

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 و متوفرة بشكل تجاري ، تتضمن العملية استخدام تفاعلات كيميائية للحصول على المنتج المراد تصنيعه. و يشترط في طريقة التصنيع أن تكون عملية وقابلة للإعادة أي يمكن إجراؤها في عدة مختبرات. ويفضل أيضاً أن تحقق مردوداً عالياً. الغاية من ذلك تقليل التكلفة الاقتصادية.

❖ الهدف من مقرر الاصطناع الدوائي:

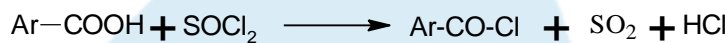
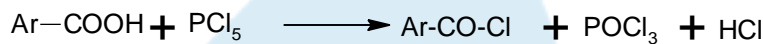
1. تعليم الطالب بعض التقانات المستخدمة في تصنيع المادة الفعالة و التي تتمتع بخواص فارماكولوجية علاجية و تأثيرات جانبية محدودة قدر الإمكان.
2. الربط بين الدراسة النظرية للكيمياء الصيدلانية و التطبيق العملي لها.
3. تعميق المفاهيم المطيافية التي تمكن من التأكد من المركبات المحضرة.

❖ أهمية علم الاصطناع الدوائي:

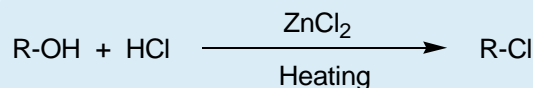
1. تحضير مجموعة من المشابهات البنوية للمركبات الطبيعية و دراستها بغية الحصول على مركبات جديدة ذات تأثيرات دوائية أقوى و تأثيرات جانبية أقل.
2. تحضير المركبات ذات المنشأ الطبيعي بشكل صناعي بغية الحصول عليها بكميات أكبر و بكلفة أقل.
3. أهداف بيئية.

أولاً أهم التفاعلات الكيميائية

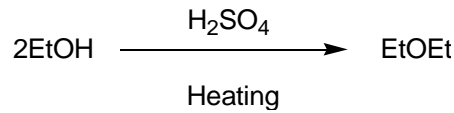
- 1-1 تحضير كلورور الحمض : تتم بمعالجة الحمض الكربوكسيلي بكلوريد الثيونيل أو خماسي كلورو الفوسفور فينتج كلوريد الحمض الموافق أما استخدام ثلاثي بروم الفوسفور فيعطي بروميد الحمض الموافق



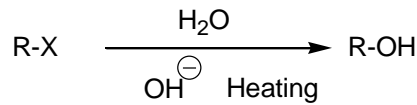
- 1-2 تحضير هالوجين الألكيل : يتم بمعالجة الغول مع حمض كلور الماء بوجود حمض لويس و بالتسخين



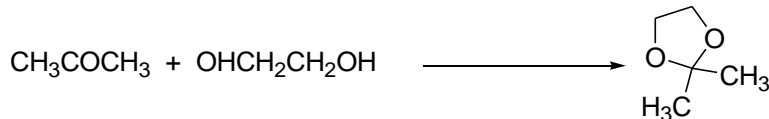
1-3- تحضير الايثر: يتم تسخين جزيئتين من الغول بوجود حمض الكبريت و نحصل على الايثر



1-4- تحضير الغول: يمكن تحضير الغول في وسط قلوي و ذلك بتسخين هاليد الألكيل بوجود الماء

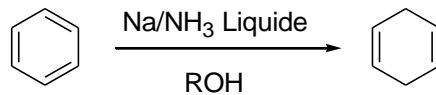


1-5- حماية ثنائي الهيدروكسيل: يتم معالجة المركب ثنائي الهيدروكسيل في وسط قلوي بوجود الأسيتون

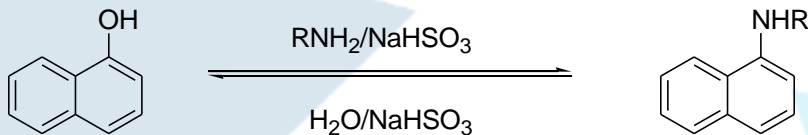


1-6- ارجاع بيرش Birch Reduction: و هو تفاعل ارجاع البنزن الى 1,4 cyclohexadiene في وسط من الامونيا السائلة بوجود الصوديوم و

الكحول

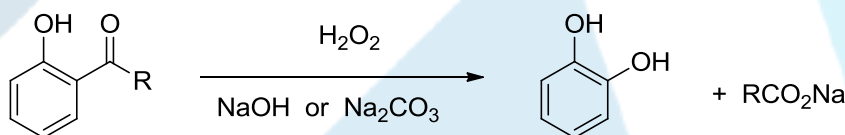


1-7- تفاعل بشيرر Bucherer: هو تفاعل تحول عكوس للنفثول الى نفتيل أمين بوجود الأمونيا و بيسلفات الصوديوم



1-8- تفاعل داكين Dakin: هو تفاعل أكسدة لمجموعة الكربونيل الموجودة في أورتو أو بارا هيدروكسيل الفينيل الدهيد أو كيتون بوجود

الماء الأكسجيني في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم أو كربونات الصوديوم

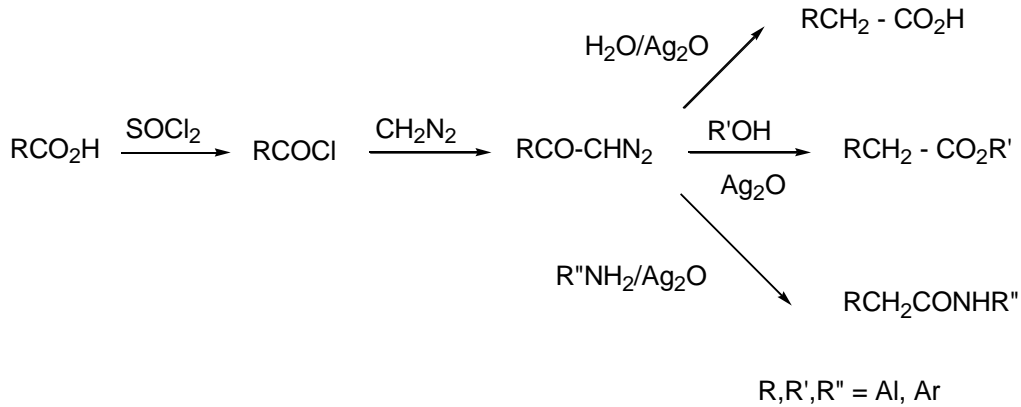


R = H, ALKYL

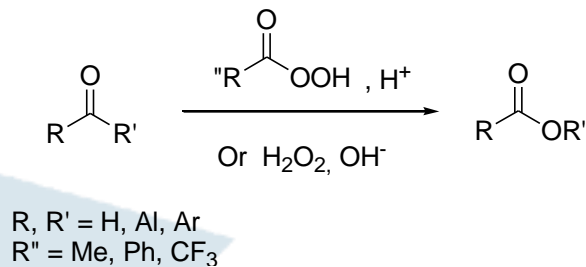
1-9- تفاعل ارندت إيستر Arndt-Eistert: هو مجموعة من التفاعلات الكيميائية التي تهدف الى تصنيع الحمض الكربوكسيلي الذي يزيد

عن الحمض المتفاعل بمجموعة ميثلين $-\text{CH}_2-$

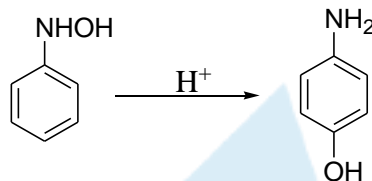
فانطلاقاً من الحمض و بوجود كلوريد الثيونيل نحصل على كلوريد الحمض و الذي بدوره بوجود زيادة من ثنائي آزو الميثان Diazomethane يعطي ثنائي آزو الكيتون Diazoketones هذا الأخير يتحول بوجود أكسيد الفضة و الماء الى الحمض $R-CH_2-CO_2H$



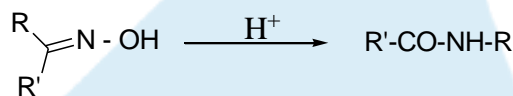
1-10 - تفاعل باير فيلجر Baeyer – Villiger : هو تفاعل أكسدة للوظيفة الكيتونية الى وظيفة استرية بوجود فوق اكسيد الحمض في وسط حمضي أو بوجود الماء الاكسجيني في وسط قلوي



1-11 - إعادة ترتيب Bamberger Rearrangement : هو إعادة ترتيب للفينيل هيدروكسيل أمين في وسط حمضي ليعطي 4-أمينو فينول



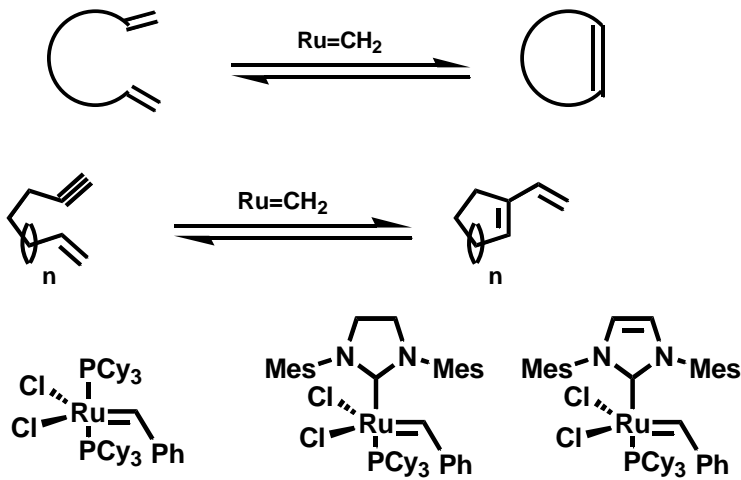
1-12 - إعادة ترتيب Beckmann Rearrangement : و هو إعادة ترتيب وظيفة الأوكسيم الى أميد متبادل



1-13 - تفاعلات الميثايز Metathesis Reaction

محفزات كريس Grubbs catalysts تعتبر تفاعلات الميثايز من تفاعلات البلمرة حيث تتم بلمرة جزيئين من الالكن بوجود محفزات كريس

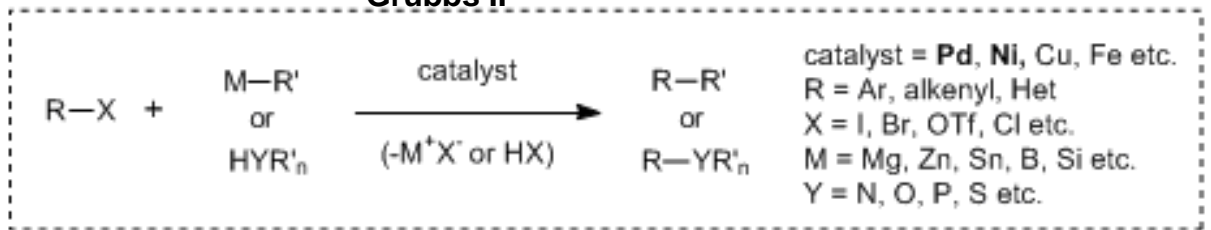




Grubbs I

Grubbs II

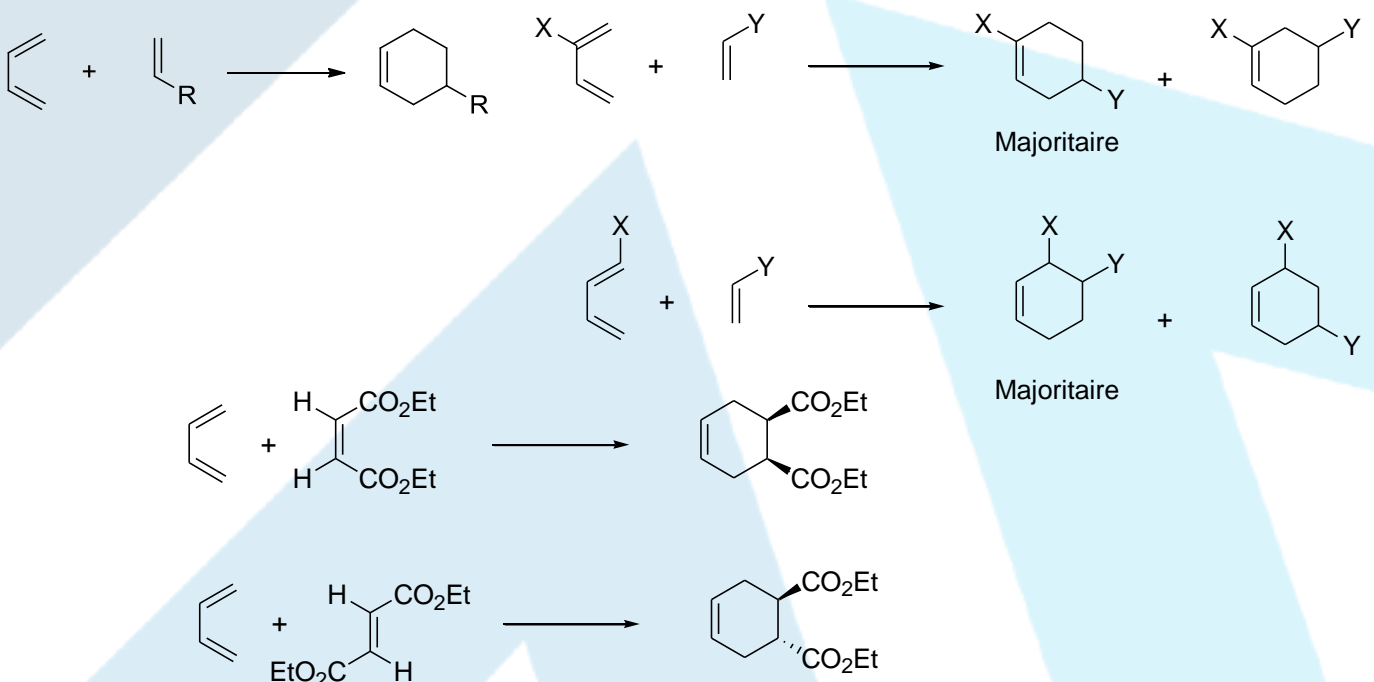
Olefin-metathesis technology



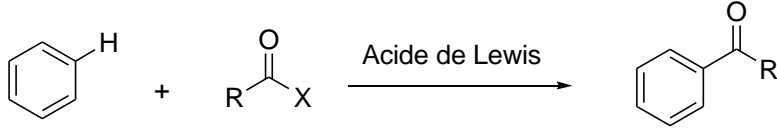
سمحت هذه الطرق بحركية أكبر وتحمل أفضل للمجموعات الوظيفية الحساسة وبالتالي ساهم ذلك في توفير الوقت و الكلفة كما ساهم في اصطناع هياكل كربونية أكثر تعقيداً. كما سمح ذلك بتحضير عدد كبير من المركبات المؤهلة لإجراء بحوث حيوية عليها لتصبح مركبات قائدة (lead compound) وذلك باستخدام الاستقصاء عالي المردود (High-Throughput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

14-1- تفاعل دييلز-ألدر **Diels-Alder Reaction**: هو تفاعل بين الديين Diene و الألكن المتبادل Dienophile ليعطي مشتقات حلقي

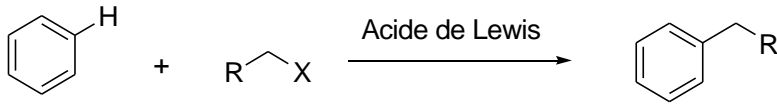
الهكسن



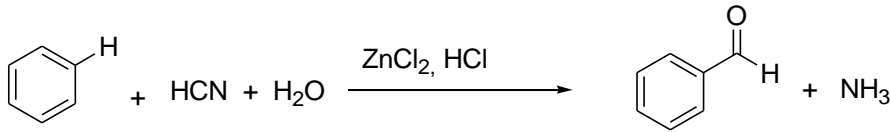
1-15- أسيلة فريدل كرافت **Friedel – Crafts Acylation** : يتم تفاعل الأسيلة عادةً بمعالجة المركب العضوي مع هاليدات الأسيل بحضور وسيط من حمض لويس مثل ليعطي مركبات أريل الألكيل كيتون:



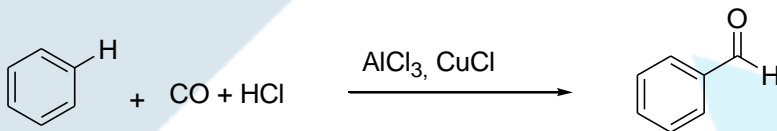
1-16- ألكلة فريدل-كرافت **Friedel – Crafts Alkylation**: يتفاعل هاليد الألكيل مع البنزين بحضور وسيط من حمض لويس معطياً ألكيلات البنزين وفق المعادلة العامة الآتية:



1-17- تفاعل **Gattermann** : هو تفاعل تحويل المركب العطري بوجود سيانيد الهيدروجين و حمض 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



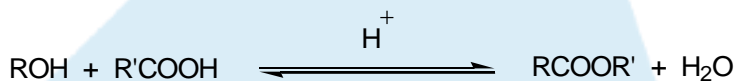
1-19- تفاعل هوفمان: هو تفاعل بين هاليد الألكيل و أمين الألكيل الأولي لإعطاء أمين ثانوي



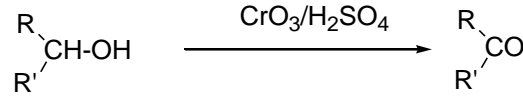
20 – 1- تحطيم هوفمان : تتم في وسط من يود الميثيل بوجود أكسيد الفضة لنحصل على الألكين



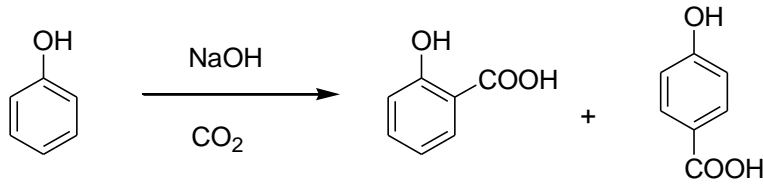
1-21- أسترة فيشر **Fischer** : هي تفاعل بين الغول و الحمض في وسط حمضي فنحصل على الأستر



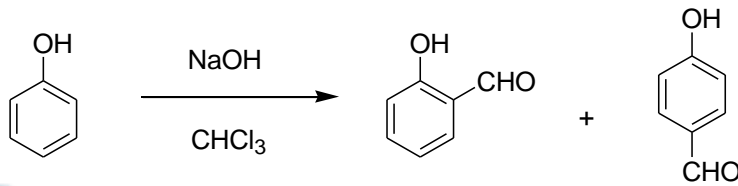
1-22- أكسدة Jones : عبارة عن أكسدة الأغوال الأولية و الثانوية إلى حموض كربوكسيلية و كيتونات على الترتيب بوجود ثلاثي أكسيد الكروم و حمض الكبريت



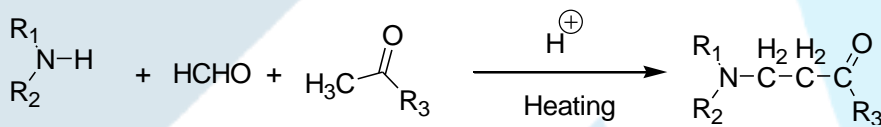
1-23- تكاثف كولب Kolbe condensation: يتم تكاثف الفينول بوجود ثاني اكسيد الكربون و في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم ليعطي 2-هيدروكسي حمض البنزويك و 4- هيدروكسي حمض البنزويك



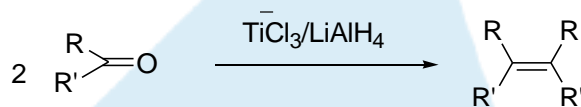
1-24- تفاعل رايمر تيومان Reimer-Tiemann : يتكاثف هنا الفينول في وسط قلوي من هيدروكسيد الصوديوم و الكلوروفورم ليعطي 2-هيدروكسي بنزالدهيد و 4- هيدروكسي بنزالدهيد



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



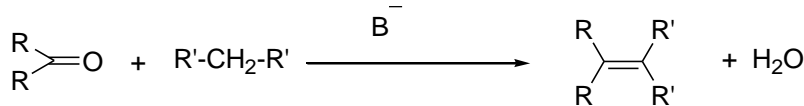
1-26- تفاعل ماك موري McMurry : هو تفاعل تزاوج جزيئين من الكيتون بوجود ثلاثي كلور التيتانيوم و عامل مرجع من رباعي هيدريد الليثيوم و الألمنيوم لإعطاء الألكن



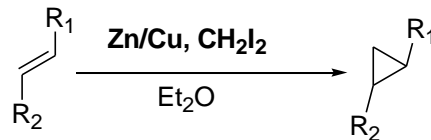
1-27- تفاعل فيتيج Wittig : تفاعل كيتون أو الدهيد مع ثلاثي فينيل الفوسفين لإعطاء الألكن مع أكسيد ثلاثي فينيل الفوسفين



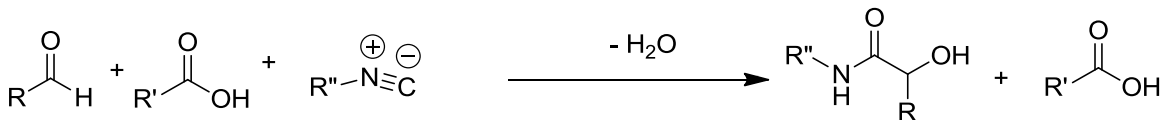
1-28- تكاثف كنوفناغل **Knoevenagel condensation** : هو تفاعل إضافة محبة للنواة لمركب ذي هيدروجين فعال إلى مجموعة كربونيل يليه تفاعل بلمهة للحصول على α, β -كيتون غير مشبع



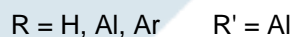
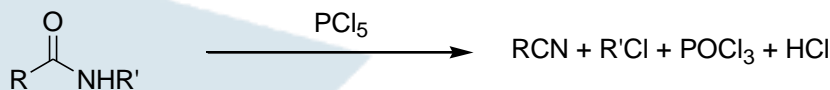
1-29-تفاعل تحضير حلقة البروبان **Cyclopropanation Reaction**: ويدعى تفاعل سيمون سميث **Simmons-Smith reaction** و هو تفاعل الألكن مع ثنائي يود الميثان بوجود مزيج من الزنك والنحاس في وسط من الايتر ليعطي حلقي البروبان



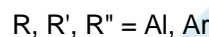
1-30- تفاعل باسيريني **Passrini reaction** : يتم التفاعل بين الايزوسيانييد و الألدهيد و الحمض الكربوكسيلي حيث يتم حذف جزيئة ماء لينتج ألفا أسيل أوكسي أميد



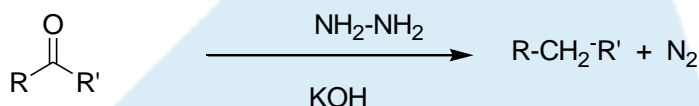
1-31- انشطار **Von Braun** : هنا نحصل على مزيج من سيانيد الألكيل و كلوريد الألكيل انطلاقا من الأميد المستبدل الموافق



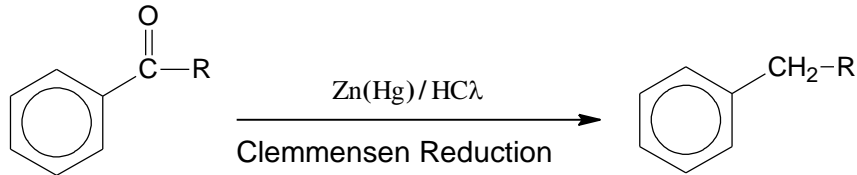
1-32- تفاعل فون براون **Von Braun reaction** : تفاعل أمين ثالثي مع بروم السيانوجين لإعطاء سيانيد الأمين



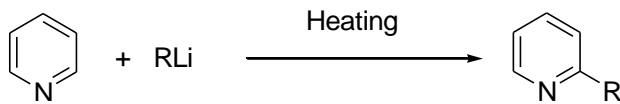
1-33- إرجاع وولف كيشنر **Wolff-Kishner reduction** : تفاعل إرجاع مجموعة الكربونيل بوجود الهيدرازين في وسط قلوي إلى مجموعة ميثيلين



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

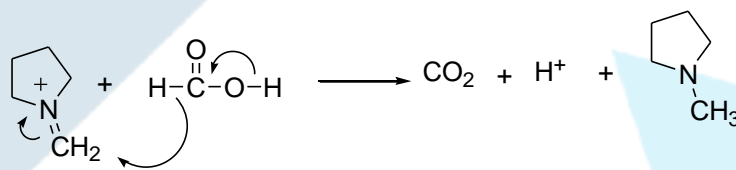
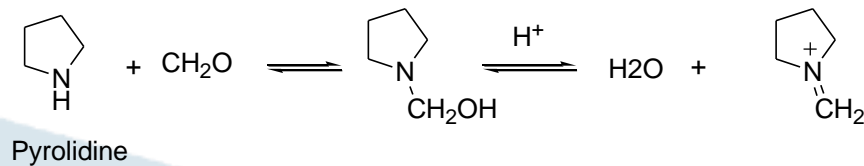
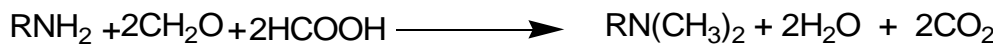


1-35- ألكلة زيغلر Ziegler alkylation: وهو تفاعل إدخال جذر الكيل على ذرة الكربون المجاورة للازوت في البيريدين

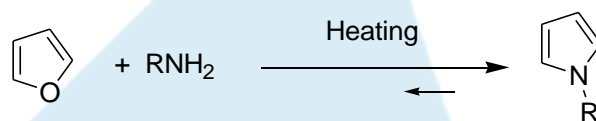


1-36- تفاعل إيشويلر – كلارك Eschweiler & Clark

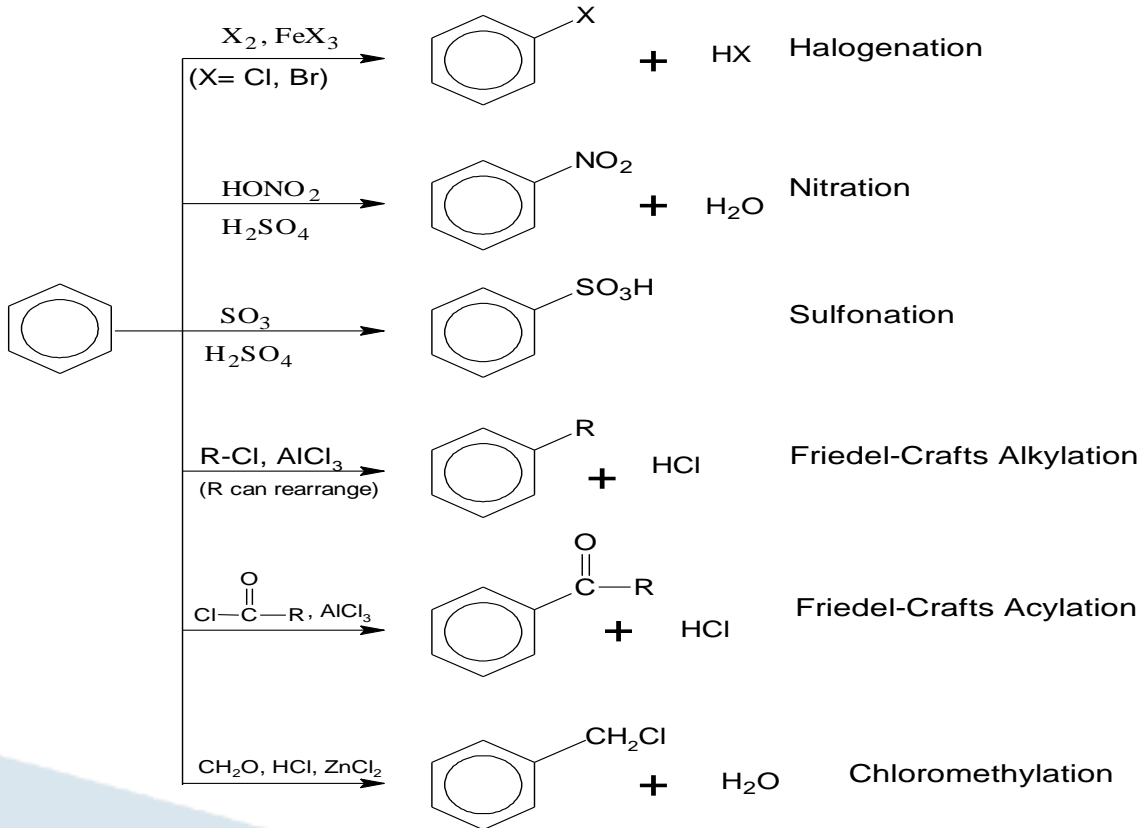
هو تفاعل مثيلة الأمينات الأولية والثانوية باستعمال مزيج من ألدهيد النمل و حمض النمل



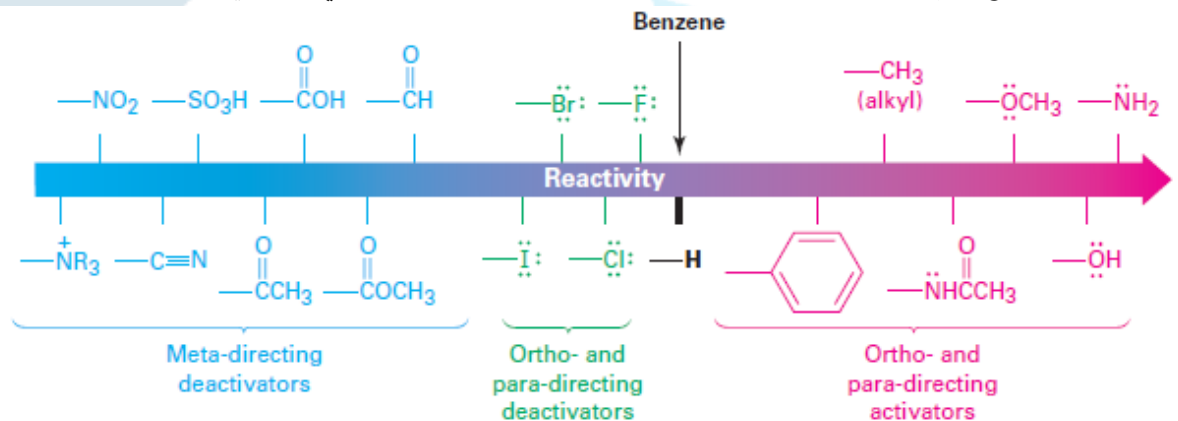
1-37- تفاعل Youriev هو تفاعل يتم فيه الحصول على البيروول انطلاقا من الفوران بوجود أمين وتحت التسخين



1-38 أهم تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلي على الحلقة العطرية البنزينية

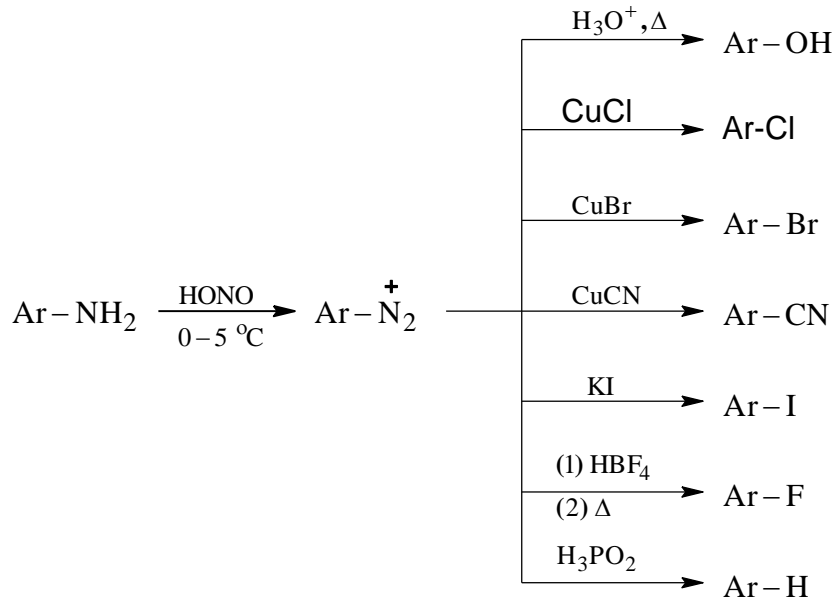


1-39 شكل يوضح أهم المجموعات وتأثيراتها على تفاعلات التبادل الالكتروفيلي العطري



1-40 أهم تفاعلات أملاح الديازونيوم

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



الحلقات غير المتجانسة

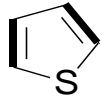
Heterocyclic compound

مقدمة

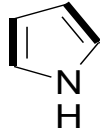
تتميز هذه المركبات باحتوائها في حلقتها على ذرات أخرى مغايرة للكربون كالأوكسجين الآزوت و الكبريت. تدخل هذه المركبات في تركيب المنتجات الطبيعية مثل الكلوروفيل وهيموغلوبين الدم الحموض النيوكليوفيلية الفيتامينات البنسلينات... و نظرا للأهمية الكبيرة التي تلعبها المركبات الحلقية اللامتجانسة و دخولها في البنية الكيميائية لعدد كبير من الأدوية سنتطرق الى دراسة بعضها ونورد فيما يلي مجموعة من المركبات الحلقية اللامتجانسة



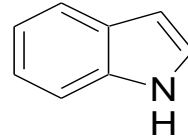
Furan



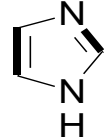
thiophen



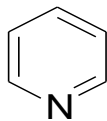
pyrrole



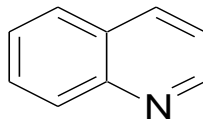
indole



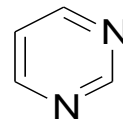
imidazole



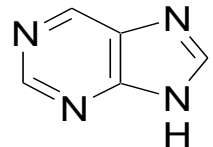
pyridine



quinoline



pyrimidine

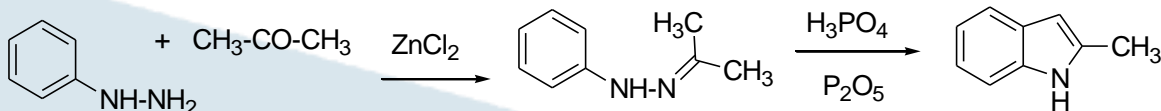


purine

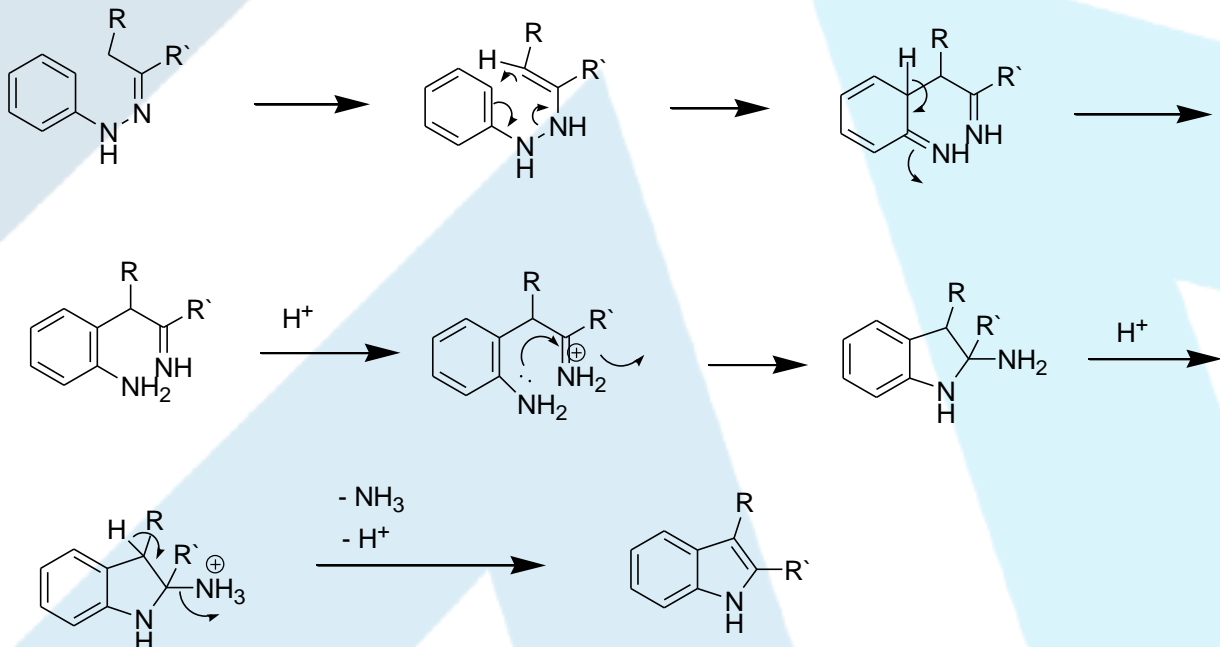
1- أهم الاصطناعات المستخدمة في تحضير المركبات الحلقية اللامتجانسة

1-1- اصطناع فيشر Synthesis of Fisher

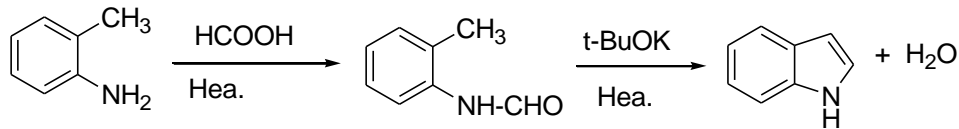
طريقة صناعية لتحضير الإندولات وتعتمد على تسخين الفينيل هيدرازين مع أحد مشتقات الألكهيدات أو الكيتونات بحضور أحد حموض لويس، أو حمض الكبريت



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

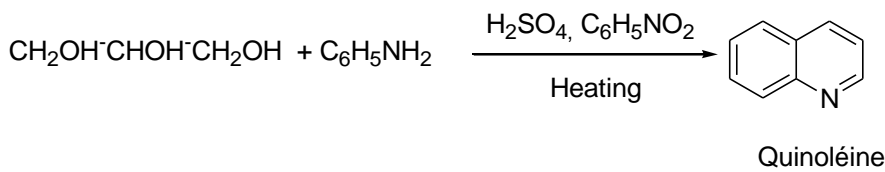


يستخدم اصطناع فيشر بصورة أساسية لتحضير نواة الأندول و لكن أفضل طريقة لتحضير نواة الأندول تتمثل في تفاعل نزع الماء من مركب ن-فورميل أورتوتوليدين



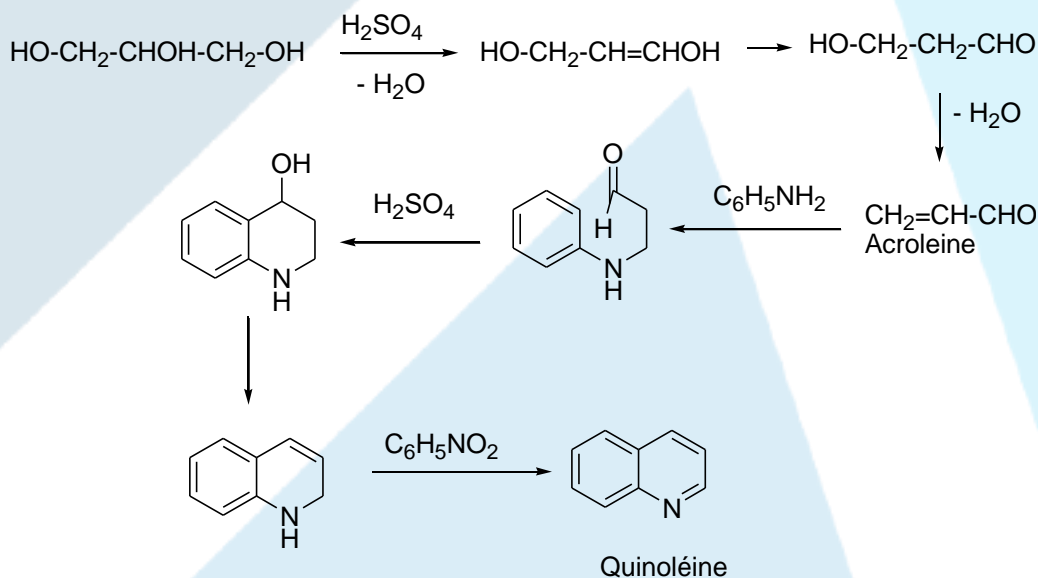
1-2- اصطناع سكروب Synthesis of Skraup

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

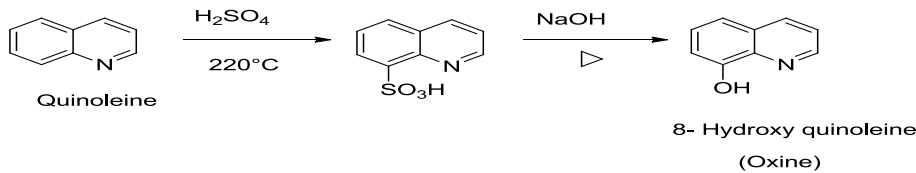


- آلية اصطناع سكروب:

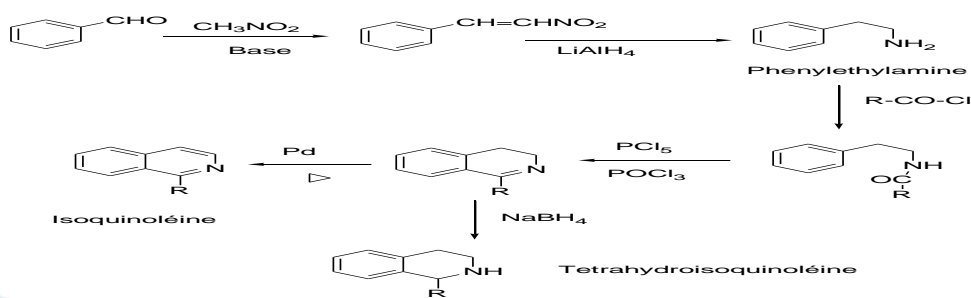
في المرحلة الأولى يتبلغم الغليسيرول في الوسط الحمضي متحولاً إلى أكرولين، يلي ذلك هجوم محب للنواة يقوم به الزوج الإلكتروني الحر لأزوت الأنيلين على مجموعة الميثيلين في الأكرولين معطياً مركباً يتحلل في وسط حمضي متحولاً إلى 2,1- دي هيدروكينولين الذي يتأكسد بوجود النيتروبنزن معطياً الكينولين في حين يتم إرجاع النيتروبنزن إلى أنيلين.



يمكن تحضير مركب الكربوستيريل انطلاقاً من الكينوليئين و ذلك بمعالجته بأמידور الصوديوم للحصول على 2 أمينوكينوليئين القابل للديأزة معطياً الكربوستيريل

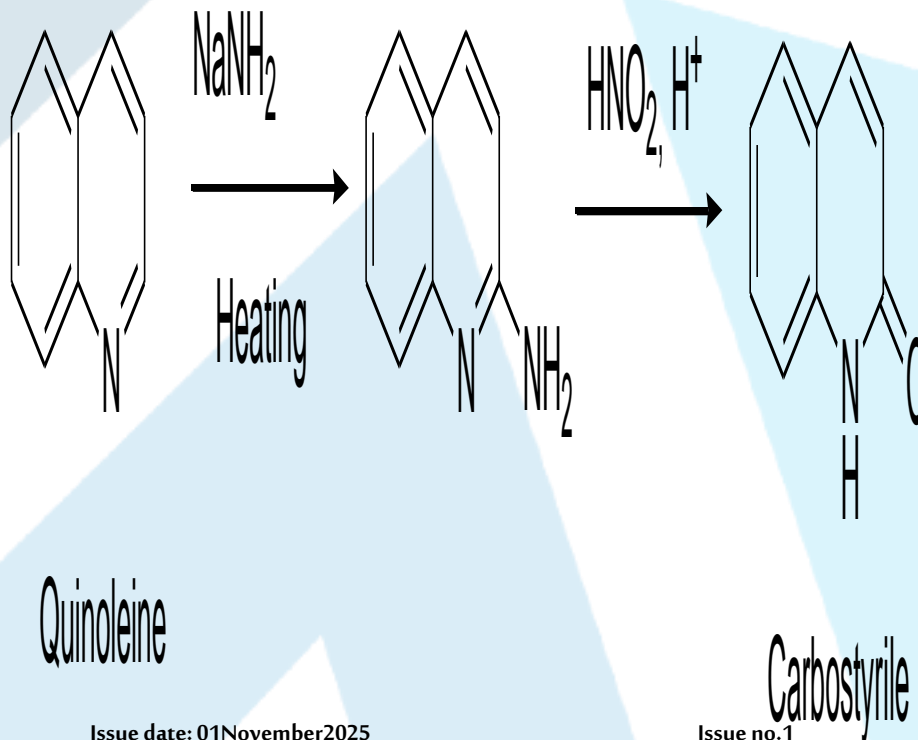


يمكن أيضاً تحضير مشتقات 8-هيدروكسي كينوليئين و ذلك بسلطنة الكينوليئين للحصول على الحمض السلفوني الموافق الذي يتحول بواسطة الصود و الحرارة إلى 8-هيدروكسي كينوليئين



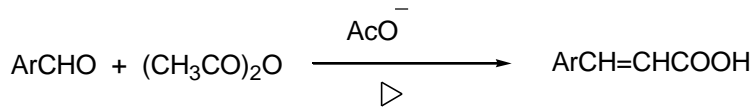
1-3 اصطناع بيشلر-نايبرالسكي Bischler-Napieralski

يستخدم هذا التفاعل لتحضير مشتقات الايزوكينوليئين و رباعي هيدرو الايزوكينوليئين المتبادلة على القمة رقم 1



1-4- تكاثف بيركن Perkin Condensation

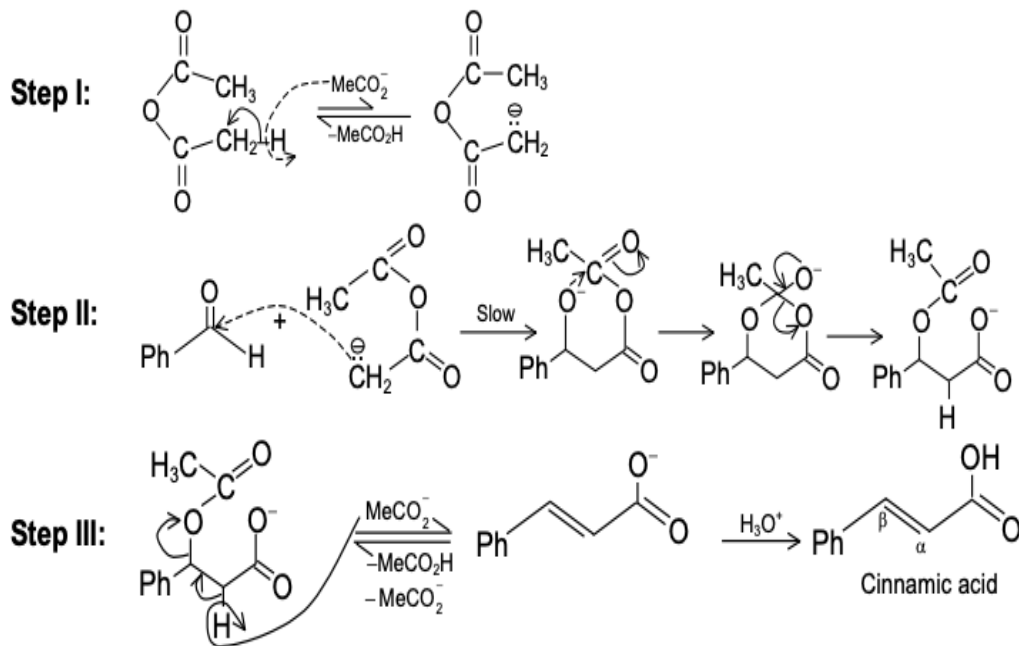
هو تفاعل من النمط الألدولي بين بلاماء حمض الخل و ألدهيد عطري بحضور خلاص الصوديوم كوسيط



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

آلية تكاثف بيركن:

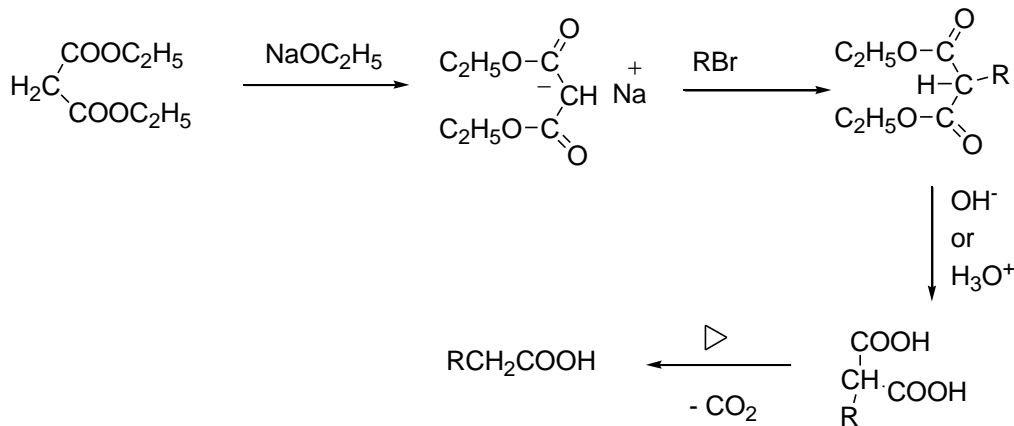
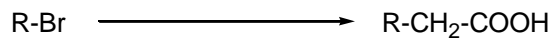
تتضمن آلية التفاعل الحصول على شاردة الإنولات بوجود شاردة الخلات في المرحلة الأولى و التي تتكاثف مع الألدريد العطري في المرحلة الثانية، ثم بإعادة ترتيب معينة نحصل على المركب المطلوب



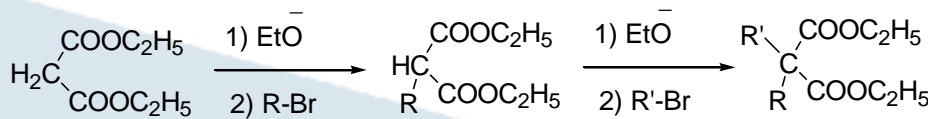
1-5 الاصطناع المالوني Malonic Synthesis

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

استخدامه في الكثير من التفاعلات. فالهدف إذا من الاصطناع المالوني إلى تحويل هالوجين الألكيل إلى حمض ألكيل الأستيك الموافق و بالتالي إطالة السلسلة



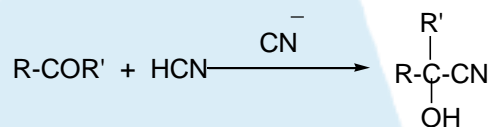
إضافة لذلك و بما أن الاستر المالوني يملك هيدروجينين حركيين فإنه من الممكن ألكته مرتين باستعمال هالوجينات الألكيل المتماثلة أو المختلفة.

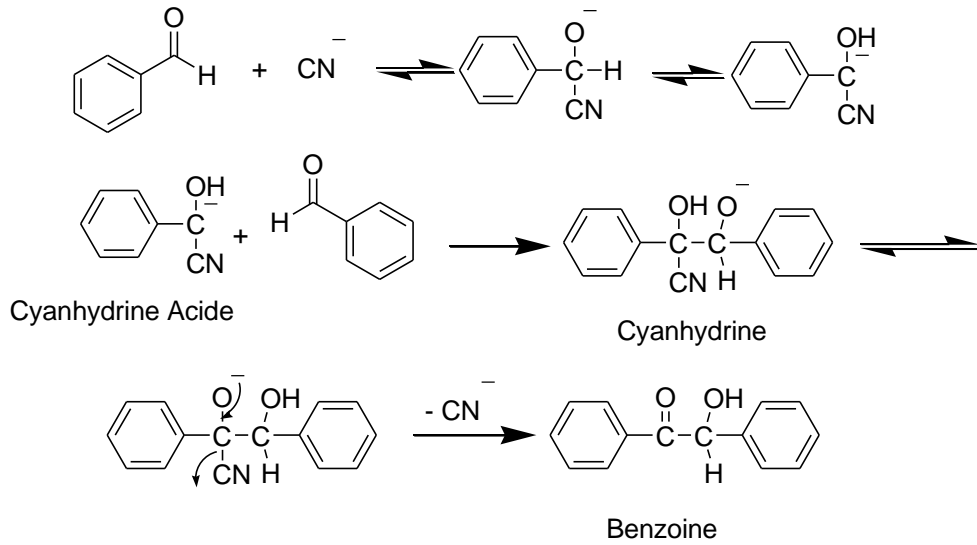


ملاحظة: يمكن تحضير الاستر المالوني انطلاقاً من كلور اسيتات الاثيل الذي يعطي بوجود شاردة السيانييد ايستر السيان اسيتيك.

1-6- التكاثر البنزوييني Benzoic Condensation

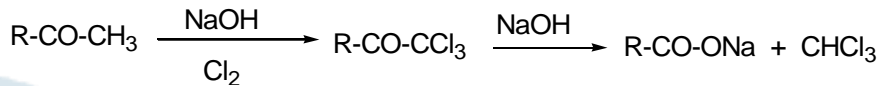
إن إضافة حمض السيانهيدريك على المركبات الكربونيلية المحررة من الإعاقة الفراغية الكبيرة إلى تكوين السيانهيدرينات، و تعتبر شاردة السيانييد وسيطاً أساسياً في هذا التفاعل الذي نلخصه فيما يلي:





1-7- تفاعل الهالوفورم Haloform Reaction

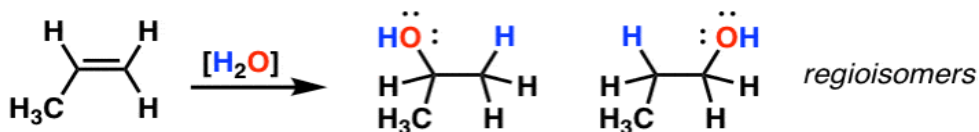
تتأكسد الخلونات الميثيلية والأغوال الموافقة بواسطة هيبوكلوريت الصوديوم لتعطي ثلاثي هالوجين المتان (الهالوفورم) الموافق، حيث يتم التفاعل في وسط قلوي:



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

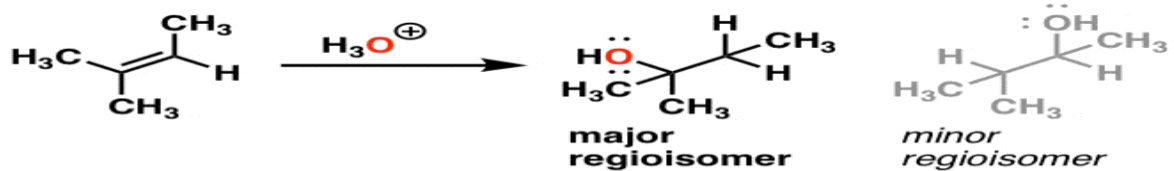
مجموعة مصطلحات

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

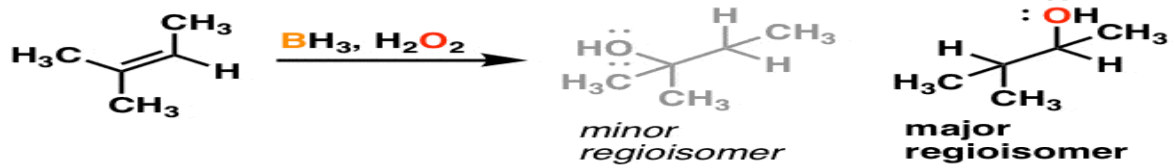


Regioselective reactions

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



Hydroboration of alkenes ("anti-Markovnikov selective")



Regiospecificity وتعني ان التفاعل يعطي فقط نوعا واحدا من المماكبات البنيوية Structural isomere كإضافة ماركوفنيكوف الى

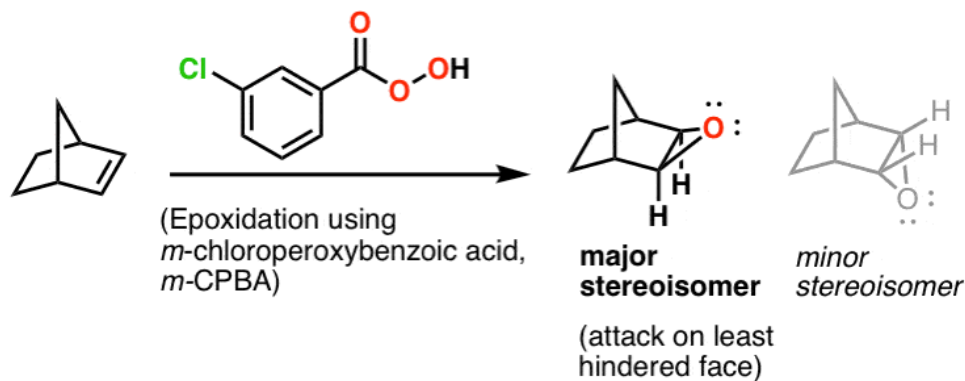
الالكينات

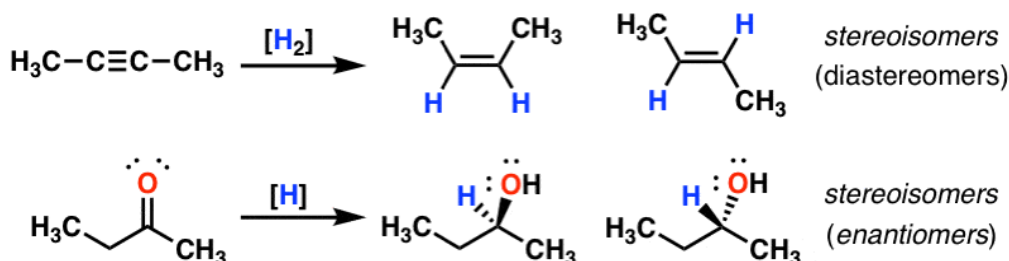
Stereoselectivity أو الانتقائية الفراغية وتعني أن التفاعل يعطي بشكل مفضل نوع واحد من المماكبات الفراغية المحتملة أي ان

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 فيتيج Wittig reaction

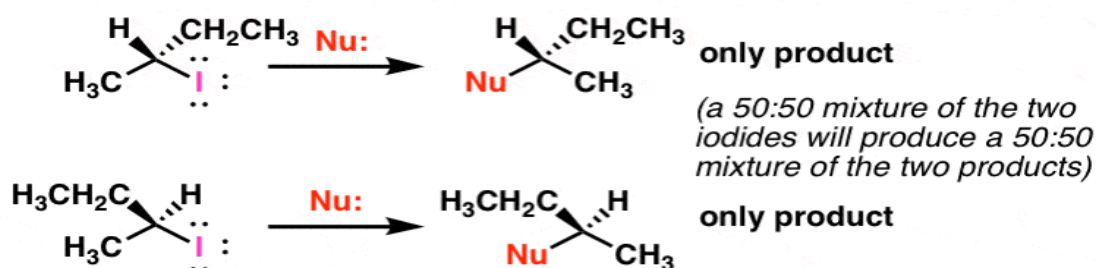
A stereoselective reaction





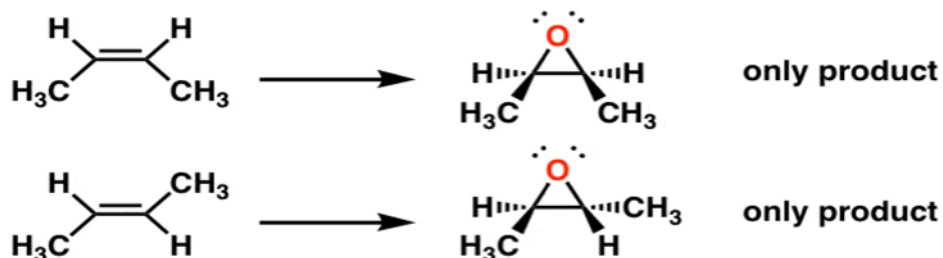
The $\text{S}_{\text{N}}2$ is a *stereospecific* reaction: a given starting material produces *only one* product

The $\text{S}_{\text{N}}2$ proceeds with *inversion*.



Stereospecificity وهي مرتبطة مباشرة بآلية التفاعل و البنية الفراغية للمادة المتفاعلة فهي تصف التفاعل الذي يعطي بآليته واحدا فقط من المماكبات الفراغية بغض النظر عن ثباتية المركبات الناتجة فعندما نقول تفاعل **Stereospecific reaction** فهو التفاعل القادر على تحول مماكبات فراغية معين في المواد المتفاعلة الى مماكبات فراغية اخرى مختلف في المواد الناتجة عن التفاعل ويمكن أن تكون مماكبات فراغية او مماكبات مرآتية مثال تفاعلات $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{E}2$ تفاعلات ديلز ألدر تفاعلات فتح الايبوكسيد و تفاعلات تحضيره

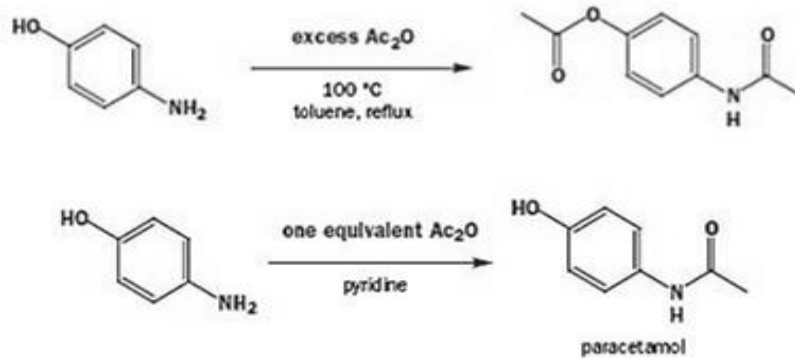
Epoxidation is also stereospecific: *cis* alkenes give **only cis** products, and *trans* alkenes give **only trans** products.



