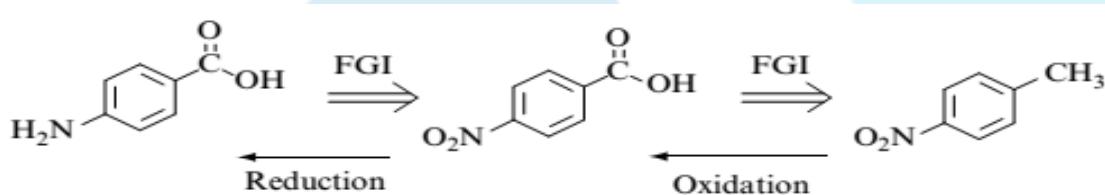


إن إجراء التقطيع عند الأستر هو الطريق الأفضل لأن تشكيل الأستر سهل نسبياً في حين أنه من غير السهل إدخال مجموعة أمينية محبة للنواة على حلقة بنزن.

يعتبر الایتانول مادة أولية متوفرة تجاريًّا في حين أن حمض 4-أمينو البنزوئيك ليس كذلك.

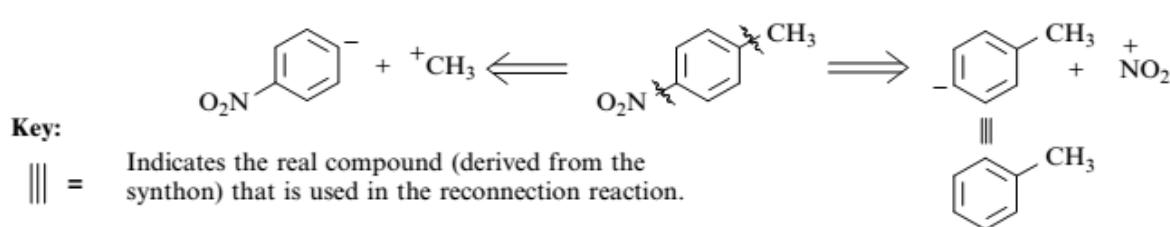
تحديد مكان التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لحمض 4-أمينو البنزوئيك.

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



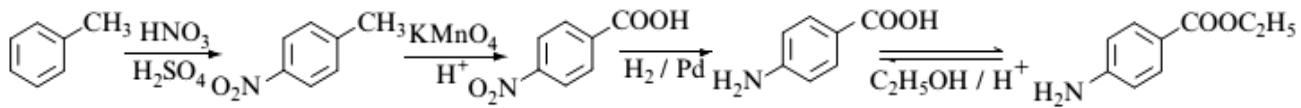
يمكن الحصول على مجموعات الحموض الكربوكسيلية العطرية بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية . يمكن الحصول على مجموعة الأمين العطرية بإرجاع مجموعة نترو الموافقة. يجب مراعاة حقيقة أن مجموعة الأمين حساسة لعملية الأكسدة.

تمثل 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 4-نترو التولوين أسهل بإضافة مجموعة نترو إلى التولوين منه بإضافة مجموعة ميتيل إلى نترو البنزن.

يتمثل، بالنتيجة، الاصطناع الكامل للبنزوکائين كما يلي



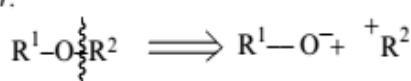
فيما يلي جدول يوضح أهم أساسيات مقاربة التقطيع

Disconnections

Examples of reconnection reactions

Functional group disconnections:

Ether.

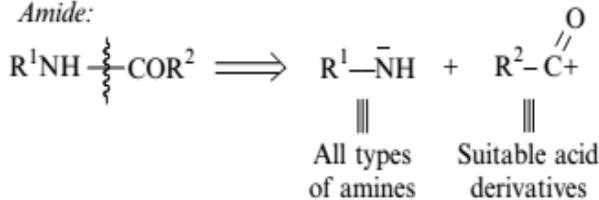


R^1-OH —
Source of the
nucleophile

$$+ \frac{R^2-I}{\text{Source of the}} \longrightarrow R^1-O-R^2$$

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

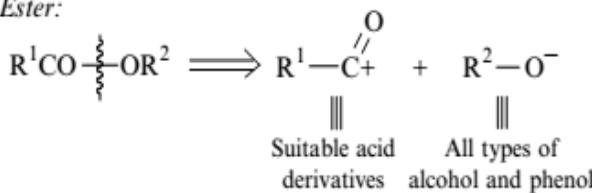
Amide:



$$\text{R}^1\text{NH}_2 + \text{R}^2\text{COCl} \rightarrow$$

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

Ester:



$$\text{R}^1\text{COCl} + \text{R}^2\text{OH} \longrightarrow \text{R}^1\text{CO-OR}^2$$

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

Lactone:

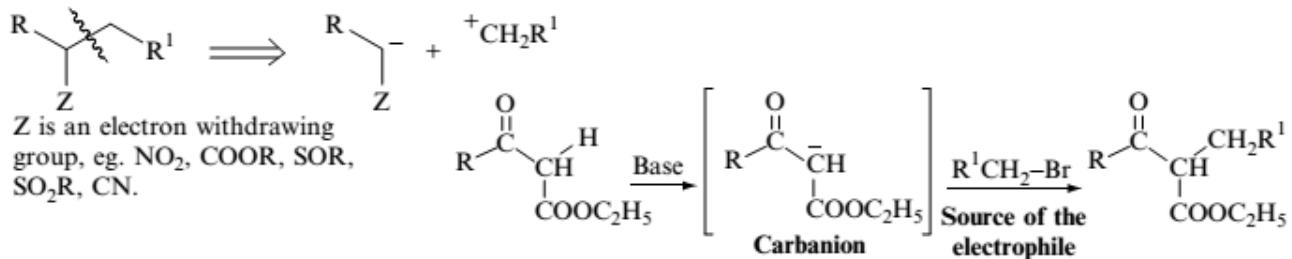




التقطيع عند الرابطة كربون - كربون - 1-1

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

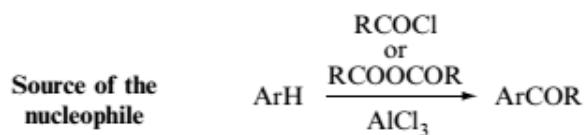
بالناتي، تكون إعادة الربط بين الأجزاء هي عبارة عن تفاعل استبدال على شاردة الكاربانيون المُوافق أو تفاعل التكافُف المُوافق.



Friedel-Crafts disconnections:

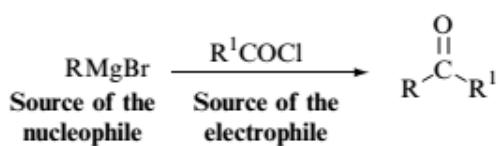
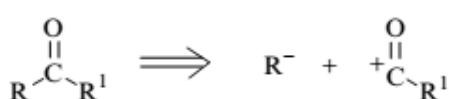


Ar = an aromatic system.

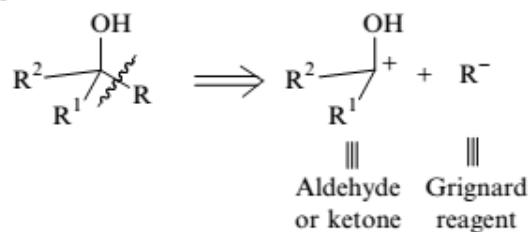


The position of substitution will depend on the nature of the substituents on the aromatic (Ar) ring system

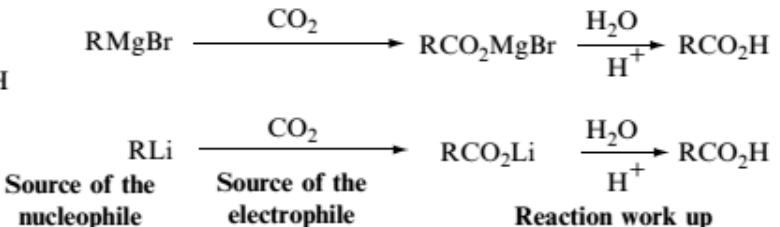
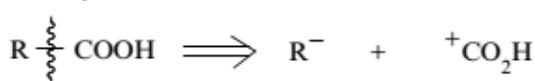
Adjacent to a ketone:



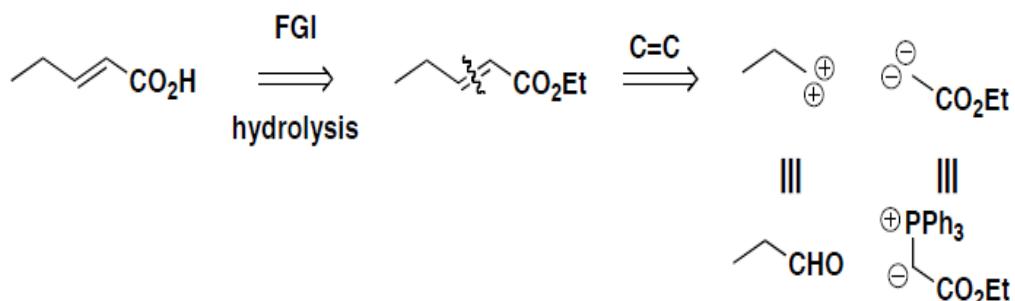
Adjacent to an alcohol:



Carboxylic acids:



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

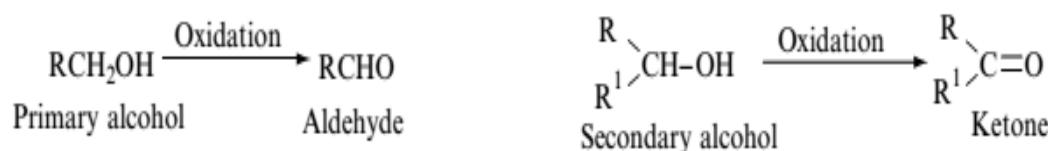


يتم الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية في بنية المركب المطلوب باستخدام طريقة الانتقال بين المجموعات الوظيفية (FGI). فيما يلي، جدول بين عدد من الأمثلة:

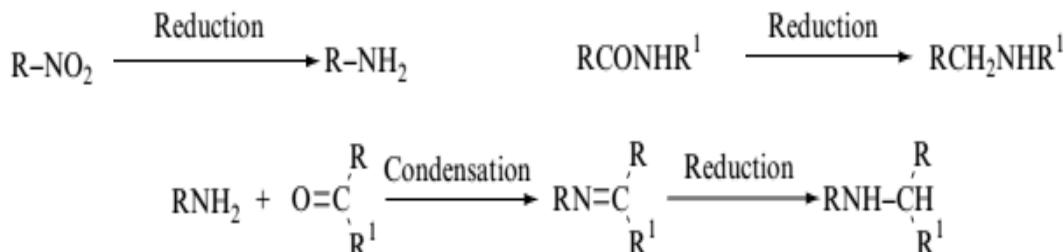
Alkenes: By elimination of alcohols and halides.



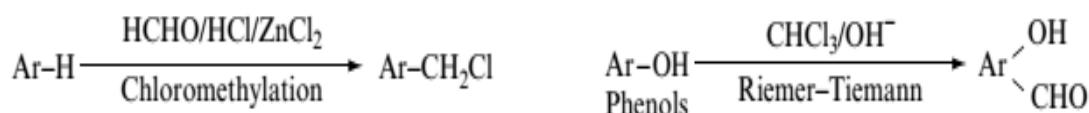
Aldehydes and ketones: By oxidation of the appropriate alcohol.



Amines.



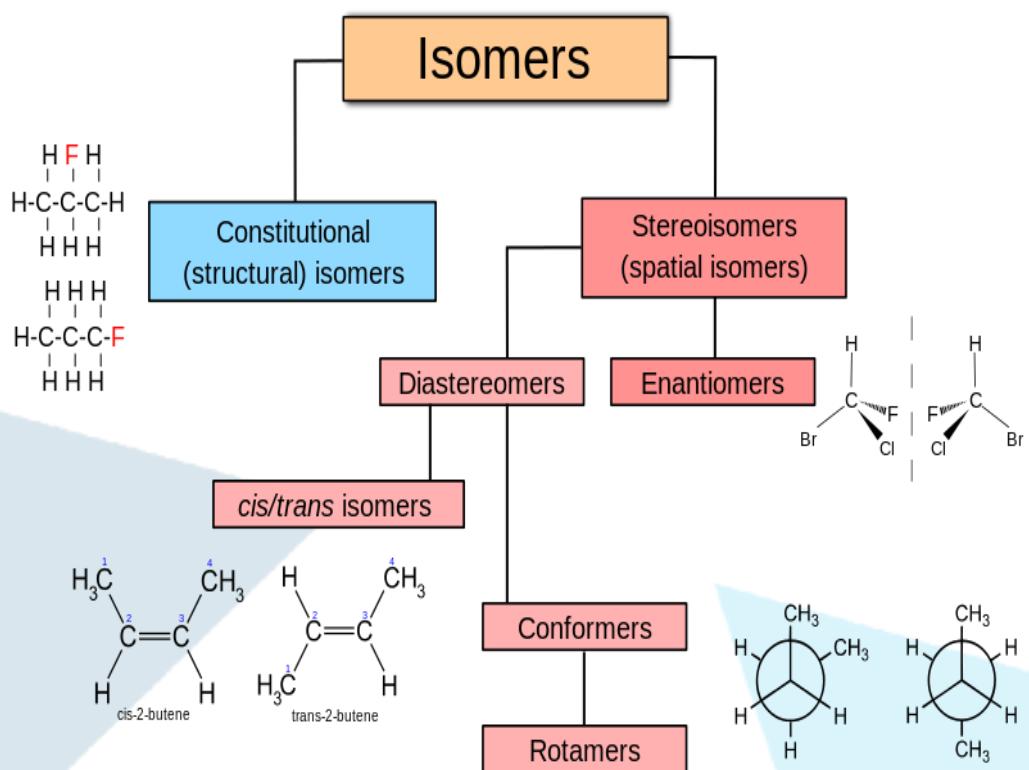
Useful one carbon additions to aromatic ring systems:



1-2 اصطناع المراكز غير المتناظرة (Asymmetry in synthesis)

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

- 1 استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً (non-stereoselective reaction) من ثم فصل المماكبات الفراغية الناتجة.
- 2 استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective reactions) و التي تعطي، بشكل رئيسي، واحد فقط من المماكبات الفراغية المحتملة.



2-2-1 استخدام تفاعلات غير انتقائية فراغياً (Non-stereoselective reaction)

ينتج عن استخدام التفاعلات غير الانتقائية فراغياً:

➤ مزيج من المماكبات الفراغية (diastereoisomers)

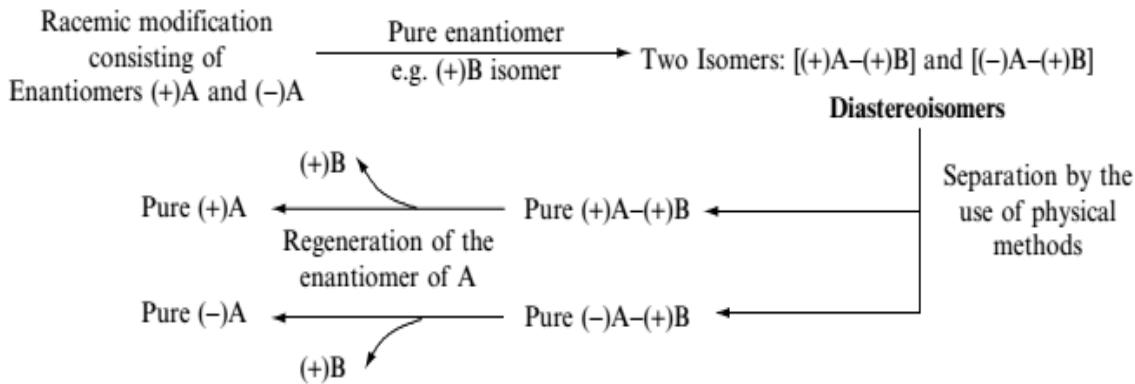
➤ مزيج من المماكبات المرآتية (مزيج راسيمي) (enantiomers)

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

- 1 البلورة المجزأة (Fractional crystallization)
- 2 التفريق اللوني (Chromatography)

تمتلك مكونات المزيج الراسيبي خصائص فизيائية متماثلة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض مستحيلاً.

يعتمد فصل مكونات المزيج الراسيبي عن بعضها البعض (resolution) على تحويل هذه المكونات من مماكبات مرآتية إلى مماكبات فراغية وذلك من خلال تفاعلها مع مماكب مرآتى نقي وفقاً للمعادلة التالية.



يتم استخدام مماكب مرآتى حمضي لفصل المزيج الراسيبي للمركبات القلوية. كذلك يتم استخدام مماكب مرآتى قلوي لفصل المزيج الراسيبي للمركبات الحمضية. فيما يلي جدول يوضح المجموعات الوظيفية مع طرق الفصل المناسبة لكل مزيج راسيبي

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 الراسيبي للمركبات المعتدلة بتحويلها إلى حموض أو أسس موافقة

يتم فصل مزيج المماكبات الفراغية الناتجة بالاعتماد على الاختلاف في خصائصها الفيزيائية. ويتم الحصول على المماكب المرأوي 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 مرأوي هي 50 %. كذلك فإن إمكانية أن يعود هذا المماكب المرأوي لتشكيل مزيج راسيمى من جديد مما ينقص المردود بشكل أكبر.

2-2-2- استخدام تفاعلات انتقائية فراغياً (stereoselective reactions)

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

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

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

يتم حساب هذه القيم بالعلاقة التالية:

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

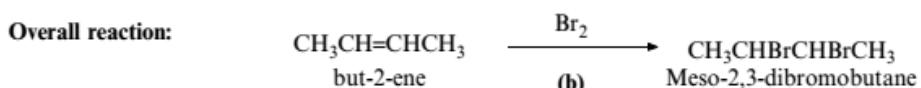
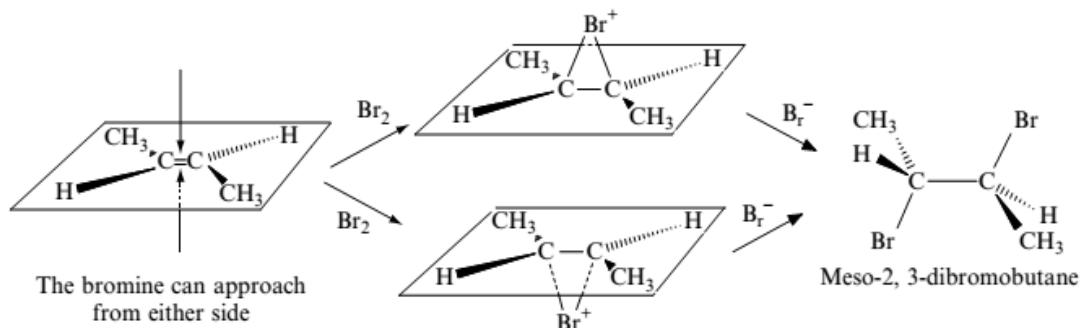
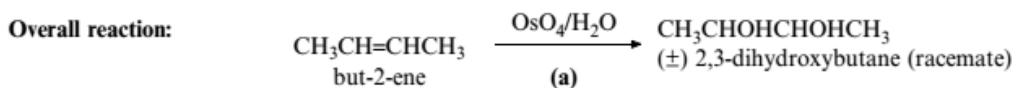
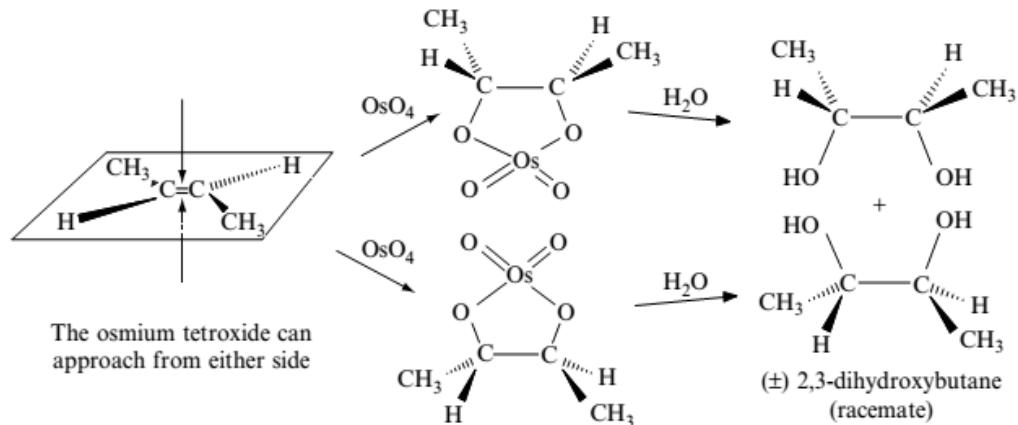
$$e.e. \text{ or } d.e. = \% \text{ major stereoisomer} - \% \text{ minor isomer}$$

تدل قيم e.e. و d.e. المساوية للصفر (0%) على أن: التفاعل يعطى جميع المماكبات الفراغية المحتملة بنسب متساوية و يكون المزيج الناتج راسيمياً إذا كانت المماكبات الناتجة مرأوية.

تشير قيم e.e. و d.e. المساوية للمائة (100%) إلى أن: التفاعل قد أعطى مماكبًا فراغياً واحداً من المماكبات المحتملة. ويكون نادر الحدوث عملياً لأن معظم التفاعلات تعطي مزيجاً من المماكبات الفراغية ولكن بنسب متفاوتة.

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

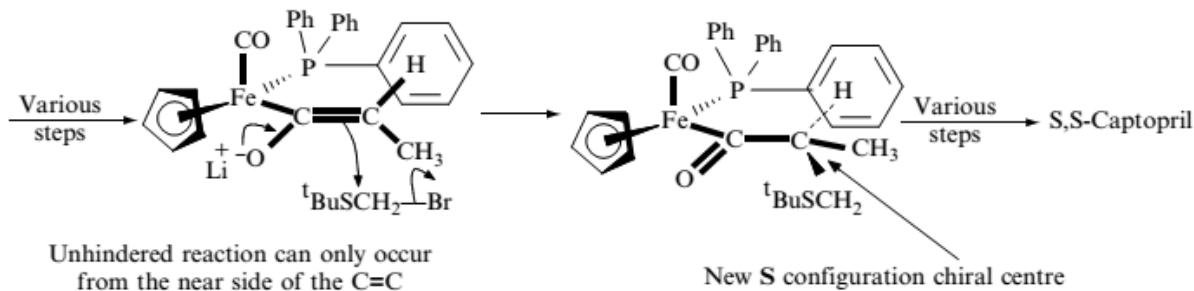
مثال: يعطي تفاعل إدخال زمرة الهيدروكسيل على مركب but-2-ene باستخدام كاشف رباعي أوكسيد الأوسميوم و الماء مزيجاً راسيمياً. يعطي تفاعل برومة المركب السابق نفسه باستخدام البروم مركب ميزو (meso compound). وهو غير فعال ضوئياً.



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 الكلة للإينولات باستخدام مركب $\text{tBuSCH}_2\text{-Br}$

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



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 تشكيل 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 تشكيل المماكب ذو طاقة التنشيط الأقل.

3-2-2-الطرق العامة المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً

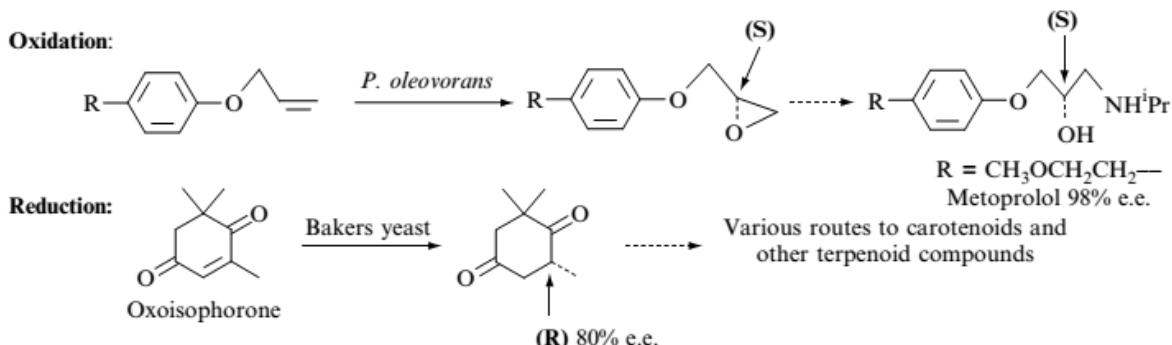
لا توجد طريقة عامة و محددة لتصميم اصطناع مركز غير متناظر فراغياً. فلابد من معالجة و دراسة كل اصطناع على حدة. يعتمد النجاح، في جميع الحالات، على مهارة و إبداع الباحث.

يوجد مجال واسع جداً من التفاعلات المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً ولذلك 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.

2-2-3-1 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.

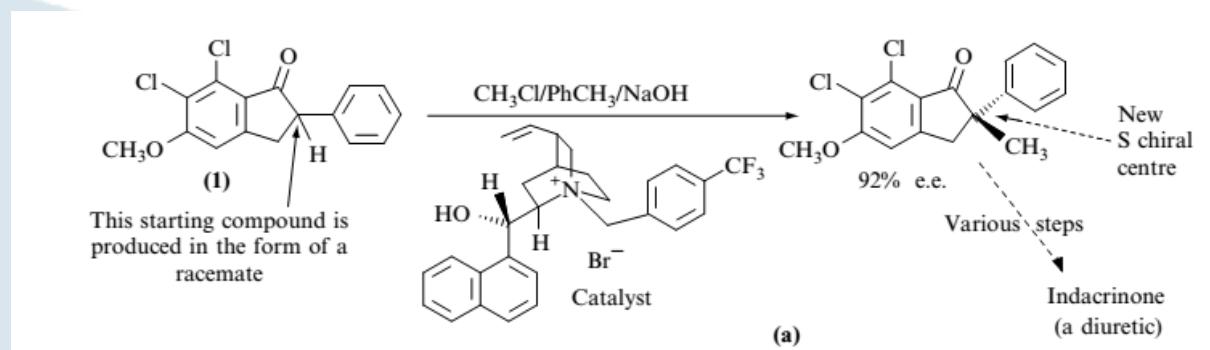


يعتمد التوضع الفراغي (Configuration) للمركب غير المتناظر على البنية الكيميائية للركيزة.

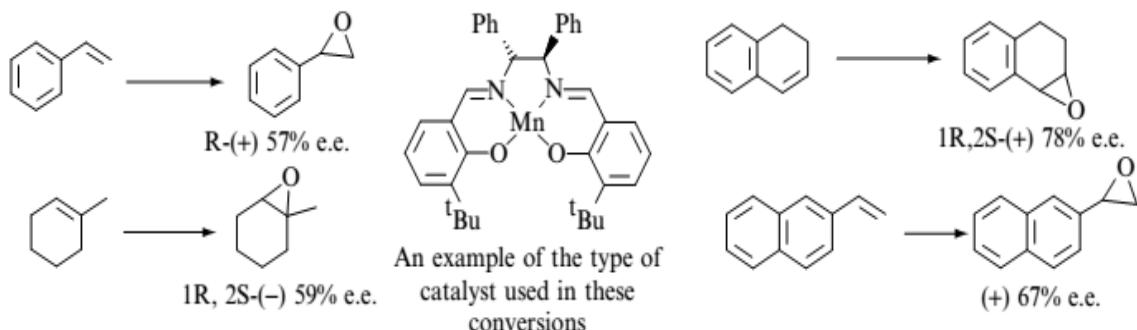
تعطي الركائز التي تملك مراكز تفاعل ذات بنية كيميائية متشابهة مراكز غير متناظرة فراغياً ذات توضع فراغي متشابه.

تميّز 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.

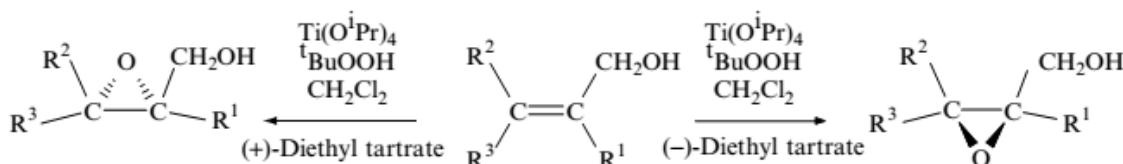
تم تطوير عدد من الوسطاء غير الأنزيمية المستخدمة في التفاعلات الانتقائية فراغياً. تقوم بتحويل ركازة تملك مركزاً غير متناظر فراغياً إلى منتج يملك مركزاً غير متناظر فراغياً. تتضمن هذه الوسطاء: معقدات عضوية غير معدنية. مركبات عضوية معدنية.



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 معدن التيتانيوم غير المتناظر فراغياً و مماكب مرآتي لثنائي ايتيل الطرطرات.



الطرق غير المعتمدة على الوسطاء للحصول على انتقائية فراغية

-2-2-3-2

يمكن تصنيف هذه الطرق إلى

1- استخدام كتل بنوية غير متناظرة فراغياً (Chiral building blocks)

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

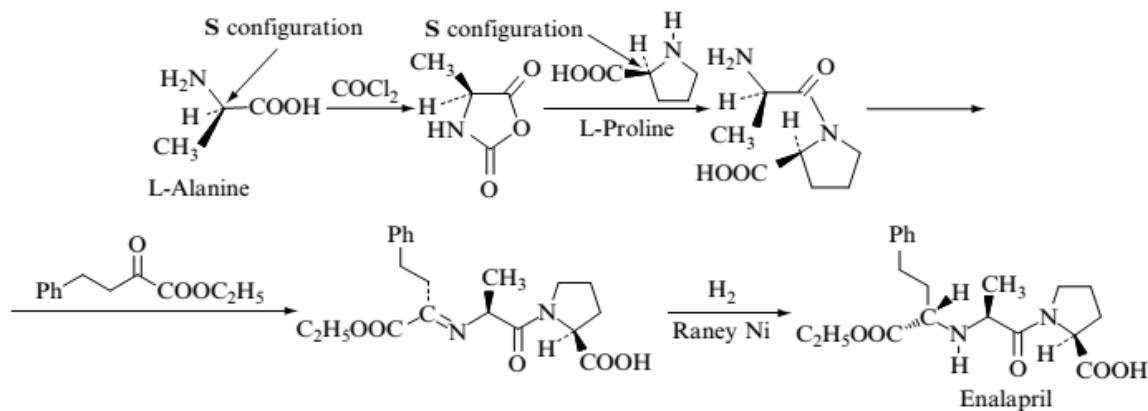
3- استخدام كواشف و ركائز متناظرة فراغياً (Achiral substrates and reagents)

:2-2-3-2-1 استخدام كتل بنوية غير متناظرة فراغياً (Chiral building blocks)

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

مثال: اصطناع الإنالابريل (أحد مثبطات ACE)

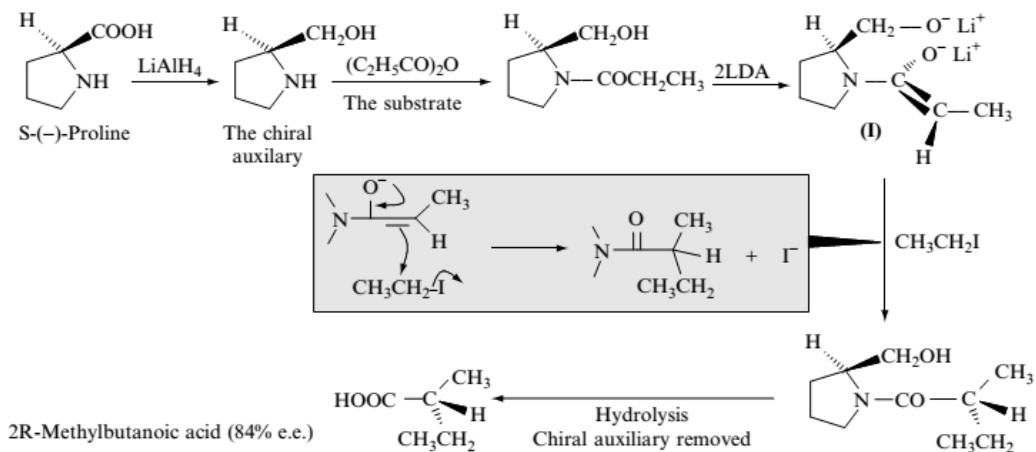
يتم استخدام كواشف تملك مركز عدم تناظر فراغي (L-alanine, L-proline) للحصول على المركب النهائي الذي يمتلك التوضع الفراغي المطلوب.



تفاعل الإرجاع في المثال السابق هو تفاعل انتقائي فراغياً حيث نحصل على الماكب S,S,S بمددود قدره 87%. تترواح نتائج هذا النمط من التفاعلات بين تشكيل مماكب مرآتي وحيد وتشكل مزيج من الماكبات الفراغية (الايزوميرات). يمكن، على أية حال، استخدامها في التفاعلات النموذجية التي تسبب انقلاب في التوضع الفراغي.

2-2-3-2-2- استخدام مجموعات مساعدة غير متناهية فراغياً (Chiral auxiliary)

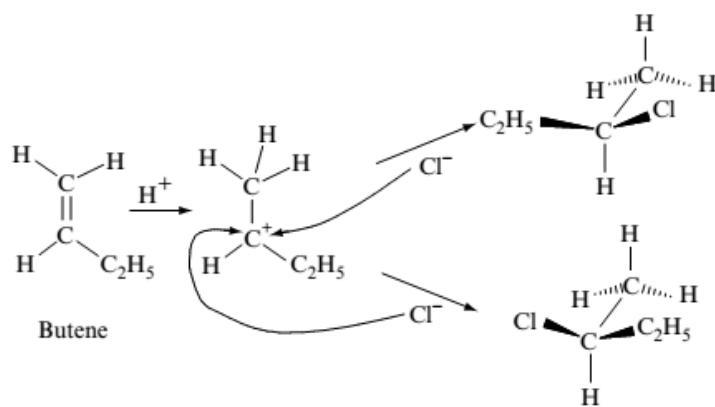
يتمربط ركازة متناهية فراغياً مع نظير مرآتي نقى (chiral auxiliary) لتشكيل مركب وسيطي يملك مركز عدم تناظر فراغي. تؤدي معالجة المركب الوسيطي السابق مع كواشف مناسبة إلى الحصول على مركز عدم تناظر جديد. تقود المجموعة المساعدة إلى تشكيل أحد الماكبات الفراغية بشكل مفضل على غيره. يتم استكمال التفاعل، في هذه الحالة، بإزالة المجموعة المساعدة والتي يمكن، أحياناً، استردادها وإعادة 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 الماكب الفراغي غير المطلوب.



3-2-2-3-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 تنازلاً فراغياً.

مثال: تعطي الإضافة الالكتروفيلية لحمض كلور الماء إلى البوتان مزيج راسيمي من المماكبين المراطين R و S لمركب 2- كلورو البوتان لأن الإضافة تملك فرضاً 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 المراطية، هنا تعتمد الفائدة على مدى سهولة فصل المزيج الناتج إلى المماكبات المكونة له.

تصنيف مقاربة التقاطع في الاصطناع الراجع للمركبات ثنائية الوظيفة

مقدمة

يعتبر هذا التصنيف مفيدة لتحديد الموقع النسبي لمجموعتين وظيفيتين في جزيئه وذلك لمعرفة افضل طريقة لمقاربة التقاطع و بذلك نميز المركبات التالية

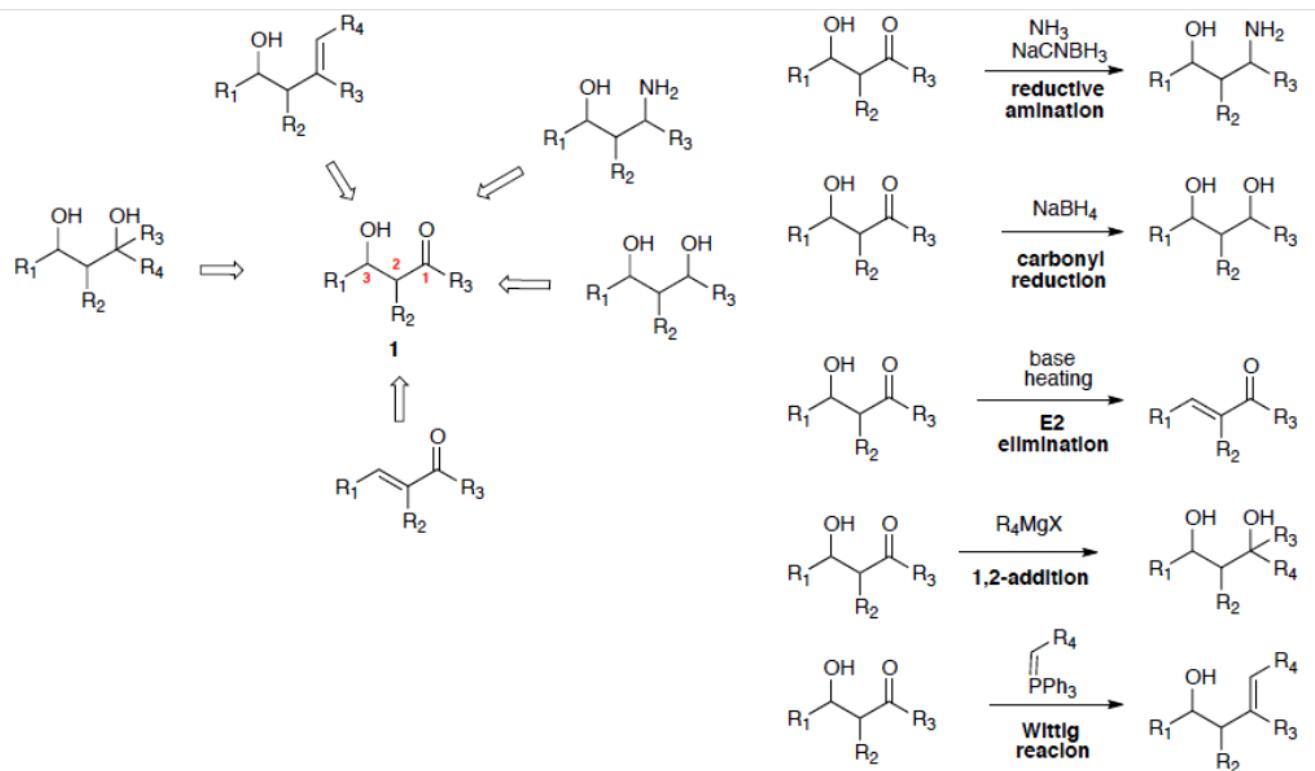
✓ مركبات 1-3- ثنائية الوظيفة

✓ مركبات 1-4- ثنائية الوظيفة

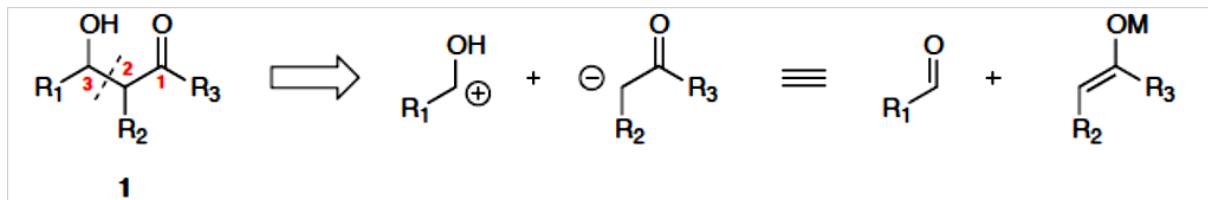
✓ مركبات 1-5- ثنائية الوظيفة

1- المركبات 1-3- ثنائية الوظيفة

يوجد مركبات 1-3- ثنائية الوظيفة عديدة يمكن أن تصنع انطلاقا من الكيتون نجد أمثلة عليها فيما يلي

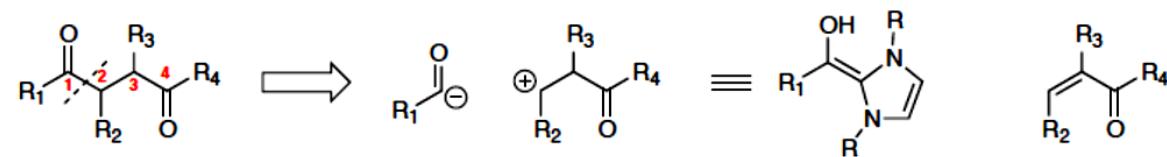
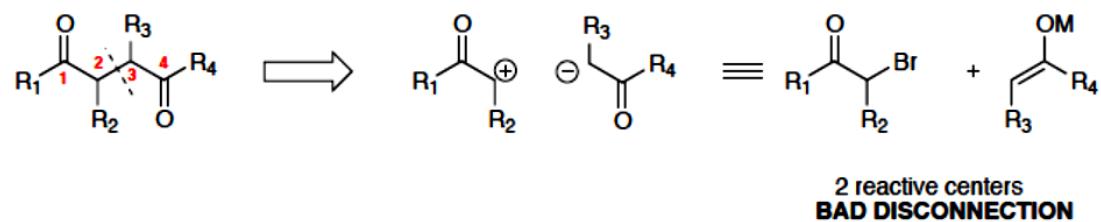


يعطي مقاربة التقطيع للرابطة 3-2 أجزاء synthons والتي تملك مكافئات صناعية تستخدم في تفاعل الألدول

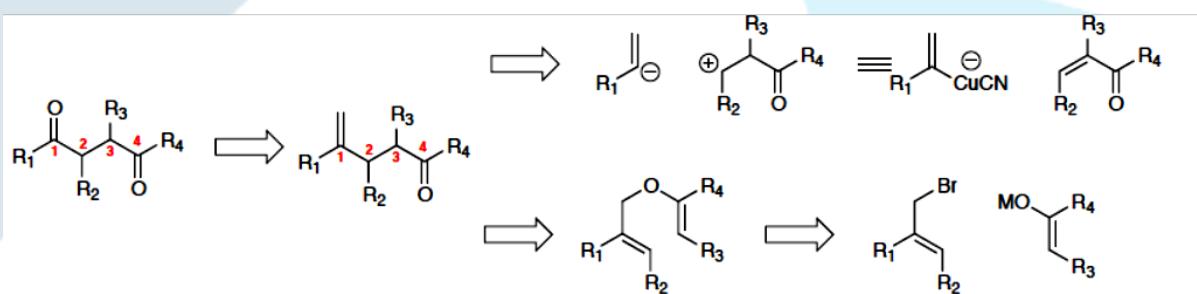


المركبات 1-4- ثنائية الوظيفة -2

يعطي قطع الرابطة بين 2 و 3 أجزاء synthons والتي تملك مكافئات صناعية ولكنها غير متوافقة. في حين أن قطع الرابطة بين 1 و 2 يقود إلى بالإضافة 4-1.

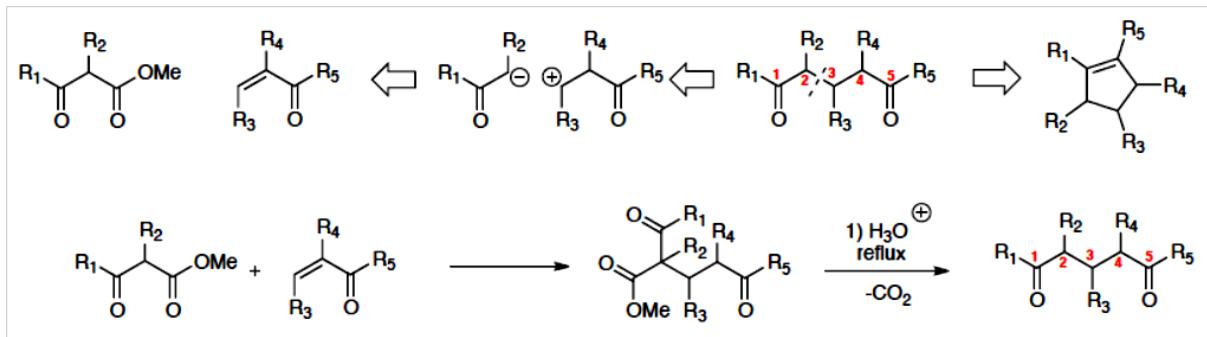


إن التحولات الداخلية البسيطة لمجموعة وظيفية تسمح بالحصول على طرق بديلة للمركبات 1.4 ثنائية الوظيفة

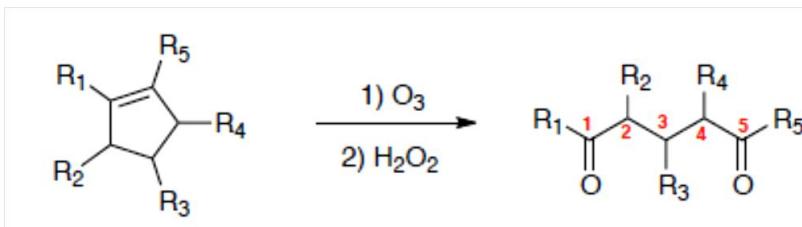


المركبات 1-5- ثنائية الوظيفة -3

إن التقطيع بين 2 و 3 يعطي أجزاء أساسية للإضافة 4-1

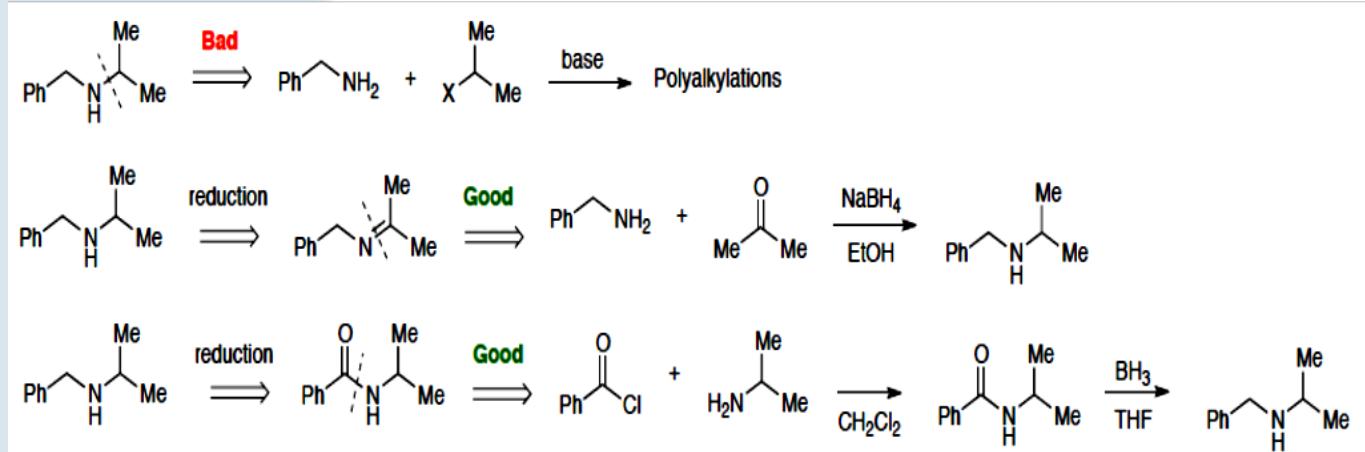


يمكن الحصول على نفس الاستبدال من حلقي بنتadiين و ذلك بالأوزنة



4- الانتقال الداخلي بين الوظائف Fuctional Group Interconversion

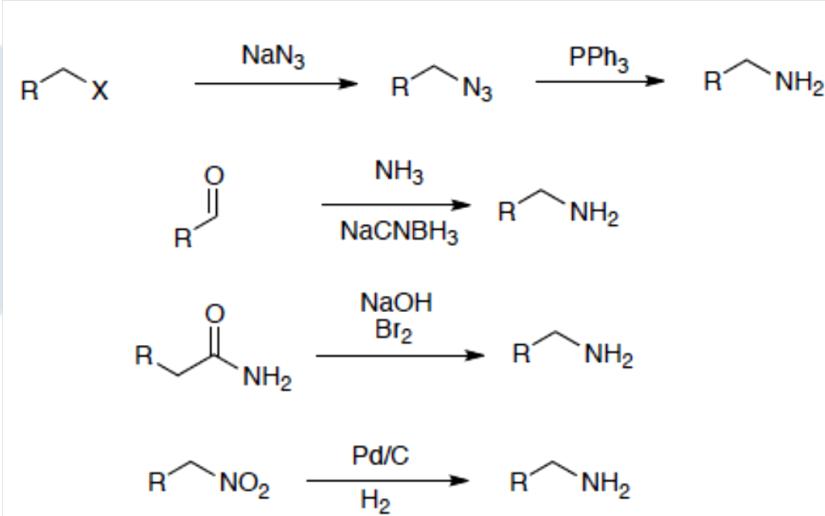
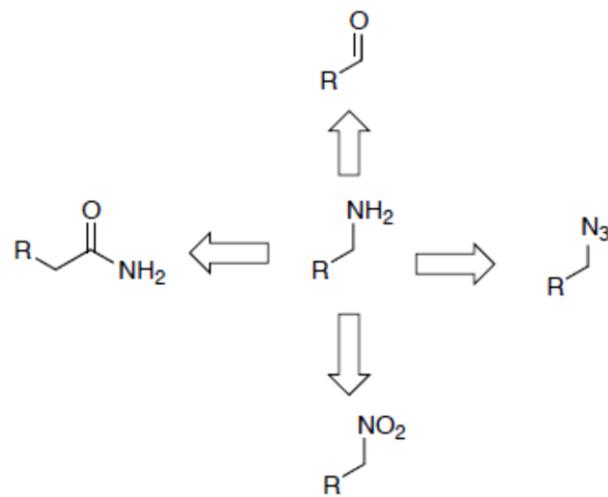
إن زيادة عدد مراحل الاصطناع يفيد في بعض الأحيان في حل العديد من المشاكل كما في الأمثلة التالية



ستتناول فيما يلي مجموعة من المركبات هي الأمينات - الكيتونات- الأوليفينات.

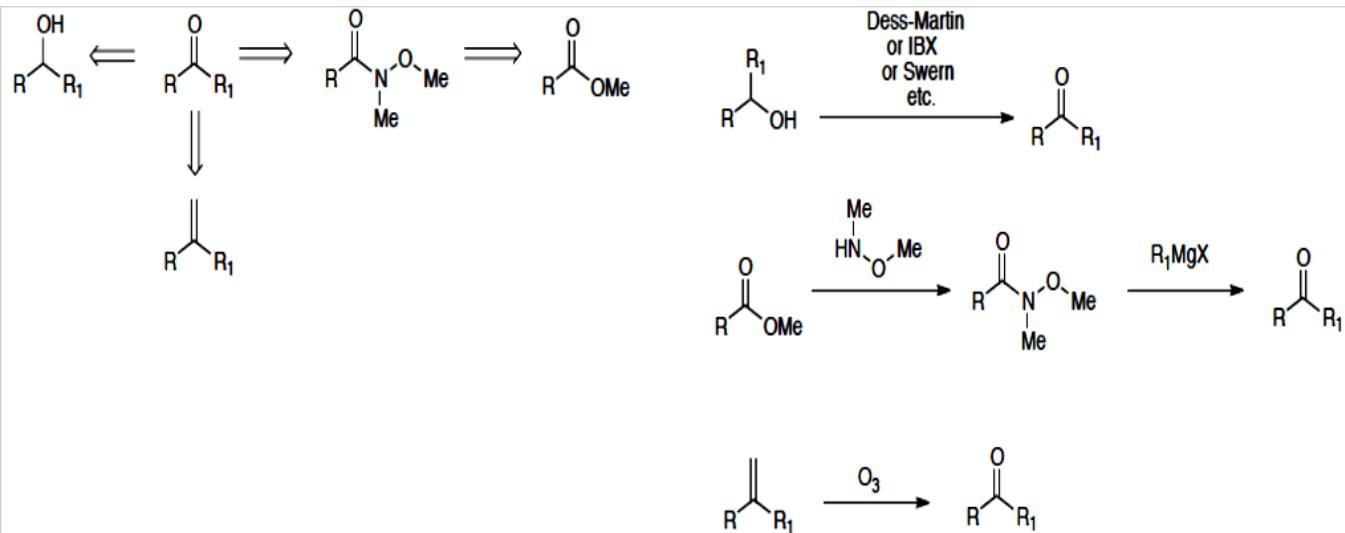
4-1 الأمينات

تحوي العديد من المركبات الطبيعية والأهداف الصناعية في بنيتها على وظيفة أمينية سنسنستعرض هنا بعض الطرق المستخدمة لإدخالها إلى الجزيئة. حيث يمكن الحصول على الأمين انطلاقاً من الهاليد باستبداله بأزيد عن طريق إرجاع شترودينغر. أما الألدهيدات والكيتونات فتعطى الأمينات عن طريق الأمينة الإرجاعية بارجاع مركبات النترو أو إرجاع الأميدات

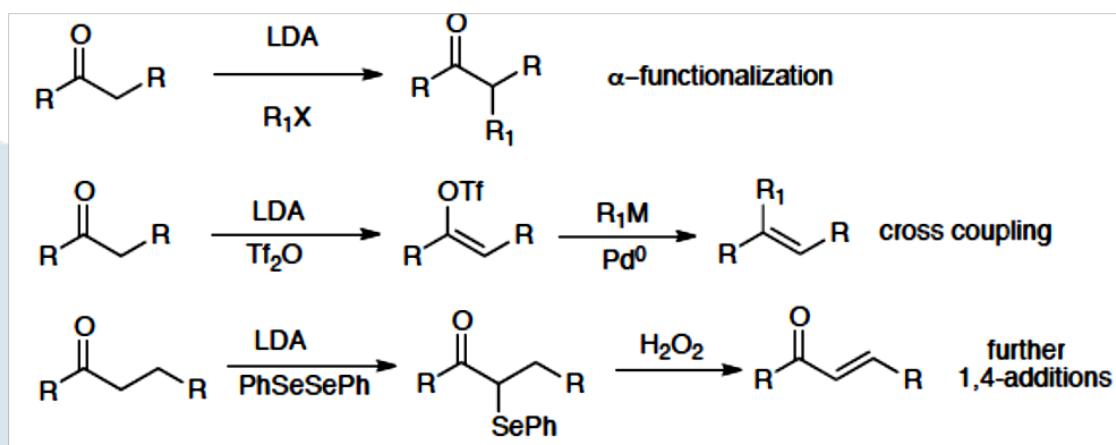


4-2 الكيتونات

يمكن الحصول على الكيتونات انطلاقاً من الكحولات بالأكسدة أو انطلاقاً من أميدات وينرب Weinreb amides بالإضافة إلى ذلك من الألكنات وذلك بالأوزنة.