Other stereospecific reactions:

- Alkene bromination (gives *anti* dibromide)
- Hydroboration (hydrogen and boron are delivered *syn*)
- Hydrogenation (hydrogens are delivered *syn* to double bonds)
- $\text{E}2$ (proceeds through *anti* transition state)

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



Chemoselectivity يقال عن آلية تفاعل أنها إذا كانت لا تعمل إلا مع مجموعة وظيفية معينة أو أنها تعطي عدة نتائج بناءا على طبيعة المجموعات الوظيفية المستخدمة مثال أكسدة سويرن swern oxydation على مجموعة الكحول في حين ان استخدام رباعي هيدريد الليثيوم و الالمنيوم LiAlH_4 للإرجاع يمكن ان يرجع عدة مجموعات وظيفية فبالنالي لا يعتبر **Chemoselective** و **Functionalisation** وتعني ادخال مجموعة وظيفية الى الجزيئة الكيميائية مثل تفاعل البرومة ادخال البروم على البنزن و الكلورة

اصطناع المركبات القائدة والمشتقات البنوية

أنواع الاصطناعات ومجموعات الحماية

مقدمة

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

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

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

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

- الأول: هو تفاعلات الارتباط المتصالب بوساطة المعادن الانتقالية

Transition-metal catalyzed cross-coupling reactions

- الثاني: هو الكيمياء التشاركية فقد ساهمت التطورات التي تم تحقيقها في تقنية استخدام يد الروبوت، في زيادة سهولة الكيمياء التشاركية (Combinatorial Chemistry) نظراً لزيادة سهولة وسرعة تحضير المركبات ودراستها، بتعبير 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 أساسيين هما:

❖ الاصطناع الجزئي.

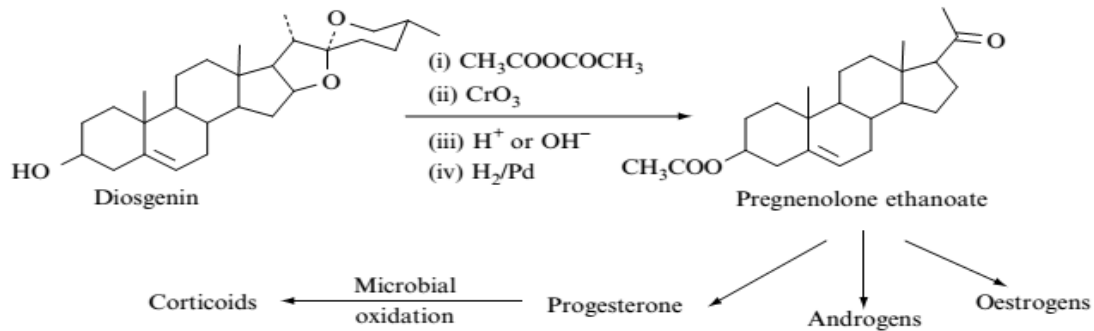
❖ الاصطناع الكلي.

1- الاصطناع الجزئي (Partial Synthesis)

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

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

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

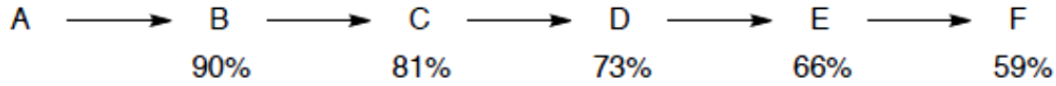


2- الاصطناع الكلي (Total Synthesis)

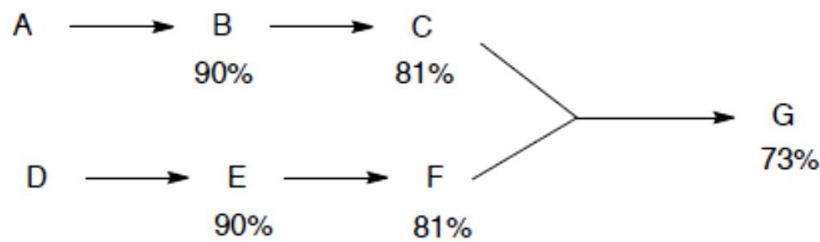
يتم في طرق الاصطناع الكلي وضع مخططات لاصطناع مركبات موجودة مسبقاً اعتماداً على الاصطناع العضوي التقليدي بشكل كامل. يحتاج معرفة جيدة بكيمياء الهيكل الكربوني و المجموعات الوظيفية المرتبطة إليه. يمكن تصميم مخططات لاصطناع المركبات الدوائية وفق نمطين أساسيين هما:

1-2- الاصطناع الخطي Linear Synthesis: في هذا النوع من الاصطناع يتم اصطناع المركب النهائي باستخدام خطوات متتالية و

بالتالي ينخفض المردود الكلي للتفاعل مع كل خطوة من خطوات الاصطناع حتى الوصول الى المنتج النهائي



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

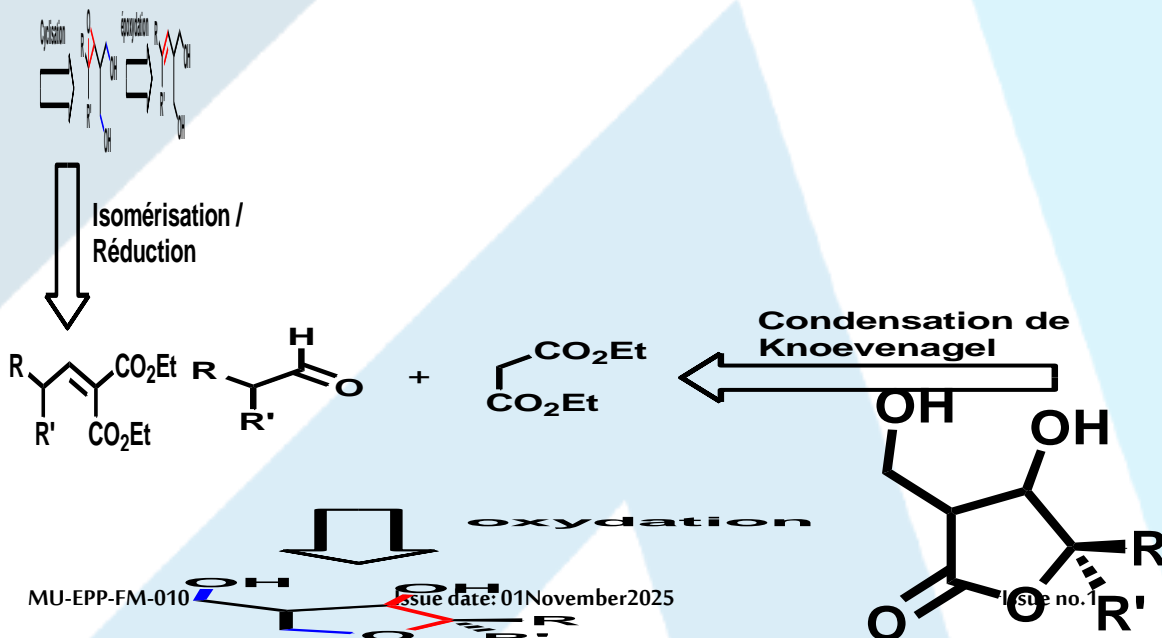


من الملاحظ أنه أثناء القيام باصطناع مركب ما يمكن أن نحتاج إلى حماية بعض المجموعات الوظيفية الموجودة فيه لذلك لابد من التعريف بهذه المجموعات و إيضاح دورها

3- الاصطناع الراجع:

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

كما في المثال التالي



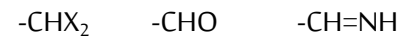
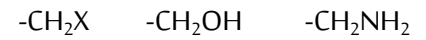
1-3- شروط الاصطناع الراجع : في الاصطناع الراجع لابد من مراعاة الشروط التالية:

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

2-3- تقنيات الاصطناع الراجع:

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

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



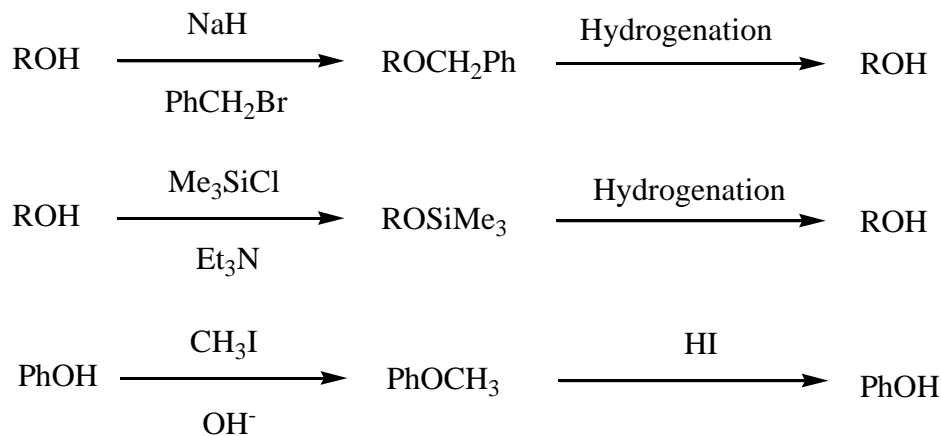
4- مجموعات الحماية

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

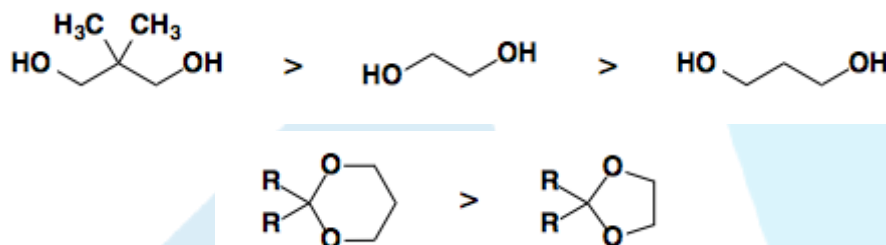
4-1- حماية الوظيفة الهيدروكسيلية: تعد الإيترات البسيطة من أفضل مجموعات الحماية مثل إيتير الفينيل و إيتير الميتيل و إيتير ثلاثي ميتيل السيليل . يتم إدخال هذه المجموعات بتفاعل استبدال نيكليوفيلي أما إزالتها فتكون في شروط إما حمضية بوجود حمض يود الهيدروجين عندما تكون مجموعة الحماية هي الاستيل أو البنزويل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



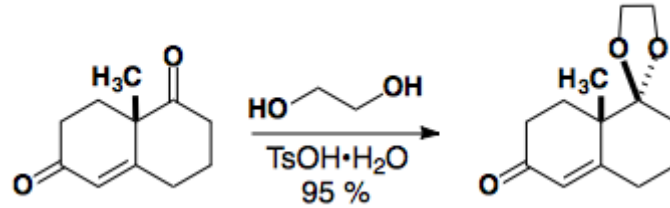
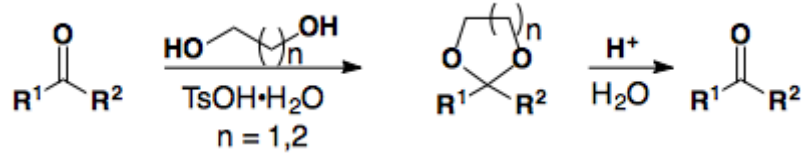
4-2- حماية الوظيفة الكربوكسيلية: تتم حماية الوظيفة الكربوكسيلية و ذلك بتحويلها إلى استر فمثلا عند تحويلها إلى استر الميتيل او استرات ثالثي البوتيل تتم إزالة الحماية باستخدام حمض أو اساس . أما إذا تم التحويل إلى استرات البنزيل تتم إزالتها بالهدرجة .



4-3- حماية الوظيفة الكربونيلية : تعتبر الاستاتلات و الكيتالات الحلقية مجموعات حماية مثالية لكل من الالدهيدات و الكيتونات و ذلك باستخدام الديولات حيث ان ازالة 3-1 دي اوكسان 1.3-dioxanes اسرع من ازالة 3-1 دي اوكسولان 1.3-dioxolanes



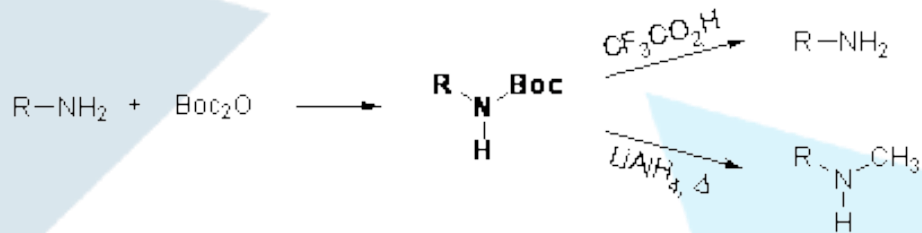
تتم إزالة مجموعة الحماية في وسط حمضي



4-4- حماية الوظيفة الأمينية: يمكن حماية الوظيفة الأمينية بعدة طرق منها تحويل الوظيفة الأمينية إلى وظيفة أميدية وذلك بمفاعلها مع كلوريد الحمض ومن ثم إزالة مجموعة الحماية بالحلمهة إما في وسط حمضي أو في وسط قلوي



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



تصميم اصطناع عضوي (Designing Of Organic Synthesis)

مقدمة

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

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

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

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

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

1- مقاربة التقطيع (Disconnection Approach)

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

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

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

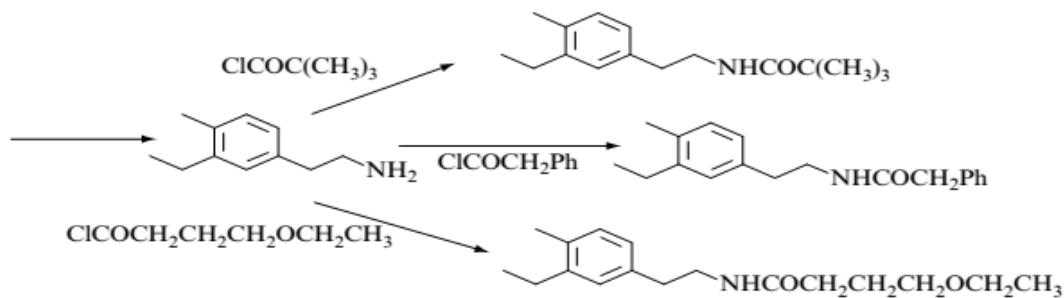
يعتمد اختيار التفاعلات الكيميائية المستخدمة في اصطناع مركب ما على البنية الكيميائية للمركب الهدف.

يجب عند اختيار هذه التفاعلات مراعاة الاعتبارات التالية:

- التفاعل ذو مردود عالي جداً.
- نواتج التفاعل سهلة الفصل والتنقية ويمكن 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). ويعتبر التنوع أو التشعب من الميزات الهامة في تصميم اصطناع دوائي.
- يجب أن تتمتع طريقة الاصطناع المختارة بإمكانية إجراء تعديلات على البنية الكيميائية للمركب القائد بسهولة كبيرة: بشكل مباشر على المركب النهائي أو أثناء عملية اصطناعه الكيميائي.

تتمثل التعديلات البنيوية المذكورة في: تغيير طبيعة سلسلة جانبية وإدخال متبادلات جديدة على مواقع 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. وتعمل على تبسيطها وذلك بتقطيعها إلى أجزاء تعرف باسم Synthons. يتم تمثيل كل مرحلة من المراحل بسهم مضاعف () . يشار إلى الرابط الذي سيتم عنده \rightarrow بتقطيع بوضع خط متعرج بشكل عمودي عليه.

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

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

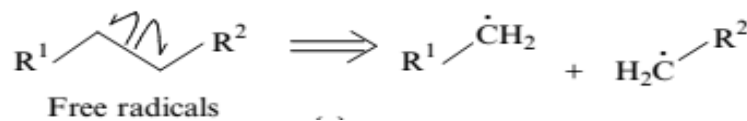
ملاحظة: يجب الأخذ بعين الاعتبار جميع احتمالات وإمكانات إجراء التقطيع.

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

2- أساسيات حول إمكانيات إجراء التقطيع

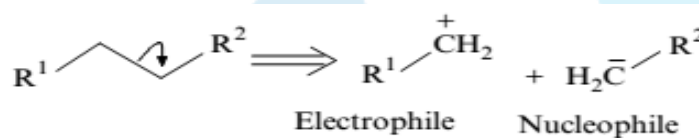
يمكن إجراء التقطيع بطريقتين متناظرة و غير متناظرة :

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

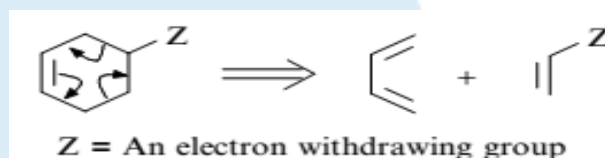


ثانيا الطريقة غير المتناظرة (heterolytic): هنا يتم الحصول على أجزاء إحداها تملك الزوج الالكتروني و تكون مشحونة سلبيا و الأخرى لا تملك الكترونات و تكون مشحونة ايجابا.

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



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



عادةً، يتم إجراء التقطيع عند أجزاء البنية الكيميائية المرتبطة مع بعضها البعض بواسطة مجموعات وظيفية مثل: الاسترات 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 الحقيقي الموافق والذي يمكن استخدامه في الاصطناع الفعلي (reconversion synthesis).

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

أمثلة: يمكن لجزء الكربانيون ($R-CH_2^-$) أن يكون الكاشف المقابل له هو كاشف غرينيارد ($R-CH_2-MgBr$).

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

Synthon	Reagent	Synthon	Reagent

ملاحظة من الضروري التنويه إلى مصطلح **Umpolung** الألماني والذي يعني انعكاس القطبية وهو تعديل كيميائي يهدف إلى عكس قطبية المجموعة الوظيفية ليسمح بتطبيق تفاعلات ثانوية لم تكن ممكنة كما في حالة البنزين المشحون إيجاباً وكربون مجموعة الكربونيل المشحون سلباً

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

✓ يؤثر ترتيب التقطيع على سهولة واتجاه التفاعلات التالية.

✓ يفضل إجراء التقطيع عند الرابطة C-X لأنه عامة أسهل من إجراء التقطيع عند الرابطة كربون-كربون C-C.

✓ إذا كان لابد من إجراء التقطيع عند الرابطة كربون-كربون C-C يجب تحليل المجموعات الوظيفية و علاقتها ببعضها البعض.

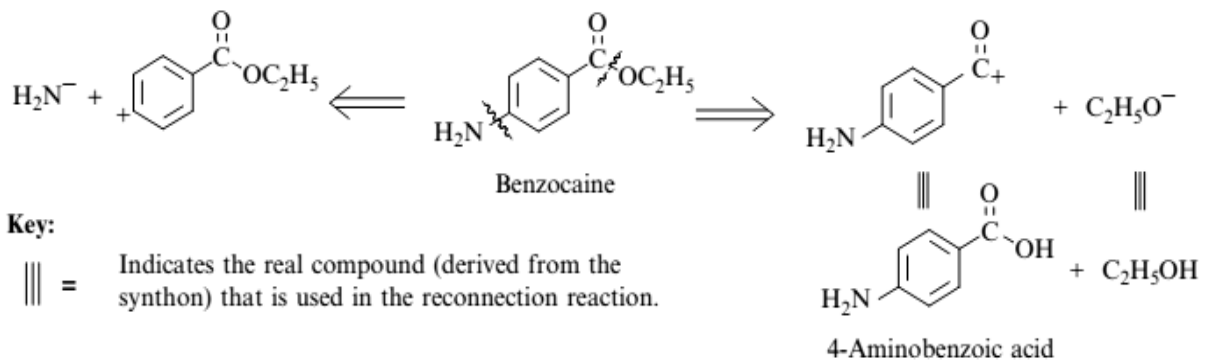
✓ الحاجة في بعض الحالات لحماية مجموعة فعالة في مركب ما باستخدام مجموعات حماية مناسبة.

✓ الحاجة لإنشاء أو إدخال مراكز غير متناظرة فراغياً (Chiral) في البنية الكيميائية.

✓ تكرار عملية التقطيع حتى الوصول إلى المواد الأولية.

سيتم توضيح أساسيات تقنية التقطيع بدراسة مثال عملي وهو اصطناع البنزوكاين (مخدر موضعي).

يوضح الشكل التالي احتمالات الاصطناع الراجع للبنزوكاين

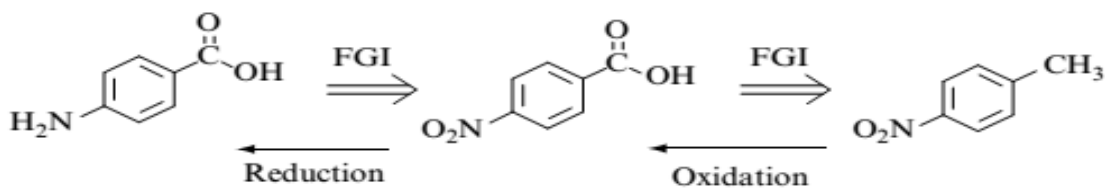


إن إجراء التقطيع عند الاستر هو الطريق الأفضل لأن تشكيل الاستر سهل نسبياً في حين أنه من غير السهل إدخال مجموعة أمينية محبة للنواة على حلقة بنزن.

يعتبر الايتانول مادة أولية متوافرة تجارياً في حين أن حمض 4-أمينو البنزويك ليس كذلك.

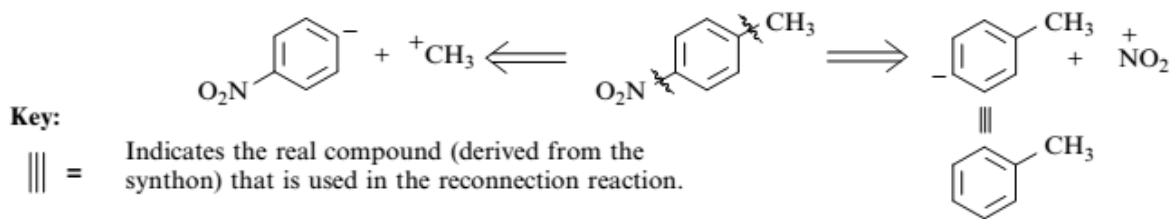
تحديد مكان التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لحمض 4-أمينو البنزويك.

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



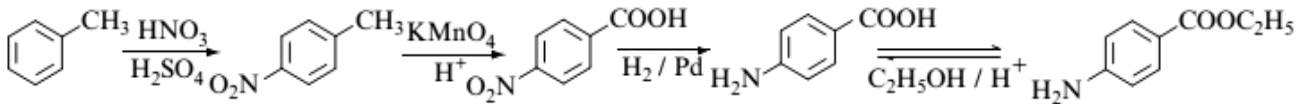
يمكن الحصول على مجموعات الحموض الكربوكسيلية العطرية بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية . يمكن الحصول على مجموعة الأمين العطرية بإرجاع مجموعة نيترو الموافقة. يجب مراعاة حقيقة أن مجموعة الأمين حساسة لعملية الأكسدة.

تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميثيل و النيترو كما يلي:



يفضل إجراء التقطيع عند مجموعة النيترو لكون التولوين مركب تجاري متوافر. كذلك فان تحضير 4-نيترو التولوين أسهل بإضافة مجموعة نيترو إلى التولوين منه بإضافة مجموعة ميتيل إلى نيترو البنزن.

يتمثل، بالنتيجة، الاصطناع الكامل للبنزوكاين كما يلي



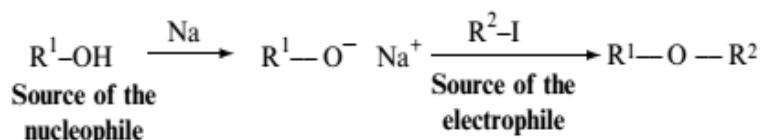
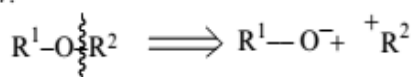
فيما يلي جدول يوضح أهم اساسيات مقارنة التقطيع

Disconnections

Examples of reconnection reactions

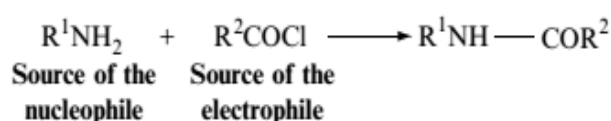
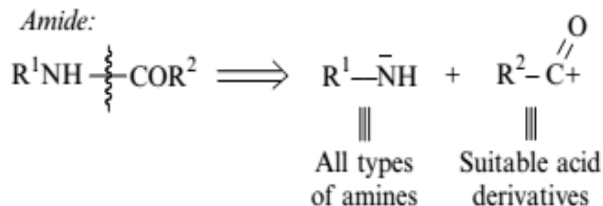
Functional group disconnections:

Ether:



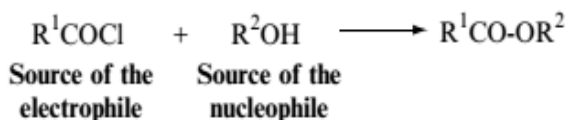
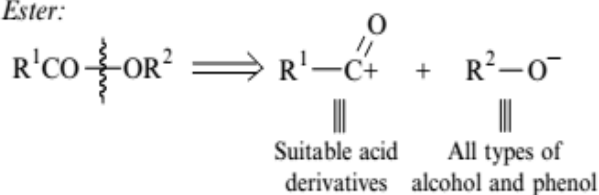
For methyl ethers use dimethyl sulphate instead of R^2I

Amide:



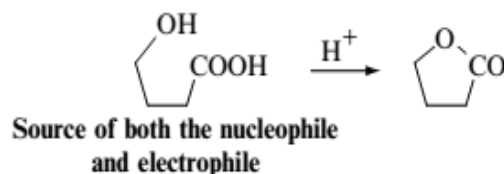
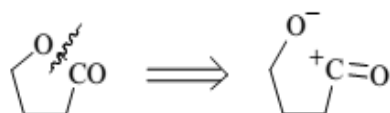
Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.

Ester:



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

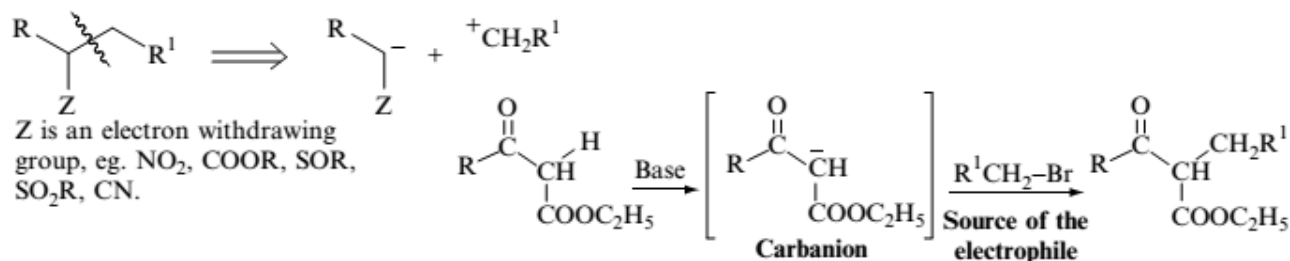
Lactone:



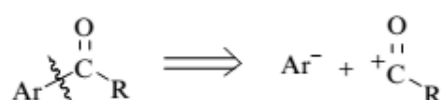
1-1- التقطيع عند الرابطة كربون - كربون

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

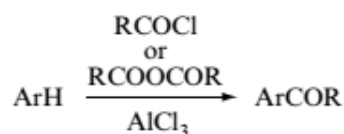
بالتالي، تكون إعادة الربط بين الأجزاء هي عبارة عن تفاعل استبدال على شاردة الكاربانيون الموافق أو تفاعل التكاثف الموافق.



Friedel-Crafts disconnections:



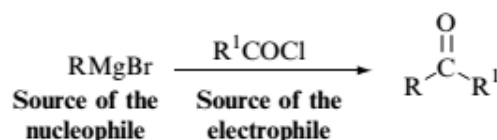
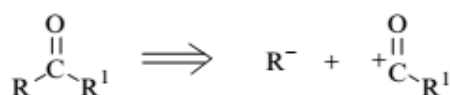
Source of the nucleophile



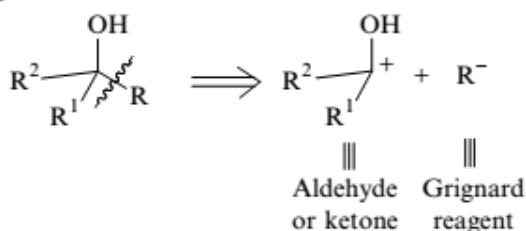
Ar = an aromatic system.

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

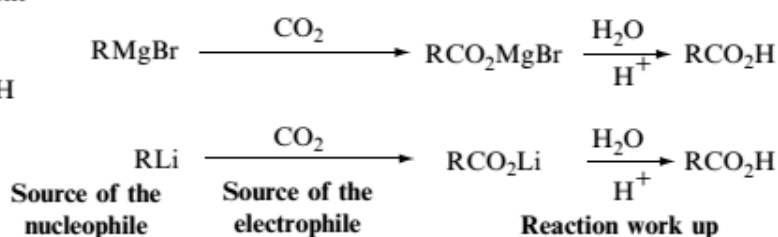
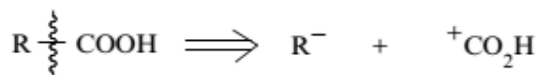
Adjacent to a ketone:



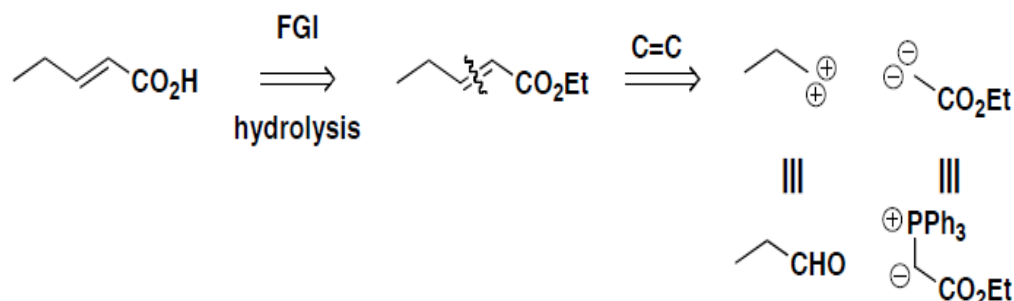
Adjacent to an alcohol:



Carboxylic acids:



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

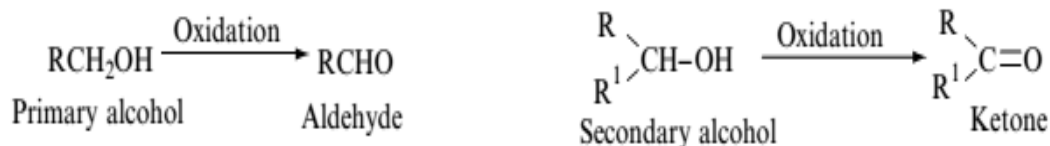


يتم الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية في بنية المركب المطلوب باستخدام طريقة الانتقال بين المجموعات الوظيفية (FGI). فيما يلي جدول يبين عدد من الأمثلة:

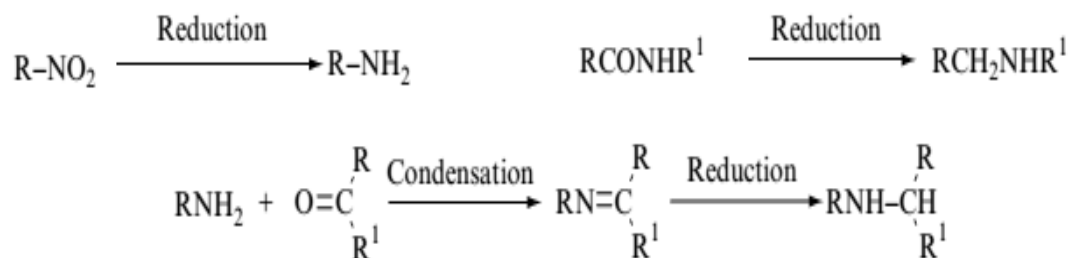
Alkenes: By elimination of alcohols and halides.



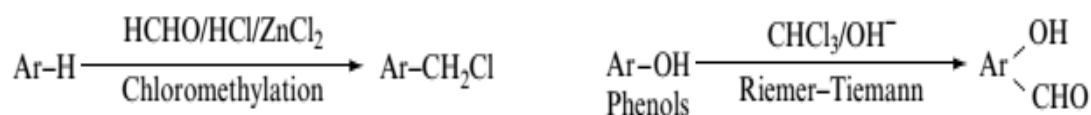
Aldehydes and ketones: By oxidation of the appropriate alcohol.



Amines:



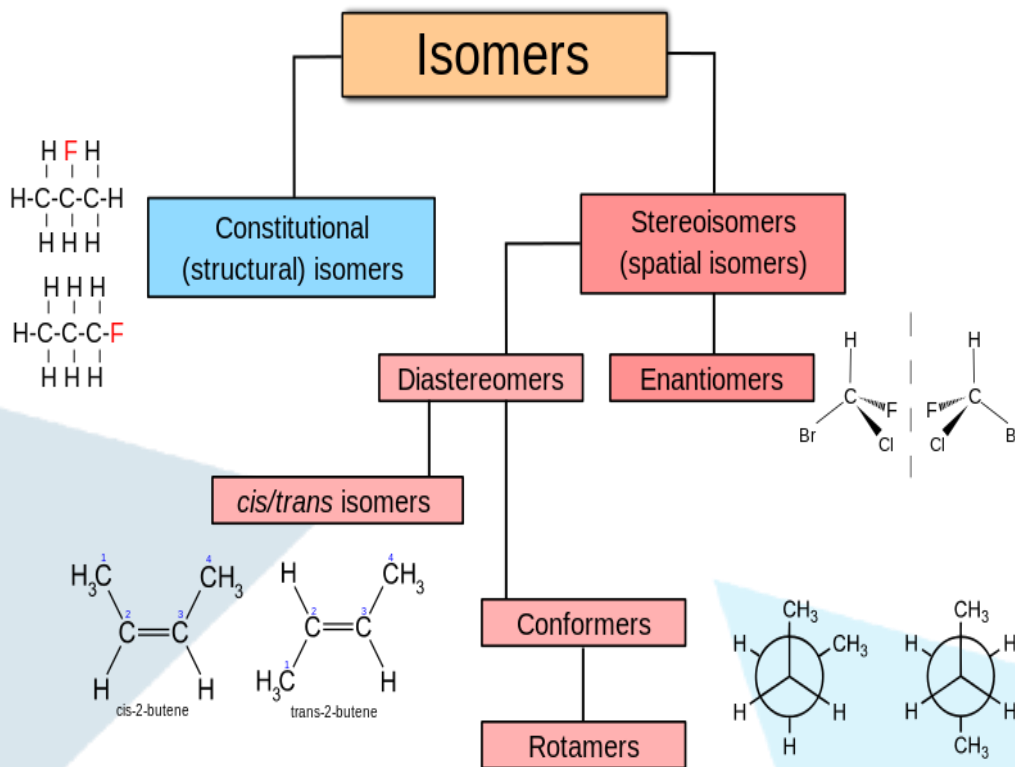
Useful one carbon additions to aromatic ring systems:



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) والتي 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).

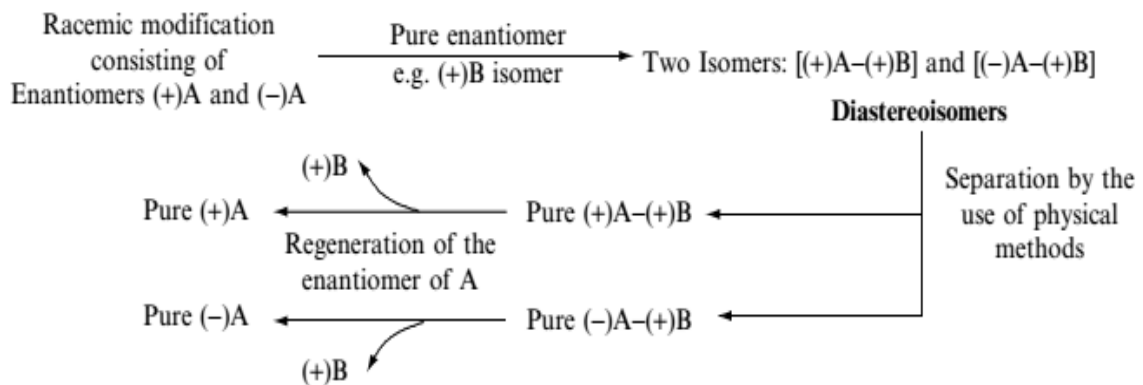
تبدى الماكبات الفراغية خصائص فيزيائية مختلفة مما يجعل فصلها عن بعضها البعض ممكناً. من أهم الطرق المستخدمة لفصل الماكبات الفراغية هي:

1- البلورة المجزأة (Fractional crystallization)

2- التفريق اللوني (Chromatography).

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

يعتمد فصل مكونات المزيج الراسيمي عن بعضها البعض (resolution) على تحويل هذه المكونات من مأكبات مرآتية إلى مأكبات فراغية وذلك من خلال تفاعلها مع مأكبات مرآتي نقي وفقاً للمعادلة التالية.



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

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

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

يتم فصل مزيج المماكبات الفراغية الناتجة بالاعتماد على الاختلاف في خصائصها الفيزيائية. ويتم الحصول على المماكبات المرآتي المطلوب انطلاقاً من المماكبات الفراغية الموافق باستخدام التفاعلات المناسبة. يؤدي استخدام هذه الطريقة في الاصطناع الدوائي إلى انخفاض في المردود: حيث تكون النسبة النظرية القصوى لمماكبات مرآتي هي 50 %. كذلك فإن إمكانية أن يعود هذا المماكبات المرآتي لتشكيل مزيج راسيمي من جديد مما ينقص المردود بشكل أكبر.

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

التفاعلات الانتقائية فراغياً بالتعريف هي التفاعلات التي تعطي مماكبات واحد من المماكبات الفراغية المحتملة بشكل أساسي. 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 المرآتية. ويعبر عن مدى انتقائية هذا التفاعل.

يتم حساب هذه القيم بالعلاقة التالية:

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

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

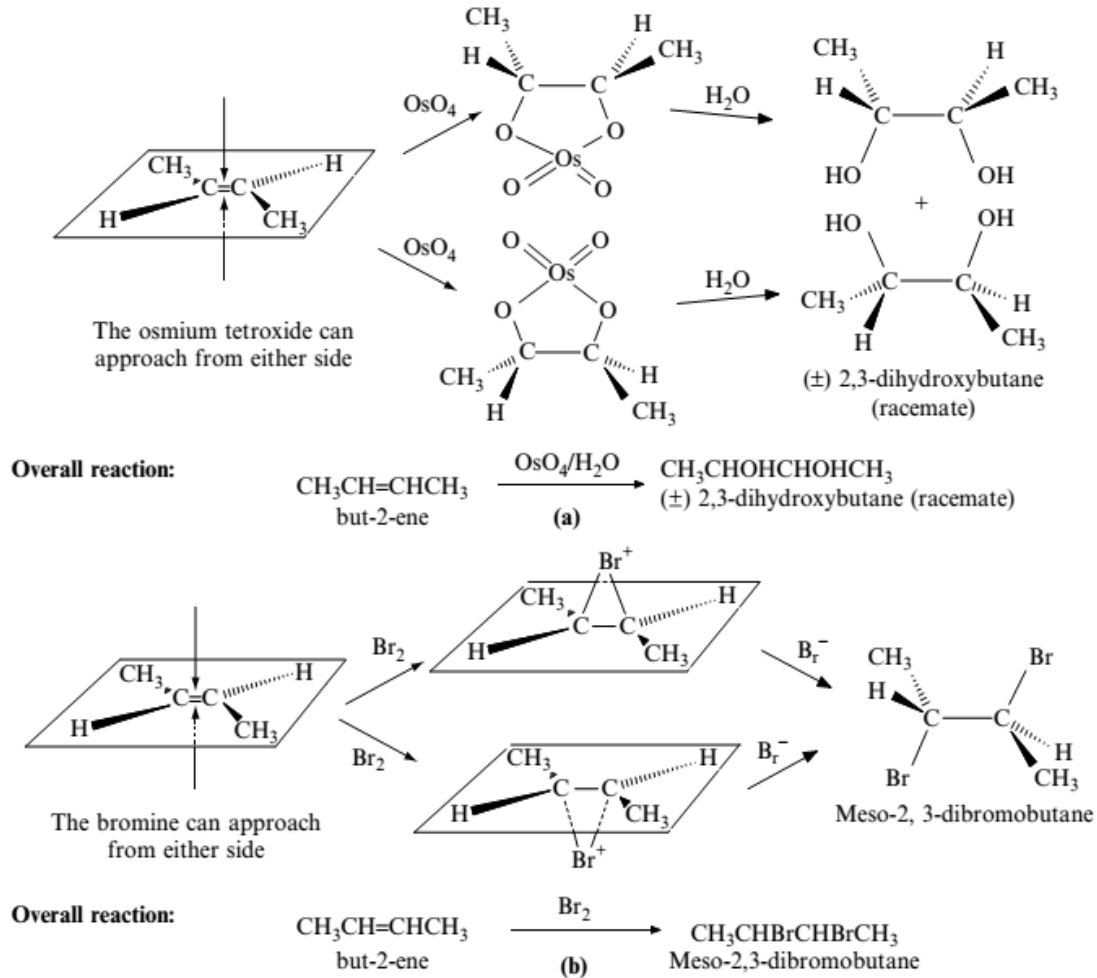
➤ تدل قيم e.e. و d.e. المساوية للصفر (0%) على أن: التفاعل يعطي جميع المماكبات الفراغية المحتملة بنسب متساوية ويكون المزيج الناتج راسيمياً إذا كانت المماكبات الناتجة مرآتية.

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

يتأثر التوضع الفراغي لنواتج 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 أكسيد الأوسميوم والماء مزيجاً راسيمياً.

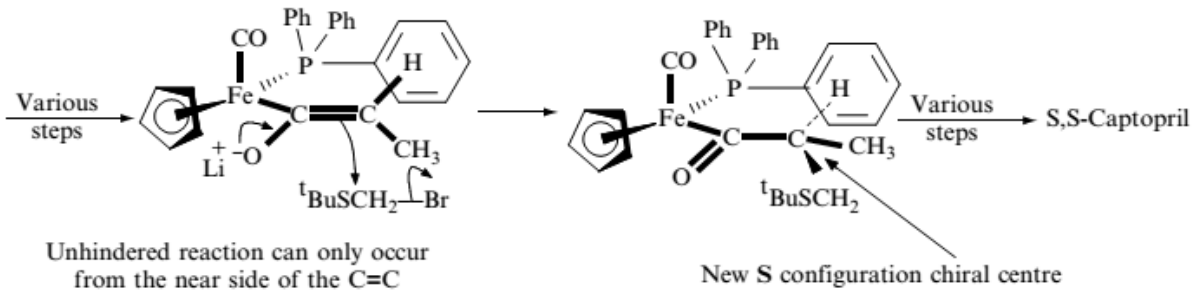
يعطي تفاعل برومة المركب السابق نفسه باستخدام البروم مركب ميزو (meso compound). وهو غير فعال ضوئياً.



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 ألكلة للإنولات باستخدام مركب $\text{tBuSCH}_2\text{-Br}$.

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



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

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

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

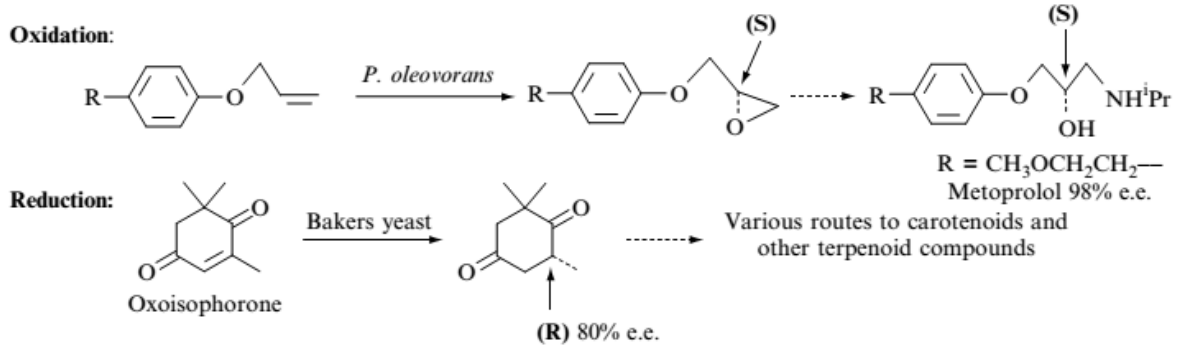
يوجد مجال واسع جداً من التفاعلات المستخدمة في اصطناع المراكز غير المتناظرة فراغياً و لذلك من الصعب تصنيفها.

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

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 الحلمة.

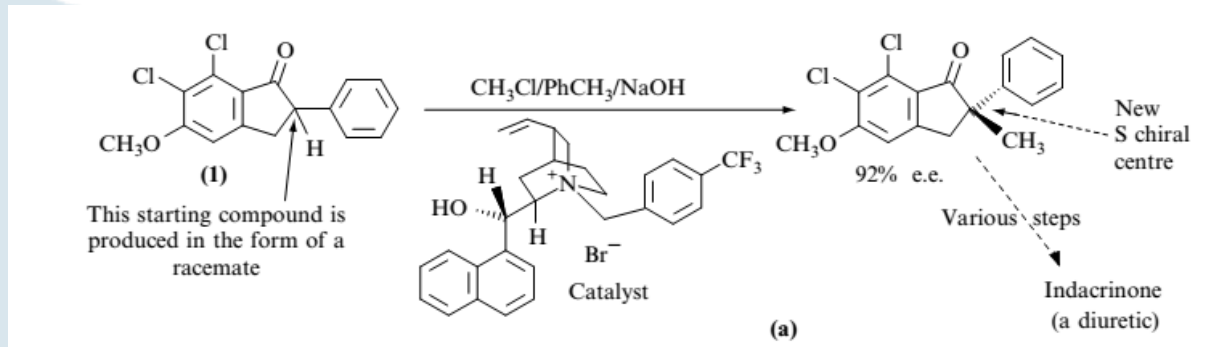


يعتمد التوضع الفراغي (Configuration) للمركز غير المتناظر على البنية الكيميائية للمركبة.

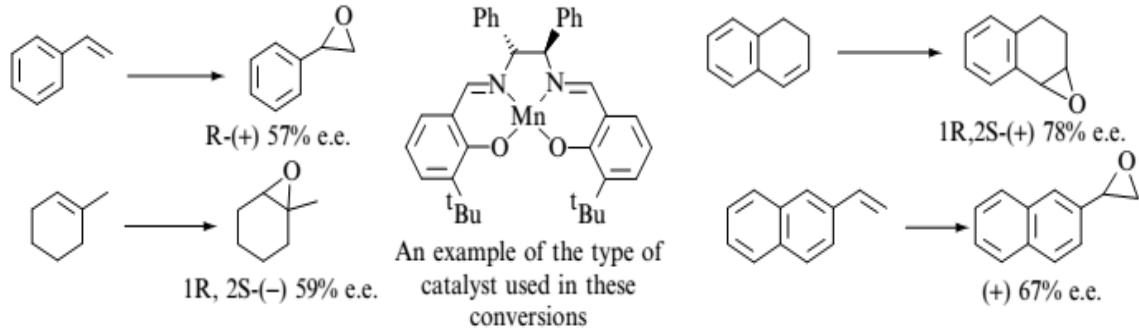
تعطي الركائز التي تملك مراكز تفاعل ذات بنية كيميائية متشابهة مراكز غير متناظرة فراغياً ذات توضع فراغي متشابه.

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

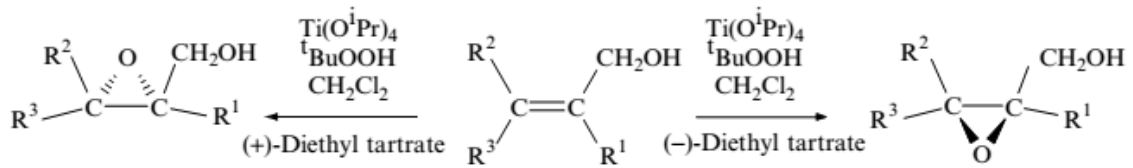
تم تطوير عدد من الوسطاء غير الأنزيمية المستخدمة في التفاعلات الانتقائية فراغياً. تقوم بتحويل ركازة تملك مركزاً غير متناظر فراغياً إلى منتج يملك مركزاً غير متناظر فراغياً. تتضمن هذه الوسطاء: معقدات عضوية غير معدنية. مركبات عضوية معدنية.



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



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



2-2-3-2 الطرق غير المعتمدة على الوسيط للحصول على انتقائية فراغية

يمكن تصنيف هذه الطرق إلى

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

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

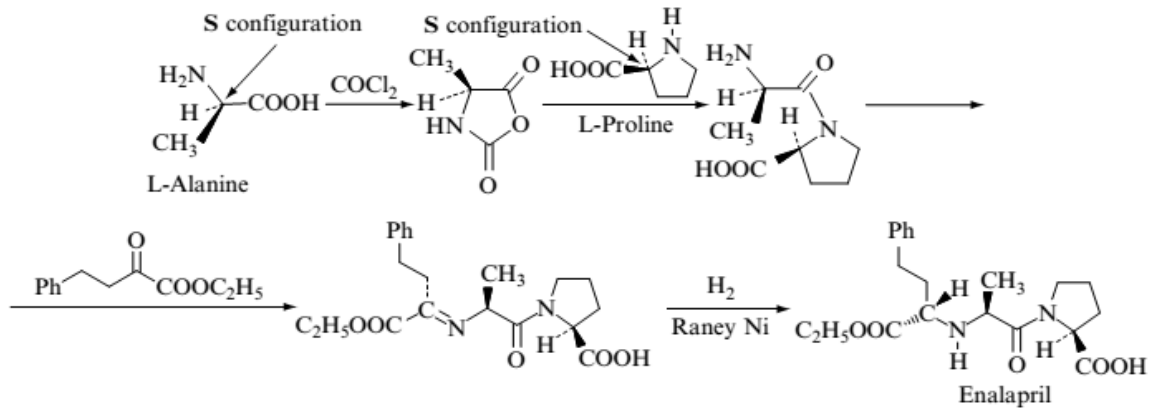
3- استخدام كواشف وركائز متناظرة فراغياً (Achiral substrates and reagents)

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

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

مثال: اصطناع الإنالابريل (أحد مثبطات ACE)

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



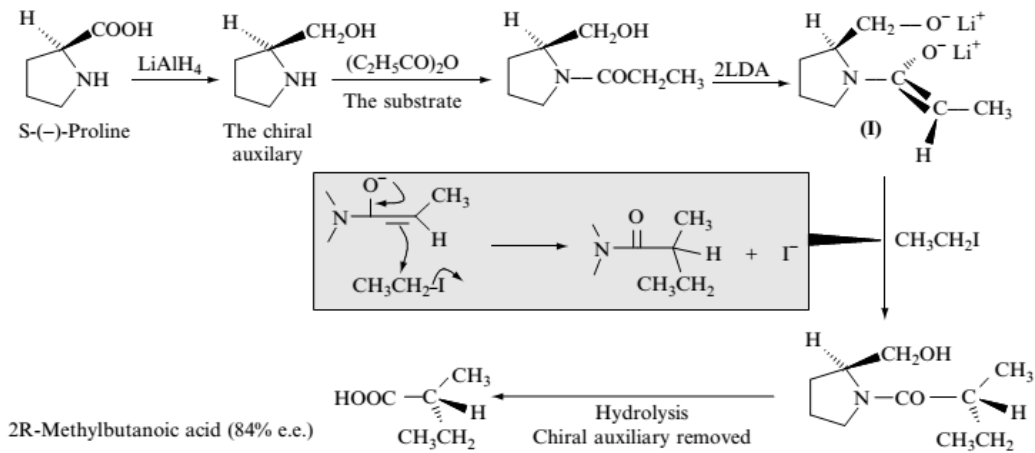
تفاعل الإرجاع في المثال السابق هو تفاعل انتقائي فراغياً حيث نحصل على المماكب S,S,S بمردود قدره 87%.

تتراوح نتائج هذا النمط من التفاعلات بين تشكل مماكب مرآتي وحيد وتشكل مزيج من المماكبات 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 متناظرة فراغياً (Chiral auxiliary):

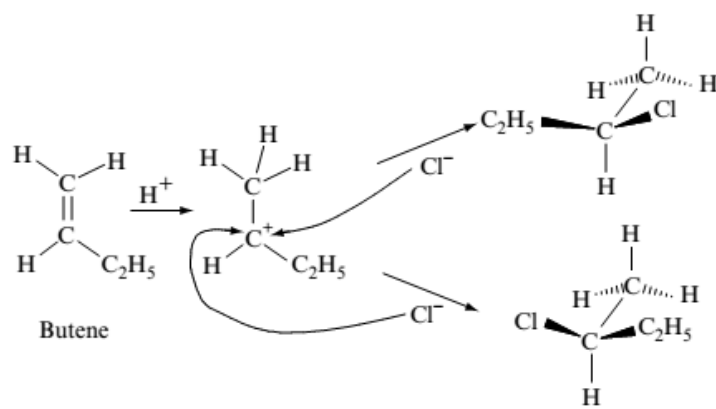
يتم ربط ركازة متناظرة فراغياً مع نظير مرآتي نقي (chiral auxiliary) لتشكيل مركب وسيطي يملك مركز عدم تناظر فراغي. تؤدي معالجة المركب الوسيطي السابق مع كواشف مناسبة إلى الحصول على مركز عدم تناظر جديد. تفقد المجموعة المساعدة إلى تشكيل أحد المماكبات الفراغية بشكل مفضل على غيره. يتم استكمال التفاعل، في هذه 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 المماكبات الفراغية غير المطلوب.



2-2-3-2-3-2-3: 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 تناظر فراغي.

مثال: تعطي الإضافة الالكتروفيلية لحمض كلور الماء إلى البوتن مزيج راسيمي من المماكين المرآتيين R و S لمركب 2- كلورو البوتان لأن الإضافة تملك فرصاً متساوية للحصول من كلا الجانبين بالنسبة للرابطة المضاعفة.



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

تصنيف مقارنة التقطيع في الاصطناع الراجع للمركبات ثنائية الوظيفة

مقدمة

يعتبر هذا التصنيف مفيدا لتحديد الموقع النسبي لمجموعتين وظيفيتين في جزيئة وذلك لمعرفة افضل طريقة لمقارنة التقطيع و بذلك نميز

المركبات التالية

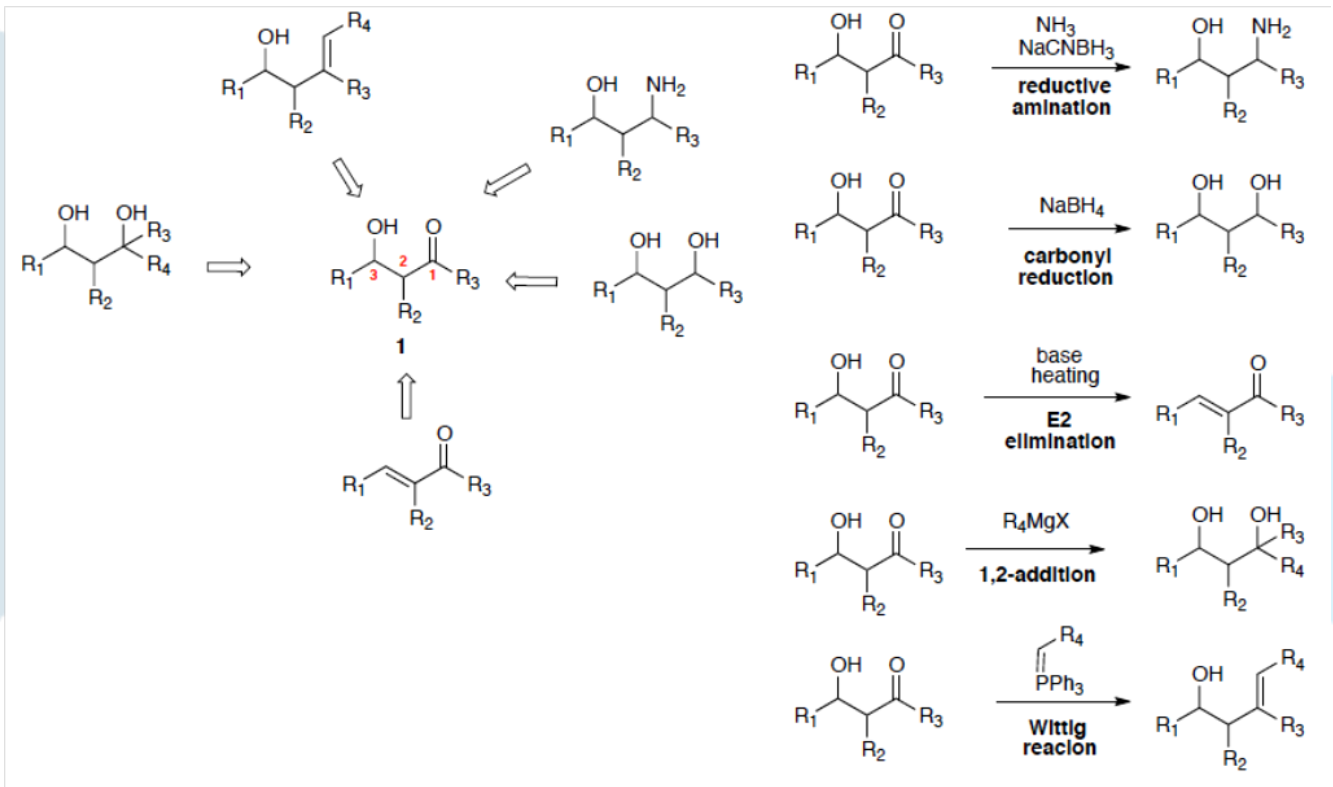
✓ مركبات 1-3- ثنائية الوظيفة

✓ مركبات 1-4- ثنائية الوظيفة

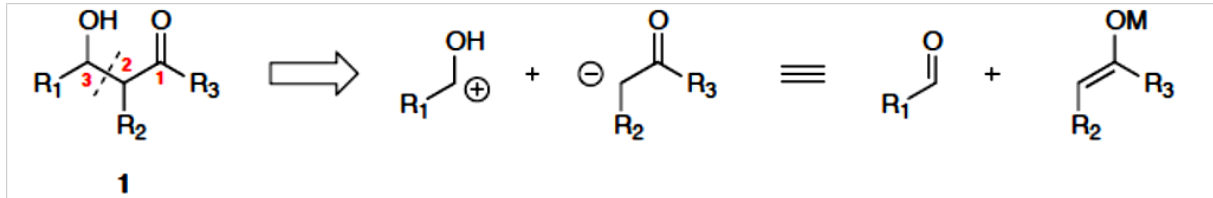
✓ مركبات 1-5- ثنائية الوظيفة

1- المركبات 1-3- ثنائية الوظيفة

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

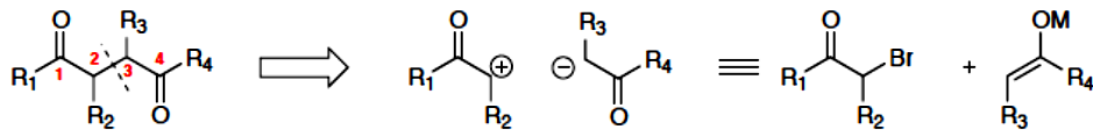


تعطي مقارنة التقطيع للرابطة 2-3 أجزاء synthons والتي تملك مكافئات صناعية تستخدم في تفاعل الألدول

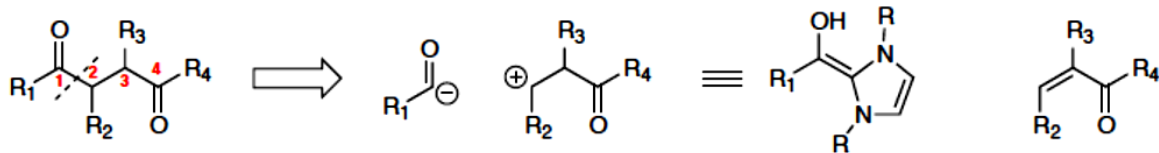


2- المركبات 4-1- ثنائية الوظيفة

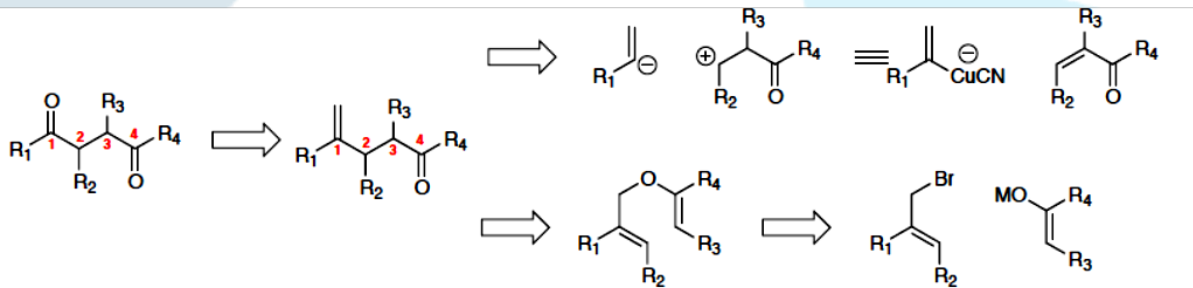
يعطي قطع الرابطة بين 2 و 3 أجزاء synthons والتي تملك مكافئات صناعية ولكنها غير متوافقة. في حين أن قطع الرابطة بين 1 و 2 يقود إلى الإضافة 4-1.