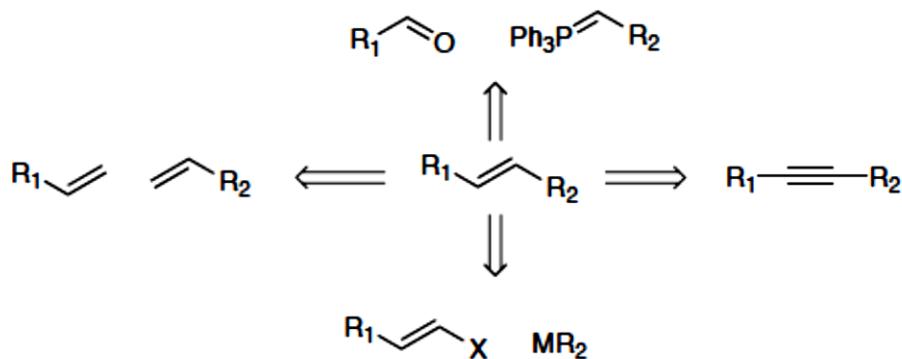


إن وجود مجموعة الكربونيل في الجزيئة يفتح احتمالات إدخال عدةمجموعات وظيفية منها في الموقع ألفا بالنسبة لمجموعة الكربونيل وبالتالي تشكيل روابط كربون-كربون جديدة وزيادة امكانية تجميع الأجزاء الكبيرة عن طريق تفاعلات التزاوج . Cross couplings

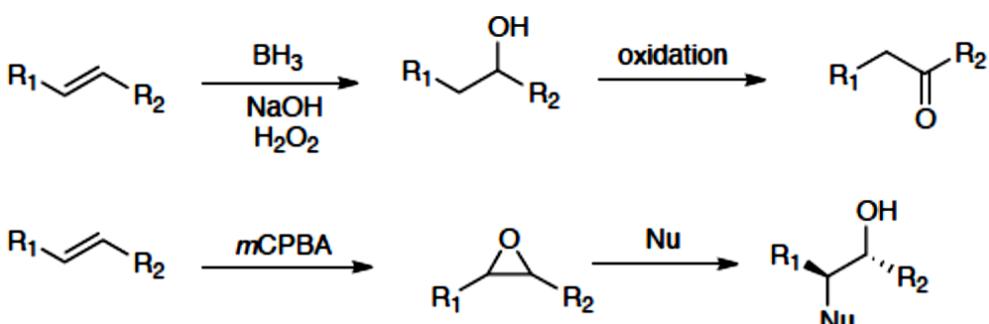


4-3. أوليفينات Olefins

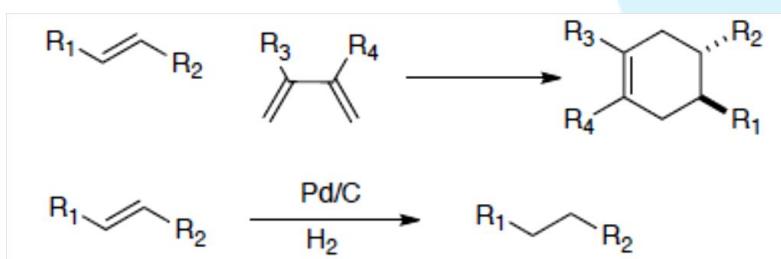
يمكن الحصول على الأوليفينات انطلاقا من الكيتونات أو الألدهيدات و ذلك عبر تفاعل فيتيغ أو بارجاع الألکاينات alkynes أو يتم الحصول عليها من أوليفينات أخرى عبر تفاعلات الميتاتيز و التزاوج .



تسمح الأوليفينات أيضاً بالعديد من الانتقالات حيث يمكن الحصول على الكحولات و ذلك بالهدرجة البويرية للأوليفين و هذه الكحولات بدورها تعطي بالاكسدة الكيتونات و الحموض الكربوكسيلية. كذلك فإنه يمكن الحصول على مركب 1-2-ثنائي الاستبدال و ذلك عن طريق فوق الأكسدة للأوليفين و من ثم فتح فوق الأكسيد.



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



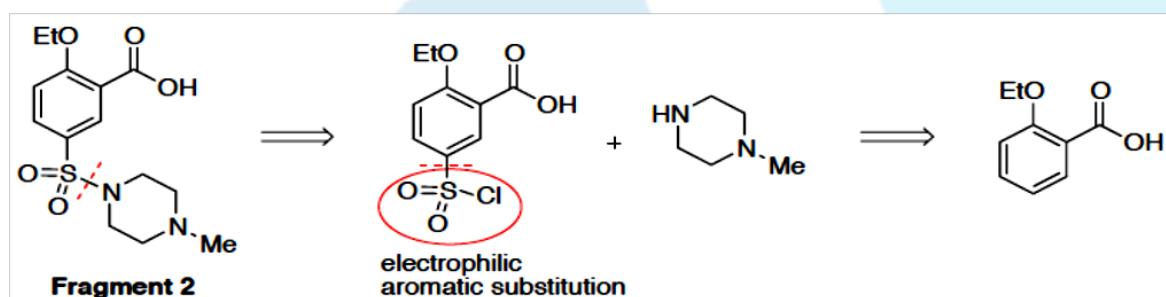
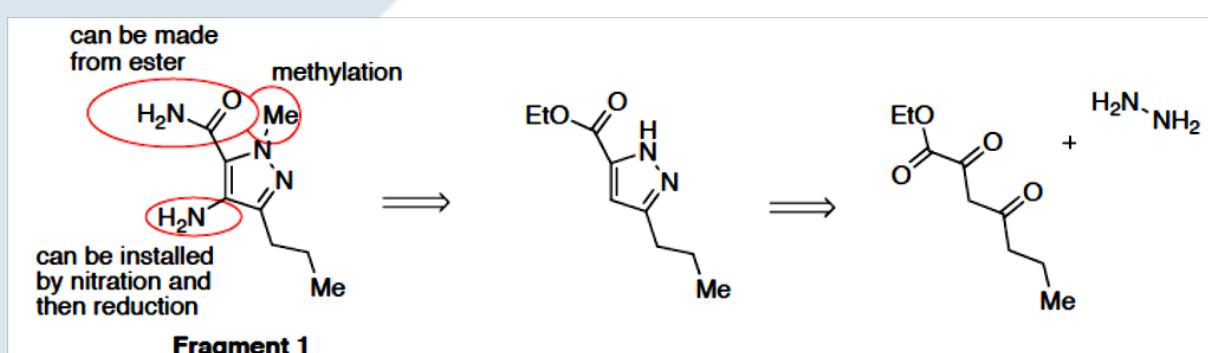
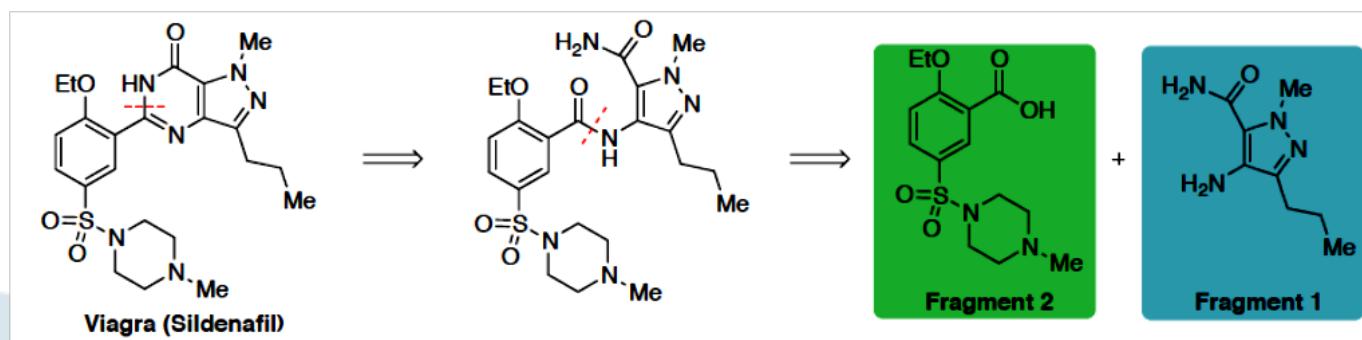
5- الاصطناع الراجع والكلي لبعض المركبات الدوائية

-5

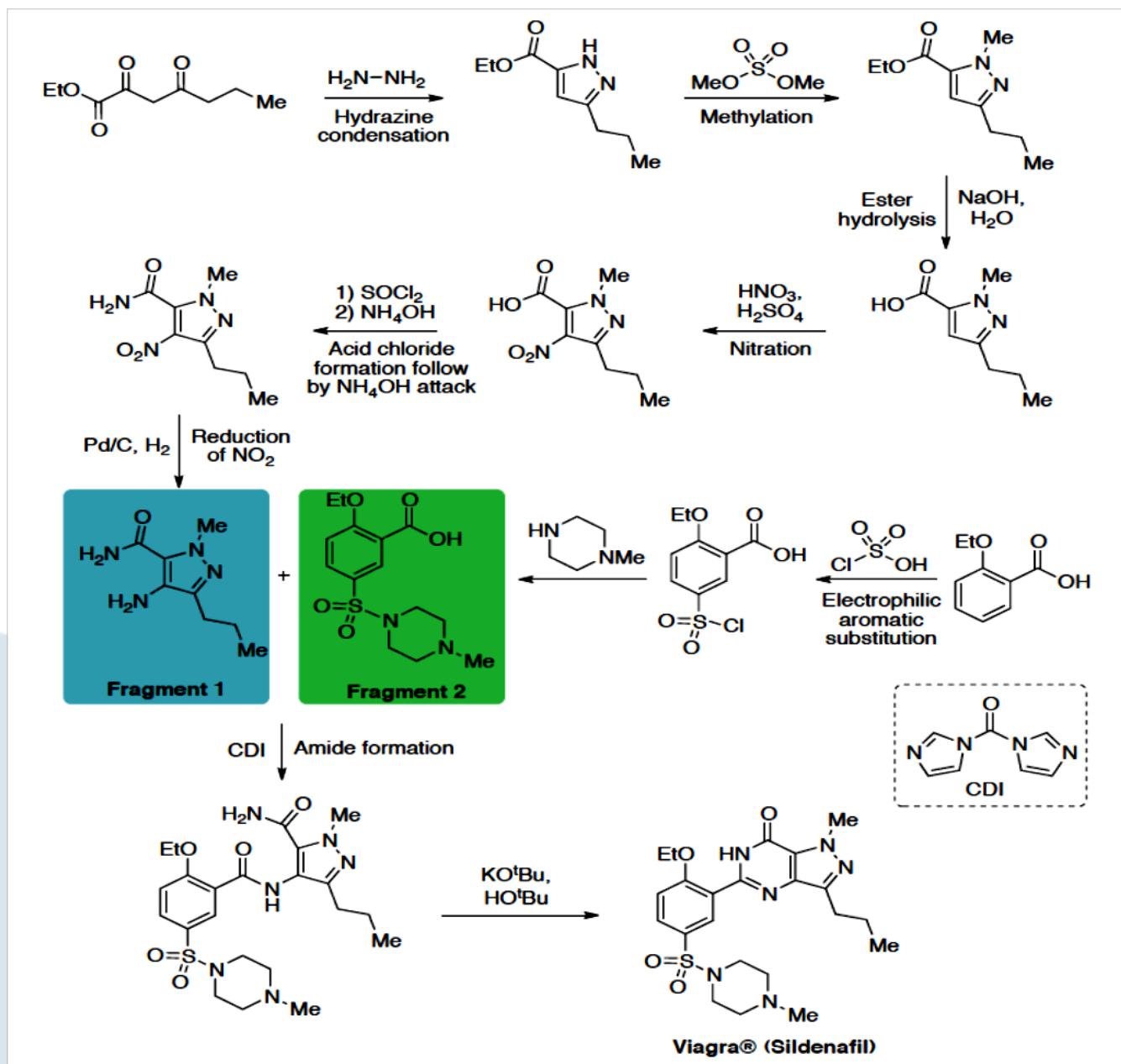
سنستعرض فيما يلي مجموعة من الاصطناعات الراجعة لبعض المركبات الدوائية المتداولة في الأسواق إضافة إلى طرق اصطناعها

7-1- الاصطناع الراجع للفياغرا® Viagra أو (Sildenafil Citrate)

السيلدينافيل هو دواء مقنع من قبل الشركة الصيدلانية Pfizer يعمل على تثبيط إنزيم PDE5 في الجسم الكهفي للقضيب. وينتج عن ذلك توسيع الأوعية الدموية وزيادة تدفق الدم في الجسم الكهفي، وينتج عنه انتصاب القضيب عند التحفيز الجنسي لذلك يستخدم في علاج خلل الانتصاب الوظيفي، وكذلك يثبيط إنزيم فسفودايستراز-5 في العضلات الملساء مما يسبب استرخاء الأوعية الدموية الرئوية واتساعها فيعالج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي. يتم استخدام تفاعلات بسيطة في اصطناع الفياغرا صناعياً وفيما يلي الاصطناع الراجع

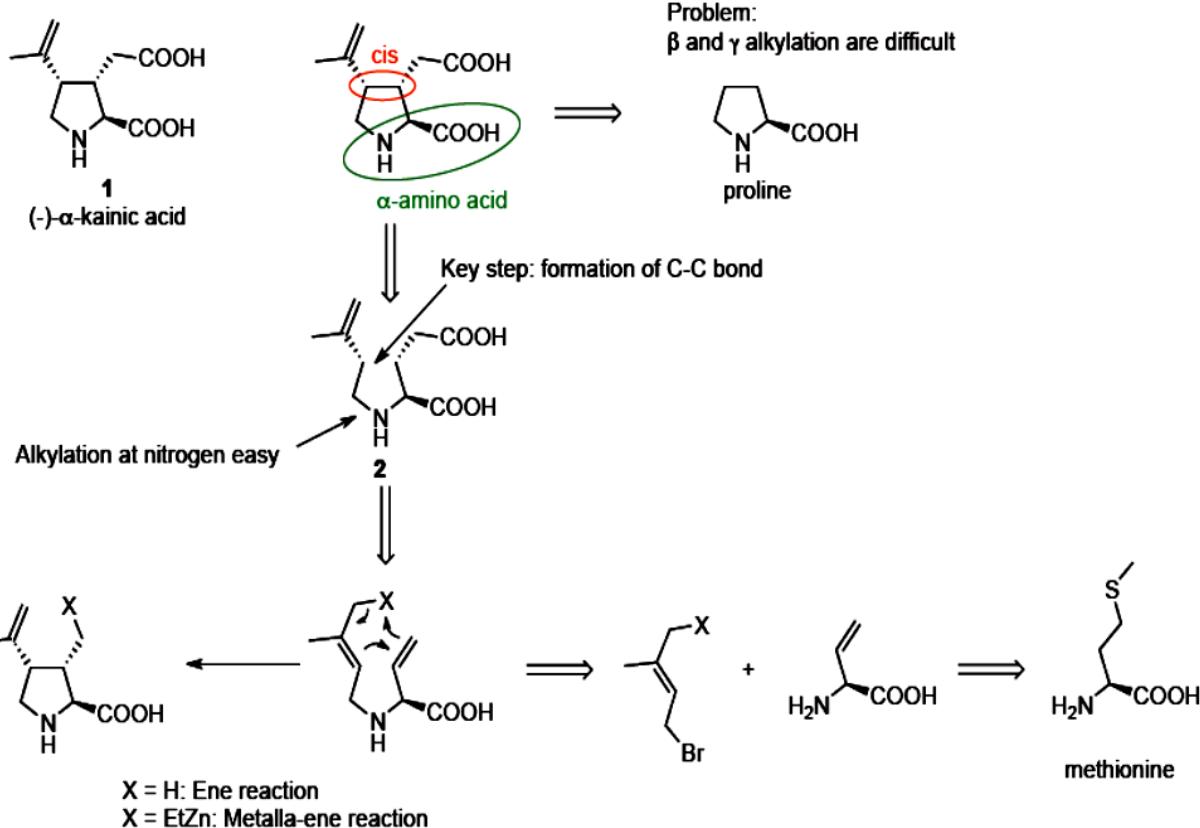


اما ااصطناع الكلي للسيلدينافيل فيتم وفقا للطريق التالية

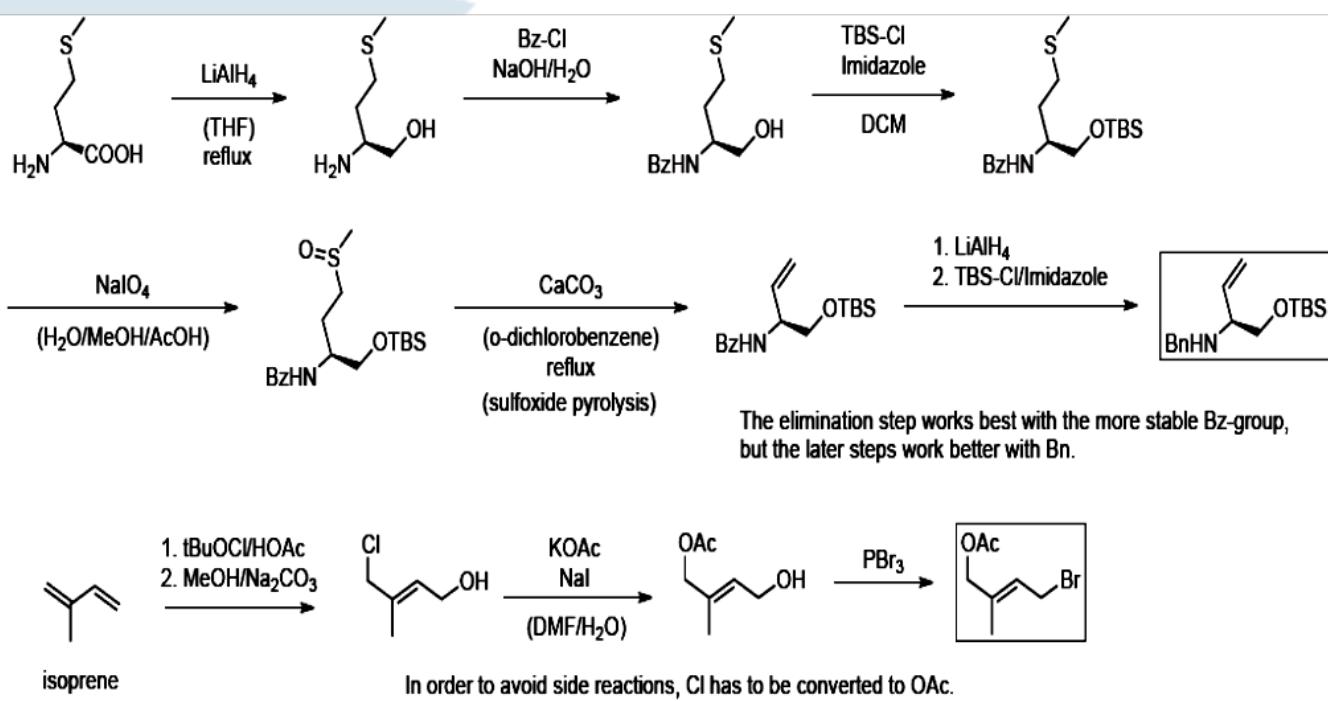


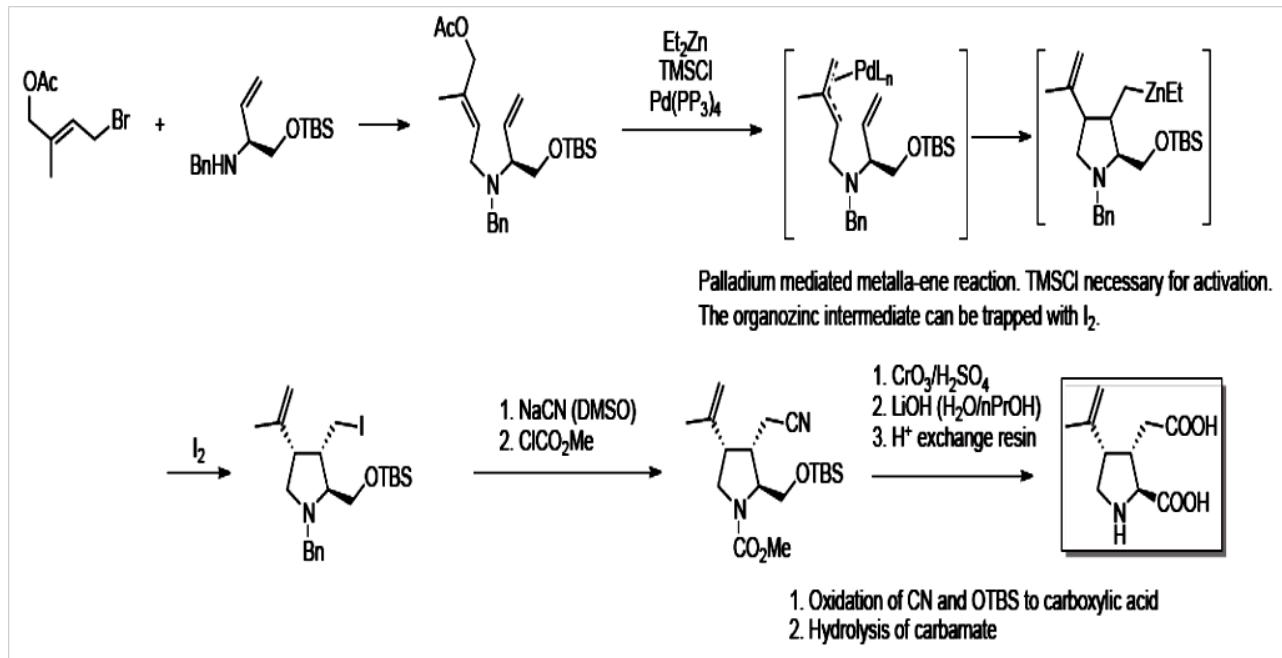
7-2 - ااصطناع الراجع لحمض الفا كينيك α -Kainic acid

يعتبر ناهضا محتملا لمستقبلات الغلوتامات في الجهاز العصبي ويستخدم بشكل رئيسي لعلاج امراض باركنسون وداء الزهايمر



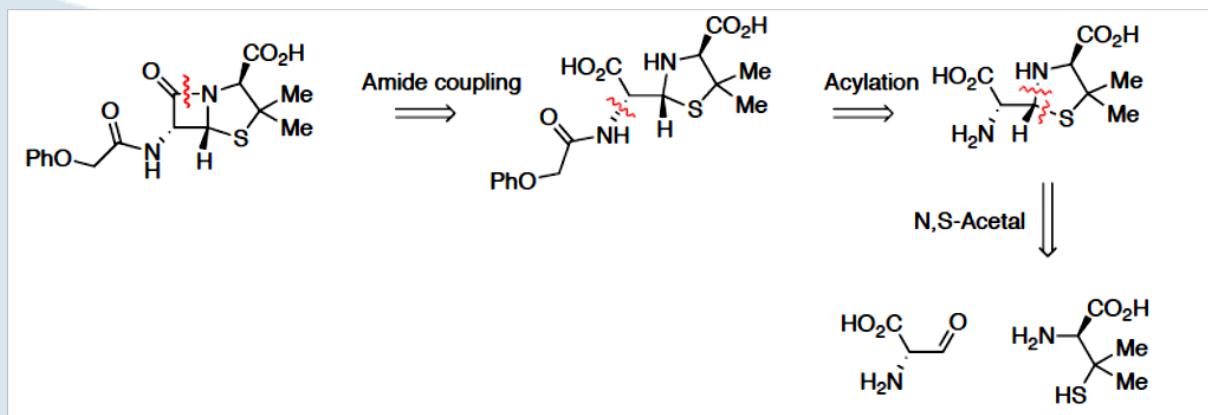
أما الأصنفان الكلي لهذا المركب فهو



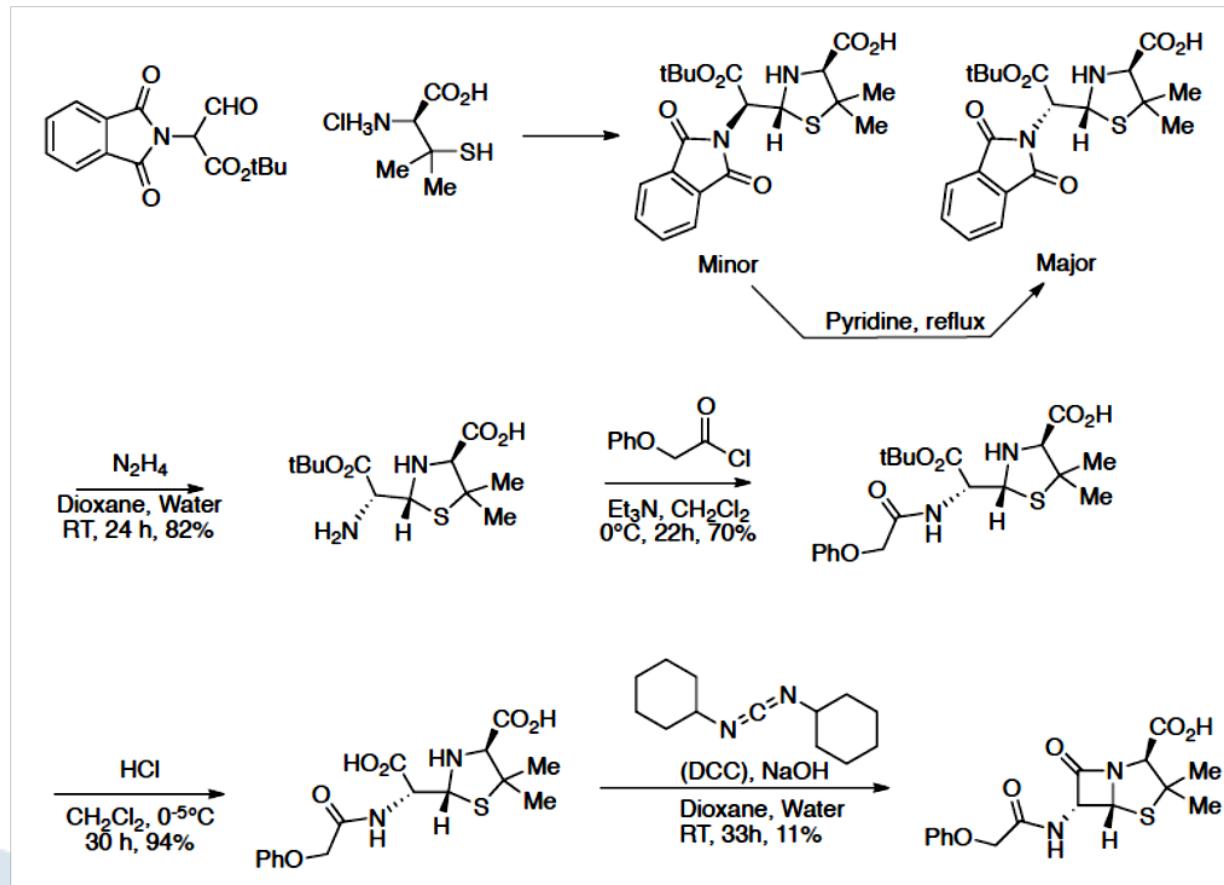


7-3 - ااصطناع الراجع للبنسلين V

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



اما ااصطناع الكلي فيكون على الشكل التالي

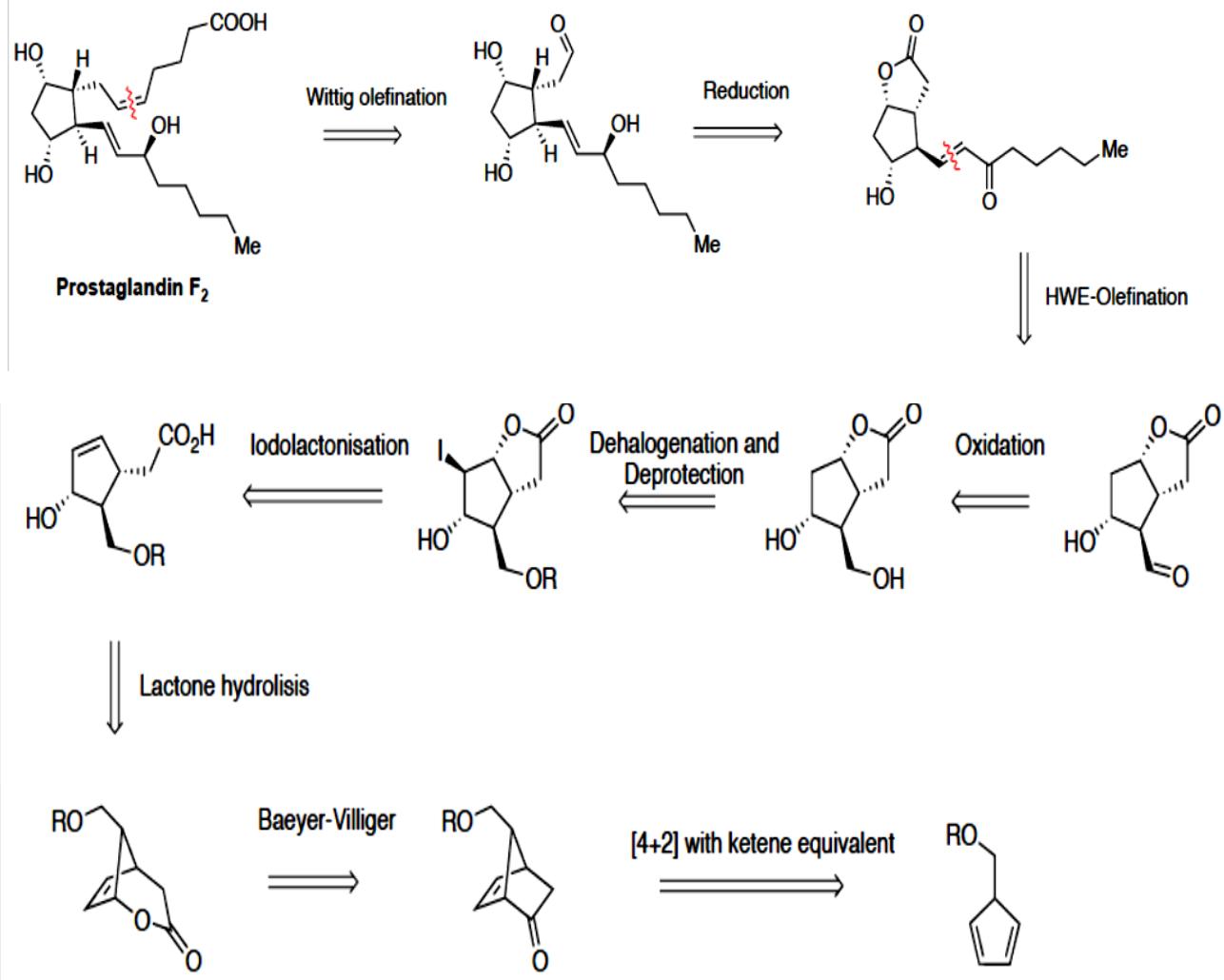


7-4- الاصطناع الراجع للبروستاغلاندين F2*α*

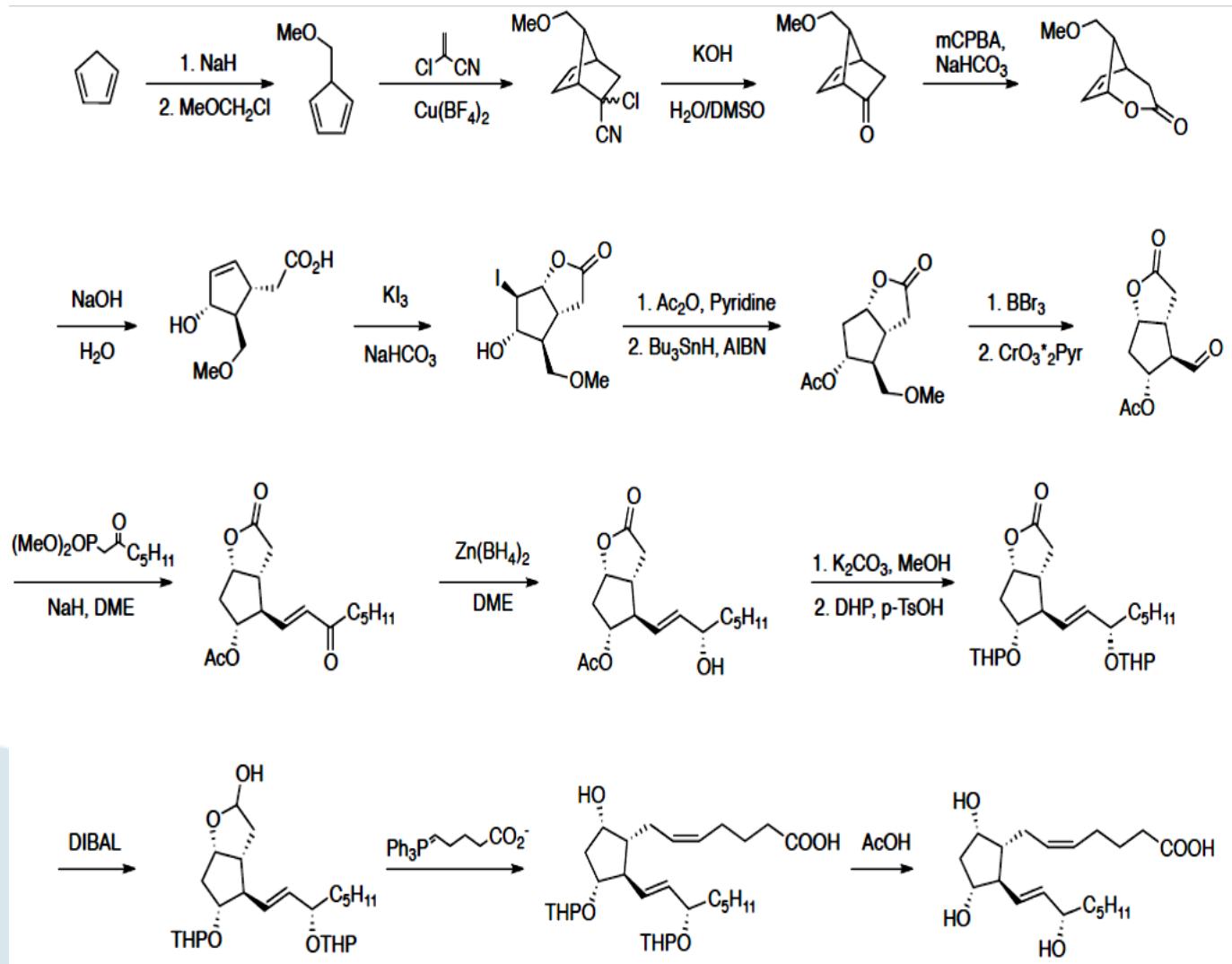
هو بروستاغلاندين مستقر يحفز تقلص العضلات الملساء والرحم القصبي وينتج تضيق الأوعية في بعض الأوعية الدموية.

تم استخدامه لتحريض الإجهاض ، لإخلاء الرحم بعد الإجهاض الضائع ، وفي علاج الخلد الرحمي. تم الاصطناع الاول الكلي للبروستاغلاندين F2*α* و للبروستاغلاندين E2 من قبل العالم كوري E.J.COREY عام 1969. تم الحصول على الانتقائية الفراغية العالية للأجزاء الخمسة عن طريق عملية التحول لنظام النوربورن.

فيما يلي الاصطناع الراجع للبروستاغلاندين F2*α*



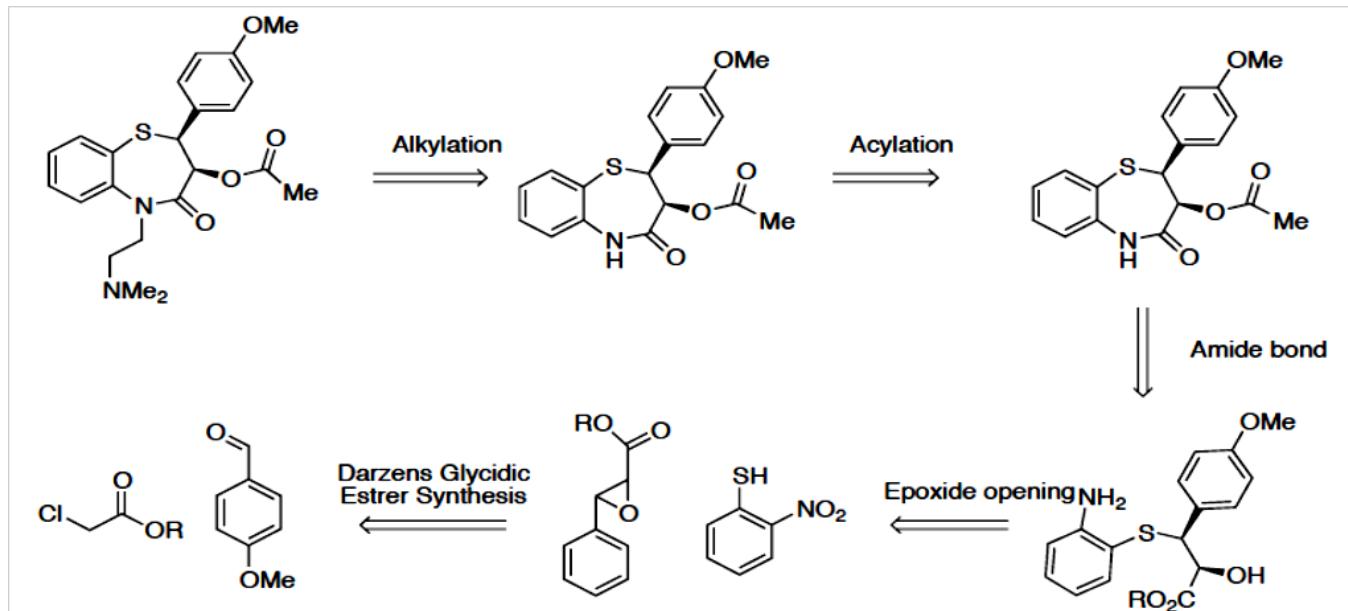
أما الأصنفان الكلي فهو على الشكل التالي



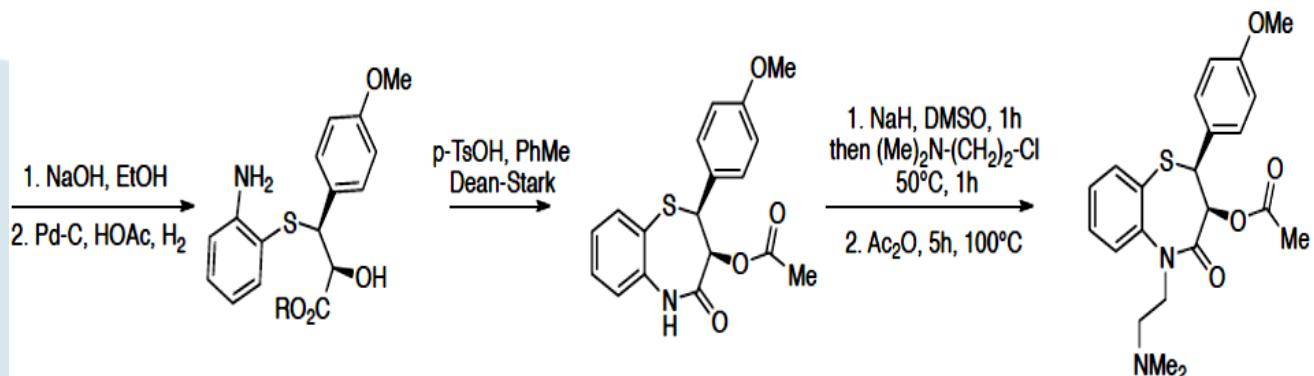
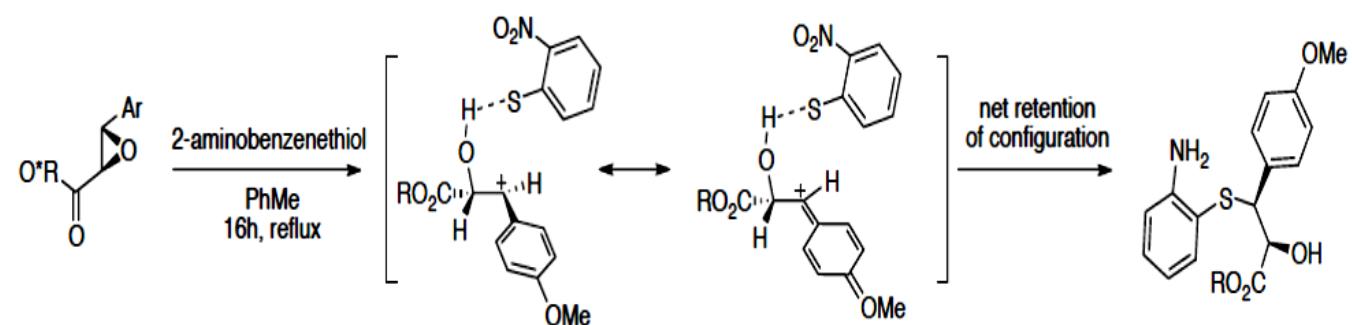
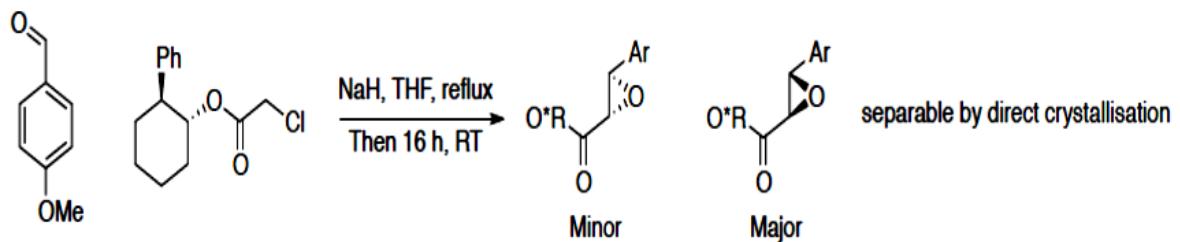
7-5- الاصطناع الراجع للديلتيازيم

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 الصناع الكلي للديليتيازيم فهو على الشكل التالي



اصطناع بعض المجموعات الدوائية

الصَّادَاتُ الْحَيُوَّةُ

مقدمة :

اكتشف العالم الاسكتلندي ألكسندر فلمنج البنسلين عام 1929 م ، ومنذ ذلك الحين أعداد المضادات الحيوية التي تضاف إلى عتادنا العلاجي تنمو بشكل هائل ، حاز هذا العالم بفضل اكتشافه على جائزة نوبل في الطب عام 1945.

استخدم مصطلح "صاد حيوي" في البداية للتعبير عن المواد المنتجة طبيعياً بوساطة بعض العضويات الحية (الفطور ، الجراثيم و النباتات) ثم امتد ليشمل بعض العوامل الصناعية و النصف صناعية المستخدمة لعلاج الإنتانات . يتمتع الصاد الحيوي بقدرته على تثبيط نمو أو قتل العضويات الحية ، كما يمكن أن يكون الصاد نفسه مثبط لجرثوم معين وقاتل آخر (الكلورامفينيكول : مثبط للعصيات سلبية الغرام وقاتل للمكورات الرئوية) .

شكّلت المضادات الحيوية المساهمة الأكبر وبما الوحيدة في الاستطبابات الدوائية في القرن التاسع عشر ، وهي فترة تميّزت بتقدّم طفيف في مجال العناية بالصحة والعناء الطبية ، استطاعت هذه المجموعة الدوائية التأثير على كثير من مسببات الأمراض التي أدت في الماضي إلى حالات عجز أو وفاة دون مراعاة للعمر ، للحالة الاقتصادية أو حتى البنية الفيزيائية السليمة للشخص المصاب .

أصبحت المقاومة على الصّادات مشكلة خطيرة في القرن الواحد والعشرين بسبب الاستخدام المفرط لها و التغييرات الكيميائية الحيوية للعديد من البكتيريا ، وأصبحت واحدة من القضايا الصحية الملحة في عصرنا هذا .

في الواقع ، هناك قلق عالي من ظهور بكتيريا مقاومة لكل الأدوية ، حيث أبلغ مسؤولون بالقطاع الصحي في الولايات المتحدة الأمريكية الخميس 26/5/2016 عن أول حالة بالبلاد لمريضه بعدي مقاومة لكل أنواع المضادات الحيوية أطلقوا عليها "البكتيريا القاتلة .

وقال توماس فريدين مدير المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها : أتنا نواجه خطورة الدخول في عالم ما بعد المضادات الحيوية ، وهذه العدو لم يتم السيطرة عليها حتى بعقار "كولسيتين" وهو مضاد حيوي مخصص للاستخدام ضدّ ما يطلق عليها "البكتيريا الكابوس" . هناك إحصائيات تشير إلى أنّ الجراثيم المقاومة مسؤولة حالياً عن 700 ألف حالة وفاة سنوياً ، وبحلول عام 2050 قد تسبّب عدد وفيات أكبر من الوفيات الناتجة عن السرطان مع تكلفة تقدر بحوالي 63 تريليون جنيه إسترليني من الاقتصاد العالمي .

التّطوير التّاريخي :

* يشابه تاريخ تطور المضادات الحيوية واستخدامها في العلاجات الدوائية تاريخ تطور باقي الأدوية .

في بداية الأمر ، كانت المحاولات غير مجديّة لاستخدام المضادات الحيوية في الطب الشعوي ، ثم تضاعف الاهتمام بها حتى أصبحت في القرن العشرين الدّواء السّحري .

تُشير بعض التّقارير التي يعود تاريخها إلى (2500) سنة مضت إلى أنّ الكثير من الناس القدماء قاموا بغلي الخبز المتعفن والبالي ، خثائر حبوب الصّويا وغيرها من المواد واستعملوها بالمعالجة الطّبية وهذا ما يُعرف بالمعالجة الطّبية الشّعبية بواسطة المضادات الحيوية .

مصادر الصّادات الحيوّيّة

البنسيليوم Penicillium و السّيفالوسبوريرم Cephalosporium والتي تعتبر المصادر الّهامة و الأساسية لصادات البيتاالاكتام (البنسيلين ومشتقاته).

أما جراثيم الأكتينومايسينت Actinomycetes و خاصة جنس الستربتومايسيز تنتج أنماطاً متنوعة من الصّادات الحيوّيّة بما فيها الأمينوغليكوزيدات مثل (الستربتومايسين) و الماكروليدات مثل (أريترومايسين) و البنسيلينات.

تعريف المصادرات الجرثومية أو الصّادات الحيوّيّة (Antibacterials or Antibiotics) و تصنيفها :

تعرف بأنّها مركبات تقتل أو تثبّط نمو الجراثيم و تنتهي إلى مجموعة أوسع وهي المركبات المضادة للأحياء الدّقيقة Antimicrobial drug.

تصنّف حسب طيف تأثيرها إلى :

ضيقة الطّيف : تؤثّر على عدد محدود من الجراثيم .

واسعة الطّيف : تؤثّر على عدد كبير من الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام .

تصنّف حسب المنشأ إلى :

طبيعيّة المنشأ Natural : حيث يتم عزلها من الفطّور أو الجراثيم مثل مركبات Aminoglycoside .

نصف مصنّعة Semisynthetic : مثل مركبات Beta-Lactames .

مصنّعة Synthetic : مثل مركبات Quinolones .

تصنّف حسب الفعالية المضادة للجراثيم إلى :

مضادات جرثومية مبيدة للجراثيم Bactericidal : عندما تكون قادرة على أن تقتل الجراثيم .

مضادات جرثومية مثبطة للجراثيم Bacteriostatic : عندما توقف نمو الجراثيم دون أن تقتلها .

وأخيراً تصنّف حسب آلية تأثيرها إلى :

* مثبّطات اصطناع الجدار الخلوي .

* مثبّطات الغشاء الخلوي .

* مثبّطات اصطناع البروتينات .

* مثبّطات لعمليّات حيوّيّة هامة (مثبّطات اصطناع الفولات)

* مثبّطات اصطناع الأحماض النوويّة .

Bacteriostatic Antibiotics	Bactericidal Antibiotics
*Tetracyclines	*Penicillin's
*Spectinomycin	*Cephalosporins
*Sulphonamides	*Fluoroquinolones(ciprofloxacin)
*Macrolides	*Glycopeptides(vancomycin)
*chloramphenicol	*Monobactams
*Trimethoprim	*Carbapenems

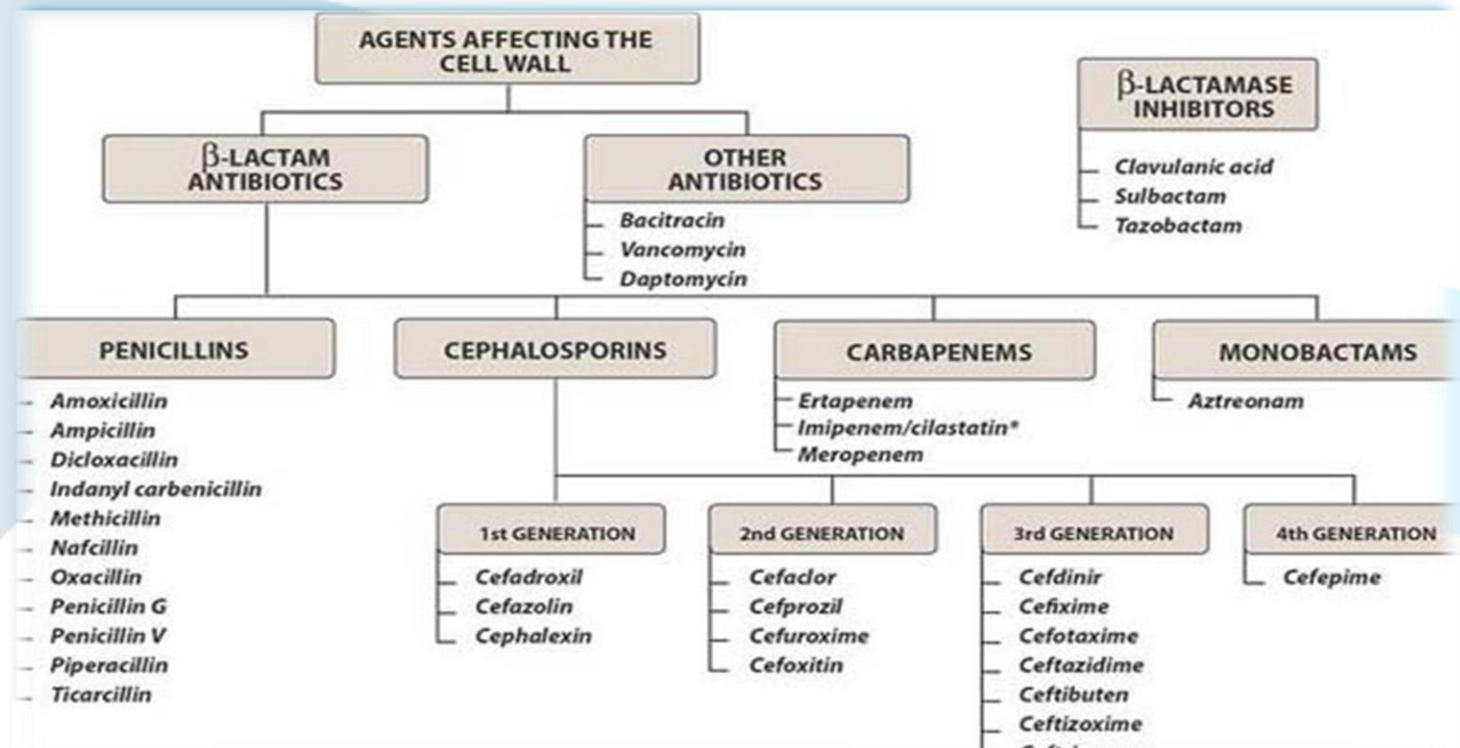
أولاً - مثبّطات اصطناع الجدار الخلوي :

تُقسم إلى مجموعتين بالاعتماد على التركيب الكيميائي :

المجموعة الأولى: تشمل صادات البيتا لاكتام β -Lactam Antibiotics (سميت كذلك كونها تحوي حلقة كيميائية تسمى حلقة البيتا لاكتام وهي المسؤولة عن فعاليتها)

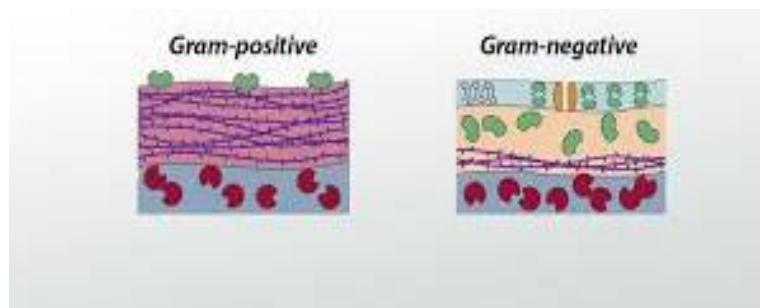
تشمل هذه المجموعة البنسلينات Penicillin's & السيفالوسبورينات Cephalosporins & مجموعة الكاربابينيم Carbapenems و مجموعة المونوباكتام Monobactams .