**2 reactive centers
BAD DISCONNECTION**

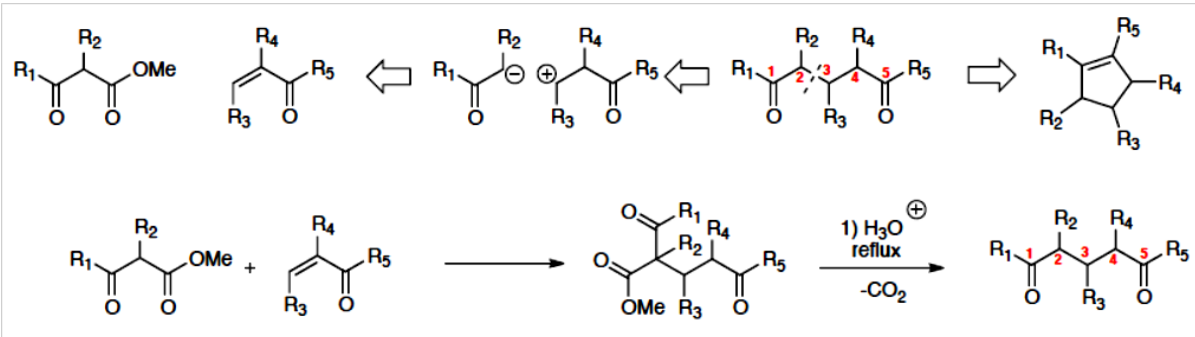


إن التحولات الداخلية البسيطة لمجموعة وظيفية تسمح بالحصول على طرق بديلة للمركبات 1.4 ثنائية الوظيفة

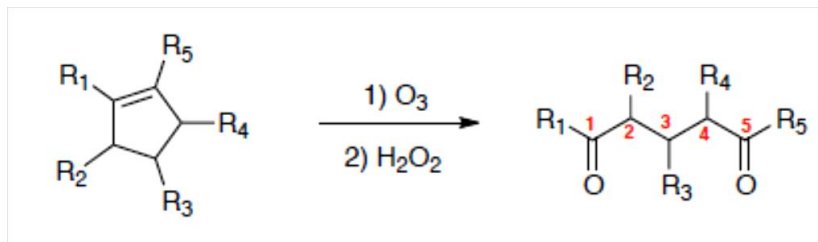


3- المركبات 5-1- ثنائية الوظيفة

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

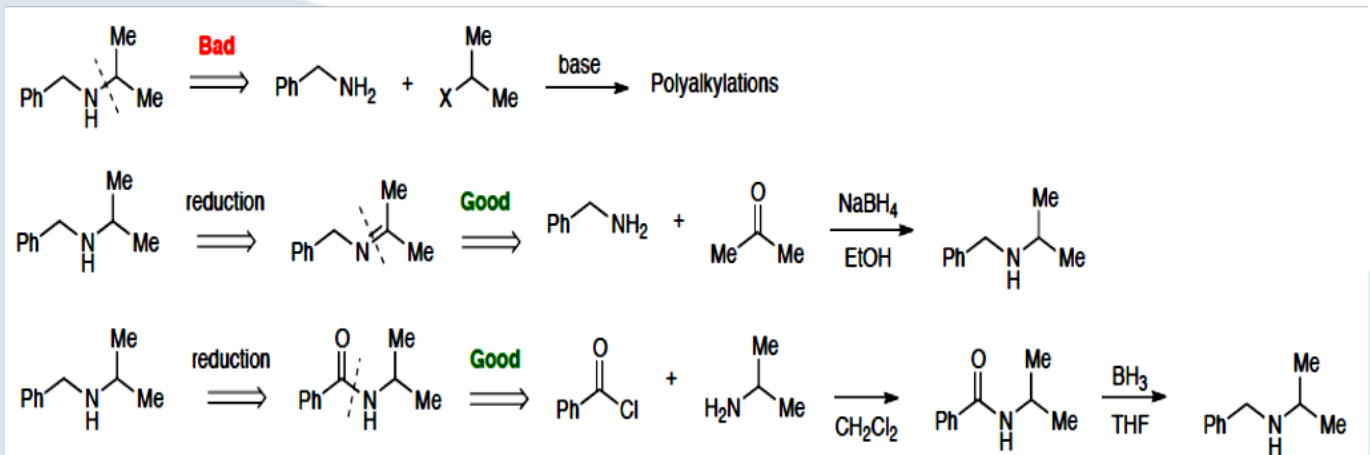


يمكن الحصول على نفس الاستبدال من حلقي بنتادين وذلك بالأوزنة



4- الانتقال الداخلي بين الوظائف Functional Group Interconversion

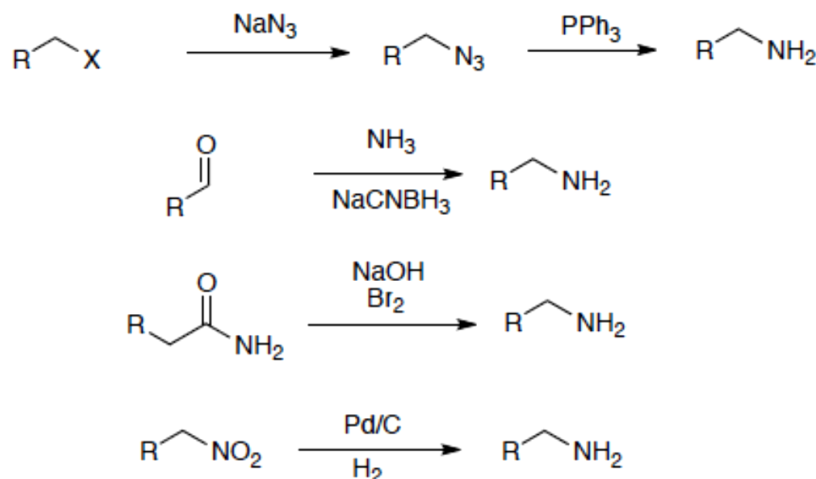
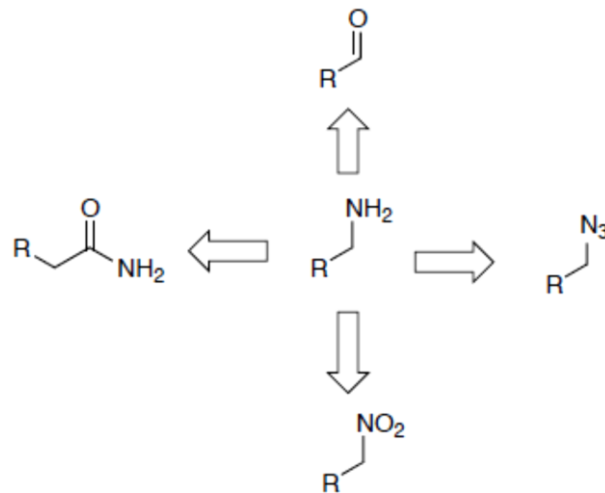
إن زيادة عدد مراحل الاصطناع يفيد في بعض الأحيان في حل العديد من المشاكل كما في الأمثلة التالية



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

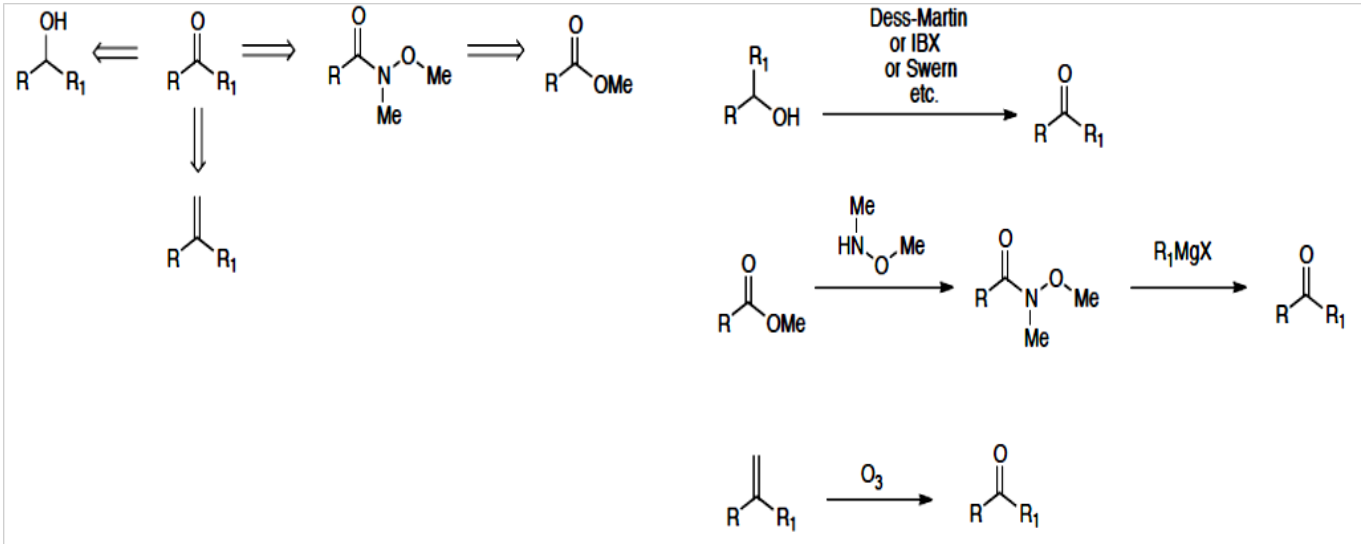
4-1- الأمينات

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

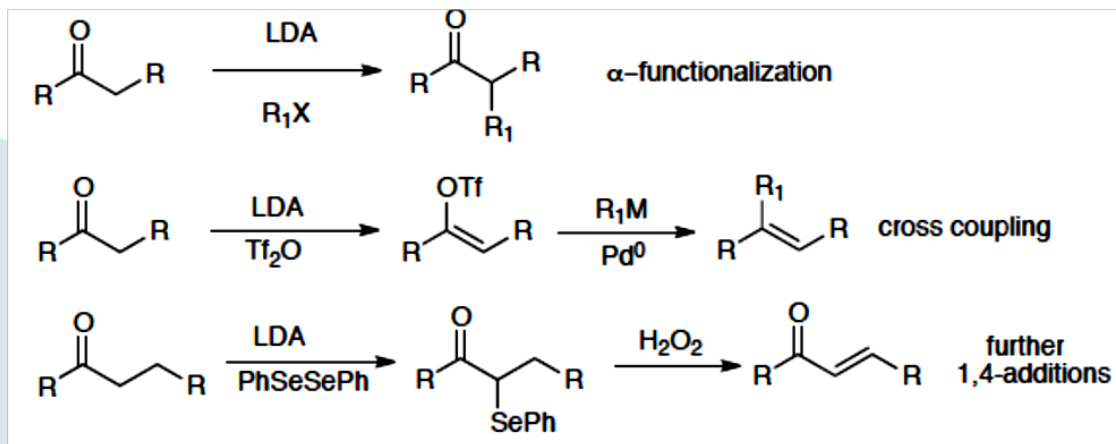


4-2- الكيتونات

يمكن الحصول على الكيتونات انطلاقا من الكحولات بالأكسدة أو انطلاقا من أميدات وينرب Weinreb amides بالإضافة 2-1 أو انطلاقا من الألكينات وذلك بالأوزنة.

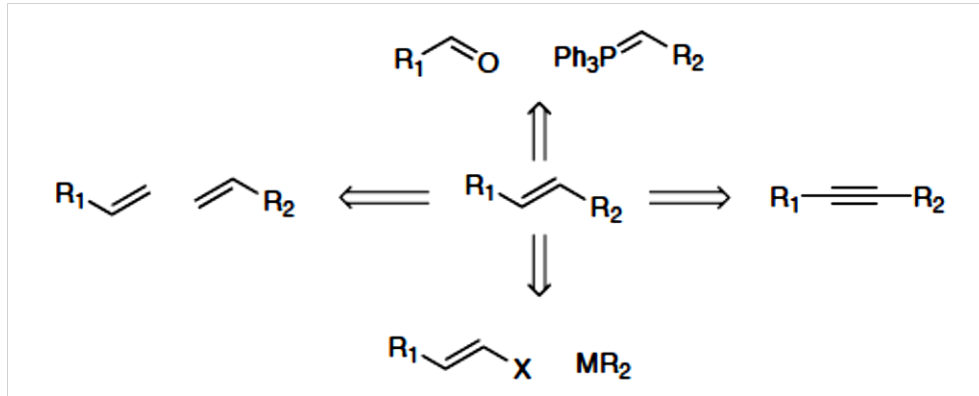


إن وجود مجموعة الكربونيل في الجزيئة يفتح احتمالات إدخال عدة مجموعات وظيفية منها في الموقع ألفا بالنسبة لمجموعة الكربونيل و بالتالي تشكيل روابط كربون-كربون جديدة وزيادة امكانية تجميع الأجزاء الكبيرة عن طريق تفاعلات التزاوج Cross couplings .

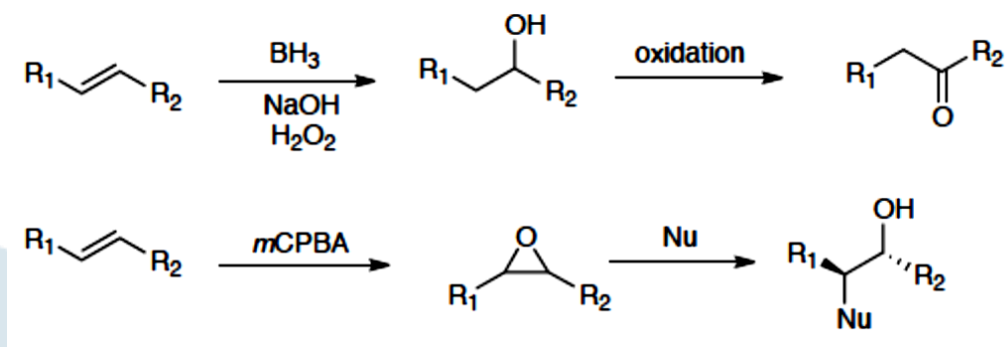


4-3 الأوليفينات Olefins

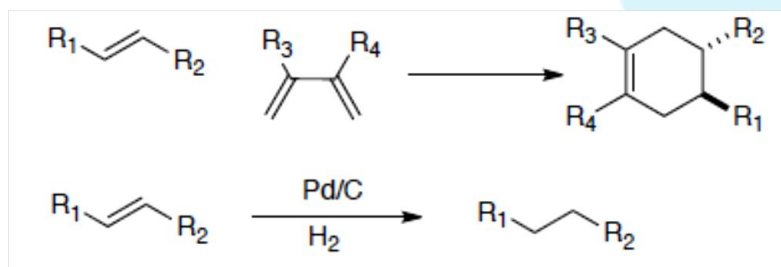
يمكن الحصول على الأوليفينات انطلاقا من الكيتونات أو الألدهيدات و ذلك عبر تفاعل فيتيج أو بإرجاع الألكينات alkynes أو يتم الحصول عليها من أوليفينات أخرى عبر تفاعلات الميتاتيز والتزاوج.



تسمح الأوليفينات أيضا بالعديد من الانتقالات حيث يمكن الحصول على الكحولات وذلك بالهدرجة البورية للأوليفين وهذه الكحولات بدورها تعطي بالأكسدة الكيتونات و الحموض الكربوكسيلية. كذلك فإنه يمكن الحصول على مركب 1-2-ثنائي الاستبدال وذلك عن طريق فوق الأكسدة للأوليفين و من ثم فتح فوق الأكسيد.



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

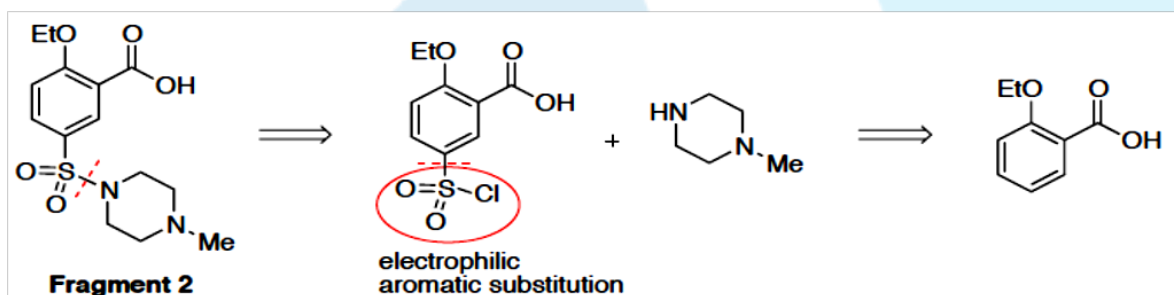
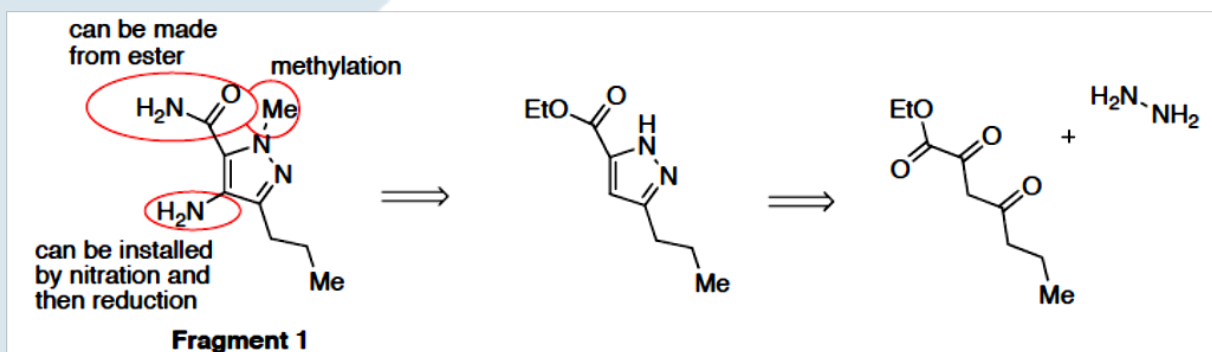
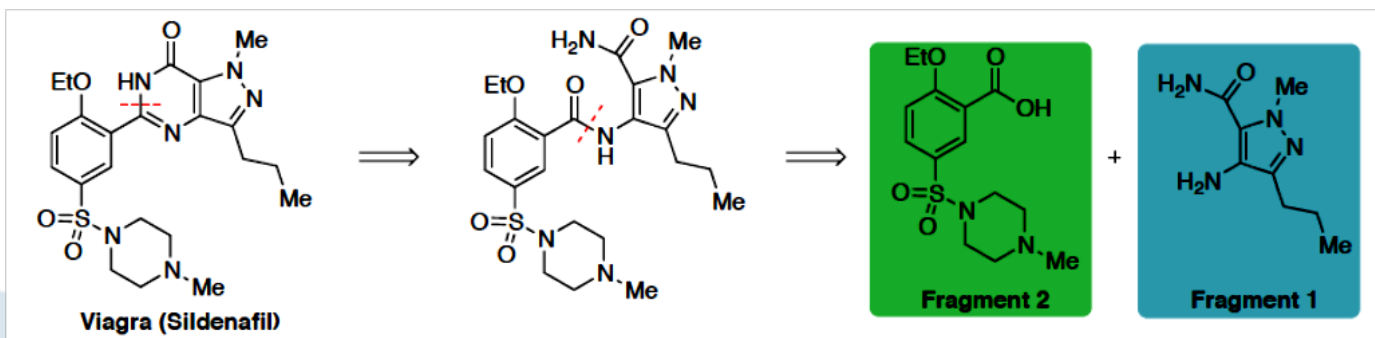


5- الاصطناع الراجع و الكلي لبعض المركبات الدوائية

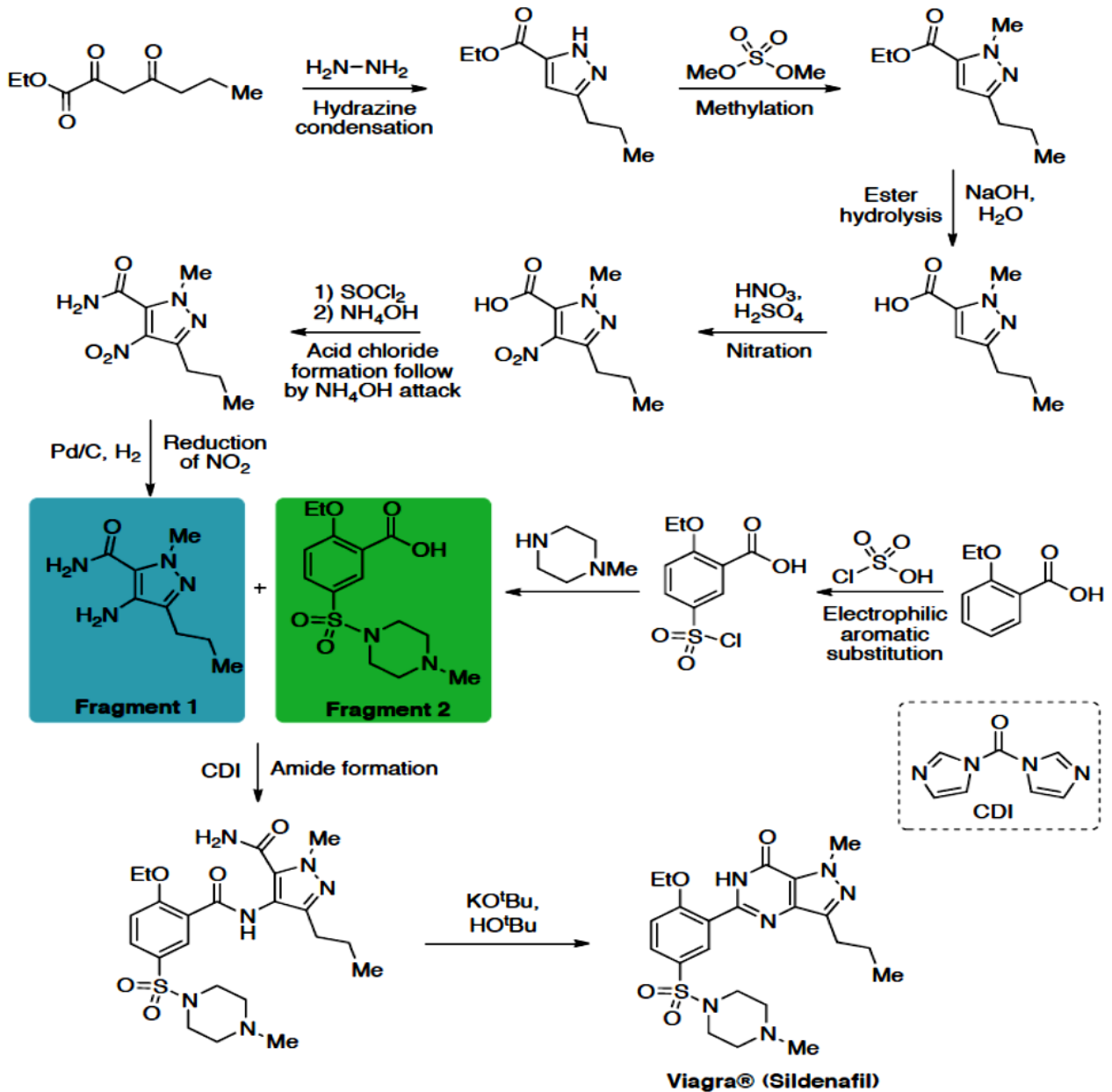
سنستعرض فيما يلي مجموعة من الاصطناعات الراجعة لبعض المركبات الدوائية المتداولة في الأسواق إضافة إلى طرق اصطناعها

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

السيلدينافيل هو دواء مقنع من قبل الشركة الصيدلانية Pifizer يعمل على تثبيط أنزيم PDE فسفودايستراز-5 في الجسم الكهفي للقضيب. وينتج عن ذلك توسع الأوعية الدموية وزيادة تدفق الدم في الجسم الكهفي، وينتج عنه انتصاب القضيب عند التحفيز الجنسي لذلك يستخدم في علاج خلل الانتصاب الوظيفي، وكذلك يثبط أنزيم فسفودايستراز-5 في العضلات الملساء مما يسبب استرخاء الأوعية الدموية الرئوية و اتساعها فيعالج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي. يتم استخدام تفاعلات بسيطة في اصطناع الفياغرا صناعيا و فيما يلي الاصطناع الراجع

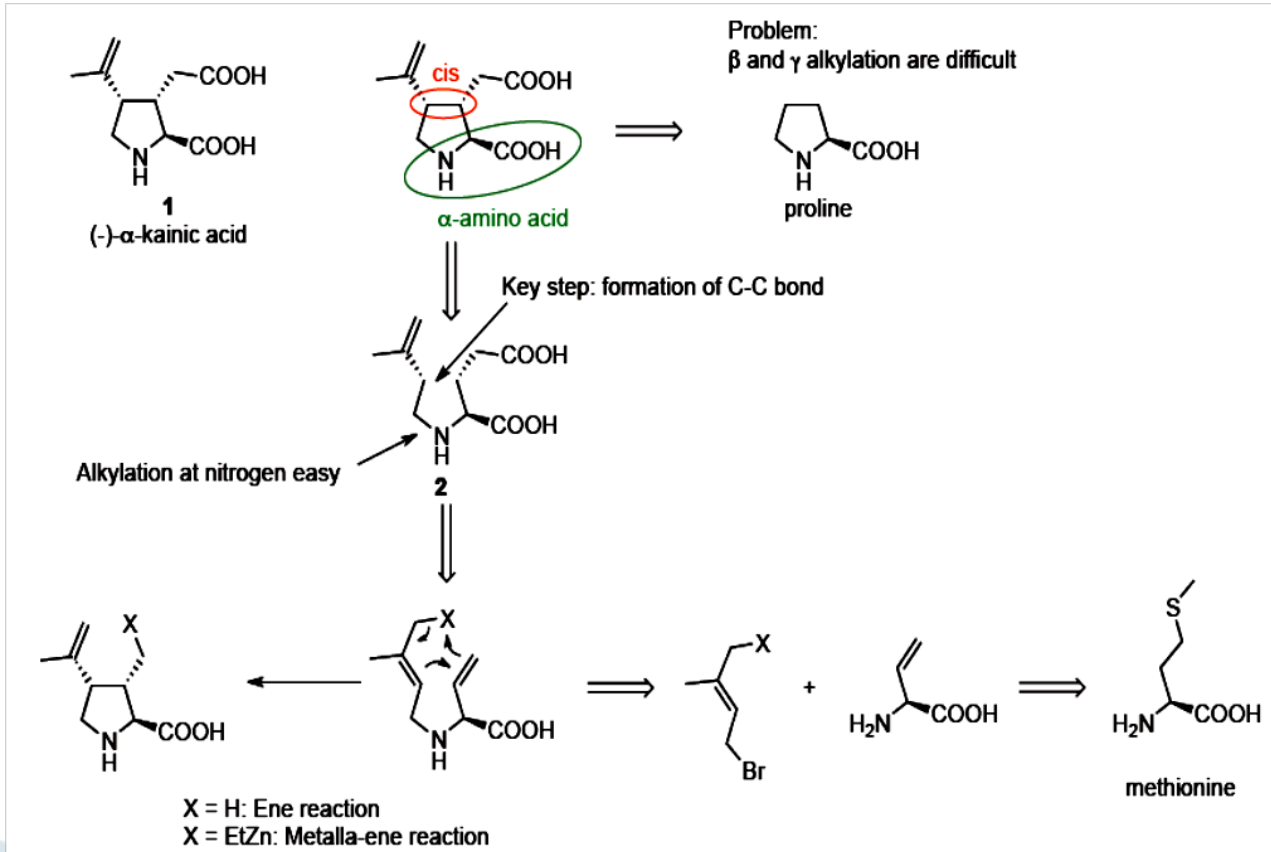


أما الاصطناع الكلي للسيلدينافيل فيتم وفقا للطريق التالية

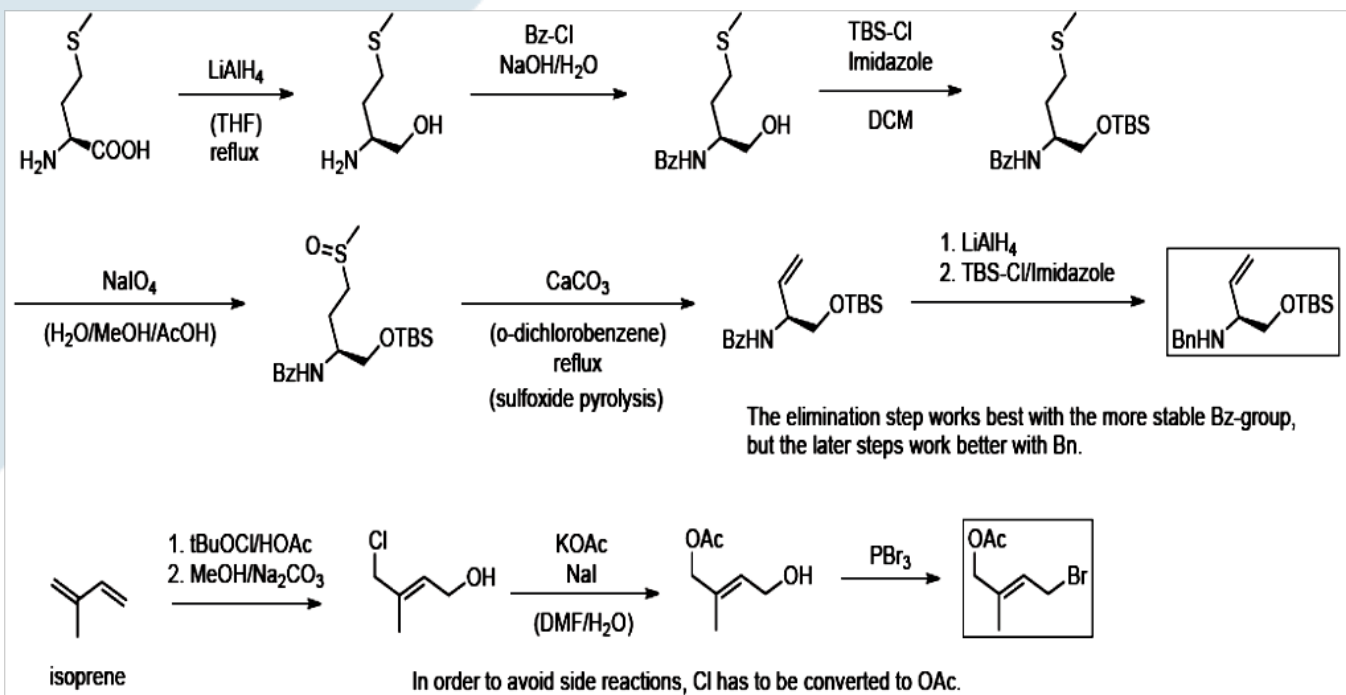


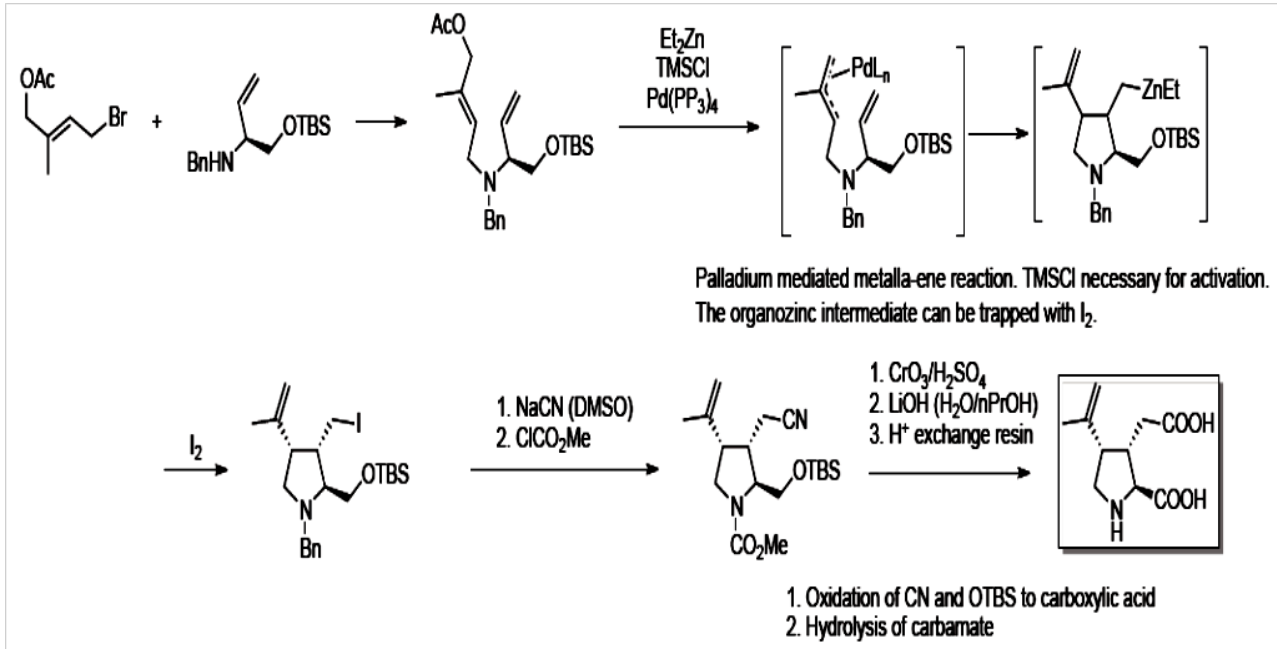
7-2- الاصطناع الراجع لحمض الفا كينيك a-Kainic acid

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



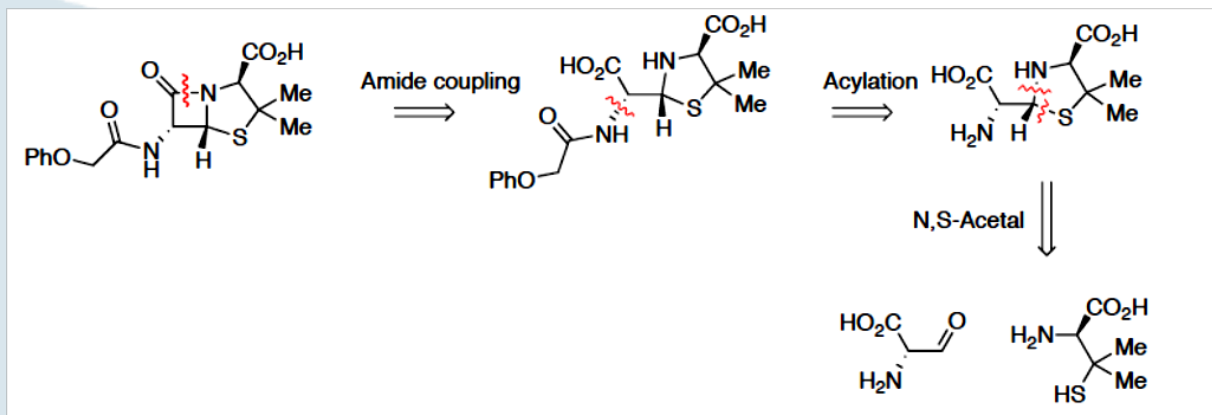
أما الاصطناع الكلي لهذا المركب فهو



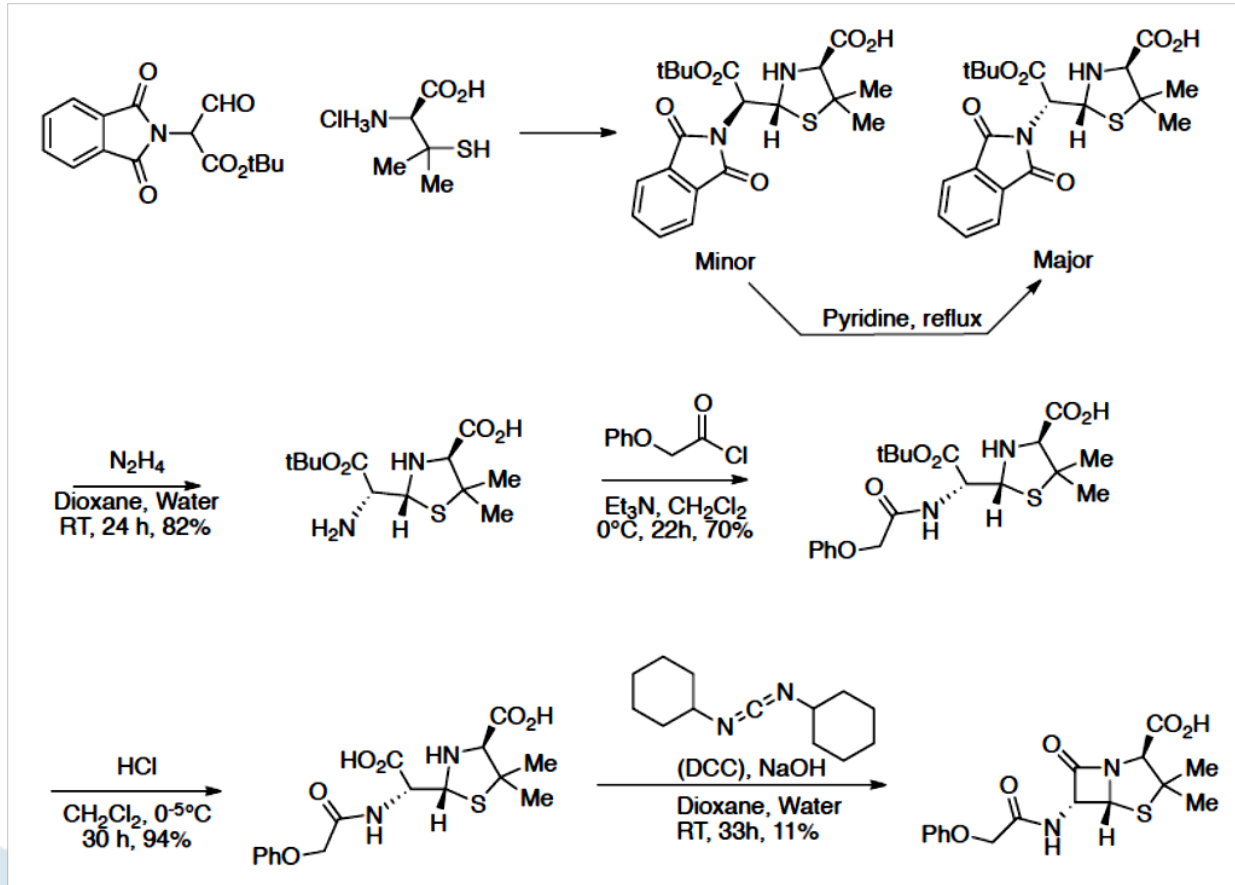


7-3- الاصطناع الراجع للبنسلين Pencilline V

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



أما الاصطناع الكلي فيكون على الشكل التالي

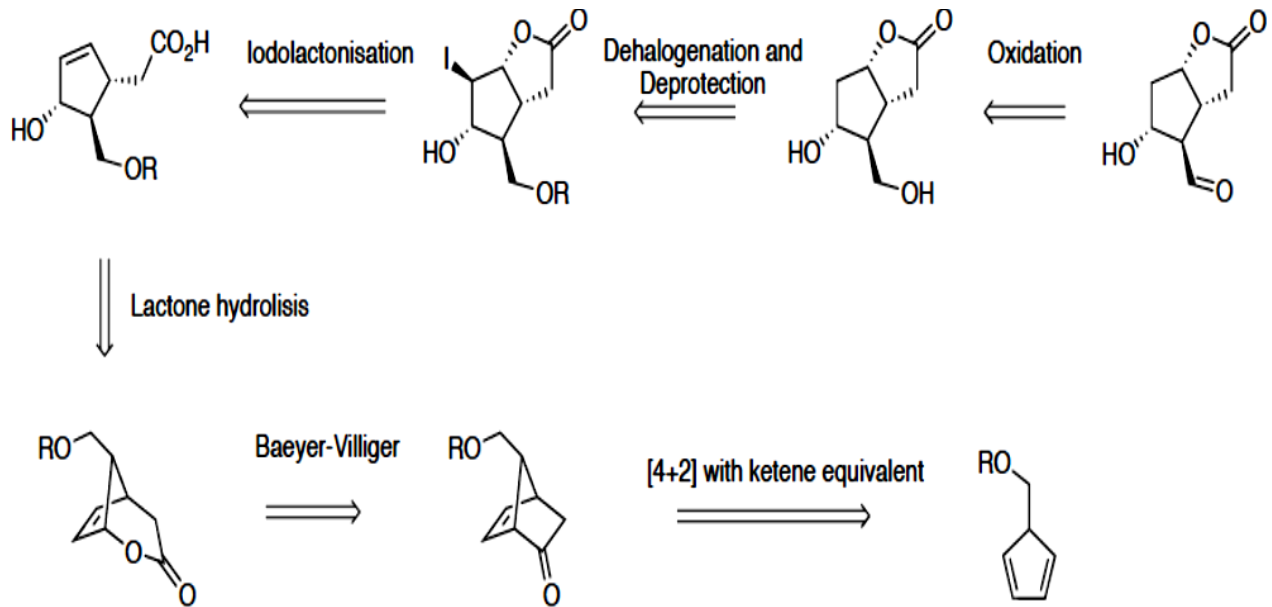
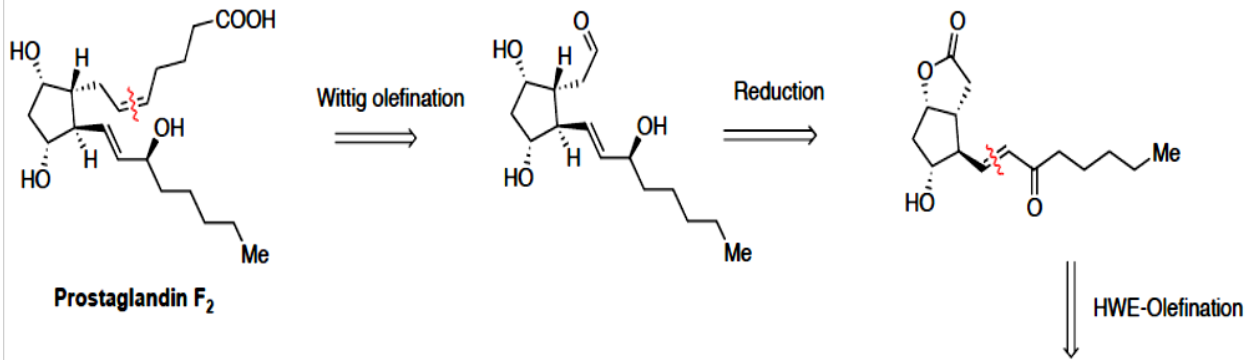


7-4 الاصطناع الراجع للبروستاغلاندين prostaglandin F2α

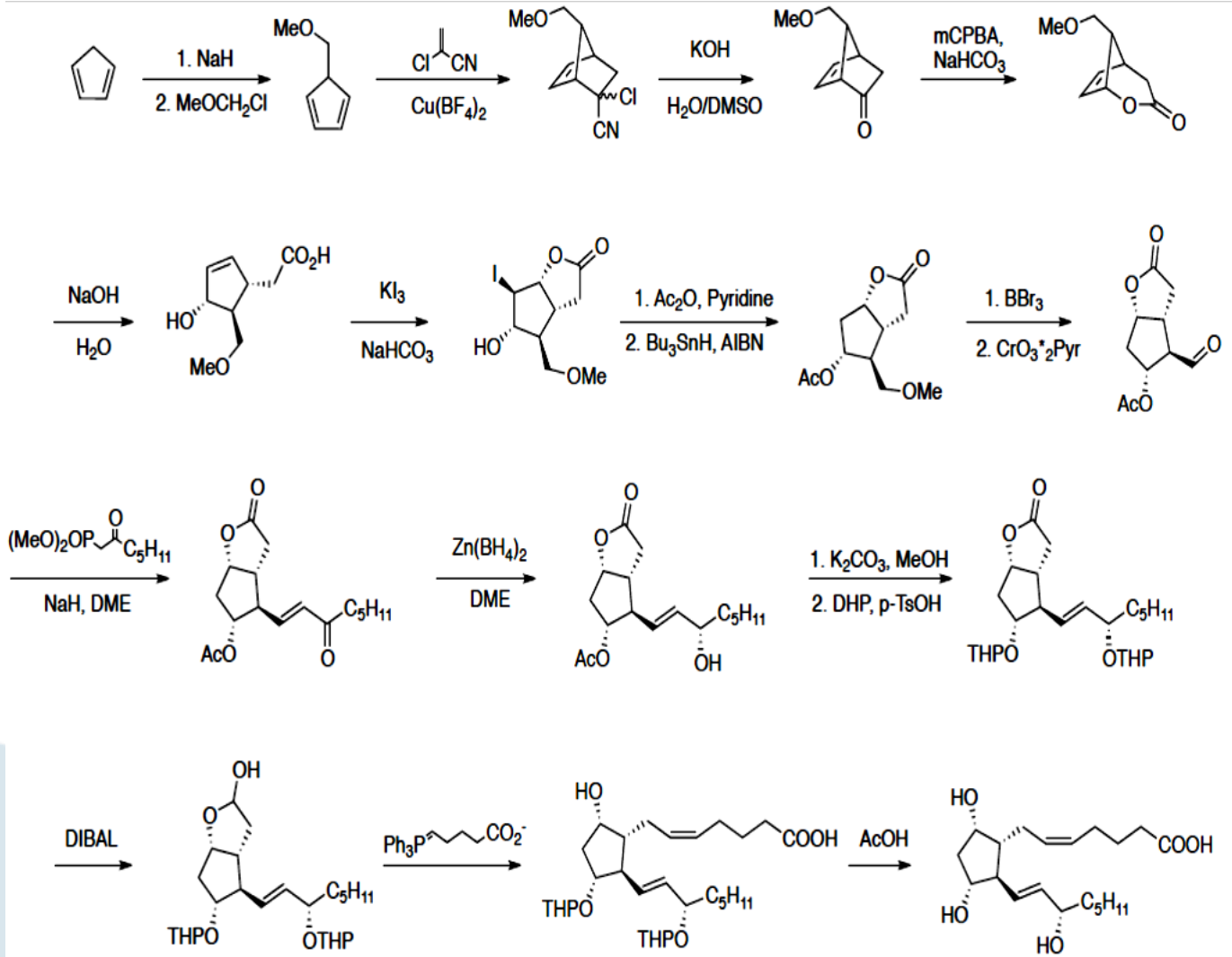
هو بروتستاغلاندين مستقر يحفز تقلص العضلات الملساء والرحم القيصبي وينتج تضيق الأوعية في بعض الأوعية الدموية.

تم استخدامه لتحريض الإجهاض ، لإخلاء الرحم بعد الإجهاض الضائع ، وفي علاج الخلد الرحمي. تم الاصطناع الاول الكلي للبروستاغلاندين prostaglandin F2α و للبروستاغلاندين prostaglandin E2 من قبل العالم كوري E.J.COREY عام 1969. تم الحصول على الانتقائية الفراغية العالية للأجزاء الخمسة عن طريق عملية التحول لنظام النوربورنن.

فيما يلي الاصطناع الراجع للبروستاغلاندين F2α



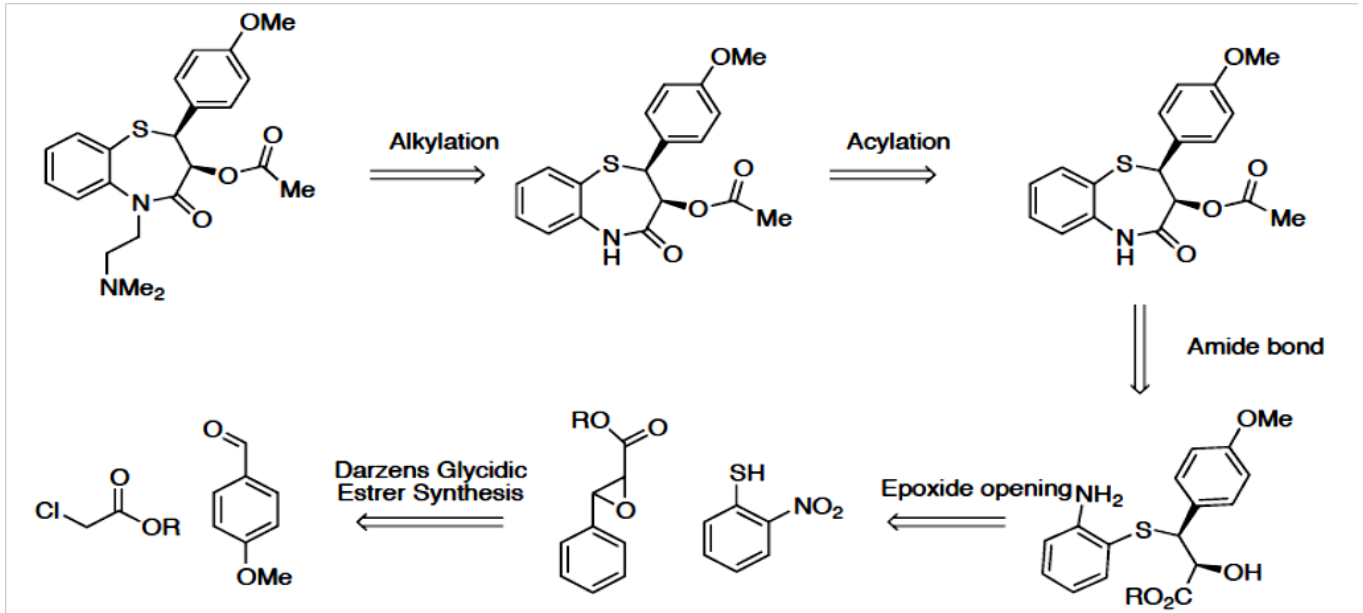
أما الاصطناع الكلي فهو على الشكل التالي



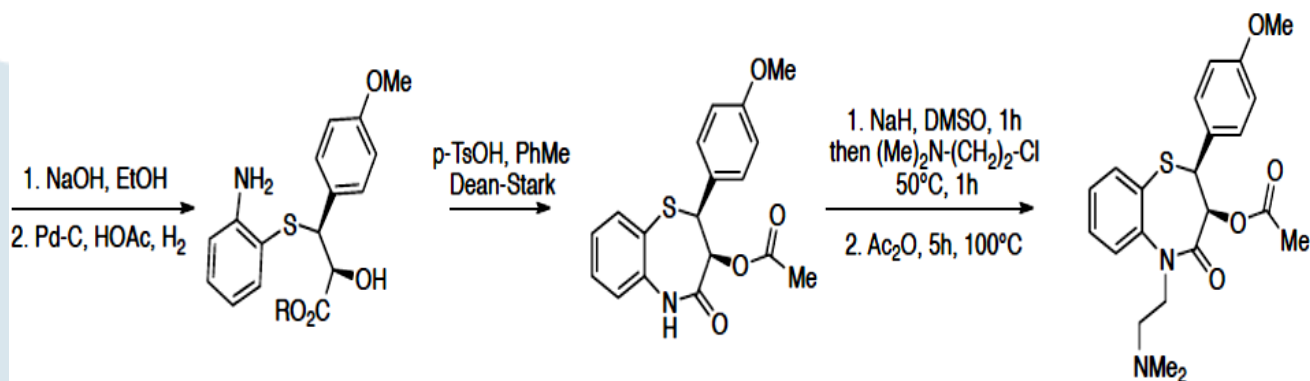
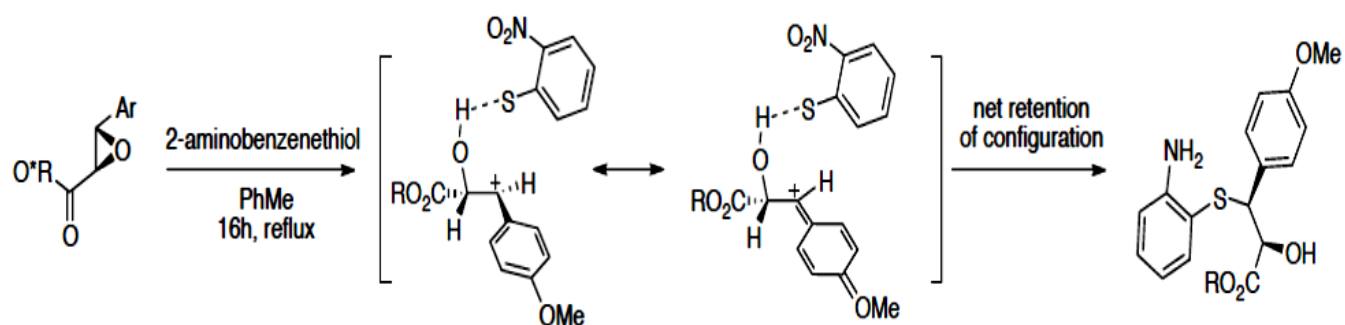
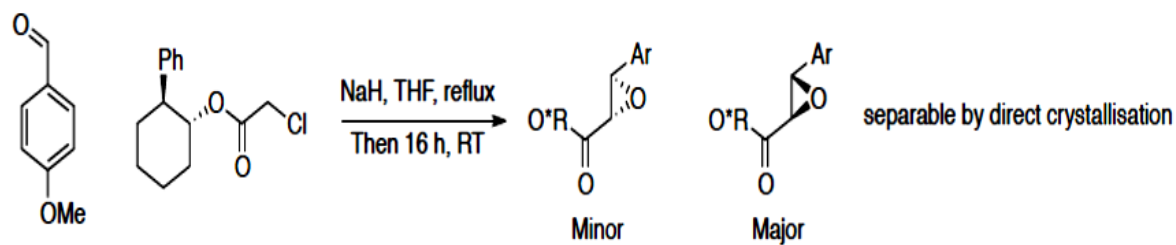
7-5- الاصطناع الراجع للدلتيازيم Diltiazem

الدلتيازيم 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 لتخفيف من ألم نوبة الذبحة الصدرية الحادة.

فيما يلي الاصطناع الراجع للدلتيازيم



أما الاصطناع الكلي للديلتيازيم فهو على الشكل التالي



اصطناع بعض المجموعات الدوائية

الصَّادَات الحيوِيَّة

❖ مقدمة :

اكتشف العالم الاسكتلندي ألكسندر فلمنج البنسلين عام 1929 م ، ومنذ ذلك الحين أعداد المضادَّات الحيوِيَّة 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 الحيَّة (الفطور ، الجراثيم و النباتات) ثم امتدَّ ليشمل بعض العوامل الصَّنعِيَّة والنَّصف صناعِيَّة المستخدمة لعلاج الإِنتانات . يتمتع الصاد الحيويّ بقدرته على تثبيط نمو أو قتل العضويات الحيَّة ، كما يمكن أن يكون الصاد نفسه مثبت لجراثوم معين وقاتل لآخر (الكلورامفينكول : مثبت للعصيات سلبية الغرام وقاتل للمكورات الرثويَّة) .

شكَّلت المضادَّات الحيوِيَّة المساهمة الأكبر وربما الوحيدة في الاستطبابات الدَّوائية في القرن التاسع عشر ، وهي فترة تميَّزت بتقدّم طفيف في مجال العناية بالصَّحة والعناية الطَّبيَّة ، استطاعت هذه المجموعة الدَّوائية التأثير على كثير من مسببات الأمراض التي أدَّت في الماضي إلى حالات عجز أو وفاة دون مراعاة للعمر ، للحالة الاقتصادية أو حتَّى البنية الفيزيائية السَّليمة للشَّخص المصاب .

أصبحت المقاومة على الصَّادَات مشكلة خطيرة في القرن الواحد والعشرين بسبب الاستخدام المفرط لها و التَّغيرات الكيميائية الحيوِيَّة للعديد من البكتيريا ، وأضحت واحدة من القضايا الصَّحيَّة الملحَّة في عصرنا هذا .

في الواقع ، هناك قلق عالمي من ظهور بكتيريا مقاومة لكلِّ الأدوية، حيث أبلغ مسؤولون بالقطاع الصَّحي في الولايات المتَّحدة الأمريكية الخميس 2016/5/26 عن أوَّل حالة بالبلاد لمريضة بعدوى مقاومة لكلِّ أنواع المضادَّات الحيوِيَّة أطلقوا عليها "البكتيريا القاتلة".

وقال توماس فريدن مدير المراكز الأمريكيَّة لمكافحة الأمراض والوقاية منها : أننا نواجه خطورة الدَّخول في عالم ما بعد المضادَّات الحيوِيَّة ، وهذه العدوى لم يتم السَّيطرة عليها حتَّى بعقار "كولسيتين" وهو مضاد حيوي مخصَّص للاستخدام ضدَّ ما يطلق عليها "البكتيريا الكابوس" .

هناك إحصائيات تشير إلى أنَّ الجراثيم المقاومة مسؤولة حالياً عن 700 ألف حالة وفاة سنوياً ، وبحلول عام 2050 قد تسبب عدد وفيات أكبر من الوفيات النَّاتجة عن السَّرطان مع تكلفة تقدر بحوالي 63 تريليون جنيه إسترليني من الاقتصاد العالمي .

التَّطور التَّاريخي :

* يشابه تاريخ تطوُّر المضادَّات الحيوِيَّة واستخدامها في العلاجات الدَّوائية تاريخ تطوُّر باقي الأدوية .

في بداية الأمر ، كانت المحاولات غير مجدية لاستخدام المضادَّات الحيوِيَّة في الطبَّ الشَّعبي ، ثم تضاعف الاهتمام بها حتَّى أصبحت في القرن العشرين الدَّواء السَّحري .

تُشير بعض التَّقارير التي يعود تاريخها إلى (2500) سنة مضت إلى أنَّ الكثير من النَّاس القدامى قاموا بغلي الخبز المتعفَّن والبال ، خثائر حبوب الصَّويا وغيرها من المواد واستعملوها بالمعالجة الطَّبيَّة وهذا ما يُعرف بالمعالجة الطَّبيَّة الشَّعبية بواسطة المضادَّات الحيوِيَّة .

مصادر الصّادات الحيويّة

البنسيليوم Penicillium و السيّفالوسبوريرم Cephalosporium والتي تعتبر المصادر الهامّة و الأساسيّة لصادات البيتالاكتام (البنسيلين ومشتقاته).

أما جراثيم الأكتينومايسيت Actinomycetes و خاصة جنس الستريتومايسيز تنتج أنماطاً متنوعة من الصّادات الحيويّة بما فيها الأمينوغلوكوزيدات مثل (الستريتومايسين) و الماكروليدات مثل (أريترومايسين) و البنسيلينات .

تعريف المضادّات الجرثومية أو الصّادات الحيويّة (Antibacterials or Antibiotics) و تصنيفها :

تعرّف بأنّها مركّبات تقتل أو تثبّط نمو الجراثيم و تنتمي إلى مجموعة أوسع وهي المركّبات المضادة للأحياء الدّقيقة Antimicrobial drug .
تُصنّف حسب طيف تأثيرها إلى :

ضيقة الطّيف : تؤثر على عدد محدود من الجراثيم .

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

تُصنّف حسب المنشأ إلى :

طبيعية المنشأ Natural : حيث يتم عزلها من الفطور أو الجراثيم مثل مركّبات Aminoglycoside .

نصف مصنّعة Semisynthetic : مثل مركّبات Beta-Lactams .

مصنّعة Synthetic : مثل مركّبات Quinolones .

تُصنّف 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 .

و أخيراً تصنف حسب آلية تأثيرها إلى :

* مثبّطات اصطناع الجدار الخلوي .

* مثبّطات الغشاء الخلوي .