المجموعة الثانية: تشمل صادات الباسيتراسين Bacitracin & الفانكومايسين Vancomycin & السيكلوسيرين Cycloserine .



بنية الجدار الخلوي عند الجراثيم : Bacterial Cell Wall Structure

تكون الجراثيم محاطة بجدار خلوي cell wall يحيط بالغشاء الخلوي cell membrane ، متين يساهم في حمايتها . يحوي مكون يُسمى الببتيديوغليكان Peptidoglycane و يختلف عدد الطبقات من هذه المادة ما بين الجراثيم إيجابية الغرام و سلبية الغرام (حيث يكون عددها أكبر عند إيجابية الغرام) ، وتكون كل طبقة من طبقات الببتيديوغليكان مُؤلَّفة من مركبات مثل مركب N-Acetyl glucosamine (NAGA) و مركب N-Acetyl Muramic (NAMA) بشكل متعدد وتحتاج الخلية الجرثومية لبناء الببتيديوغليكان إلى مساعدة حامل ليبيدي يساهم في نقل مكونات هذه الطبقة عبر الغشاء الخلوي .

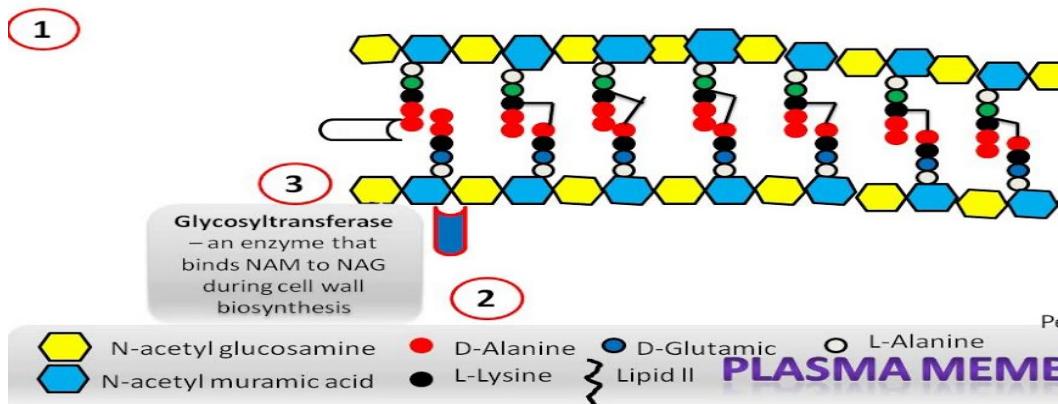


مراحل اصطناع الببتيديوغليكان : Peptidoglycan Biosynthesis

يسمى أيضاً Murein و يعتبر بوليميراً يتكون من سكريات وأحماض أمينية ، مراحل تكوينه كالتالي :

يرتبط NAMA مع يوريدين ثنائي فوسفات UDP وكذلك مع ببتيدي خماسي ينتهي بثمالتي د-آلانين (يكون ثلاثي ثم تتوضع ثمالتي د-آلانين و يصبح خماسي) ، يخسر هذا المركب يوريدين أحداي الفوسفات ثم ينتقل المركب المتبقى ليرتبط مع الحامل الليبيدي ، بعدها يرتبط هذا المركب الناتج مع NAGA الذي يكون بالأساس مرتبط مع يوريدين ثنائي الفوسفات UDP و يتشكل عندئذ معقد من الحامل الشحمي و يحوي كلًا من NAGA و NAMA ، وترتبط ثمالات من أحماض أمينية مع الببتيدي الخماسي المرتبط أصلًا ب NAMA (وهذه الأحماض الأمينية تشكل الوصلات التي تربط هذه الوحدات المنقوله خارج الغشاء الخلوي مع وحدات أخرى وهي عادة ترتبط مع الثمالة 3 من الببتيدي الخماسي . بعد ذلك تنقل كل وحدة تكونت خارج الغشاء الخلوي و يتحرر الببتيدي الشحمي و يفقد بعدها مجموعة فوسفات ليبقى أحداي الفوسفات جاهزاً ليبدأ مرحلة جديدة كما سبق .

تصطف هذه الوحدات خارج الغشاء بجانب بعضها البعض ، وفي المرحلة الأخيرة يحدث التصالب Cross link ما بين هذه الوحدات بفعل أنزيمات مثل البروتينات الرابطة للبنسيلينات أو لليتالاكتام PBPs و التي تتوضع في الغشاء الخلوي الجرثومي حيث تزيل هذه الأنزيمات ثمالة الآلانين الأخيرة و تسمح بترابط هذه الوحدات مع بعضها بشكل تصالي و بذلك تتشكل طبقة الببتيديوغليكان المتينة .



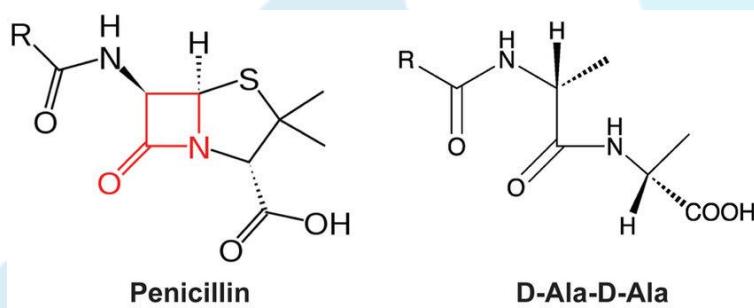
كما ذكرنا قبل قليل أن مثبطات اصطناع الجدار الخلوي _مجموعة البيتا-لاكتام_ و مركبات أخرى ليست من مجموعة البيتا-لاكتام جميعها تقوم بثبيط اصطناع الجدار الجرثومي ولكن كل مجموعة تؤثر بمرحلة معينة من مراحل اصطناع هذا الجدار.
آلية عمل صادات البيتا-لاكتام : β -Lactam mechanism of action

تعتبر الأنزيمات Transpeptidases المعروفة باسم Pencillin Binding Proteins (PBPs) المسئولة عن تحفيز تفاعل تشكيل الرابطة الفراغية Cross-Bridge (بين سلسلتين بيتيديتين) ، و تعتبر خطوة تعرف النهاية D-Ala-D-Ala في السلسلة البيتيدية على الأنزيم ترانسبتيدياز هي الحاسمة في حدوث التفاعل ، لذلك فالتدخل في هذه المرحلة أساسى لتعطيل اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي .

مركبات هذه المجموعة مبيدة للجراثيم Bacteriocidal ، تعمل على تثبيط تركيب الجدار الخلوي الجرثومي من خلال ارتباط هذه الأدوية بالبروتينات الرابطة للبنسلين PBPs و تعطيلها حيث تثبّط المرحلة الأخيرة في اصطناع الببتيدوغликان الموجودة في الجدار الخلوي الجرثومي ، عبر تقليد تركيب الارتباط D-Ala-D-Ala وارتباطها بالموقع الفعال في الأنزيم نيابة عنها ، كما أنها تؤدي إلى تفعيل الأنزيمات الدّائية والّتي تسبّب في النهاية إلى موت الخلية الجرثومية.

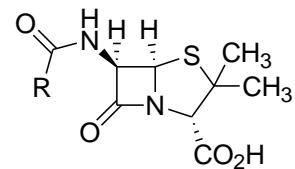
تشترك أفراد هذه المجموعة باحتوائها على نواة البيتا-لاكتام (2-Azetidinone) ، وهي حلقة رباعية حاوية على مجموعة أميد حيث ترتبط ذرة الأزوت بذرة الكربون بيتا β بالنسبة لمجموعة الكاربونيل .

Penicillin as a Substrate (D-Ala-D-Ala) Analogue



البنسلينات

-1 بنية البنسلينات

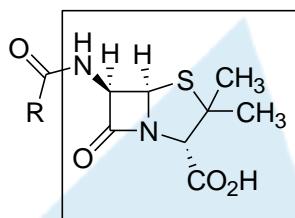


تتضمن بنية البنسلينات العناصر الأساسية التالية:

1- حلقة بيتالاكتام -2- حلقة تيازوليدين - 3- مجموعة كربوكسيلية . 4- توضع هيدروجيني حلقة البيتا لاكتام بشكل مقرن (Cis). 5- وجود مجموعة الأميد.

جميع العناصر السابقة ضرورية من أجل فعالية البنسلين القاتلة للجراثيم و بالتالي لا يمكن التعديل فيها، أما الجذر فيمكن تغييره للحصول على أنواع متعددة من البنسلينات تختلف عن بعضها بالفعالية و طريق الاعطاء و الطيف الجرثومي و مدة التأثير. يمكن اصطناع البنسلينات اصطناعاً كلياً و لكنها عملية مكلفة و قليلة المردود (1%). لذلك يستخدم الاصطناع النصفي في تحضيرها و فيه نقوم باستخدام الفطر لاصطناع المادة البدئية (البنسلين G) ثم نعدل فيها الجذر R حسب المركب المراد تحضيره.

يسعى الجزء من بنية البنسلين الحاوي على العناصر الأساسية 6-aminopenicillanic acid أو 6-APA.



6-aminopenicillanic acid

-2 آلية الاصطناع النصفي للبنسلين:

نبدأ بالبنسلين G الذي يتم الحصول عليه من مزارع الفطرو و نقوم بإجراء حلمة كيميائية أو أنزيمية (Penicillin acylase) فنحصل على 6-APA الذي يعطي بدوره البنسلين المطلوب باستخدام كلور الحمض الموقف $\text{R}-\text{CO}-\text{Cl}$.

3- خصائص البنسيلين G:

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

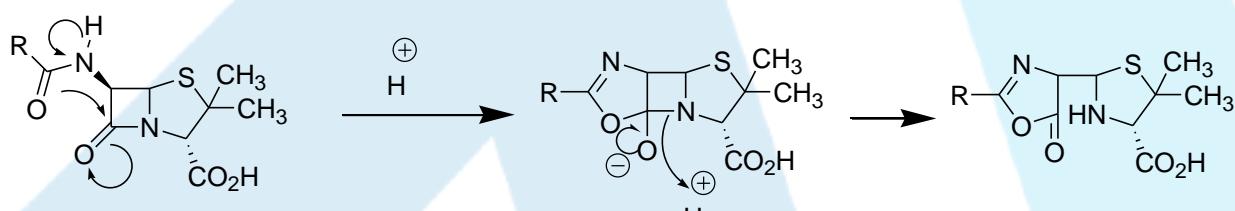
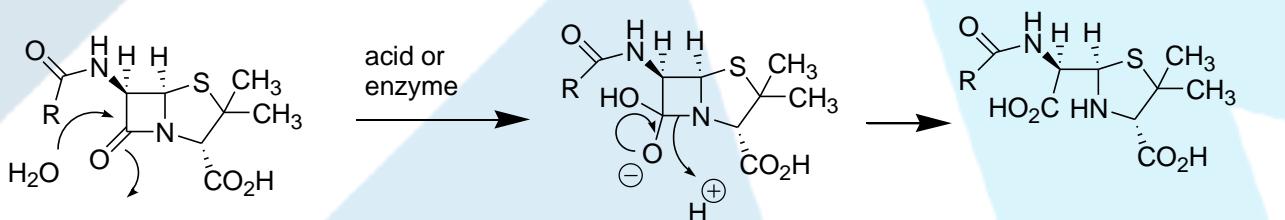
4- المشاكل الموجودة في البنسيلين G

4-1- الحساسية تجاه الحموض:

البنسيلين G حساس بشدة تجاه الحموض التي تؤدي لفتح حلقة البيتاالاكتام مما يفقده فعاليته القاتلة للجراثيم وهذا هو سبب عدم إمكانية إعطائه فموياً. تعود هذه الحساسية للحموض لسبعين أساسين هما:

✓ وجود ذرة الاوكسجين الغنية بالالكترونات على حلقة البيتاالاكتام والتي تتفاعل مع المركبات المحبة للماء في بيئة حمضية مؤدية لانفتاح حلقة البيتاالاكتام.

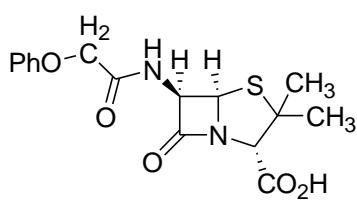
✓ وجود مجموعة الاميد المرتبطة بحلقة البيتاالاكتام والتي تنشط افتتاح الحلقة في الوسط الحمضي بسبب الالكترونات الحرة الموجودة في وظيفة الكاربونيل وذرة الأزوت.



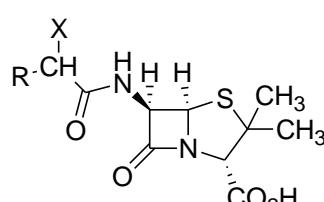
لحل هذه المشكلة يمكن استبدال الجذر R بمجموعة ساحبة لالكترونات EWG مما يجعل حلقة البيتاالاكتام أكثر ثباتاً تجاه الحمض.

كمثال على هذه الطريقة الاصطناع الحيوي للبنسيلين 7 حيث يتم إضافة حمض الفينوكسي ميتيل مما يؤدي للحصول على بنسيلين يكون فيه الجذر R هو الفينوكسي ميتيل يسعى البنسيلين 7 أكثر ثباتاً تجاه الحمض (يمكن إعطاؤه فموياً) ولكن أقل فعالية من البنسيلين 6 وحساس تجاه أنزيم البيتاالاكتاماز.

يمكن أيضاً بواسطة الاصطناع النصفي تحضير عدة أنواع من البنسيلينات المقاومة لحموضة المعدة و ذلك بإضافة ذرة كربون مرتبطة بجذر X (X = Cl, NH₂, PhOCONH, CO₂H).



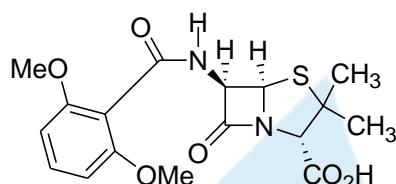
Penicillin V



X = Cl, NH₂, PhOCONH, CO₂H.

4-2. الحساسية تجاه أنزيم البيتاالاكتاماز:

تقوم أنزيمات البيتاالاكتاماز بحلمية حلقة البيتاالاكتام وفتحها مما يفقد البنسيلين فعاليته القاتلة للجراثيم. لحل هذه المشكلة يجب أن نعرف أولاً أن هذه الأنزيمات تحتاج مكاناً لتتووضع عليه على حلقة البيتاالاكتام و هي تملك حجماً جزيئياً كبيراً. في البنسيلين 6,7, G الجذور المحيطة بحلقة البيتاالاكتام صغيرة مما يفسح المجال أمام الأنزيم بالتوضّع على حلقة البيتاالاكتام. انطلاقاً من ذلك فإن إضافة جذور تحوي مجموعات ذات حجوم كبيرة من شأنه أن يعيق توضّع هذه الأنزيمات على الحلقة.



Methicillin

كمثال على ذلك نأخذ الميتسيلين و فيه تم استبدال الجذر R في البنسيلين 6 بجذر يحوي حلقة فينيل تحمل جذري ميتوكسي. يتمتع الميتسيلين بالخصائص التالية:

مقاومة لبيتاالاكتاماز.

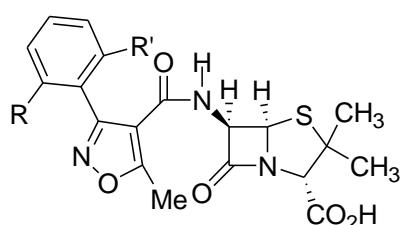
فعال ضد بعض السلالات المقاومة للبنسيلين 6 (مثل الستافيلوكوكس).

حسام للحمض فلا يمكن إعطاؤه فموياً.

مجال فعاليته أضعف (لا يملك طيفاً واسعاً).

غير فعال تجاه الجراثيم سلبية الغرام.

تم إضافة مجموعة ضخمة وساحبة للإلكترونات في آن واحد في بعض المركبات وكمثال عليها الأوكزاسيلين وعاثلته.



$R = R' = H$

Oxacillin

$R = Cl, R' = H$

Cloxacillin

$R = Cl, R' = F$

Flucloxacillin

يتمتع الأوكزاسيلين بالصفات التالية:

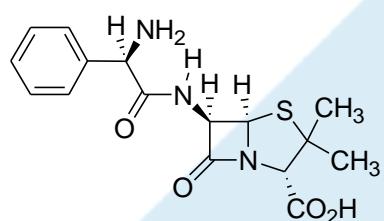
❖ فعال فموياً و مقاوم للحموضة.

❖ مقاوم للبيتا-لاكتاماز.

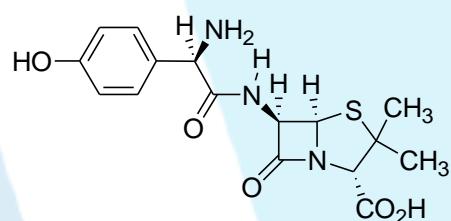
❖ فعال ضد العنقوديات الذهبية.

❖ طبيعة المجموعات R, R' تؤثر فقط على الامتصاص و الارتباط ببروتينات البلازمما فالكلوكزاسيلين أفضل امتصاصاً من الأوكزاسيلين، والفلوكزاسيلين أقل ارتباطاً ببروتينات البلازمما.

3-4-طيف الفعالية المحدود: تم بالتجربة ملاحظة أنه عند احتواء الجذر R على مجموعات قطبية فإننا نحصل على بنسلينات ذات طيف واسع وأفضل مثال لذلك الأمينوبنسيلينات كالأمبيسيلين والاموكسيسيلين.



Ampicillin



Amoxycillin

تتمتع الأمينوبنسيلينات بالخصائص التالية:

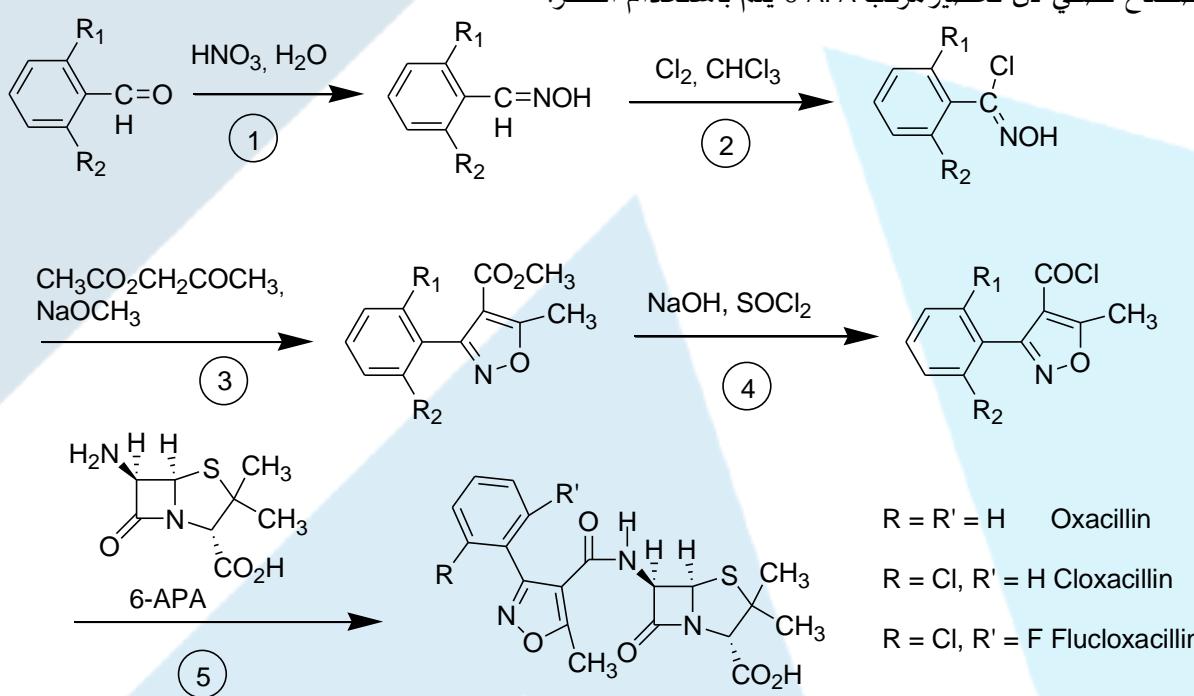
- فعالة تجاه الجراثيم إيجابية الغرام و سلبية الغرام.
- مقاومة للحمض المعدى.
- غير سامة.
- حساسة للبيتا-الكتاماز.
- امتصاصها ضعيف من جدار المعدة.
- تسبب الاصماعات أحياناً لأنها تقضي على الفلورا المعوية.
- غير فعالة تجاه الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*.
- 5 اصطناع البنسلينات: سيتم دراسة طريقة اصطناع مجموعة من البنسلينات المختلفة

5-1- اصطناع الأوكازيللين و عائلته

انطلاقاً من مركب يحتوي مجموعة الدهيدية و بوجود حمض الأزوت نحصل على مركب ايميسي. نستبدل الهيدروجين الحركي بالكلور باستخدام غاز الكلور و الكلوروفورم.

تحدث عملية حلقنة و تضاف مجموعة استيرية على الحلقة الجديدة باستخدام ميتييل أسيتيل أسيتات و بوجود ميتيلات الصوديوم. يتم تحضير كلورور الحمض و ذلك بحلمية المجموعة الاستيرية حلمية قلوية متبوعة بإضافة كلور النيونيل.

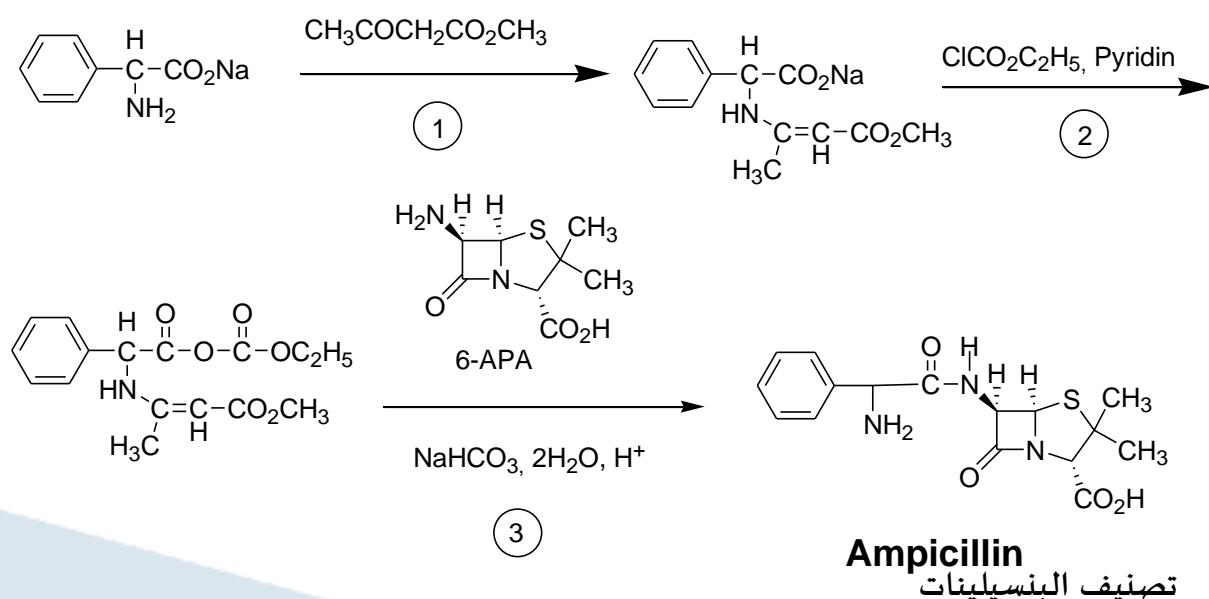
يتم تشكيل الرابط الأميدي بين المركب السابق و مركب 6-أمينوبنسيلانيك أسيد (6-APA) فنحصل بذلك على المركب النهائي. من الملاحظ أن هذا الاصطناع اصطناع نصفي لأن تحضير مركب 6-APA يتم باستخدام الفطر.



2-5- اصطناع الأمبيسيلين

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

يعالج المركب الوسطي الناتج على مراحلتين: أولاً بحمض 6-أمينو بنسيلانيك بحضور ثاني فحمات الصوديوم كوسيلن ل الحصول على الرابط الأميدي، ثم ثانياً بحمض مدد بالماء (حلبة حمضية) لتحرير المجموعة الأمينية فيكون لدينا الأمبيسيلين.



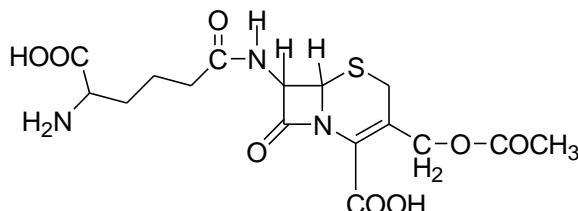
-6

الصنف	عن طريق الفم	عن طريق الحقن
البنسيلين الطبيعي	Pencillin V	Pencillin G
البنسيلينات المضادة للمكورات العنقودية	Dicloxacillin	Nafcillin, Oxacillin
الأمينو بنسيلينات	Amoxicillin, Ampicillin	Ampicillin
الأمينو بنسيلينات الحاوية على مواد مثبطة لأتزيميتالاكتاماز	Amoxicillin + Clavulanate	Ampicillin + Sulbactam
البنسيلينات ذات الطيف الجرثومي الواسع	Carbenicillin	Piperacillin, Ticarcillin

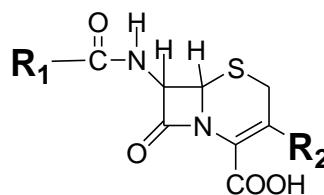
	Piperacillin + Tazobactam Ticarcillin + Clavulanate	البنسلينات ذات الطيف الجرثومي الواسع والحاوية على اد مثبطة لأنزيم البيتا لاكتاماز
--	--	--

ثانياً : السيفالوسبورينات

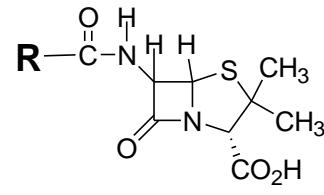
هي مواد تفرز من قبل فطر السيفالوسبوريوم لها نفس تأثير البنسلين القاتل للجراثيم و كان أول السيفالوسبورينات المكتشفة يدعى السيفالوسبورين C.



Cephalosporin C



Cephalosporins



Penicillins

الاختلافات بين السيفالوسبورينات و البنسلينات:

-1

السيفالوسبورين	البنسلين
حلقة سداسية تحوي ذرة آزوت و ذرة كبريت إضافة لرابطة صاعفة	حلقة خماسية تحوي ذرة آزوت و ذرة كبريت
الكربون في الحلقة السداسية مرتبط بجذر R	الكربون في الحلقة الخماسية مرتبط بجذري ميتيل

التشابه بين السيفالوسبورينات و البنسلينات:

-2

❖ الجذر R في البنسلينات (R1) في السيفالوسبورينات) يحدد الأمور التالية: زمرة كل منهما. - الطيف الجرثومي. - المقاومة للبيتا لاكتاماز. - الثبات تجاه الحمض المعدي.

❖ الوظيفة الأميدية في حلقة البيتا لاكتام يمكن شطرها بواسطة أنزيم البيتا لاكتاماز (السيفالوسكيناز).

❖

الرابط الأميدي في السلسلة الجانبية المرتبطة بحلقة البيتاالاكتام يمكن حلته بواسطة أنزيم الأسيلاز.

الوظيفة الحمضية مسؤولة عن الإطراح الكلوي.

الجذر R2 في السيفالوسبورينات مسؤول عن الحرانك الدوائية واستقلاب السيفالوسبورينات في الجسم.

-3- تصنيف السيفالوسبورينات:

تصنف السيفالوسبورينات إلى أربعة أجيال تختلف عن بعضها بما يلي:

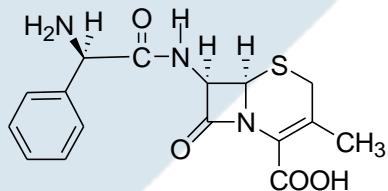
تزيد في كل جيل الفعالية المضادة للجراثيم سلبية الغرام واللاهوائية.

تزيد في كل جيل المقاومة لأنزيم البيتاالكتاماز.

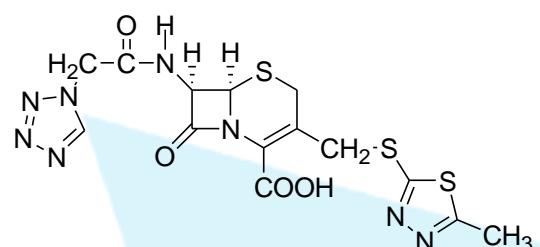
تزيد في كل جيل قابلية الوصول للسائل الدماغي الشوكي حيث يتم استخدامها لعلاج الانتانات في تلك المناطق.

يزداد في كل جيل الطيف الجرثومي.

1-3-الجيل الأول من السيفالوسبورينات: يتم استحصالها طبيعياً من فطر السيفالوسبوريم، وهي فعالة تجاه الجراثيم ايجابية الغرام وحساسة تجاه البيتاالكتاماز. من أهم أفرادها السيفالكسين Cefalexin و السيفازولين

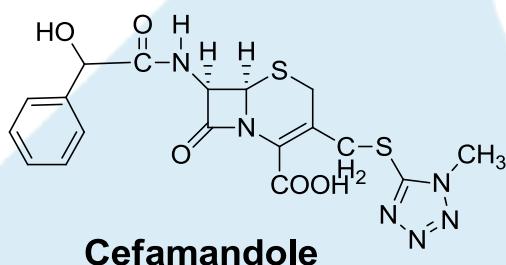


Cefalexin

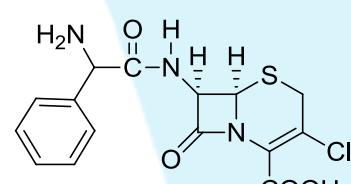


Cefazolin

2-3-الجيل الثاني من السيفالوسبورينات: لها القدرة على القضاء على بعض الجراثيم سلبية الغرام. من أهم أفرادها السيفاكلور Cefamandole و السيفامندول Cefaclor

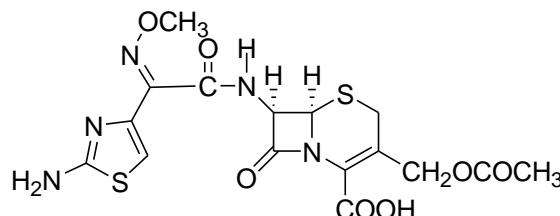


Cefamandole

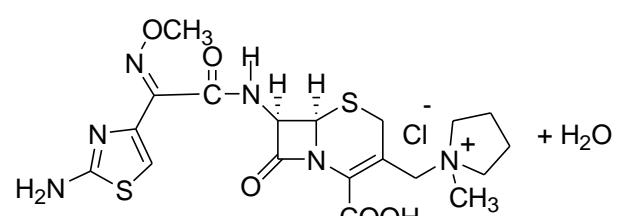


Cefaclor

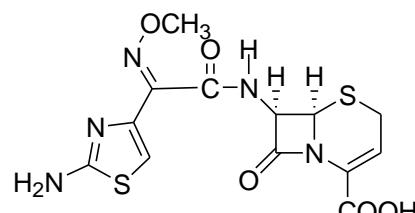
3-3-الجيل الثالث من السيفالوسبوريّات: فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام، كما تعبّر السائل الدماغي الشوكي مما يمكن من استخدامها في معالجة التهاب السحايا. من أهمّ أفرادها السيفوتاكسيم Cefotaxime و السفтриاكسون Ceftriaxone و السيفتيزوكسيم Ceftizoxime.



Cefotaxime

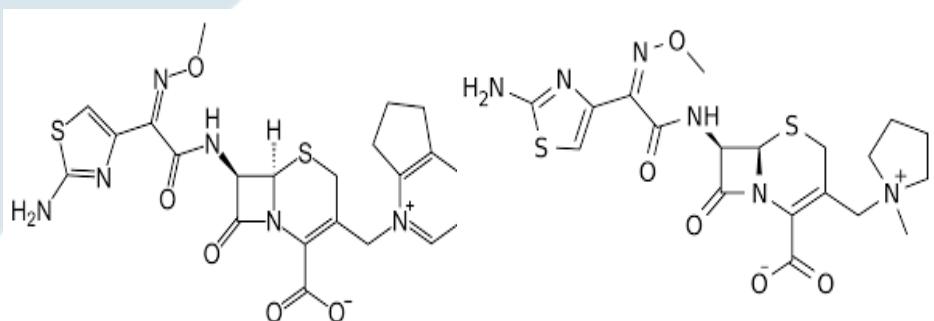


Ceftriaxone



Ceftizoxime

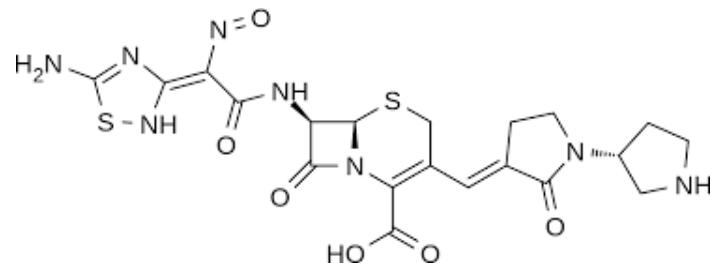
4-الجيل الرابع من السيفالوسبوريّات: لها طيف جرثومي واسع وفعالية عالية. من أهمّ أفرادها السيفبِيروم Cefpirome و السيفيبيم Cefepime.



Cefepime

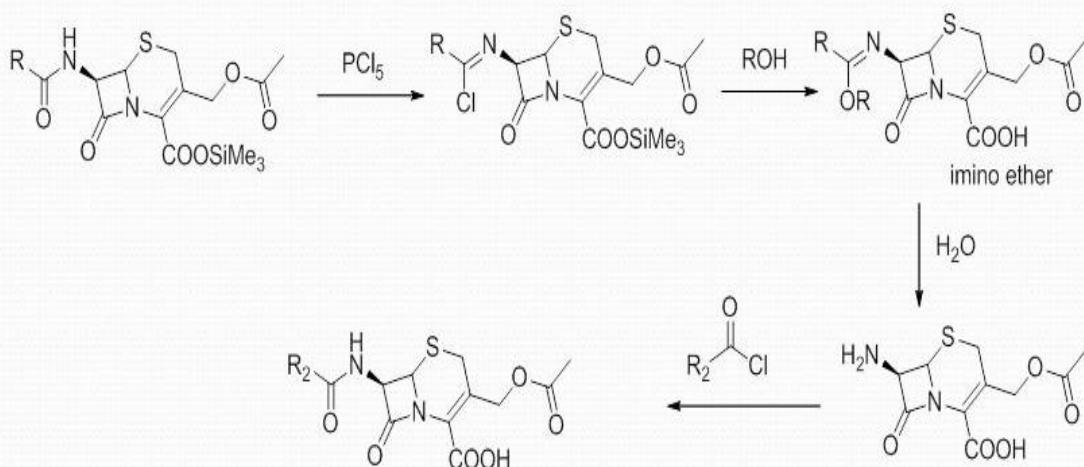
Cefpirome

5-الجيل الخامس من السيفالوسبوريّات: يضم المركبات التالية: Ceftaroline fosamil ، Cephtobiprol ، Ceftaroline fosamil _ هو أحدث جيل للمضادات الحيوية لمجموعة السيفالوسبوريّات التي باستطاعتها أن تقتل البكتيريا المقاومة لكثير من المضادات الحيوية المستخدمة حالياً كالمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتسيللين .



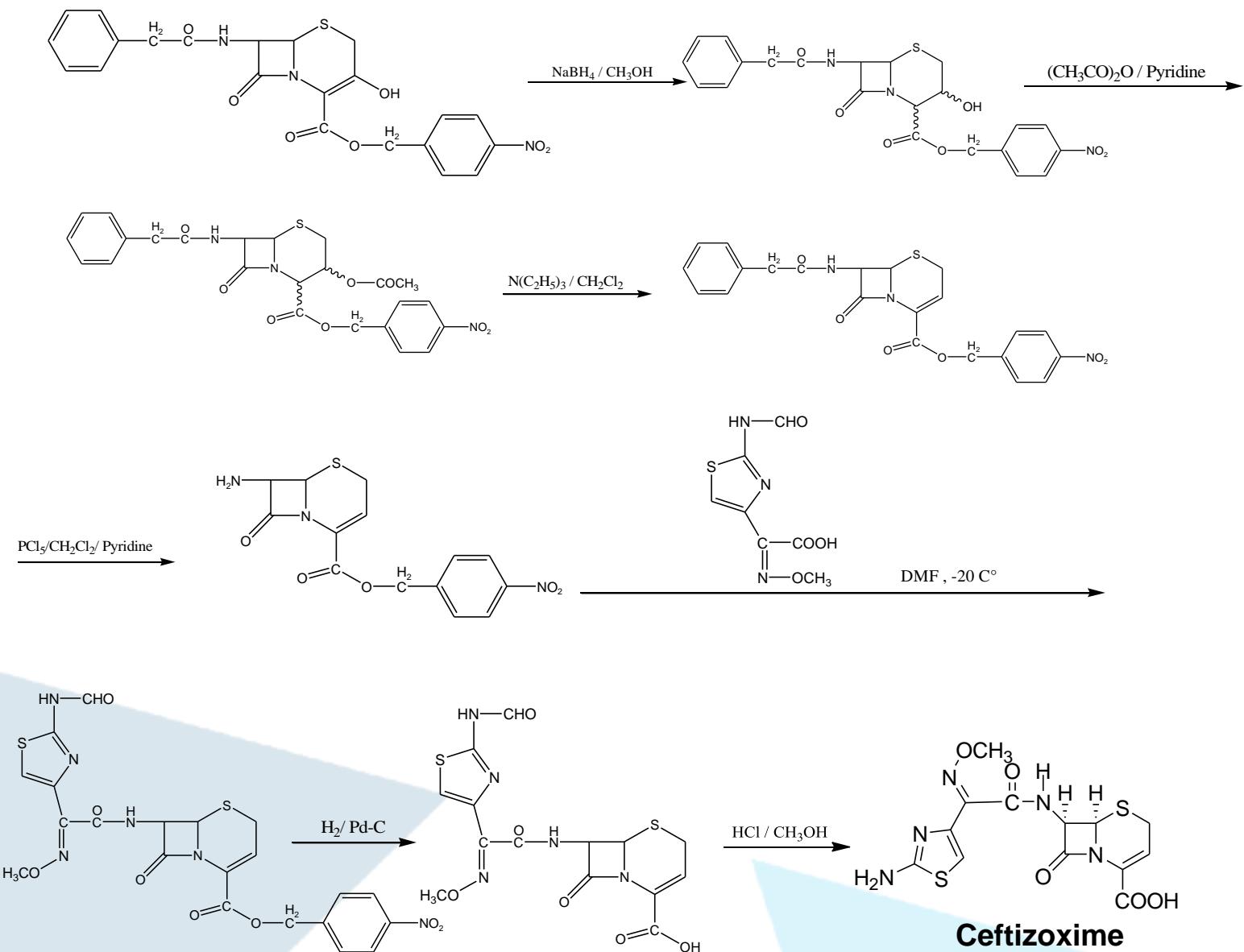
Cephthobiprol

اصطناع السيفالوسبورينات :



اصطناع السيفتيزوكسيم (β lactam antibiotic) Ceftizoxime

يتم ارجاع الرابطة الثنائية باستخدام بورهيدрид الصوديوم و تخضع مجموعة 3- هيدروكسي للأسيلة بحمض الخل للأمائي ثم حذف حمض الخل ليعطي 7-فينيل اسيت اميدو-3-سيفام-4-كاربونيک اسيد-4-نيتروبنزيل استر. مجموعة الفينيل استيل تم قطعها باستخدام خماسي كلور الفوسفور وتم حماية الوظيفة الامينية بالوظيفة الحمضية لمركب الامينوتيازول بعدها تمت عملية الهدارة لقطع 4-نتروبنزيل استر ومجموعة الفورمیل تم قطعها بحمض كلور الماء في الميتانول لينتج السيفتيزوكسيم



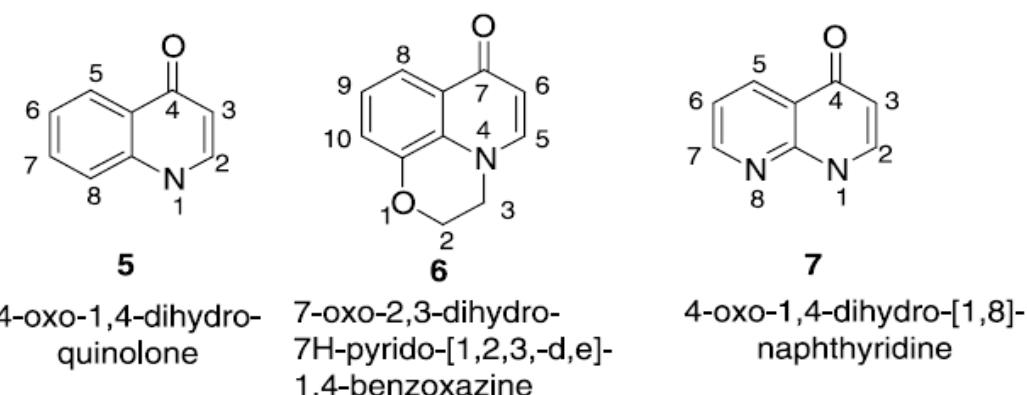
الصادات الحيوية المشتقة من الكينولون Quinolone antibiotics

مقدمة :

بدأ استخدام الكينولونات لهذه الغاية العلاجية باكتشاف حمض الناليديكسيك Naldixic acid عام 1962 و الذي يعد مضاد جرثومي ضعيف الفعالية نسبياً و يقتصر استخدامه على التهابات المجاري البولية الناجمة عن الجراثيم سلبية الغرام.

سمح تطوير عدة أجيال متتالية من الكينولونات من الحصول على مركبات ذات فعالية كبيرة ضد الجراثيم إيجابية الغرام Gram-positive و سلبية الغرام Gram-negative و الجراثيم اللاهوائية anaerobic، وصولاً حتى ظهور الفلوروكينولونات. يتم وصفها حالياً لمعالجة: التهابات الطرق التنفسية العلوية و السفلية، التهابات الطرق الهضمية، الالتهابات النسائية، الأمراض المنقولة جنسياً، التهابات الطرق البولية، التهاب البروستات،....الخ.

تضم عائلة الكينولونات، من الناحية البنوية، سبع بنى أساسية، ثلاثة منها تشكل البنية الأساسية للأدوية الأكثر نجاحاً تجاريًّا، هذه البنى هي:

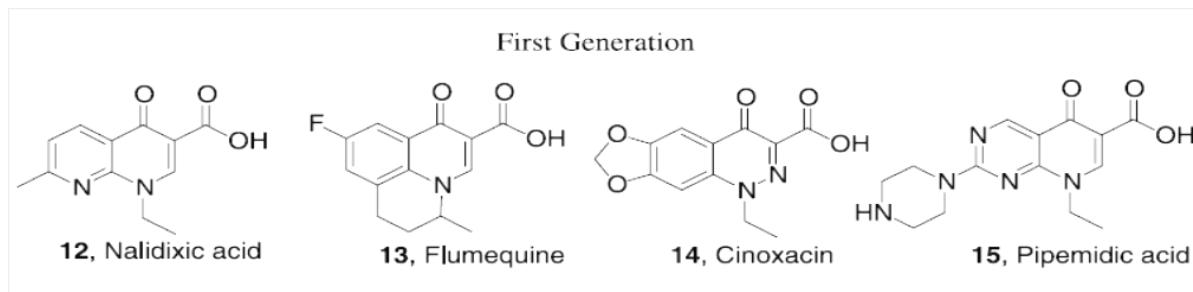


لقد تم تطوير الكينولونات خلال العقود القليلة الماضية و حصلنا نتيجة لذلك على أربعة أجيال تم فيها تحسين الفعالية المضادة للجراثيم و الحركة الدوائية و توسيع الطيف.

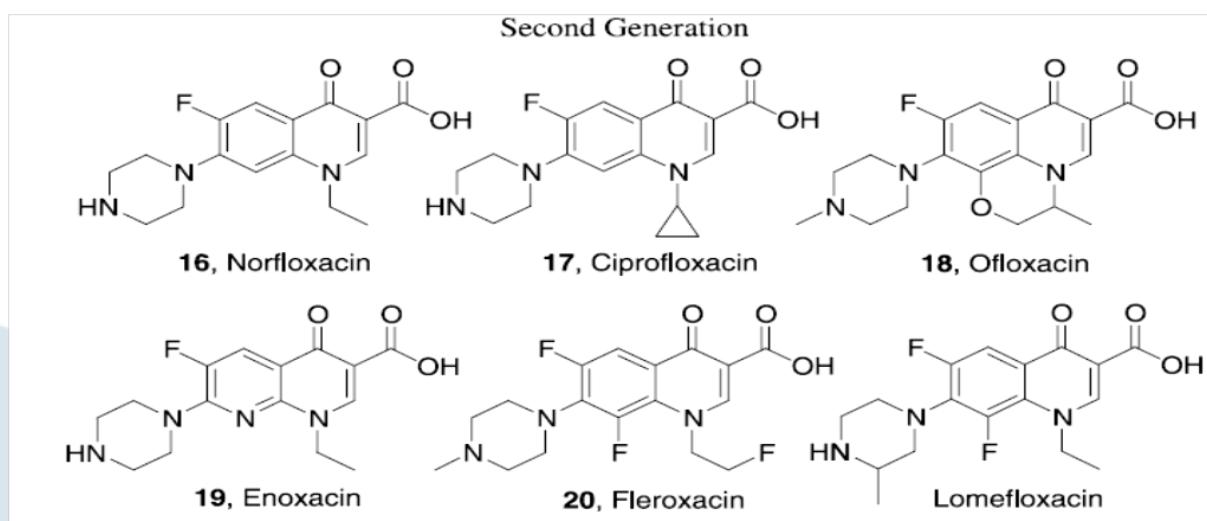
1- تصنیف الكينولونات

1-الجيل الأول: يتضمن عدة مركبات أهمها: حمض الناليديكسيك، الفلومكين، السينوكساسين، و حمض البيبيميديك.

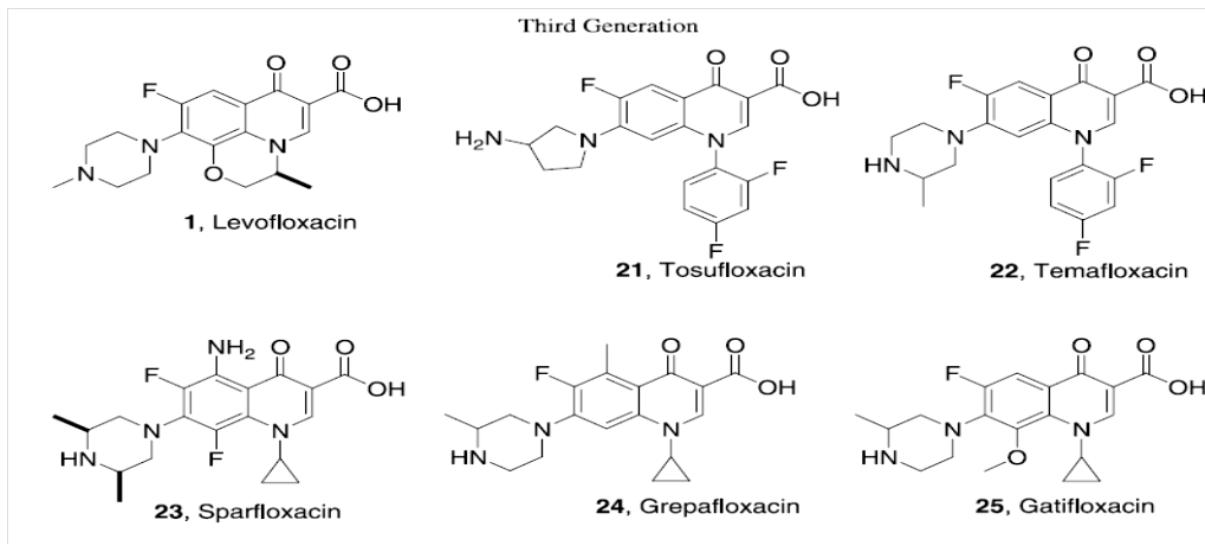
يتمتع أفراد هذا الجيل بفعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام في حين أنه غير فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام و اللاهوائية.



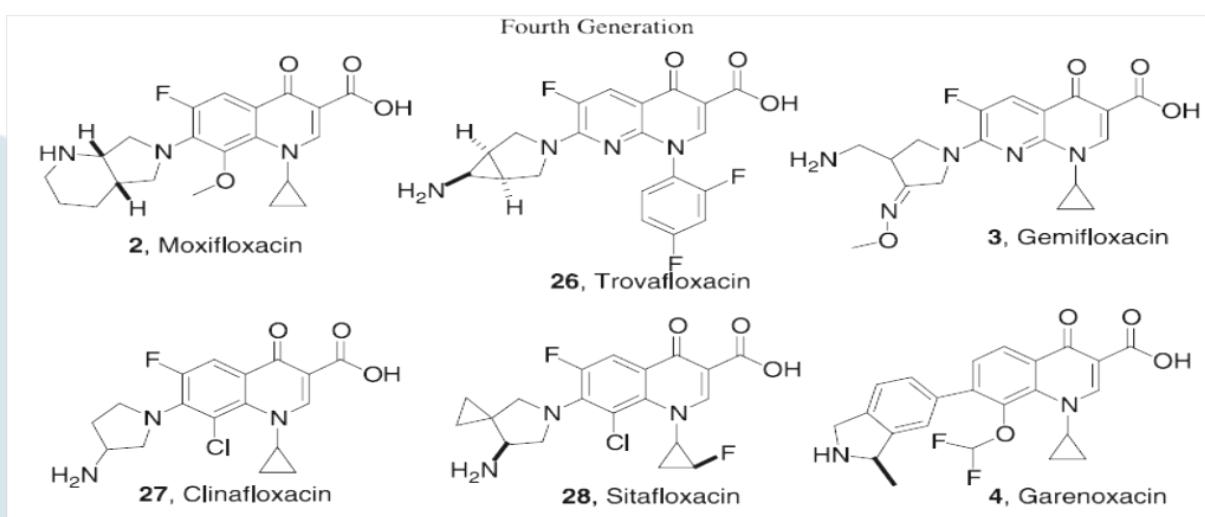
2-الجيل الثاني: شهدت نهاية السبعينيات وبداية الثمانينيات ظهور الجيل الثاني من الكينولونات و خاصة الفلوروكينولونات و من أهم أفراده: النورفلوكساسين، السيبروفلوكساسين، الاوفلوكساسين. تظهر أفراد هذا الجيل تأثيراً أقوى على الجراثيم سلبية الغرام كما تظهر تأثيراً متوسطاً على الجراثيم إيجابية الغرام وهي غير فعالة تجاه الجراثيم اللاهوائية.



3-الجيل الثالث: بعد ذلك بفترة قصيرة ظهر أفراد الجيل الثالث و من أهمهم: الليفوفلوكساسين، توسيفولوكساسين، التيمافلوكساسين و السباروفلوكساسين. أظهرت هذه الكينولونات فعالية مثبتة تجاه الجراثيم إيجابية الغرام واللاهوائية.



4-الجيل الرابع: و من أهم أفرادها: موكسيفلوكساسين، تروفافلوكساسين. فقد زادت أفراد الجيل الرابع في الفعالية تجاه الجراثيم إيجابية الغرام كما كانت فعالة جداً تجاه الجراثيم اللاهوائية.



أظهرت بعض الکینولونات آثاراً جانبية متعددة مسببة سحبها من قطاع الأدوية الممكن وصفتها. حيث تم سحب عدد لا يأس به من الکینولونات التجارية من الأسواق الأمريكية مثل:

التيمافلوكاسين (متلازمة دموية بولية Hemolytic-Uremic syndrome).

- سبارفلوكساسيين (السمية الضوئية و زيادة زمن ال QT).

- غريبافلوكساسين (QT prolongation).

كما تم سحب التروفافلوكساسين من الأسواق الأوروبية بسبب سميته الكبدية، على أية حال فقد نصحت منظمة الأدوية والأغذية العالمية بأن استخدامه يجب أن يكون مقصوراً على معالجة الانتانات المهددة للحياة. بالإضافة إلى ذلك تم سحب الترخيص كدواء جديد للفليروكساسين والكلينافلوكساسين. على الرغم من بعض الإخفاقات التي ظهرت في العقد الأخير، بقيت الكينولونات صفاءً مهماً من المضادات الحيوية لمعالجة الانتانات الشديدة الناجمة عن الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام واللاهوائية.