* مثبّطات اصطناع البروتينات .

* مثبّطات لعمليات حيوية هامة (مثبّطات اصطناع الفولات)

* مثبّطات اصطناع الأحماض النووية .

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

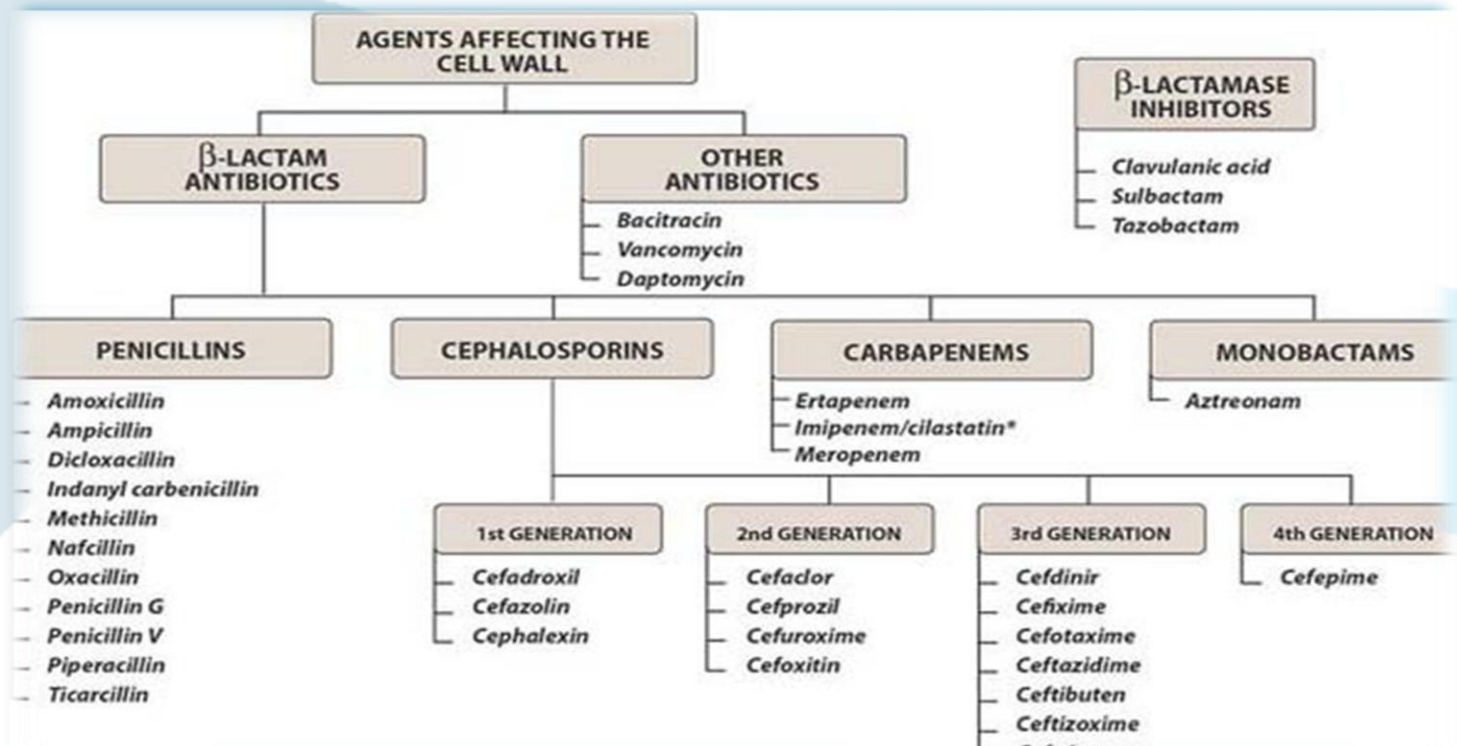
أولاً - مثبّطات اصطناع الجدار الخلوي :

تُقسم إلى مجموعتين بالاعتماد على التّركيب الكيميائي :

المجموعة الأولى : تشمل صادّات البيتا لاكتام β -Lactam Antibiotics (سمّيت كذلك كونها تحوي حلقة كيميائية تسمّى حلقة البيتا لاكتام وهي المسؤولة عن فعاليتها)

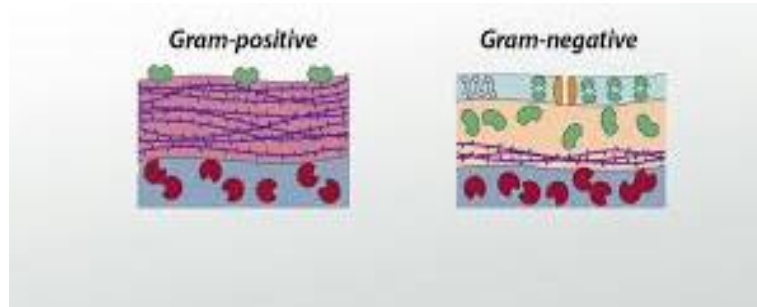
تشمل هذه المجموعة البنسيلينات Penicillin's & السيفالوسبورينات Cephalosporins & مجموعة الكاربابينيم Carbapenems و مجموعة المونوباكّتام Monobactams .

المجموعة الثانية : تشمل صادّات الباسيتراسين Bacitracin & الفانكوميسين Vancomycin & السيكلوسيرين Cycloserine .



بنية الجدار الخلوي عند الجراثيم Bacterial Cell Wall Structure :

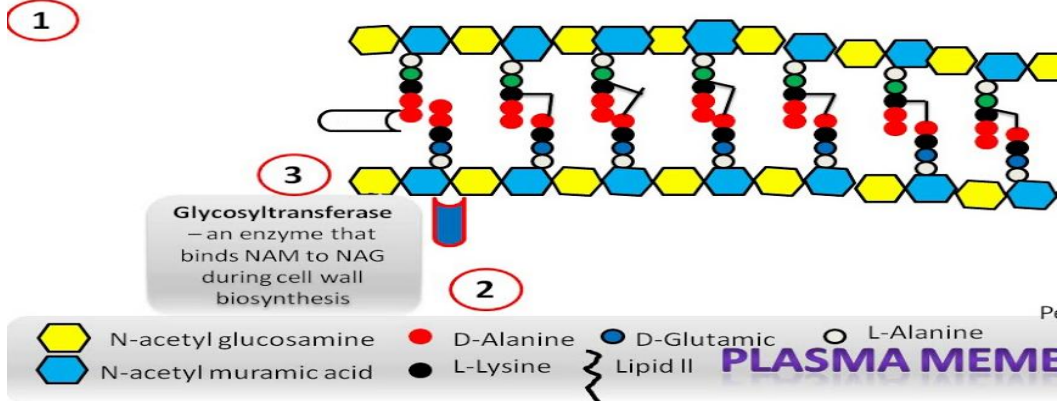
تكون الجراثيم محاطة بجدار خلوي cell wall يحيط بالغشاء الخلوي cell membrane ، متين يساهم في حمايتها .
 يحوي مكوّن يُسمّى الببتيدوغليكان Peptidoglycane و يختلف عدد الطبقات من هذه المادة ما بين الجراثيم إيجابية الغرام و سلبية الغرام (حيث يكون عددها أكبر عند إيجابية الغرام) ، و تكون كلّ طبقة من طبقات الببتيدوغليكان مؤلفة من مركّبات مثل مركب N-Acetyl glucoseamine (NAGA) و مركب N-Acetyl Moramic (NAMA) بشكل متعاقب وتحتاج الخلية الجرثومية لبناء الببتيدوغليكان إلى مساعدة حامل ليبيدي يساهم في نقل مكونات هذه الطبقة عبر الغشاء الخلوي .



مراحل اصطناع الببتيدوغليكان Peptidoglycan Biosynthesis :

يسمّى أيضاً Murein و يعتبر بوليميراً يتكون من سكريات و أحماض أمينية ، مراحل تكوينه كالتّالي :
 يرتبط NAMA مع يوريدين ثنائي فوسفات UDP وكذلك مع ببتيد خماسي ينتهي بثمالي د-ألانين (يكون ثلاثي ثم تتوضع ثمالي د-ألانين و يصبح خماسي) ، يخسر هذا المركب يوريدين أحادي الفوسفات ثم ينتقل المركب المتبقي 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 الشحي و يحوي كلاً من NAMA و NAGA ، وترتبط ثمالات من أحماض أمينية مع الببتيد الخماسي المرتبط أصلاً ب NAMA (وهذه الأحماض الأمينية تشكل الوصلات التي تربط هذه الوحدات المنقولة خارج الغشاء الخلوي مع وحدات أخرى وهي عادة ترتبط مع الثمالة 3 من الببتيد الخماسي .
 بعد ذلك تنقل كل وحدة تكونت خارج الغشاء الخلوي و يتحرر الببتيد الشحي و يفقد بعدها مجموعة فوسفات ليبقى أحادي الفوسفات جاهزاً لبدء مرحلة جديدة كما سبق .

تصطف هذه الوحدات خارج الغشاء بجانب بعضها البعض ، و في المرحلة الأخيرة يحدث التّصالب Cross link ما بين هذه الوحدات بفعل أنزيمات مثل البروتينات الزابطة للبنسيلينات أو للبيتالاكتام PBPs و التي تتوضع في الغشاء الخلوي الجرثومي حيث تزيل هذه الأنزيمات ثمالة الألانين الأخيرة وتسمح بتربط هذه الوحدات مع بعضها بشكل تصالبي و بذلك تتشكل طبقة الببتيدوغليكان المتينة .



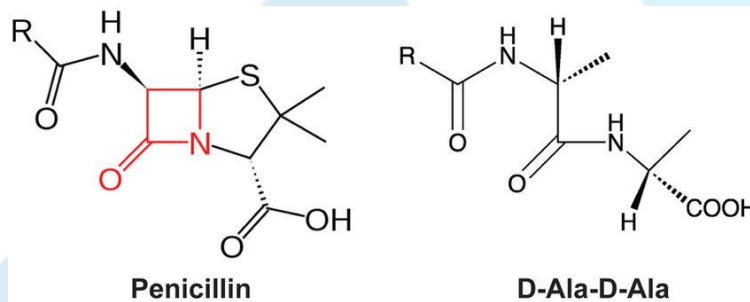
كما ذكرنا قبل قليل أن مثبطات اصطناع الجدار الخلوي _مجموعة البيتا-لاكتام _ و مركبات أخرى ليست من مجموعة البيتا-لاكتام جميعها تقوم بتثبيط اصطناع الجدار الجرثومي ولكن كلّ مجموعة تؤثر بمرحلة معينة من مراحل اصطناع هذا الجدار. آلية عمل صادات البيتا-لاكتام β -Lactam mechanism of action :

تعتبر الأنزيمات Transpeptidases المعروفة باسم Pencilin Binding Proteins (PBPs) المسؤولة عن تحفيز تفاعل تشكيل الرابطة الفراغية Cross-Bridge (بين سلسلتين ببتيديتين) ، و تعتبر خطوة تعرف النهاية D-Ala-D-Ala في السلسلة الببتيدية على الأنزيم ترانسببتيداز هي الحاسمة في حدوث التفاعل ، لذلك فالتدخل في هذه المرحلة أساسي 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 للبنسيلين PBPs وتعطيلها حيث تثبت المرحلة الأخيرة في اصطناع الببتيدوغليكان الموجودة في الجدار الخلوي الجرثومي ، عبر تقليد تركيب الارتباط D-Ala-D-Ala وارتباطها بالموقع الفعال في الأنزيم نيابة عنها ، كما أنّها تقود إلى تفعيل الأنزيمات الحالة الذاتية والتي تسبب في النهاية إلى موت الخلية الجرثومية.

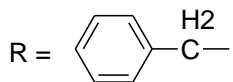
تشارك أفراد هذه المجموعة باحتوائها على نواة البيتا-لاكتام (2-Azetidinone) ، وهي حلقة رباعية حافية على مجموعة أميد حيث ترتبط ذرة الآزوت بذرة الكربون بيتا β بالنسبة لمجموعة الكربونيل .

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

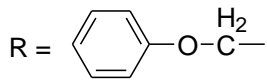


البنسيلينات

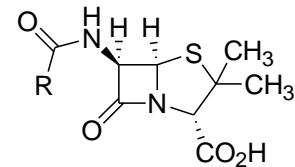
1- بنية البنسيلينات



Benzyl penicillin (penicillin G)



Phenoxymethyl penicillin (penicillin V)

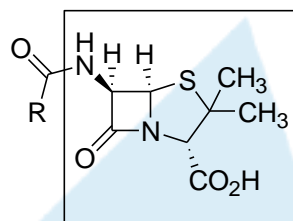


تتضمن بنية البنسيلينات العناصر الأساسية التالية:

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

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

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



6-aminopenicillanic acid

2- آلية الاصطناع النصفى للبنسيلين:

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

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 فمويّاً (يجب أخذه عن طريق الحقن).
- حساس تجاه أنزيم البيتالاكتاماز الذي تفرزه بعض الجراثيم.
- بعض الأشخاص لديهم حساسية تجاهه.
- غير سام .

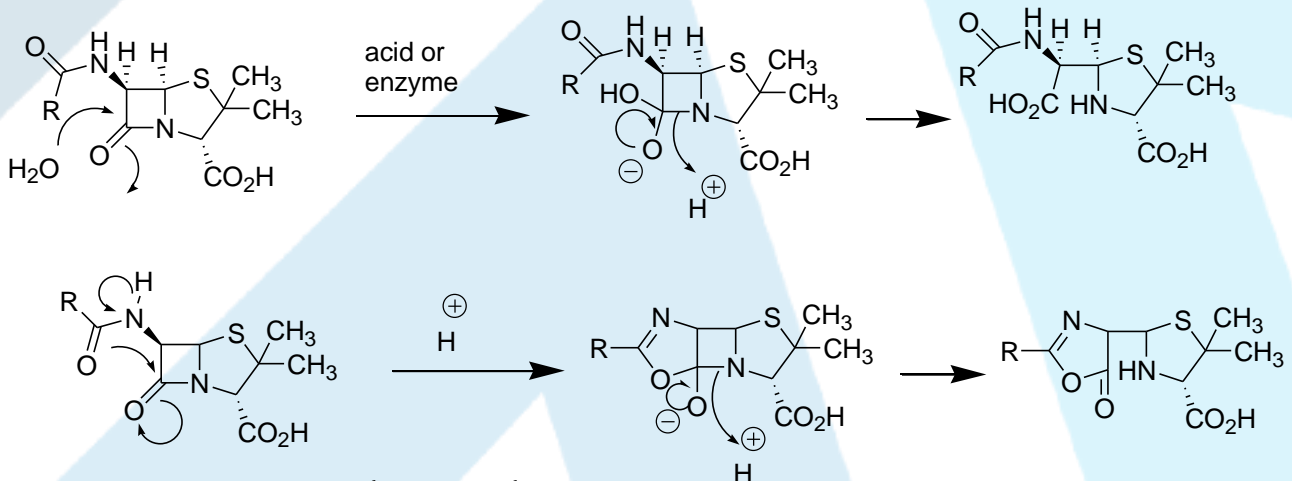
4- المشاكل الموجودة في البنسيلين G

4-1- الحساسية تجاه الحموض:

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

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

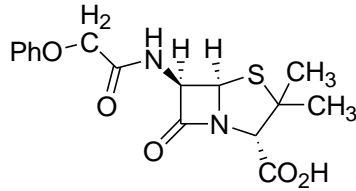
✓ وجود مجموعة الاميد المرتبطة بحلقة البيتالاكتام و التي تنشط انفتاح الحلقة في الوسط الحمضي بسبب الالكترونات الحرة الموجودة في وظيفة الكاربونيل وذرة الآزوت.



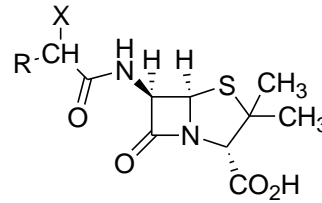
لحل هذه المشكلة يمكن استبدال الجذر R بمجموعة ساحبة للإلكترونات EWG مما يجعل حلقة البيتالاكتام أكثر ثباتاً تجاه الحموض.

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

يمكن أيضاً بواسطة الاصطناع النصفى تحضير عدة أنواع من البنسيلينات المقاومة لحموضة المعدة و ذلك بإضافة ذرة كربون مرتبطة بجذر X (X = Cl, NH₂, PhOCONH) وتدعى هذه المركبات الأمينو بنسيلينات و منها الأمبيسيللين (R = C₆H₅, X = NH₂).



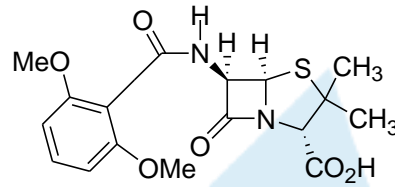
Penicillin V



X = Cl, NH₂, PhOCONH, CO₂H.

4-2- الحساسية تجاه أنزيم البيتالاكتاماز:

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



Methicillin

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

➤ مقاوم للبيتالاكتاماز.

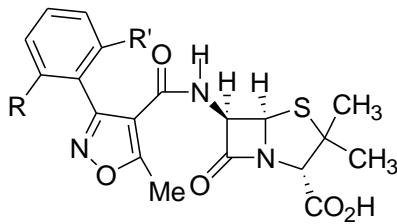
➤ فعال ضد بعض السلالات المقاومة للبنسيلين G (مثل الستافيلوكوكس).

➤ حساس للحمض فلا يمكن إعطاؤه فموياً.

➤ مجال فعاليته أضعف (لا يملك طيفاً واسعاً).

➤ غير فعال تجاه الجراثيم سلبية الغرام.

تم إضافة مجموعة ضخمة و ساحبة للالكترونات في أن واحد في بعض المركبات و كمثال عليها الأوكزاسيلين و عائلته.



$R = R' = H$

Oxacillin

$R = Cl, R' = H$

Cloxacillin

$R = Cl, R' = F$

Flucloxacillin

يتمتع الاوكزاسيلين بالصفات التالية:

❖ فعال فموياً و مقاوم للحموضة.

❖ مقاوم للبيتالاكتاماز.

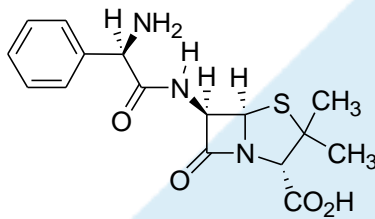
❖ فعال ضد العنقوديات الذهبية.

❖ طبيعة المجموعات R, R' تؤثر فقط على الامتصاص و الارتباط ببروتينات البلازما فالكلوكزاسيلين أفضل امتصاصاً من

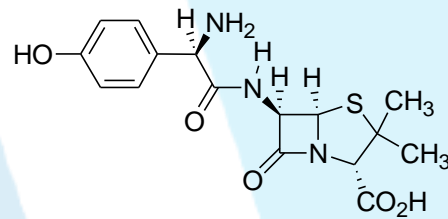
الاوكزاسيلين، و الفلوكزاسيلين أقل ارتباطاً ببروتينات البلازما.

3-4- طيف الفعالية المحدود: تم بالتجربة ملاحظة أنه عند احتواء الجذر R على مجموعات قطبية فإننا نحصل على بنسيلينات ذات طيف

واسع و أفضل مثال لذلك الأمينوبنسيلينات كالأميسيلين و الاموكسيسيلين.



Ampicillin



Amoxycillin

تتمتع الأمينوبنسيلينات بالخصائص التالية:

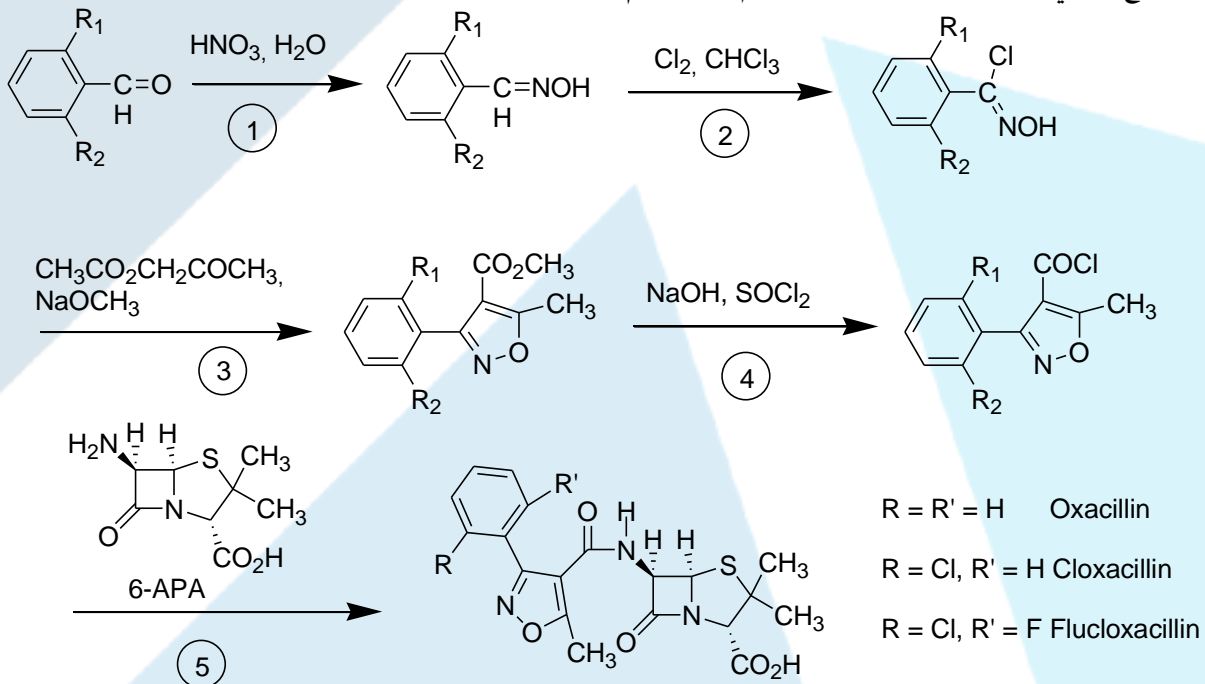
- فعالة تجاه الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام.
 - مقاومة للحمض المعدي.
 - غير سامة.
 - حساسة للبيتا لكتاماز.
 - امتصاصها ضعيف من جدار المعدة.
 - تسبب الاسهالات أحياناً لأنها تقضي على الفلورا المعوية.
 - غير فعالة تجاه الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*.
- 5- اصطناع البنسيلينات: سيتم دراسة طريقة اصطناع مجموعة من البنسيلينات المختلفة

5-1 اصطناع الأوكزاسيللين وعائلته

انطلاقاً من مركب يحوي مجموعة ألدهيدية و بوجود حمض الآزوت نحصل على مركب ايميئي. نستبدل الهيدروجين الحركي بالكور باستخدام غاز الكلور و الكلوروفورم.

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

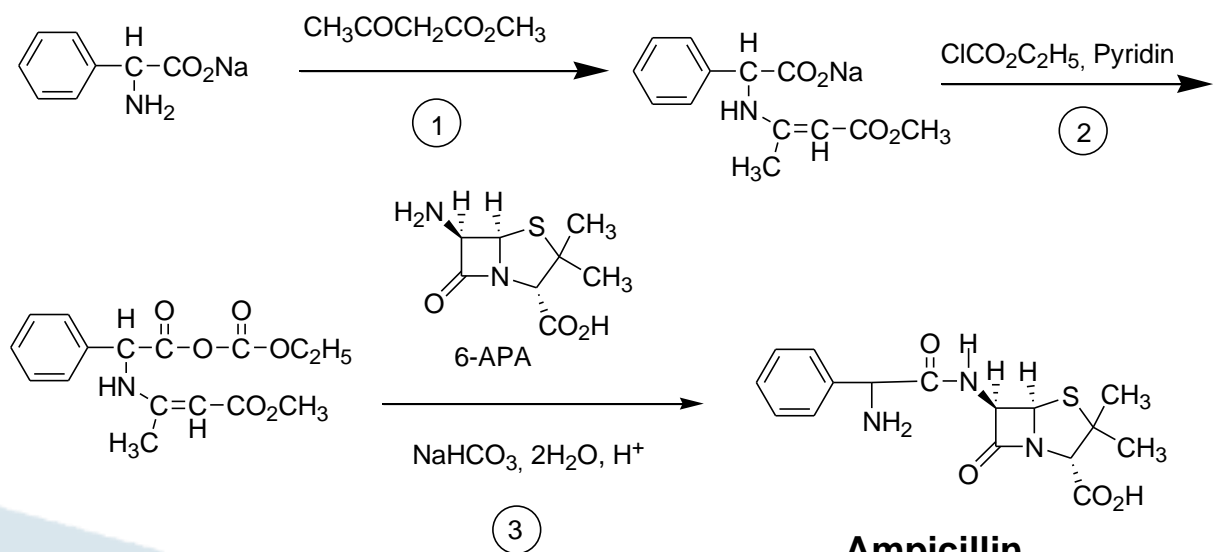
يتم تشكيل الرابط الأميدي بين المركب السابق و مركب 6-أمينوبنسيلانك أسيد (6-APA) فنحصل بذلك على المركب النهائي. من الملاحظ أن هذا الاصطناع اصطناع نصفي لأن تحضير مركب 6-APA يتم باستخدام الفطر.



5-2- اصطناع الأميسيلين

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

يعالج المركب الوسيط الناتج على مرحلتين: أولاً بحمض 6-أمينو بنسيلانيك بحضور ثاني فحمات الصوديوم كوسيط للحصول على الرابط الأميدي، ثم ثانياً بحمض ممدد بالماء (حلمهة حمضية) لتحرير المجموعة الأمينية فيتكون لدينا الاميسيلين.



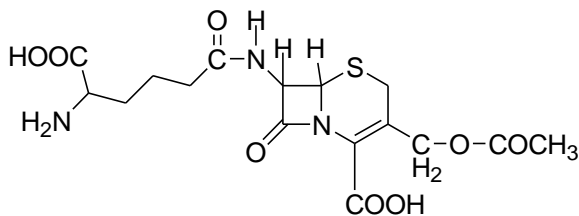
6- تصنيف البنسيلينات Ampicillin

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

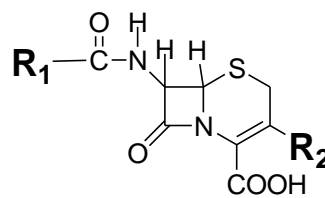
	Piperacillin + Tazobactam	البنيسيلينات ذات الطيف الجرثومي الواسع والحاوية على
	Ticaricillin + Clavulanate	إد مثبطة لأنزيم البيتالاكتاماز

ثانيا : السيفالوسبورينات

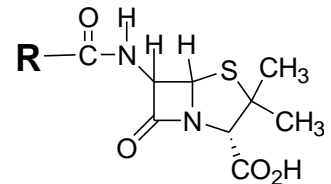
هي مواد تفرز من قبل فطر السيفالوسبوريوم لها نفس تأثير البنسيلين القاتل للجراثيم و كان أول السيفالوسبورينات المكتشفة يدعى السيفالوسبورين C.



Cephalosporin C



Cephalosporins



Penicillins

1- الاختلافات بين السيفالوسبورينات و البنيسيلينات:

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

2- التشابه بين السيفالوسبورينات و البنيسيلينات:

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

❖ الوظيفة الأميدية في حلقة البيتالاكتام يمكن شطرها بواسطة أنزيم البيتالاكتاماز (السيفالوسكيناز).

❖ الرابط الأميدي في السلسلة الجانبية المرتبطة بحلقة البيتالاكتام يمكن حلمته بواسطة أنزيم الأسيلاز.

❖ الوظيفة الحمضية مسؤولة عن الاطراح الكلوي.

❖ الجذر R2 في السيفالوسبورينات مسؤول عن الحرائك 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.

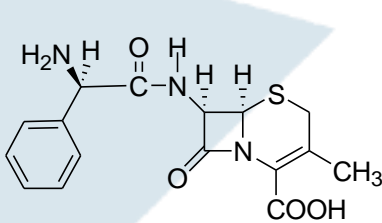
➤ تزيد في كل جيل المقاومة لأنزيم البيتالاكتاماز.

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

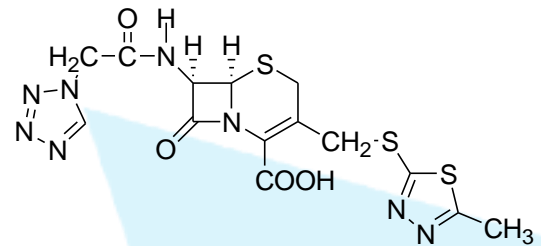
➤ يزداد في كل جيل الطيف الجرثومي.

3-1 الجيل الأول من السيفالوسبورينات: يتم استحصالها طبيعياً من فطر السيفالوسبوريم، وهي فعالة تجاه الجراثيم ايجابية الغرام و

حساسة تجاه البيتالاكتاماز. من أهم أفرادها السيفالكسين Cephalexin و السيفازولين Cefazolin



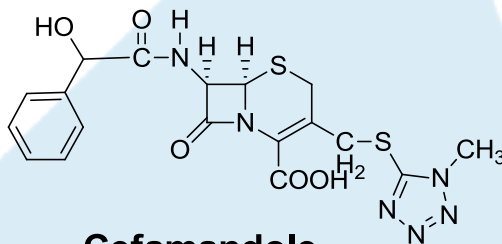
Cephalexin



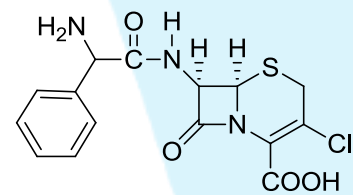
Cefazolin

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

Cefaclor و السيفاماندول Cefamandole.

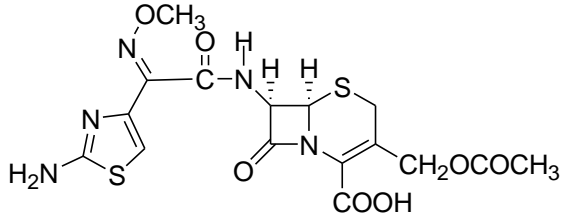


Cefamandole

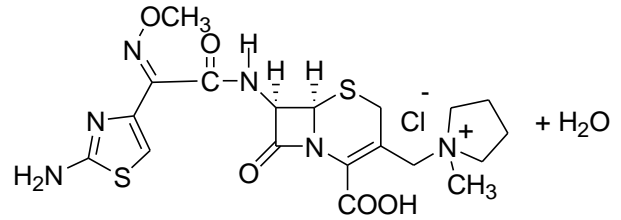


Cefaclor

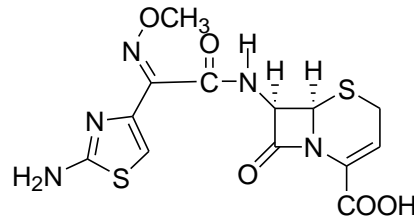
3-3 الجيل الثالث من السيفالوسبورينات: فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام, كما تعبر السائل الدماغي الشوكي مما يمكن من استخدامها في معالجة التهاب السحايا. من أهم أفرادها السيفوتاكسيم Cefotaxime و السفترياكسون Ceftriaxone و السيفتيزوكسيم Ceftizoxime.



Cefotaxime

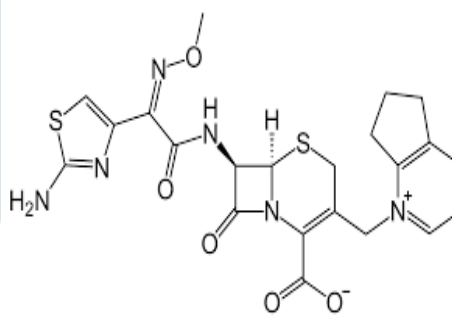


Ceftriaxone

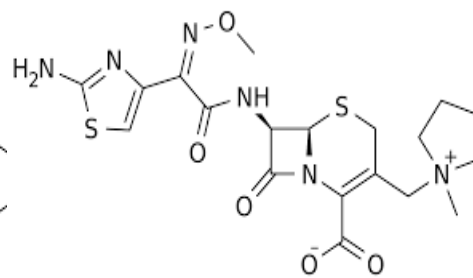


Ceftizoxime

3-4 الجيل الرابع من السيفالوسبورينات: لها طيف جرثومي واسع و فعالية عالية. من أهم افرادها السيفبيروم Cefpirome و السيفبيم Cefepime.

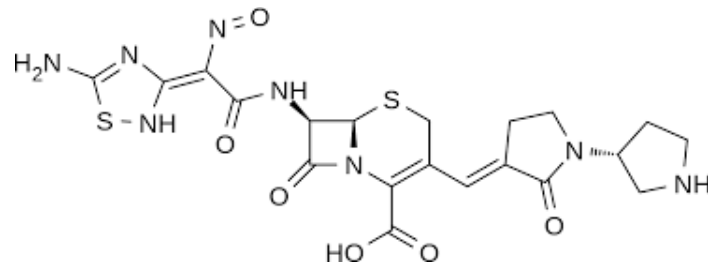


Cefepime



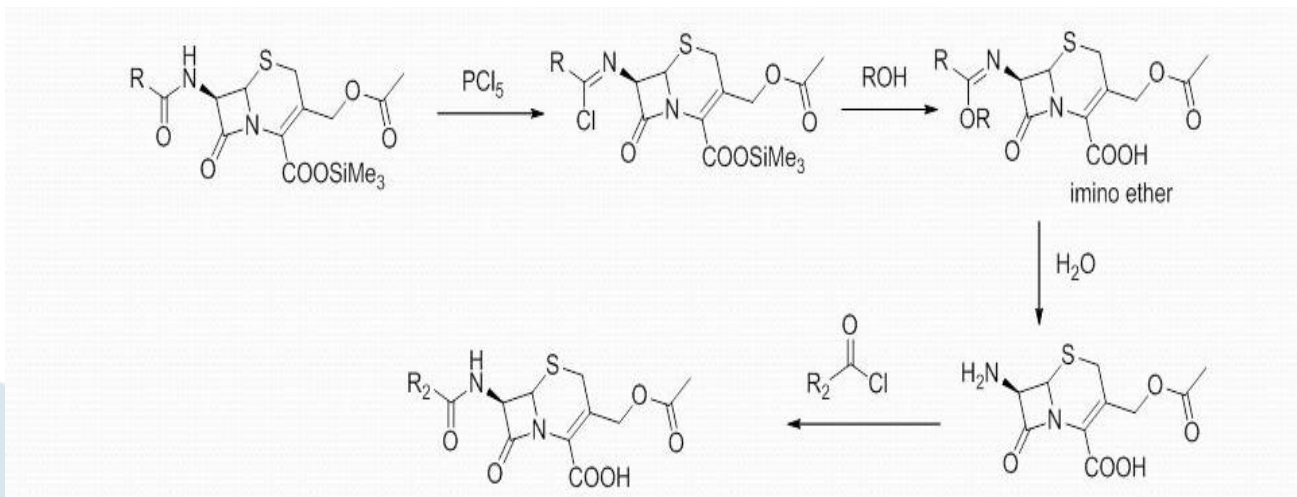
Cefpirome

3-5 الجيل الخامس من السيفالوسبورينات : يضم المركبات التالية : Cephtobiprol ، Ceftaroline fosamil _ هو أحدث جيل للمضادات الحيوية لمجموعة السيفالوسبورين التي باستطاعتها أن تقتل البكتيريا المقاومة لكثير من المضادات الحيوية المستخدمة حالياً كالمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتسللين .



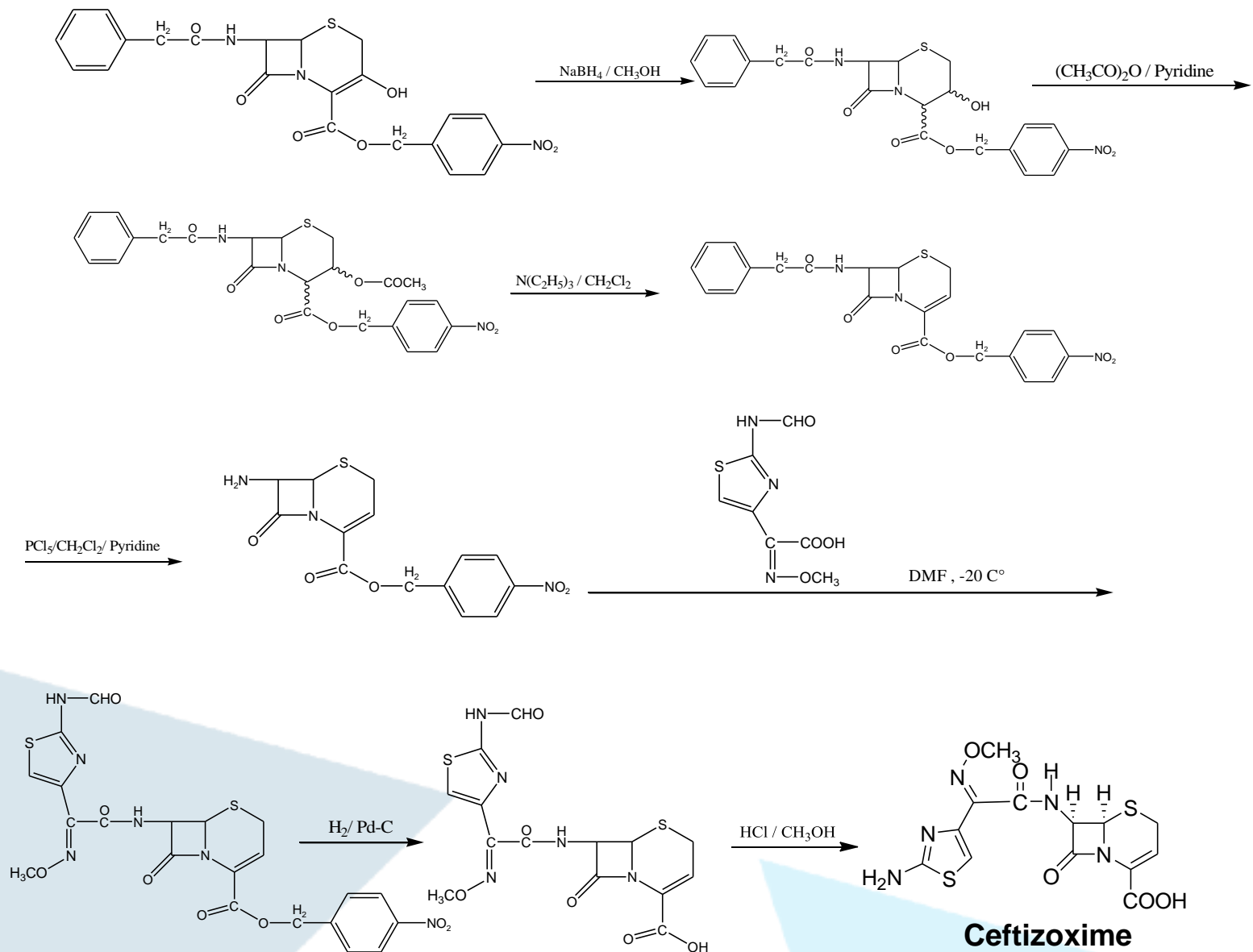
Cephtobiprol

اصطناع السيفالوسبورينات :



اصطناع السيفتيزوكسيم (Ceftizoxime) (β lactam antibiotic)

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



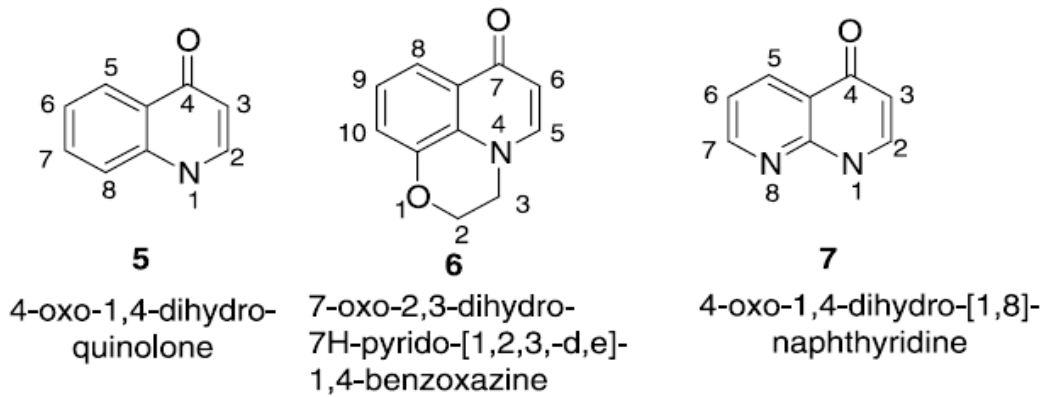
Quinolone antibiotics الكينولون المشتقة من

مقدمة :

بدأ استخدام الكينولونات لهذه الغاية العلاجية باكتشاف حمض الناليديكسيك Nalidixic acide 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, التهابات النسائية, الأمراض المنقولة جنسياً, التهابات الطرق البولية, التهاب البروستات,....الخ.

تضم عائلة الكينولونات, من الناحية البنيوية, سبع بنى أساسية , ثلاثة منها تشكل البنية الأساسية للأدوية الأكثر نجاحاً تجارياً, هذه البنى هي:



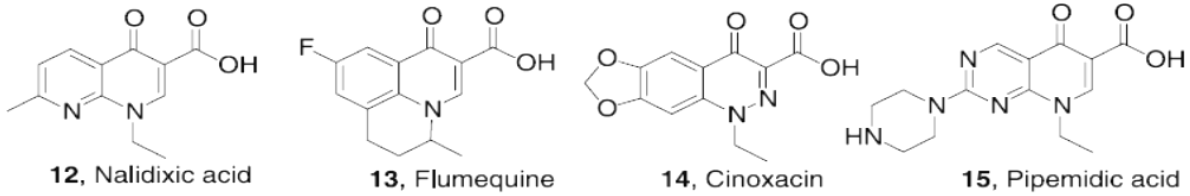
لقد تم تطوير الكينولونات خلال العقود القليلة الماضية و حصلنا نتيجة لذلك على أربعة أجيال تم فيها تحسين الفعالية المضادة للجراثيم و الحركة الدوائية و توسيع الطيف.

1- تصنيف الكينولونات

1-1 الجيل الأول: يتضمن عدة مركبات أهمها: حمض الناليديكسيك, الفلوميكن, السينوكساسين, و حمض البيبيميديك.

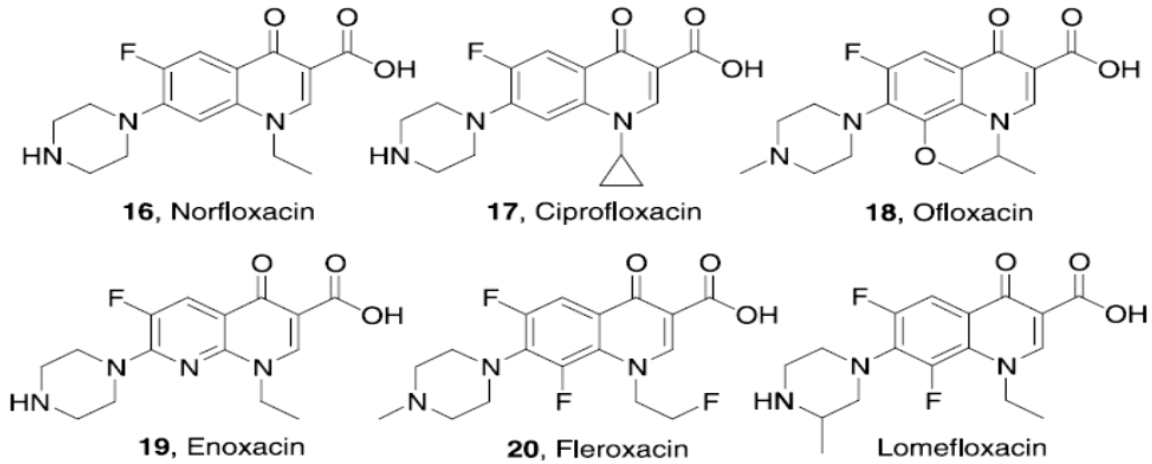
يتمتع أفراد هذا الجيل بفعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام في حين أنه غير فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام و اللاهوائية.

First Generation

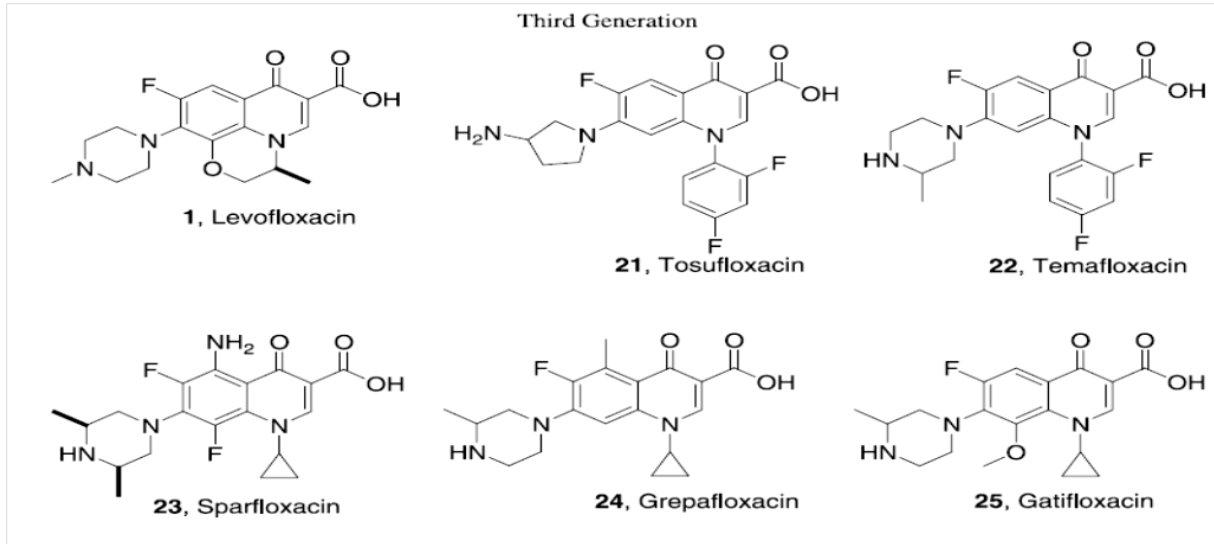


1-2-الجيل الثاني: شهدت نهاية السبعينيات و بداية الثمانينات ظهور الجيل الثاني من الكينولونات و خاصة الفلوروكينولونات و من أهم أفرادها: النورفلوكساسين، السيبروفلوكساسين، الاوفلوكساسين. تظهر أفراد هذا الجيل تأثيراً أقوى على الجراثيم سلبية الغرام كما تظهر تأثيراً متوسطاً على الجراثيم إيجابية الغرام و هي غير فعالة تجاه الجراثيم اللاهوائية.

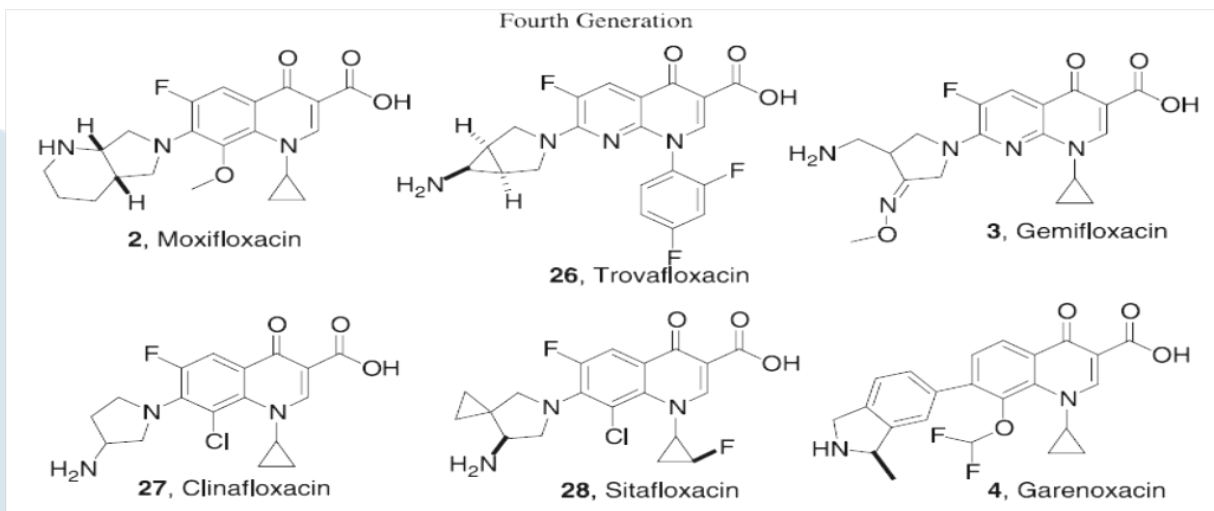
Second Generation



1-3-الجيل الثالث: بعد ذلك بفترة قصيرة ظهر أفراد الجيل الثالث و من أهمهم: الليفوفلوكساسين، توسيوفلوكساسين، التيمافلوكساسين و السباروفلوكساسين. أظهرت هذه الكينولونات فعالية مثبتة تجاه الجراثيم إيجابية الغرام و اللاهوائية.



1-4 الجيل الرابع: و من أهم أفرادها: موكسيفلوكساسين، تروفالوكساسين. فقد زادت أفراد الجيل الرابع في الفعالية تجاه الجراثيم إيجابية الغرام كما كانت فعالة جداً تجاه الجراثيم اللاهوائية.



أظهرت بعض الكينولونات آثاراً جانبية متعددة مسببة سحماً من قطاع الأدوية الممكن وصفها. حيث تم سحب عدد لا بأس به من الكينولونات التجارية من الأسواق الأمريكية مثل:

- التيمافلوكساسين (متلازمة دموية بولية Hemolytic-Uremic syndrome).
- سبارفلوكساسين (السمية الضوئية وزيادة زمن الQT).

- غريبافلوكساسين (QT prolongation).

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

2- آلية تأثير المضادات الحيوية المشتقة من الكينولون:

تقوم الكينولونات بتثبيط نوعين من الأنزيمات النووية الخاصة بال DNA هما DNA gyrase (topoisomerase II) و topoisomerase IV. يعتبر هذان الأنزيمان أساسيان لانفراد ال DNA قبل عملية تضاعفه. بشكل عام يثبط الكينولون الأنزيم DNA gyrase في الجراثيم سلبية الغرام في حين يكون topoisomerase IV هو الهدف لتثبيط الكينولون في الجراثيم إيجابية الغرام.

بشكل أكثر وضوحاً، يعتقد أن الكينولون يشكل معقداً بين ال DNA و أحد هذين الأنزيمين لنحصل بذلك على معقد ثلاثي مكون من كينولون-DNA-أنزيم، هذا المعقد يمنع تضاعف ال DNA. بما أن هذه العملية عكوسة فإن هذا النمط من التثبيط يعتبر موقفاً لنمو الجراثيم و ليس قاتلاً لها.

بمعنى آخر فإن هذا المعقد يمنع نمو الجراثيم و تكاثرها ولكنه لا يقتلها، ولكن العملية لا تتوقف هنا فالخلية الجرثومية تموت نتيجة لوجود هذا المعقد في معظم نهايات ال DNA و بالتالي فالنتيجة النهائية للتثبيط الناتج عن استخدام الكينولونات هو موت الخلية الجرثومية و لذلك تعتبر الكينولونات قاتلة للجراثيم و ليس موقفة لنموها.

3- طرق المقاومة الجرثومية للكينولونات:

تتم هذه المقاومة بعدة آليات نميز منها نوعين أساسيين:

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

4- الحركية الدوائية للكينولونات:

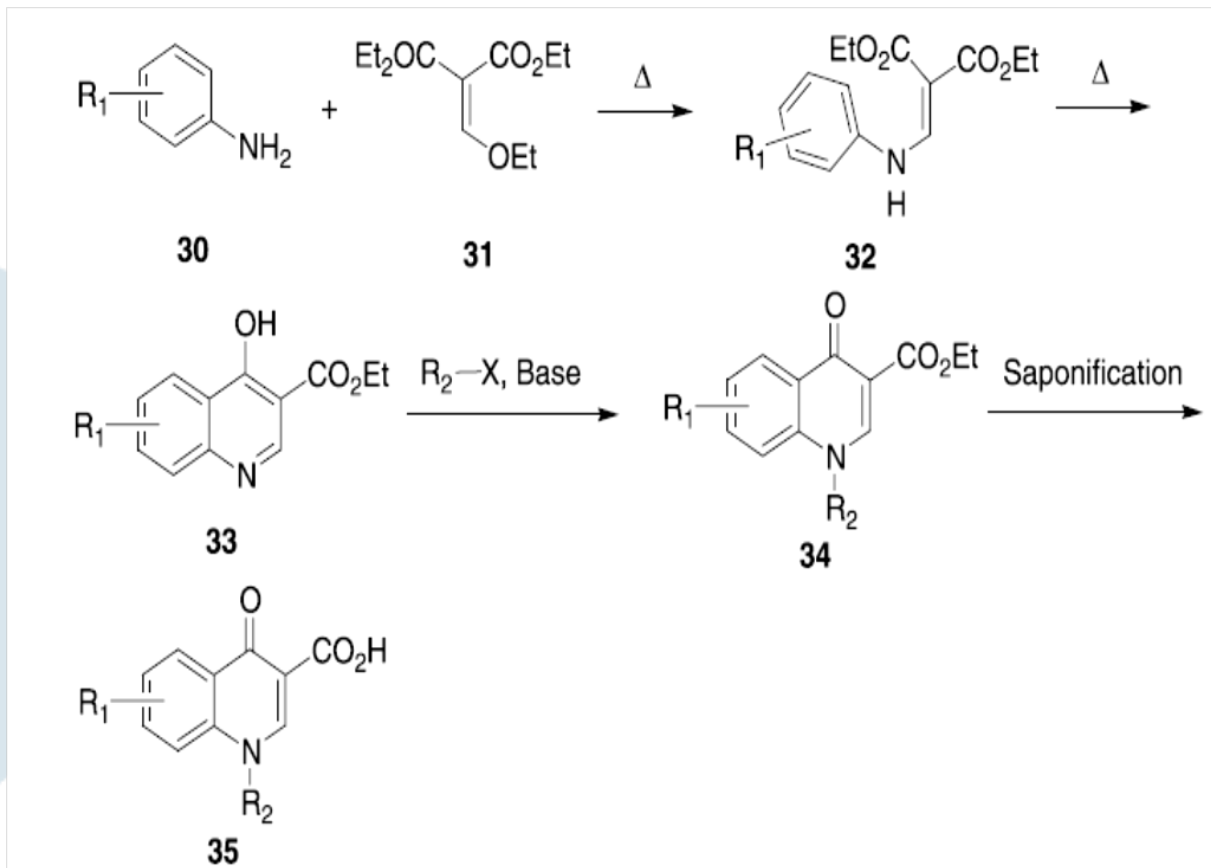
امتصاص الكينولونات و توزيعها في أنسجة الجسم و سوائله جيد جداً. و تتراوح الجرعة النموذجية للكينولونات بين 100 و 1000 ملغ. تملك العناصر الأولى من الكينولونات نصف عمر أقل من 3 ساعات، ولكن القيمة الأكثر نموذجية تتراوح بين 4-14 ساعة.

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 Ba^{+2} و Zn^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Fe^{+3} فعالية الكينولونات.

5- طرق الاصطناع الأساسية للكينولونات

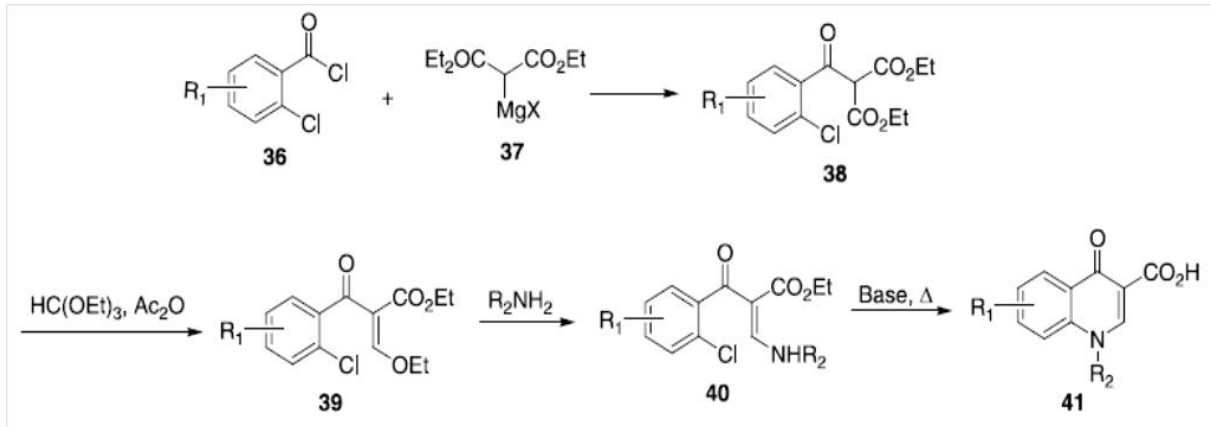
5-1 سلسلة Gould-Jacobs

تبدأ سلسلة Gould-Jacobs بتفاعل إضافة - حذف بين الأنيلين ومشتق الايتيلين مالونات 31 ليعطي الاستر 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 ألكلة إلى المركب 34. نحصل على هيكل الكينولون 35 بإجراء تفاعل حلمهة لمجموعة الاسترو الحصول منها على مجموعة الكربوكسيل.



5-2 سلسلة Grohe-Heitzer

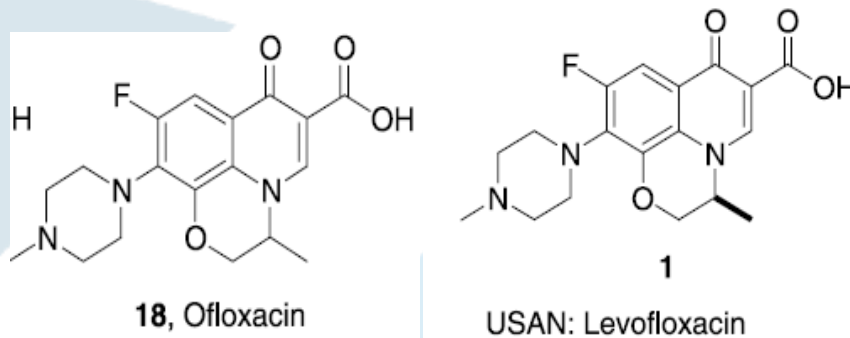
تبدأ بتفاعل أسيلة للمشتق المالوني 37 مع كلورور البنزويثيل لإعطاء المالونات 38. ثم يتم إجراء تفاعل تكاثف للمالونات السابقة مع أورتو الاستر نحصل على الايترا الانولي 39. بعدها يخضع بعدها هذا الايترا الانولي لتفاعل إضافة - حذف للحصول على المركب 40 و المسى 3- benzoyl-2-aminoacrylate. وأخيراً، يعطي تفاعل إضافة- حذف داخل الجزيئة جوهر الكينولون 41.