2- آلية تأثير المضادات الحيوية المشتقة من الكينولون:

تقوم الكينولونات بثبيط نوعين من الأنزيمات النووية الخاصة بالـ DNA هما topoisomerase II و IV DNA gyrase (topoisomerase II). يعتبر هذان الأنزيمان أساسيان لأنفراد الـ DNA قبل عملية تضاعفه. بشكل عام يتبيط الكينولون الأنزيم DNA gyrase في الجراثيم سلبية الغرام في حين يكون IV topoisomerase هو الهدف لثبيط الكينولون في الجراثيم إيجابية الغرام.

بشكل أكثر وضوحاً، يعتقد أن الكينولون يشكل معقداً بين الـ DNA و أحد هذين الأنزيمين لنجعل بذلك على معقد ثلاثي مكون من كينولون-أنزيم، هذا المعقد يمنع تضاعف الـ DNA. بما أن هذه العملية عكوسية فإن هذا النمط من الثبيط يعتبر موقعاً لنمو الجراثيم وليس قاتلاً لها.

بمعنى آخر فإن هذا المعقد يمنع نمو الجراثيم وتكاثرها ولكن لا يقتلها، ولكن العملية لا تتوقف هنا فالخلية الجرثومية تموت نتيجة لوجود هذا المعقد في معظم نهايات الـ DNA وبالتالي فالنتيجة النهائية للثبيط الناتج عن استخدام الكينولونات هو موت الخلية الجرثومية و ذلك تعتبر الكينولونات قاتلة للجراثيم وليس موقفة لنموها.

3- طرق المقاومة الجرثومية للكينولونات:

تم هذه المقاومة بعدة آليات تميز منها نوعين أساسين:

- 1- النوع الأكثر شيوعاً ناتج عن الطفرات في المواقع التي يثبت علمها الكينولون الموجودة على الأنزيم.
- 2- النوع الثاني ينتج عن انخفاض تركيز الكينولون في الخلية الجرثومية ويعود هذا الانخفاض في التركيز إلى زيادة في طرد المضاد الحيوي خارج الخلية الجرثومية (efflux pump).

4- الحركة الدوائية للكينولونات:

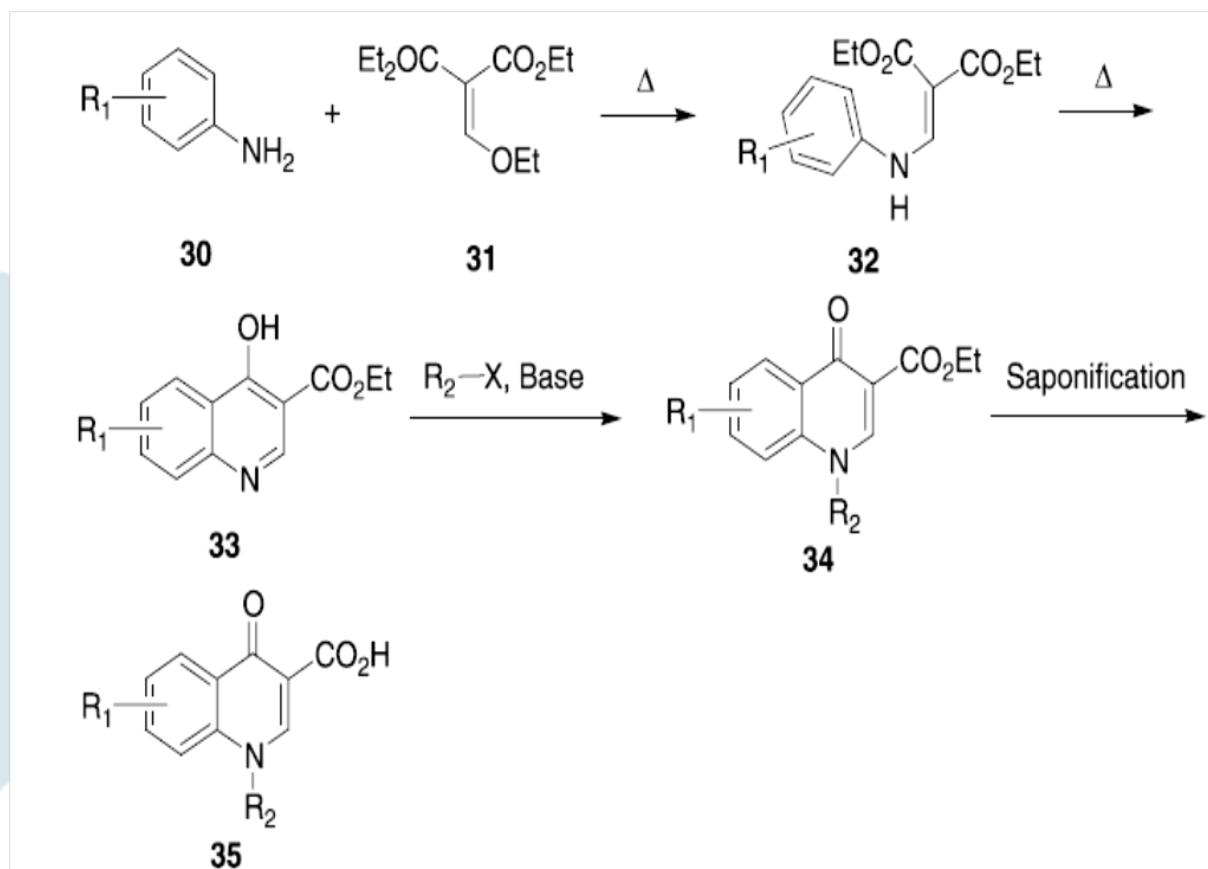
امتصاص الكينولونات وتوزعها في أنسجة الجسم وسوائله جيد جداً. و تترواح الجرعة النموذجية للكينولونات بين 100 و 1000 ملغم. تملك العناصر الأولى من الكينولونات نصف عمر أقل من 3 ساعات، ولكن القيمة الأكثر نموذجية تترواح بين 4-14 ساعة.

الارتباط بالبروتينات يميل أن يكون أقل من المتوسط (15-65%) ولكن هناك بعض الاستثناءات مثل حمض الناليديكسيك (90%) و garenoxacin (80%). معدلات التوافر الحيوي للكينولونات تتراوح بين 55-100%. فعالية الكينولونات يمكن أن تنخفض بشدة عندما تؤخذ مع مضادات الحموضة. تخفض شوارد Zn^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Fe^{+3} و Ba^{+2} فعالية الكينولونات.

5- طرق اصطناع الأساسية للكينولونات

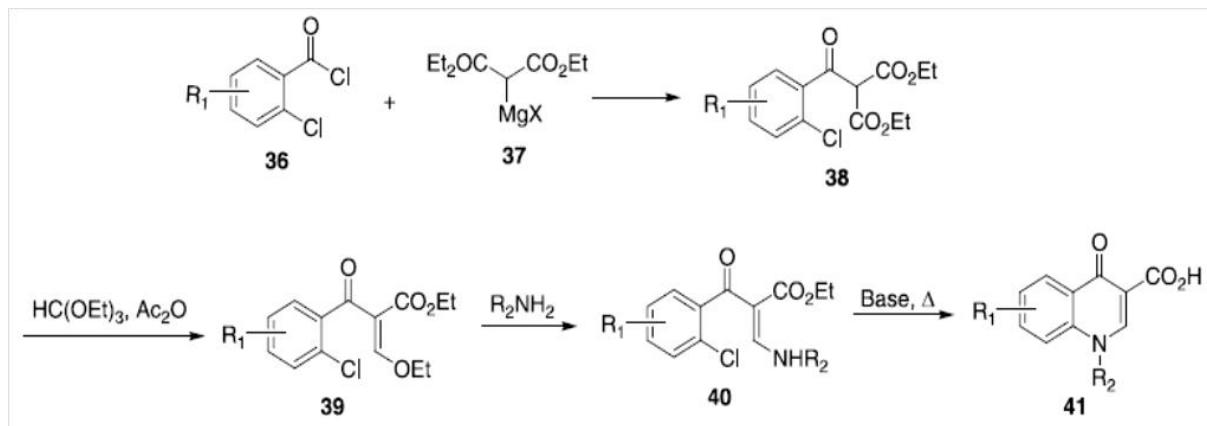
5-1 سلسلة Gould-Jacobs

تبدأ سلسلة Gould-Jacobs بتفاعل إضافة - حذف بين الأنيلين و مشتق الأيتيلين مالونات 31 ليعطي الستر المالوني 32. في المرحلة التالية يعطينا التحلقن الداخلي للمركب 32 بالتسخين المركب 33 المسمى 4-hydroxy-3-carboxy-quinolone بعد ذلك يتم تحويل المركب 33 بوجود عامل أكلة إلى المركب 34. نحصل على هيكل الكينولون 35 بإجراء تفاعل حلمة لمجموعة الستر والحصول منها على مجموعة الكاربوكسيل.



5-2 سلسلة Grohe-Heitzer

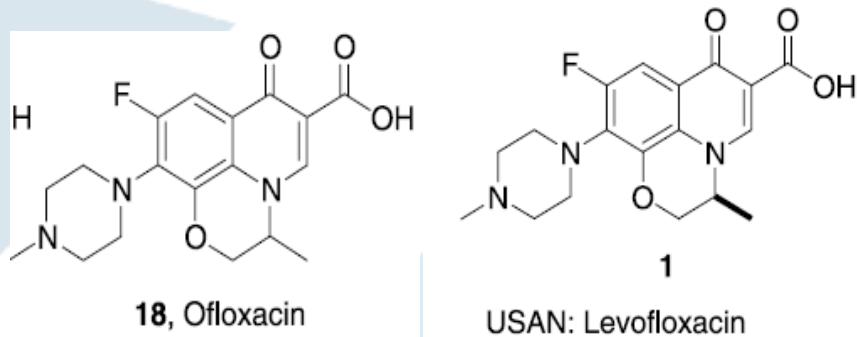
تبدأ بتفاعل أسيلة للمشتقة الملاوني 37 مع كلورور البنزوئيل لإعطاء المalonات 38. ثم يتم إجراء تفاعل تكافئ للمalonات السابقة مع أورتو الاستر نحصل على الـ 39. بعدها يخضع بعدها هذا الـ 39 لتفاعل إضافة - حذف للحصول على المركب 40 و المسمى 3- benzoyl-2-aminoacrylate. وأخيراً، يعطي تفاعل إضافة- حذف داخل الجزيئ جوهر الكينولون 41.



6- اصطناع بعض الكينولونات

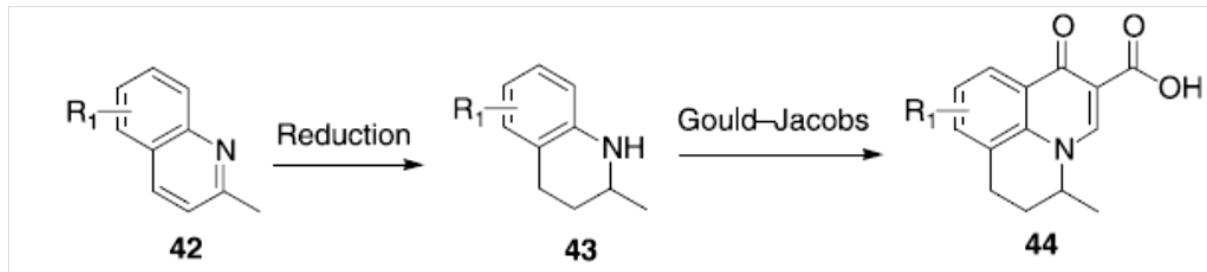
1-6-اصطناع الليفوفلوكساسين

قبل دراسة كيفية اصطناع ofloxacin سنقوم بدراسة اصطناع

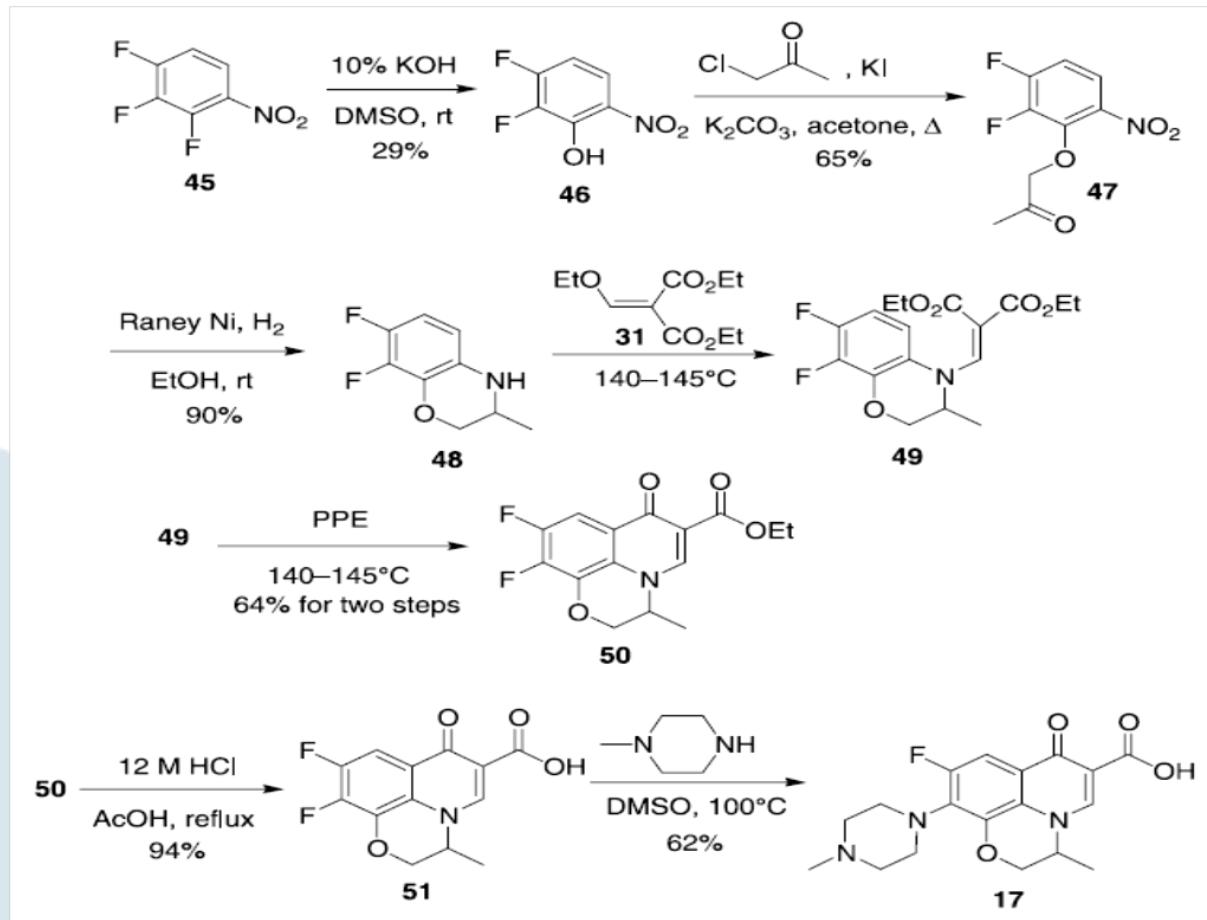


يعود الاصطناع الأول لمركب ofloxacin لعام 1984 وتم ذلك من قبل Hayakawa وفريق عمله في اليابان.

تعتمد استراتيجية Hayakawa في اصطناع هذا المركب على اصطناع Gerster، حيث يتم تحويل بنية الكينولون (42) إلى مركب ثلاثي الحلقات (carbotricycle) (44) باستخدام تفاعل إرجاع متبعاً بتفاعل Gould-Jacobs كما هو موضح في الشكل التالي. يدعى حالياً هذا الاصطناع باصطلاح Gerster-Hayakawa.



بغية الحصول على الممايل البنوي *oxo* للمركب (44) فقد قام Hayakawa و فريقه بالاصطناع التالي:

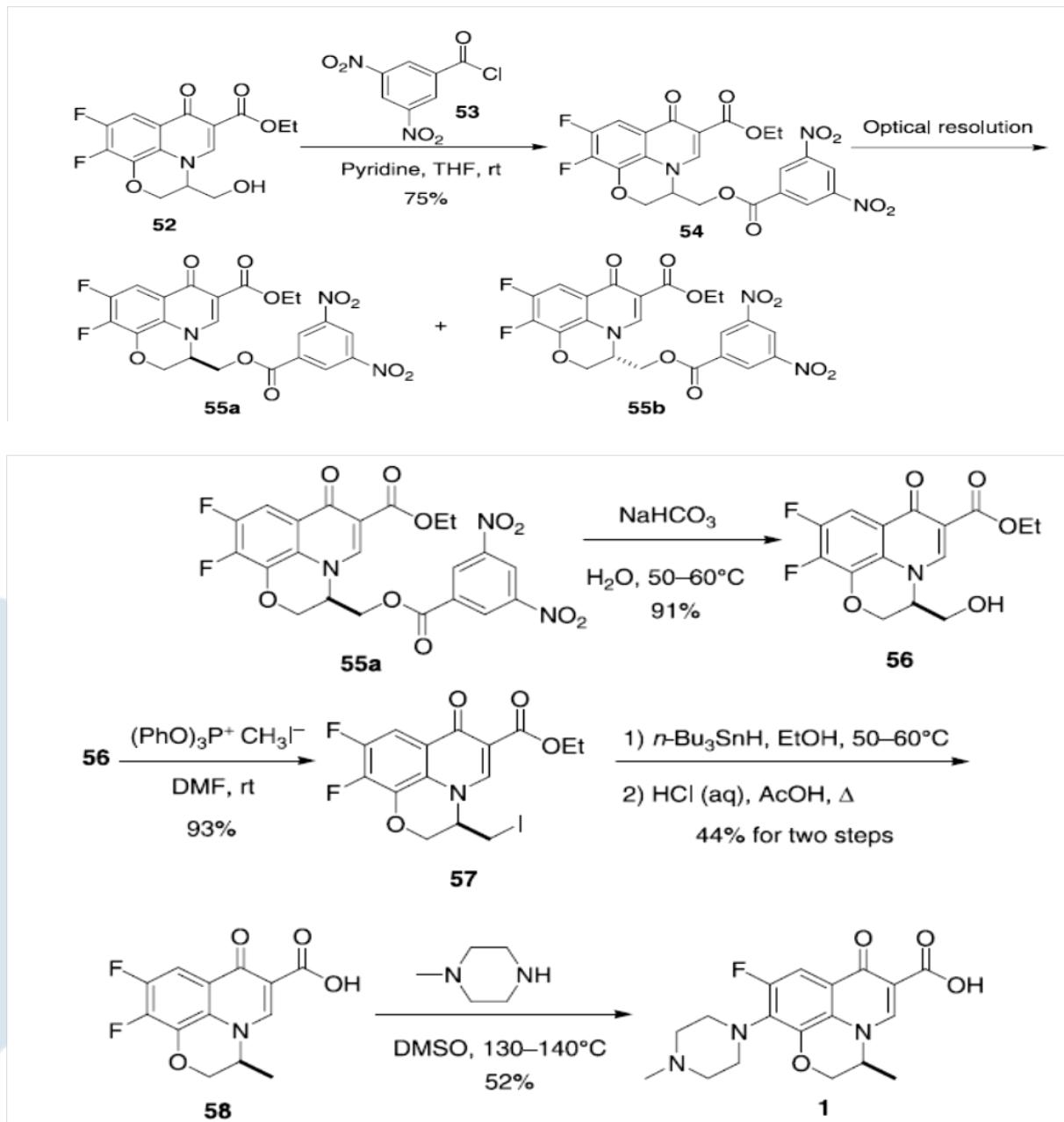


قبل ظهور الاصطناع الكلي لمركب levofloxacin، والذي هو عبارة عن *ofloxacin* (−)-*ofloxacin*, تم عزله من المزيج الراسيمي 17 (±)-*ofloxacin*، وذلك بفصله عن المماكب الآخر باستخدام طرق مختلفة سنذكر في دراستنا هذه ثلاثة من هذه الطرق هي: التفريق اللوني، البلورة، وطرق الأنزيمية.

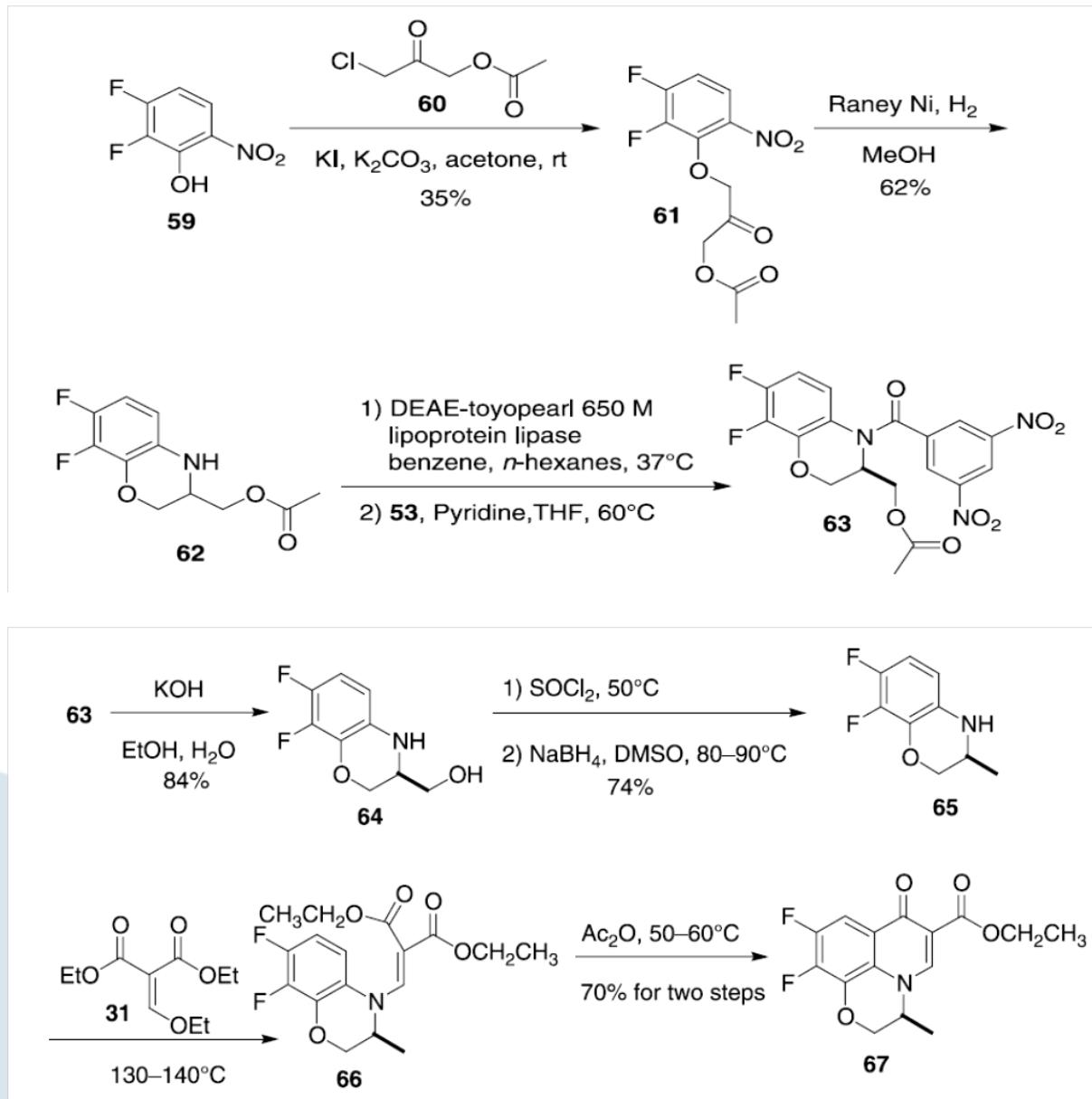
6-1-1-الطرق المستخدمة في فصل المماكبات الضوئية

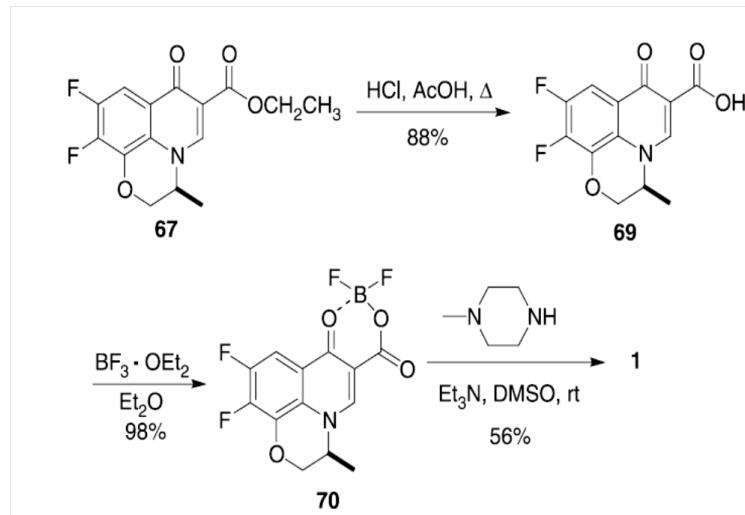
أ- التفريق اللوني السائل عالي الأداء (HPLC)

وفقا لما يلي

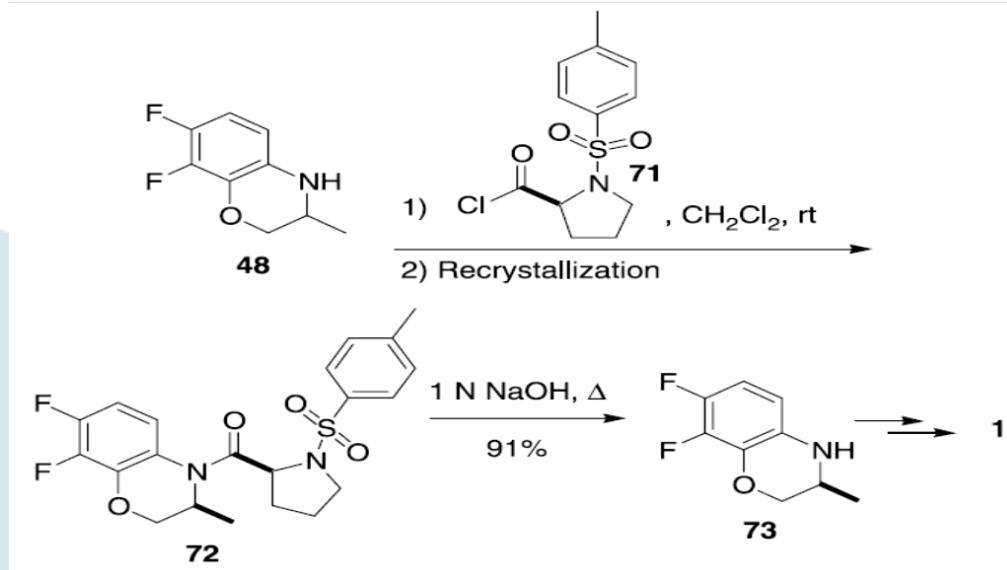


ب- الطرق الأنزيمية (Enzymatic resolution)

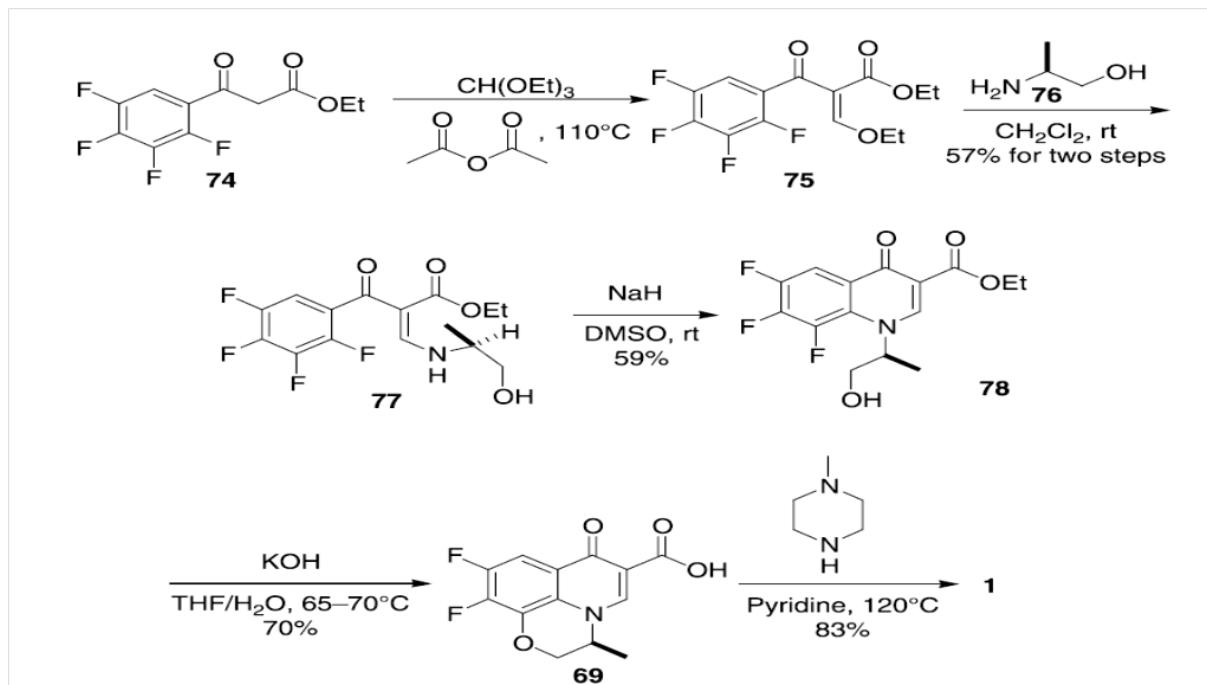




ت- البلورة (Crystallization)



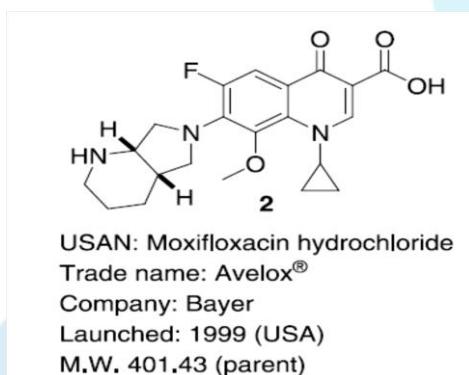
تم إنجاز الاصطناع الكامل الأول لمركب (-)-ofloxacin (levofloxacin) من قبل Mitscher و فريقه عام 1987، وقد أدى ذلك لظهور ما يسمى اصطناع Chu-Mitscher لليفوفلوكساسين.



2-اصطناع الموكسيفلوكساسين [Moxifloxacin](#)

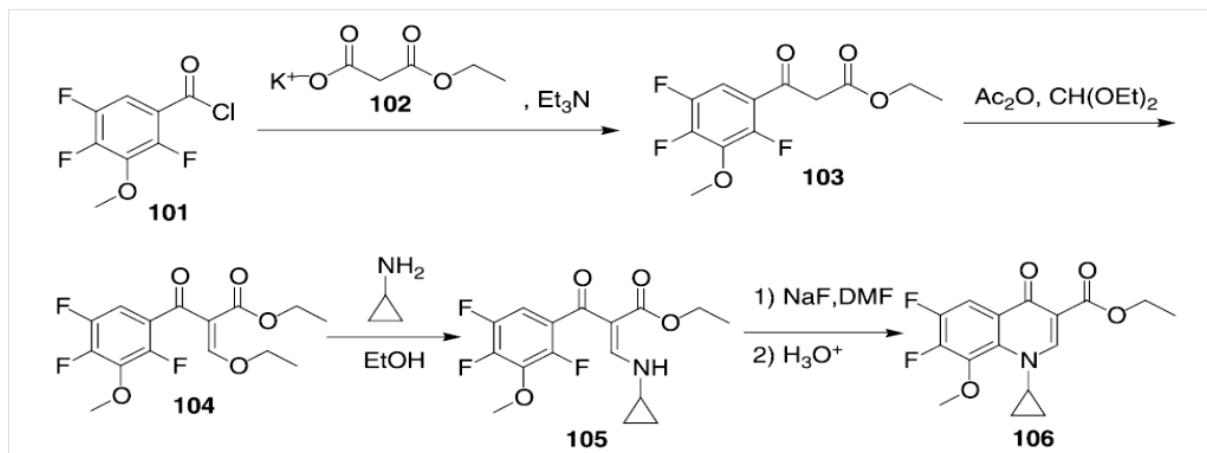
يبدي مركب موكسيفلوكساسين، و الذي هو 8-ميتوكسي فلوروكينولون، فعالية واسعة الطيف تجاه الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام و تجاه الالهويات (الجيل الرابع).

يستخدم في حالات التهابات الطرق التنفسية، التهاب الجيوب (sinusitis)، الهجمات الحادة لالتهاب القصبات المزمن، الالتهاب الرئوي (pneumonia)، و التهابات الجلد البسيطة.

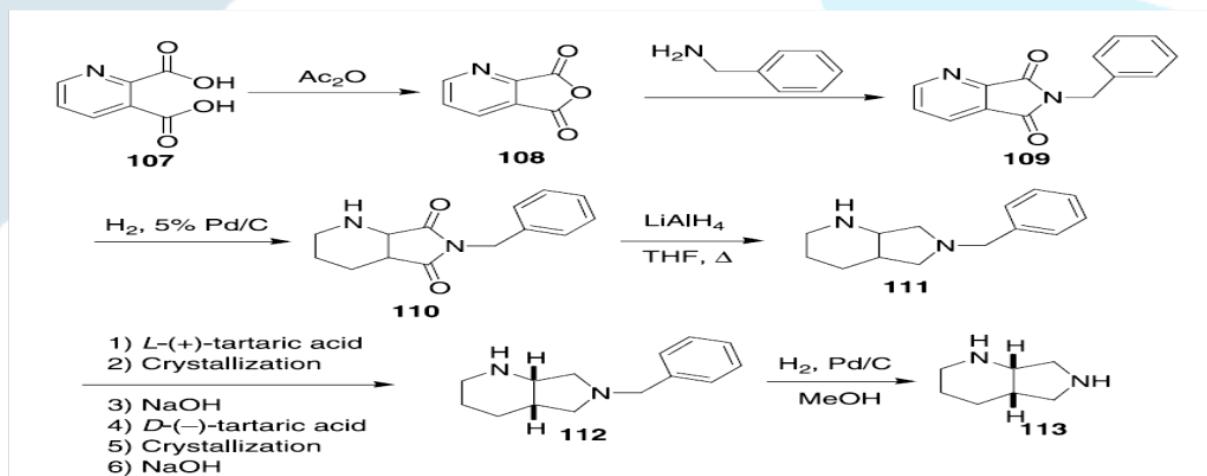


تواتره الحيوي يعادل 90% و ذلك عند تناوله بجرعة يومية وحيدة تعادل 400 ملغم. التركيز اللازمي الأعظمي (C_{max}) يتراوح بين 3.2-4.5 ملغم/ل و يتم بلوغه خلال ساعة ونصف من تناول الجرعة. حجم التوزع لهذا الدواء يتراوح بين 3.5-2.5 ل/كغ، مع معدل تصفية قيمته 179 مل/د. نصف عمره الحيوي يتراوح بين 11-14 ساعة. يكون معدل ارتباطه مع البروتينات متوسطاً و يساوي تقرباً 48%.

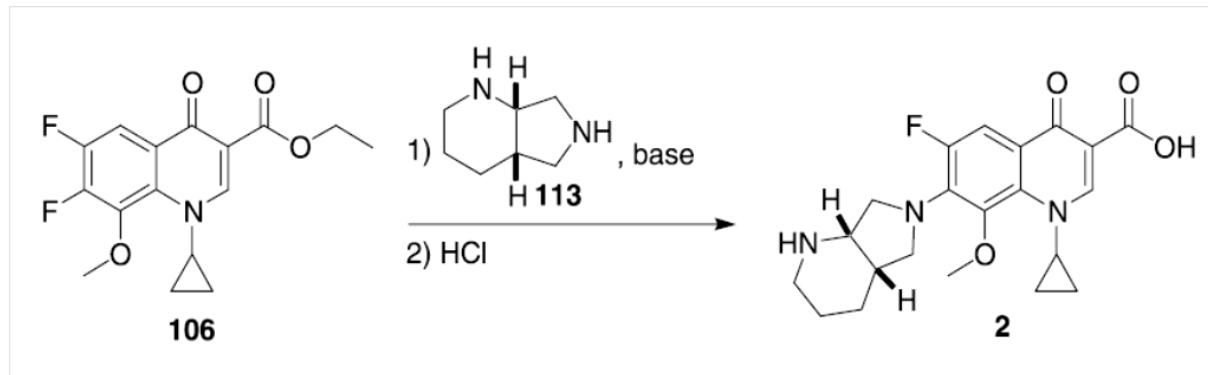
يعتمد اصطناع موكسيفلوكساسين على طريقة Grohe-Heitzer المشروحة سابقاً. ولكن بخلاف طريقة Grohe-Heitzer التقليدية، تتضمن الخطوة الأولى في هذا الاصطناع تفاعلاً بين كلورور الحمض 101 والملح أحادي البوتاسيوم لحمض المالونيك أحادي الاسترالايتيلي 102 وذلك بوجود ثلاثي ايتيل الأمين معطياً بذلك الاستر الكيتوبي 103. إن معالجة المركب السابق (103) مع أورتو الفورمات تعطي الأكريلات 104، التي تتفاعل بدورها مع حلقي بروبيل الأمين معطية المركب 105. يتم الحصول على البنية الأساسية لموكسيفلوكساسين (106) بإجراء حلقة داخلية للمركب 105 بوجود فلور الصوديوم في وسط من DMF.



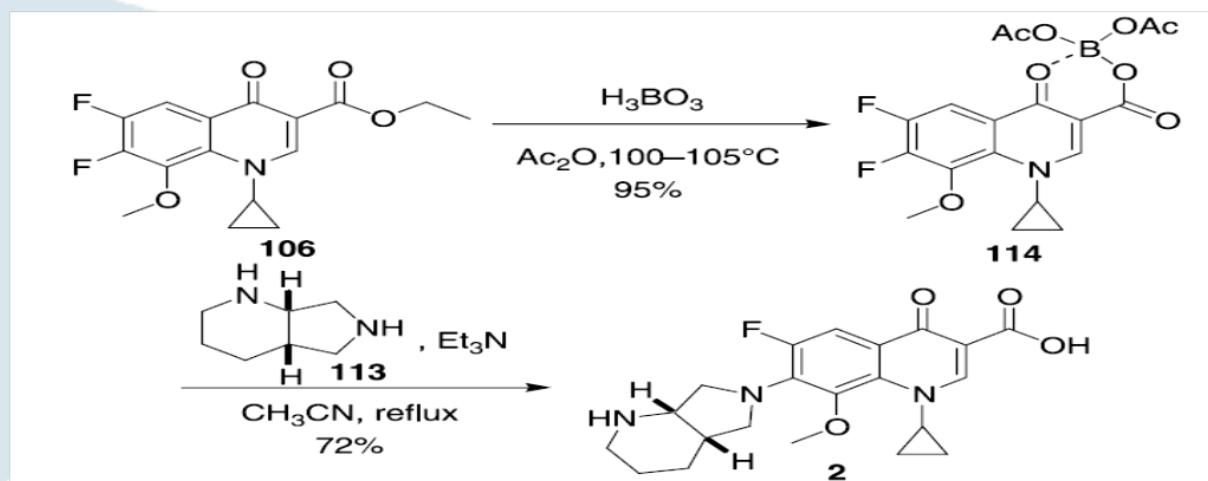
يبدأ اصطناع السلسلة الجانبية الموجودة على ذرة الكربون 7 بتشكيل البلأماء 108 من المركب 107 (pyridine-2,3-dicarboxylic acid) وبأماء حمض الخل. نقوم بعد ذلك بفتح البلأماء المتشكل في المرحلة السابقة باستخدام البتزيل أمين بغية الحصول على الأميدي الوسيطي، الذي يتحلقن بدوره في شروط التفاعل معطياً بنزيل السكسينياميد 109. في مرحلة تالية، يتم إرجاع حلقة البييريديل في المركب السابق (109) تحت شروط هدرجة بوجود 5% Pd/C للحصول على البييردينين ثنائي الحلقات 110. وبارجاع السكسينياميد نحصل على المركب 111 المسمى octahydropyrroloropiridine.



تم استبدال ذرة الفلور الموجودة على الكربون 106 في المركب C_7 في المركب 106 في وسط قلوي بواسطة هجوم انتقائي من قبل آزوت حلقة البيبروليدين الأكثريكلوفيلية من آزوت حلقة البيبيريدين معطياً بذلك المركب الوسيطي C_7 -octahydropyrrolopyridine، الذي أعطى بدوره المركب المطلوب (2) بحلمه الاستر الایتيلي باستخدام حمض كلور الماء.

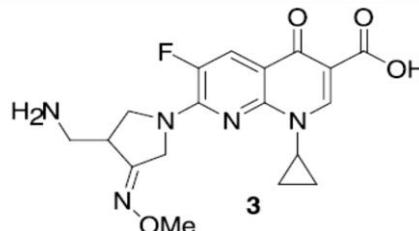


يمكن إجراء الارتباط بين السلسلة الجانبية 113 والبنية الأساسية 106 في شروط لطيفة أكثر من السابق. يتم تحويل الاستر الایتيلي 106 إلى أسيتوكسي كاربونات 114 بمددود قدره 95% باستخدام حمض البور في وسط من بألماء حمض الخل الساخن. هذا المركب الوسيطي 114 يزيد من الكتروفيلي الموقع C_7 ، لهذا السبب يتفاعل مع المركب 113 بلطف وبالغليان في وسط من الأسيتونترينيل وبوجود ثلاثي أمين ل الحصول بذلك على المركب المطلوب 2 بمددود قدره 72%.



3-6-اصطناع الجيميفلوكساسين

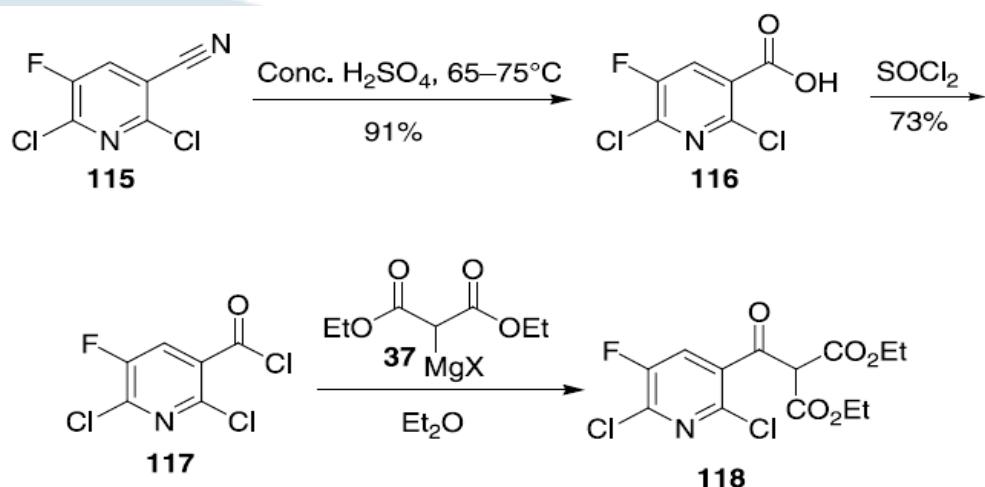
جيميفلوكساسين هو دواء تم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2003 و ذلك لمعالجة الهجمات الحادة للتهاب القصبات المزمن والتهابات الرئة المتوسطة الشدة (الجيل الرابع).



USAN: Gemifloxacin mesylate
 Trade name: Factive®
 Company: LG Life Sciences, Oscient
 Launched: 2004 (USA)
 M.W. 389.38 (parent)

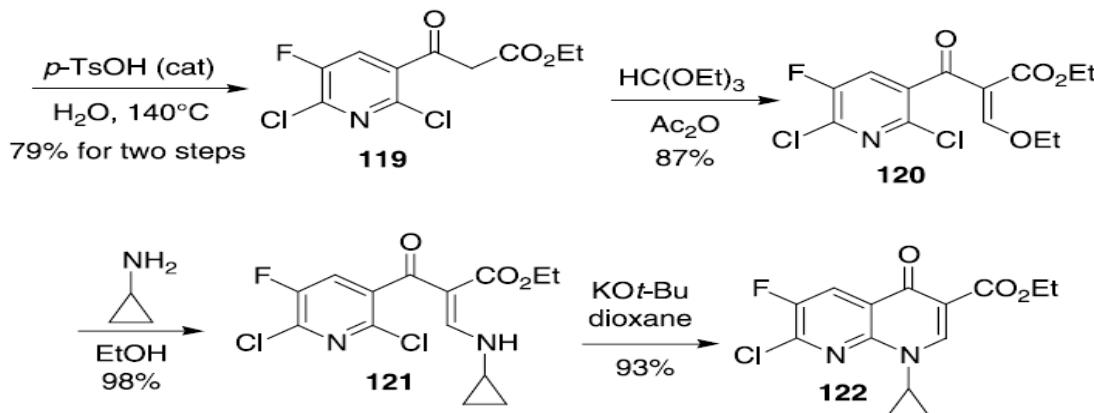
بالنسبة للحركية الدوائية لهذا المركب فقد تبين أنه من أجل جرعة يومية وحيدة تعادل 320 ملغم فإن: التوافر الحيوي يبلغ $F=71\%$. نصف العمر الحيوي يبلغ 6 ساعة. التركيز البلازمي الأعظمي (C_{max}) 1.6-1.48 ملغم/ل. حجم التوزع 4.97 ل/كغ. يبلغ معدل التصفية 151 مل/د. ارتباط هذا المركب بالبروتينات متوسط و تتراوح نسبته بين 55-73%.

لاصطناع الجيميفلوكساسين نبدأ أولاً بتحضير البنية الأساسية 122 باستخدام طريقة Grohe-Heitzer المشروحة سابقاً. يبدأ ذلك بتفاعل حلمة للأريل نترييل 115 بغية الحصول على الحمض الكربوكسيلي 116 بمدد عالٍ. يتم بعد ذلك تحويل الحمض الكربوكسيلي السابق إلى كلورور الحمض ليتم معالجته بثنائي ايتوكسي مغنزيوم مالونات فنحصل على المركب الوسيطي 118 المسمى nicotionylmalonate.

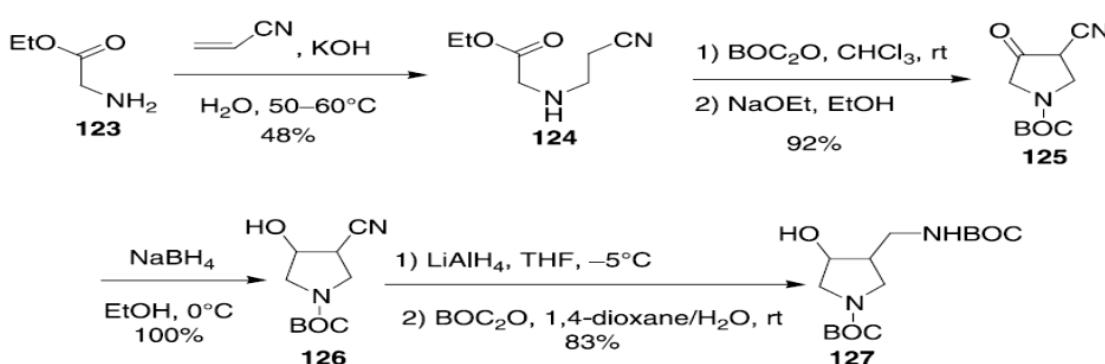


يُخضع هذا المركب الوسيطي لعملية نزع كاربوكسيل بوجود حمض باراتولوين سلفونيك معطياً بذلك كيتو الأستر 119 بمدد قدره 79%. معالجة المركب السابق بaitيل اورتوفورمات نحصل على الايتوكسي أكريلات 120 بمدد عالٍ، من ثم يتم معالجة هذا الأخير بحلقى البروبيل

أمين لنجصل في النهاية على الامينواكريلات 121 بمددود قدره 98%. أخيراً يتم حلقة الامينواكريلات لنجصل على النافتيدين 122 و ذلك بوجود كمية وسيطية من بوتوكسيد البوتاسيوم و بمددود قدره 93%.

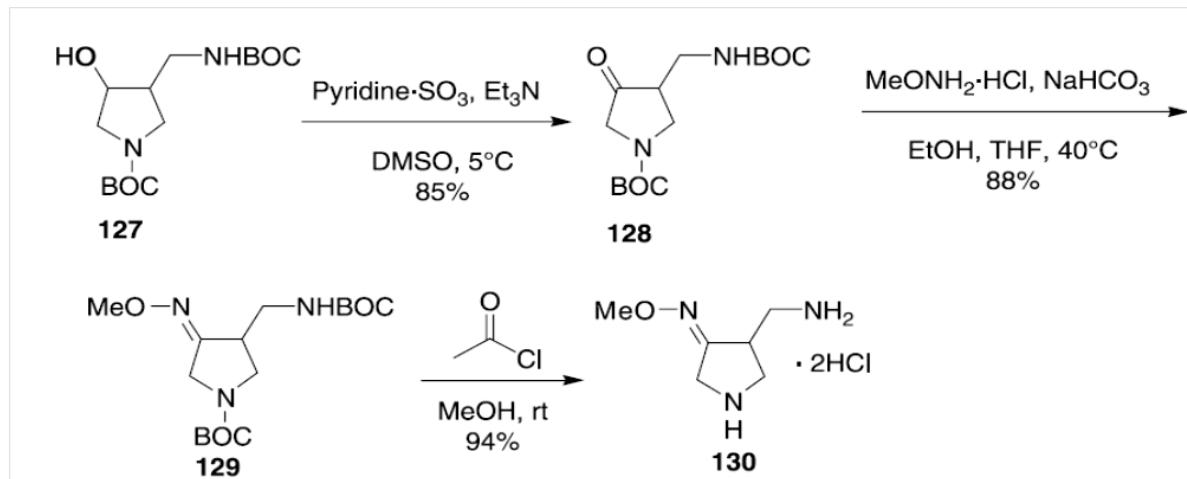


يبدأ اصطناع السلسلة الجانبية المرتبطة بالكربون C_7 بتفاعل إضافة 4-1 بين هيدروكلورور ايتيل غليسين 123 والاكريلونتيريل بوجود هدروكسيد الصوديوم لنجصل بذلك على الاكريلونتيريل 124 بمددود قدره 48%. تم تحويل الامين الثاني بسهولة إلى كاربامات باستخدام مجموعه BOC، من ثم تم حلقة المركب الناتج معطياً بذلك الفا سيانو الكيتون 125 باستخدام ايتوكسيد الصوديوم بمددود قدره 92% للكلا المرحلتين. بعد عدة محاولات نجحنا في القيام بإرجاع انتقائي لمجموعة النتيريل بوجود وسطاء و ضمن شروط المدروجة لنجصل بذلك على المركب المطلوب وإن كان المددود منخفضاً جداً. ولذلك تم إجراء عمليتي إرجاع. الأولى تمت بمعالجة المركب 125 ببوروهيدريد الصوديوم لنجصل بذلك على الغول الثاني بمددود كامل. في المرحلة الثانية تم إرجاع مجموعه السيانو الموجودة في المركب 126 باستخدام هيدريد الليثيوم والالمنيوم و من ثم حماية المجموعه الأمينية الناتجة لنجصل بذلك على المركب الوسيطي 127 بمددود قدره 83%.



بما أن السلسلة الجانبية تحوي مجموعه ميتيل أوكسيم فقد تم أكسدة مجموعه الهيدروكسيل الموجودة في المركب 127 لتحولها إلى مجموعه كيتونية و ذلك باستخدام تفاعل أكسدة Parikh-Doering ليتم بعد ذلك تحويل الكيتون المتشكل 128 بشكل كامل إلى الميتيل

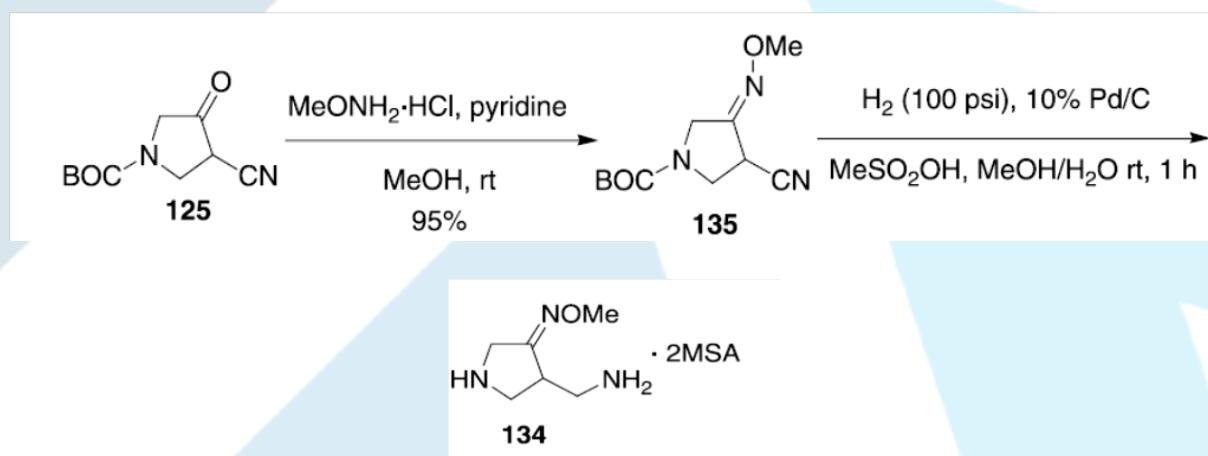
أوكسيم 129 و ذلك باستخدام هيدروكلورور ميتووكسيل أمين بوجود بيكاربونات الصوديوم و بمردوه قدره 88%. نزع الحماية عن مجموعات الأمين تم تحقيقه باستخدام كلورور الأسيتيل في الميتانول بدرجة الغليان ممعطياً بذلك الملح ثنائي كلور الماء للمركب 130 بمردوه قدره 94%.