6- اصطناع بعض الكينولونات

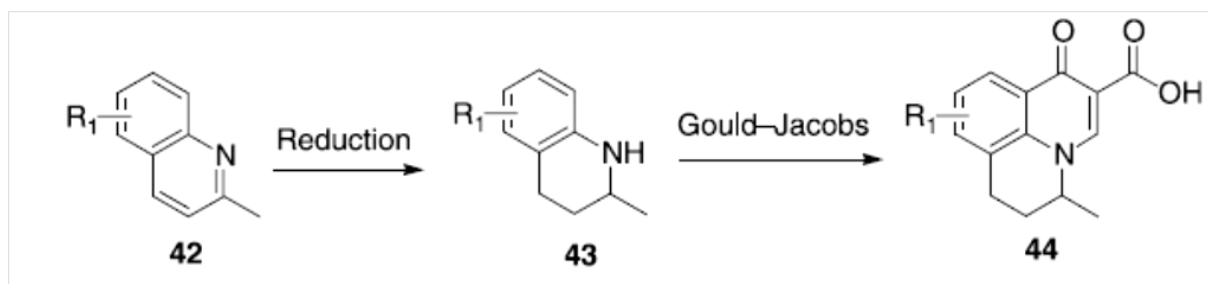
6-1 اصطناع الليفوفلوكساسين Levofloxacin

قبل دراسة كيفية اصطناع levofloxacin سنقوم بدراسة اصطناع ofloxacin

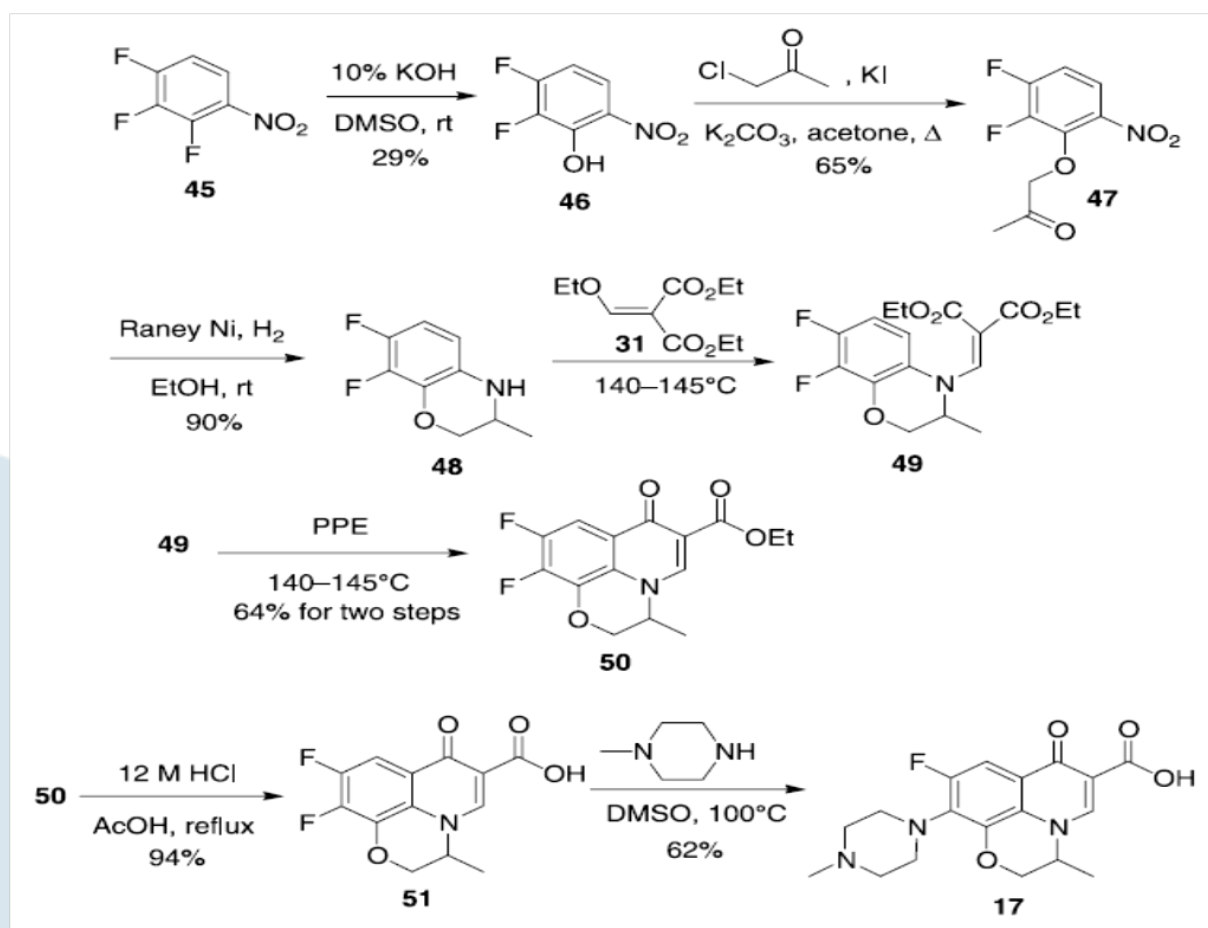


يعود الاصطناع الأول لمركب ofloxacin لعام 1984 وتم ذلك من قبل Hayakawa وفريق عمله في اليابان.

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 متبوعاً بتفاعل Gould-Jacobs كما هو موضح في الشكل التالي. يدعى حالياً هذا الاصطناع باصطناع Gerster-Hayakawa.



بغية الحصول على المماثل البنويو oxo للمركب (44) فقد قام Hayakawa وفريقه بالاصطناع التالي:

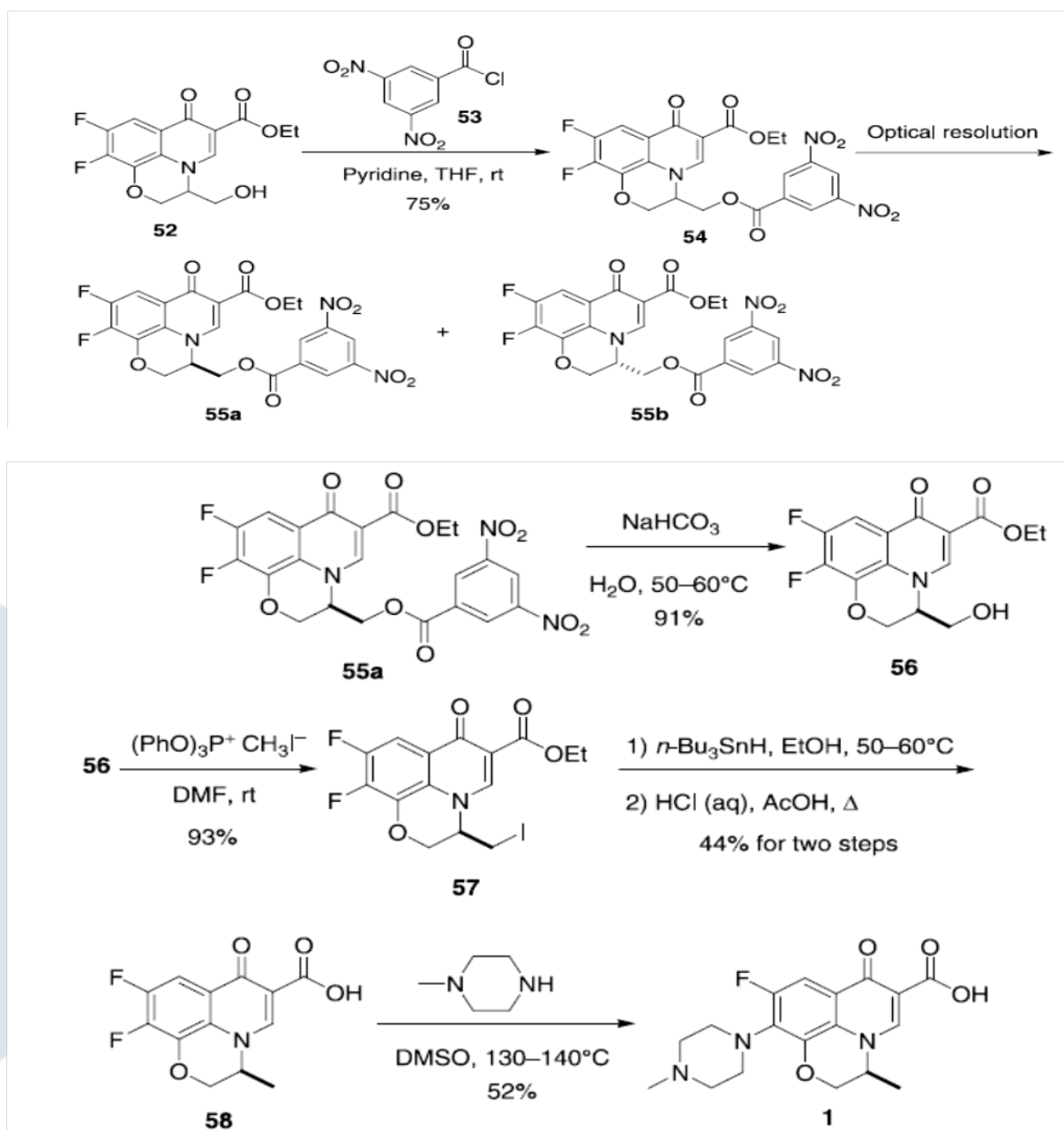


قبل ظهور الاصطناع الكلي لمركب levofloxacin، والذي هو عبارة عن (-)-ofloxacin، تم عزله من المزيج الراسيمي 17، ofloxacin (±) و ذلك بفصله عن الماكاب الآخر باستخدام طرق مختلفة سنذكر في دراستنا هذه ثلاثة من هذه الطرق هي: التفريق اللوني، البلورة، و الطرق الأنزيمية.

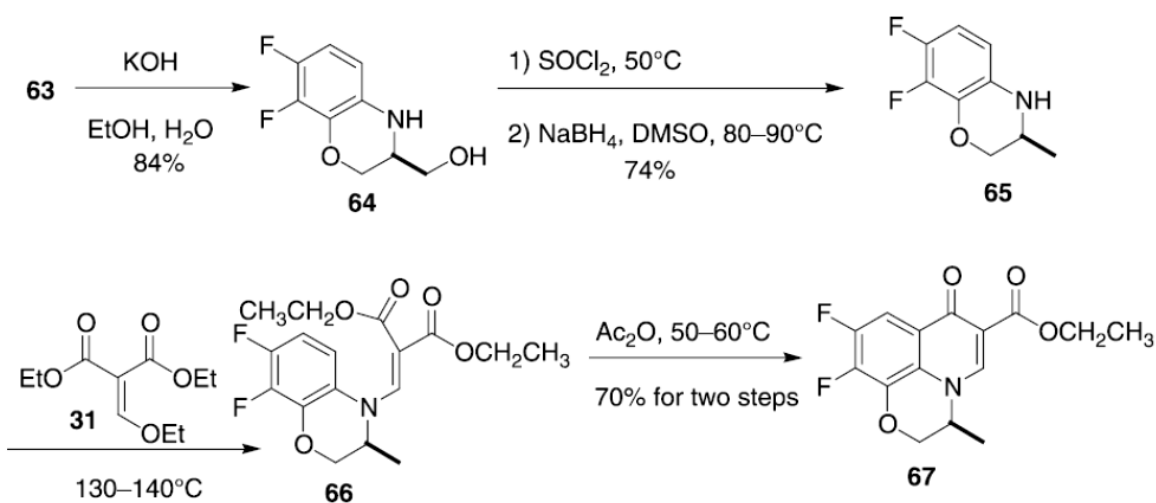
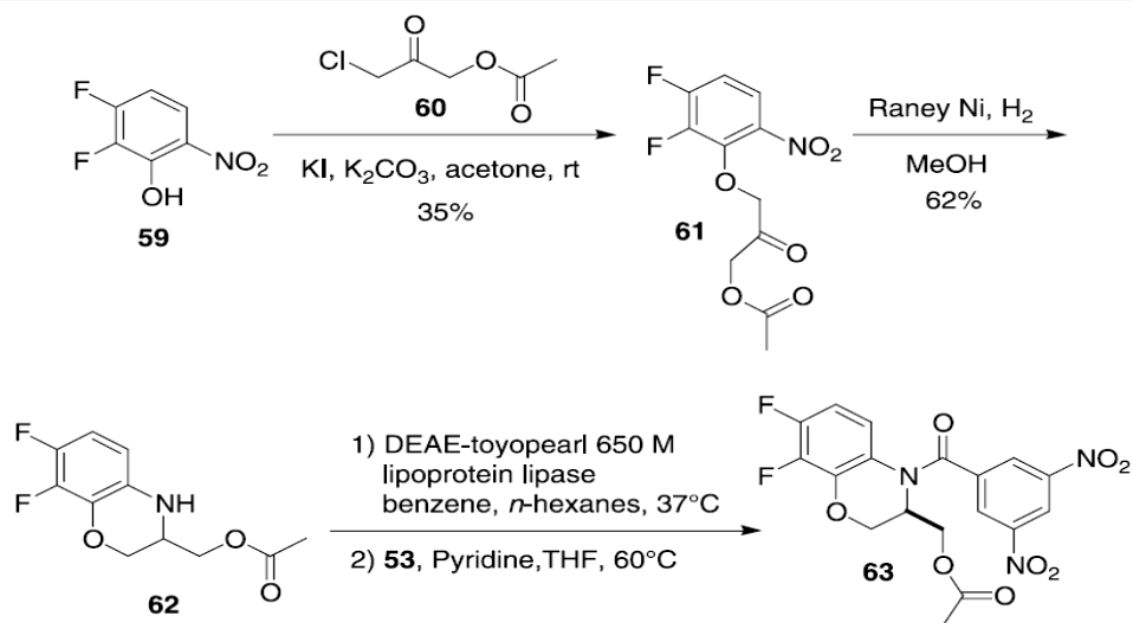
6-1-1 الطرق المستخدمة في فصل الماكابات الضوئية

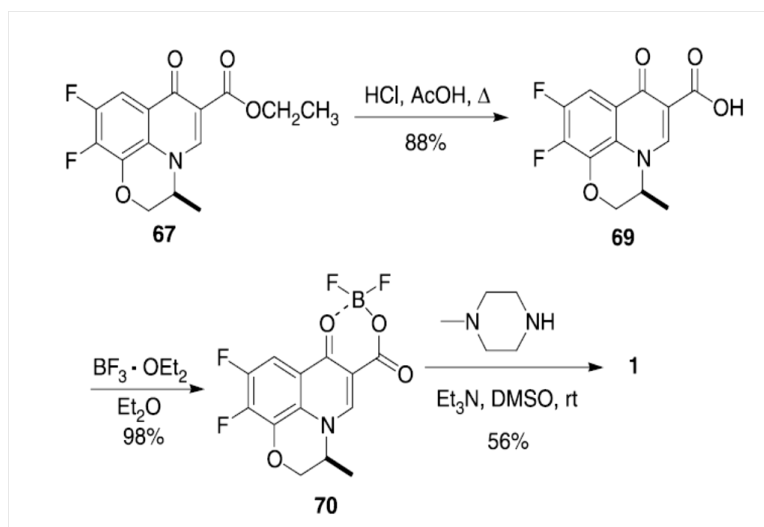
أ- التفريق اللوني السائل عالي الأداء (HPLC): High-Performance Liquid Chromatography

وفقا لما يلي

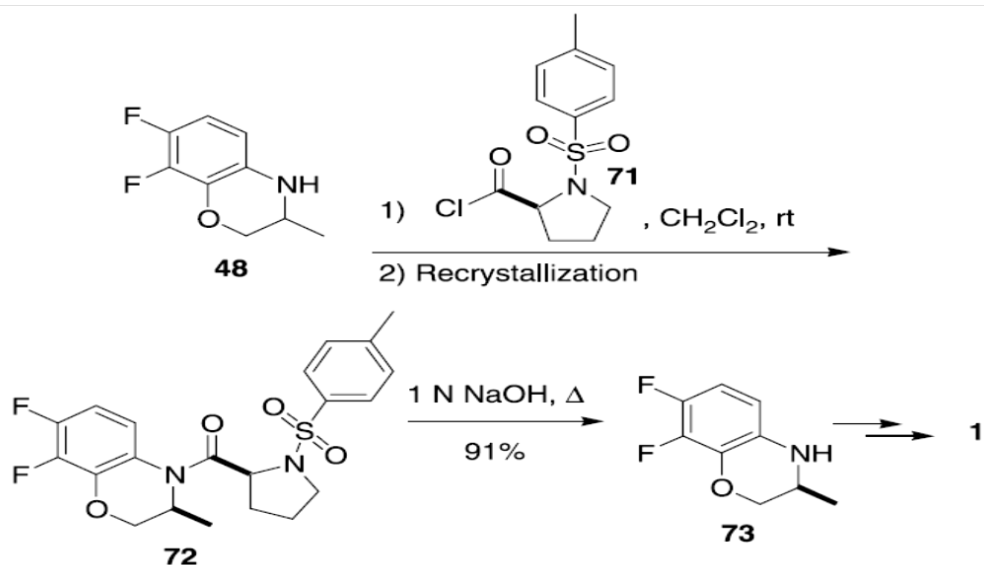


ب- الطرق الأنزيمية (Enzymatic resolution):

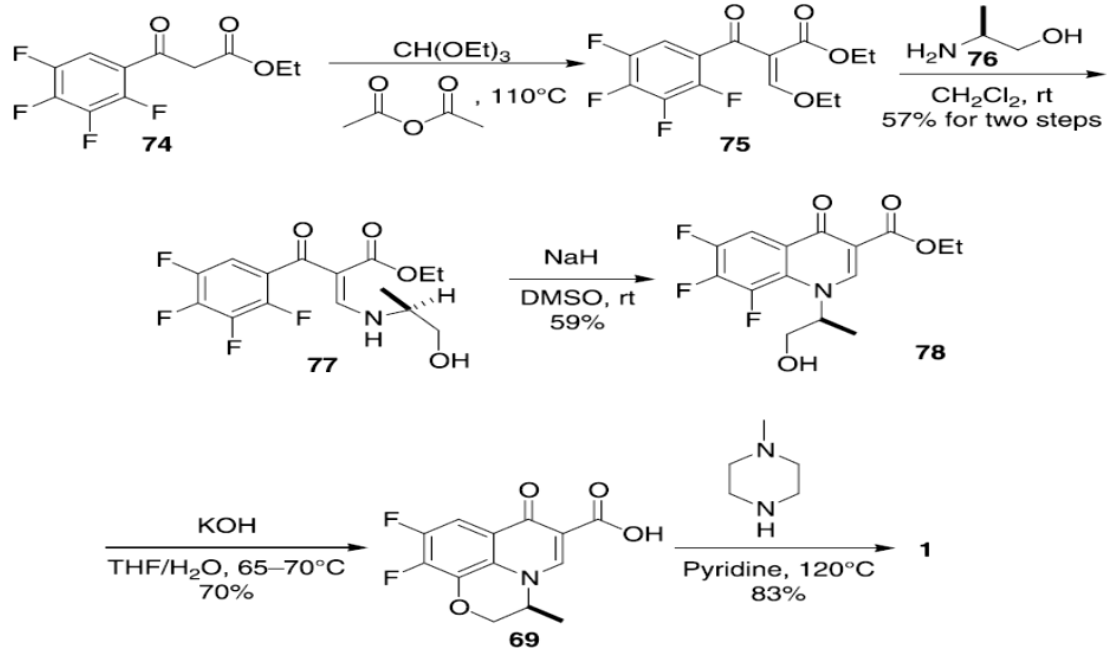




ت- البلورة (Crystallization):



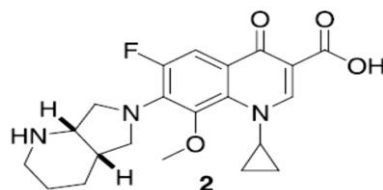
تم إنجاز الاصطناع الكامل الأول لمركب levofloxacin ((-)-ofloxacin) من قبل Mitscher وفريقه عام 1987، وقد أدى ذلك لظهور ما يسمى اصطناع Chu-Mitscher لليفوفلوكساسين.



6-2 اصطناع الموكسيفلوكساسين Moxifloxacin

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

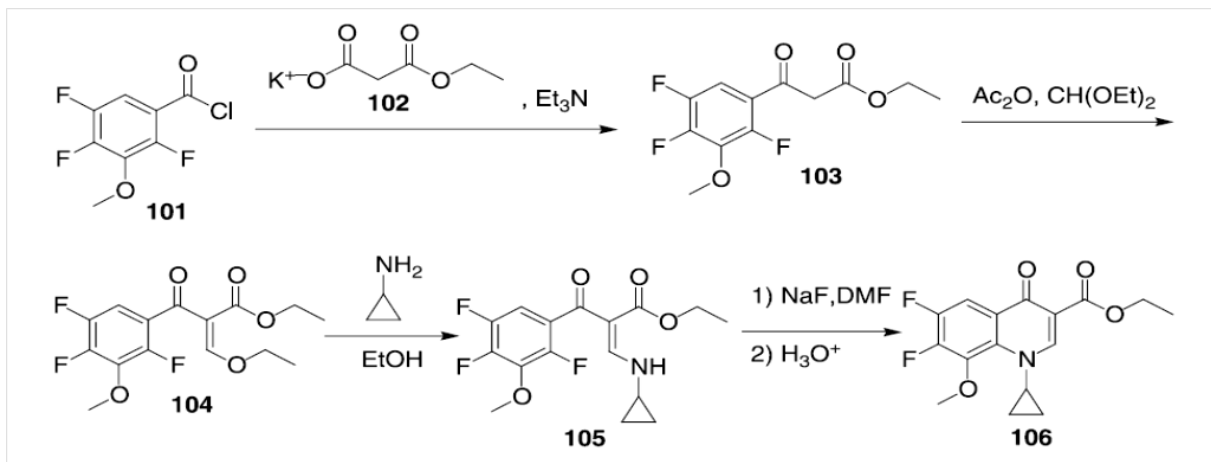
يستخدم في حالات التهابات الطرق التنفسية، التهاب الجيوب (sinusitis)، الهجمات الحادة لالتهاب القصبات المزمن، التهاب الرئوي (pneumonia)، و التهابات الجلد البسيطة.



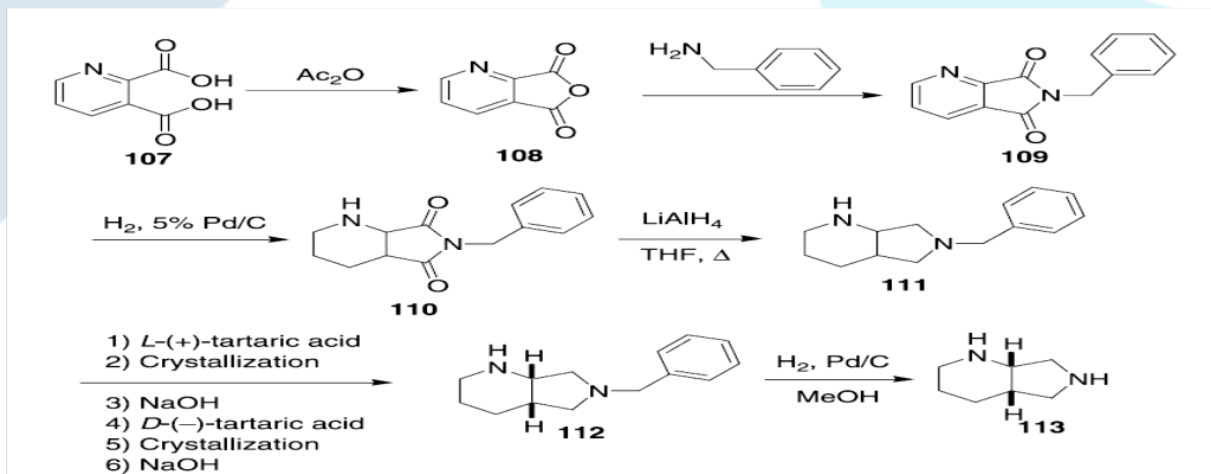
USAN: Moxifloxacin hydrochloride
Trade name: Avelox®
Company: Bayer
Launched: 1999 (USA)
M.W. 401.43 (parent)

توافره الحيوي يعادل 90% و ذلك عند تناوله بجرعة يومية وحيدة تعادل 400ملغ. التركيز البلازمي الأعظمي (C_{max}) يتراوح بين 3.2-4.5ملغ/ل و يتم بلوغه خلال ساعة ونصف من تناول الجرعة. حجم التوزع لهذا الدواء يتراوح بين 2.5-3.5 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 تقريباً 48%.

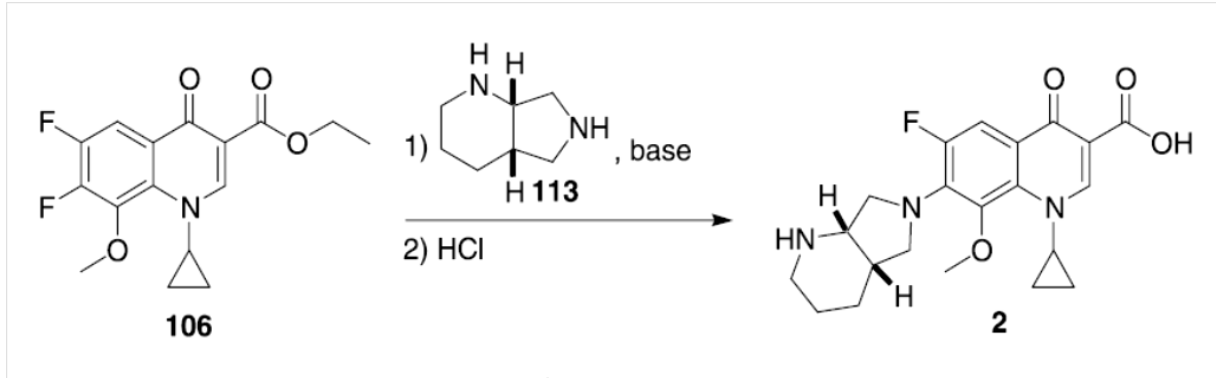
يعتمد اصطناع موكسيفلوكساسين على طريقة Grohe-Heitzer المشروحة سابقاً. ولكن بخلاف طريقة Grohe-Heitzer التقليدية، تتضمن الخطوة الأولى في هذا الاصطناع تفاعلاً بين كلورور الحمض 101 و الملح أحادي البوتاسيوم لحمض المالونيك أحادي الاستر الايتيلي 102 وذلك بوجود ثلاثي ايتيل الأمين معطياً بذلك الاستر الكيتوني 103. 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.



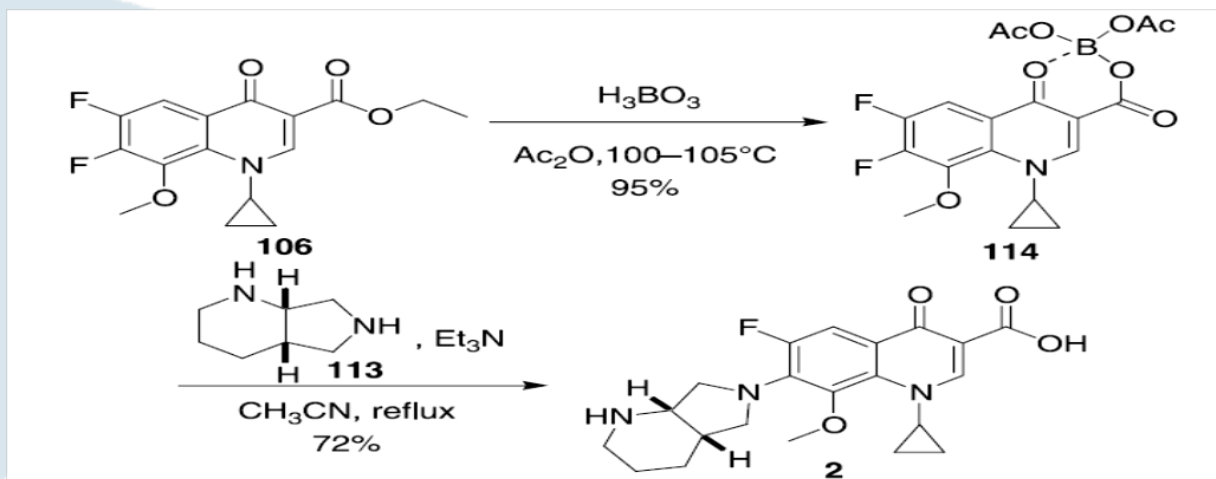
يبدأ اصطناع السلسلة الجانبية الموجودة على ذرة الكربون C₇ بتشكيل البلماء 108 انطلاقاً من المركب (pyridine-2,3-dicarboxylic 107 acid) و بلماء حمض الخل. نقوم بعد ذلك بفتح البلماء المتشكل في المرحلة السابقة باستخدام البنزيل أمين بغية الحصول على الحمض الأميدي الوسيطي، الذي يتحلل بدوره في شروط التفاعل معطياً بنزيل السكسينايميد 109. في مرحلة تالية، يتم إرجاع حلقة البيريديل في المركب السابق (109) تحت شروط هدرجة بوجود 5% Pd/C للحصول على البيريدين ثنائي الحلقات 110. و بإرجاع السكسينايميد نحصل على المركب 111 المسمى octahydropyrrolopyridine.



تم استبدال ذرة الفلور الموجودة على الكربون C₇ في المركب 106 في وسط قلوي بواسطة هجوم انتقائي من قبل أزوت حلقة البيروليدين الأكثر نيكليوفيلية من أزوت حلقة البيريدين معطياً بذلك المركب الوسيطي C₇-octahydropyrrolopyridine، الذي أعطى بدوره المركب المطلوب (moxifloxacin) 2 بحلمة الاستر الايتيلي باستخدام حمض كلور الماء.

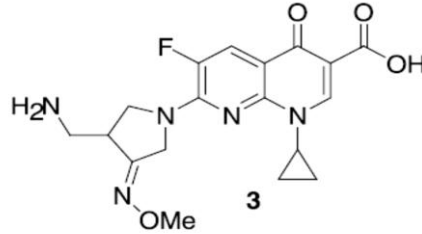


يمكن إجراء الارتباط بين السلسلة الجانبية 113 و البنية الأساسية 106 في شروط لطيفة أكثر من السابق. يتم تحويل الاستر الايتيلي 106 إلى أسيتوكسي كاربونات 114 بمردود قدره 95% باستخدام حمض البور في وسط من بلأماء حمض الخل الساخن. هذا المركب الوسيطي 114 يزيد من الكتروفيلية الموقع C₇، لهذا السبب يتفاعل مع المركب 113 بلطف و بالغليان في وسط من الاسيتونتريل و بوجود ثلاثي ايتيل أمين لنحصل بذلك على المركب المطلوب 2 بمردود قدره 72%.



6-3 اصطناع الجيميفلوكساسين Gemifloxacin

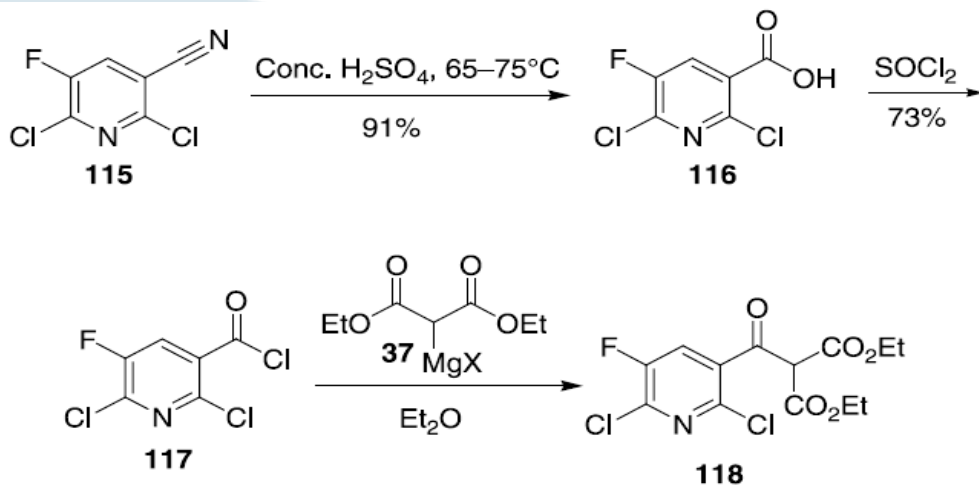
جيميفلوكساسين هو دواء تم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2003 و ذلك لمعالجة الهجمات الحادة لالتهاب القصبات المزمن و التهابات الرئة المتوسطة الشدة (الجيل الرابع).



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

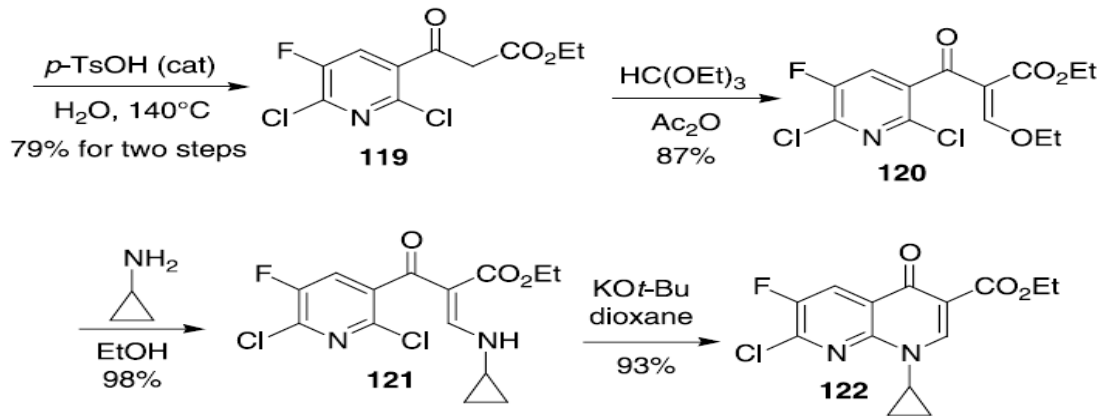
بالنسبة للحركية الدوائية لهذا المركب فقد تبين أنه من أجل جرعة يومية وحيدة تعادل 320 ملغ فإن: التوافر الحيوي يبلغ %71. نصف العمر الحيوي يبلغ 6 ساعة. التركيز البلازمي الأعظمي (C_{max}) 1.48-1.6 ملغ/ل. حجم التوزع 4.97 ل/كغ. يبلغ معدل التصفية 151 مل/د. ارتباط هذا المركب بالبروتينات متوسط وتراوح نسبته بين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

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

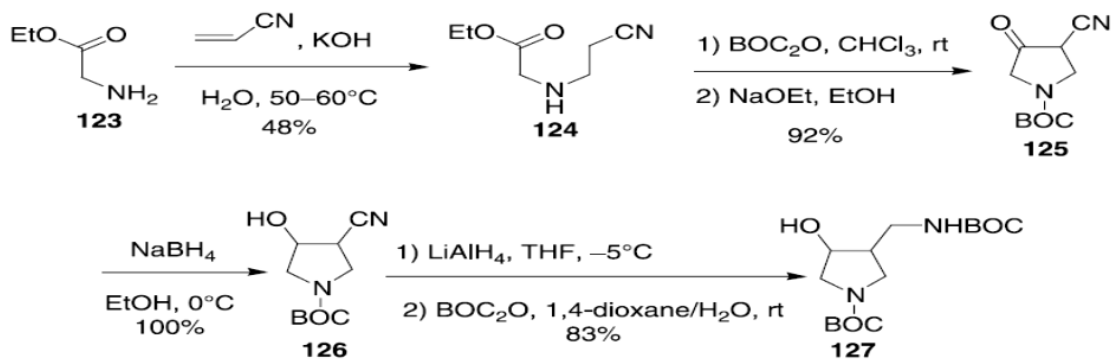


يخضع هذا المركب الوسيطي لعملية نزع كربوكسيل بوجود حمض باراتولوين سلفونيك معطياً بذلك كيتو الاستر 119 بمردود قدره 79%. بمعالجة المركب السابق بايثيل اورتوفورمات نحصل على الايتوكسي أكريلات 120 بمردود عالٍ، من ثم يتم معالجة هذا الأخير بحلقي البروبيل

أمين لنحصل في النهاية على الامينواكربيلات 121 بمردود قدره 98%. أخيراً يتم حلقة الامينواكربيلات لنحصل على النافثيريدين 122 و ذلك بوجود كمية وسيطية من بوتوكسيد البوتاسيوم و بمردود قدره 93%.

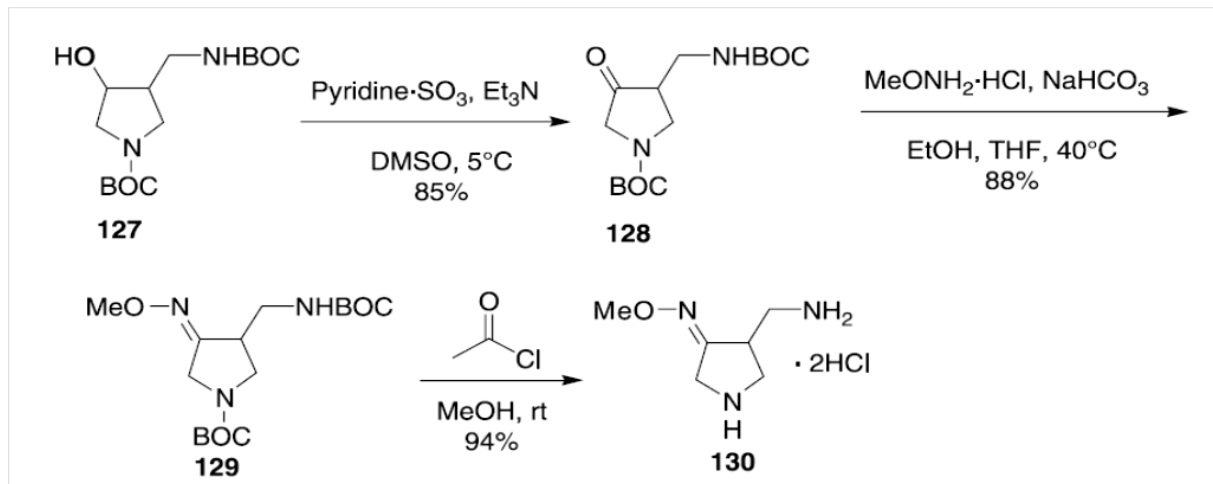


يبدأ اصطناع السلسلة الجانبية المرتبطة بالكربون C₇ بتفاعل إضافة 4-1 بين هيدروكلورور ايتيل غليسين 123 و الاكربونتريل بوجود هيدروكسيد الصوديوم لنحصل بذلك على الاكربونتريل 124 بمردود قدره 48%. تم تحويل الامين الثانوي بسهولة إلى كاربامات باستخدام مجموعة BOC، من ثم تم حلقة المركب الناتج معطياً بذلك الفا سيانو الكيتون 125 باستخدام ايتوكسيد الصوديوم بمردود قدره 92% لكلا المرحلتين. بعد عدة محاولات نجحنا في القيام بإرجاع انتقائي لمجموعة النتريل بوجود وسطاء و ضمن شروط الهدرجة لنحصل بذلك على المركب المطلوب و إن كان المردود منخفضاً جداً. و لذلك تم إجراء عمليتي إرجاع. الأولى تمت بمعالجة المركب 125 ببوروهيدريد الصوديوم لنحصل بذلك على الغول الثانوي بمردود كامل. في المرحلة الثانية تم إرجاع مجموعة السيانو الموجودة في المركب 126 باستخدام هيدريد الليثيوم و الألمنيوم و من ثم حماية المجموعة الأمينية الناتجة لنحصل بذلك على المركب الوسيطي 127 بمردود قدره 83%.



بما أن السلسلة الجانبية تحوي مجموعة ميثيل أوكسيم فقد تم أكسدة مجموعة الهيدروكسيل الموجودة في المركب 127 لتحويلها إلى مجموعة كيتونية و ذلك باستخدام تفاعل أكسدة Parikh-Doering ليتم بعد ذلك تحويل الكيتون المتشكل 128 بشكل كامل إلى الميثيل

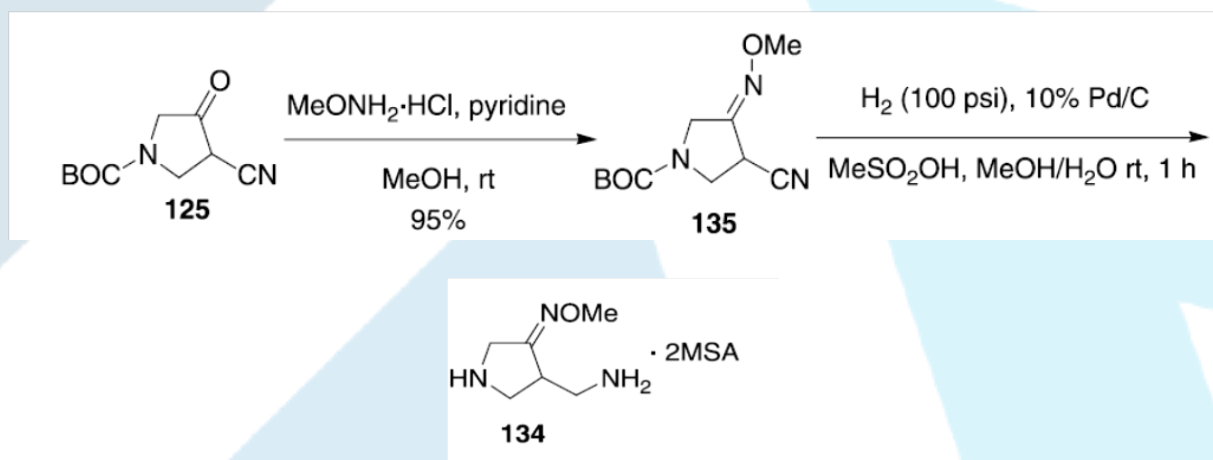
أوكسيم 129 وذلك باستخدام هيدروكلورور ميتوكسيل أمين بوجود بيكاربونات الصوديوم و بمردود قدره 88%. نزع الحماية عن مجموعات الأمين تم تحقيقه باستخدام كلورور الاسيتيل في الميثانول بدرجة الغليان معطياً بذلك الملح ثنائي كلور الماء للمركب 130 بمردود قدره 94%.



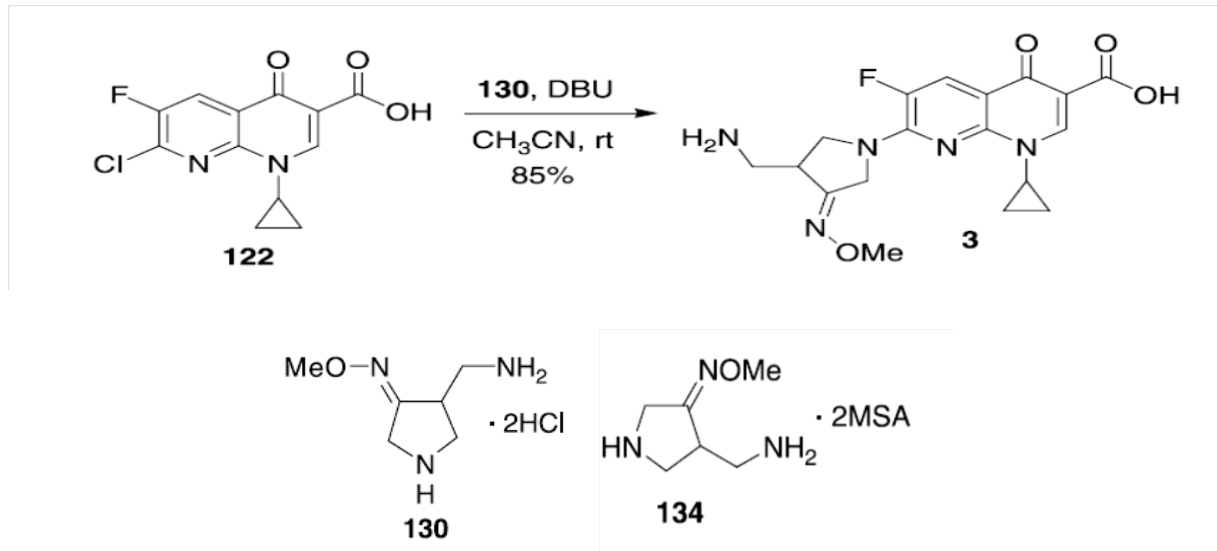
تم تطوير هذا الاصطناع وذلك بتقليل عدد الخطوات اللازمة لتحضير السلسلة الجانبية المرتبطة مع الكربون C₇. تم الانتقال من المركب 125 إلى المركب 134 (الذي هو الملح ثنائي ميتانسلفونات للمركب 130) بمرحلتين فقط.

➤ تحويل الفا سيانو البيروليدينون 125 إلى ميتيل أوكسيم 135 بمردود قدره 95%.

➤ بعد عدة محاولات وتجارب على الوسطاء والمحلات والحموض المستخدمة تم التوصل إلى شروط ملائمة لإجراء هدرجة انتقائية لمجموعة السيانو وذلك باستخدام 10% بالاديوم/كربون في الميثانول بوجود حمض ميتان سلفونيك لنحصل بذلك على المركب 134 بمردود عالٍ.

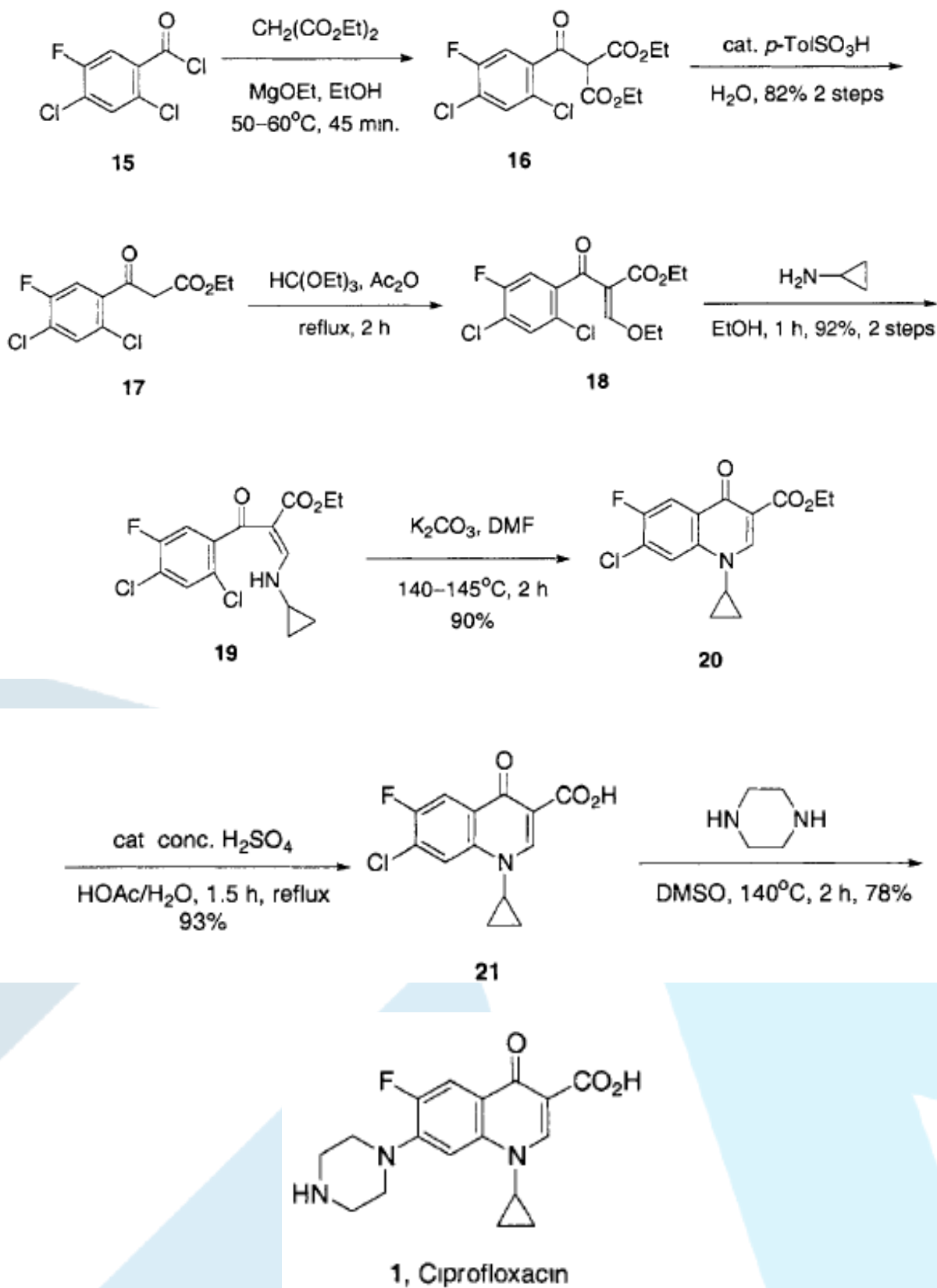


أخيراً، تم إجراء تفاعل الارتباط بين المركبين 122 و 130 (أو 134) بشروط لطيفة و بوجود DBU في الاسيتونتريل بدرجة حرارة الغرفة لنحصل بذلك على المركب النهائي 3 و الذي هو الجيميفلوكساسين بمردود قدره 85%.



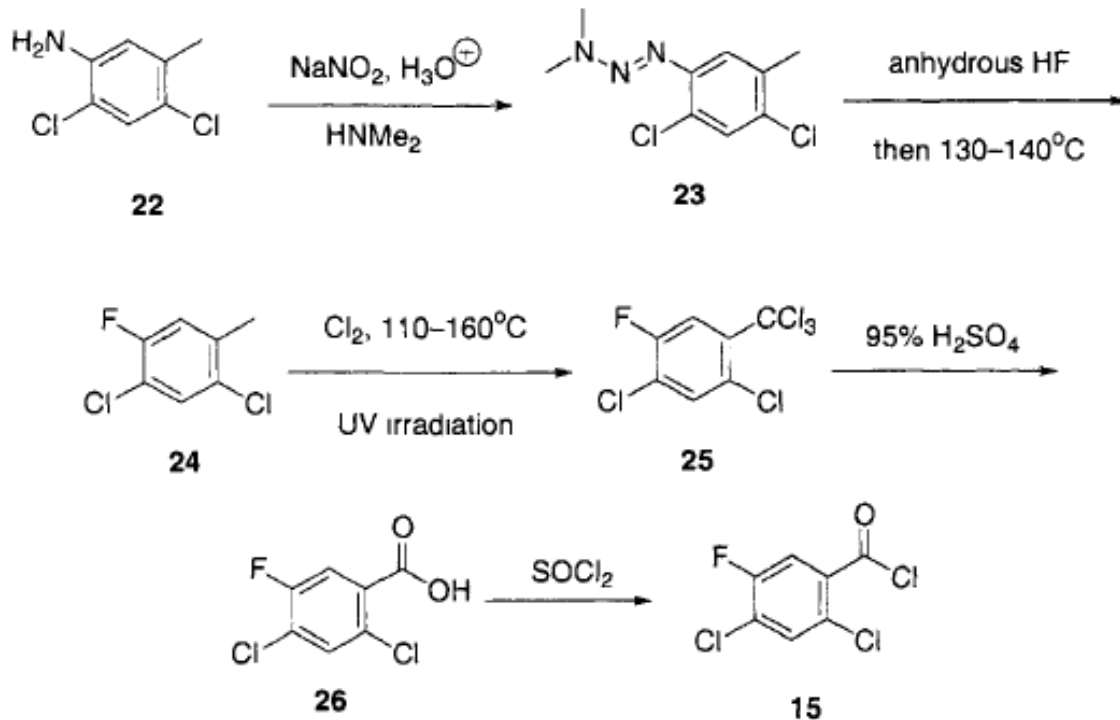
6-4 اصطناع السيبروفلوكساسين Synthesis of ciprofloxacin

تم وضع هذه الطريقة في الاصطناع عام 1981 باستخدام 4-2 دي كلورو-5-فلوروبنزويل كلوريد كمادة اولية حيث تعطي بالتكاثف مع دي ايتيل المألونات و بوجود ايتوكسيد المغنيزيوم المادة 16 التي تخضع لتفاعل نزع مجموعة الكربوكسيل باستخدام حمض التوسيل لتعطي ايتيل 2.4-دي كلورو-5-فلوروبنزويل اسيتات و الذي بدوره يخضع لتكاثف ديكمان مع ايتيل اورتو فورمات تحت التقطير المرتد بوجود بلا ماء حمض الخل لنحصل بعدها على اكريلات الايتيل التي تعالج بدورها مع سيكلوبروبيل امين بوجود الايتانول عن طريق إضافة ميكائيل لنحصل على الاينامين الذي يخضع لتفاعل حلقة داخل الجزئ ونحصل على الكينولون حيث تعطي الحلمة الحمضية لمجموعة الاسترالايتيلية بوجود حمض الكبريت المركب 6- فلورو-7-كلورو كينولون و الذي يعطي بتفاعله مع البيبرازين على الكربون 7 المركب النهائي وهو السيبروفلوكساسين.



اصطناع المركب 2,4 dichloro-5-florobenzoyl chloride

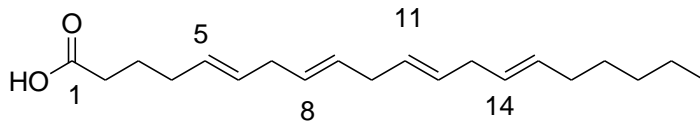
انطلاقاً من المركب التجاري 2,4 dichloro-5-Methyl phenylamine (22) بوجود حمض الآزوتي ثم تم معالجته بثنائي ميثيل أمين مما أدى إلى تشكيل تريازين (23). تم حل التريازين بوجود زيادة من حمض فلور الهيدروجين اللأمامي مما أدى إلى تشكل 2,4 dichloro-5-Methyl phenyl diazonium fluoride (24) إضافة إلى تحرر دي ميثيل أمين في نفس الوقت. في المرحلة التالية وبدون عزل تم تسخين فلور اريل الديازونيوم إلى الدرجة $140-130^{\circ}\text{C}$ مما أدى إلى الحصول على 3- فلور التولوين (24) الذي بدوره أعطى مركب ثلاثي كلور ميثيل البنزن (25) بعملية الكلورة بوجود الأشعة فوق البنفسجية و الذي تمت حلمته بسهولة بوجود حمض الكبريت 95% ليعطي حمض البنزوثيك (26). أخيراً تم تحويل الحمض (26) إلى المركب (15) باستخدام كلوريد الثيونيل.



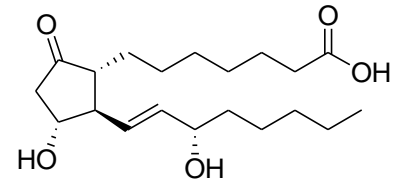
مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

مقدمة

يطلق عليها باللغة الإنجليزية (NSAIDs) non-steroidal anti-inflammatory drug وتعني الأدوية الغير ستيرويدية والمضادة للالتهابات. أطلق عليها هذا الاسم لتمييزها عن الأدوية الستيرويدية والتي تقوم بنفس العمل وهو تخفيف حدة الالتهابات كالتهابات المفاصل وغيرها. تخلو هذه الأدوية من الكثير من التأثيرات غير المرغوبة التي ترافق مسكنات الألم الأفيونية (هبوط نشاط الجهاز التنفسي , والإدمان , إلخ). تُسمى هذه الأدوية مسكنات غير ناركوتينية, أو المواد المشابهة للأسبرين, أو المسكنات مضادة الحمى... إلخ .



Arachidonic Acide



Prostaglandin

آلية عمل أدوية الالتهاب اللاستيرويدية:

لم تعرف الآلية الدقيقة لتأثير هذه الأدوية بشكل نهائي. من المعتقد أنها تعمل في معظمها كمثبطات غير انتقائية لأنزيم سيكلوأوكسيجيناز. فتثبط السيكلوأوكسيجيناز-1 (COX-1) والسيكلوأوكسيجيناز-2 (COX-2).

وتحفز إنزيمات السيكلوأوكسيجيناز تكوين البروستاغلاندينات والثرموبوكسان من حمض الأراشيدونيك (الذي يشتق من الغشاء الخلوي بواسطة إنزيم فوسفوليباز-2). إحدى وظائف البروستاغلاندينات العمل كجزيئات مرسالة في عملية الالتهاب. تم توضيح آلية عمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية العالم البريطاني جون روبرت فان، الذي حاز على جائزة نوبل فيما بعد. ويحتمل أن يكون لأنزيم السيكلوأوكسيجيناز-3 المكتشف حديثا نفس دور السيكلوأوكسيجيناز 1 و2.

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

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

1- تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

تُصنف هذه المركبات في مجموعات وذلك حسب بنيتها الكيميائية :

➤ مشتقات حمض الصفصاف: أسبرين Aspirin, ديفلونيزال Diflunisal.

➤ مشتقات البيرازولون: فينيل بوتازون Phenylbutazone, ميتاميزول Metamizol.

➤ الأسيت أمينوفين Acetaminophen.

➤ مشتقات حمض الانترانيك: حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid, حمض ميفيناميك Mephenamic Acid, حمض ميكلوفيناميك Meclophenamic Acid.

➤ مشتقات حمض أريل الخل: ديكلوفيناك Diclofenak, فينكلوفيناك Phenclofenak.

➤ مشتقات حمض أريل بريونيك: إيبوبروفين Ibuprofen, كيتوبروفين Ketoprofen, نابروكسين Naproxene, فينوبروفين Fenprofen.

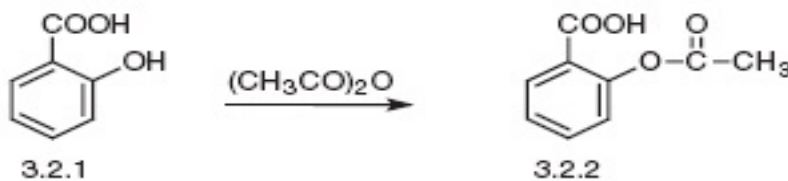
➤ مشتقات حمض الأندوليل/أندين أسيتيك: اندوميتاسين Indomethacin, سولينداك Sulindac.

➤ الأوكسيكامات: بيروكسيكام Pyroxicam, إيزوكسيكام Isoxicam.

1-1-1 مشتقات حمض الصفصاف Salicylic acid derivatives

1-1-1-1 الأسبرين Aspirin

التسمية: أستيل حمض الصفصاف.



تأثيراته وآلية التأثير:

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

ينتج تأثير الأسبرين المضاد لتجمع الصفائح من عدم القدرة على اصطناع الثرومبوكسان A2 في الصفائح.

استخداماته:

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

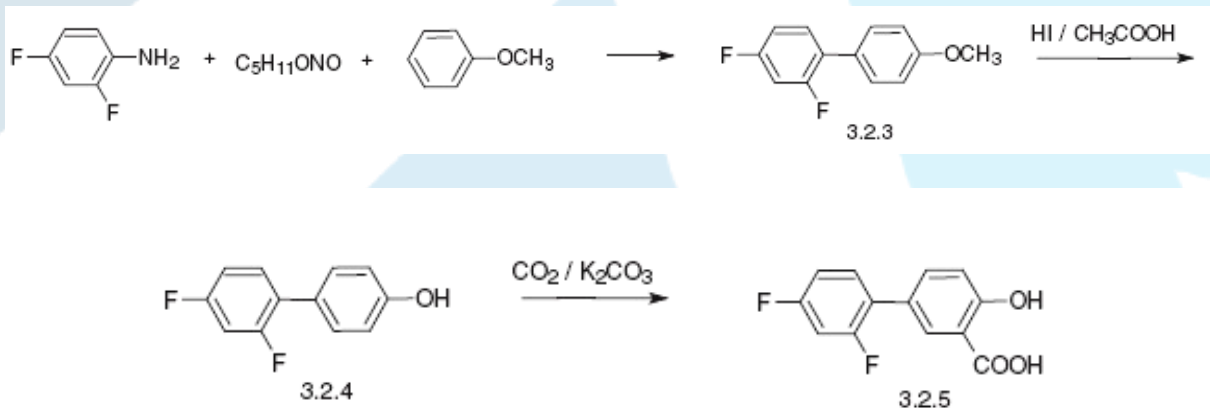
مرادفاته:

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

1-1-2- ديفلونيزال Diflunisal

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

الاصطناع:



تأثيراته: مسكن للألم ومخفف للحصى ومضاد للالتهاب.

استخداماته:

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

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

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

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

1-2-1 مشتقات البيرازولون Pyrazolones

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

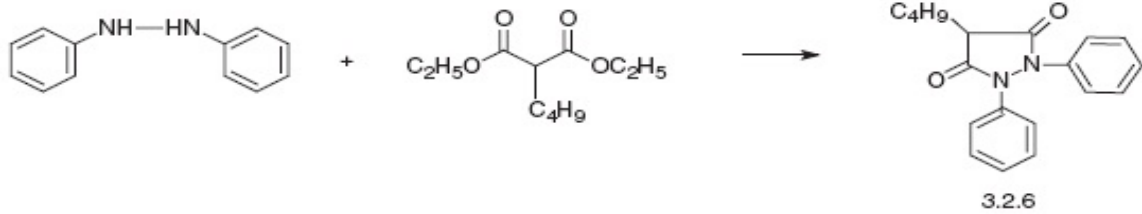
يعتقد أن مشتقات البيرازولون مثلها مثل الأسبرين تثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات وتقلص من النفوذية الشعرية وهكذا تمنع تطور التفاعلات الالتهابية. أظهر استخدام البيرازولونات في الطب حالات بدء ندرة المحببات مما حد من استخدامها.

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

1-2-1-1 فينيل بوتازون Phenylbutazone

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

الاصطناع:

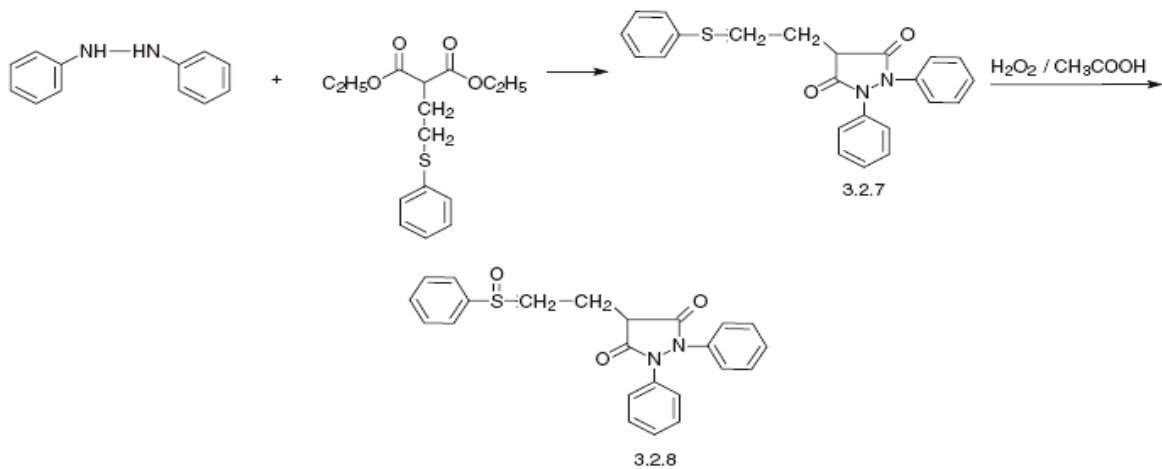


استعمالاته: يستعمل فينيل بوتازون للتخلص من آلام الرأس الخفيفة إلى المتوسطة والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل العظمي.
مرادفاته: ألغوفيرين Algoverin, أزوليد Azolid, بوتازوليدين Butazolidin وغيرها.