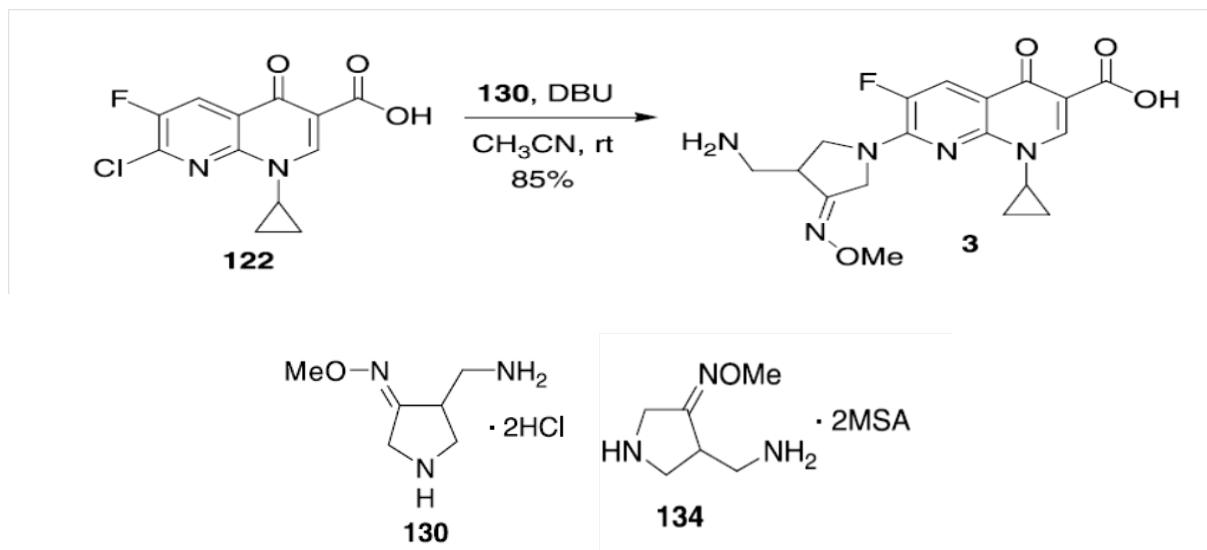
تم تطوير هذا الاصطناع و ذلك بتقليل عدد الخطوات اللازمة لتحضير السلسلة الجانبية المرتبطة مع الكربون C_7 . تم الانتقال من المركب 125 إلى المركب 134 (الذي هو الملح ثنائي ميتانسلفونات للمركب 130) بمرحلتين فقط.

➤ تحويل الفا سيانو البيروليدينون 125 إلى ميتييل أوكسيم 135 بمردوه قدره 95%.

➤ بعد عدة محاولات و تجارب على الوسطاء و محلات و الحموض المستخدمة تم التوصل إلى شروط ملائمة لإجراء هدرجة انتقائية لمجموعة السيانو و ذلك باستخدام 10% بالاديوم/كربون في الميتانول بوجود حمض ميتان سلفونيك لنجصل بذلك على المركب 134 بمردوه عالٍ.

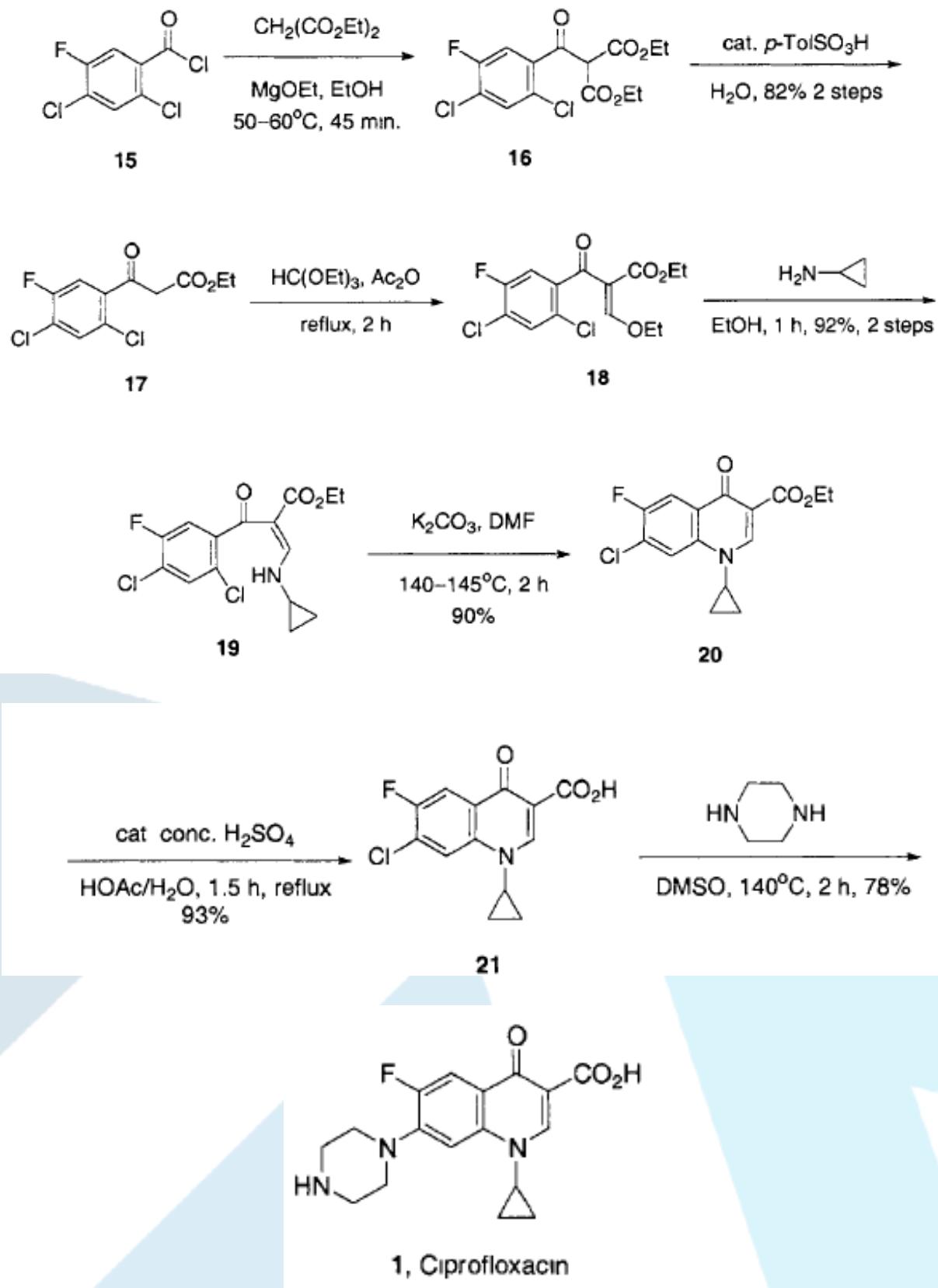


أخيراً، تم إجراء تفاعل الارتباط بين المركبين 122 و 130 (أو 134) بشرط لطيفة و بوجود DBU في الأسيتونتريл بدرجة حرارة الغرفة لنحصل بذلك على المركب النهائي 3 والذي هو الجيميفلوكساسين بمقدار 85%.



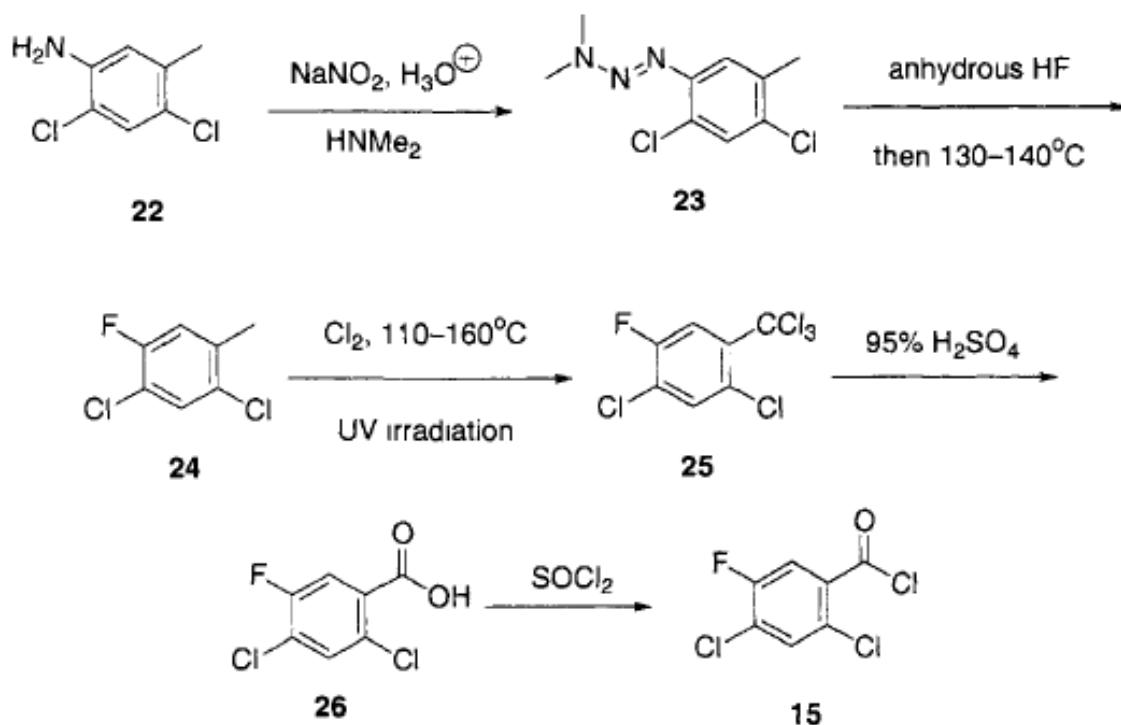
4-اصطناع السيبروفلوكساسين *Synthesis of ciprofloxacin*

تم وضع هذه الطريقة في الاصطناع عام 1981 باستخدام 4-دي كلورو-5-فلوروبنزويل كلوريد كمادة اولية حيث تعطي بالتكاشف مع دي ايتيل المالونات و بوجود ايتوكسيد المغنيزيوم المادة 16 التي تخضع لتفاعل نزع مجموعة الكربوكسيل باستخدام حمض التوسيل لتعطي ايتيل 2.4-دي كلورو-5-فلورو بنزويل اسيتات و الذي بدوره يخضع لتكاشف ديكمان مع ايتيل اورتو فورمات تحت التقطر المرتد بوجود بلا ماء حمض الخل لنحصل بعدها على اكريلات الايتيل التي تعالج بدورها مع سيكلوبنزوبييل امين بوجود الايتانول عن طريق إضافة ميكائيل لنحصل على الاينامين الذي يخضع لتفاعل حلقة داخل الجزيئ ونحصل على الكينولون حيث تعطي الحلمهة الحمضية لمجموعة الاستر الايتيلية بوجود حمض الكبريت المركب 6-فلورو-7-كلورو-4-كينولون و الذي يعطي بتفاعله مع البيبرازين على الكربون 7 المركب النهائي وهو السيبروفلوكساسين.



اصطناع المركب Synthesis of 2,4 dichloro-5-florobenzoyl chloride

انطلاقاً من المركب التجاري 2,4 dichloro-5-Methyl phenylamine (22) بوجود حمض الأزوتى ثم تم معالجته بثنائي أمين ميتيل مما ادى إلى تشكيل تريازين (23). تم حل التري ازين بوجود زيادة من حمض فلور الهيدروجين للأمائي مما ادى إلى تشكيل 2,4 dichloro-5-Methyl phenyl diazonium fluoride (24) إضافة إلى تحرر دي ميتيل أمين في نفس الوقت. في المرحلة التالية وبدون عزل تم تسخين فلور اريل الديازونيوم إلى الدرجة 130-140 °C مما ادى إلى الحصول على 3- فلور التولوين (24) الذي بدوره اعطى مركب ثلاثي كلور ميتيل البنزن (25) بعملية الكلورة بوجود الأشعة فوق البنفسجية و الذي تمت حلمته بسهولة بوجود حمض الكبريت 95% ليعطي حمض البنزونيك (26). اخيراً تم تحويل الحمض (26) إلى المركب (15) باستخدام كلوريد الثيونيل.



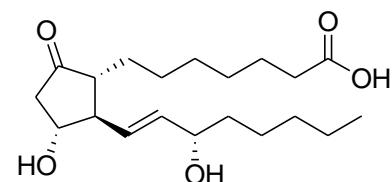
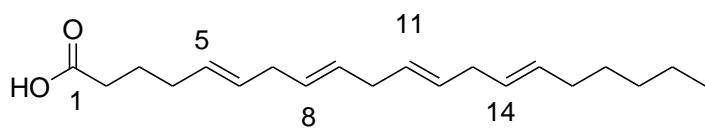
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

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 .



آلية عمل أدوية الالتهاب الستيروئيدية:

لم تعرف الآلية الدقيقة لتأثير هذه الأدوية بشكل نهائى. من المعتقد أنها تعمل في معظمها كمثبطات غير انتقائية لأنزيم سيكلوكسيجيناز، فتثبط السيكلوكسيجيناز-1 (COX-1) والسيكلوكسيجيناز-2 (COX-2).

وتحفز إنزيمات السيكلوكسيجيناز تكوين البروستاغلاندينات والثربوكسان من حمض الأراشيدونيك (الذى يشتق من الغشاء الخلوي بواسطة إنزيم فوسفوليپاز-2). إحدى وظائف البروستاغلاندينات العمل كجزئيات مرسلة في عملية الالتهاب. تم توضيح آلية عمل مضادات الالتهاب الستيروئيدية العالم البريطاني جون روبرت فان، الذي حاز على جائزة نوبل فيما بعد. ويحتمل أن يكون لأنزيم السيكلوكسيجيناز-3 المكتشف حديثاً نفس دور السيكلوكسيجيناز 1 و 2.

يُوجَد 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 الأسيتامينوفين فعلاً مركزيّاً حاسراً للسائلات العصبية الألمية.

تميّز مسكنات الألم غير الأفيونية بثلاثة أنماط أساسية من التأثيرات: مضادة التهاب، ومسكّنة ل الألم، ومحفّنة حميّة. تستعمل لتخفييف الألم الرأس والآلم العضلي وألم المفاصل بدون تأثيرات مهدّئة أو منومة، كما أن استعمالها لا يسبّب التعود والإدمان والشّمّق (مرح الجنون).

تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية -1

تصنف هذه المركبات في مجموعات وذلك حسب بنية الكيميائية:

مشتقات حمض الاصفار: أسيب، Aspirin، ديفلوبين، Diflunisal

مشتقات حمض الانتراينيليك: حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid, حمض ميفيناميك Mephenamic Acid, حمض ملوفيناميك Meclophenamic Acid.

مشتقات حمض أريل الخل: ديكلوفيناك, فينكلوفيناك Diclofenak, Phenclomenak

مشتقات حمض أريل بربينيك: ايبوبروفين Ibuprofen, كيتوبروفين Ketoprofen, نابروكسين Naproxene, فينوبروفين Fenoprofen.

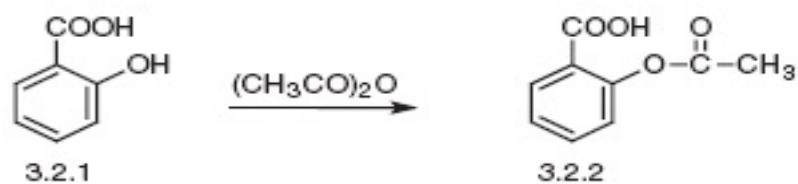
مشتقات حمض الأندوليل/أندين أسيتيك: اندوبيتاسين Indomethacin, سولينداك Sulindac

اًلوكسيكامات: بيروكسيكام Pyroxicam، إيزوكسيكام Isoxycam.

1-1- مشتقات حمض الصرغاف Salicylic acid derivatives

Aspirin - الأسبرين 1-1-1

التسمة: أستيل حمض الصرفاص.



تأثيراته وآلية التأثير:

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

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

استخداماته:

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

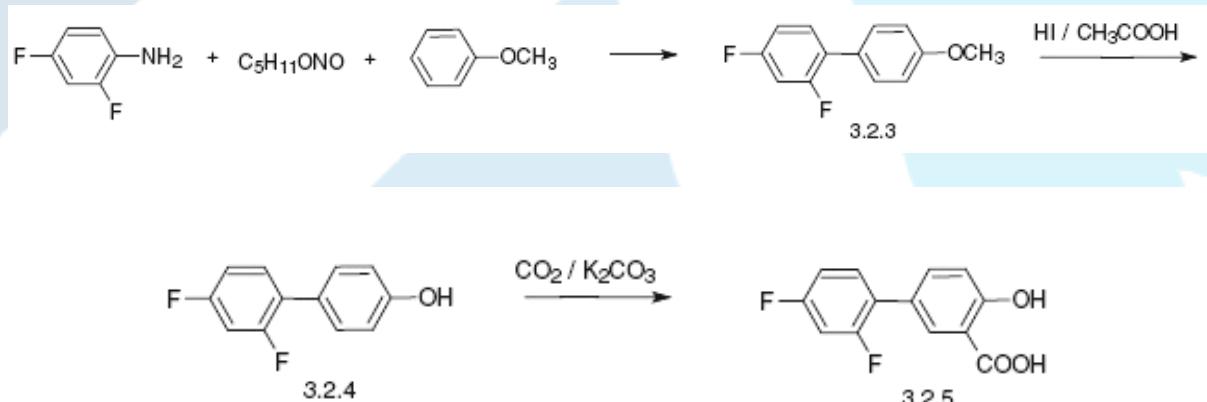
مرادفاته:

يملك الأسبرين أكبر عدد من المرادفات مثل أسيتوزال Acetosal، أسيتيل حمض الصفاصاف AcetylSalicylic و سيتوزال Cetosal وغيرها.

1-1-2- ديفلونيزال Diflunisal

التسمية: حمض 2',4'-ثنائي فلورو-4-هيدروكسي-3-ثنائي فينيل كاربوكسيلي.

الاصطناع:



تأثيراته: مسكن للألم ومحفف 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 صفصفات المغنتيوم وصفصفات الصوديوم ولكنها أقل فعالية من الأسبرين في نفس الجرعة. تعتبر هذه الأملاح أكثر ملاءمة عند المرضى الحساسين تجاه الأسبرين.

صفصفات المغنتيوم و الكوليں Choline Magnesium Trisalicylate عبارة عن مزيج من صفصفات الكوليں وصفصفات المغنتيوم والتي لديها نفس تأثير الأسبرين ومع ذلك فهي أكثر ملاءمة عند المرضى الذين يلاحظ عليهم تأثيرات معدية معوية عند تناول الأسبرين.

1-2- مشتقات البيرازولون Pyrazolones

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

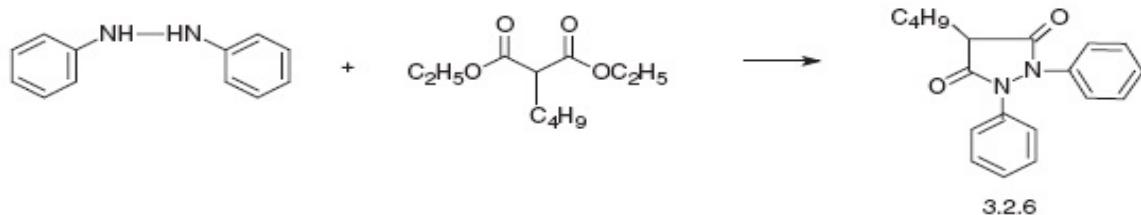
يعتقد أن مشتقات البيرازولون مثل الأسبرين تثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات وتنقص من النفوذية الشعرية وهكذا تمنع تطور التفاعلات الالتهابية. أظهر استخدام البيرازولونات في الطب حالات بده ندرة المحببات مما حد من استخدامها.

يعتبر ميتاميزول الصوديوم أكثر مشتقات البيرازولون استخداما في الطب (مع أنه يمنع 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-(إيتوكسيبيبيريدين)كاربوميتوكسي بنزوفينون والحاصر العقدي 2,2-ثنائي فينيل 4-بيبريديل أسيت أميد.

1-2-1- فينيل بوتاazon Phenylbutazone

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

الاصطناع:

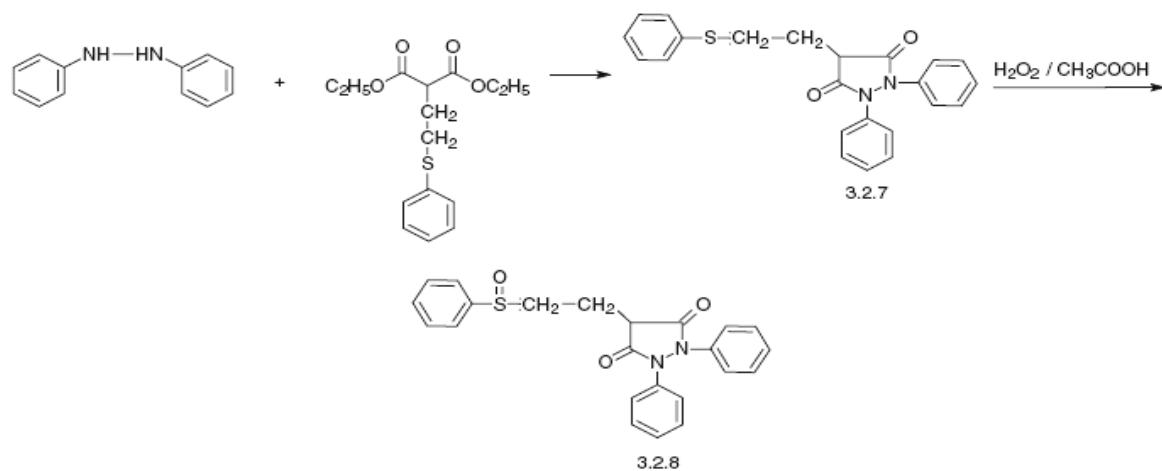


استعمالاته: يستعمل فينيل بوتاazon للتخليص من آلام الرأس الخفيفة إلى المتوسطة والتهاب المفاصل الريثاني والتهاب المفاصل العظمي.
مرادفات: **الغوفيرين** Algooverin, **أزوليد** Azolidin, **بوتاوزوليدين** Butazolidin وغيرها.

1-2-2- سولفينبيرازون Sulfinpyrazone

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

الاصطناع:

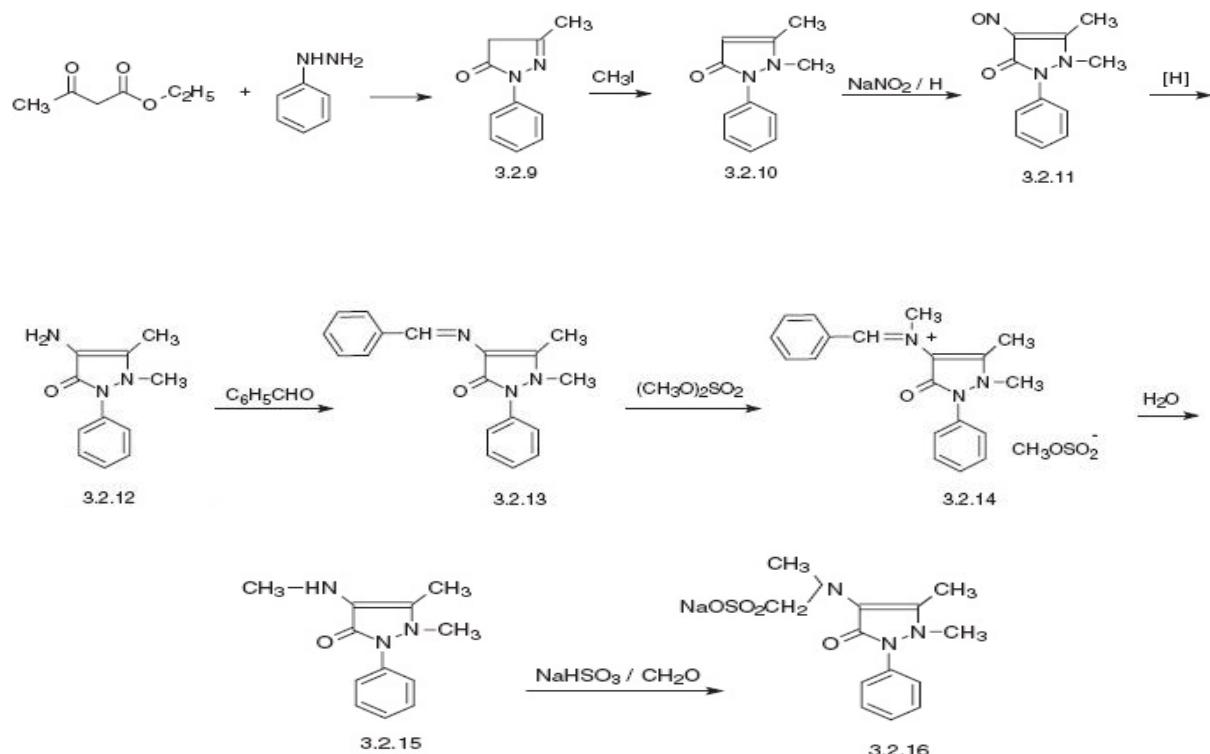


استعمالاته: نفس استعمالات فينيل بوتاazon. مرادفات: انتوران Anturane, اينتورين Enturen.

1-2-3- ميتاميزول الصوديوم Methamizole sodium

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

الاصطناع:



تأثيراته:

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

يعتبر مناسباً جداً 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، الرضخ، الحروق، وجع الرأس ووجع الأسنان). تعتبر ندرة المحببات من الآثار الجانبية المحتملة لاستخدام هذا الدواء.

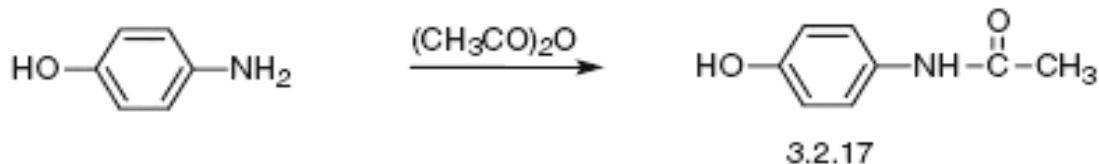
مرادفاتاته: ديبيرون Dipyrone، أنالجين Analgin وغيرها.

1-3-1- مشتقات بارا أمينوفينول **p-Aminophenol derivatives**

1-3-1- أسيت أمينوفين **Acetaminophen**

التسمية: هو بارا-أسيت أمينوفينول.

الاصطناع:



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

استعمالاته: مسكن للألم ومحفف للحمى، وقد صمم لتسكين الألم المتوسط وله فعالية مشابهة للأسبرين.

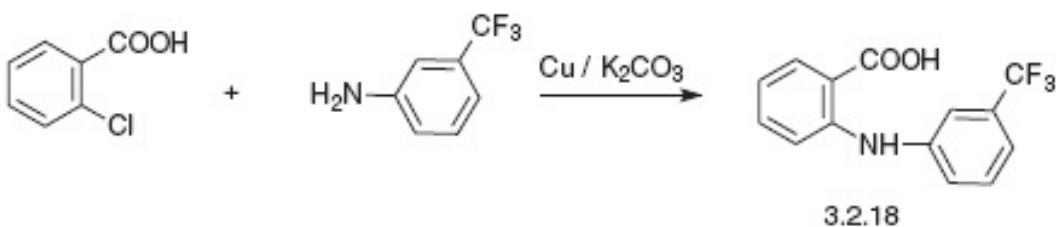
مرادفاته: باراسيتامول Paracetamol, تيلينول Tylenol وغيرها.

1-4-1- مشتقات حمض الانتراينيليك Anthranylic Acid derivatives

1-4-1-1- حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid

التسمية: حمض N-(الفا,الفا,الفا-ثلاثي فلوروميتييل- m- توليل) الانتراينيليك.

الاصطناع:



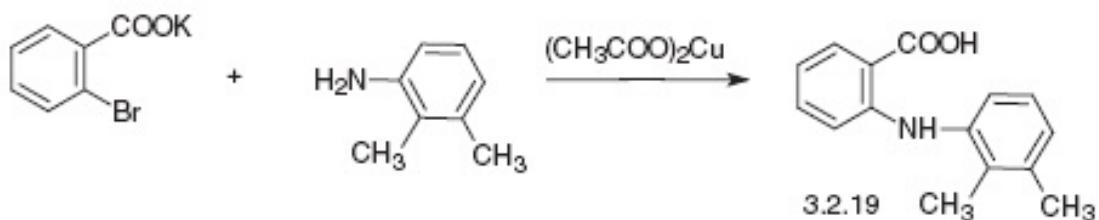
استعمالاته: يستعمل فلوفيناميك أسيد في حالات الألم المتوسط وعسر الطمث لكن لا يجب تناوله لأكثر من أسبوع واحد بسبب إمكانية حدوث سمية كلوية وسمية معدية معوية وفقر دم. يستعمل هذا المركب كثيراً بالمشاركة مع مضاد التخثر الوارفارين حيث أن التأثير المضاد للتخثر يشتد عند الاشتراك مع حمض الفلوفيناميك.

مرادفاته: أرليف Arlef, وفليكسوكويوتان Flexocutan, ورومازال Romazal وغيرها.

1-4-1-2- حمض مفيناميك Mefenamic Acid

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

الاصطناع:



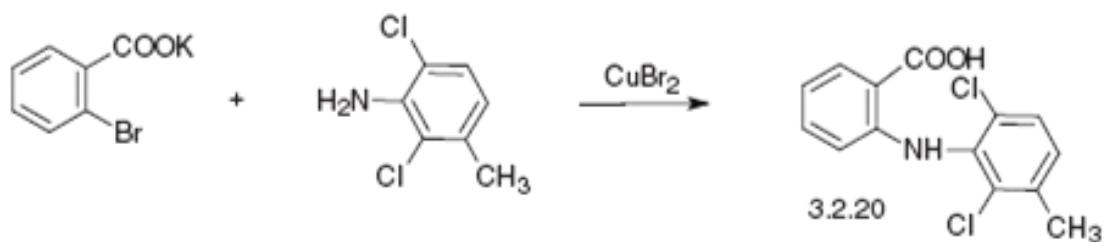
استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

مرادفاته : باركيميد Parkimed, بونستان Ponstan, بونستل Ponstel وغيرها.

1-4-3-حمض ميك洛فيناميك Meclofenamic Acid

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

الاصطناع:



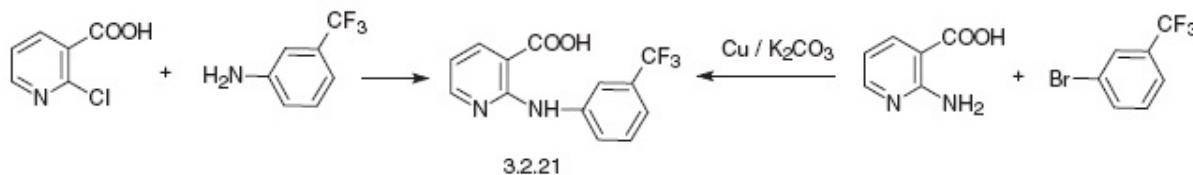
استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

مرادفاته : مرادف لهذا الدواء هو موفيتز Movens.

1-4-4-حمض نيفلوميك Niflumic Acid

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

الاصطناع:



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

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

1-5-1- مشتقات حمض بروبيونيك Propionic acid derivatives

1-5-1-1- ايوبروفين Ibuprofen

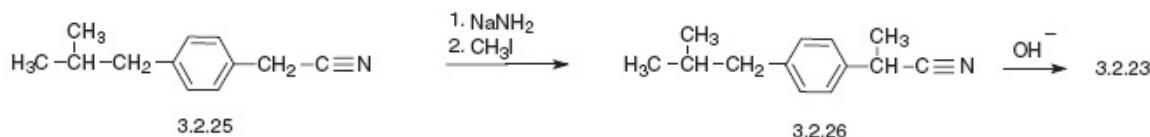
التسمية: حمض 2-(4-ايزو بوتيل فينول) بروبيونيك.

الاصطناع: يتم الاصطناع وفقاً لطريقتين

الطريقة الأولى: تبدأ بتفاعل بين 2-مي Till 1- فينيل البروبان مع كلوريد حمض الخل بوجود حمض لويس



الطريقة الثانية: تبدأ بتفاعل كلوره مي Till 1- فينيل البروبان و مزيج من الفورم الدهيد و حمض كلور الماء بوجود حمض لويس



التأثيرات: الإيبوبروفين هو الدواء الأول من مشتقات حمض البروبينيك التي سمح باستعمالها سريريا. يبدي الإيبوبروفين فعلاً مسكنًا للألم ومضادًا للالتهاب ومحفظًا للحمى قابلاً للمقارنة بل ويفوق التأثير الخاص بالأسبرين والأسيتامينوفين. تحمله أفضل من الأسبرين وتأثيراته الجانبية نادراً ما تلاحظ.

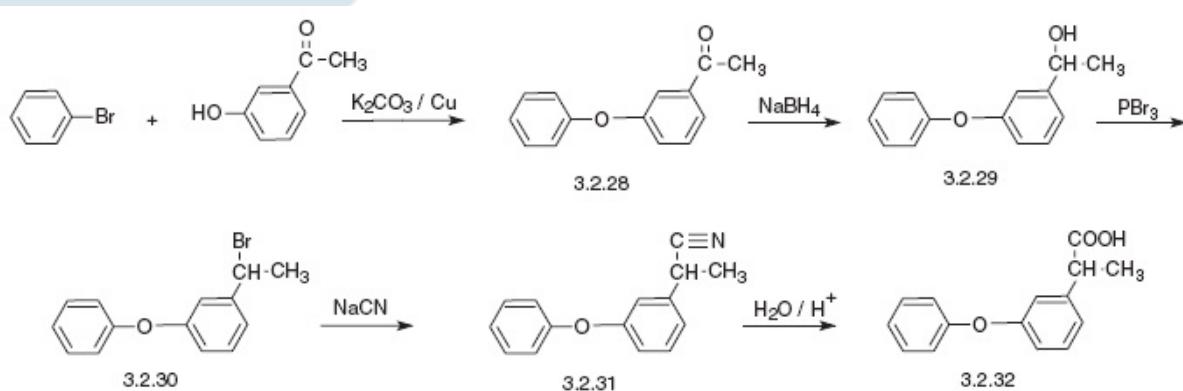
الاستعمالات: يستعمل لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي والأشكال المختلفة من الأمراض الرثيانية المتعلقة وغير المتعلقة بالمفاصل، ولعلاج الألم الناتج عن الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المحيطي، هجمة النقرس والألم العصبي والألم العضلي والتهاب الفقار الالاصق والتهاب الجذر والتهاب النسيج الرخو الرضجي والجهاز العصبي الهيكلي. يستعمل كدواء مساعد في العدوى والأمراض الالتهابية للأذن والأذن والحنجرة، والتهاب السن وعسر الطمث ووجع الرأس والأسنان. ليس من المستحسن استعماله عند المرضى الذين لديهم قرحة معدية.

المرادفات: بروفين Brufen، إيبوفين Ibufen، مورتين Motrin، ربوبوجين Rebugen وغيرها.

1-5-2- فينوبروفين Fenoprofen

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

الاصطناع: يصطنع الفينوبروفين، 2-(3-فينوكسي فينيل) بروبيونيك أسيد (3.2.32) من 3-هيدروكسي أسيتوفينون، الذي يتم أستره بواسطة بروموبنزون بوجود كربونات البوتاسيوم والنحاس، ينتج 3-فينوكسي أسيتوفينون (3.2.28). مجموعة الكربونيل بالمركب الناتج يتم إرجاعها بواسطة بوروهيدريد الصوديوم ليتشكل الكحول (3.2.29). ثم يتم استبدال مجموعة الكحول بمجموعة بروم ، يتفاعل المركب الناتج مع سيانيد الصوديوم ليعطي 2-(3-فينوكسي فينيل) بروبيونيتيل (3.2.31) وتم حلمة المركب للحصول على الفينوبروفين.



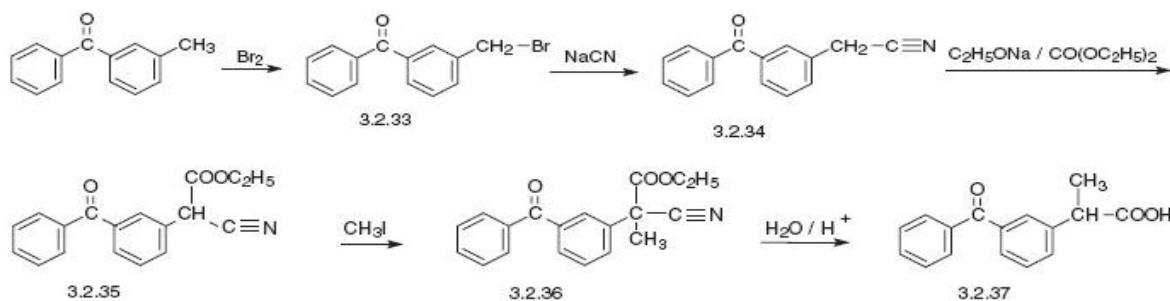
الاستعمال: الفينوبروفين مشابه لمجموعة المركبات المشروحة في الأعلى كيميائياً ودوائياً. يستعمل في علاج أعراض التهاب المفاصل الرثوي والفصائل العظمي، لكنه يبدي عدداً من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة.

المرادفات: ديستا Dista

1-5-3- كيتوبروفين Ketoprofen

التسمية: حمض 2-(3-بنزوئيل) بروبيونيك.

الاصطناع: يتم تصنيع كيتوبروفين، 2-(3-بنزوئيل) حمض البروبيونيك (3.2.37)، من 3-ميثيل بنزويفينون، حيث يتم إضافة ذرة بروم للمركب السابق فيتشكل 3-برومو ميثيل بنزويفينون (3.2.33) ثم يتفاعل المركب مع سيانيد الصوديوم ليعطي 3-سيانو ميثيل بنزويفينون (3.2.34)، والذي يتفاعل مع دي ايتيل أستر حمض الكربونيك بوجود اي�وكسيد الصوديوم، ينتج مشتق أستر السيانوسينيک (3.2.25) الذي تتم ألكلته بواسطة يوديد الميثيل ويُخضع المنتج الناتج للحملة الحمضية فينتج الكيتوبروفين (3.2.37).



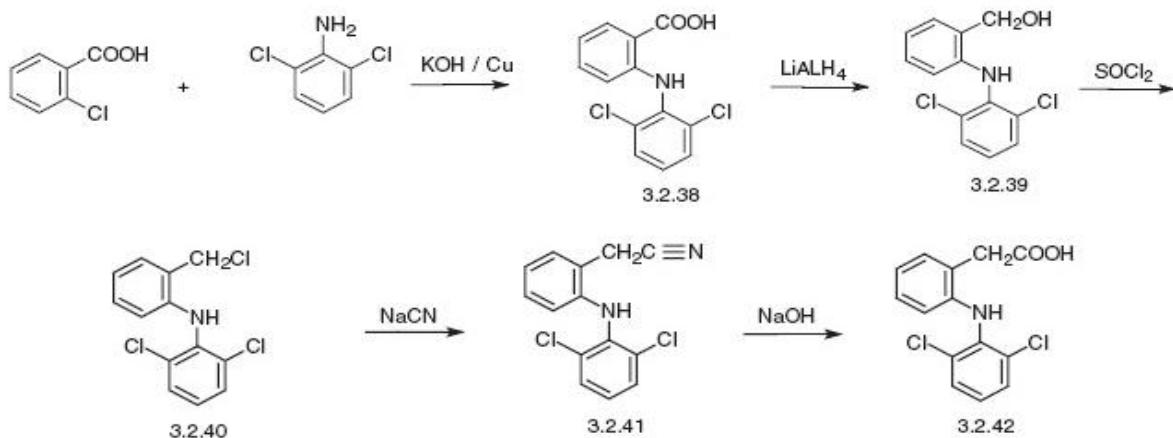
الاستعمال: يستعمل الكيتوبروفين لهدئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصائل العظمي والتهاب الفقار اللاصق والنقرس وألم الظهر وألم العصب والالم العضلي. يستعمل أيضا في ألم الرضي الخفيف، وبشكل خاص في الإصابات الرياضية مثل التواء الكاحل أو تمزق الأربطة والتمزق العضلي. يظهر الكيتوبروفين عددا من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة على وظيفة الكبد والكلية وأيضا على السبيل المعدى المعاوي.

1-6- مشتقات حمض الخل Acetic Acid derivatives

1-6-1- ديكلوفيناك Diclofenac

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

الاصطناع: يبدأ الاصطناع بتفاعل بين 2- كلور حمض البنزوئيك و 2.6- دي كلورو الأنيلين في وسط قلوي. يتم إرجاع المركب الناتج باستخدام رباعي هيدрид الليثيوم والألمنيوم. ثم يتم استبدال الوظيفة الكحولية بهما بوجين باستخدام كلوريد الثيونيل، يلي ذلك استبدال مجموعة الكلور بنتريل الصوديوم. تعطي الحملة القلوية للمركب (3.2.41) الديكلوفيناك.



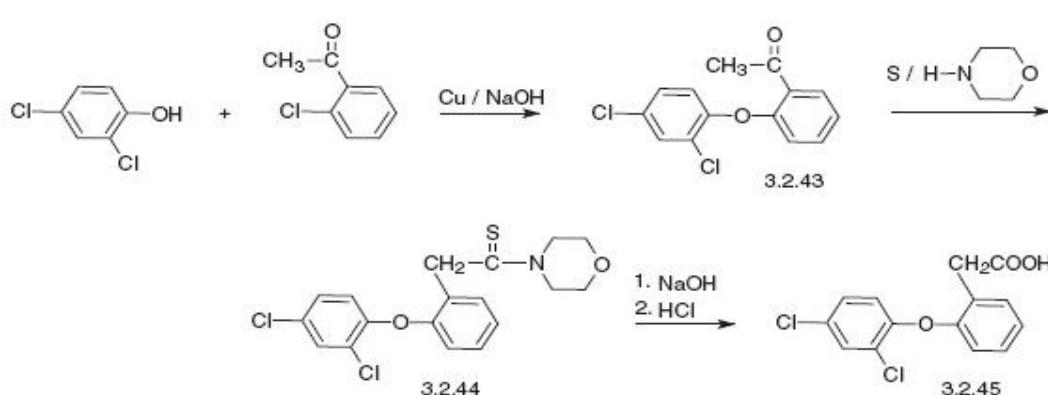
الاستعمال: يمتلك الديكلوفيناك كل الخصائص الفريدة لمجموعة أدوية حمض البروبونيك بل أنه يفوق الأسبرين والايبروفين والأنالجين في الفعل المضاد للالتهاب والمسكن للألم. يستعمل في الروماتيزم الحاد والتهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والفصال وألم الظهر وألم العصب والألم العضلي. نادراً ما يحدث آثاراً جانبية.

المرادفات: Voltaren

1-6-2- فينكلوفيناك Fenclofenac

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

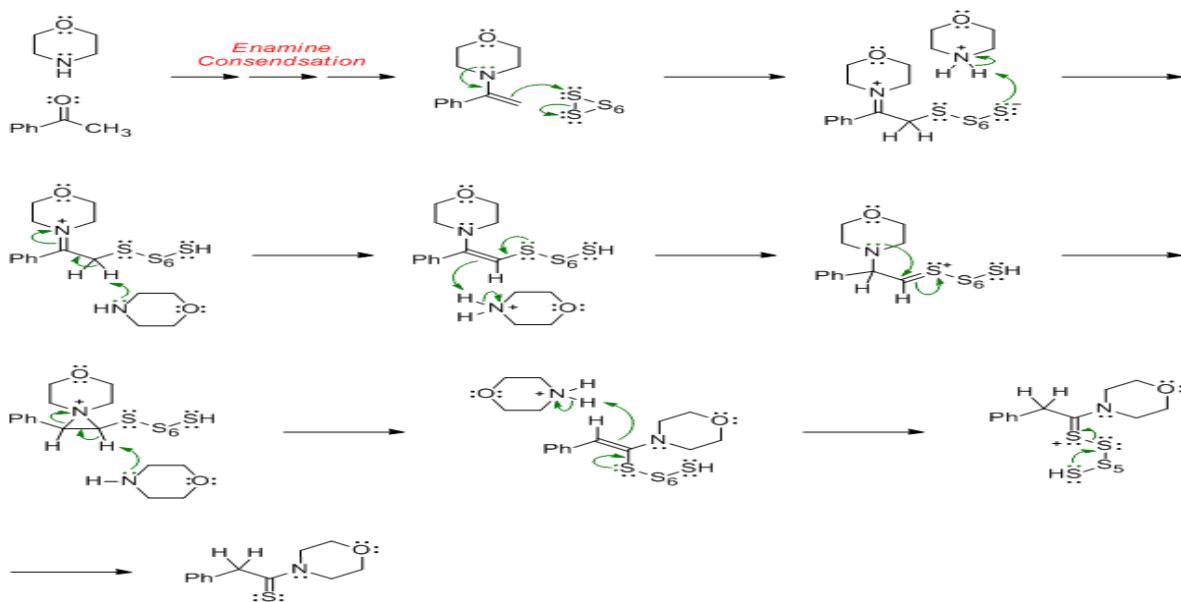
الاصطناع: يعتمد هذا الاصطناع على تفاعل Willgerodt



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

المرادفات: Flenac

آلية تفاعل Willgerodt



1-7- حمض الأندوليل والاندين أسيتيك acids acetic Indolyl/indene

تعتبر أدوية هذه السلسلة (الاندوميتاسين وتولميتين وسولينداك) مضادات التهاب غير ستيروئيدية فعالة جداً بالإضافة إلى فعلها السريع والقوي المسكن للألم. تعتبر هذه الأدوية مثبطة قوية لاصطناع البروستاغلاندين الحيوي.

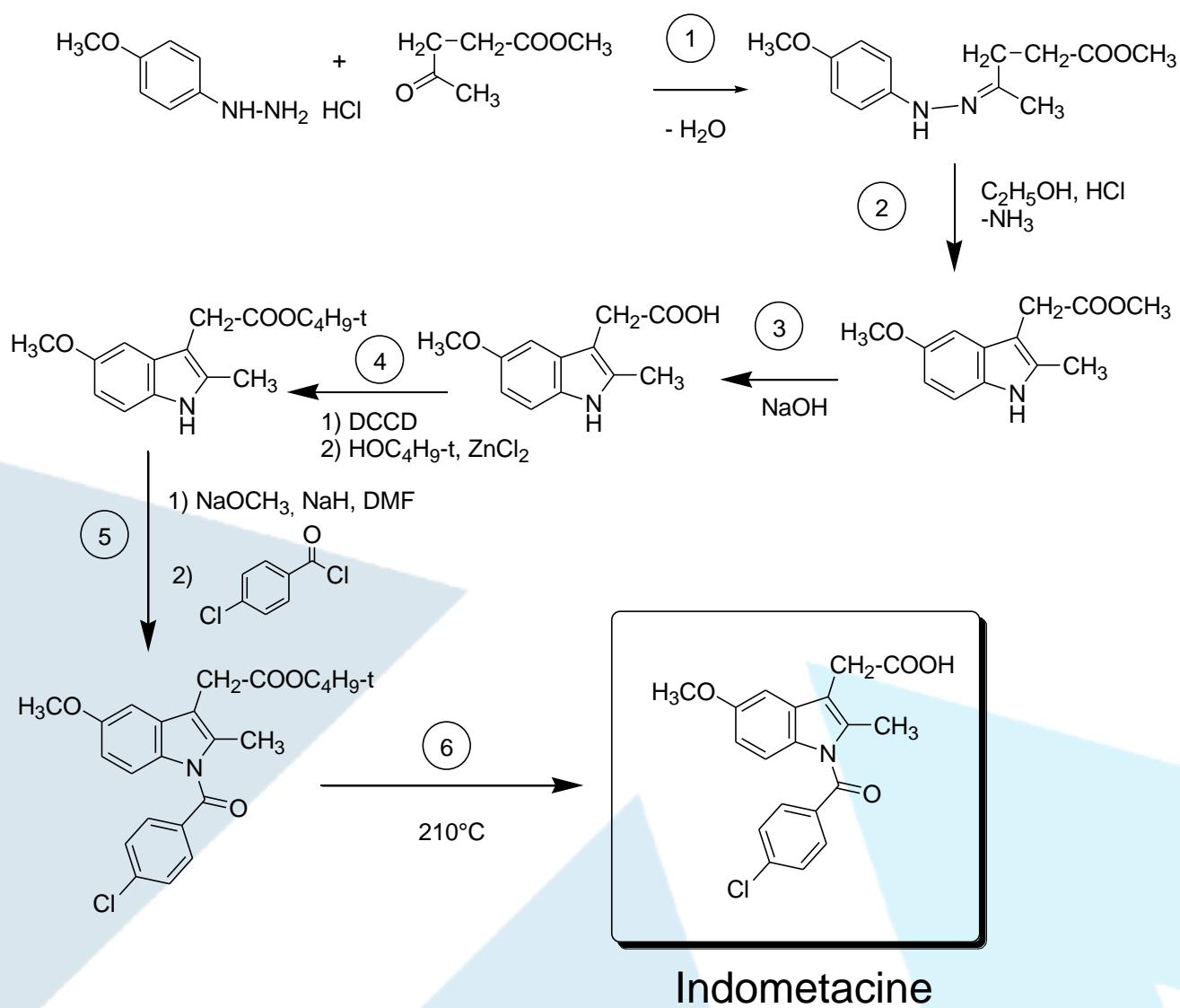
1-7-1- اندوميتاسين Indomethacin

التسمية: 1-(N-كلوروبنزوييل)-5- ميتوکسی-2- میتیلاندول-3- حمض الخل.

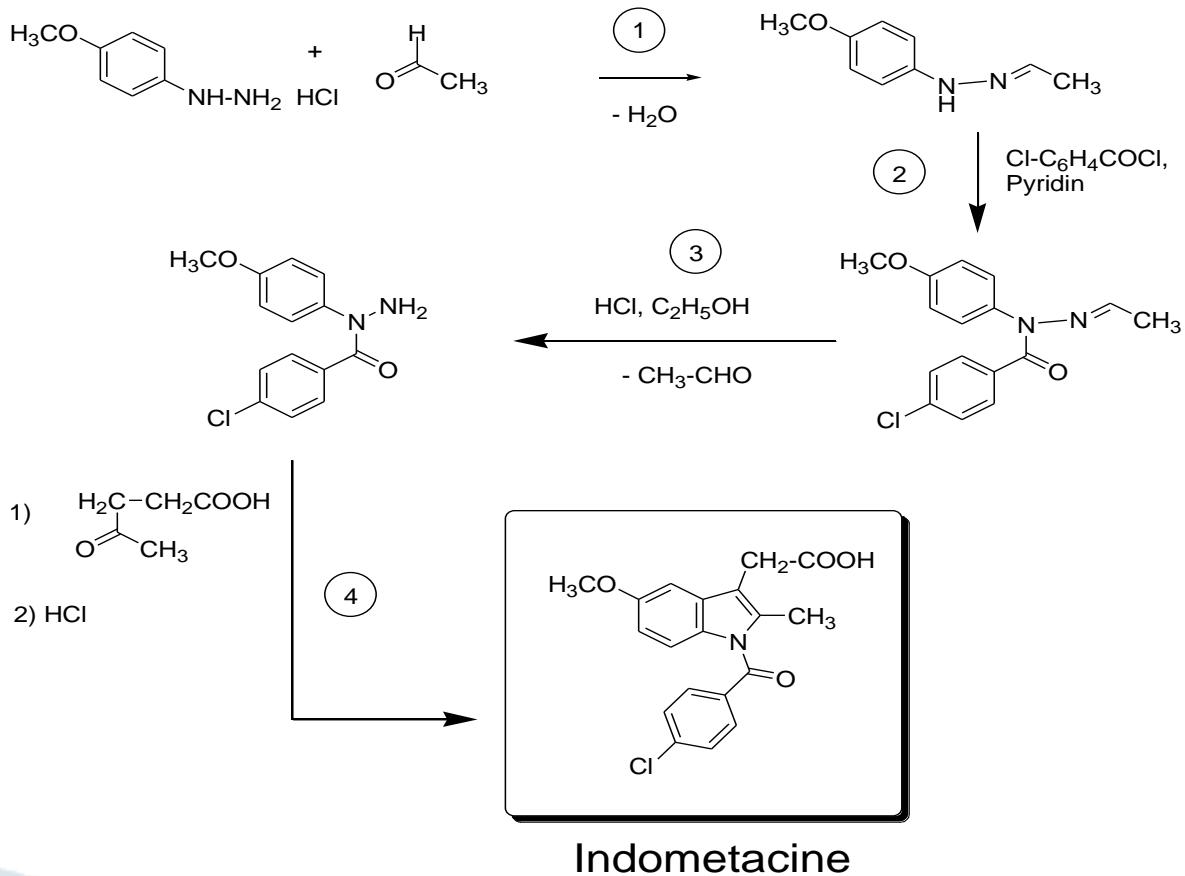
الاصطناع: يتم بإحدى الطريقتين التاليتين

الطريقة الأولى: تبدأ من 4- ميتوکسی فينيل هيدرازين. يتم التفاعل لصنع إندول من فينيل هيدرازون (3.2.46) بطريقة فيشر، باستخدام حمض الليفولينيك أستر كمكون كربونيل، كلوريد الهيدروجين كعامل مساعد، الإيثanol كمدبب، لإعطاء أستر الميثيل من حمض 5- ميتوکسی-2- ميتشيل 3-إندول أسيتيك (3.2.47). يتحلل المنتج بواسطة قلوي إلى حمض إندول أسيتيك 5 ميتوکسی-2- ميتشيل-3 (3.2.48) ثم يتم تشكيل ثلاثي بوتيل أستر من حمض 5 - ميتوکسی-2- إندول أسيتيك (3.2.49) باستخدام كحول ثلاثي البوتيل وكلوريد الزنك بوجود دي سيكلاو هكسيل كاربودي أميد

المركب الناتج يخضع للأسيلة في ذرة النيتروجين الاندولي بواسطة p-chlorobenzoyl كلوريد في دي ميثيل فورماميد، باستخدام هيدريد الصوديوم كأساس، الناتج ثلاثي بوتيل أستر 1-(ب-كلوروبنزوييل)-5- ميثوكسي 2- ميثيل 3- إندوليل أسيتيك أسيد (3.2.50) كذلك يخضع للتحلل الحراري فينتج الإندومنيتاسين (3.2.51).



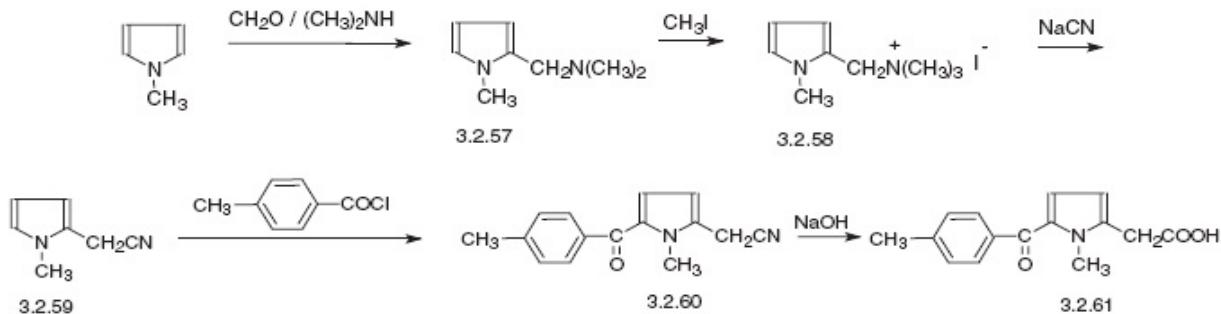
الطريقة الثانية



1-7-2- تولميتين Tolmetin

التسمية: 1- ميتييل - 5- n- توليليبيرول - 2- حمض الخل.

الاصطناع: يصنعن من 1-ميثيل بيرول ، الذي يعطي بالتفاعل مع الفورم الدهيد و دي ميتييل أمين 2-ديميثيل أمينو ميتييل-1-ميثيل بيرول (3.2.57). تم مثيلة المركب الناتج باستخدام يوديد الميتييل ، ليعطي الملح الرباعي الموافق (3.2.58). يتفاعل المركب مع سيانيد الصوديوم يعطي 1-ميثيل بيرول-2-أسيتونترييل (3.2.59)، الذي يتأكسد بالموقع ألفا من حلقة البيروول بواسطة 4-ميثيل بيترنوكيل كلورايد بوجود كلورايد الألمنيوم . يخضع الناتج 1-ميثيل-5-نتوليل بيرول-2-أسيتونترييت (3.2.60) لحمة قلوبة ، يعطى الحمض المناظر ، توليتين (3.2.61).



التأثيرات: يربط مركب توليميتين، مثله مثل الأدوية المشروحة سابقا، اصطناع البروستاغلاندين ويبدي أثرا مسكننا سريعا ومضادا للالتهاب وخففا للحمى.

الاستعمال: يستعمل لتهيئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصائل العظمي.

المرادفات: توليكين Tolmex ، تولمكس Tolectin وغيرها.

3-7-3- سولينداك Sulindac

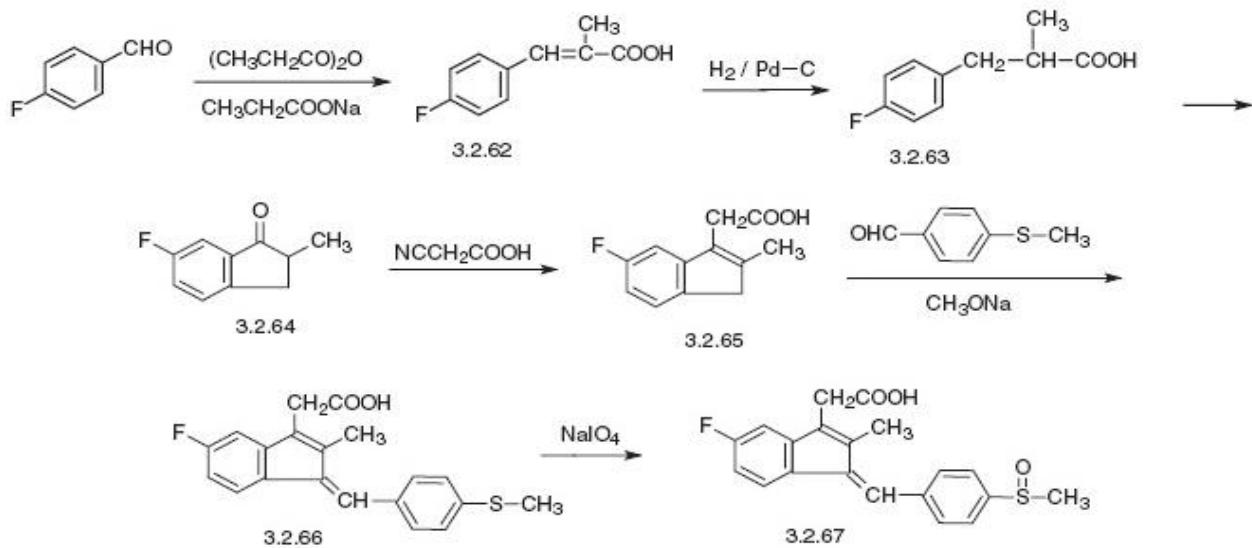
التسمية: 5-فلورو-2-ميتيل-1-(n-(ميتيل سلفونيل)بنزيليدين) إندين -3- حمض الخل.

الاصطناع: يصطنع اطلاقا من N-فلوروبنزالدهيد، عند التكثيف مع بروبيونيك أسيد أنميدريد بوجود اسيتات الصوديوم فينتج (3.2.62)-4 fluoro- α -methylcinnamic acid.

يعطي إرجاع الرابطة الثنائية بتفاعل هدرجة باستخدام البالاديوم 4-فلورو الفا-ميتيل ديهيدرو سناميك أسيد (3.2.63) بوجود بولي فوسفوريك أسيد ، المركب الناتج يتحول إلى 5-فلورو-2-ميثيل-3-إندانون (3.2.64). يخضع الكيتون الناتج لتفاعل Knoevenagel مع حمض سيانوأسيتيك ويزيل الكربوكسيل إلى 5-فلورو-2-ميثيليدين-3-أسيتيك أسيد (3.2.65).

تكثيف المنتج مع n-mercaptopbenzaldehyde بوجود ميثوكسيد الصوديوم يعطي 5-فلورو-2-ميثيل-1-(4-ميثيل تيو بنزيليدين)-3-إندين (3.2.66) أسيتيك أسيد.

تتأكسد ذرة الكبريت بواسطة بريودات الصوديوم إلى السلفوكسيد المافق (3.2.67)، سولينداك.



الاستعمال: يستعمل سولينداك لتهيئة الألم الخفيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصائل العظمي.

المرادفات: سوبرول Suprol, ايمبارال Imbaral وغيرها.

1-8-1 الأوكسيكامات Oxicames

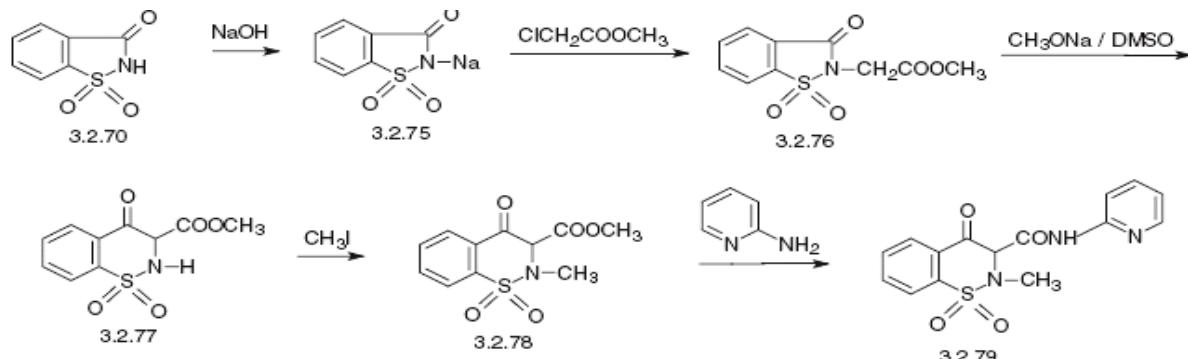
1-8-1-1 بiroكسيكام Piroxicam

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

الاصطناع: يتم اصطناعه انطلاقاً من السكارين حيث ان تفاعل السكارين مع هيدروكسيد الصوديوم يعطي ملح الصوديوم (3.2.75). المركب الناتج يتفاعل مع كلوروأسيتات الميثيل معطياً إيثيل ميثيل أستيك المستبدل بالسكارين (3.2.76). عند تفاعل المركب السابق مع ميثوكسيد الصوديوم بوجود ثنائي ميثيل سلفوكسيد، يخضع المنتج لإعادة ترتيب ليعطي 1,1-ثنائي أكسيد 3-ميثوكسي كربونيل-4-3-ثنائي هيدرو-2-هيدروجين-2,1-بنزوتيازين-4-أون (3.2.77).

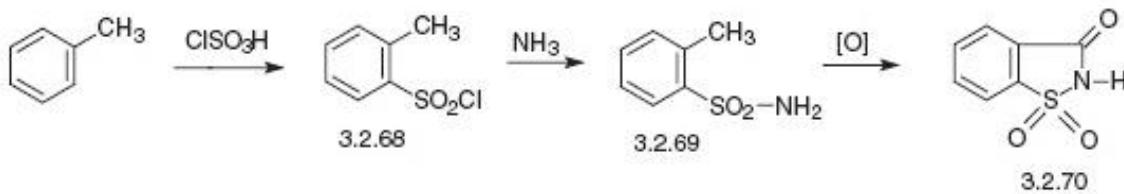
يتم مثيلة هذا المركب عند ذرة النيتروجين باستخدام يوديد الميثيل ليعطي (3.2.78).

يعطي تفاعل المركب السابق الناتج مع 2-أمينو بريدين (البيروكسيكام) (3.2.79)

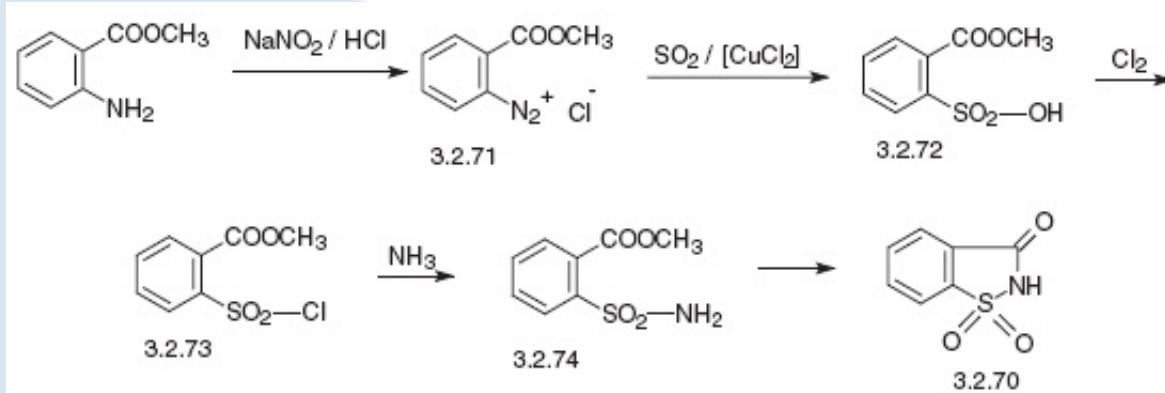


يتم اصطناع السكارين وفق آليتين:

الألية الأولى



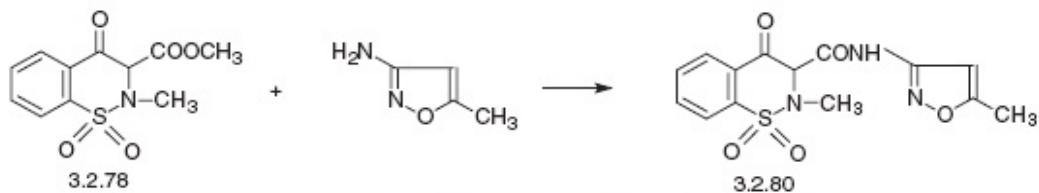
الألية الثانية



1-8-2 إيزوكسيكام Isoxicam

التسمية: 1-ثنائي أكسيد 4-هيدروكسي 2-مethyl 5-ميتيل 3-إيزوكسازوليل 2,1-H2-بنزوتيازين 3-كاربوكساميد

الاصطناع:

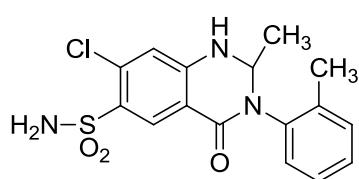


الاستعمال: يستعمل لنفس الاستطبابات التي يستعمل من أجلها البيروكسيكام.

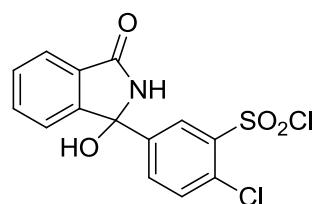
المُادفات: Maxicam, Floxicam

تمارين

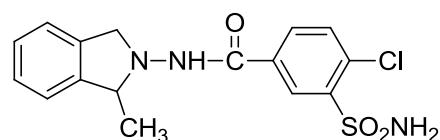
اقتراح طريقة لتحضير المركبات الدوائية التالية:



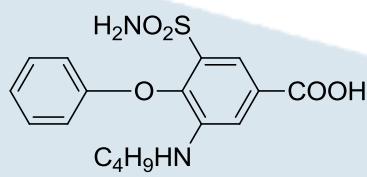
Metolazone



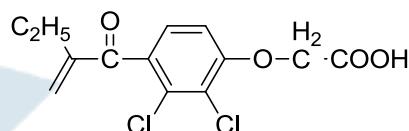
Chlorothalidone



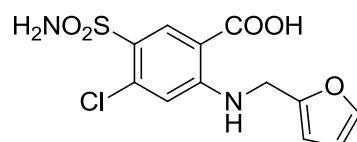
Indapamid



Bumetanide

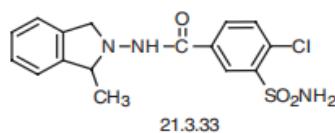
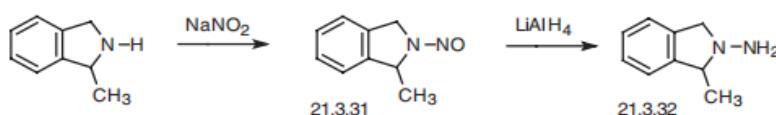


Ethacrynic Acid

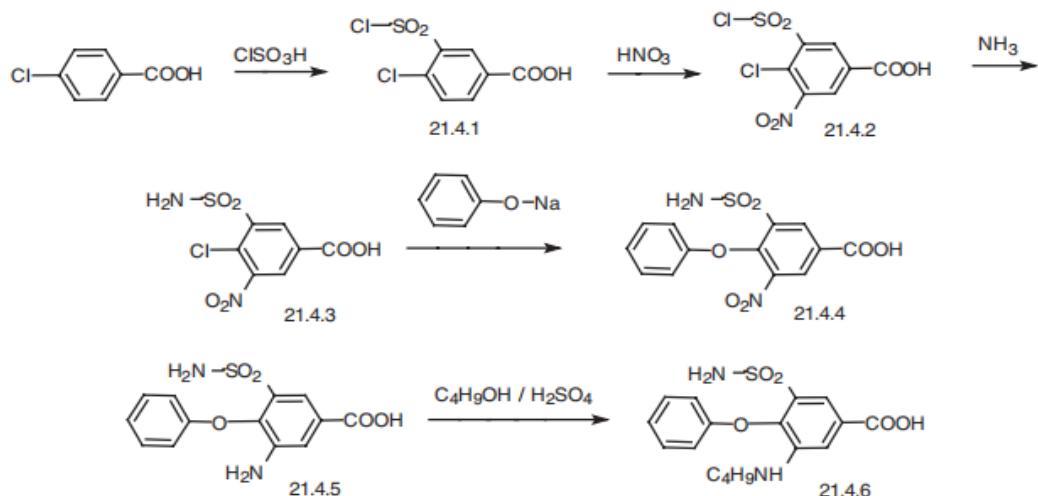


Furosemide

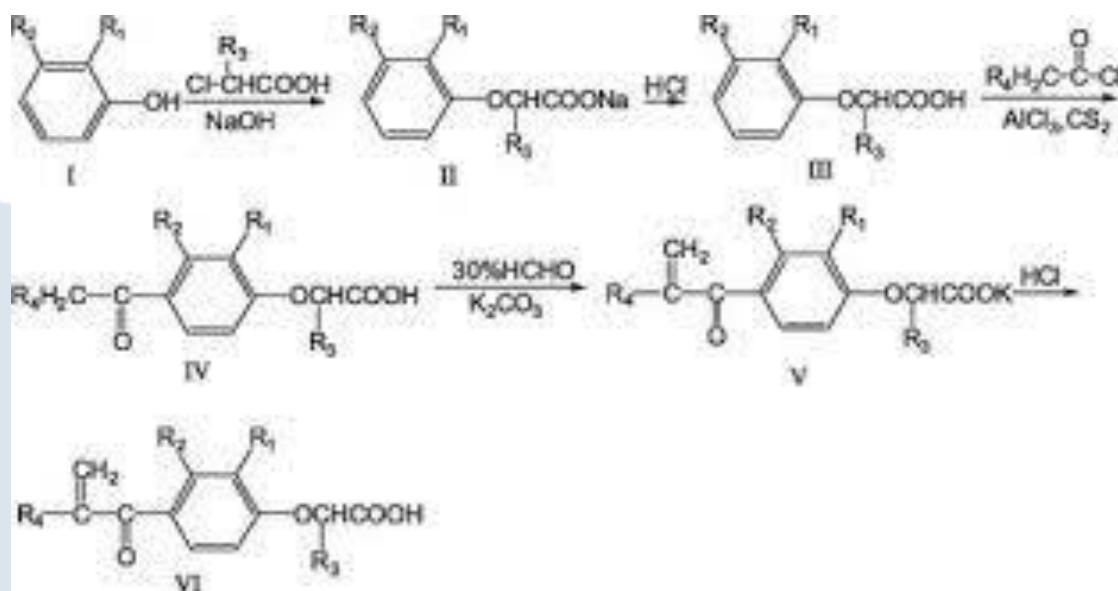
Synthesis of Indapamide



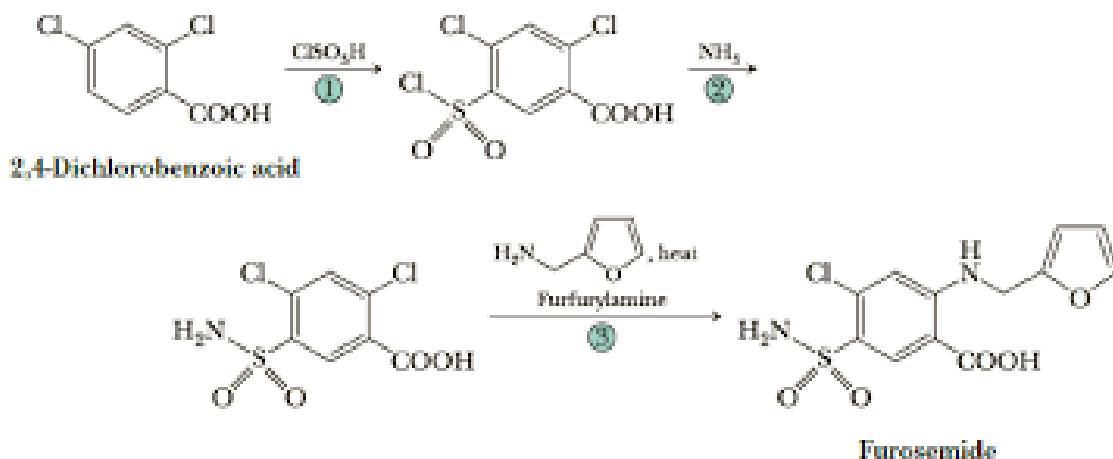
Synthesis of bumetanide



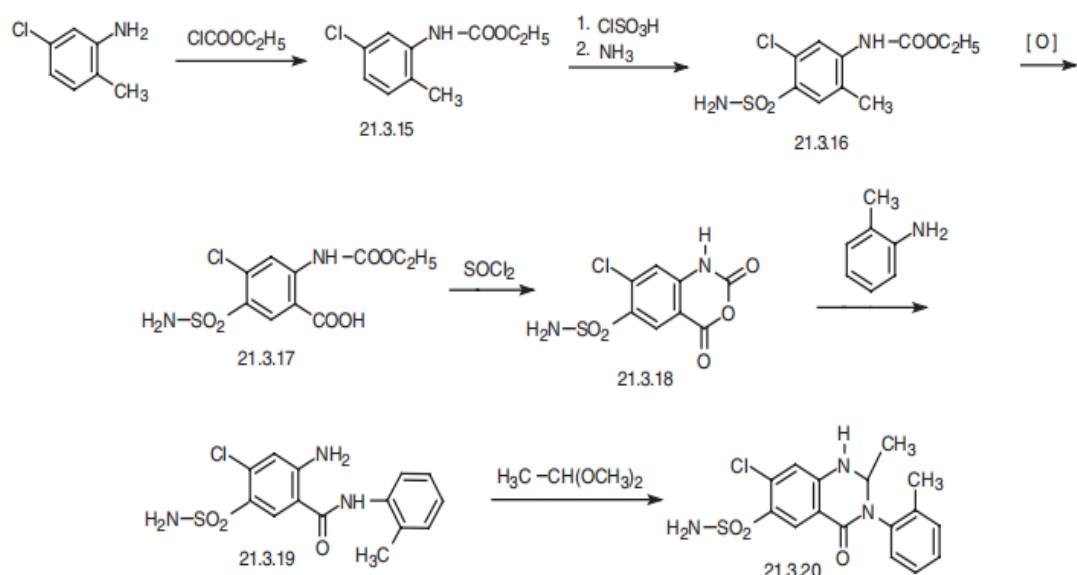
Synthesis of Ethacrynic acid



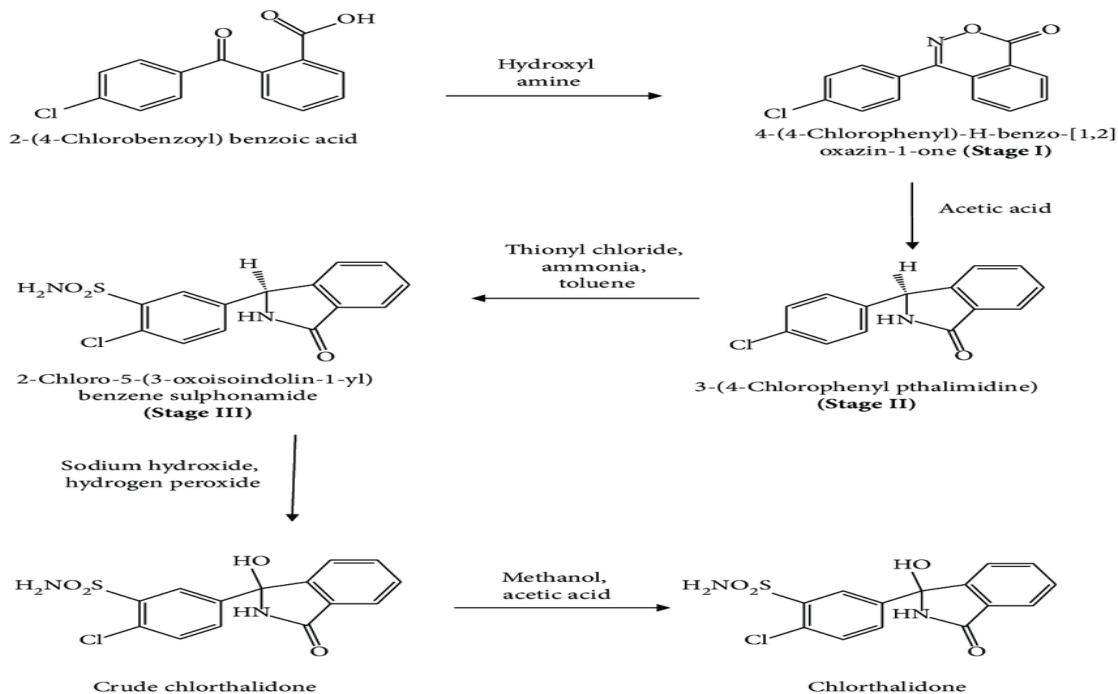
Synthesis of furosemide



Synthesis of Metolazone



Synthesis of chlorthalidone



مطيافية الأشعة تحت الحمراء

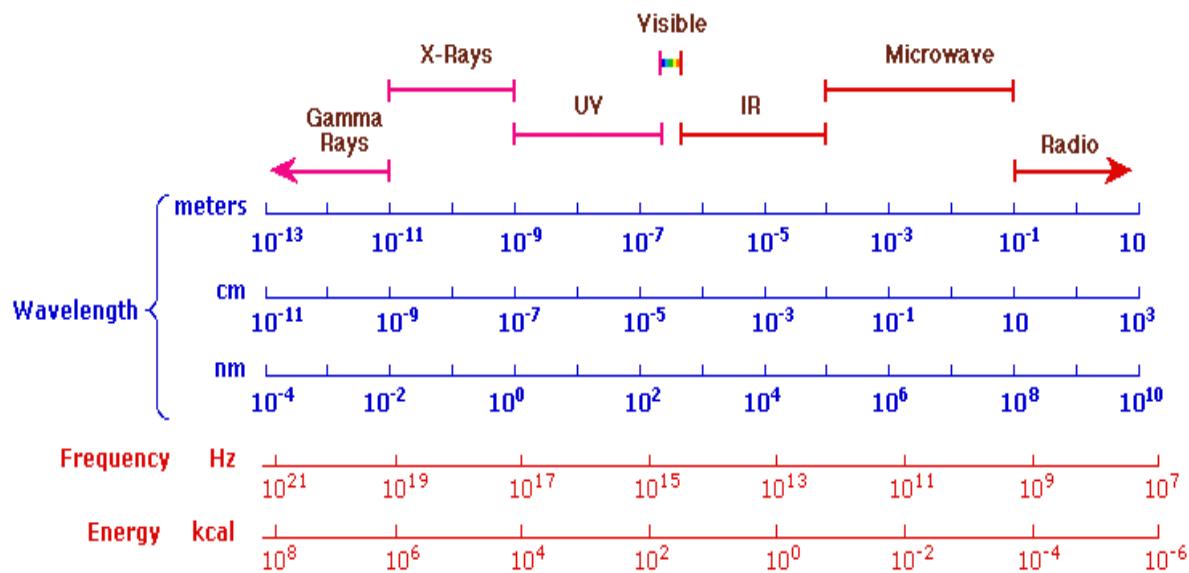
المقدمة:

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

والأشعة تحت الحمراء هي أشعة حرارية، وتتبع من المصباح الحراري، أو من تسخين أي جسم. وكذلك تتبع من الكرة الأرضية، ومن الشمس، والأجرام السماوية بالإضافة إلى ابتعاثها من جسم الإنسان 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.



اكتشاف الأشعة تحت الحمراء

قد تم اكتشاف الأشعة تحت الحمراء من قبل العالم الألماني فريديريك ويليام هيرشل Frederick William Herschel عام 1800 عندما اجرء تجربة تحليل الضوء إلى ألوانه الأساسية من خلال منشور زجاجي، لاحظ ازيداً في درجة الحرارة عند نقل مقياس الحرارة من مجال اللون البنفسجي إلى مجال اللون الأحمر، عندما قام بقياس درجة حرارة مكونات الطيف الملون باستخدام مقياس الحرارة. لاحظ وجود إشعاعات غير مرئية لها خواص الإشعاعات المرئية وتقع بعد الطيف الأحمر. إن وجود مثل هذه الصورة ما هي إلا نتيجة لإصدار الموجات الكهرومغناطيسية من قبل الأجسام المحيطة وانعكاسها عنها، حيث وجد أن هذه الموجات تحتوي على عدد كبير جداً من الترددات، ابتداءً من الترددات العالية للأشعة السينية وأشعة غاما حتى الترددات المنخفضة لموجات الراديوية والتي لا يمكن للعين البشرية رؤيتها جميراً إذ يقتصر مجال رؤية العين على جزء صغير جداً منها تنحصر أطوالها بين 0.4 ميكرومتر و 0.8 ميكرومتر وتسمى الضوء المرئي.

ويصل جزء كبير من أشعة الشمس إلى الأرض بيئة أشعة تحت الحمراء تقع في مجال الطيف الالامري، بين الضوء المرئي والموجات الميكروية، وأطوال موجاتها أكبر من أطوال موجات الأشعة الحمراء، أي أكبر من 0.73 ميكرومتر ولا تتجاوز الـ 1000 ميكرومتر . ويؤدي امتصاص الأشعة تحت الحمراء وإصدارها دوراً رئيساً في عملية التبادل والتنظيم الحراري في جسم الإنسان. ويتعلق هذا الامتصاص والإصدار بالوسط الذي يوجد فيه الإنسان وبالملابس التي يرتديها، فيكون التعرض لجرعة زائدة من هذه الأشعة بالقرب من نار مشتعلة أو بالقرب من أجسام حارة ضاراً، وقد يسبب حروقاً.

نطاق الأشعة تحت الحمراء:

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

التوافر (Hz(v))	V cm ⁻¹	طول الموجة (λ) μm	
3.8-1.2*10 ¹⁴	12800-4000	2.5-0.78	القريبة
1.2-6.06*10 ¹⁴	4000-200	50-2.5	المتوسطة
0.6-0.3*10 ¹⁴	200-10	1000-50	البعيدة
1.2-0.2*10 ¹⁴	4000-400	15-2.5	الأكثر استعمالاً

• الأشعة تحت الحمراء القريبة :Near infrared

و هذه الأشعة تحت الحمراء هي الأقرب إلى الأشعة المرئية وبالتحديد الطيف الأحمر في النطاق المرئي و تعمل هذه الأشعة في المدى التالي: $0.78-2.5 \text{ } \mu\text{m}$ or $12800-4000 \text{ cm}^{-1}$

• الأشعة تحت الحمراء البعيدة :Far infrared

و هذه الأشعة هي الأبعد من الأشعة المرئية ولكنها الأقرب إلى أشعة المايكروويف و تعمل في المدى التالي: $50-1000 \text{ } \mu\text{m}$ or $200-10 \text{ cm}^{-1}$

• الأشعة تحت الحمراء الوسطى :Mid infrared

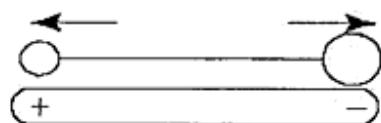
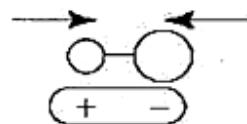
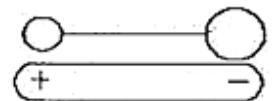
و هذه الأشعة تقع بين الأشعة تحت الحمراء القريبة والأشعة تحت الحمراء البعيدة و تعمل في المدى التالي: $2.5-50 \text{ } \mu\text{m}$ or $4000-200 \text{ cm}^{-1}$

و تعتبر منطقة الأشعة تحت الحمراء الوسطى Mid IR أكثر المناطق استخداماً في أجهزة التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء.

امتصاص الأشعة تحت الحمراء:

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

ويوضح الشكل نموذجاً عن جزيئه فعالة في مجال تحت الأحمر وهي جزيئه ثنائية الذرة غير متجانسة بينما يبقى عزم ثانوي القطب الجزيئات الثنائية متجانسة مساوياً الصفر. لهذا من المهم فهم التناقض في الجزيئه ونظرية المجموعات عند الفحص الأولي لروابط تحت الحمراء. إن عصابات امتصاص تحت الحمراء ليست ضيقة جداً، وهناك عدة عوامل تساهم في تعريض العصابات الامتصاص الطيفية لطيف تحت الحمراء.



الشكل يمثل تغيرات عزم ثانوي القطب في جزيئه ثانية الذرة غير متجانسة

عندما تمتصل جزيئات المادة الأشعة تحت الحمراء، فيحدث اثارة لذرات المادة نتيجة لهذه الطاقة الممتصصة، 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 لجزيء bond strength
- الجوهر المحيط.

وبذلك يمكن القول أن طاقة الأشعة الممتصصة 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 لجزيء، بمعنى هل الجزيء خطى nonlinear molecule أو غير خطى linear 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.

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

وعادة تقاس هذه المنطقة من الطيف بوحدات الرقم الموجي wave number و هو مقلوب الطول الموجي وعلى ذلك فإن طيف الأشعة تحت الحمراء يشغل المنطقة من $10 - 12800 \text{ cm}^{-1}$ ويعبر عن أماكن امتصاص IR بوحدات cm^{-1} centimeter ، وهذه الوحدات تتناسب طردياً مع طاقة التذبذب، والأجهزة الحديثة تكون خطية بوحدات cm^{-1} linear للتحويل من وحدات الميكرون أو الميكرومتر μm إلى وحدات مقلوب السنتمتر cm^{-1} :

$$1\mu\text{m} = 10^{-4} \text{ cm}$$

وقد يُستخدم طول الموجة λ وكانت بوحدات $(10^{-6} \text{ or } 10^{-4}) \text{ microns}$ و كان يطلق عليها (μ) . ونتيجة لحركة الذرات، وتذبذبها في الجزيء، واختلاف كتلة الذرات المعنية وقوه الروابط بينها فإن درجة ترددات التذبذب vibrational frequencies تختلف من جزيء إلى آخر معطية ما يعرف بالبصمة finger print، والتي تميز كل جزيء عن الآخر 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 اثارة اهتزازية دورانية:

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

ينشأ الاهتزاز بالتمدد والانكمash بين ذرتين مرتبطتين معاً، ويكون هذا التمدد والانكمash 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 من (زنبرك) بحيث يمكن أن يسمح للذرتين أن تبتعدا عند شد السلاك وتقربا عند ترکه.

وينقسم الاهتزاز بالتمدد والانكمash إلى نوعين:

تمدد وانكمash 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.

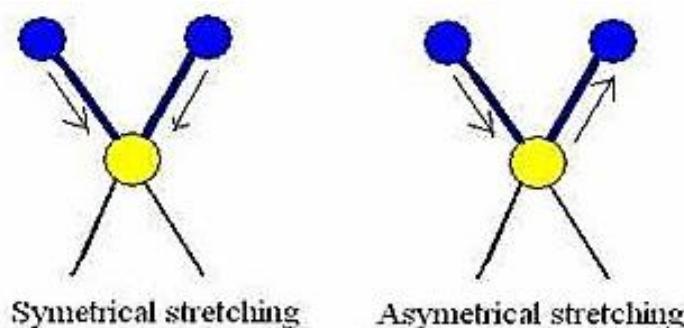
تمدد وانكمash اهتزازي مزدوجاً coupled stretching

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

وهنا يحدث نوعين من التمدد والانكمash الاهتزازي المزدوج:

- تمدد وانكمash مزدوج متناظر (v_s) وفيه يحدث تمدد أو انكمash للرابطتين في نفس الوقت كما في الشكل.

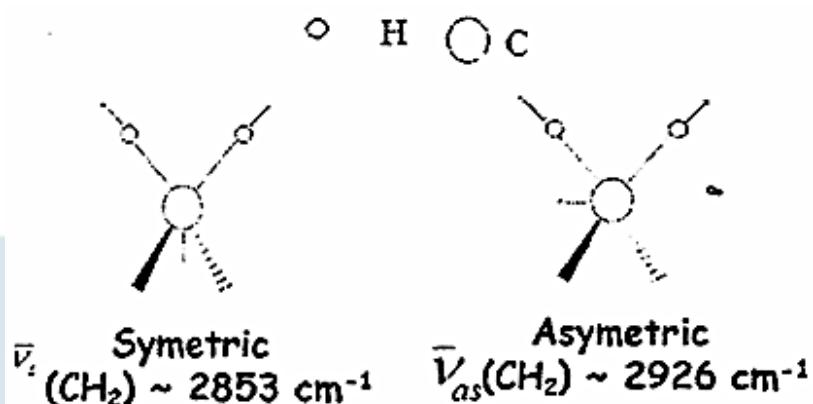
- تمدد وانكمash مزدوج غير متناظر (v_{As}) وفيه تمدد إحدى الروابط بينما تتمش الأخرى في نفس اللحظة وبطريقة متزامنة كما يتضح في الشكل.



التمدد والانكماش المزدوج المتماثل وغير المتماثل

وهنا تجدر الإشارة إلى أن عدد الموجة للاهتزازات الامطاطية الغير متناظرة أكبر من عدد الموجة للاهتزازات الامطاطية المتناظرة ($\nu_{As} > \nu_s$)

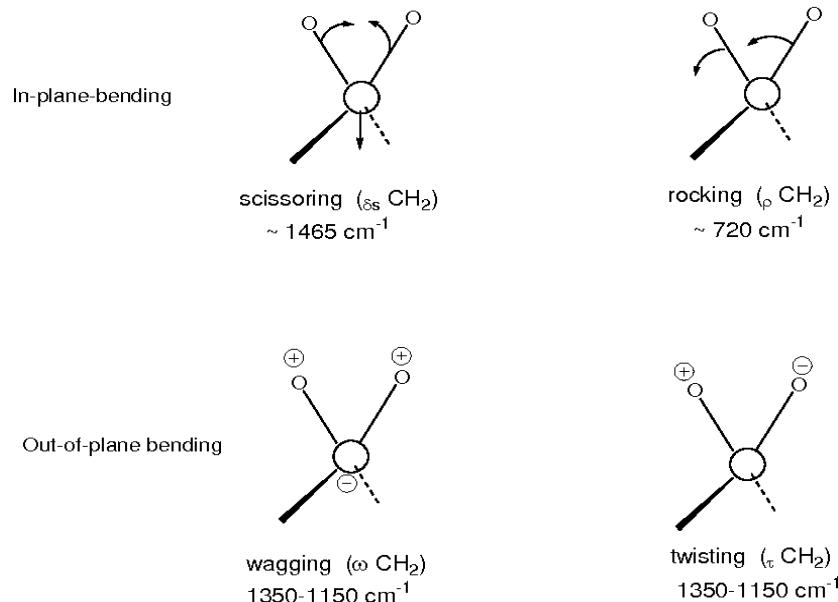
مثال: اهتزاز لمجموعة ثلاثة الذرات CH_2O



.B الاهتزازات الانثنائية :Bending vibrations

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

مثال: اهتزاز لمجموعة ثلاثة الذرات CH_2



تنقسم الاهتزازات الثنائية إلى أربعة أنواع:

1. **Rocking** روك

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

2. **Scissoring** حركة مقص

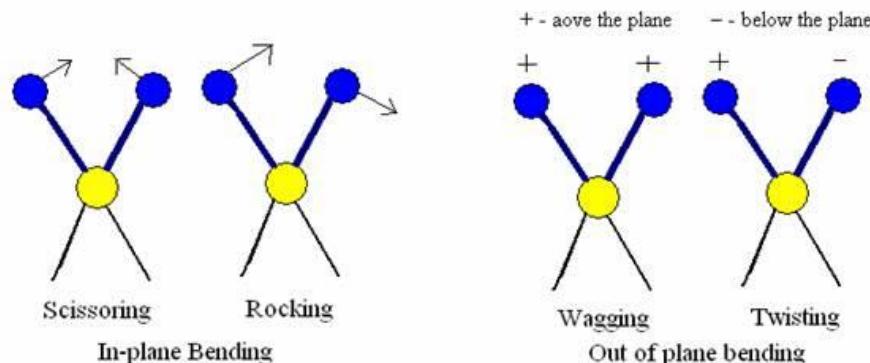
حيث تقارب وتبعاد الذرتان الغير مرتبطتان سوياً بالنسبة لبعضهما بحركة تشبه حركة المقص في نفس مستوى الاتزان *in the same plane* كما في الشكل.

3. **Wagging** تأرجح

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.

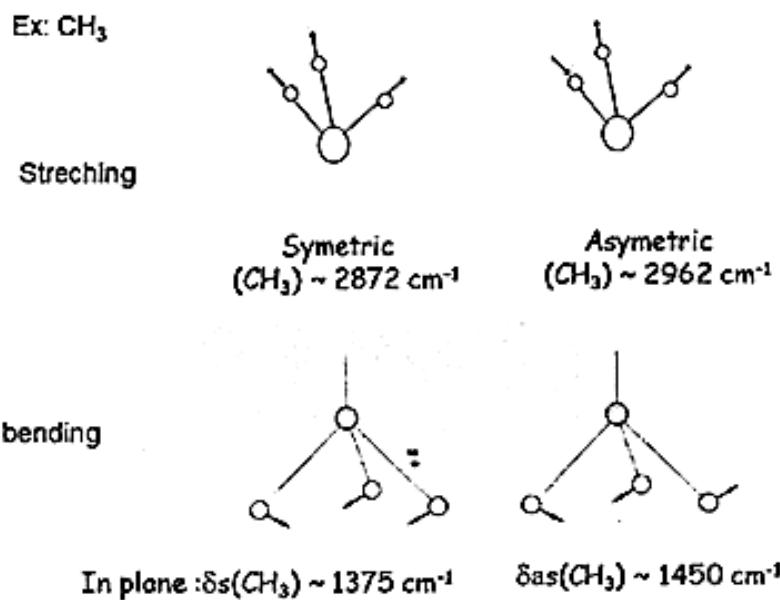
4. **Twisting** التواء

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

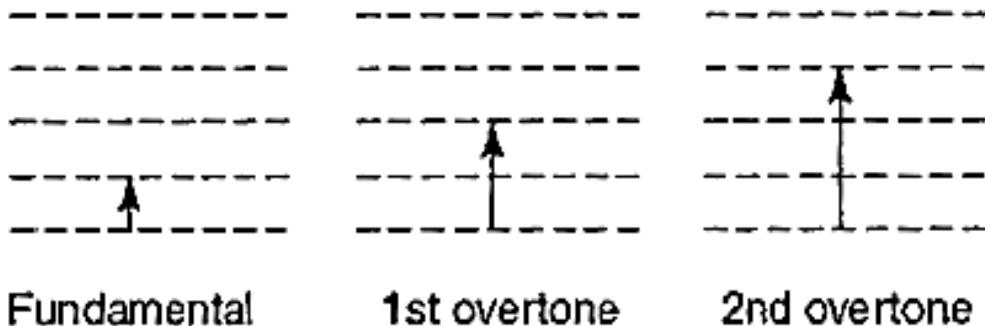


العوامل المعقدة في تفسير الطيف :Complication Factors

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

1. 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 للتواترات الأساسية والتواترات المترقبة لعصابات تحت الحمراء
أما الروابط المدمجة فتشمل عندما يتم امتصاص عصابتين أساسيتين عند \bar{v}_1 و \bar{v}_2 بأن واحد وتظهر العصابة الناتجة عند الطول الموجي $(\bar{v}_1 + \bar{v}_2)$.

2. رنين فيرمي : Fermi Resonance

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

3. 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 تمزج منتجة العدد نفسه من أنماط الاهتزاز، لكن عند تواترات مختلفة، ولا يمكن أن تكون العصابات مقيدة برابطة واحدة لمدة طويلة، وهذا مألف ويحدث عندما تمتلك روابط متغيرة تواترات متماثلة. يحدث التزاوج بصورة ملولة بين الامتطاط C-C والامتطاط C-O والامتطاط C-N والهتز (Rocking) C-H والحركات التأرجحية C-H وهناك متطلب إضافي ليكون التزاوج قوياً بحيث تكون الحركات في نفس الجزء من الجزيئ.

4. عصابات الاهتزاز- دوران- Rotation bands

عند تحليل طيف تحت الحمراء لجزيئات غازية ذات نوى متغيرة في تباين مرتفع يلاحظ سلاسل لمكونات مباعدة مباشرة، ويتسبب هذا النوع من البنية بإثارة حركة دورانية خلال الانتقال الاهتزازي ويدعى بطيء اهتزاز-دوران. تدعى عصابات الامتطاط الامتصاص الواقعية في مجموعات بالفروع وتمهر بالرموز R, Q, P وفقاً للتغير في عدد الكم الدوراني المرافق للانتقال، وإن فصل الخطوط الظاهرة في طيف الاهتزاز - دوران يمكن أن تستثمر في تعين طول الرابطة بالجزئية المفحوصة.

الامطاطياف :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 تتلاعماً مع طاقة الأشعة تحت الحمراء الضعيفة نسبياً.

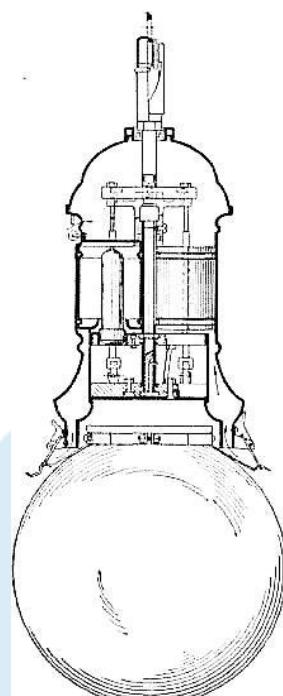
A. مصدر الأشعة تحت الحمراء :Source of IR radiation

تنتج الأشعة تحت الحمراء من التسخين الكهربائي لبعض المواد الصلبة إلى درجة 1500-2000 درجة مئوية.
هناك مصادر عديدة لإنتاج هذه الأشعة منها:

• لمبة نرنست المتوجة :Nernst glower

وتتكون من أكاسيد بعض العناصر الأرضية النادرة المصنعة على شكل قضيب يبلغ قطره حوالي 2-1 مم، أما طوله يكون حوالي 20 مم، وعادة يستخدم أكسيد الزركونيوم zirconium oxide ويتصل القضيب من أحد طرفيه ببلاطين 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 (1500 $^{\circ}\text{C}$) وعند مرور التيار ترتفع حرارة اللمة إلى الدرجة المناسبة والالازمة لإنتاج الأشعة كما في الشكل

وتثبت لمبة نرنست المتوجة طيفاً في المدى 7100-1000 cm^{-1} .



الشكل لمبة نرنست المتوجة

• **القضيب المتوج :Globar**

ويتكون هذا المصدر من قضيب من كربيد السيليكون silicon carbide يبلغ طوله حوالي 50 مم أما قطره فيبلغ حوالي 0.4 مم كما في الشكل . ويتم تسخين قضيب كربيد السيليكون حتى درجة 1200°C لتعطي طيف مستمر بين $5000-600\text{ cm}^{-1}$ و يتميز القضيب المتواهج بأنه يعطي طيفاً أكثر انتظاماً من الطيف الذي نحصل عليه من لمبة نرنست المتواهجة .



الشكل القضيب المتواهج

• **السلك المتواهج :Incandescent wire**

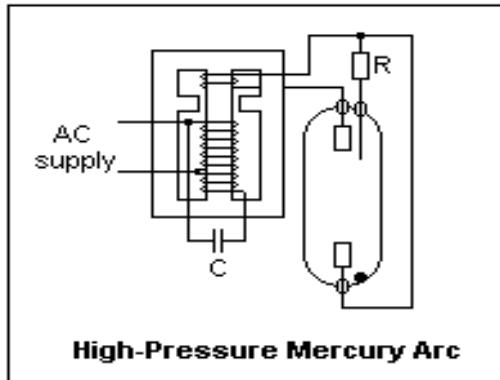
ويشبه السلك المتواهج إلى حد كبير القضيب المتواهج كما في الشكل ، وينتج أيضاً أشعة مستمرة في منطقة الأشعة تحت الحمراء المتوسطة Mid .IR



الشكل السلك المتواهج

• **لمبة الزئبق القوسية عالية الضغط :High pressure mercury arc lamp**

و تستخدم 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 تتعوق ضبط الأشعة على الكشاف بينما في حالة أجهزة UV-VIS Spectrometer توضع العينة بعد موحد الموجات لتقادم 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 تتمتص 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 فوق 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.

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

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.

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

المادة المصنوع منها نوافذ الخلايا	الطول الموجي للأشعة التي تمر بدون امتصاص
NaCl	cm ⁻¹ 625-40000
KBr	cm ⁻¹ 400-40000
AgCl	cm ⁻¹ 435-25000
Cesium bromide	cm ⁻¹ 270-10000
Cesium iodine	cm ⁻¹ 200-10000
Germanium	cm ⁻¹ 600-20000
Polyethylene	cm ⁻¹ 33-625

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 10 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 40 سم بواسطة تعدد الانعكاسات في الخلية أيضاً، وذلك باستخدام خلية قصيرة تحتوي على عدة مرآيا عاكسة تعكس الأشعة الساقطة بطريقة تزيد من الامرار الضوئي إلى الحد الامتطاطلوب.

• **تجهيز العينات السائلة:**

يوضع غشاء رقيق من العينة للمركب النقي neat بسمك 0.01 mm وفي هذه الحالة تكون العينات في حدود 10-1 ملغم. 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 محلول.

ويلاحظ أنه في حالة تقدير المواد السائلة الندية (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 خلية دقيقة تسمى ultra micro cavity cells مع مكثف الشعاع beam condenser.

• **تجهيز العينات الصلبة:**

بالنسبة للمواد الصلبة عند عمل IR 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 5-2 ملغم 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 النبوجول nujol، كما يمكن استخدام بوليمر يسمى completely halogenated polymer وهو يختلف عن النبوجول في أنه مهلاجن تماما fluorolube ويحتوي على فلور وكلور ويستخدم عندما يحدث تداخل في امتصاص hydrocarbon bands مع الطيف.

و عموماً يتميز كل من بوليمر nujol و زيت fluorolube بأنهما ليسا لهما امتصاص في منطقة الأشعة تحت الحمراء المتوسطة أي في المدى 250-4000 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 منفذًا للأشعة، ويتم تحضير العينة عن طريق خلط 1 ملغم من العينة الصلبة خلطاً متجانساً مع حوالي 5 ملغم من بروميد البوتاسيوم الجاف بواسطة طاحونة كروية ball mill، ثم يكبس المخلوط تحت ضغط يصل إلى 20000-50000 lb/in². ويوضح الشكلين و الأدوات المستخدمة في تجهيز العينات لعمل تحليل طيفي بالأشعة تحت الحمراء.



الشكل Laboratory hydrolytic press prod

الشكل IR gas sampling supplies cells

D. وحدة قياس طاقة الأشعة :Detector

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

و عند 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.