1-2-2 سولفينبيرازون Sulfipyrazone

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

الاصطناع:

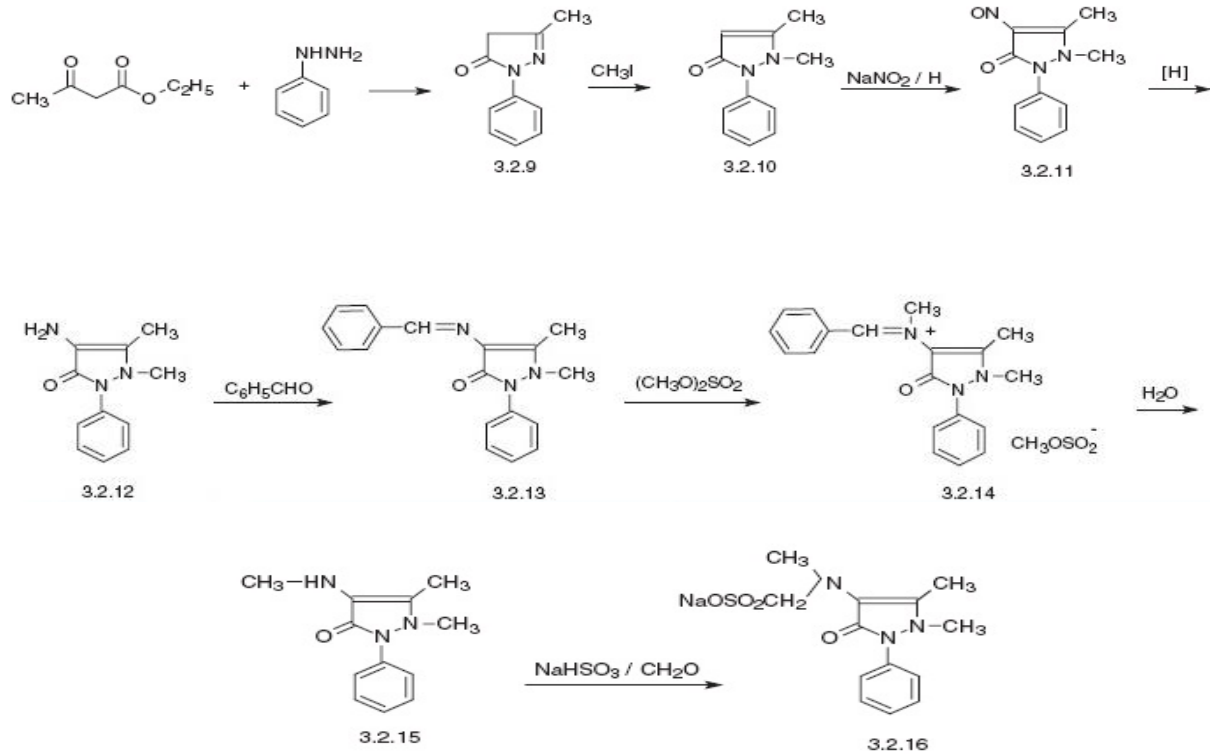


استعمالاته: نفس استعمالات فينيل بوتازون. مرادفاته: انتوران Anturane, اينتورين Enturen.

1-2-3 ميثاميزول الصوديوم Methamizole sodium

التسمية: 1-فينيل -3,2-ثنائي ميثيل -4-ميثيل أمينوبيرازولون-5-N-سلفونات الميثيل الصودي.

الاصطناع:



تأثيراته:

يملك ميثاميزول الصوديوم خصائص مسكنة للألم ومخففة للحُمى، في حين أن أثره المضاد للالتهاب ضعيف جداً.

يعتبر مناسباً جداً في حالات يراد فيها الوصول السريع إلى تراكيز عالية من الدواء.

استعمالاته: يستعمل ميثاميزول 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.

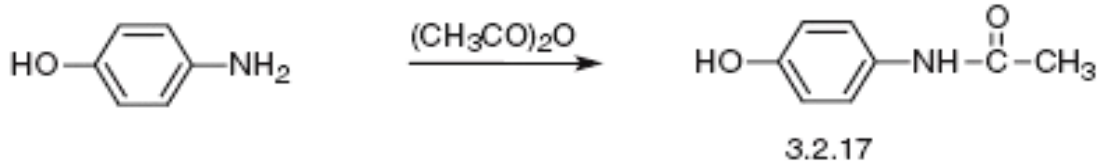
مرادفاته: ديبيرون Dipyrone، أنالجين Analgin وغيرها .

1-3 مشتقات بارا أمينو فينول p-Aminophenol derivatives

1-3-1 أسيت أمينوفين Acetaminophen

التسمية: هو بارا-أسيت أمينوفينول.

الاصطناع:



تأثيراته: مجرد من الخصائص المضادة للربو والتهاب. 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 ومخفف للحُمى، وقد صُمم لتسكين الألم المتوسط وله فعالية مشابهة للأسبرين.

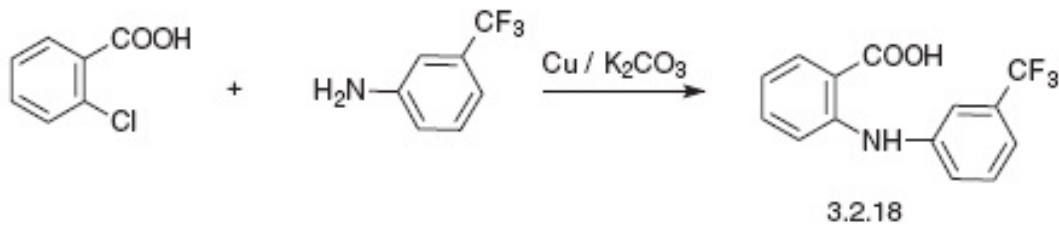
مرادفاته : باراسيتامول Paracetamol, تيلينول Tylenol, وغيرها.

1-4-1 مشتقات حمض الانترانيك Anthranilic Acid derivatives

1-4-1-1 حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid

التسمية: حمض N-(الفا،الفا،الفا -ثلاثي فلوروميثيل -m- توليل) الانترانيك.

الاصطناع:



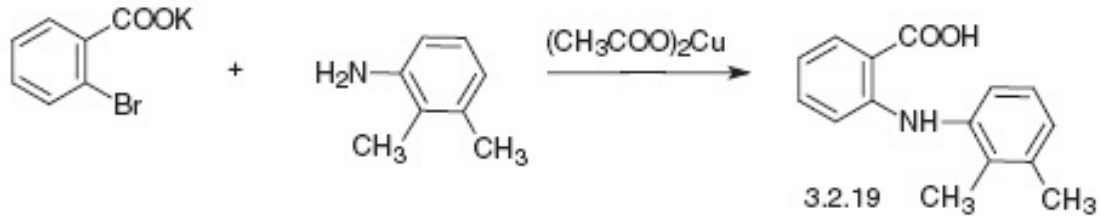
استعمالاته: يستعمل فلوفيناميك أسيد في حالات الألم المتوسط وعسر الطمث لكن لا يجب تناوله لأكثر من أسبوع واحد بسبب إمكانية حدوث سمية كلوية وسمية معدية معوية وفقر دم. يستعمل هذا المركب كثيرا بالمشاركة مع مضاد التخثر الوارفارين حيث أن التأثير المضاد للتخثر يشتد عند الاشتراك مع حمض الفلوفيناميك.

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

1-4-2 حمض مفيناميك Mefenamic Acid

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

الاصطناع:



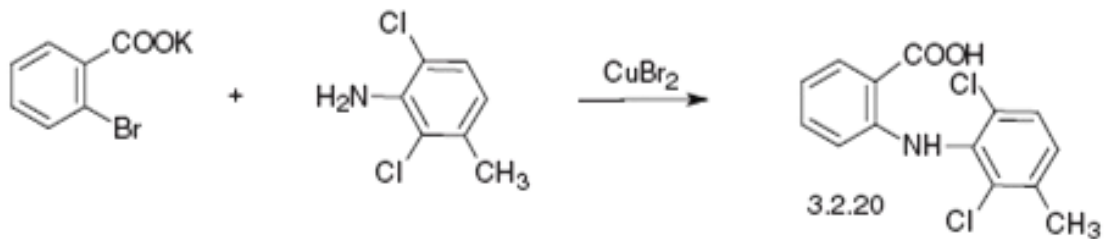
استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

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

1-4-3- حمض ميكلوفيناميك Meclofenamic Acid

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

الاصطناع:



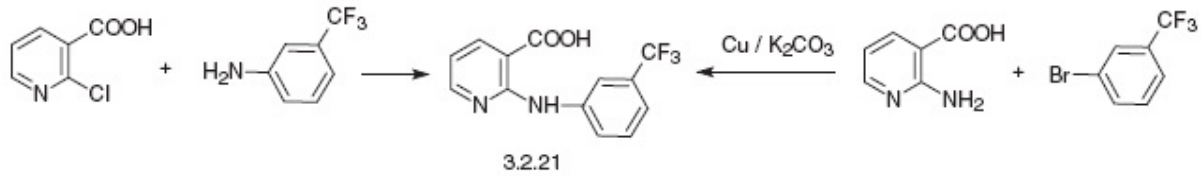
استعمالاته: يستعمل لنفس الاستطابات التي يستعمل من أجلها الفلوفيناميك أسيد.

مرادفاته : مرادف هذا الدواء هو موفينز Movens.

1-4-4- حمض نيفلوميك Niflumic Acid

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

الاصطناع:



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

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

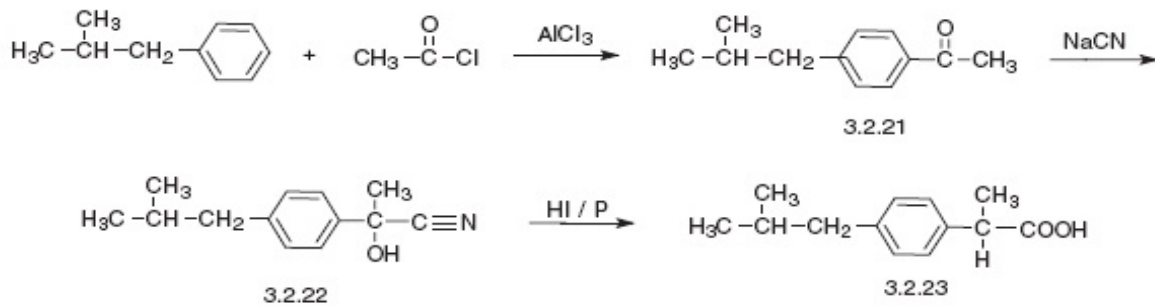
1-5-1 مشتقات حمض بروبيونيك Propionic acid derivatives

1-5-1-1 ايبوبروفين Ibuprofen

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

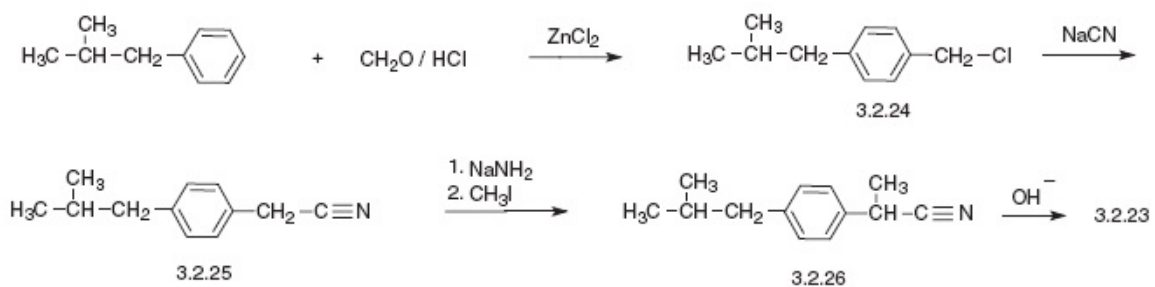
الاصطناع: يتم الاصطناع وفقا لطريقتين

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



الطريقة الثانية: تبدأ بتفاعل كلورة ميتيلية بين 2-ميتيل 1- فينيل البروبان و مزيج من الفورم الدهيد و حمض كلور الماء بوجود حمض

لويس



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

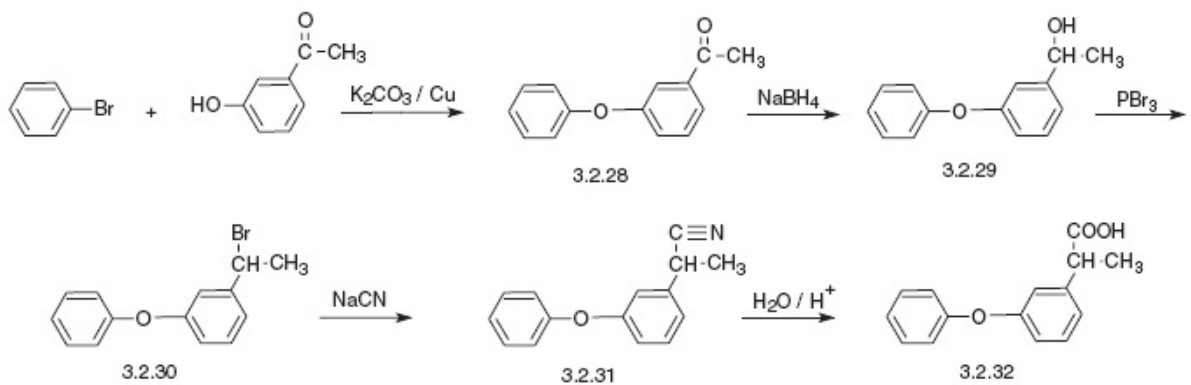
الاستعمالات: يستعمل لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي والأشكال المختلفة من الأمراض الرثيانية المتعلقة وغير المتعلقة بالمفاصل، ولعلاج الألم الناتج عن الأمراض الالتهابية للجهاز العصبي المحيطي، هجمة النقرس والألم العصبي والألم العضلي والتهاب الفقار اللاصق والتهاب الجذر والتهاب النسيج الرخو الرضحي والجهاز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

المترادفات: بروفين Brufen, ايبوفين Ibufen, مورتين Motrin ريبوجين Rebugen وغيرها.

2-5-1- 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 أسترتة بواسطة بروموبزن 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) بروبيونيتريل (3.2.31) وتتم حلمة المركب للحصول على الفينوبروفين.



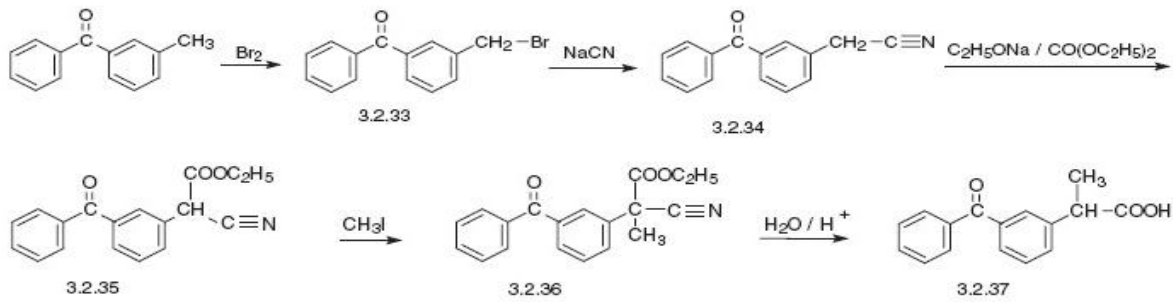
الاستعمال: الفينوبروفين مشابه لمجموعة المركبات المشروحة في الأعلى كيميائيا ودوائيا . يستعمل في علاج أعراض التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي، لكنه يبدي عددا من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة.

المترادفات: ديستا Dista

1-5-3- كيتوبروفين Ketoprofen

التسمية: حمض 2-(3-بنزويل) بروبيونيك.

الاصطناع: يتم تصنيع كيتوبروفين، 2-(3-بنزويل) حمض البروبيونيك (3.2.37)، من 3-ميثيل بنزوفينون، حيث يتم إضافة ذرة بروم للمركب السابق فيتشكل 3-برومو ميثيل بنزوفينون (3.2.33) ثم يتفاعل المركب مع سيانيد الصوديوم ليعطي 3-سيانو ميثيل بنزوفينون (3.2.34)، والذي يتفاعل مع دي إيتيل أستر حمض الكربونيك بوجود ايثوكسيد الصوديوم، ينتج مشتق أستر السيانوسيتيك (3.2.25) الذي تتم ألكته بواسطة يوديد الميثيل ويخضع المنتج الناتج للحلمهة الحمضية فينتج الكيتوبروفين (3.2.37).



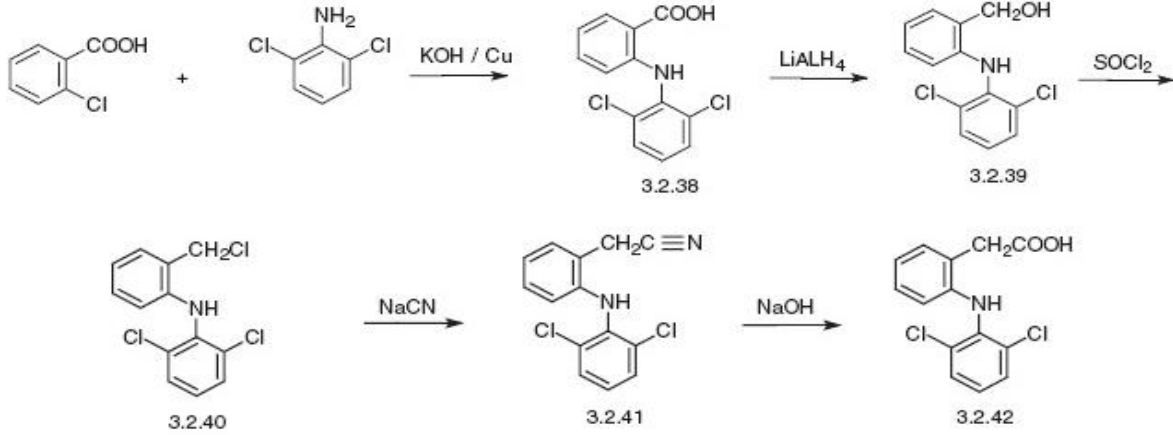
الاستعمال: يستعمل الكيتوبروفين لتهذئة الألم الضعيف والمتوسط في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والنقرس وألم الظهر والألم العصبي والألم العضلي. يستعمل أيضا في الألم الرضحي الخفيف، وبشكل خاص في الإصابات الرياضية مثل التواء الكاحل أو تمزق الأربطة والتمزق العضلي. يظهر الكيتوبروفين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

1-6- مشتقات حمض الخل Acetic Acid derivatives

1-6-1- ديكلوفيناك Diclofenac

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

الاصطناع: يبدأ الاصطناع بتفاعل بين 2- كلور حمض البنزويك و 2.6- دي كلورو الأنيلين في وسط قلوي. يتم إرجاع المركب الناتج باستخدام رباعي هيدريد الليثيوم و الألمنيوم. ثم يتم استبدال الوظيفة الكحولية بهالوجين باستخدام كلوريد الثيونيل، يلي ذلك استبدال مجموعة الكلور بنتريل باستخدام نتريل الصوديوم. تعطي الحلمهة القلوية للمركب (3.2.41) الديكلوفيناك.



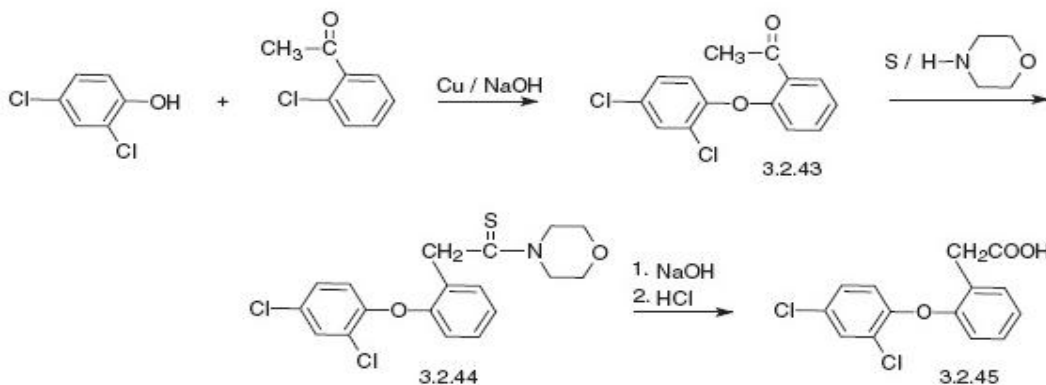
الاستعمال: يمتلك الديكلوفيناك كل الخصائص الفريدة لمجموعة أدوية حمض البروبيونيك بل أنه يفوق الأسبرين والايوبروفين والأنالجين في الفعل المضاد للالتهاب والمسكن للألم. يستعمل في الروماتيزم الحاد والتهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي والتهاب الفقار اللاصق والفصال وألم الظهر وألم العصبي والألم العضلي. نادرا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

المترادفات: فولتارين Voltaren.

1-6-2- فينكلوفيناك Fenclofenac

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

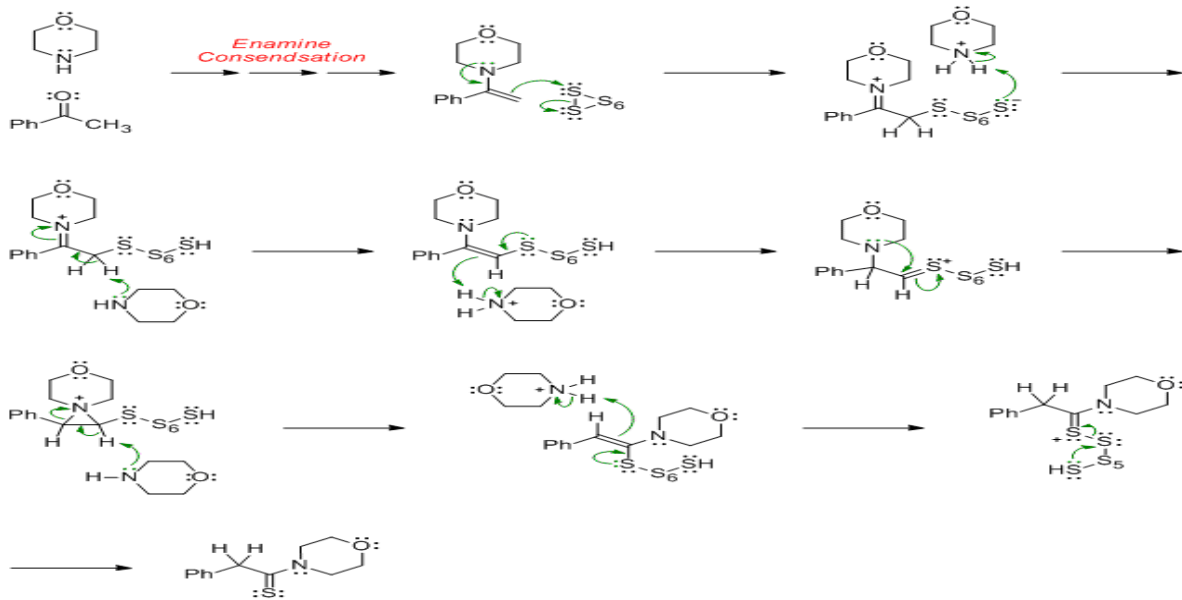
الاصطناع: يعتمد هذا الاصطناع على تفاعل Willgerdt



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

المترادفات: فليناك Flenac.

آلية تفاعل Willgerdt



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

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

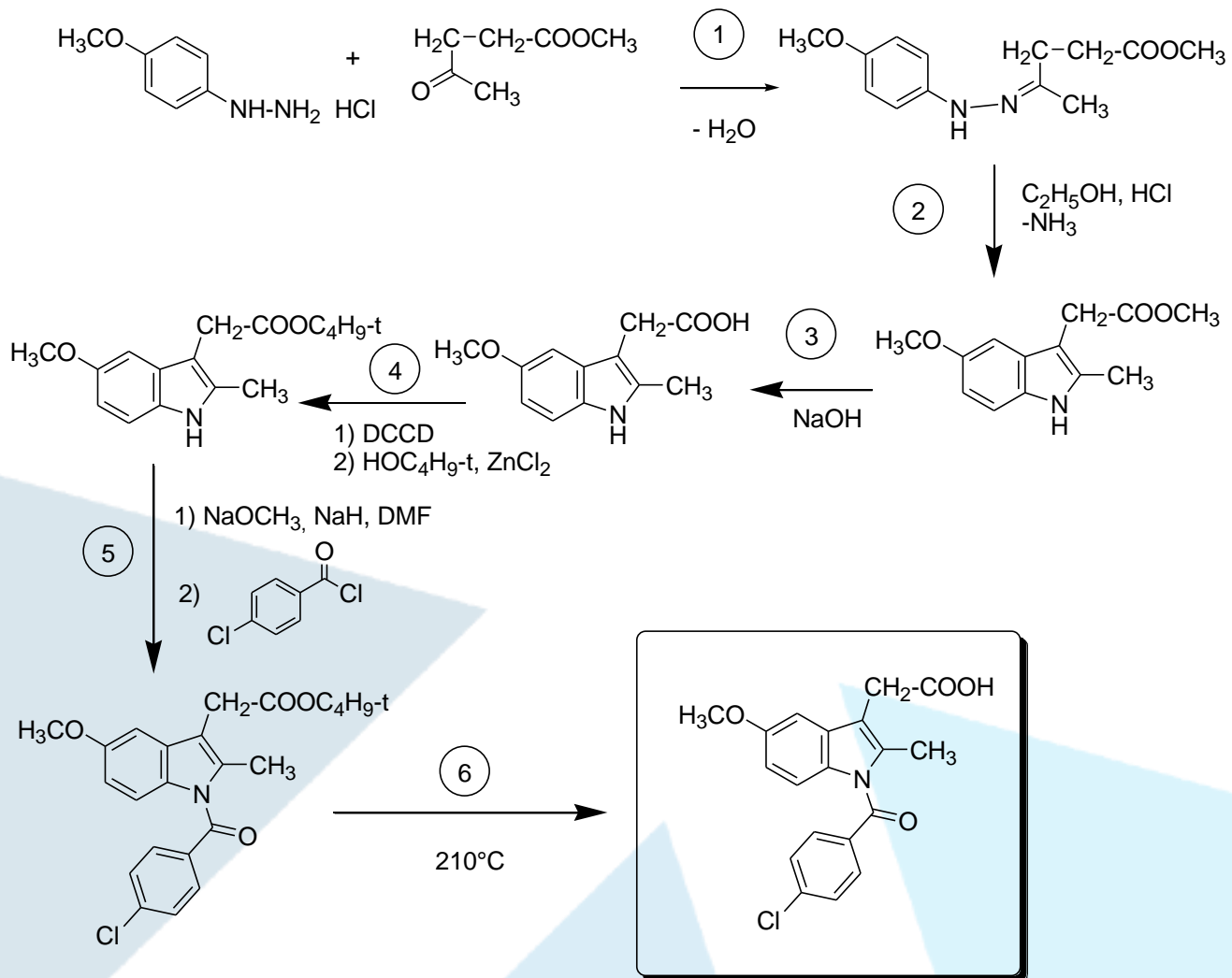
1-7-1 اندوميتاسين Indomethacin

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

الاصطناع: يتم بإحدى الطريقتين التاليتين

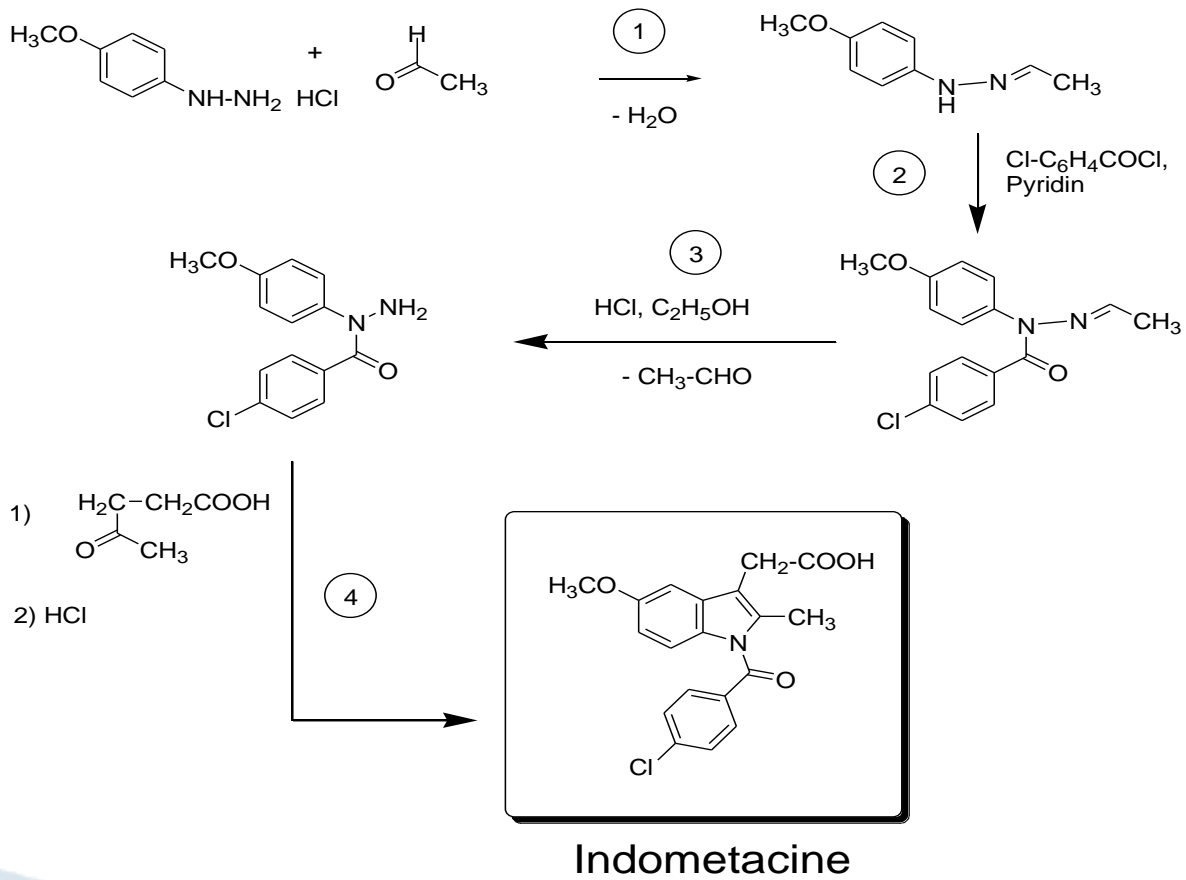
الطريقة الأولى: تبدأ من 4- ميتوكسي فينيل هيدرازين. يتم التفاعل لصنع إندول من فينيل هيدرازون (3.2.46) بطريقة فيشر، باستخدام حمض الليفولينيك الميثيل أستر كمكون كربونيل، كلوريد الهيدروجين كعامل مساعد، لإيثانول كمذيب، لإعطاء أستر الميثيل من حمض 5- ميتوكسي-2- ميثيل -3- إندول أسيتيك (3.2.47). يتحلل المنتج بواسطة قلوي إلى حمض إندول أسيتيك 5 ميتوكسي -2- ميثيل-3 (3.2.48) ثم يتم تشكيل ثلاثي بوتيل أستر من حمض 5 - ميتوكسي -2- ميثيل -3- إندول أسيتيك (3.2.49) باستخدام كحول ثلاثي البوتيل وكلوريد الزنك بوجود دي سيكلوهكسيل كربودي 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-كلوروبنزويل)-5-ميثوكسي-2-ميثيل-3-إندوليل أسيتيك أسيد (3.2.50) كذلك يخضع للتحلل الحراري فينتج الإندوميثاسين (3.2.51).



Indometacin

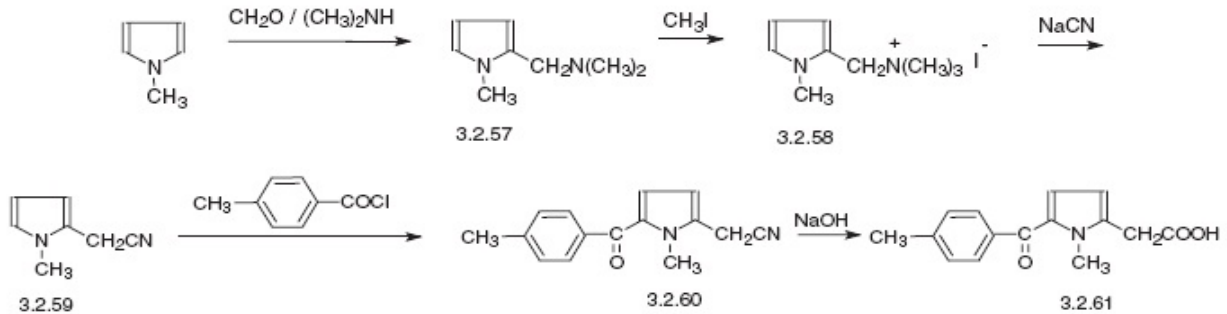
الطريقة الثانية



1-7-2 تولميتين Tolmetin

التسمية: 1-ميثيل -5-n-توليلبيروول -2-حمض الخل.

الاصطناع: يصطنع من 1 ميثيل بيروول ، الذي يعطي بالتفاعل مع الفورم ألدهيد و دي ميثيل أمين 2-ديميثيل أمينو ميثيل-1-ميثيل بيروول (3.2.57). تتم مثيلة المركب الناتج باستخدام يوديد الميثيل ، ليعطي الملح الرباعي الموافق (3.2.58). يتفاعل المركب مع سيانيد الصوديوم يعطي 1-ميثيل بيروول-2-أسيتونتريل (3.2.59)، الذي يتأكسد بالموقع ألفا من حلقة البيروول بواسطة 4-ميثيل بينزونييل كلورايد بوجود كلوريد الألمنيوم . يخضع الناتج 1-ميثيل-5-نتوليل بيروول 2- أسيتونتريل (3.2.60) لحلمهة قلوية ، يعطي الحمض المناظر، تولميتين (3.2.61).



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

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

المترادفات: توليكتين Tolectin , تولمكس Tolmex وغيرها.

1-7-3- سولينداك Sulindac

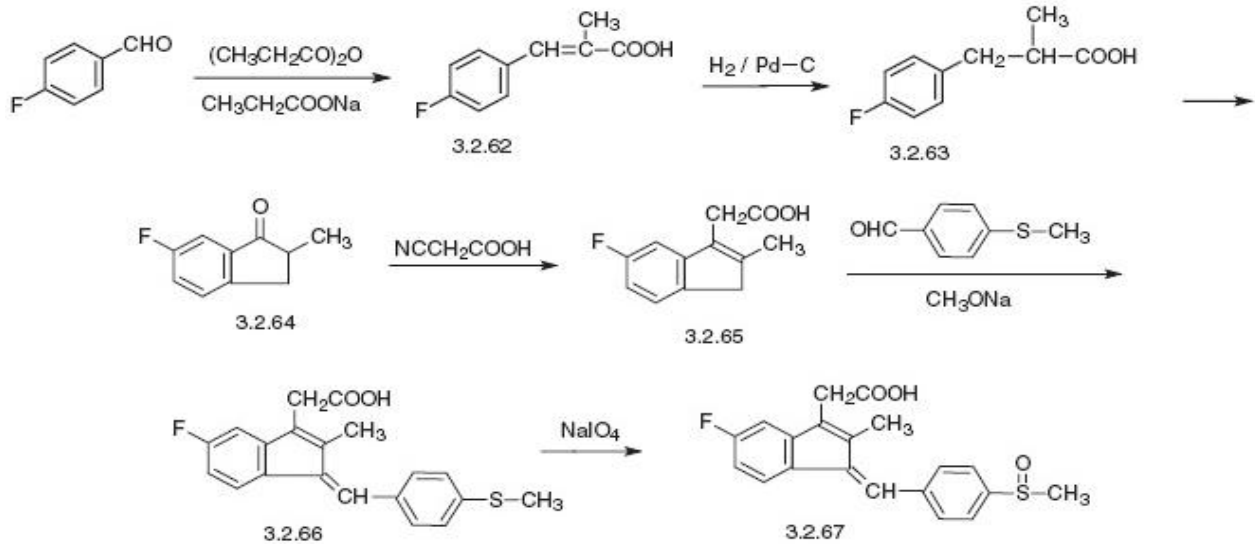
التسمية: 5- فلورو -2- ميتيل -1-(n-ميتيل سلفونيل) بنزليدين) اندين -3- حمض الخل.

الاصطناع: يصطنع انطلاقا من N-فلوروبنزaldehid، عند التكثيف مع بروبيونيك أسيد أنهيدريد 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-ميتيل -3- اندانون (3.2.64). يخضع الكيتون الناتج لتفاعل Knoevenagel مع حمض سيانوأسيستيك ويزيل الكربوكسيل إلى 5-فلورو-2-ميتيلدين-3-أسيستيك أسيد (3.2.65).

تكثيف المنتج مع n-mercaptobenzaldehyde بوجود ميثوكسيد الصوديوم يعطي 5-فلورو-2-ميتيل-1-(4-ميتيل تيو بنزليدين)-3- إندين أسيتيك أسيد (3.2.66)

تتأكسد ذرة الكبريت بواسطة بريدوات الصوديوم إلى السلفوكسيد الموافق (3.2.67)، سولينداك.



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

المترادفات: سوبرول Suprol , ايمبارال Imbaral وغيرها.

1-8-الأوكسيكامات Oxicames

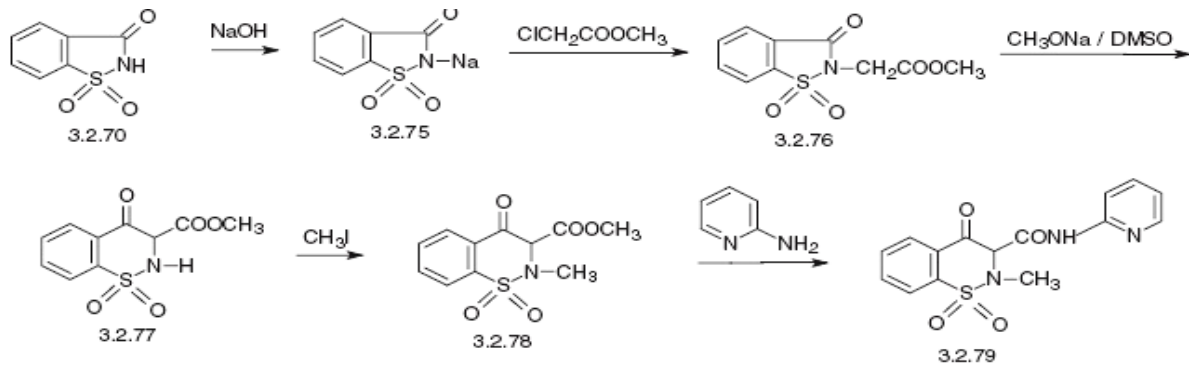
1-8-1-بيروكسيكام Piroxicam

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

الاصطناع: يتم اصطناعه انطلاقاً من السكرين حيث ان تفاعل السكرين مع هيدروكسيد الصوديوم يعطي ملح الصوديوم (3.2.75). المركب الناتج يتفاعل مع كلورو أسيتات الميثيل معطياً إيثيل ميثيل حمض الأسيتيك المستبدل بالسكرين (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-1,2-بنزوتيازين-4-أون (3.2.77).

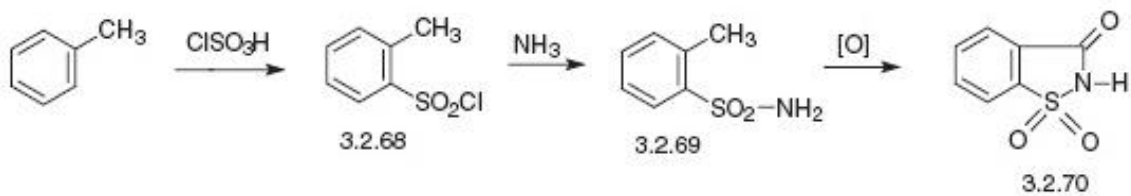
يتم مثيلة هذا المركب عند ذرة النيتروجين باستخدام يوديد الميثيل ليعطي (3.2.78).

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

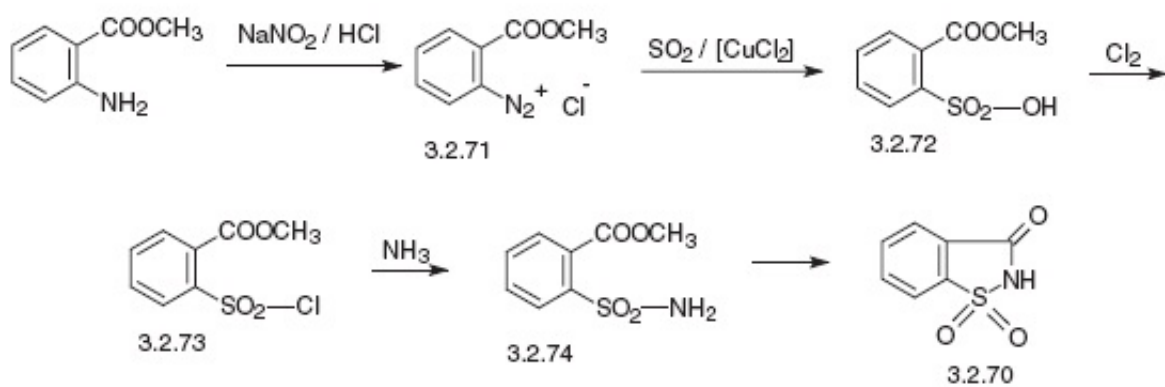


يتم اصطناع السكرين وفق آليتين:

الآلية الأولى



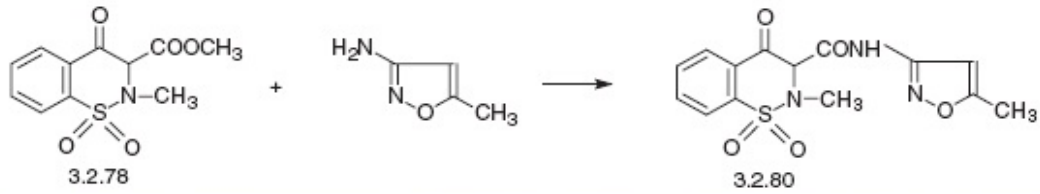
الآلية الثانية



1-8-2- إيزوكسيكام Isoxicam

التسمية: 1,1- ثنائي أكسيد 4-هيدروكسي 2- ميثيل -N-(5-ميثيل-3-إيزوكسازوليل) -2,1-H₂ - بنزوتيازين 3-كاربوكساميد

الاصطناع:

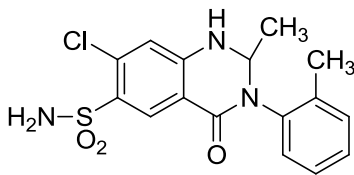


الاستعمال: يستعمل لنفس الاستطابات التي يستعمل من أجلها البيروكسيكام.

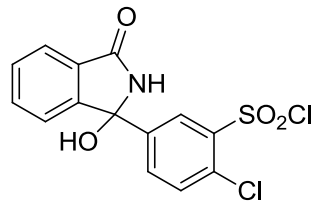
المترادفات: Maxicam , Floxicam .

تمارين

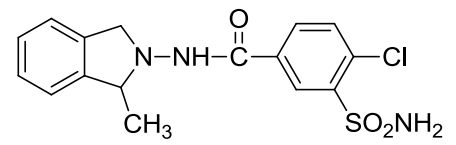
اقترح طريقة لتحضير المركبات الدوائية التالية:



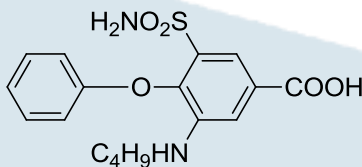
Metolazone



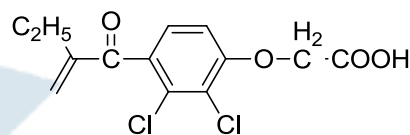
Chlorothalidone



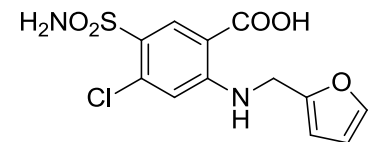
Indapamid



Bumetanide

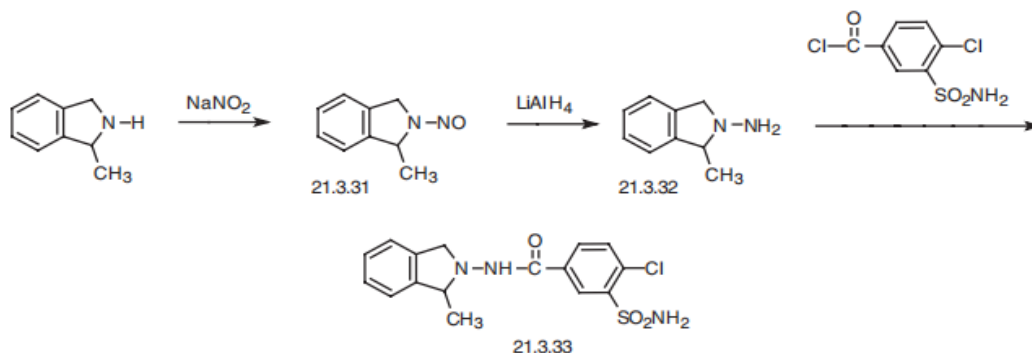


Ethacrynic Acid

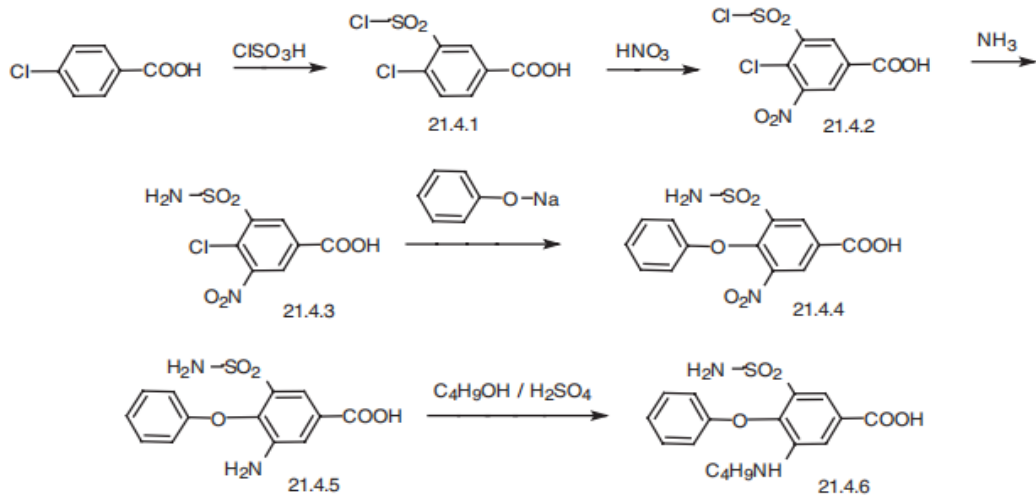


Furosemide

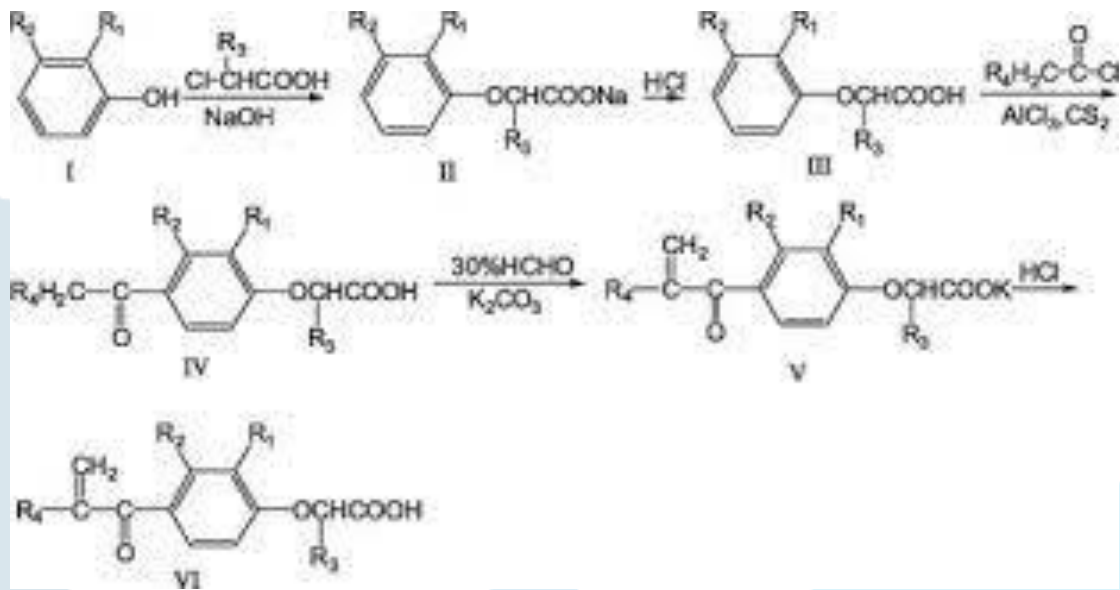
Synthesis of Indapamide



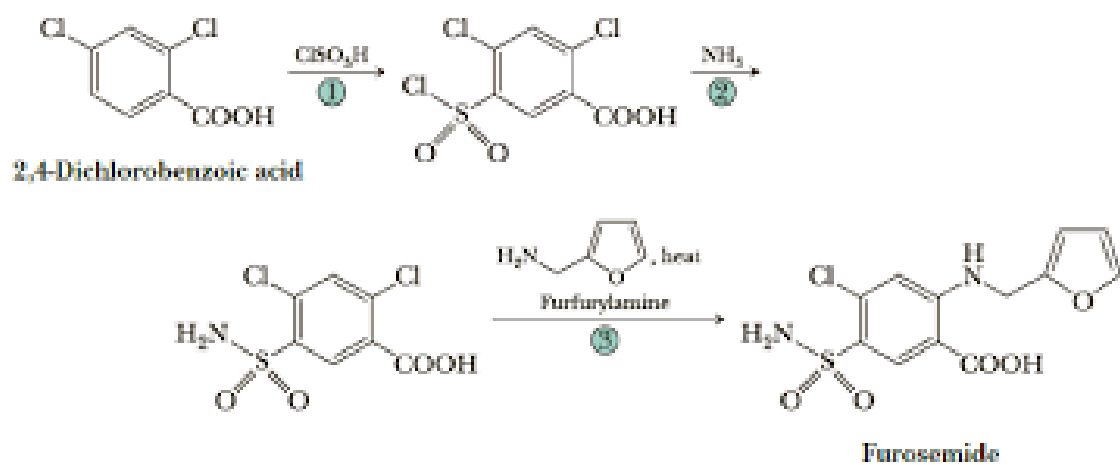
Synthesis of bumetanide



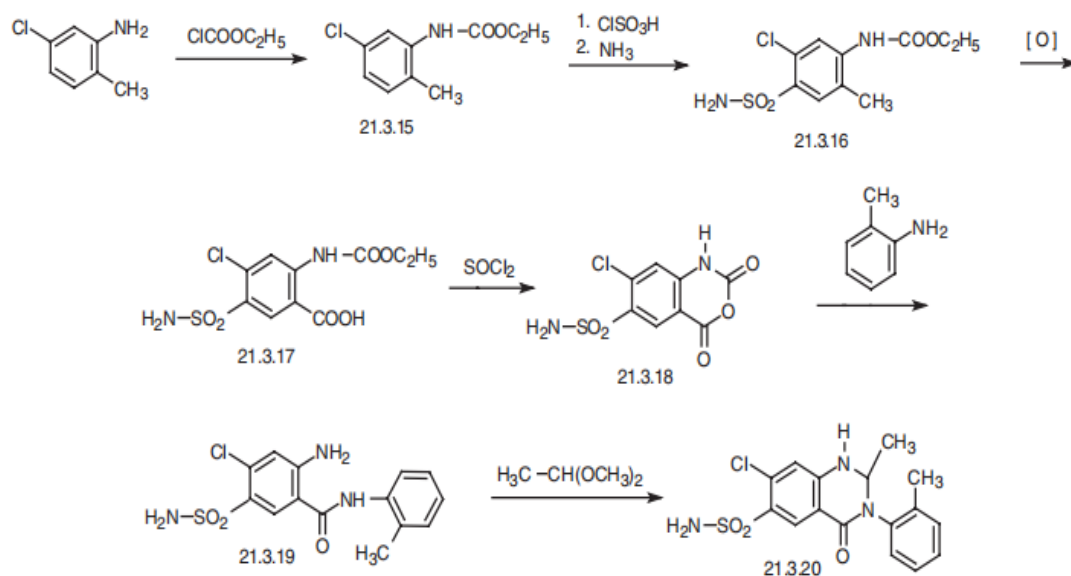
Synthesis of Ethacrynic acid



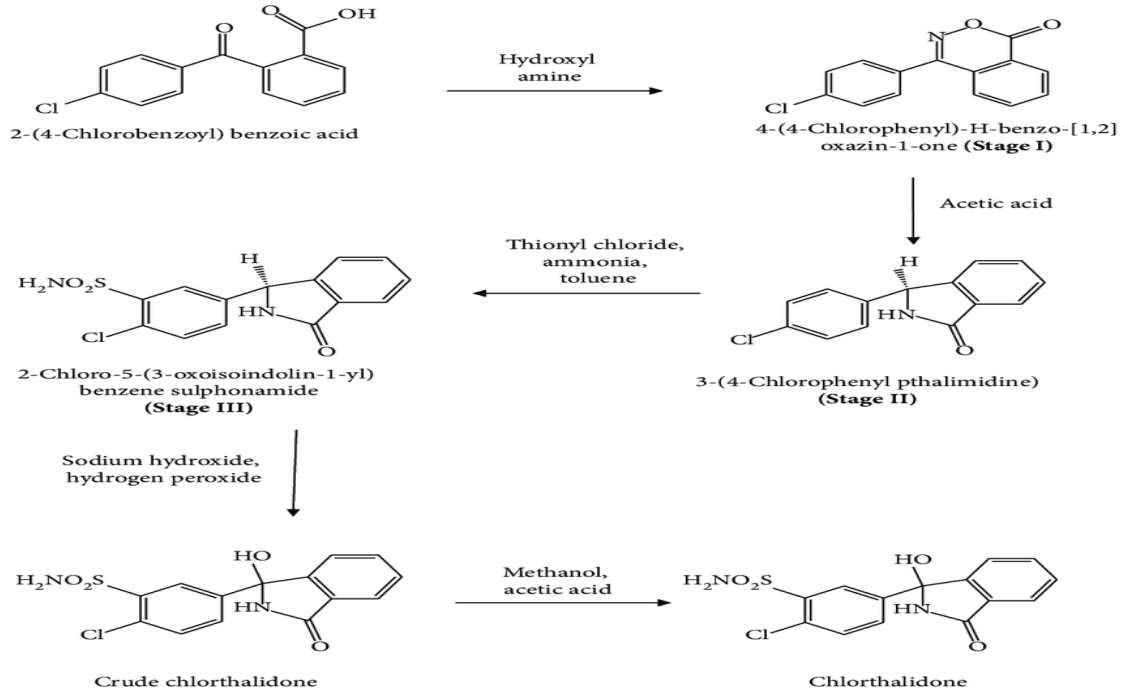
Synthesis of furosemide



Synthesis of Metolazone



Synthesis of chlorthalidone



مطيافية الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrophotometer

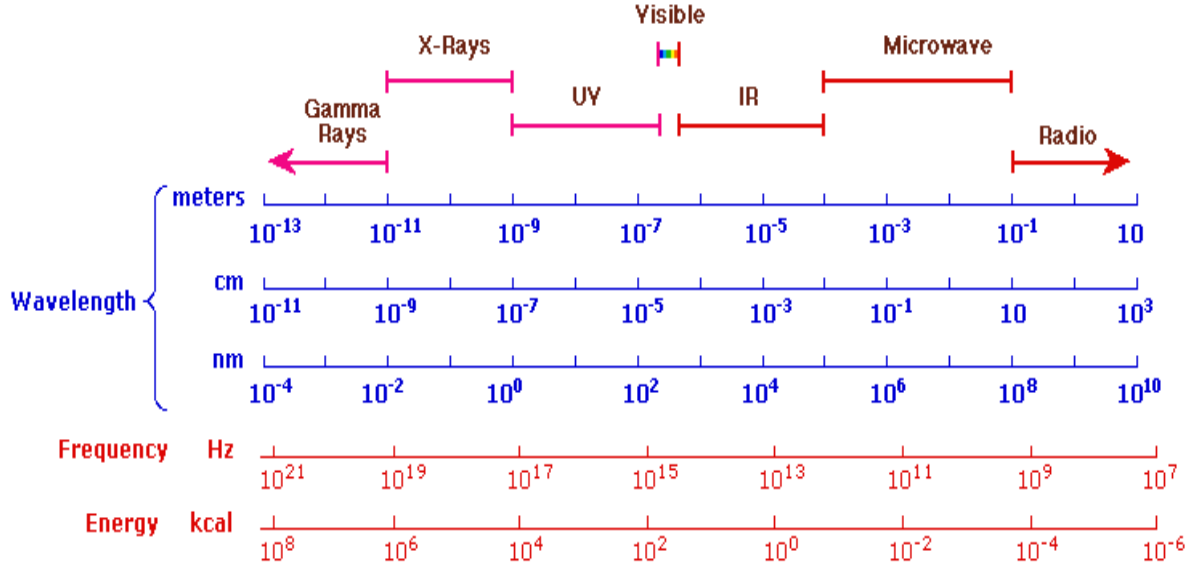
المقدمة:

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

والأشعة تحت الحمراء هي أشعة حرارية، وتتبعث من المصباح الحراري، أو من تسخين أي جسم. وكذلك تنبعث من الكرة الأرضية، ومن الشمس، والأجرام السماوية بالإضافة إلى انبعاثها 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 فريدريك ويليام هيرشل Frederick William Herschel عام 1800 عندما اجراء تجربة تحليل الضوء إلى ألوانه الأساسية من خلال منشور زجاجي، ولاحظ ازدياداً 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 ان هذه الموجات تحتوي على عدد كبير جداً من الترددات، ابتداء من الترددات العالية للأشعة السينية وأشعة غاما حتى الترددات المنخفضة لموجات الراديوية والتي لا يمكن للعين البشرية رؤيتها جميعاً إذ يقتصر مجال رؤية العين على جزء صغير جداً منها تنحصر أطوالها بين 0.4 ميكرومتر و 0.8 ميكرومتر وتسمى الضوء المرئي.

وبصل جزء كبير من اشعة الشمس إلى الأرض بهيئة أشعة تحت الحمراء تقع في مجال الطيف اللامرئي، 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 عمليتي التبادل والتنظيم الحراري في جسم الإنسان. ويتعلق هذا الامتصاص والإصدار بالوسط الذي يوجد فيه الإنسان وبالملاص 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:

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

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

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

$$0.78-2.5\ \mu\text{m}\ \text{or}\ 12800-4000\ \text{cm}^{-1}$$

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

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

$$50-1000\ \mu\text{m}\ \text{or}\ 200-10\ \text{cm}^{-1}$$

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

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

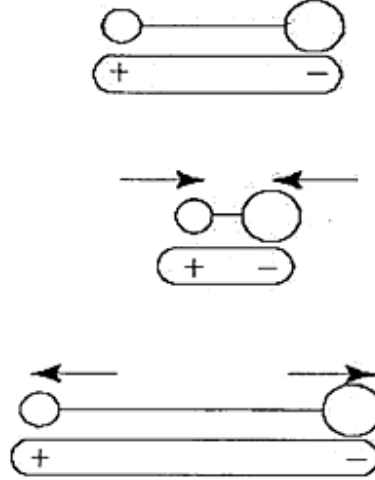
$$2.5-50\ \mu\text{m}\ \text{or}\ 4000-200\ \text{cm}^{-1}$$

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

وبوضح الشكل نموذجاً عن جزيئة فعالة في مجال تحت الأحمر وهي جزيئة ثنائية الذرة غير متجانسة. بينما يبقى عزم ثنائي القطب الجزيئات الثنائية المتجانسة مساوياً للصفر. لهذا من المهم فهم التناظر في الجزيئة ونظرية المجموعات عند الفحص الأولي لروابط تحت الحمراء. إن عصابات امتصاص تحت الحمراء ليست ضيقة جداً، وهناك عدة عوامل تساهم في تعريض العصابات الامتصاص الطيفية لطيف تحت الحمراء.



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

عندما تمتص جزيئات المادة الأشعة تحت الحمراء، فيحدث إثارة لذرات المادة نتيجة لهذه الطاقة الممتصة، وهذه الاثارة تكون في صورة اهتزاز vibration لذرات هذه المادة أي يحدث انتقال اهتزازي vibrational transition للذرات بالنسبة لبعضها البعض في الجزيء، مما يؤدي إلى تغير دوري في طول الروابط الكيميائية، أو تغير في الزوايا بين الروابط الكيميائية، وقد تنتج كل حركة اهتزازية من حركة ذرتين أو قد تشمل مجموعة من الذرات.

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

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

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

ويتوقف عدد الانتقالات الاهتزازية في الجزيء، على عدد الذرات المكونة له. وكذلك على التوزيع الفراغي للجزيء، بمعنى هل الجزيء خطي

linear molecule أو غير خطي nonlinear molecule

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

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

حيث n تمثل عدد ذرات الجزيء.

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

وينتقل الجزيء من مستوى الطاقة الاهتزازي الأدنى ground vibrational state إلى مستويات الطاقة الاهتزازية الأعلى excited

vibrational state، وبذلك نقول: لقد تم حدوث حركة اهتزازية للجزيء نتيجة لامتصاص طاقة الأشعة تحت الحمراء.

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

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

وقديماً كان يستخدم طول الموجة λ وكانت بوحدة 10^{-6} or 10^{-4} micro meter وكان يطلق عليها (microns). ونتيجة لحركة الذرات، وتذبذبها في الجزيء، واختلاف كتلة الذرات المعنية وقوة الروابط بينها فإن درجة ترددات التذبذب vibrational frequencies تختلف من جزيء إلى آخر معطية ما يعرف بالبصمة finger print، والتي تميز كل جزيء عن 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 إثارة الكترونية إلا أنها كافية لإحداث إثارة اهتزازية ودورانية:

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

ينشأ الاهتزاز بالتمدد والانكماش بين ذرتين مرتبطتين معاً، ويكون هذا التمدد والانكماش على نفس محور الرابطة بين الذرتين along the bond axis أي تغيير المسافة بين الذرتين دون تغيير المحاور أو الزوايا بين الروابط. ويمكن تشبيه هذا الاهتزاز بين ذرتين في جزيء ما بحركة كرتين متصلتين نابض مرن (زنبرك) بحيث يمكن أن يسمح للذرتين أن تبعدا عند شد السلك وتقربا عند تركه.

وينقسم الاهتزاز بالتمدد والانكماش إلى نوعين:

○ تمدد وانكماش اهتزازي بسيطاً أو معزول isolated stretching:

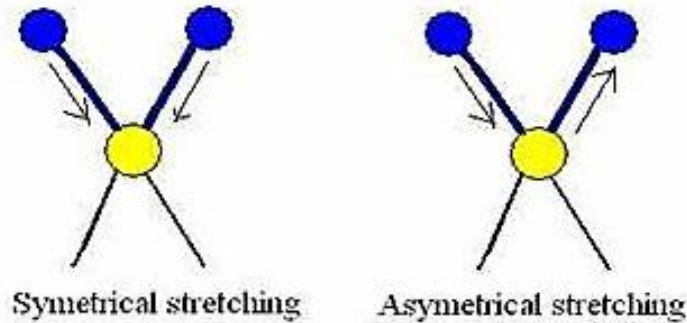
هذا النوع يشمل رابطة واحدة فقط، مثل: الرابطة الفردية في جزيء حمض الهيدروكلوريك H-Cl أو الرابطة الكربونيلية C=O في الأسيتون.

○ تمدد وانكماش اهتزازي 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 بذرتي هيدروجين أي رابطتين.

وهنا يحدث نوعين من التمدد والانكماش الاهتزازي المزدوج:

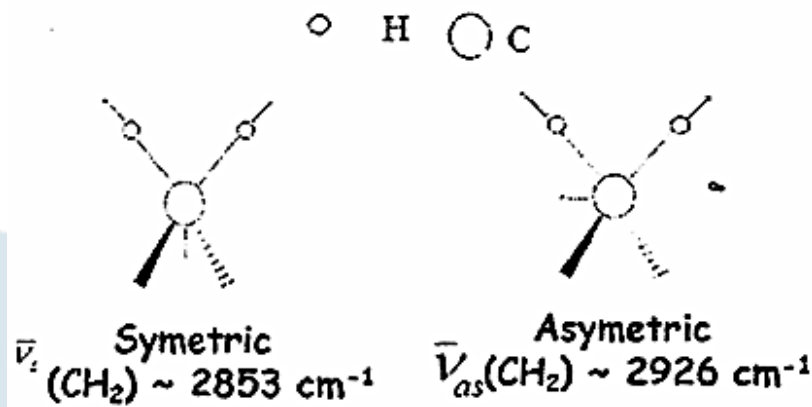
- تمدد وانكماش مزدوج متناظر symmetrical stretching (ν_s) وفيه يحدث تمدد أو انكماش للرابطتين في نفس الوقت كما في الشكل.
- تمدد وانكماش مزدوج غير متناظر unsymmetrical stretching (ν_{As}) وفيه تتمدد إحدى الروابط بينما تتكماش الأخرى في نفس اللحظة وبطريقة متزامنة كما يتضح في الشكل.



التمدد والانكماش المزدوج المتماثل وغير المتماثل

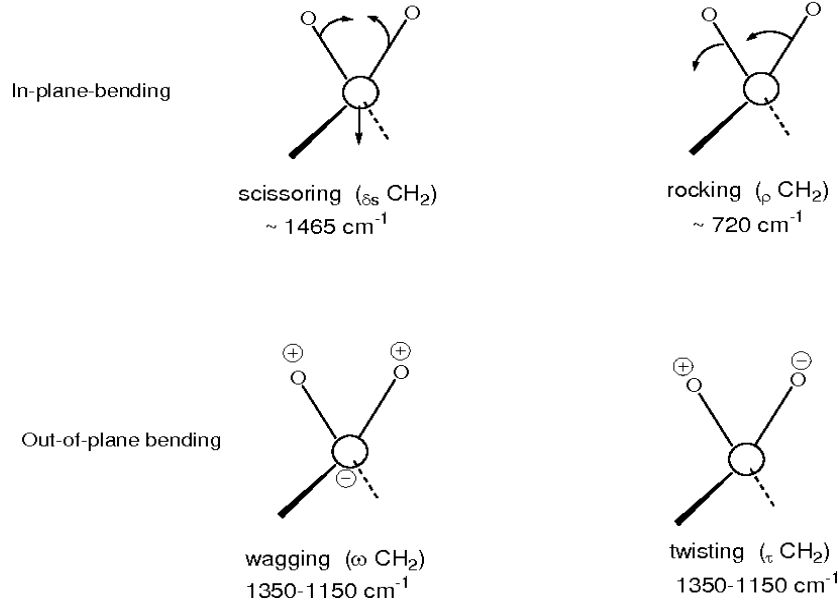
وهنا تجدر الإشارة إلى أن عدد الموجة للاهتزازات الامتطاطية الغير متناظرة أكبر من عدد الموجة للاهتزازات الامتطاطية المتناظرة ($\nu_{As} < \nu_s$).

مثال: اهتزاز لمجموعة ثلاثية الذرات CH_2O



B. الاهتزازات الانثنائية Bending vibrations:

يتغير فيها زوايا الروابط (الزوايا بين الرابطتين)، مما يؤدي إلى حركة الذرات في اتجاه آخر غير اتجاه محور الرابطة، وقد تكون حركة الذرات في مستوى الرابطتين أو خارج مستوى الرابطتين.
مثال: اهتزاز لمجموعة ثلاثية الذرات CH_2



تنقسم الاهتزازات الانثنائية إلى أربعة أنواع:

1. روك Rocking:

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

2. حركة مقص Scissoring:

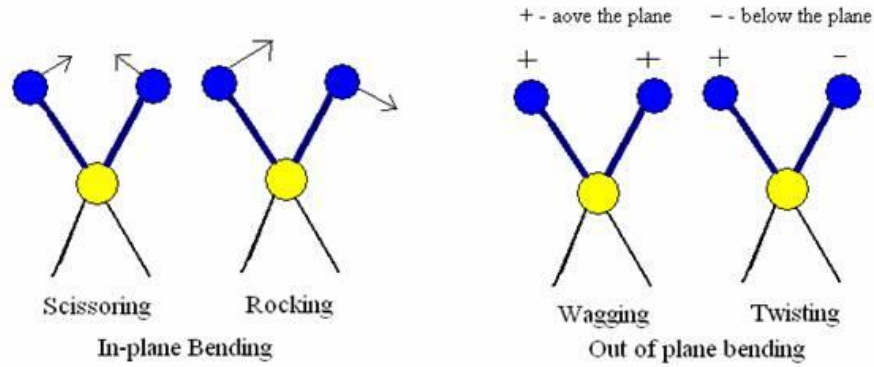
حيث تتقارب وتباعد الذرتان الغير مرتبطتان سوياً بالنسبة لبعضهما بحركة تشبه حركة المقص في نفس مستوى الاتزان in the same plane كما في الشكل.

3. تأرجح Wagging:

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

4. التواء Twisting:

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



الشكل أشكال الاهتزاز بالانحناء Bending Vibration

مثال: اهتزاز الميثان CH_3

Ex: CH_3

Stretching

Symetric
(CH_3) $\sim 2872 \text{ cm}^{-1}$

Asymetric
(CH_3) $\sim 2962 \text{ cm}^{-1}$

bending

In plane : $\delta_s(\text{CH}_3) \sim 1375 \text{ cm}^{-1}$

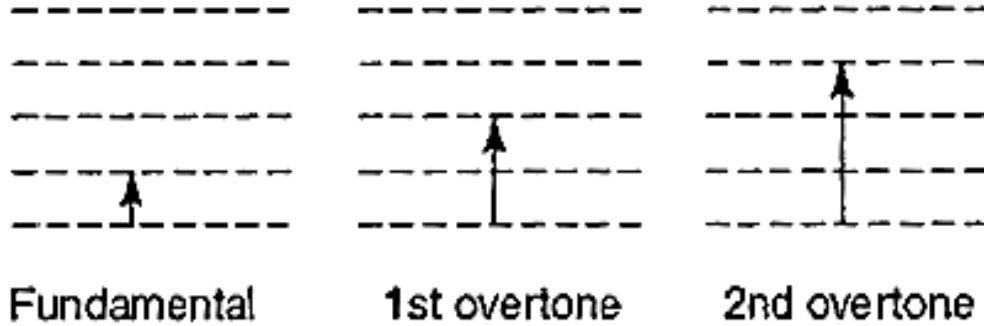
$\delta_{as}(\text{CH}_3) \sim 1450 \text{ cm}^{-1}$

العوامل المعقدة في تفسير الطيف :Complication Factors

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

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 سوياات الطاقة للتوترات الأساسية والتوترات المرتفعة لعصابات تحت الحمراء
أما الروابط المدمجة فتنشأ عندما يتم امتصاص عاصبتين أساسيتين عند $\overline{\nu_1}$ و $\overline{\nu_2}$ بأن واحد وتظهر العصابة الناتجة عند الطول الموجي $(\overline{\nu_1} + \overline{\nu_2})$.

2. رنين فيرمي Fermi Resonance:

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

3. التزاوج coupling :

إن الاهتزازات في هياكل الجزيئات تصبح مزاجية 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 سوياات الطاقة تندمج أو تتمازج منتجة العدد نفسه من أنماط الاهتزاز، لكن عند تواترات مختلفة، ولا يمكن أن تكون العصابات مقيدة برابطة واحدة لمدة طويلة، وهذا مألوف ويحدث عندما تمتلك روابط متجاورة تواترات متماثلة.
يحدث التزاوج بصورة مألوفة بين الامتطاط C-C والامتطاط C-O والامتطاط C-N والهز C-H (Rocking) والحركات التآرجحية C-H (Wagging) وهناك مطلب إضافي ليكون التزاوج قوياً بحيث تكون الحركات في نفس الجزء من الجزيئة.

4. عصابات الاهتزاز- دوران Vibration- Rotation bands:

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

. الامتصاصات IR spectrometer:

يفيد مطياف الأشعة تحت الحمراء في التعرف على المجموعات الوظيفية function groups في المركبات الكيميائية، كما يمكن بواسطته التعرف على المركبات المختلفة، نظراً لأن كل مركب له بصمة خاصة به finger print، كذلك يمكنه التمييز بين المركبات العطرية وغير العطرية والمجموعات الألكيلية المختلفة بالاشتراك مع جهاز الرنين النووي المغناطيسي. ويتكون مطياف الأشعة تحت الحمراء من نفس الوحدات الأساسية التي يتكون منها مطياف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية ، ولكن هناك بعض الاختلافات في تركيب بعض الوحدات بحيث تتلاءم مع طاقة الأشعة تحت الحمراء الضعيفة نسبياً.

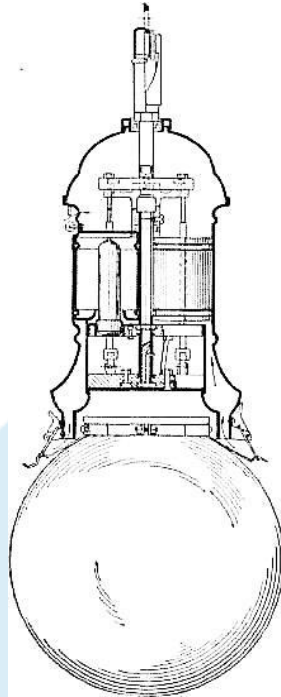
A. مصدر الأشعة تحت الحمراء Source of IR radiation:

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

• لمبة نرنست المتوهجة Nernst glower:

وتتكون من أكاسيد بعض العناصر الأرضية النادرة المصنعة على شكل قضيب يبلغ قطره حوالي 1-2 مم، أما طوله يكون حوالي 20 مم، وعادة يستخدم أكسيد الزركونيوم zirconium oxide ويتصل القضيب من أحد طرفيه ببلاتين الرصاص platinum lead ليسمح بمرور التيار الكهربائي، ونظراً لأن مرور التيار الكهربائي يكون صغير جداً عند درجة حرارة الغرفة فإنه يتم مبدئياً تسخين القضيب بواسطة مصدر خارجي إلى درجة حرارة تسمح بمرور التيار الكهربائي (1500 C⁰) وعند مرور التيار ترتفع حرارة اللبة إلى الدرجة المناسبة واللازمة لإنتاج الأشعة كما في الشكل

وتبث لمبة نرنست المتوهجة طيفاً في المدى 1000-7100 cm⁻¹.



الشكل لمبة نرنست المتوهجة

• القضيب المتوهج 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 $5000-600\text{ cm}^{-1}$ ويتميز القضيب المتوهج بأنه يعطي طيفاً أكثر انتظاماً من الطيف الذي نحصل عليه من لمبة نرنست المتوهجة.



الشكل القضيب المتوهج

• السلك المتوهج :Incandescent wire

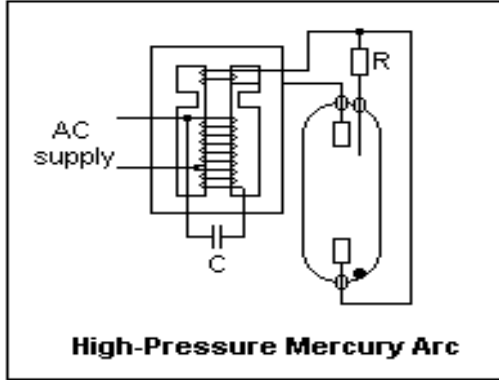
ويشبه السلك المتوهج إلى حد كبير القضيب المتوهج كما في الشكل ، وينتج أيضاً أشعة مستمرة في منطقة الأشعة تحت الحمراء المتوسطة Mid IR.



الشكل السلك المتوهج

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

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



الشكل لمبة الزئبق ذات الضغط العالي

B. موحّدات أطوال الموجات Monochromators:

تستخدم معظم الأجهزة الحديثة المحزوز Grating في فصل الأطوال الموجية المختلفة للأشعة تحت الحمراء بعد مرورها على العينة. ومن عيوب المحزوز زيادة كمية الأشعة المبعثرة وللتغلب على ذلك يستخدم موشور أو مرشح مع المحزوز في نفس الوقت. ونلاحظ هنا أن مكان وضع العينة يكون قبل موحد الموجات حتى لا تعوق ضبط الأشعة على الكشف بينما في حالة أجهزة UV-VIS Spectrometer توضع العينة بعد موحد الموجات لتفادي أي تدهور في الاستضاءة بواسطة أي من الموجات العالية الطاقة في الضوء المختلط. ويجب أن تكون جميع مكونات موحد الموجات شفافة IR transparent أي منفذة لكل الأشعة تحت الحمراء التي تمر عليها أي لا تمتص هي نفسها أي جزء من الضوء في مدى أطوال الموجات تحت الدراسة. تستخدم منشورات مصنوعة من الزجاج الفلنت العادي Flint glass (المحتوي على الرصاص) أو يستخدم الزجاج الصواني بنجاح في نطاق الأشعة تحت الحمراء القريبة near IR.

C. وحدة وضع العينات Sample cell:

يمكن استخدام عينات سائلة أو صلبة أو غازية، ويختلف شكل الخلايا المستخدمة لوضع العينة عن تلك المستخدمة في مطياف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية. في مطياف الأشعة تحت الحمراء يجب أن يكون سمك العينة صغير جداً ولذلك تستخدم خلايا دقيقة غالباً ما تكون معدنية لها نافذتان لمرور الأشعة خلال العينة. وتختار المادة التي تصنع منها النوافذ بحيث لا تمتص الأشعة تحت الحمراء في منطقة القياس وعادة تستخدم هاليدات العناصر القلوية في صناعة هذه النوافذ.

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 المصنع 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 مرايا عاكسة تعكس الأشعة الساقطة بطريقة تزيد من الامرار الضوئي إلى الحد الامتطالوب.

• تجهيز العينات السائلة:

يوضع غشاء رقيق من العينة للمركب النقي neat بسمك 0.01 mm وفي هذه الحالة تكون العينات في حدود 1-10 ملغ. وقد يوضع محلول المادة بين قرصين من أملاح كلوريد الصوديوم، أو فلوريد الكالسيوم، أو بروميد البوتاسيوم.

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

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

• تجهيز العينات الصلبة:

بالنسبة للمواد الصلبة عند عمل 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 2-5 ملغ من العينة في هاون من الكربوراند ثم يضاف إليها بعض النقط من زيت هيدروكربوني petroleum oil يتميز بأن نقطة غليانه مرتفعة ويسمى هذا الزيت mulling oil مثل زيت النيوjol nujol، كما يمكن استخدام بوليمير يسمى fluorolube وهو يختلف عن النيوjol في أنه مهلجن تماما completely halogenated polymer ويحتوي على فلور وكلور ويستخدم عندما يحدث تداخل في امتصاص hydrocarbon bands مع الطيف.

وعموماً يتميز كل من بوليمير fluorolube وزيت nujol بأنهما ليس لهما امتصاص في منطقة الأشعة تحت الحمراء المتوسطة أي في المدى $250-4000\text{ cm}^{-1}$ 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 منفذاً للأشعة، ويتم تحضير العينة عن طريق خلط 1 ملغ من العينة الصلبة خطأً متأنياً متجانساً مع حوالي 5 ملغ من بروميد البوتاسيوم الجاف بواسطة طاحونة كروية ball mill، ثم يكبس المخلوط تحت ضغط يصل إلى $20000-50000\text{ lb/in}^2$. 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 لانخفاض طاقة فوتونات هذه الأشعة، وانخفاض كثافة الأشعة المنتجة من المصادر الموجودة في تلك الأشعة، وهنا لا يمكن استخدام الخلايا الضوئية في قياس طاقة هذه الأشعة، بينما تستخدم كشافات القياس الحراري Thermal detectors في قياس طاقتها.

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

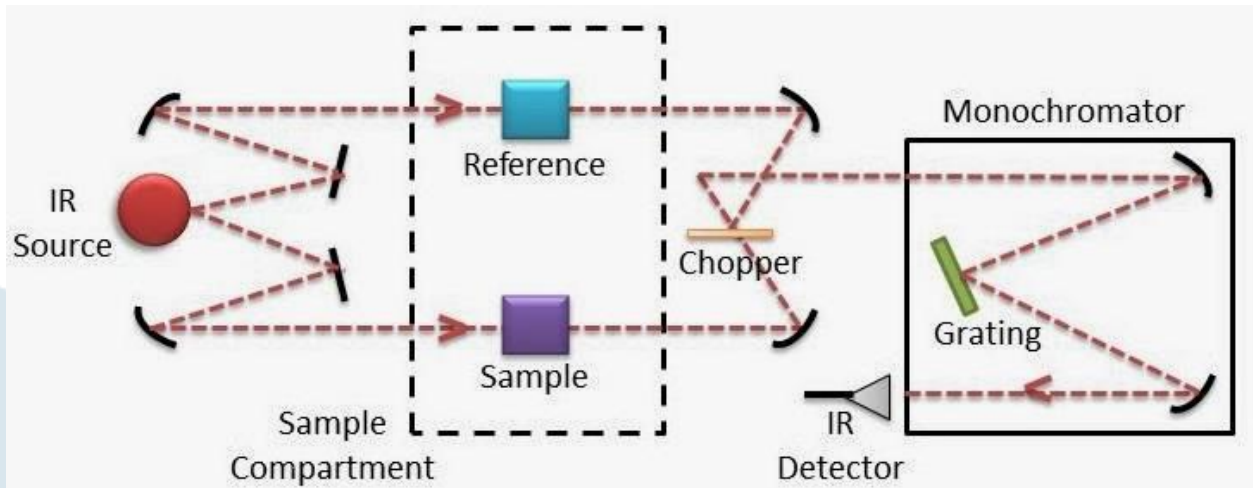
ويجب أن تكون المادة المكونة لكشاف القياس الحراري ذات سعة حرارية صغيرة جداً. حتى يمكن الكشف عن التغيرات الصغيرة في طاقة الأشعة المنخفضة، كما يجب أن تكون وحدة القياس الحراري معزولة تماماً عن المحيط الخارجي، حتى لا يحدث تأثيرات حرارية (انتقال حراري) من الوسط المحيط.

E. وحدة التسجيل Recorder:

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

مطياف الأشعة تحت الحمراء مزدوج الحزمة Double beam IR spectrometer:

معظم أجهزة مطياف الأشعة تحت الحمراء المستخدمة مزدوجة الحزمة أي أنها Double beam spectrometer لأن انخفاض طاقة الأشعة تحت الحمراء وعدم ثبات المصدر الضوئي ووحدة القياس وضرورة تكبير الإشارات 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 interruber حيث تتأرجح أشعة المصدر بالتناوب بين خلية العينة sample cell والخلية المرجعية أو البلاك reference cell وفي النهاية يمر شعاع العينة بالتناوب إلى وحدة تحليل الأشعة كما هو موضح في الشكل .



الشكل مسار الشعاع المزدوج في مطياف IR

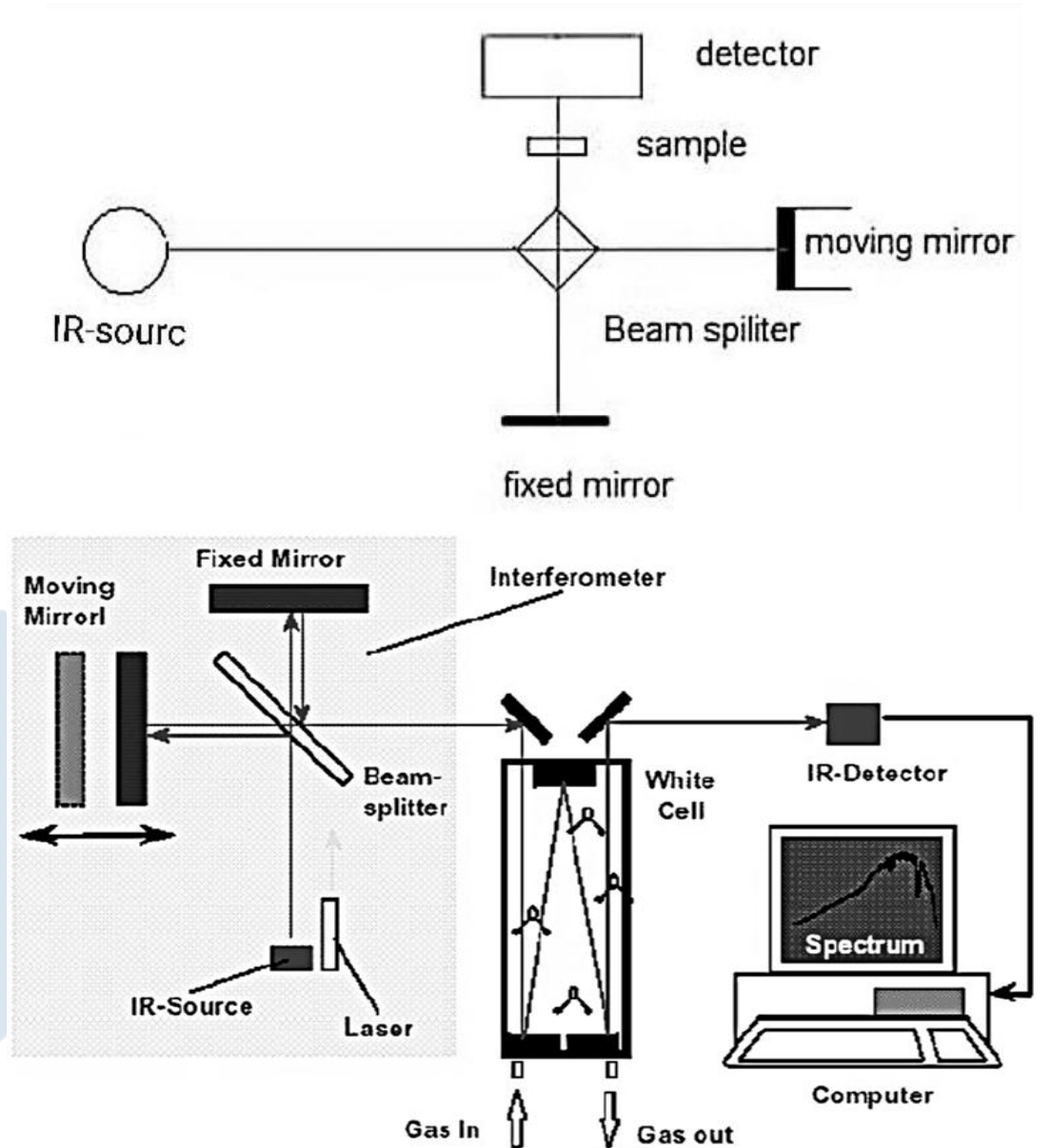
مطياف الأشعة تحت الحمراء المزود بمحول فورييه Fourier transform infrared (FT-IR) spectrometry:

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 $400-5000 \text{ cm}^{-1}$.
- الجهاز مزود بمحول Analog to digital converter لكي يسهل دمج مع أجهزة التحليل الكروماتوغرافي GC- FT-IR or HPLC- FT-IR.
- يتميز جهاز FT-IR spectrometer بأنه يقوم بتحليل العينات الصغيرة الحجم وبدرجة أسرع وأدق من الجهاز العادي.

- يعطي درجة تمييز عالية جداً very high resolution.

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

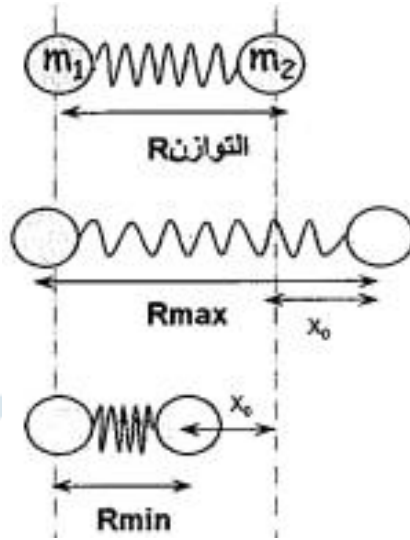


الشكل مسار الأشعة في مطياف FT-IR

العوامل المؤثرة على Stretching vibration:

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

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: ويشمل
 - الروابط الهيدروجينية.
 - الترافق.
1. تأثير كتلة الذرات:

كما هو واضح من علاقة هوك: كلما قلَّت 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

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

1.732

1.414

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

B. طول الرابطة:

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

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

3. تأثير الجوار المحيط:

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

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

مثال: الروابط الهيدروجينية بين مجموعتي كربوكسيل (H و CO)

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

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

مثال: الروابط $C=O$

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 متناظر 1400 cm^{-1}
 اهتزاز غير متناظر 1550 cm^{-1}



الترافق يؤدي إلى إنقاص قيم التواتر



تطبيقات التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء:

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

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

- مجموعة الكربونيل C=O
- مجموعة السلفا هدريل -S-H
- مجموعة -N-H.
- مجموعة الهيدروكسيل -OH
- مجموعة الميثيلين -CH₂
- مجموعة الميثيل -CH₃

ونظراً لثبات امتصاص هذه المجموعات فإنها تعتبر مفيدة بدرجة كبيرة للتعرف على الجزيئات. وبصفة عامة يمكن تقسيم طيف امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات العضوية إلى قسمين:

الأول: منطقة امتصاص عالية التردد High frequency portion:

وهي المنطقة التي يحدث فيها امتصاص للمجاميع الفعالة function group ويمتد نطاق العدد الموجي في هذه المنطقة من 1300 cm^{-1} إلى 3600 cm^{-1} .

الثاني: منطقة امتصاص منخفضة التردد low frequency portion :

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

الجدول

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

1. المنطقة 2500-4000 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 cm^{-1} :

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

3. المنطقة 1500-2000 cm^{-1} :

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

4. المنطقة 600-1500 cm^{-1} :

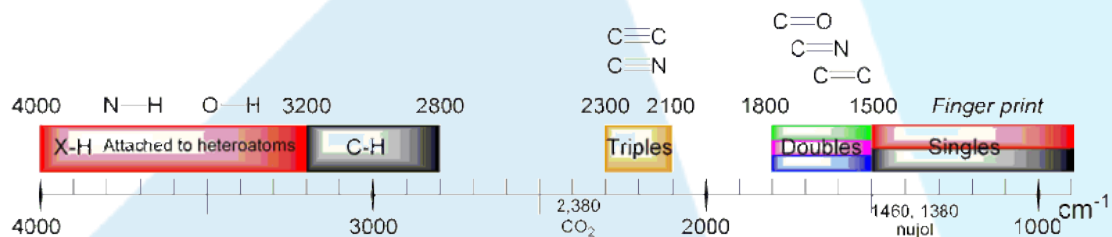
وهي منطقة البصمة finger print ويحدث فيها تمدد الروابط الأخرى والانحناء في الروابط وتحتوي هذه المنطقة على الامتصاصات الخاصة

بالرابطة الفردية بين ذرات الكربون والذرات الأخرى غير ذرات الهيدروجين مثل

$\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{Cl}$ 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.

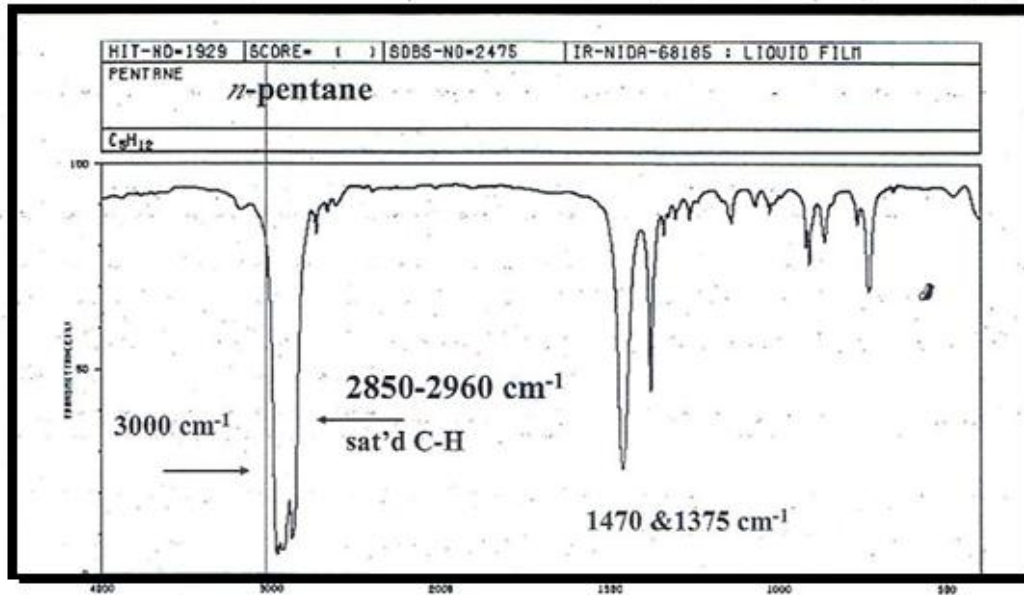
الشكل التالي يوضح مواقع اهتزاز الروابط



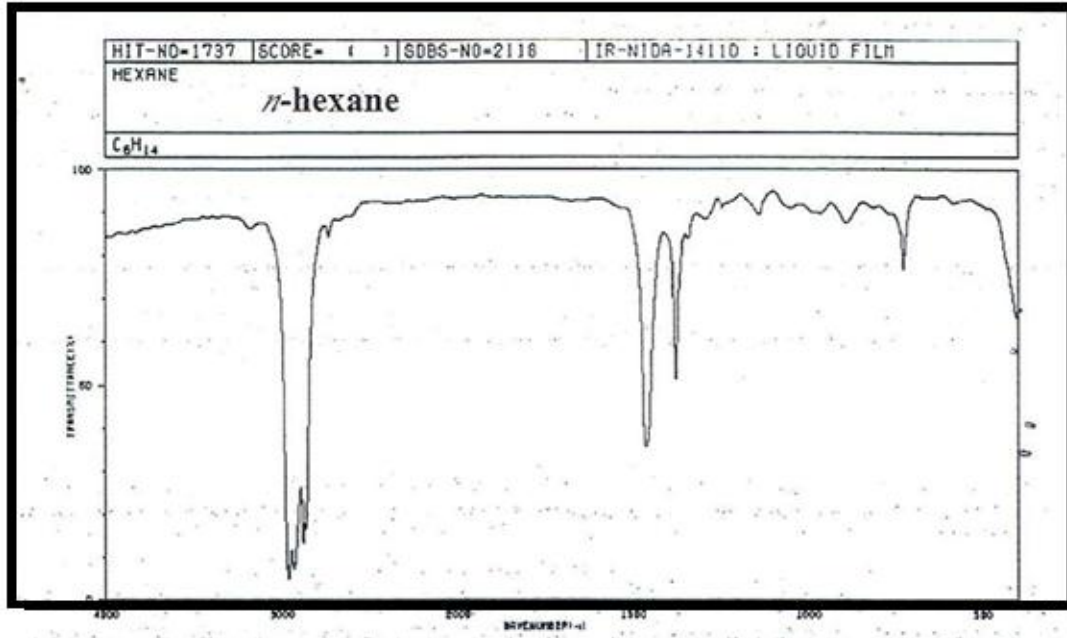
أمثلة عن بعض الاطياف المسجلة باستخدام جهاز الأشعة تحت الحمراء

1. الالكانات: Alkanes

تحتوي الالكانات على رابطة C-H المرتبط بالرابطية الأحادية لذلك يظهر امتصاص الامتطاط له عند $2850 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ ويعطي قمتين او اكثر بسبب الامتطاط المتناظر والامتطاط غير المتناظر اما امتصاص الانحناء فيظهر عند $1350 - 1480 \text{ cm}^{-1}$ وتعطي عصابة واحدة

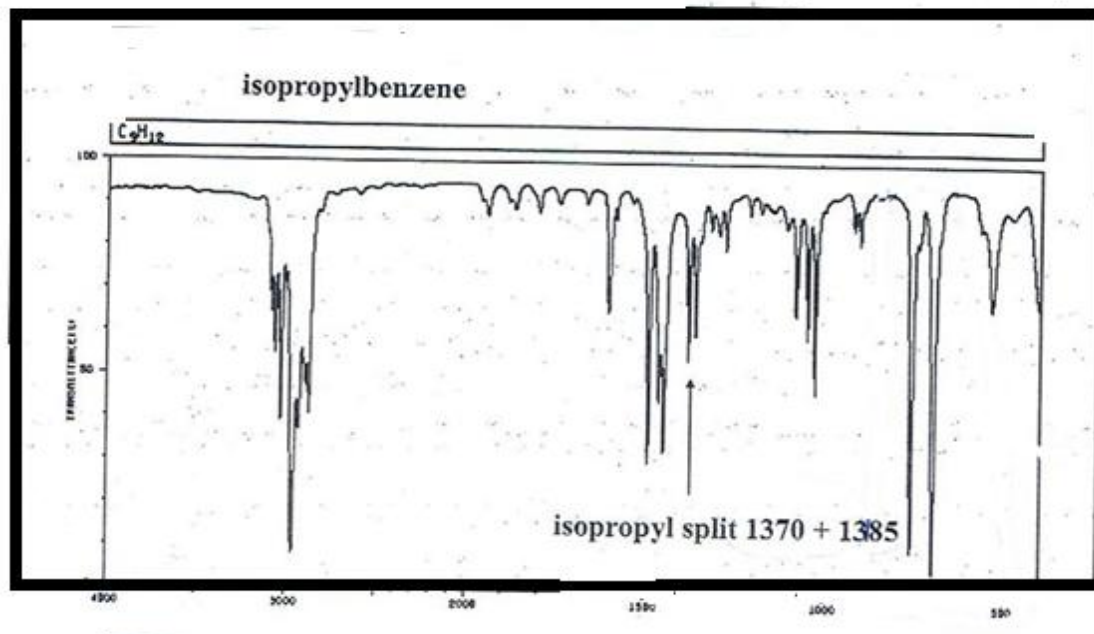


شكل رقم 1 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب n-pentane

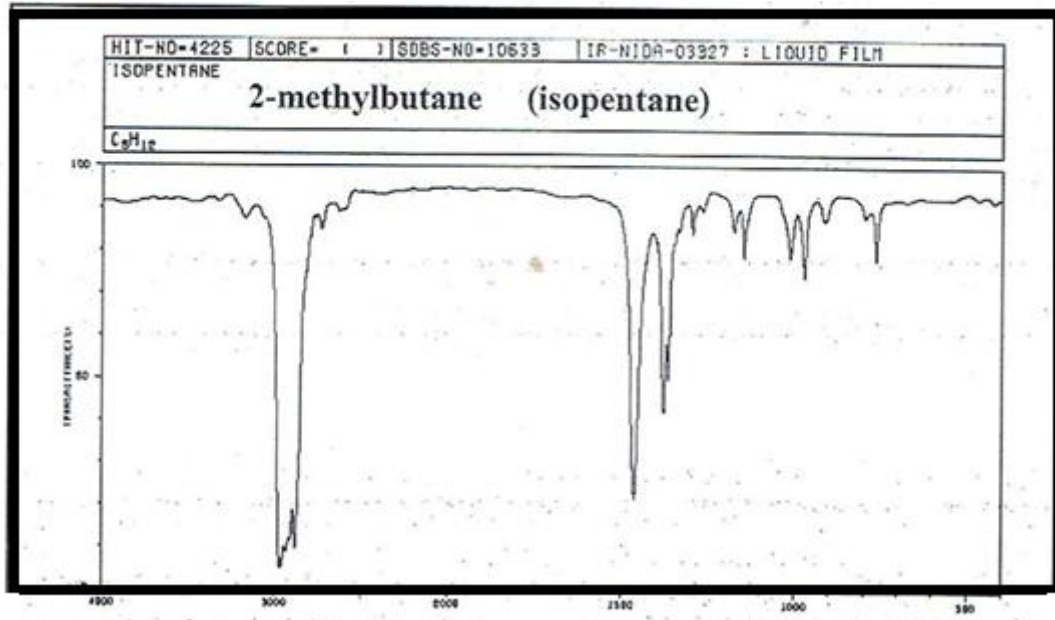


شكل رقم 2 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب n-hexane

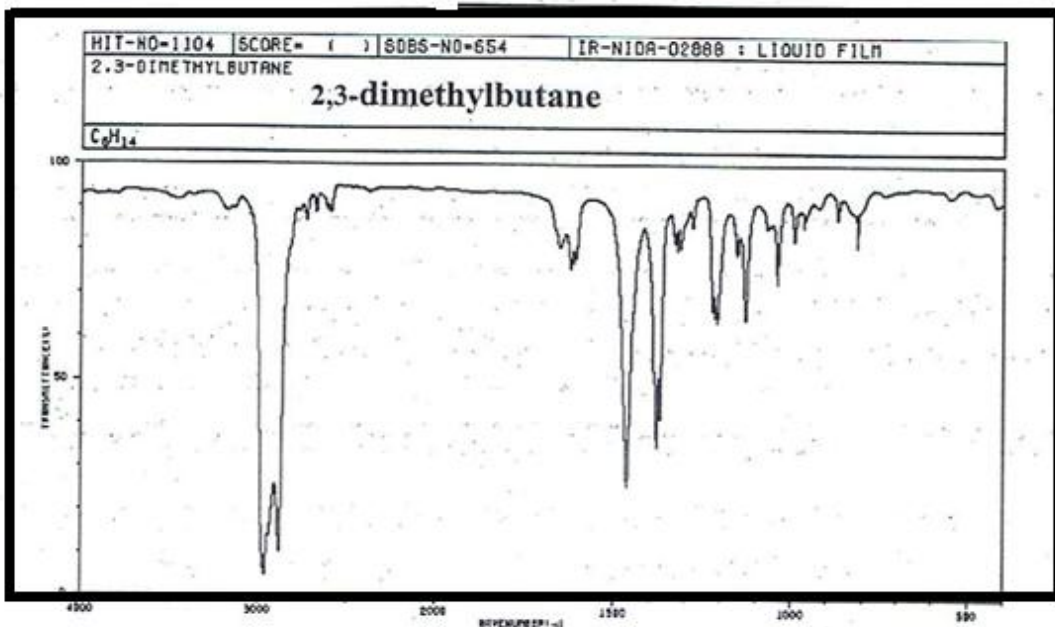
اما اهتزاز أو امتصاص الانحناء لمجموعة الايزوبروبيل فيظهر عند 1370 و 1380 ويعطي قمتين



شكل رقم 3 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Isopropyl



شكل رقم 4 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب Isopentane



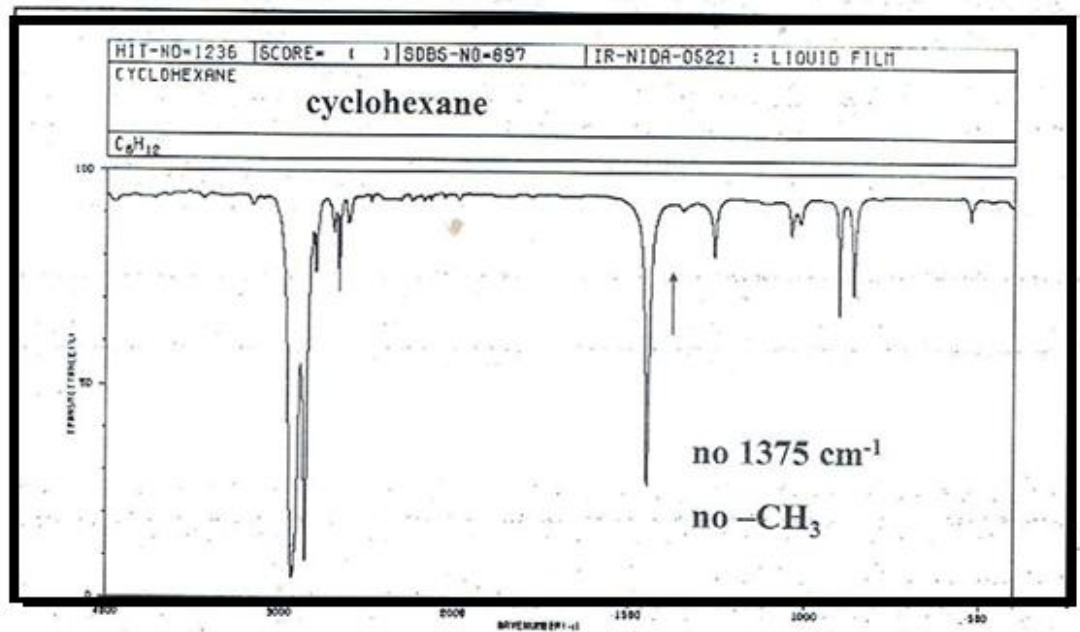
شكل رقم 5 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 2,3-Dimethylbutane

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

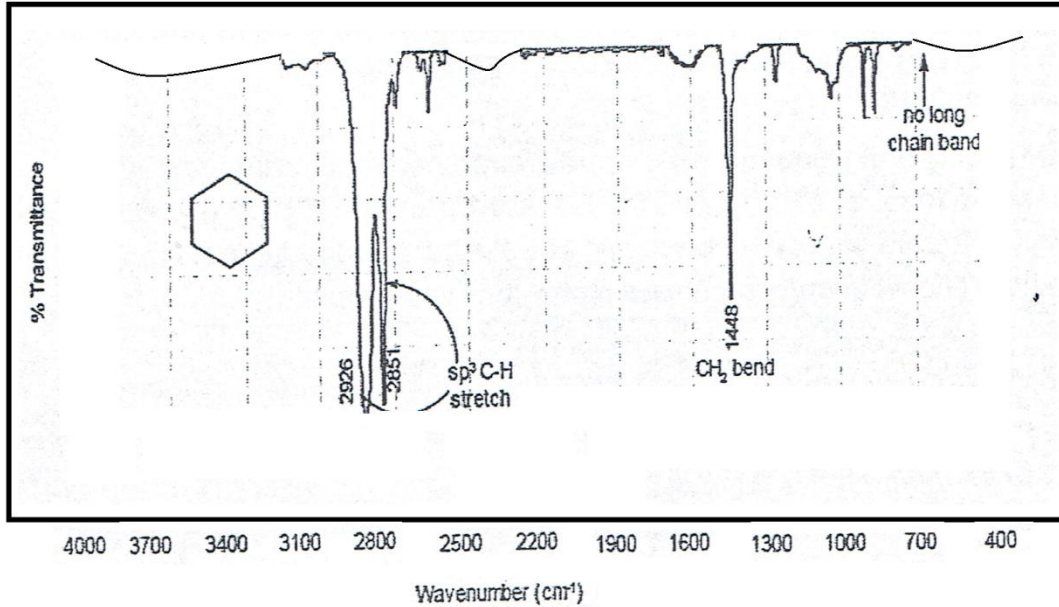
2. **الالكانات الحلقية : cycloalkane**

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

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



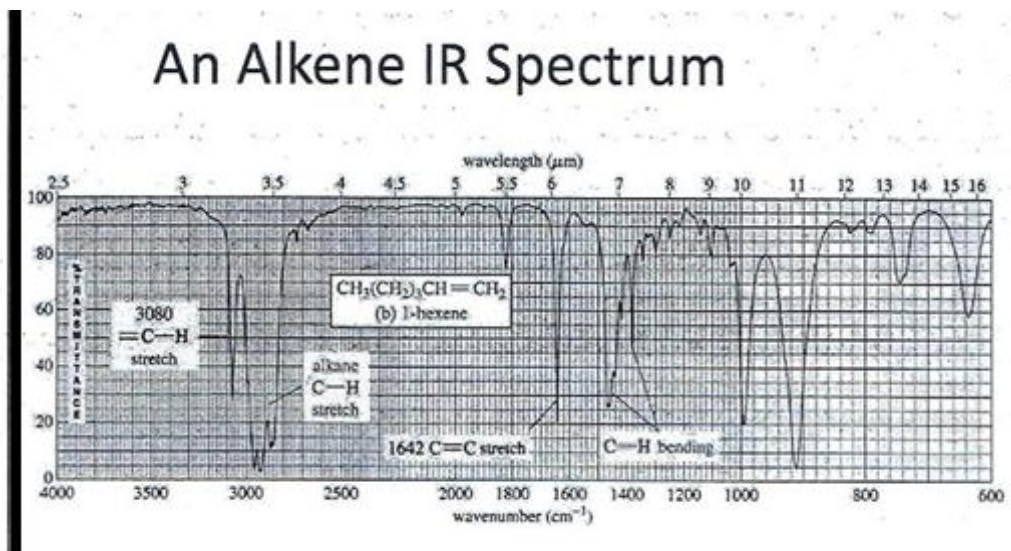
شكل رقم 6 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب cyclohexane والذي يبين اختفاء تردد CH_3



شكل رقم 7 يمثل طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب cyclohexane

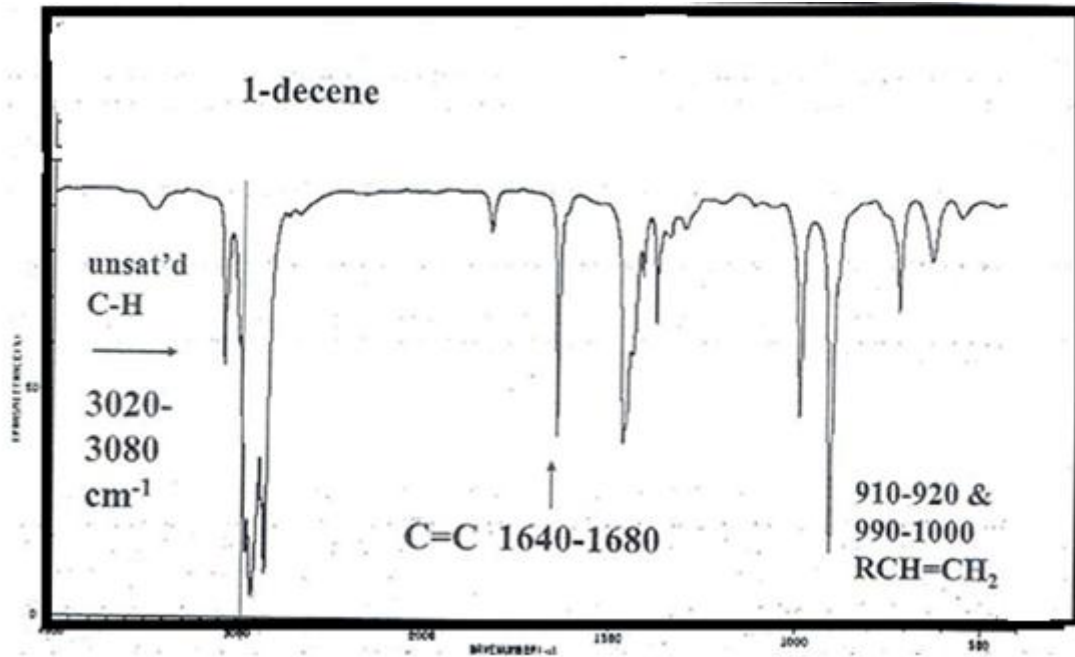
3. الألكينات : Alkenes

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

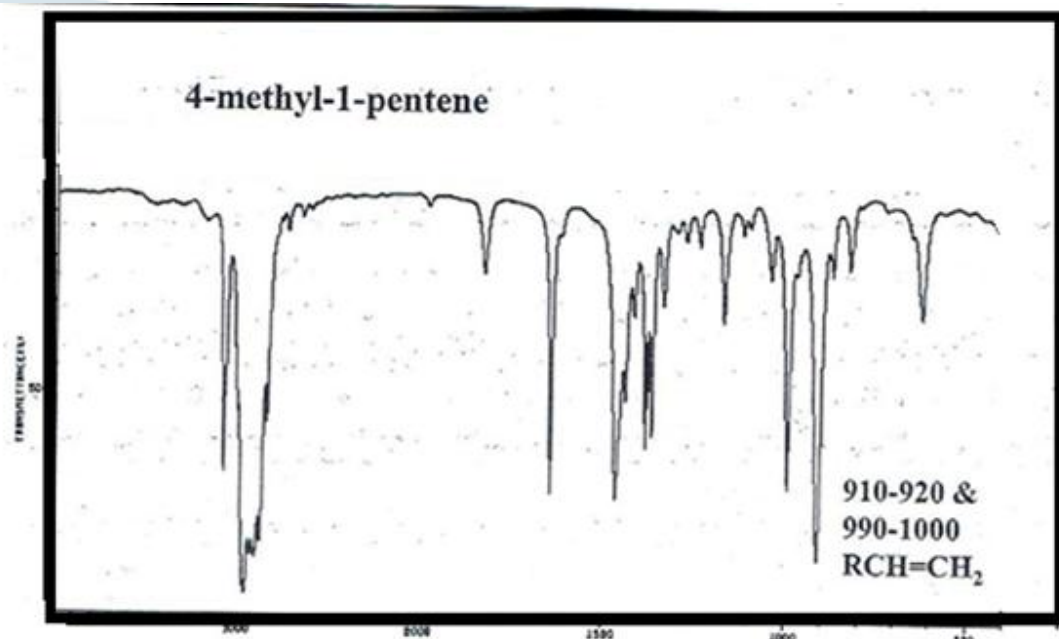


عصابة عند $995 - 985 \text{ cm}^{-1}$ و $915 - 905 \text{ cm}^{-1}$ عندما يكون vinyl -1

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

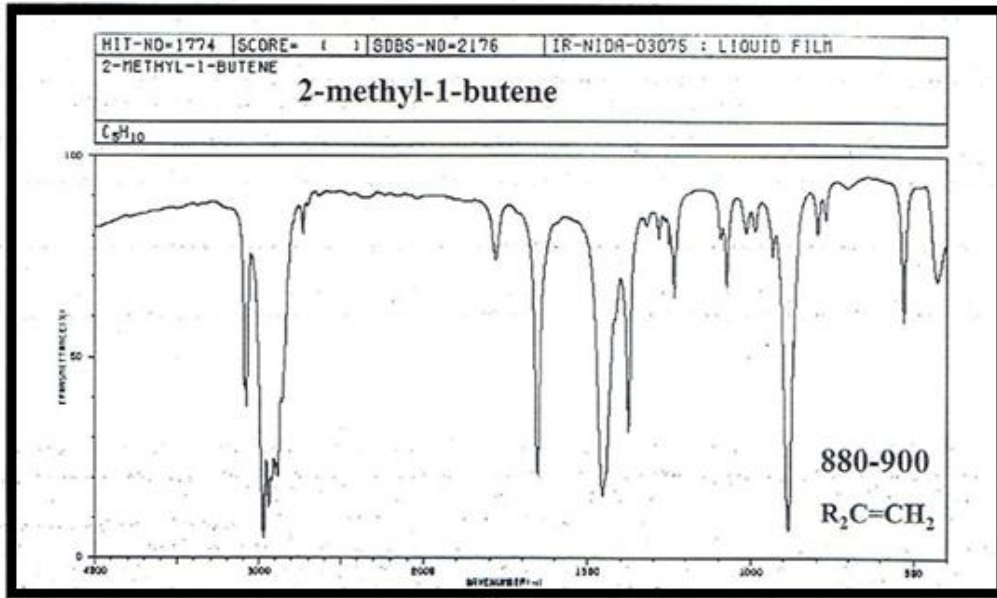


شكل رقم 8 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 1-Decene

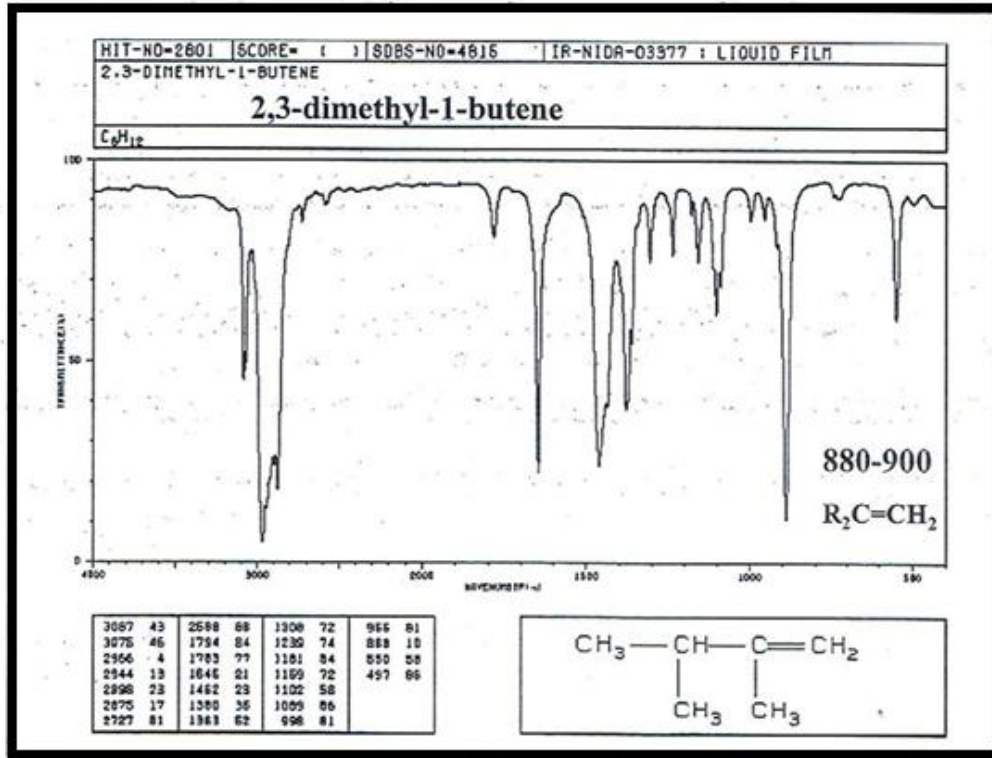


شكل رقم 9 يمثل طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب 4-Methyl-1-pentene

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



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

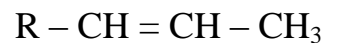
4- عصابة عند $675 - 730 \text{ cm}^{-1}$ عندما تكون الرابطة المزدوجة ثنائية الاستبدال على الجهتين مختلفة RCH=CHR بوضع cis-

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

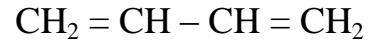
ملاحظة يجب الانتباه الى ان الالكن رباعي الاستبدال بذرات كربون لا يعطي عصابة للرابطة المزدوجة في طيف الاشعة تحت الحمراء او تكون ضعيفة جدا لعدم وجود فرق بالكهرسلبية بذرات الكربون حول الرابطة المزدوجة وبالتالي عدم وجود عزم ثنائي القطب

وتظهر الرابطة المزدوجة C=C عند الترددات الاتية

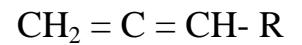
$1640 - 1680 \text{ cm}^{-1}$ وتكون قوية وحادة عندما تكون معزولة



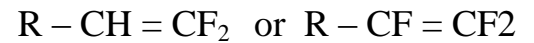
conjugated $1620 - 1640 \text{ cm}^{-1}$ وتكون قوية وحادة عندما تكون متعاقبة



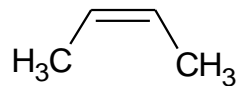
cumulated $2000 - 1900 \text{ cm}^{-1}$ وتكون قوية وحادة عندما تكون مقتترنة



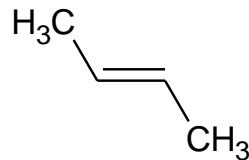
$1760 - 1750 \text{ cm}^{-1}$ وتكون قوية وحادة عندما تكون متصلة بمجاميع ساحبة قوية



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



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



جدول-1 : عصابات - IR للفحوم الهيدروجينية الالفاتية

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 الالفاتية

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 : عصابات IR للمركبات الحاوية على اذوت