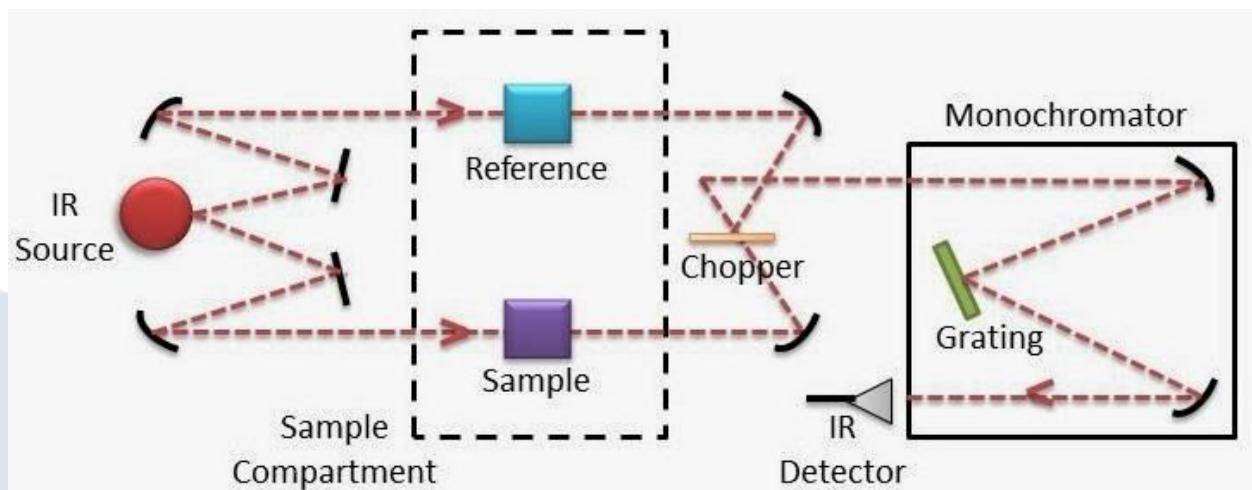
ويجب أن تكون المادة المكونة لکشاف القياس الحراري ذات سعة حرارية صغيرة جداً. حتى يمكن الكشف عن التغيرات الصغيرة في طاقة الأشعة المنخفضة، كما يجب أن تكون وحدة القياس الحراري معزولة تماماً عن المحيط الخارجي، حتى لا يحدث تأثيرات حرارية (انتقال حراري) من الوسط المحيط.

E. وحدة التسجيل :Recorder

تستخدم وحدة التسجيل في مطياف الأشعة تحت الحمراء لتسجيل الامتصاص أما عند الأطوال الموجية المختلفة (nm) wavelength أو عند الأعداد الموجية المختلفة (cm⁻¹) wave number، 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 الكهربائية 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 interrupter حيث تأرجح 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 IR

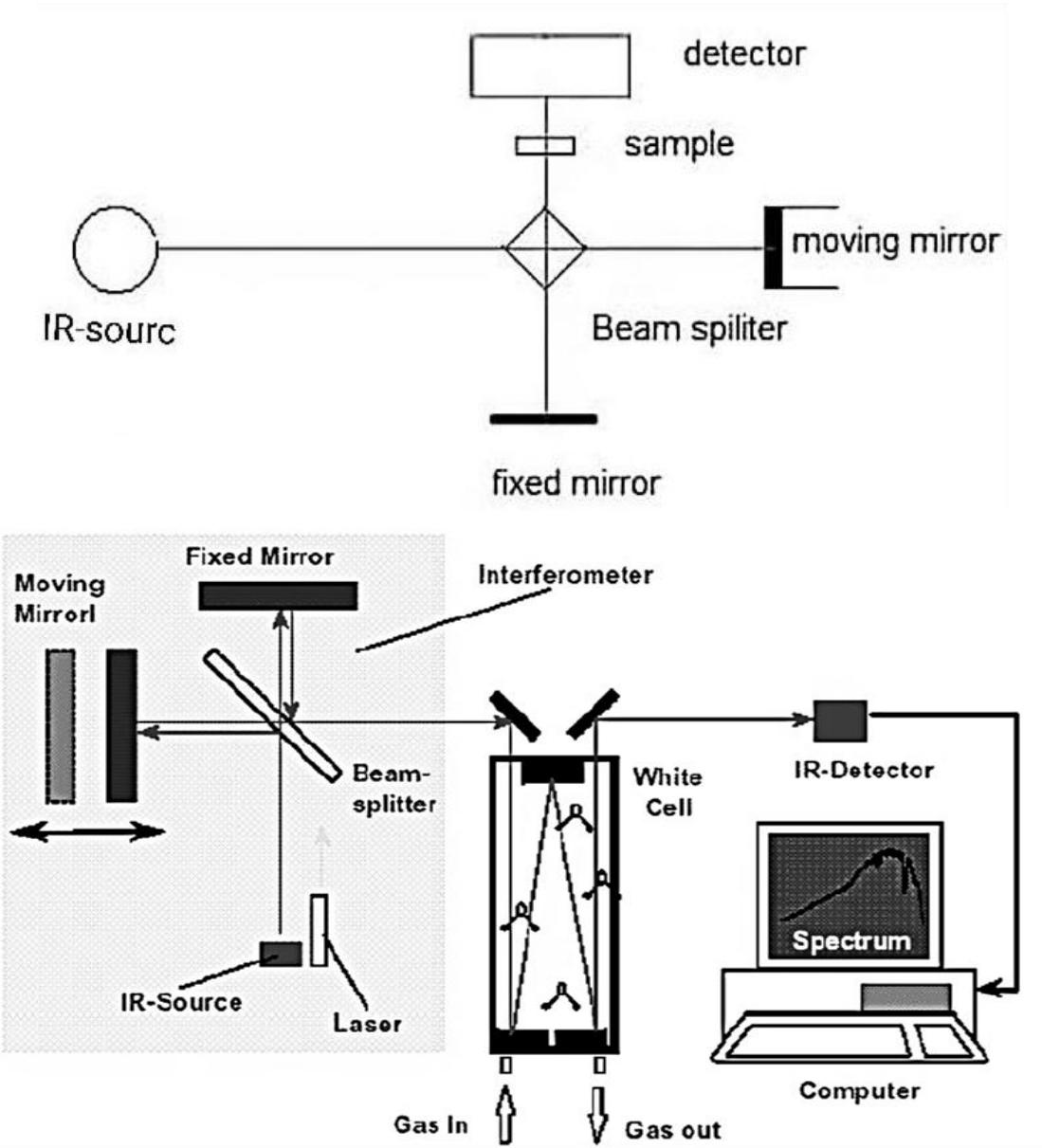
مطياف الأشعة تحت الحمراء المزود بمحول فورييه :Fourier transform infrared (FT-IR) spectrometry

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 400-5000 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 ودرجة 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 وتجه إلى المرآة الثابتة، أما الحزمة الثانية لها طول موجة متغير variable wavelength وتوجه إلى المرآة المتحركة .mirror

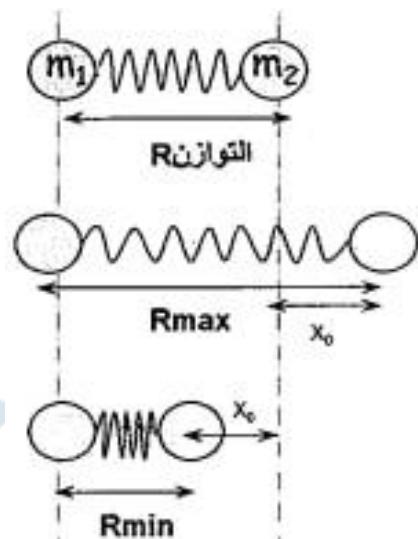


الشكل مسار الأشعة في مطياف IR

العوامل المؤثرة على Stretching vibration

يمكن تشبیه الاهتزاز بين ذرتين في جزيء ما بحركة كرتين متصلتين بنايبض مرن (زنبرك) بحيث يمكن للنابض أن يسمح للذرتين أن تبتعدا عند شد السلك وتقربا عند تركه، وبالتالي يمكن القول أنها تخضع لقانون هوك:

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

1. تأثير كتلة الذرات.
2. تأثير ثابت قوة الارتباط: و يؤثر به
 - عدد الروابط.
 - طول الروابط.
3. تأثير الجوار المحيط: و يشمل
 - الروابط الهيدروجينية.
 - الترافق.
4. تأثير كتلة الذرات:

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

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

مثال 1: إحدى الذرات المشكلة للرابطة هيدروجين:

▪ روابط ذرة (x)- هيدروجين:

$$\rightarrow \bar{\nu}_{X-H} > 2500 \text{ cm}^{-1}$$

مثال 2: الذرتان كربون:

▪ روابط ذرة (x)- ذرة (x):

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

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

جدول

Liasion	V-cm^{-1}
C-H	2800-3300
C-F	1000-1400
C-O-	1050-1300
C-N	1050-1360
C-Cl	600-800
C-S	600-800
C-P	650-750
C-Br	550-650
C-I	500-600

2. 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 و هذا موضح في الجدول التالي

1.414

عدد الموجة	K	رابطة
2250-2100	15×10^5 dynes/cm	$\text{C} \equiv \text{C}$
1700-1600	10×10^5 dynes/cm	$\text{C}=\text{C}$
1260-1100	5×10^5 dynes/cm	$\text{C}-\text{C}$

1.732

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 $\text{SH}-\text{OH}$ من الرابطة

3. تأثير الجوار المحيط:

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

A. الرابط الهيدروجينية: تضعف الرابط الهيدروجينية من قوة الرابطة $\text{H}-\text{X}$ وبالتالي انزياح عدد الموجة للاهتزاز الامتطاطي للرابطة نحو قيم أقل.

مثال: الرابط الهيدروجينية بين مجموعتي كاربوكسيل (HCO)

يؤدي إلى انزياح عدد الموجة لاهتزازات OH إلى 3000 cm^{-1} .

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

مثال: الرابط C=O

Aliphatic ester: 1735 cm^{-1}
 Ester of phenol: 1760 cm^{-1}
 Amide: 1650 cm^{-1}
 الحموض الكربوكسيلية

حمض كربوكسيلي حر: 1760 cm^{-1}
 في حالة الملح:
 اهتزاز متناول 1400 cm^{-1}
 اهتزاز غير متناول 1550 cm^{-1}



الترافق يؤدي إلى إيقاف قيم التواتر

تطبيقات التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء:

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

ومن ناحية أخرى فإنه يمكن استخدام IR 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 متمرزة 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 السلفاھدريل $-\text{S}-\text{H}$
- مجموعة $-\text{N}-\text{H}$
- مجموعة الهيدروكسيل $-\text{OH}$
- مجموعة الميثيلين $-\text{CH}_2-$
- مجموعة الميثيل $-\text{CH}_3$

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 ويتمتد نطاق العدد الموجي في هذه المنطقة من $3600-1300\text{ cm}^{-1}$

الثاني: منطقة امتصاص منخفضة التردد : low frequency portion

وهي المنطقة التي يحدث فيها امتصاص قوي للمجموعات الأروماتية aromatic ويتمتد نطاق العدد الموجي في هذه المنطقة من $650-909\text{ cm}^{-1}$ ويمكن عمل تقسيم أكثر تمييزاً إلى أربعة مناطق وهي:

الجدول

الروابط	مجال الامتصاص سم ⁻¹
$\text{X-H: O-H, N-H, C-H}$	4000-2500
$\text{C}\equiv\text{C, C}\equiv\text{N}$	2500-2000
$\text{C=C, C=O, C=N, N=O}$	2000-1500
C-O, C-N, C-Cl	1500-600

1. المنطقة $2500-4000\text{ cm}^{-1}$

وهي المنطقة الخاصة بتمدد الروابط بين ذرة الهيدروجين وذرة أخرى ذات وزن ذري كبير مثل النيتروجين أو الأوكسجين أو الكربون ولذلك هذه

المنطقة خاصة بتمدد الروابط O-H, N-H, C-H

2. المنطقة $2000-2500\text{ cm}^{-1}$

وهي المنطقة الخاصة بتمدد الروابط الثلاثية $\text{C}\equiv\text{C, C}\equiv\text{N}$

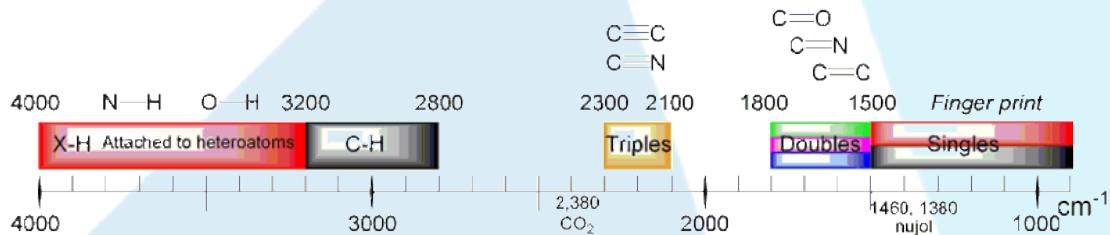
3. المنطقة $1500-2000\text{ cm}^{-1}$

وهي المنطقة الخاصة بتمدد الروابط الزوجية $\text{C=C, C=O, C=N, N=O}$.

4. المنطقة $1500-600\text{ cm}^{-1}$

وهي منطقة البصمة finger print و يحدث 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، وفي هذه المنطقة فإن أي تغير بسيط في تركيب الجزيء يؤدي إلى تغير واضح في عدد ومواضع الامتصاصات ولذلك تسمى هذه المنطقة بمنطقة البصمة.

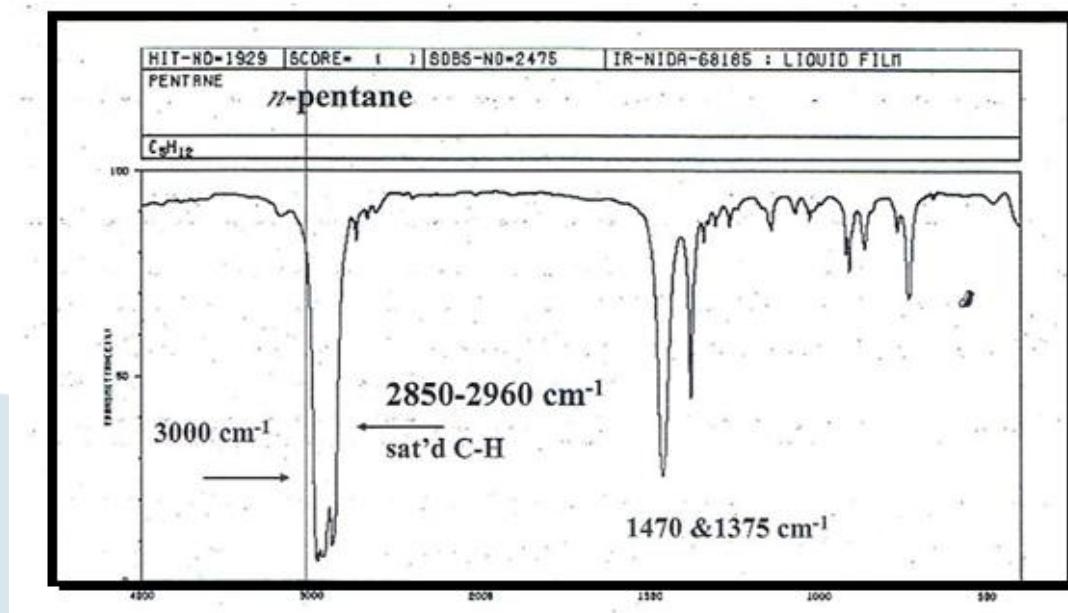
الشكل التالي يوضح موقع اهتزاز الروابط



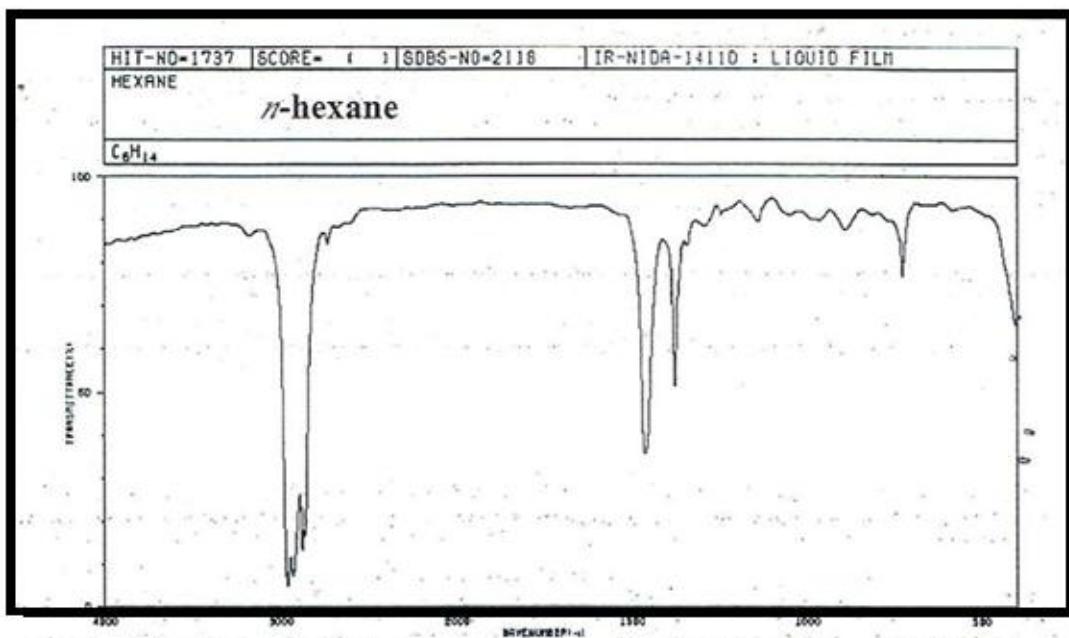
أمثلة عن بعض الاطياف المسجلة باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء

1. الالكانات: Alkanes

تحتوي الالكانات على رابطة C-H المرتبطة بالأحادية لذلك يظهر امتصاص الامتطاط له عند 3000 cm^{-1} - 2850 cm^{-1} ويعطي قمتين او أكثر بسبب الامتطاط المتناظر والامتطاط غير المتناظر اما امتصاص الانحناء فيظهر عند 1480 cm^{-1} - 1350 cm^{-1} وتعطي عصابة واحدة

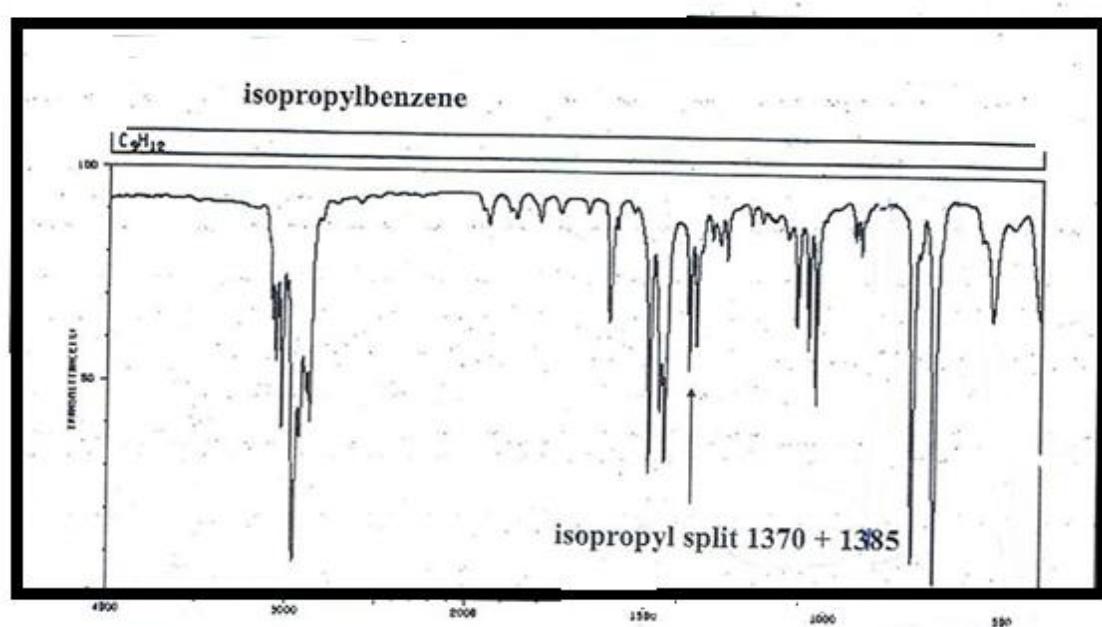


شكل رقم 1 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب n-pentane

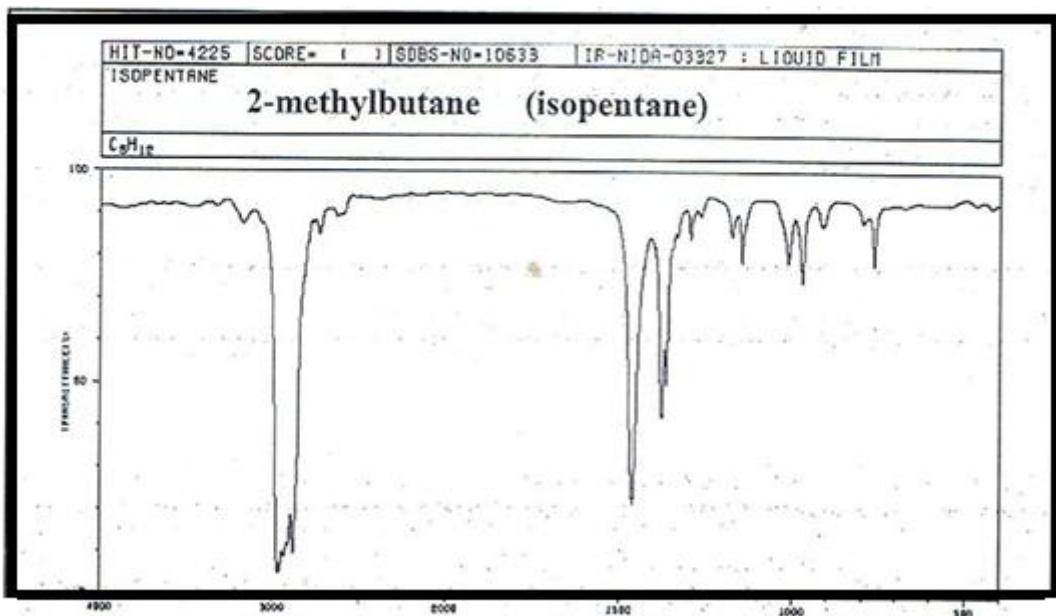


شكل رقم 2 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب

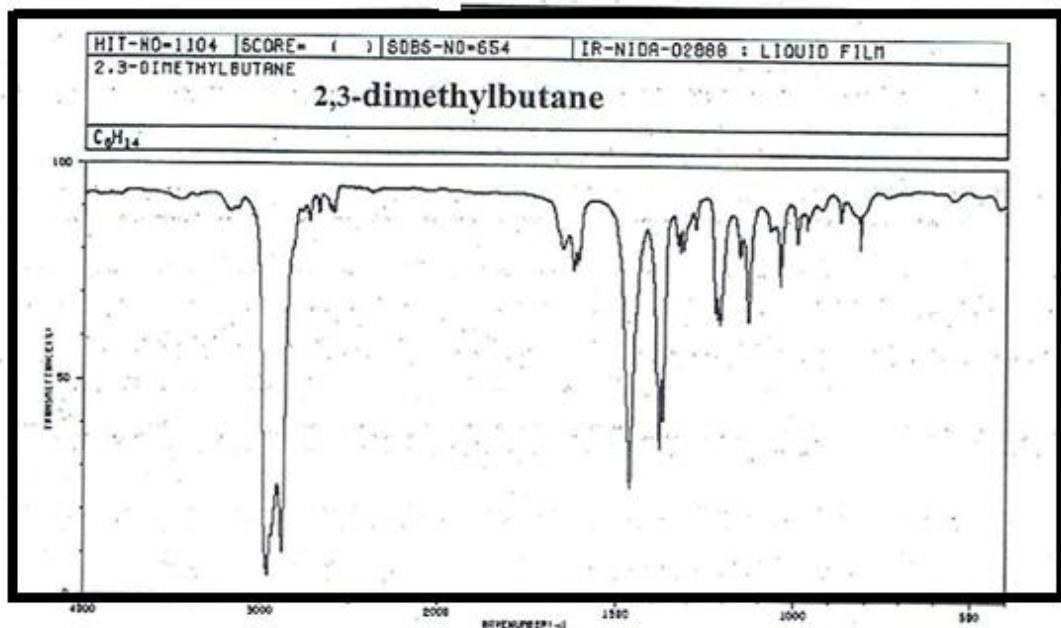
اما اهتزاز او امتصاص الانحناء لمجموعة الايزوبروبيل فيظهر عند 1370 و 1380 ويعطي قمتين



شكل رقم 3 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب



شكل رقم 4 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Isopentane



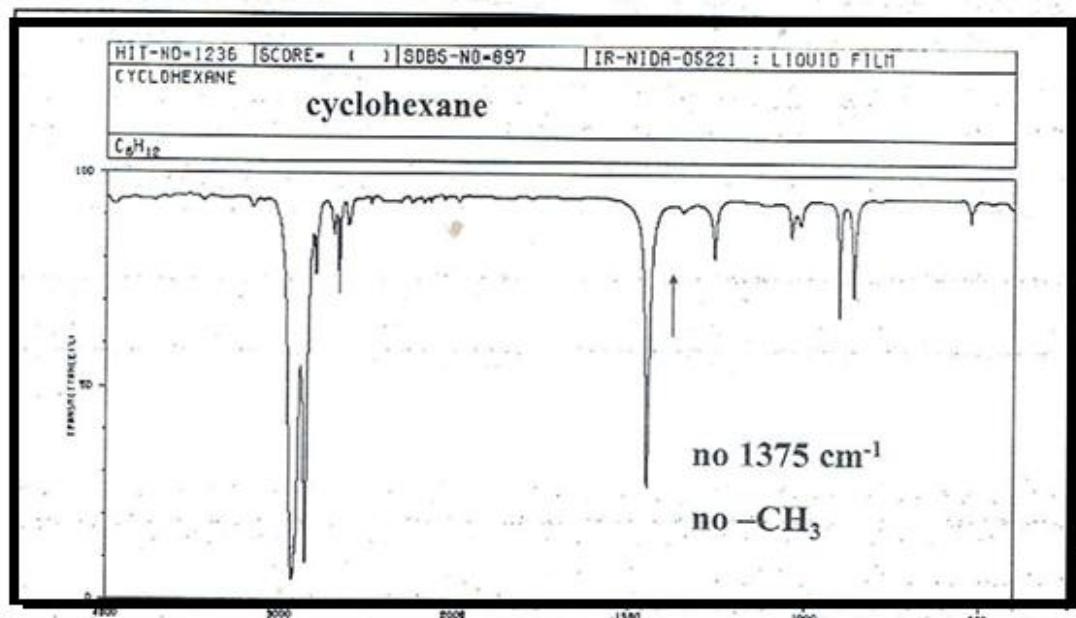
شكل رقم 5 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 2,3-Dimethylbutane

بينما امتصاص الانحناء لمجموعة البوتيل الرابع يعطي قمتين ويظهر عند 1395 cm^{-1} و 1370 cm^{-1}

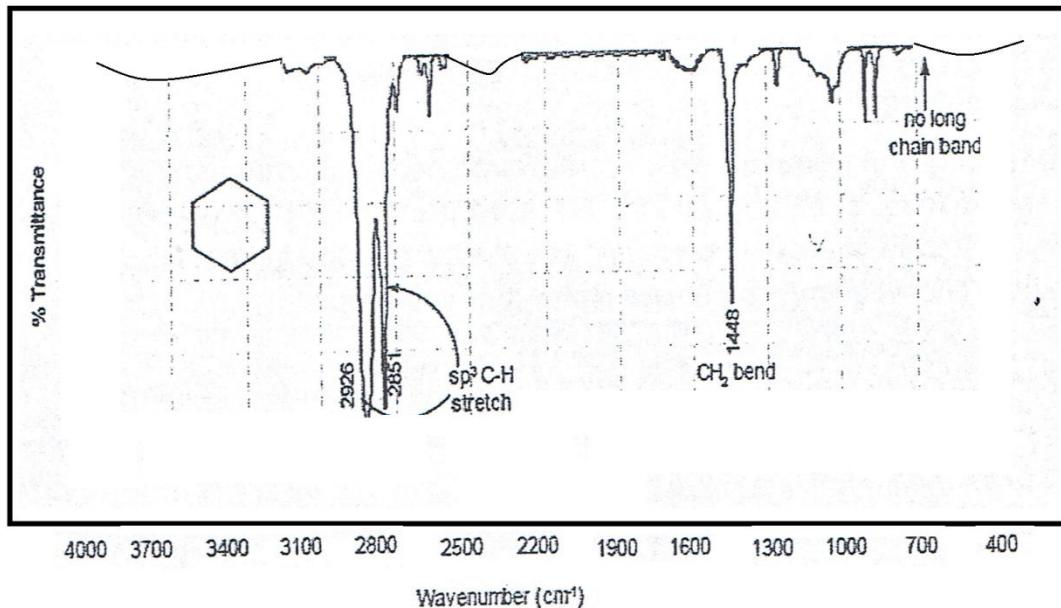
2. الالكانات الحلقية : cycloalkane

تعطي الالكانات الحلقي نفس الاشارات التي تعطيها الالكانات المفتوحة لمجموعة الميثيلين ولكن بسبب الشد الحلقي للمركيبات الحلقة سوف يزداد التردد بشكل قليل وافضل مثال هو مركب Alkyl cyclopropane حيث يكون تردد H – C عند 3100 cm^{-1} و 2990 cm^{-1}

كما انها لا تعطي عصابة الانحناء لمجموعة CH_3 عند 1375 cm^{-1} التي لا تظهر فيها كما في الشكل



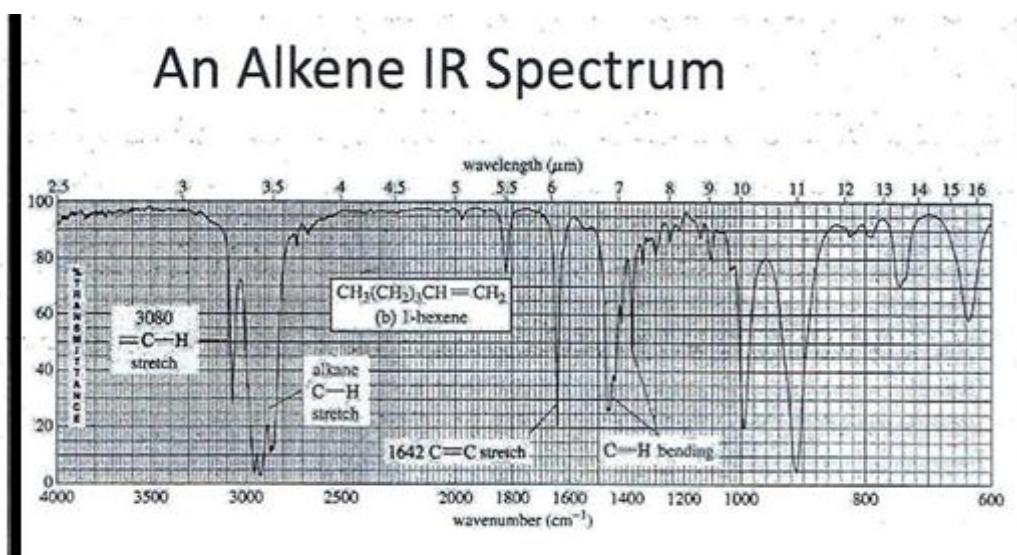
شكل رقم 6 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب cyclohexane والذي يبين اختفاء تردد CH_3



شكل رقم 7 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب cyclohexane

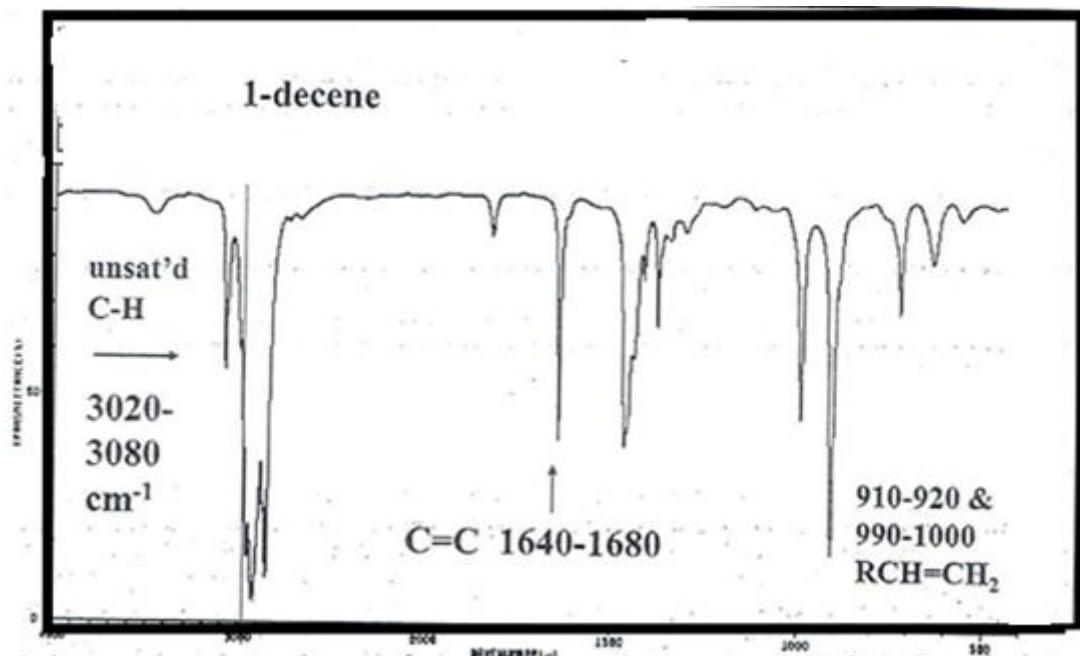
3. الالكنا : Alkenes

تحتوي الالكنا على رابطة $\text{C}=\text{C}$ المرتبطة بالرابطة المزدوجة لذلك يظهر امتصاص الامتطاط له عند 3020 – 3100 cm^{-1} ويعطي عصابة واحدة وتكون عادة متوسطة وحادة بالإضافة لمجموعة من عصابات الامتصاص وهي كالتالي :

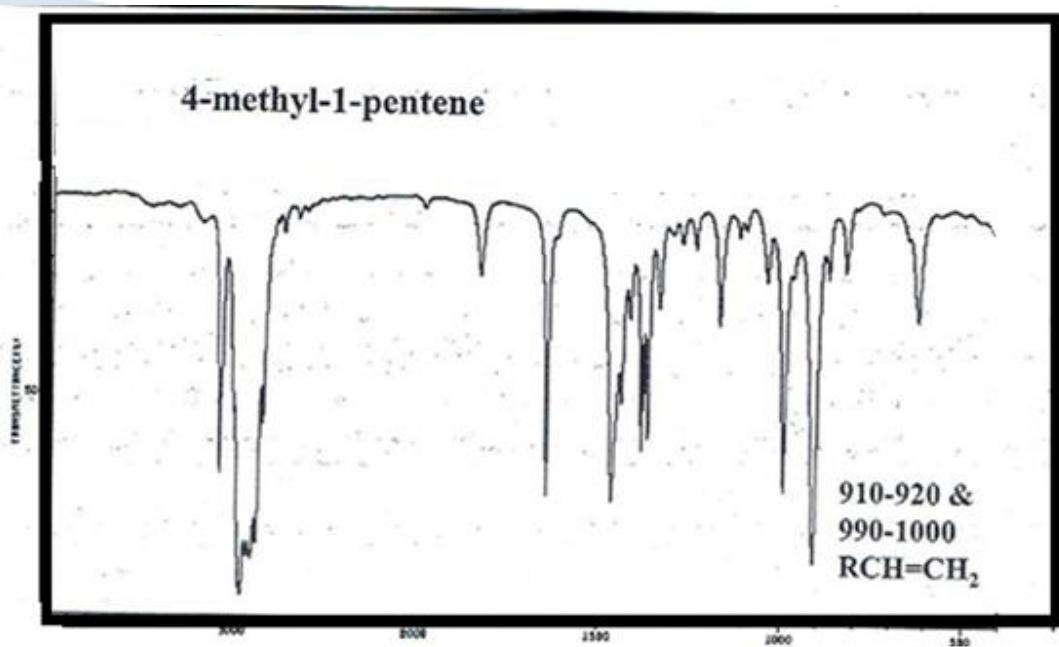


عصابة عند $995 - 985 \text{ cm}^{-1}$ و $905 - 915 \text{ cm}^{-1}$ عندما يكون vinyl

عصابة عند $910-920$ و $990-1000\text{cm}^{-1}$ عندما تكون الرابطة المزدوجة احادية الاستبدال $\text{RCH}=\text{CH}_2$ -2

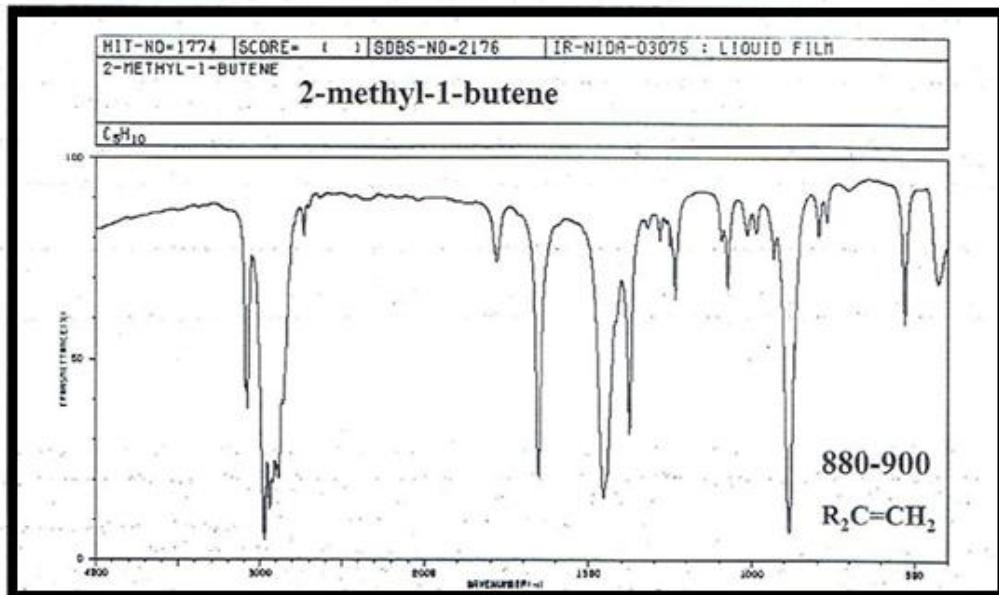


شكل رقم 8 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 1-Decene

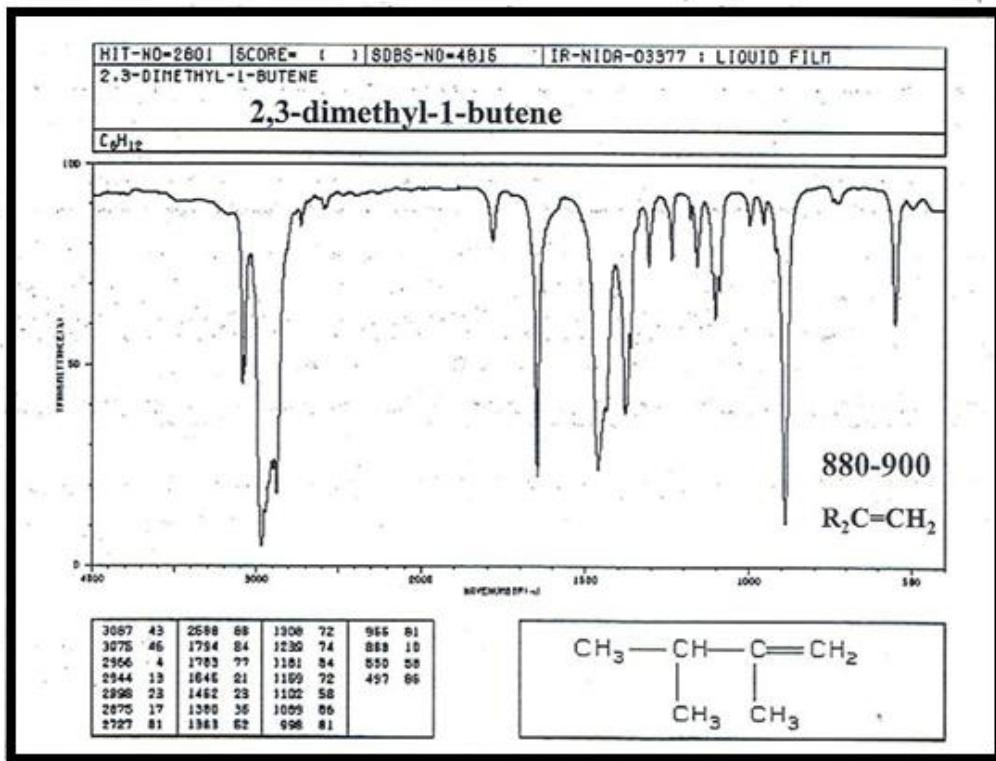


شكل رقم 9 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 4-Methyl-1-pentene

عصابة عند $880 - 900 \text{ cm}^{-1}$ عندما تكون الرابطة المزدوجة ثنائية الاستبدال على نفس الجهة $\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$ -3



شكل رقم 10 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 2Methyl-1-butene



شكل رقم 11 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 2,3-Dmethyl-1-butene

4- عصابة عند cm^{-1} 675 – 730 عندما تكون الرابطة المزدوجة ثنائية الاستبدال على الجهتين مختلفه RCH=CHR بوضع cis-

5- عصابة عند cm^{-1} 965 – 975 عندما تكون الرابطة المزدوجة ثنائية الاستبدال على الجهتين مختلفه RCH=CHR بوضع trans-

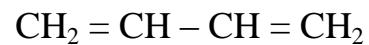
ملاحظة يجب الانتباه الى ان الالكن رباعي الاستبدال بذرات كربون لا يعطي عصابة للرابطة المزدوجة في طيف الاشعة تحت الحمراء او تكون ضعيفة جدا لعدم وجود فرق بالكهربائية بذرات الكربون حول الرابطة المزدوجة وبالتالي عدم وجود عزم ثانوي القطب

وتظهر الرابطة المزدوجة C=C عند الترددات الآتية

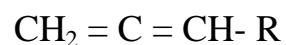
1640 – 1680 cm^{-1} و تكون قوية وحادة عندما تكون معزولة



conjugated و تكون قوية وحادة عندما تكون متعاقبة $1620 - 1640 \text{ cm}^{-1}$



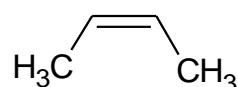
cumulated و تكون قوية وحادة عندما تكون مقتربة $2000 - 1900 \text{ cm}^{-1}$



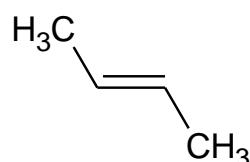
conjugated و تكون قوية وحادة عندما تكون متصلة بمجموع ساحبة قوية $1760 - 1750 \text{ cm}^{-1}$



Cis و تكون قوية وحادة عندما تكون بوضع $1662 - 1626 \text{ cm}^{-1}$



trans و تكون قوية وحادة عندما تكون بوضع $1678 - 1668 \text{ cm}^{-1}$



جدول-1 : عصابات - IR للفحوم الهيدروجينية الاليفاتية

Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
<i>Alkanes</i>	
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
<i>Alkenes</i>	
3100–3000	=C–H stretching
1680–1600	C=C stretching
1400	=C–H in-plane bending
1000–600	=C–H out-of-plane bending
<i>Alkynes</i>	
3300–3250	≡C–H stretching
2260–2100	C≡C stretching
700–600	≡C–H bending

جدول-1 : عصابات - IR للفحوم الهيدروجينية الاليفاتية

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

جدول-2 : عصابات - IR للمركبات العطرية

جدول-3 : عصابات IR للمركبات الحاوية علم اوكسجين

Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
	<i>Alcohol and phenols</i>
3600	Alcohol O–H stretching
3550–3500	Phenol O–H stretching
1300–1000	C–O stretching
	<i>Ethers</i>
1100	C–O–C stretching
	<i>Aldehydes and ketones</i>
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
	<i>Esters</i>
1750–1730	Aliphatic C=O stretching
1730–1705	Aromatic C=O stretching
1310–1250	Aromatic C–O stretching
1300–1100	Aliphatic C–O stretching
	<i>Carboxylic acids</i>
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
	<i>Anhydrides</i>
1840–1800	C=O stretching
1780–1740	C=O stretching
1300–1100	C–O stretching

جدول-4 : عصبات IR للمركبات الحاوية على اذوت

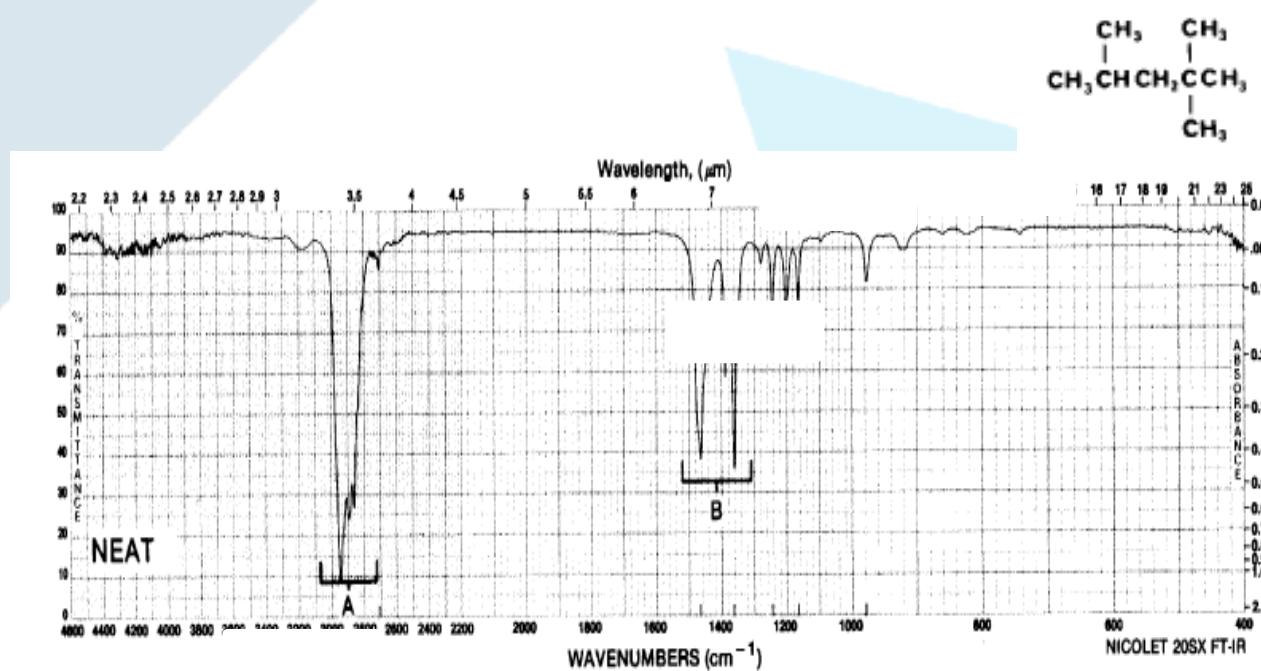
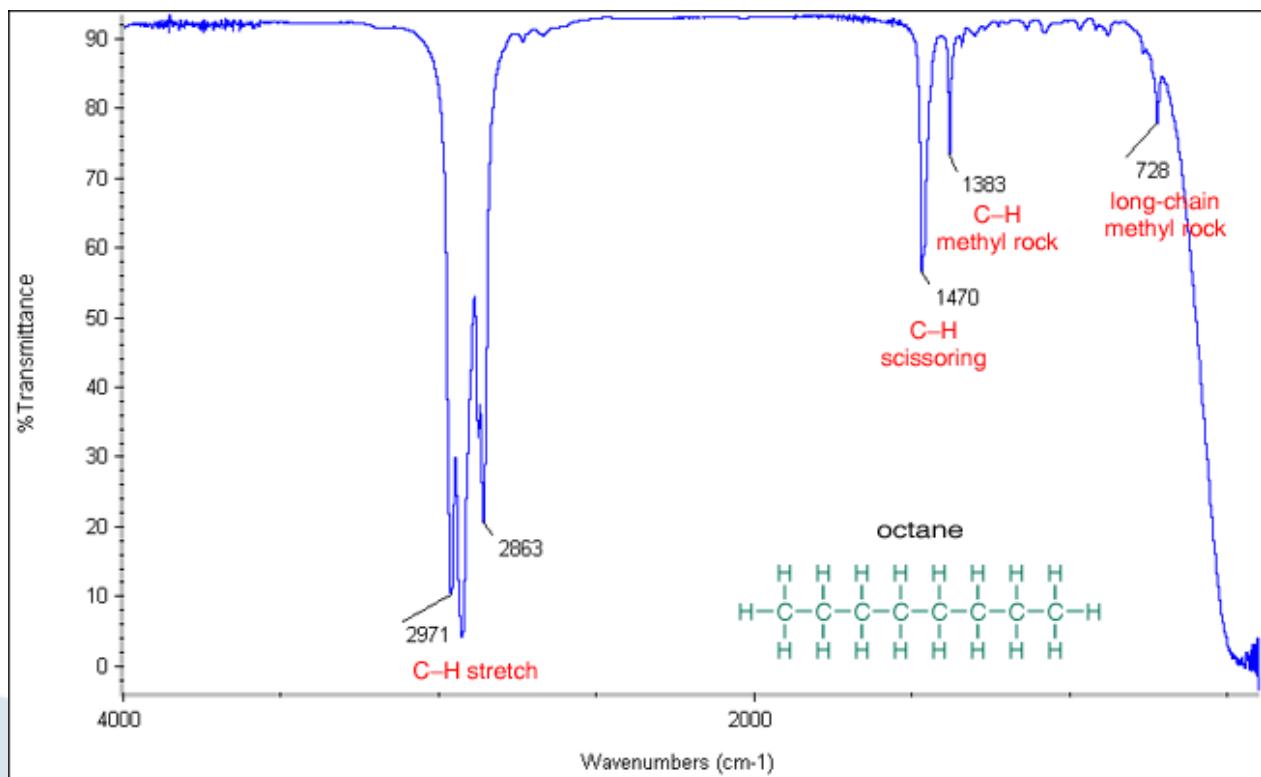
Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
3400 - 3250	Stretching N-H
Primary amine	Two bands : 3300 - 3400 and 3330 – 3250
Secondary amine	1 bande : 3350 – 3310
Tertiary amine	No
1650 – 1580	Bending N-H (primary amine)
1335 – 1250	stretching C-N (aromatic amine)
1250 -1020	stretching C-N (aliphatic amine)
910 –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

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

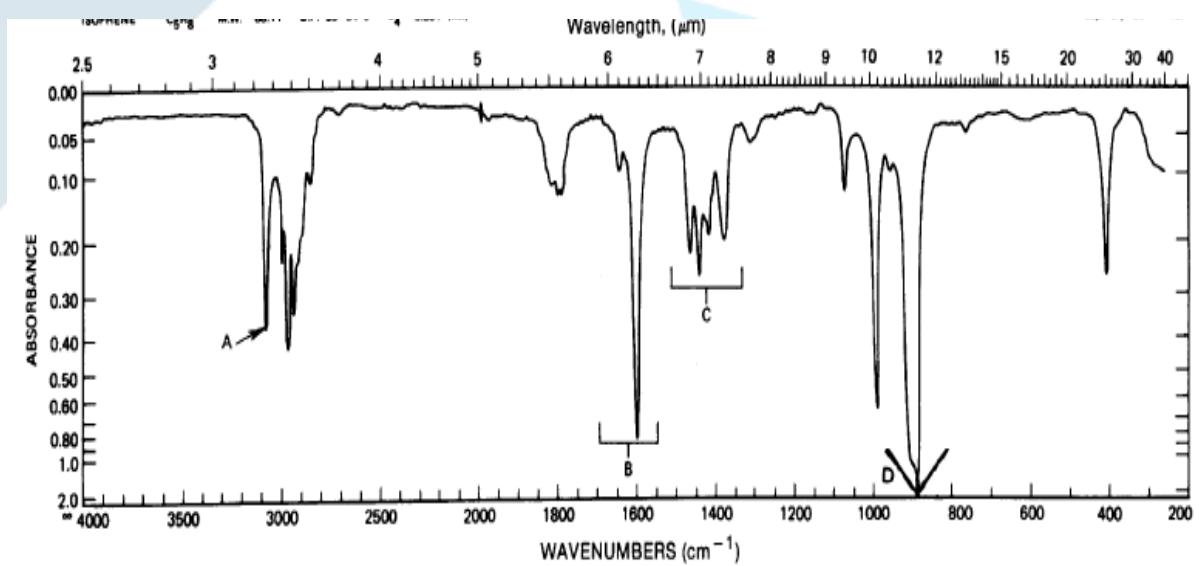
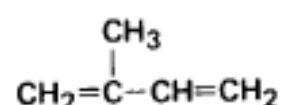
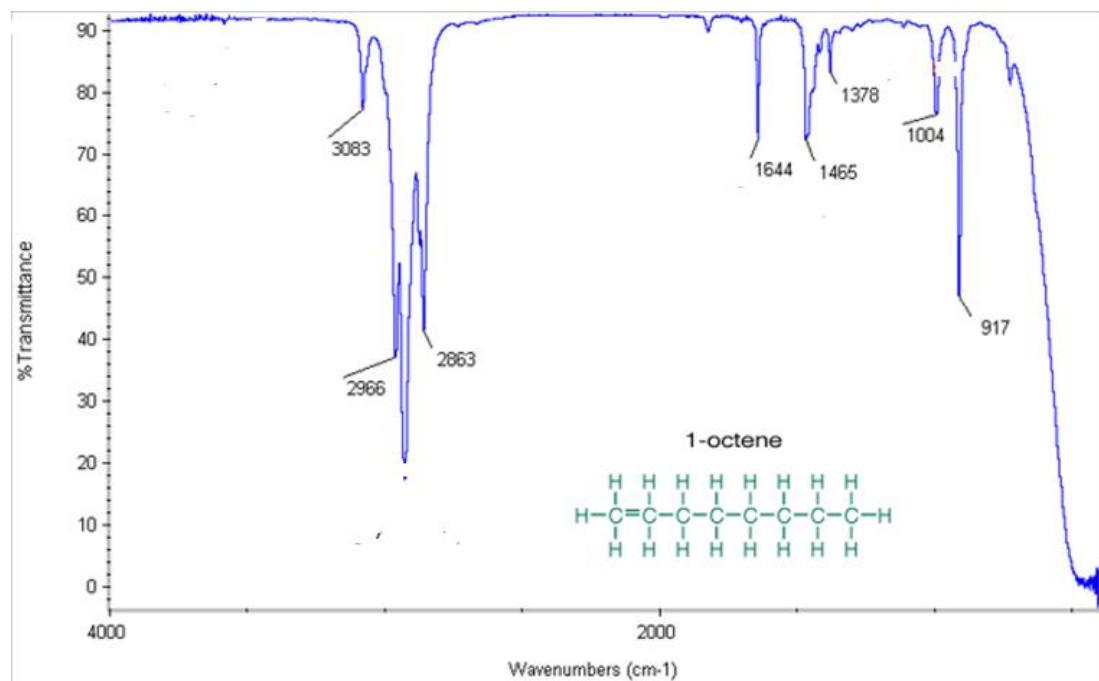
الالكانات

ALKANES

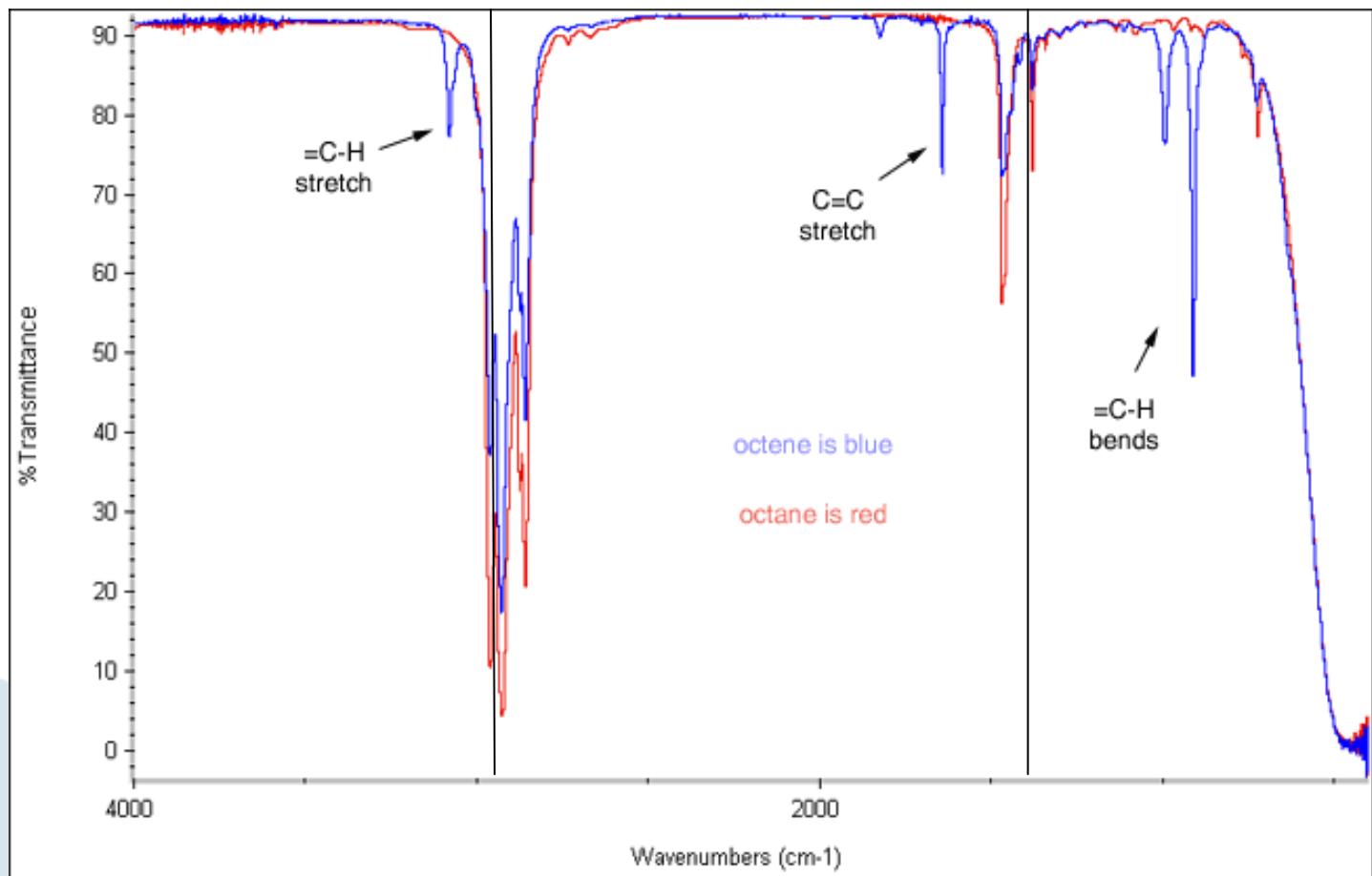


الإلكنات 1.2

ALKENES

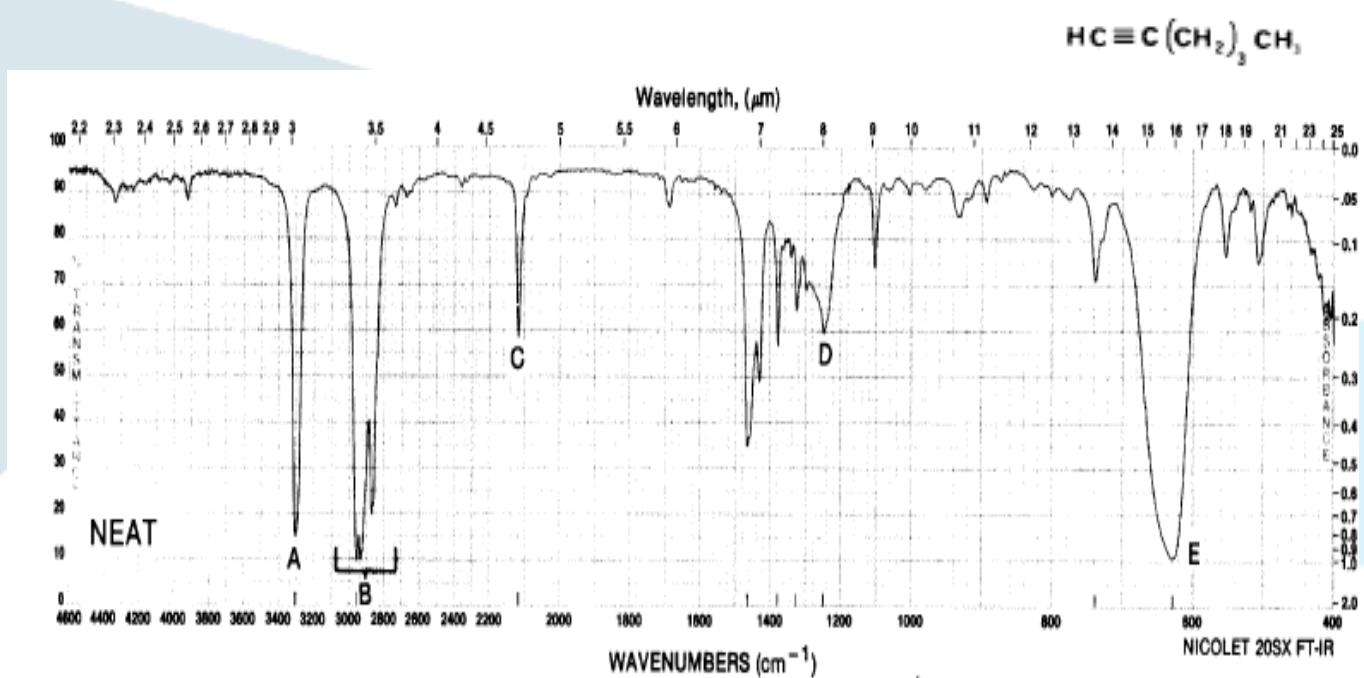
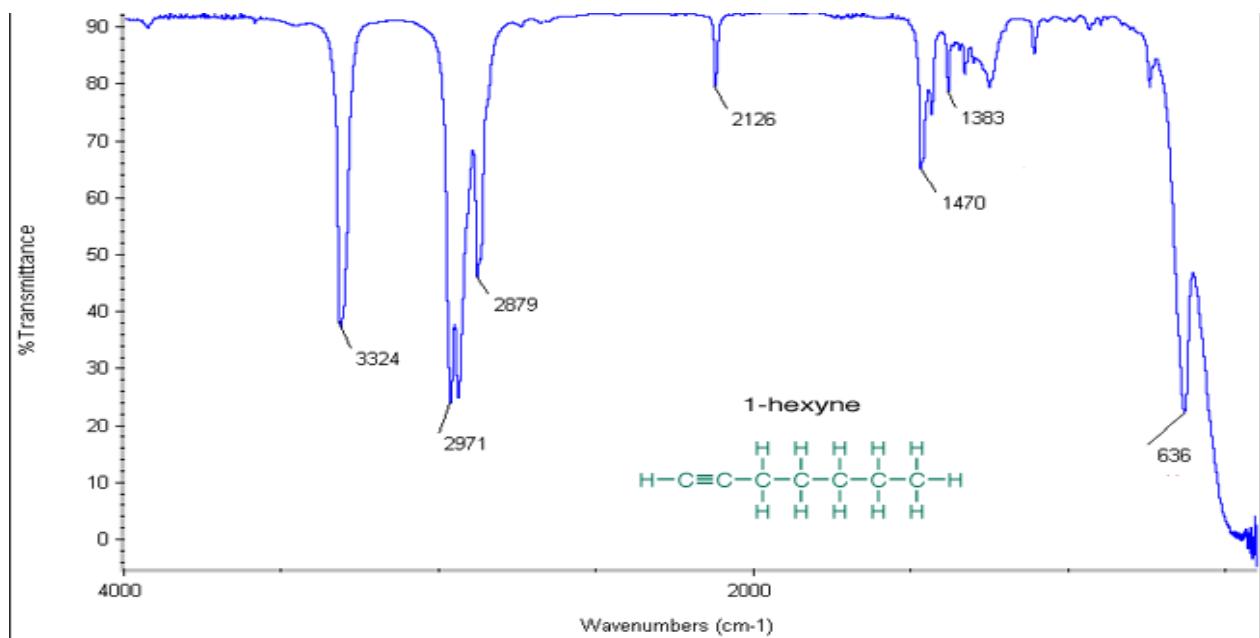


alkanes / alkenes



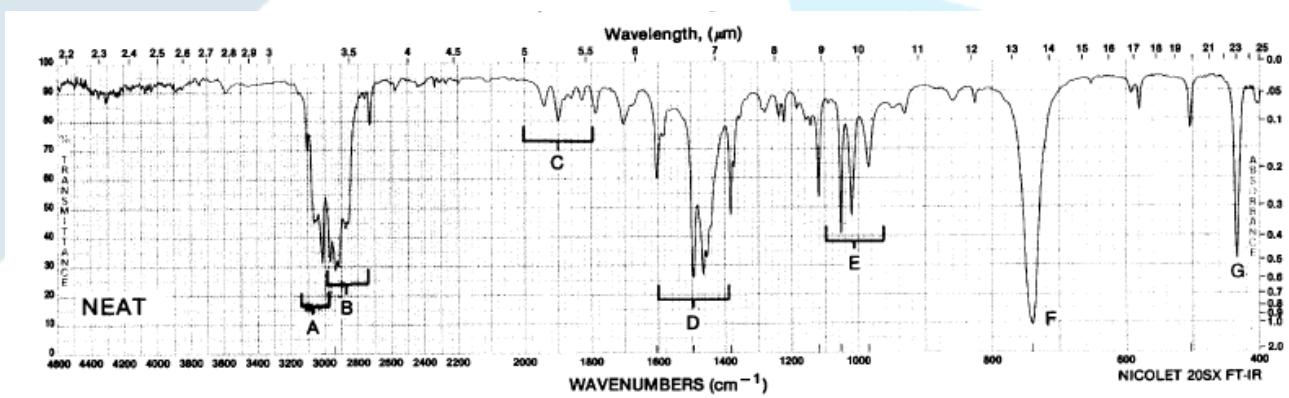
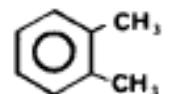
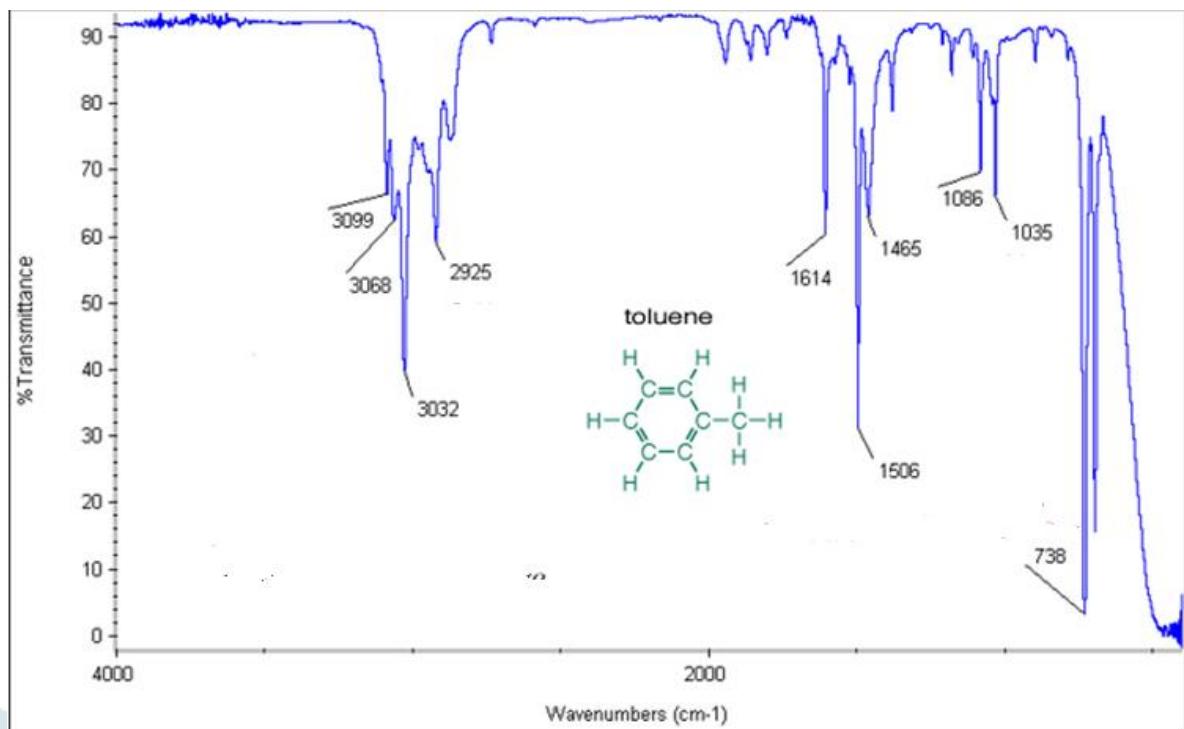
الالكينات

ALKYNES

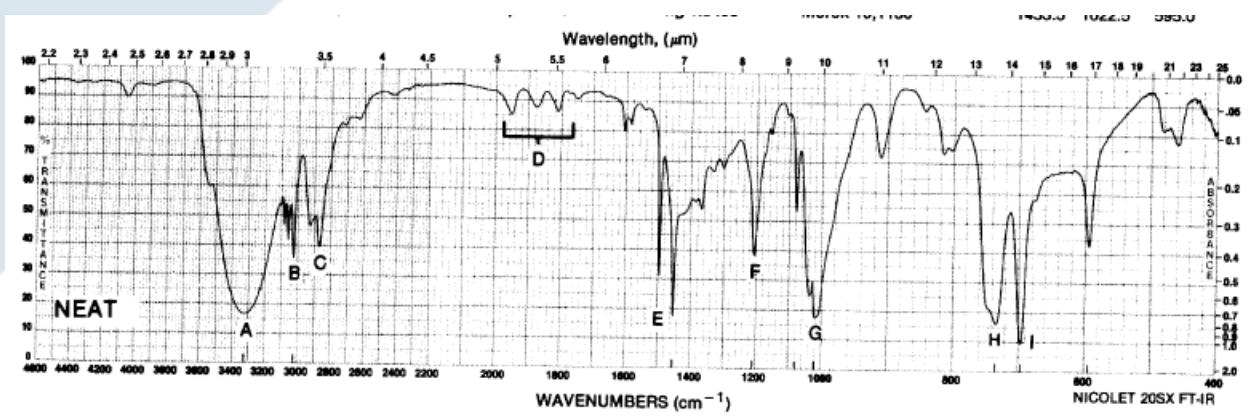
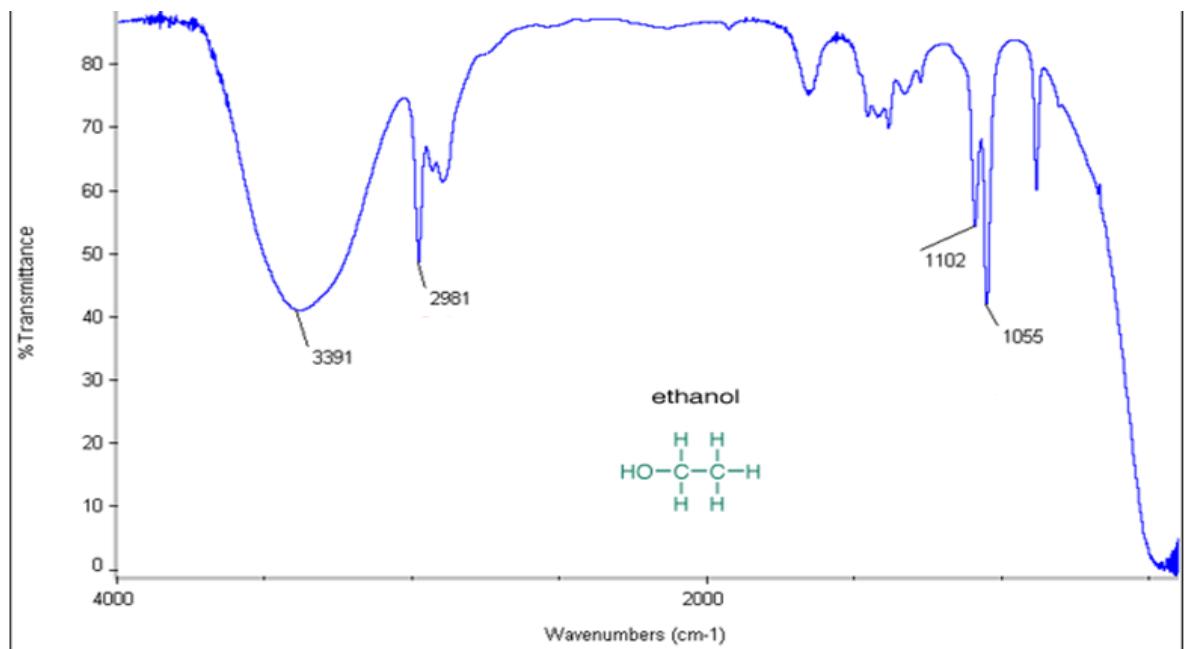


4. المركبات العطرية

AROMATIC COMPOUNDS

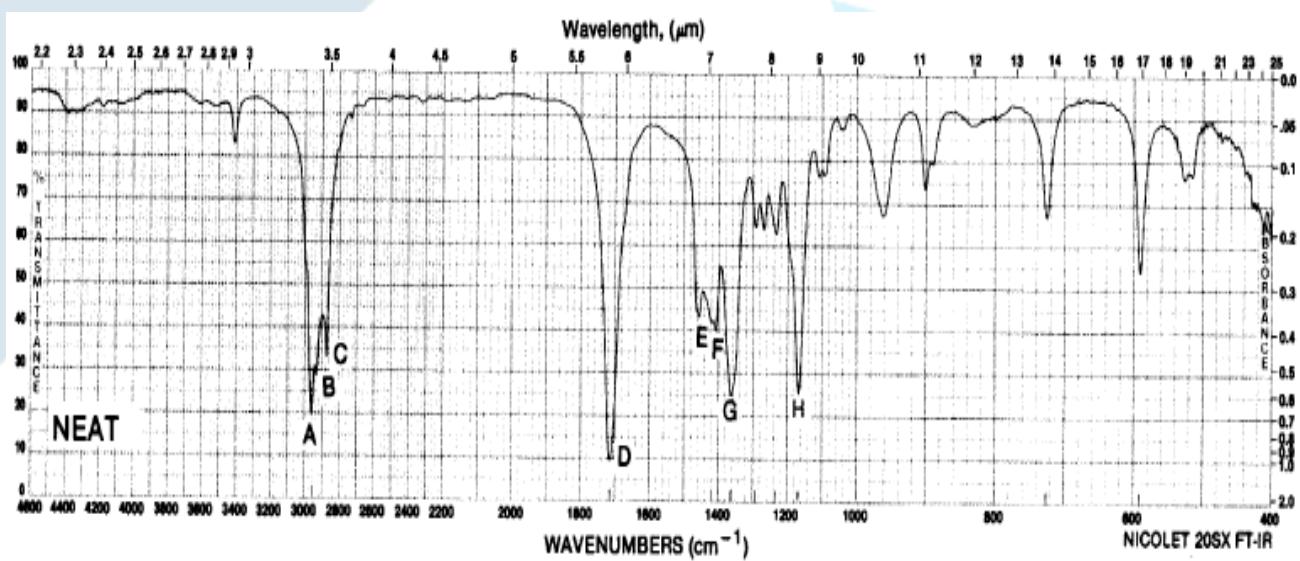
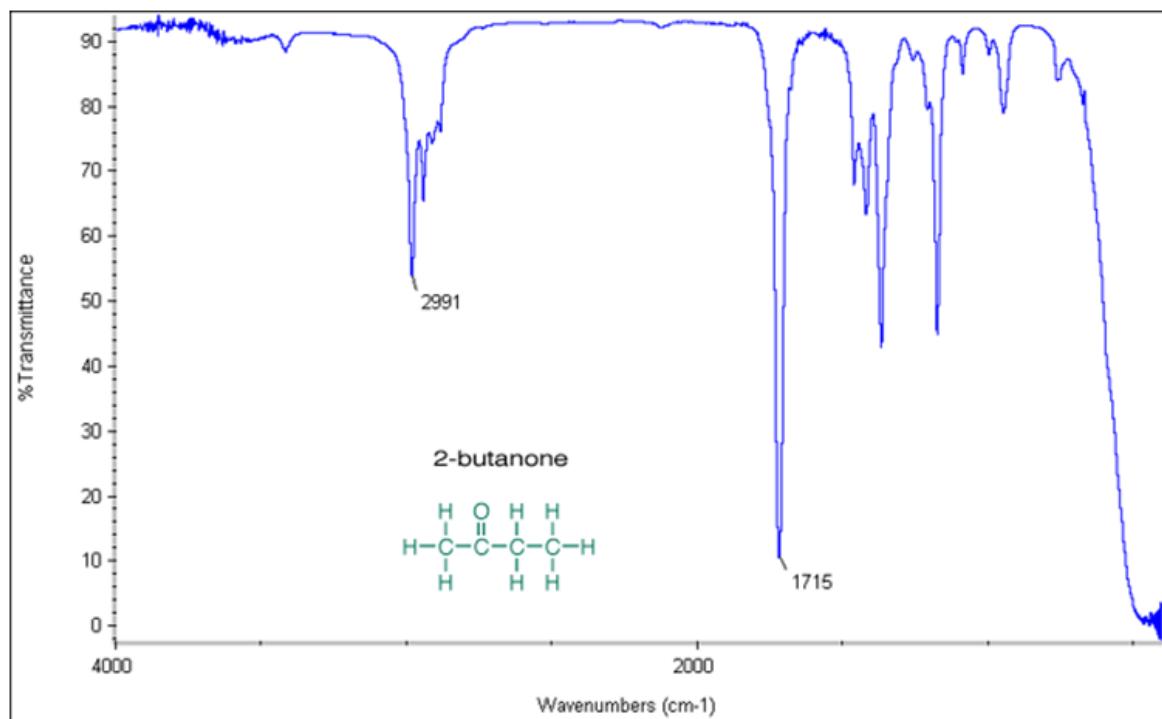


5. الكحولات



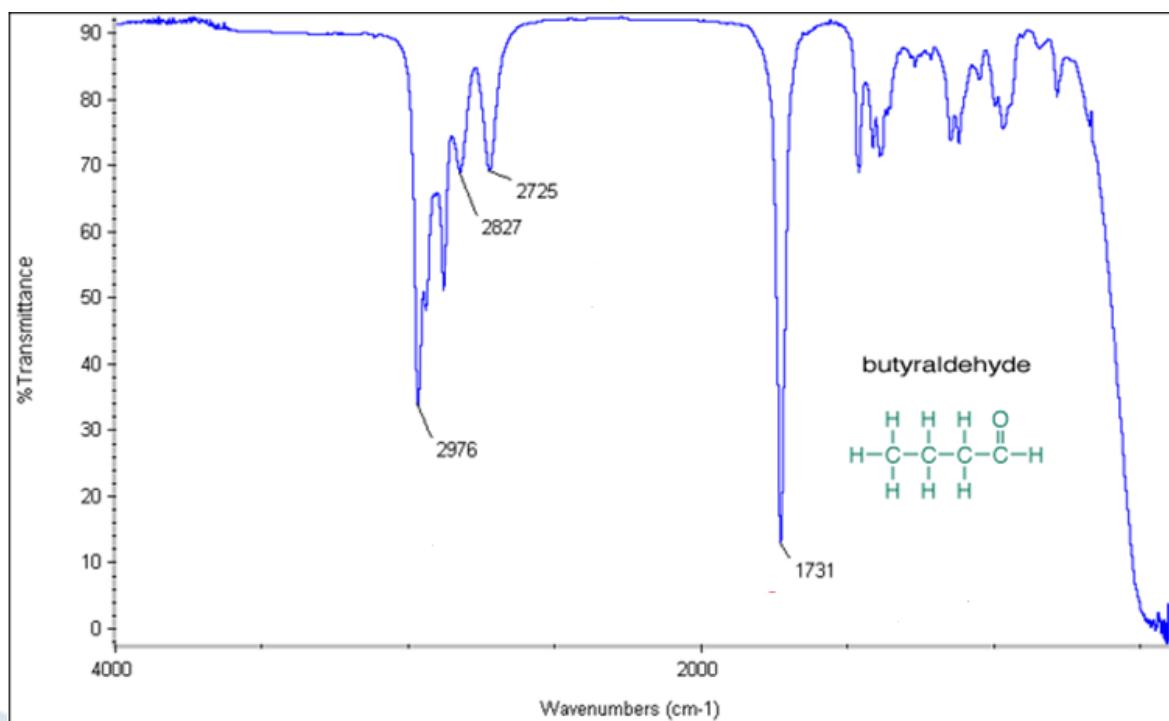
6 الكيتونات

KETONES



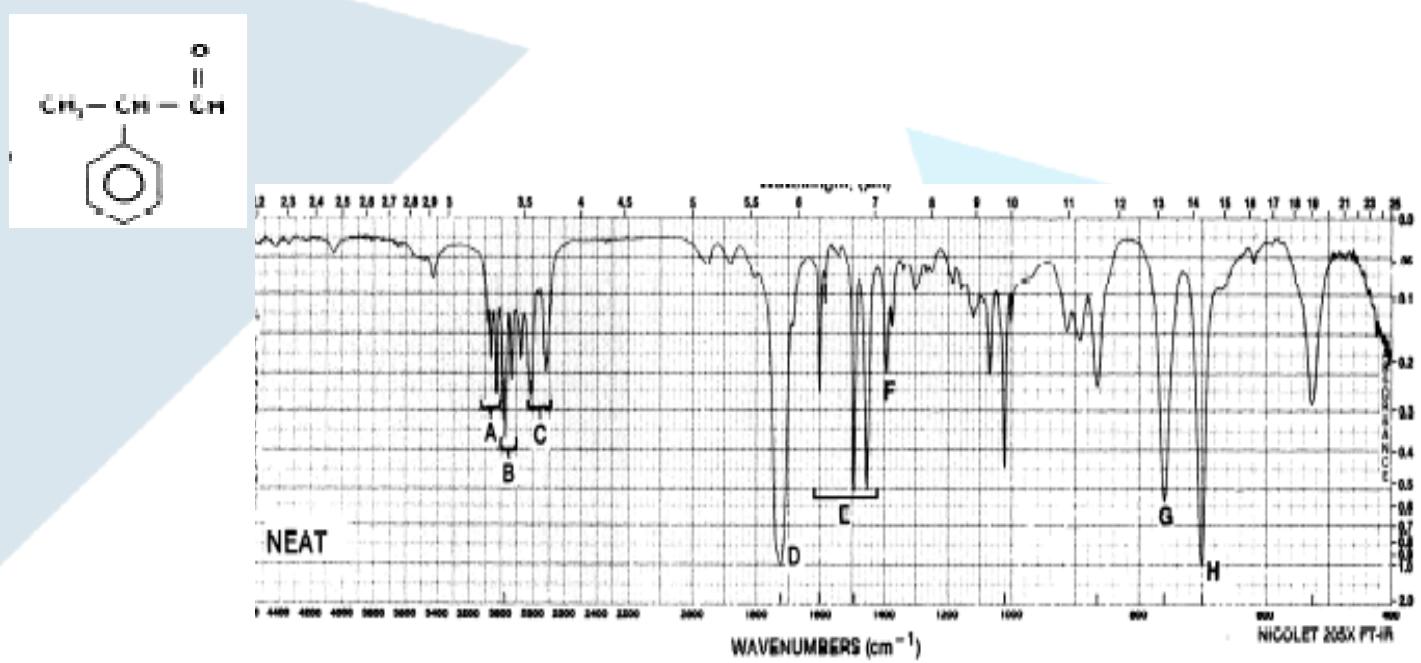
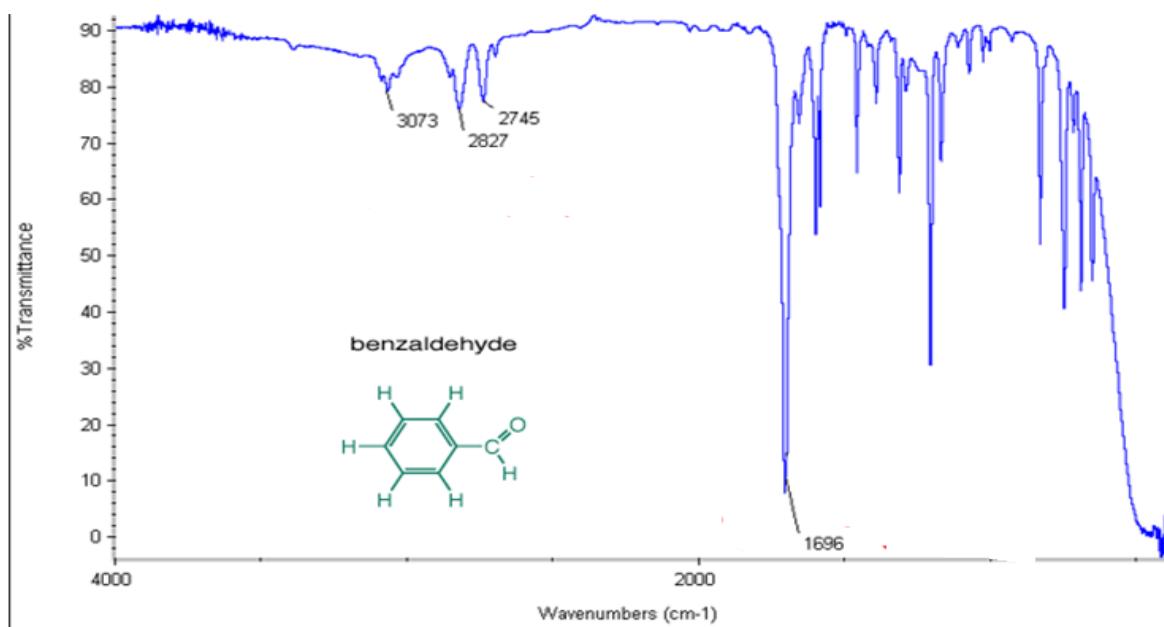
الالدھيدات الالیفاتیة

ALIPHATIC ALDEHYDES



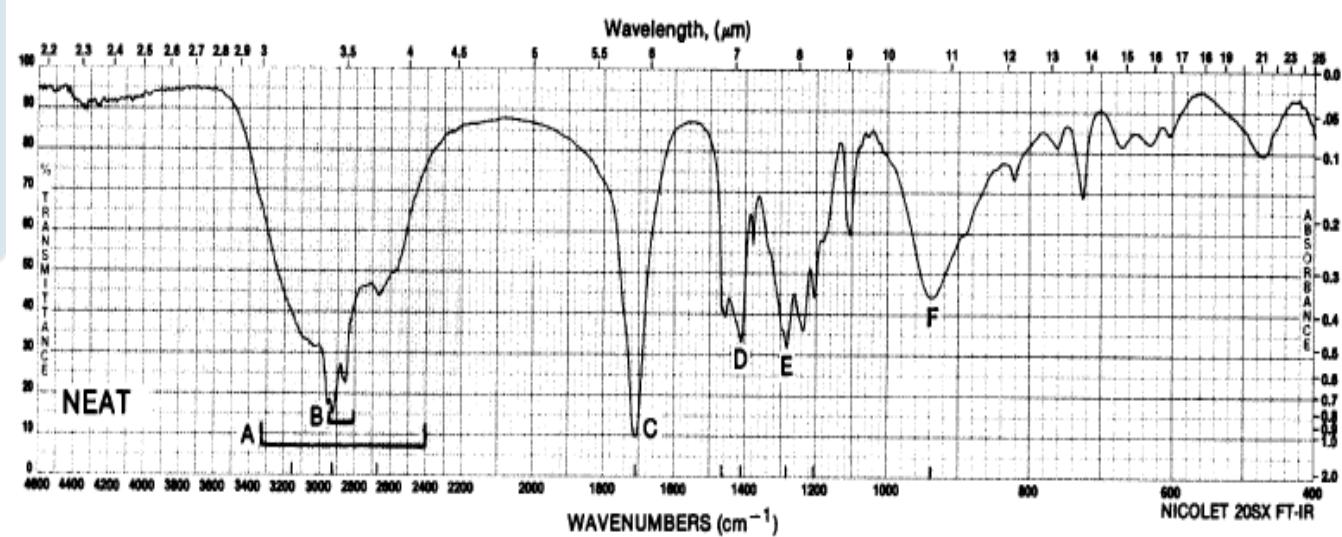
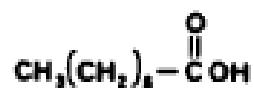
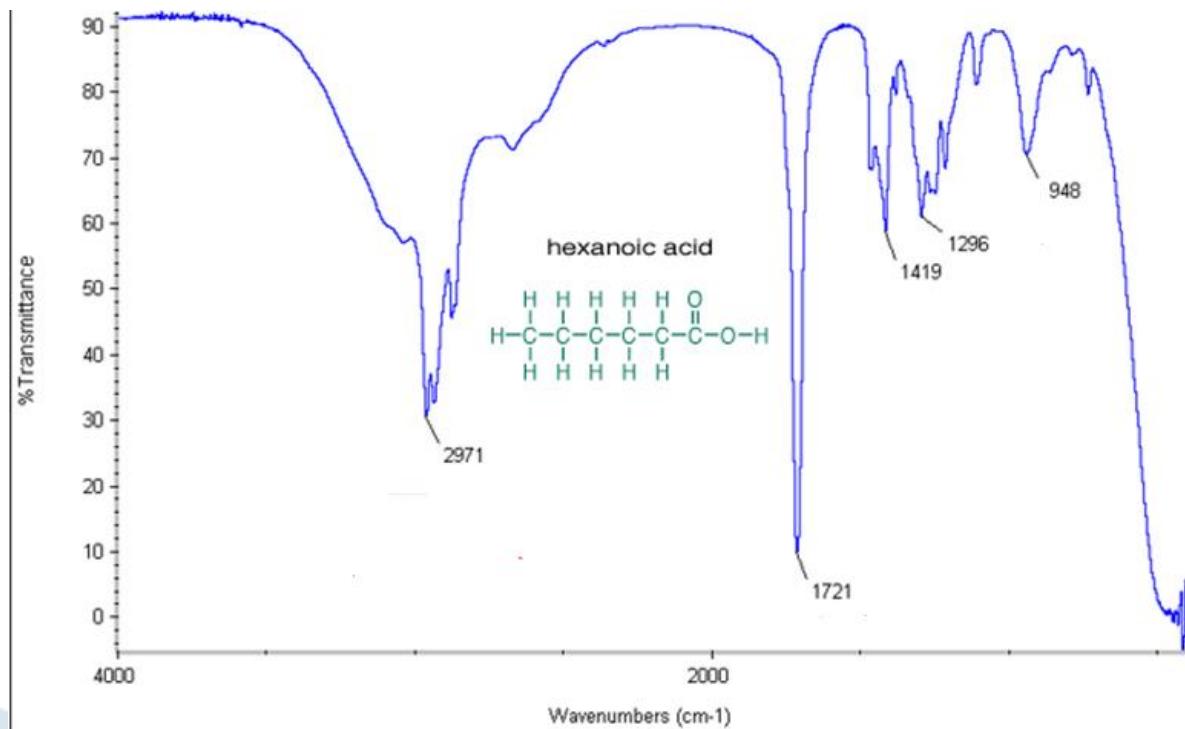
الالدھیدات العطرية

AROMATIC ALDEHYDES

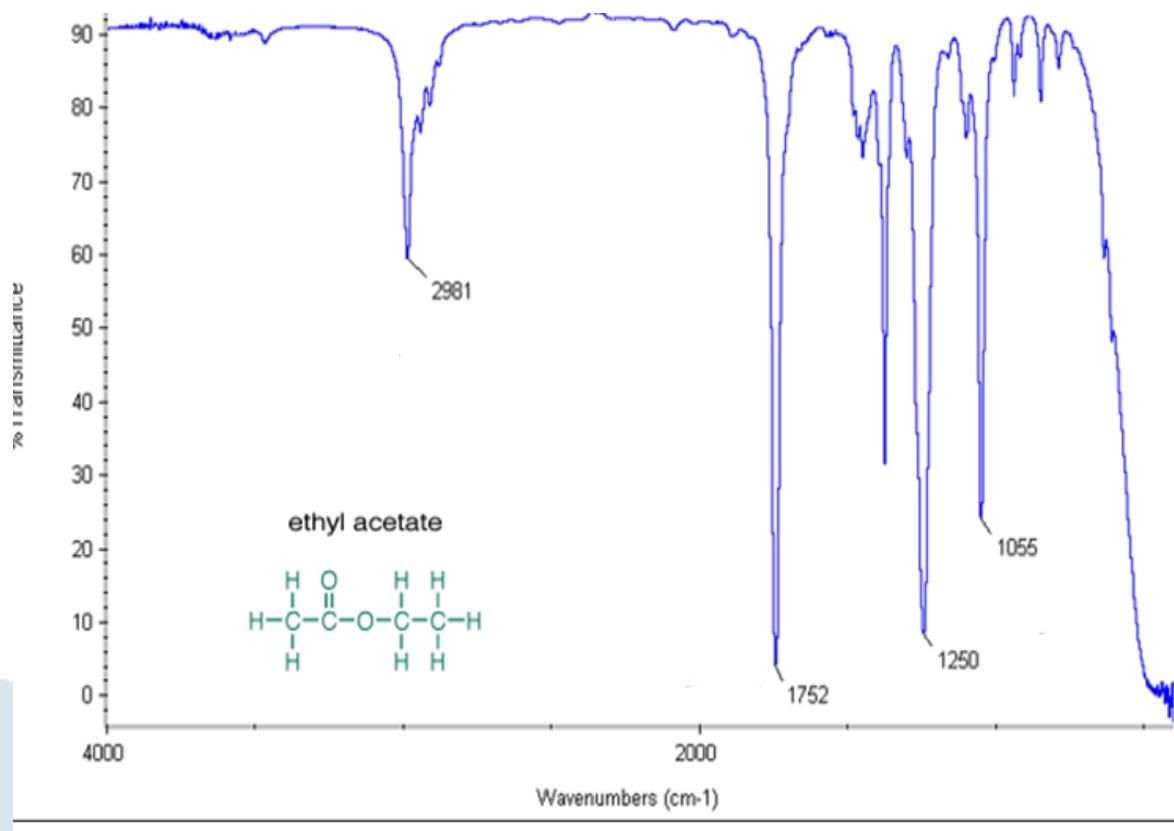


9. الحموض الكربوكسيلية

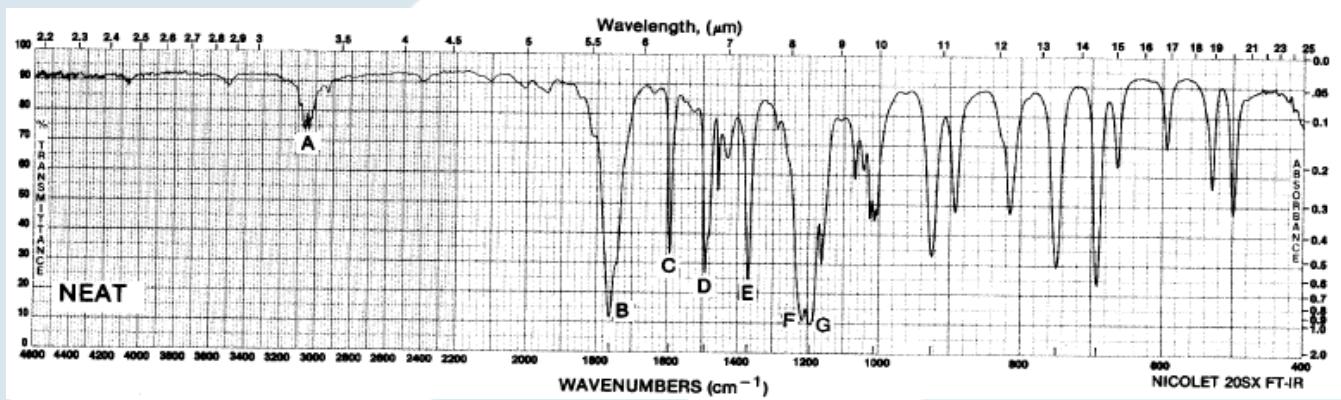
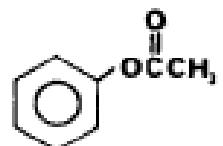
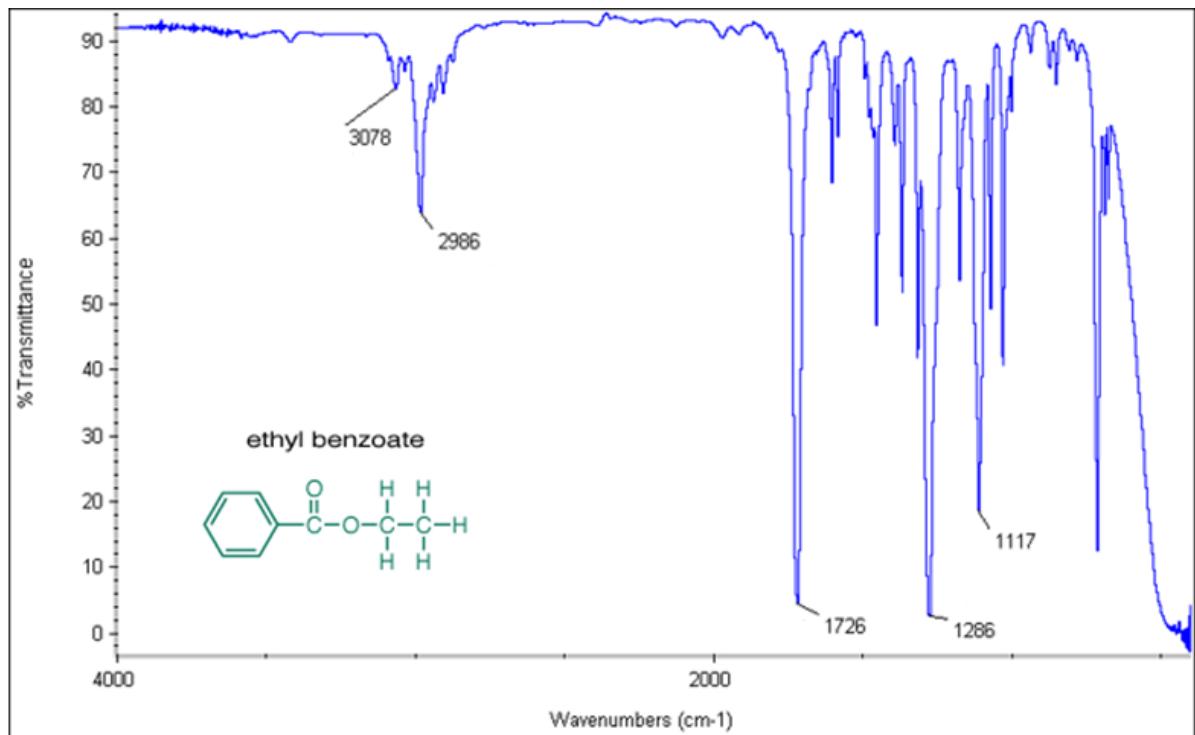
CARBOXYLIC ACIDS



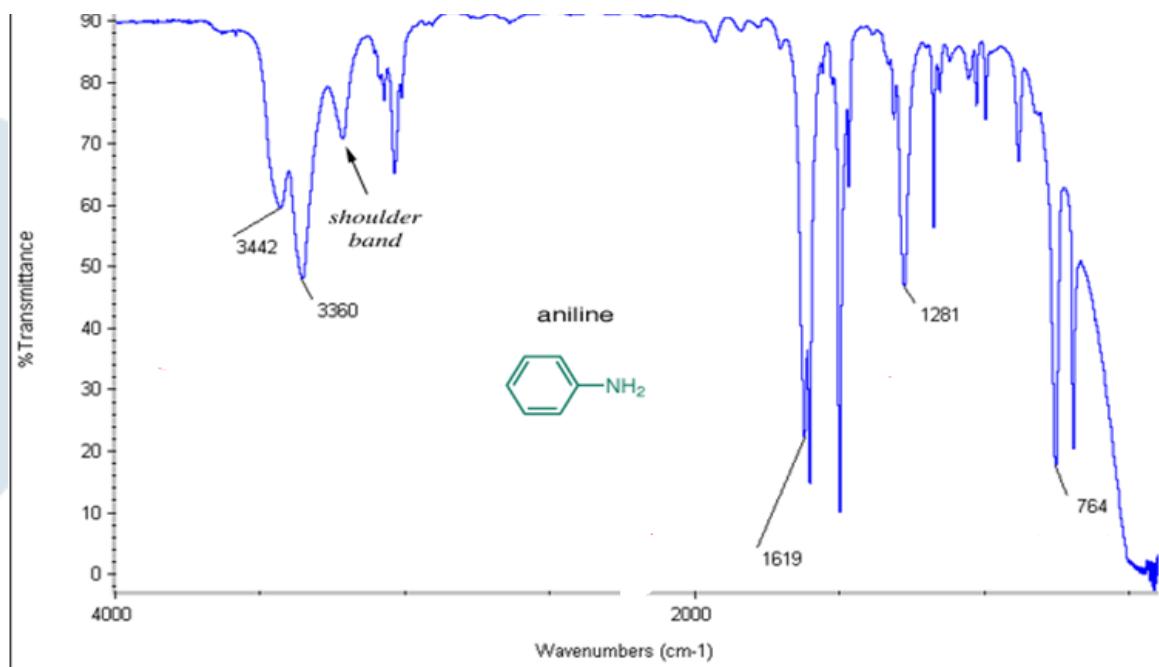
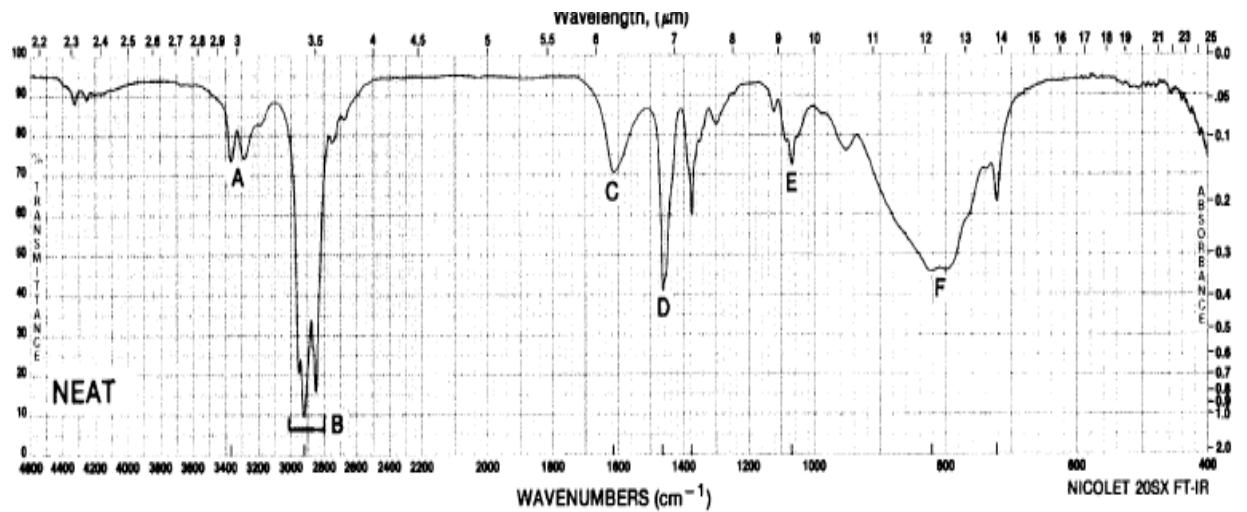
1.11. الاستيرات الاليفاتية ESTERES (aliphatic)



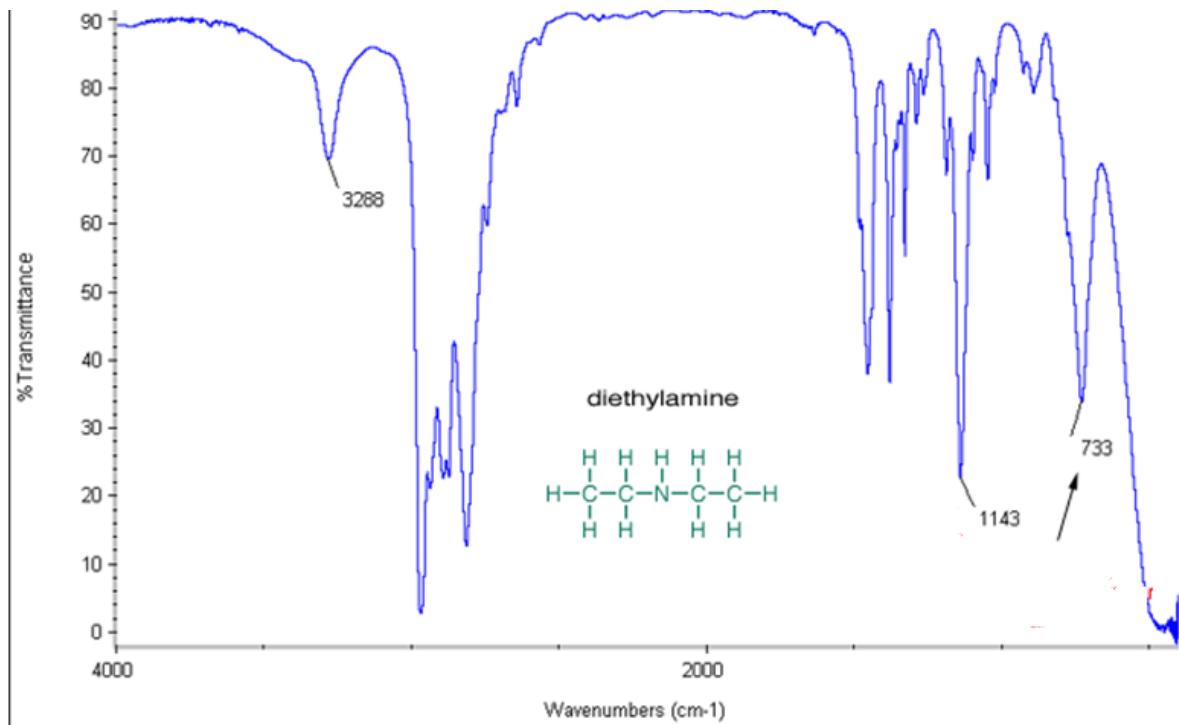
1.12. الاستيرات العطرية ESTERES (aromatic)



1.13. الامينات الاولية AMINE (primary)



14. الامينات الثانوية AMINE (secondary)



13. الامينات الثالثية
AMINE (TERTIARY)