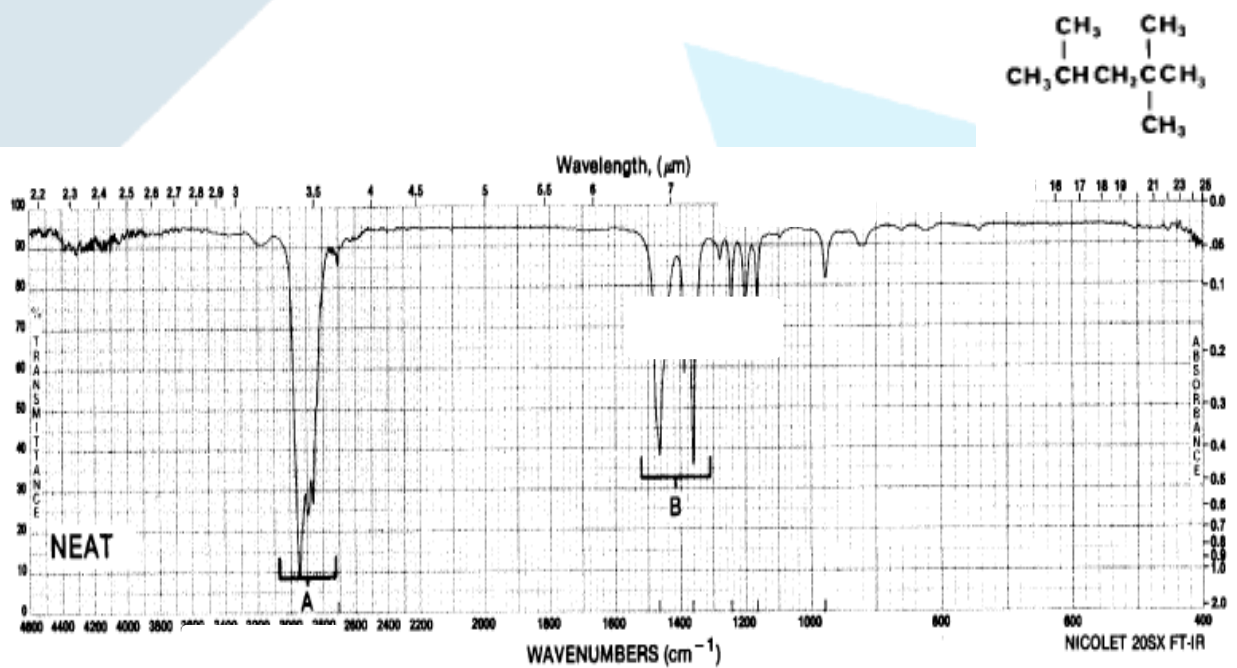
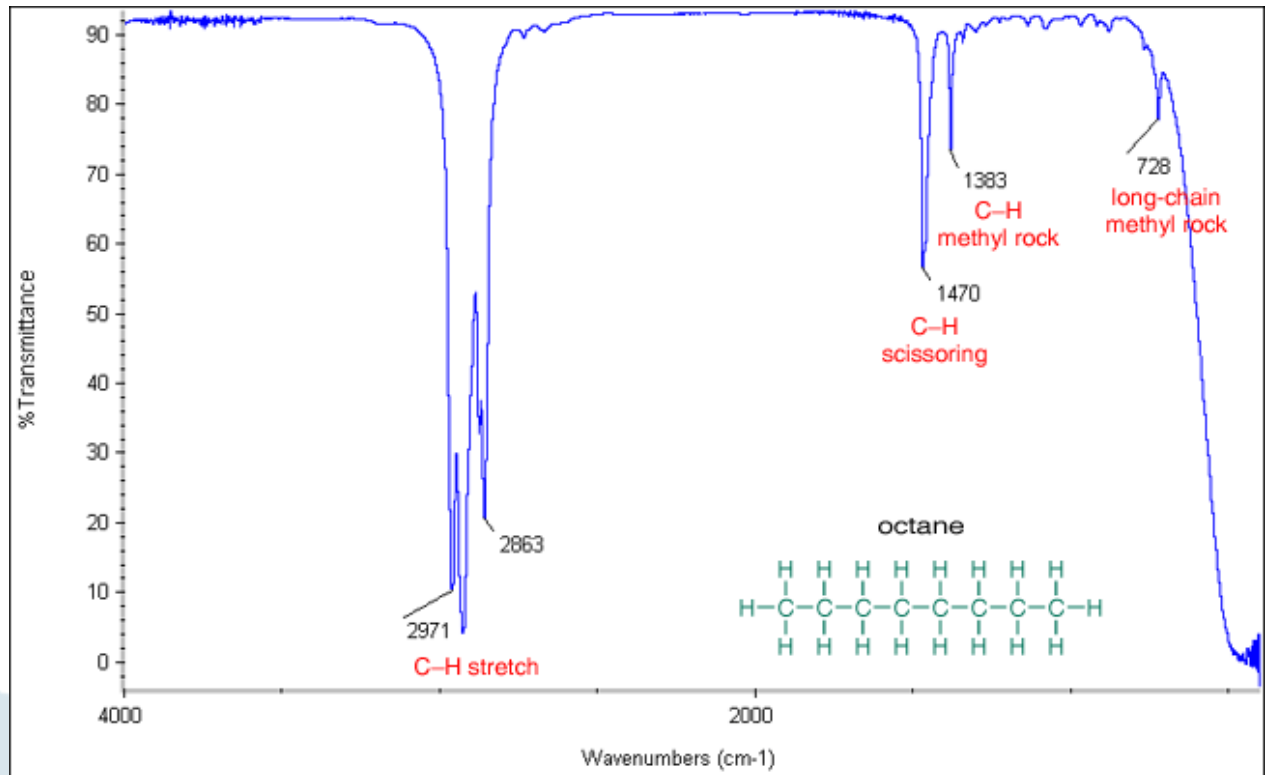
Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
3400 - 3250	Stretching N-H
Primary amine	Two bands : 3300 - 3400 and 3330 – 3250
Secondary amine	1 bande : 3350 – 3310
Tertiary amine	No
1650 – 1580	Bending N-H (primary amine)
1335 – 1250	stretching C-N (aromatic amine)
1250 -1020	stretching C-N (aliphatic amine)
910 –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

Table 4.5 Characteristic infrared bands of amides

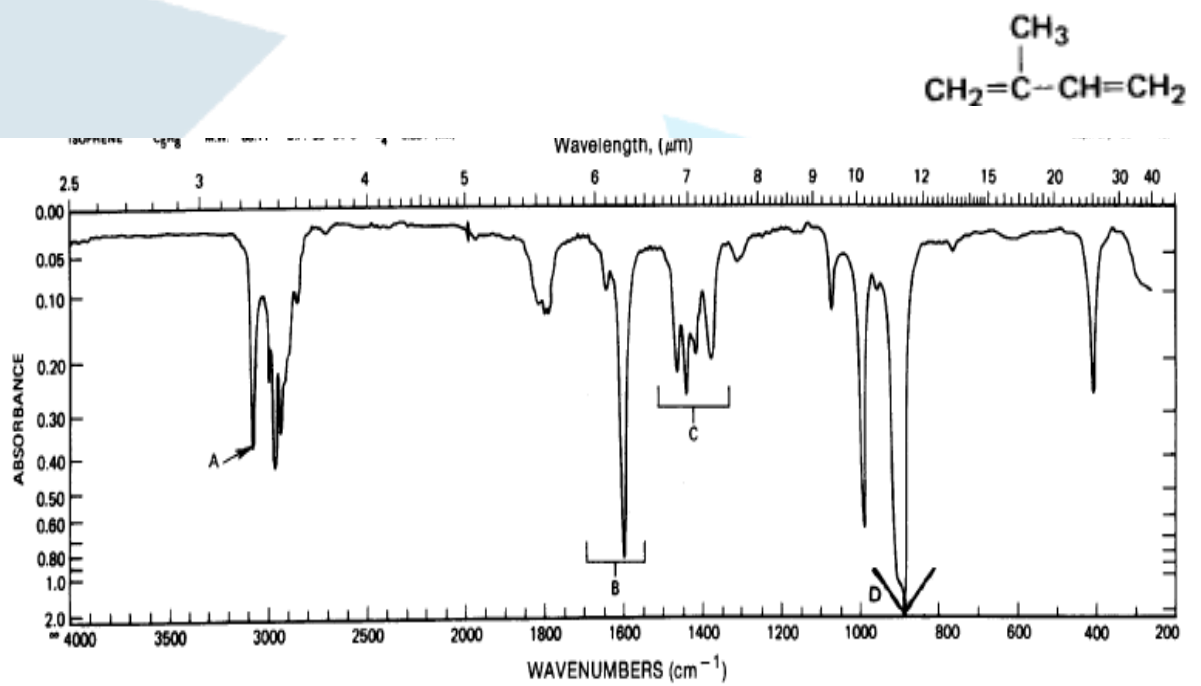
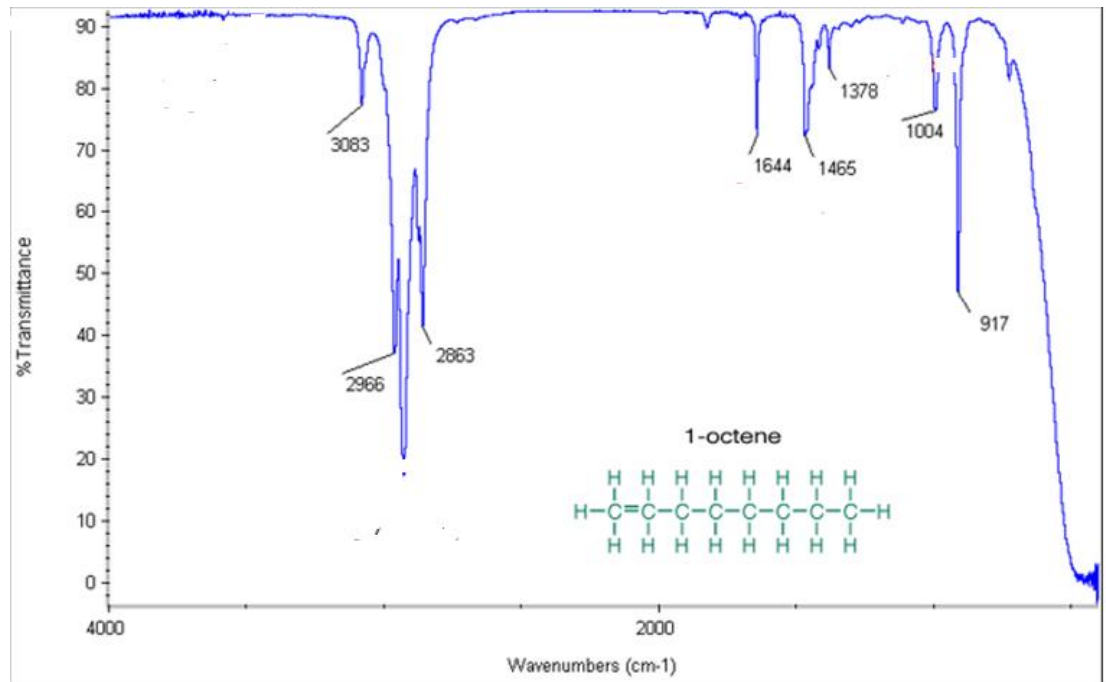
Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
3360–3340	Primary amide NH ₂ asymmetric stretching
3300–3250	Secondary amide N–H stretching
3190–3170	Primary amide NH ₂ symmetric stretching
3100–3060	Secondary amide amide II overtone
1680–1660	Primary amide C=O stretching
1680–1640	Secondary amide C=O stretching
1650–1620	Primary amide NH ₂ bending
1560–1530	Secondary amide N–H bending, C–N stretching
750–650	Secondary amide N–H wagging

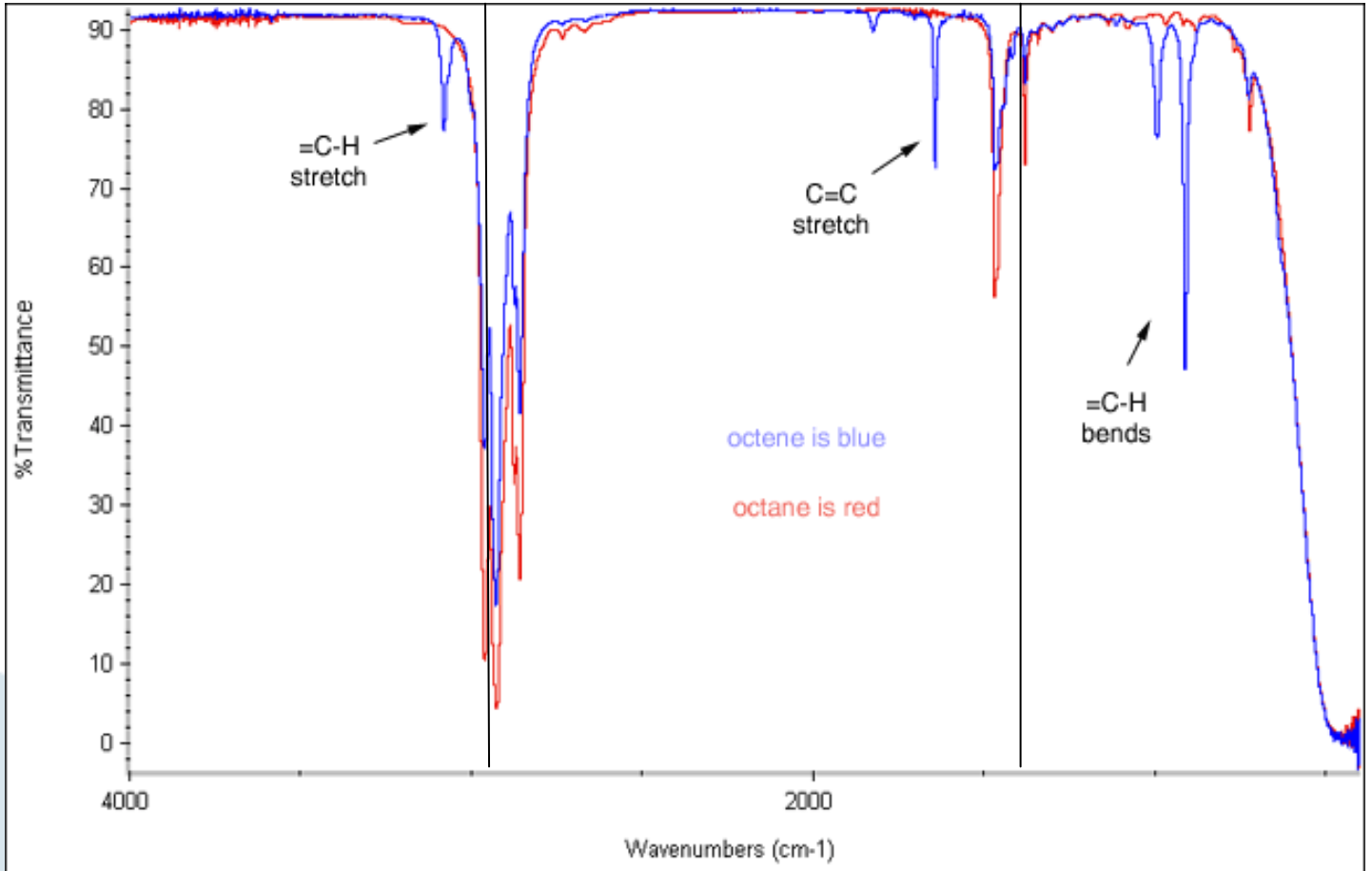
1.1 الألكانات

ALKANES



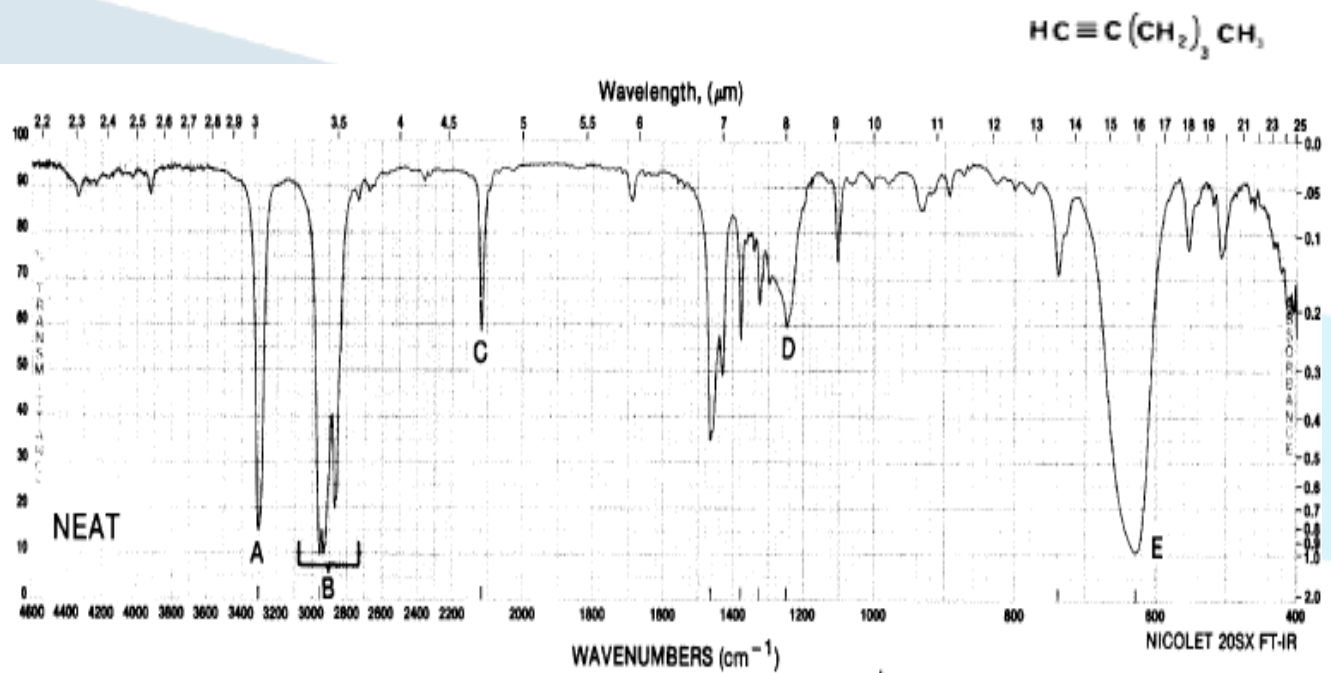
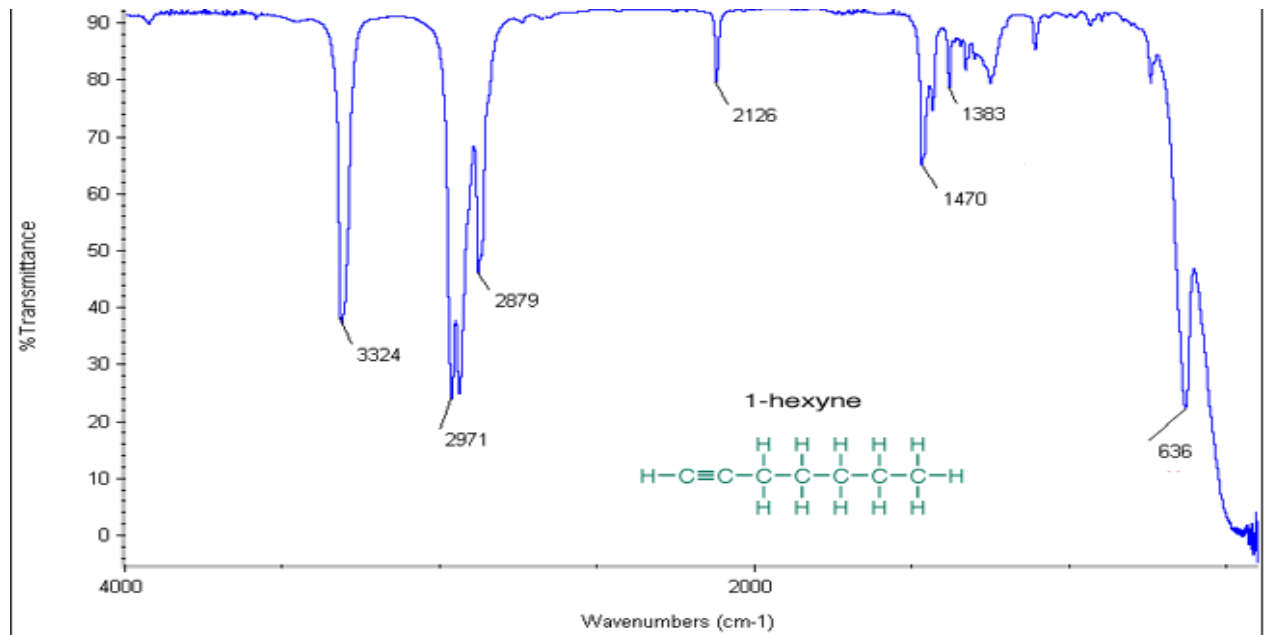
2. الألكينات ALKENES



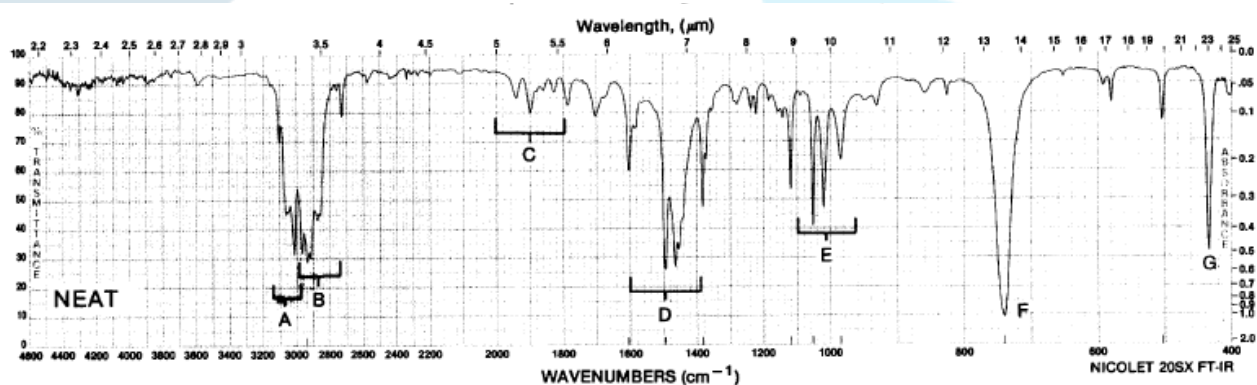
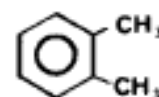
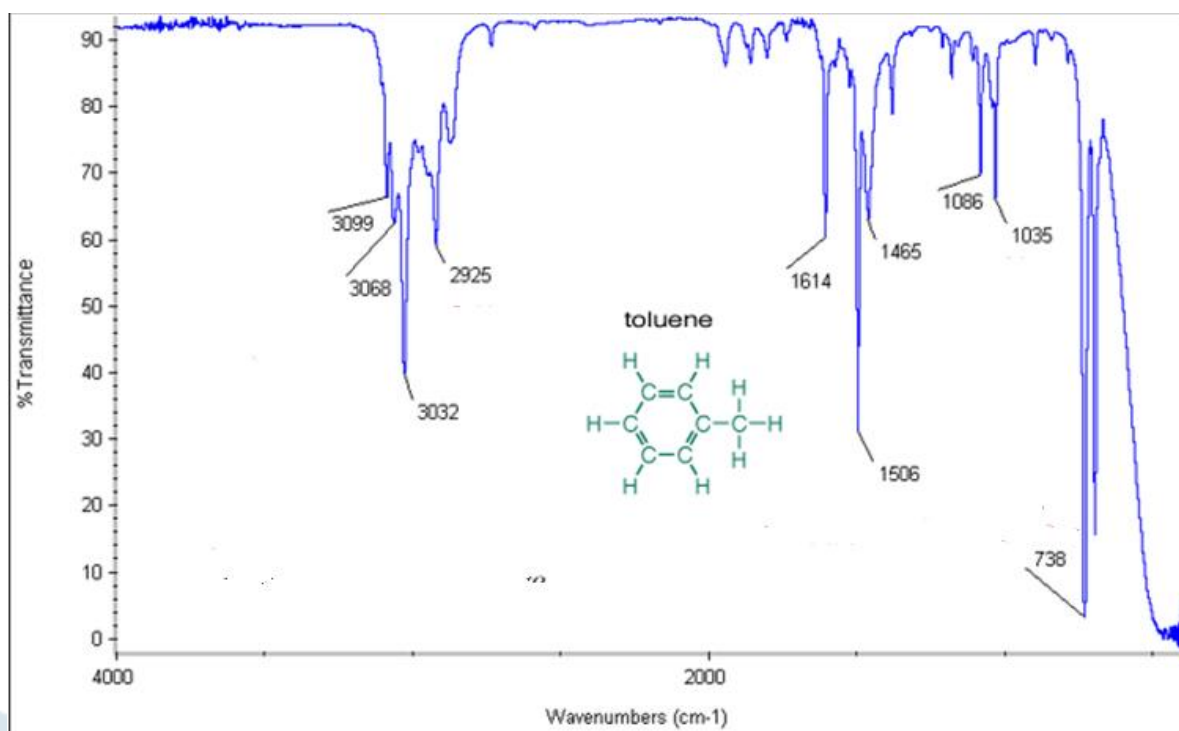


3. الألكينات

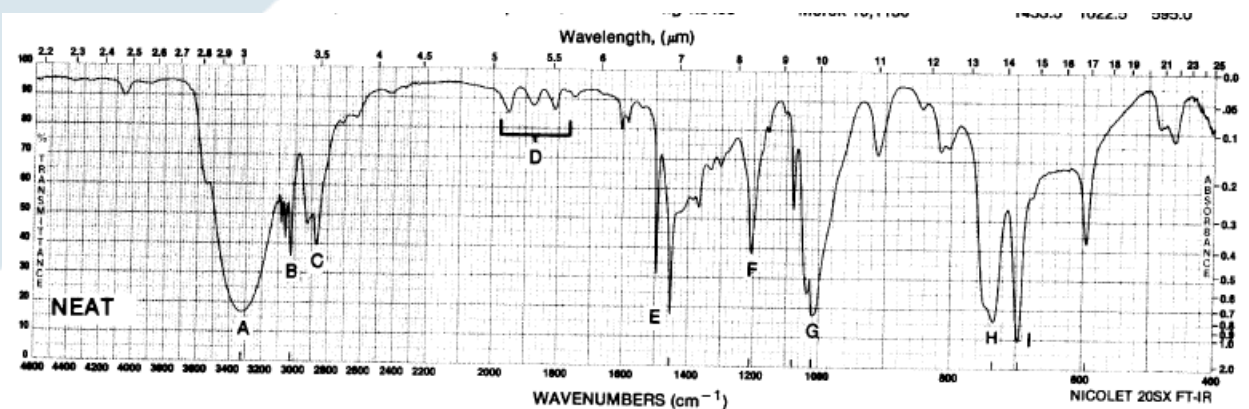
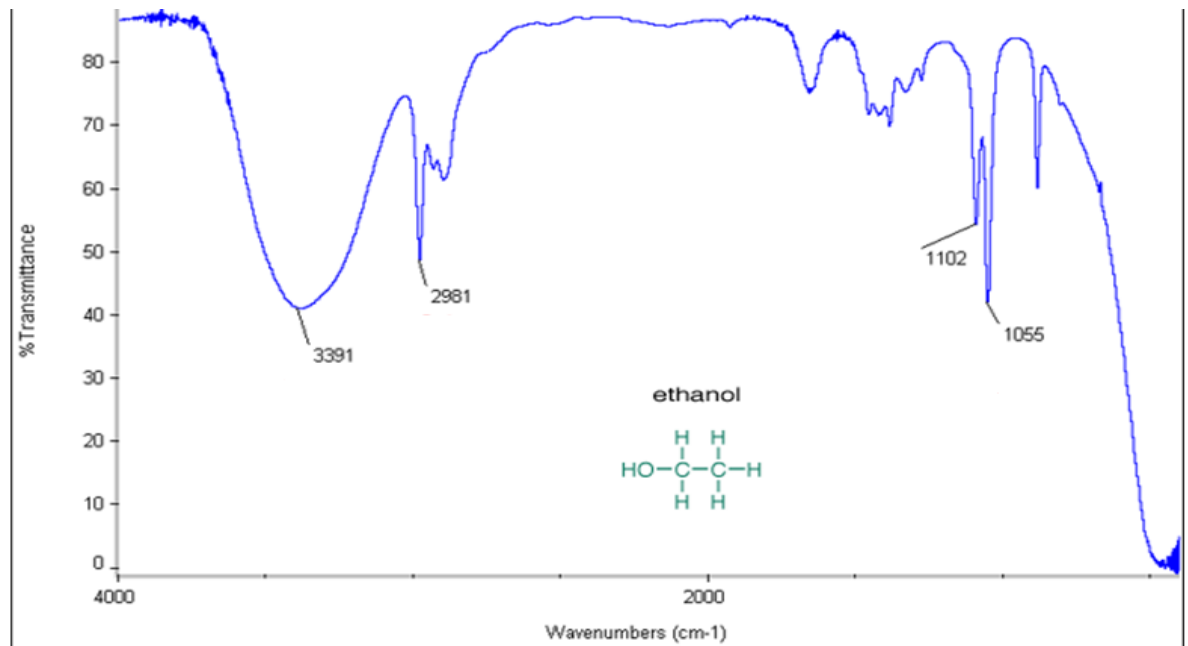
ALKYNES



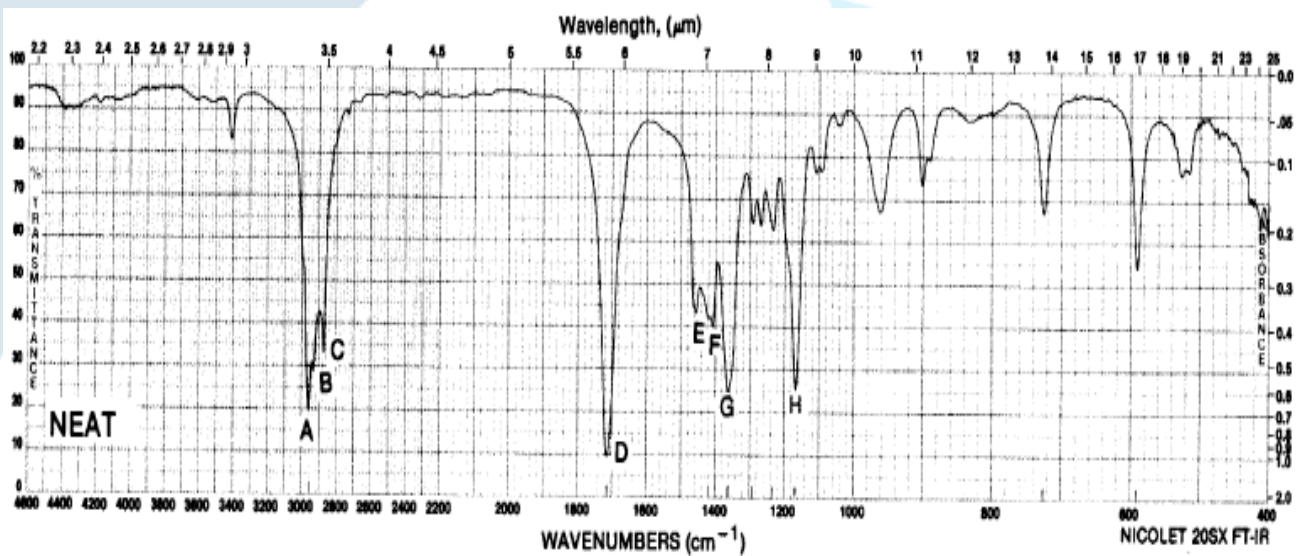
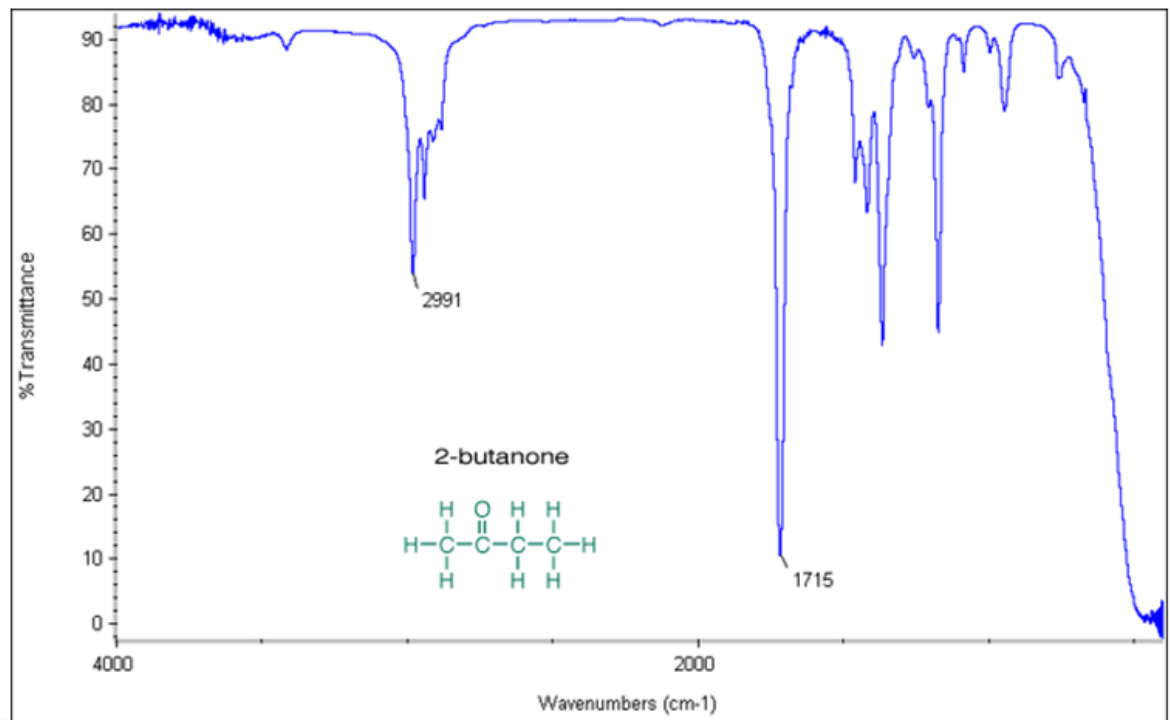
4. المركبات العطرية AROMATIC COMPOUNDS



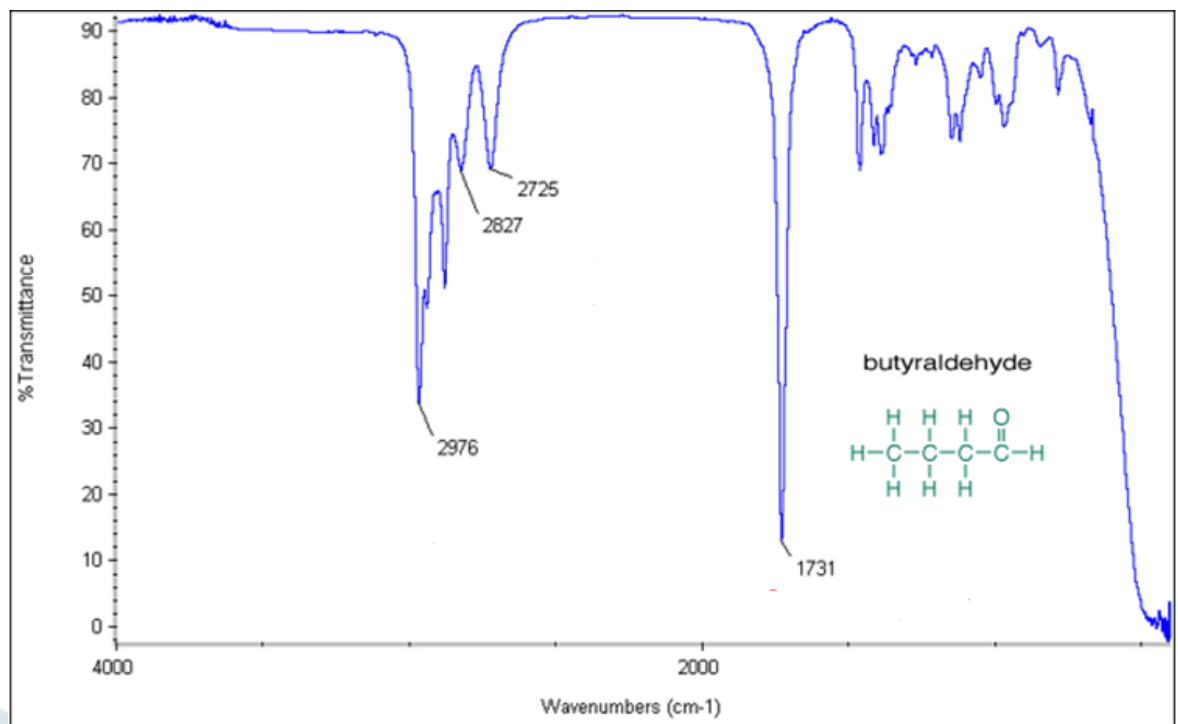
5. الكحولات



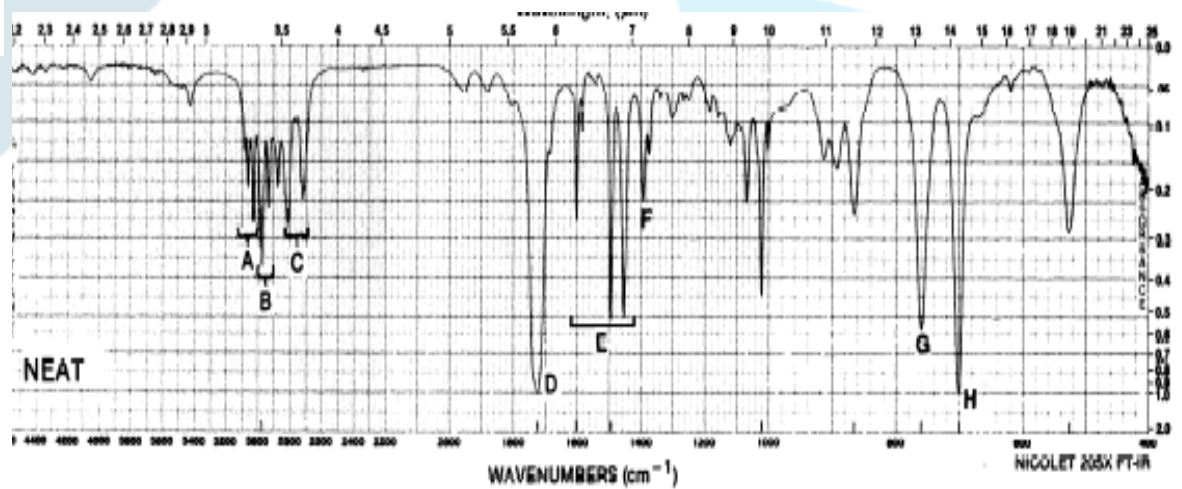
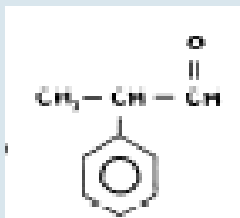
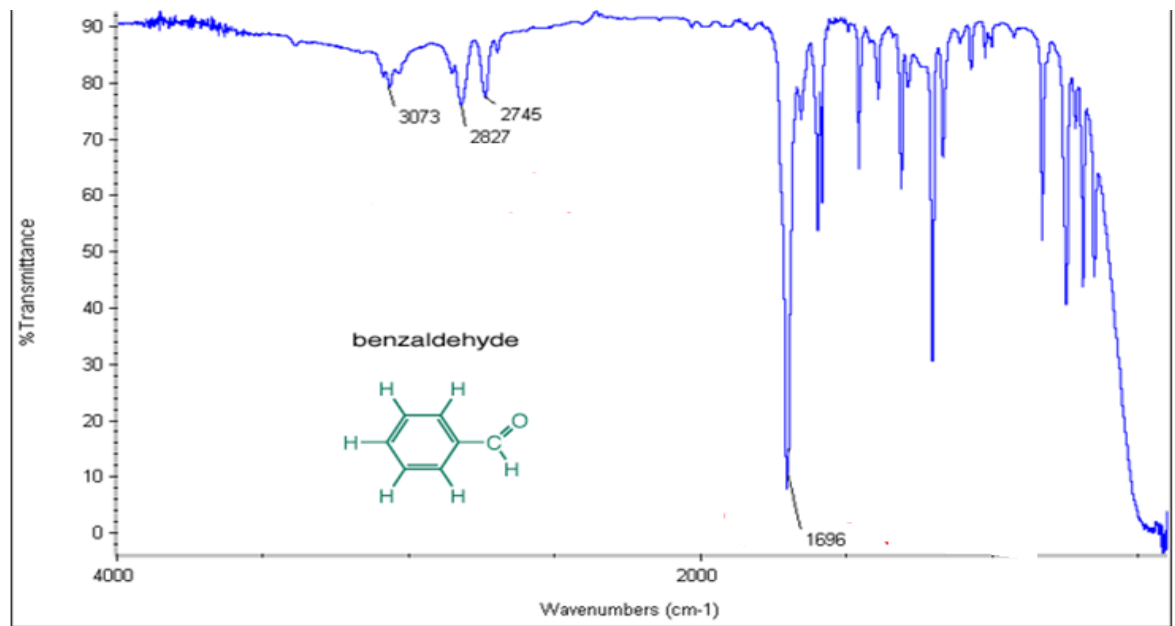
6 الكيتونات
KETONES



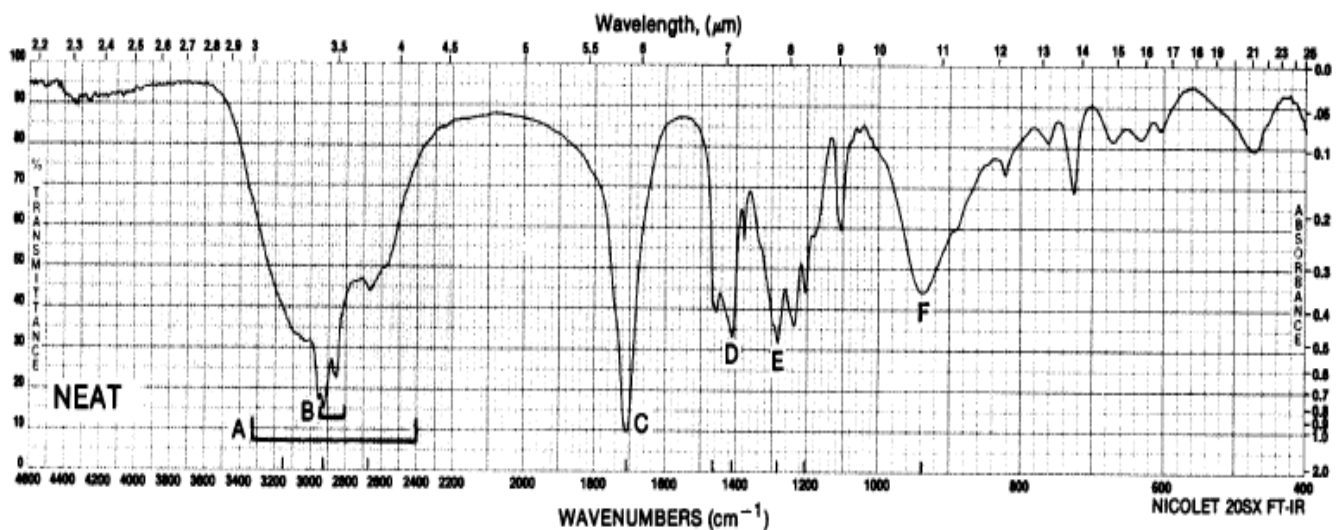
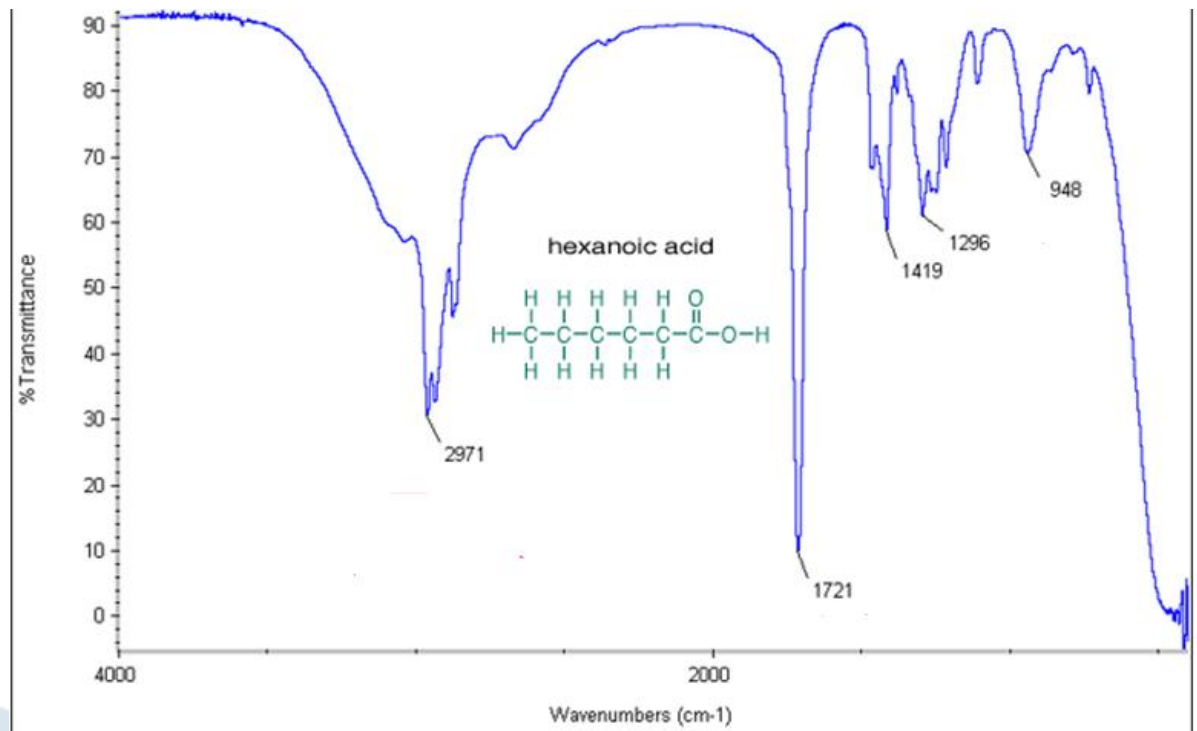
7. الألدهيدات الأليفاتية
ALIPHATIC ALDEHYDES



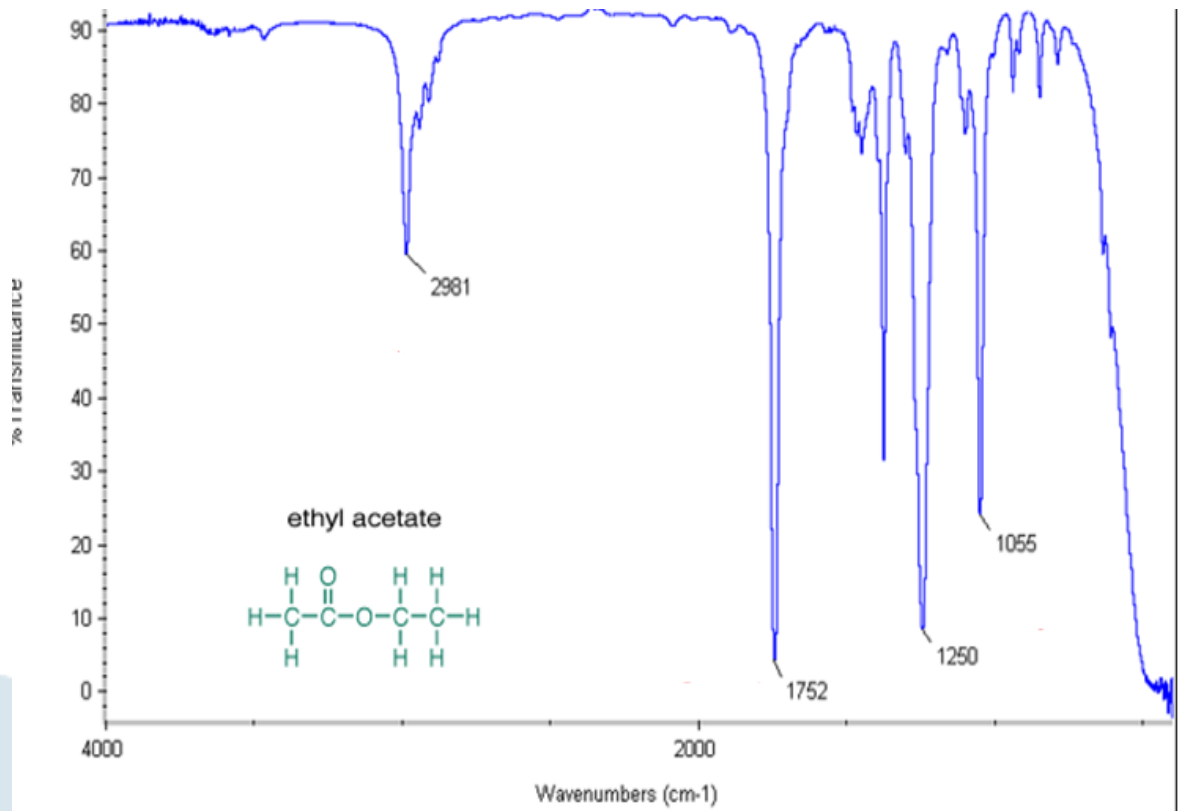
8. الالدهيدات العطرية AROMATIC ALDEHYDES



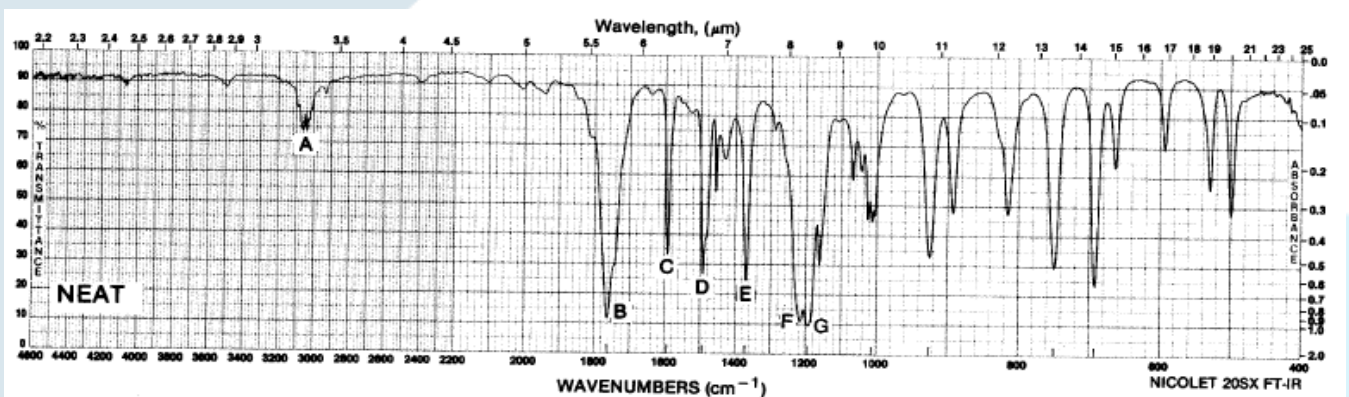
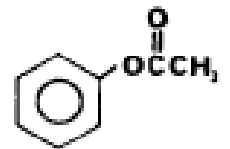
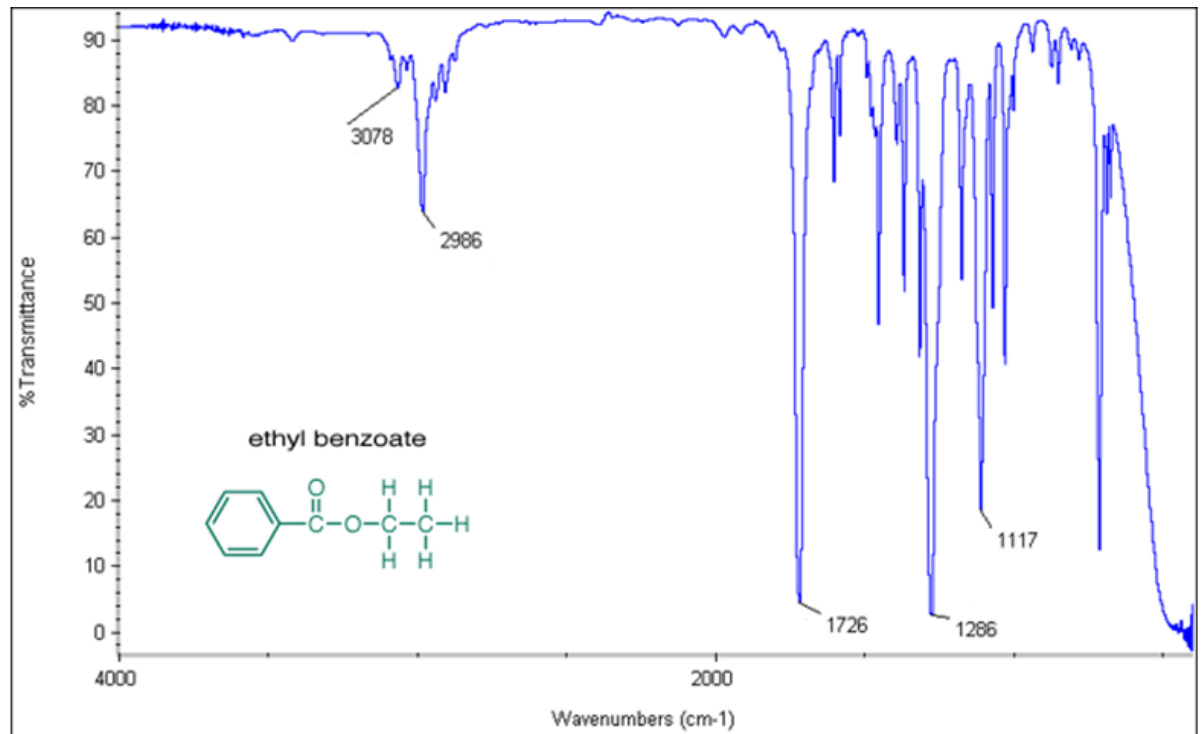
9. الحموض الكربوكسيلية CARBOXYLIC ACIDS



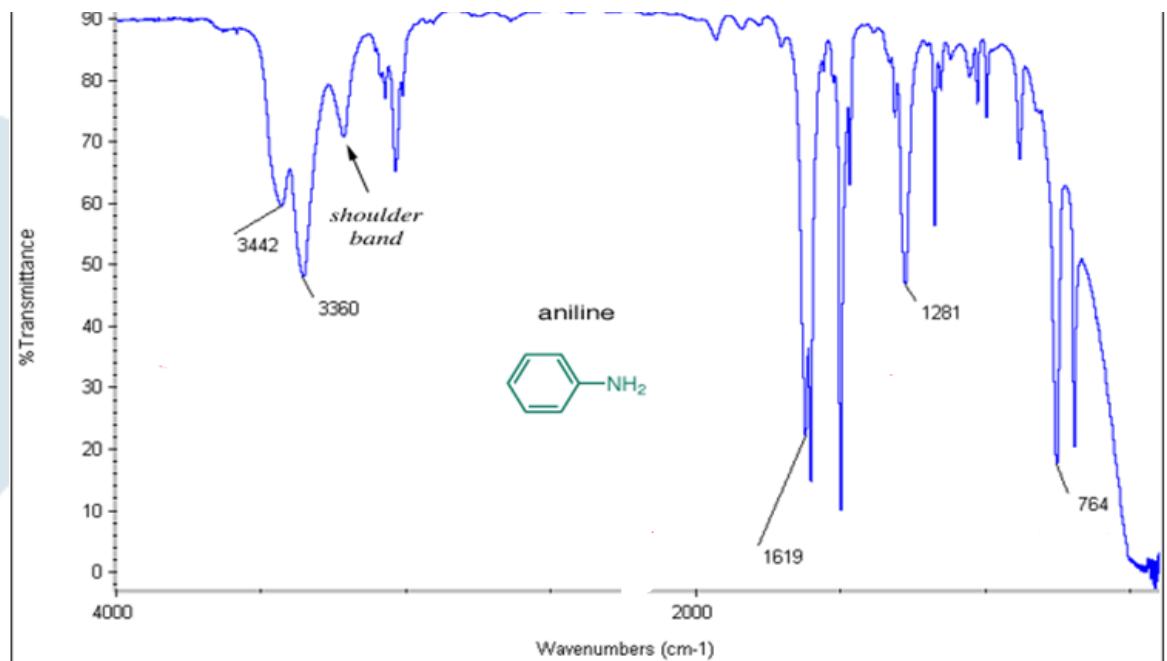
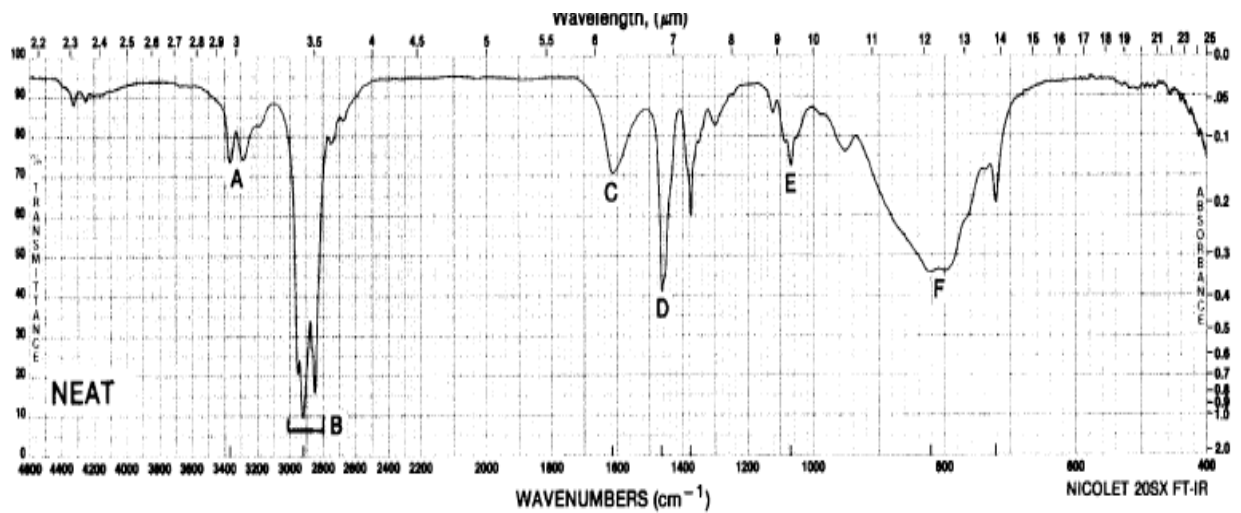
11. الاستيرات الالفاتية ESTERES (aliphatic)



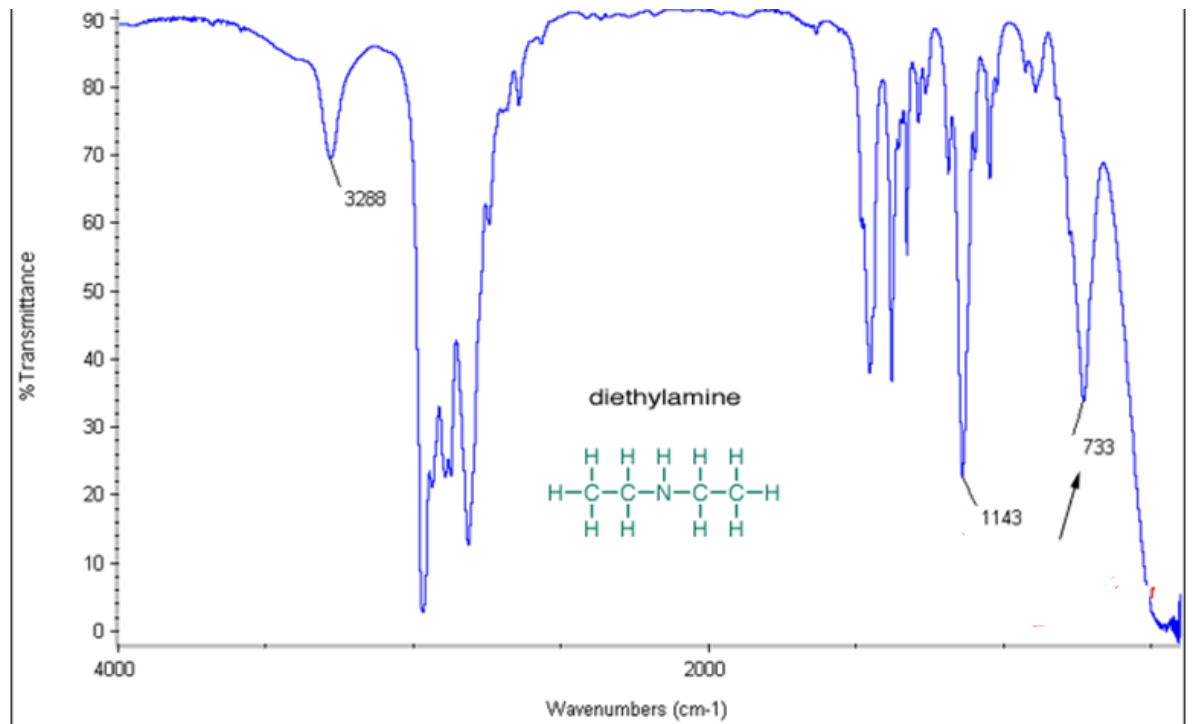
12. الاستيرات العطرية ESTERES (aromatic)



13. الامينات الاولى
 AMINE (primary)



14. الامينات الثانوية AMINE (secondary)



13. الامينات الثالثية

AMINE (TERTIARY)

