الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

د.فاديا الحاج حسين

تصميم اصطناع عضوي لمركب دوائي

الاصطناع الراجع

ينطلق، عادةً، الاصطناع الكيميائي لمركب دوائي أو لمشابه بنيوي من مواد أولية متوافرة تجارياً ورخيصة الثمن ثم يقوم بتحويلها عبر سلسلة من التفاعلات غير المكلفة إلى المركب الهدف.

يعتبر اصطناع كل مركب دوائي تحدياً بحد ذاته فلا توجد طرق موحدة لاصطناع جميع المركبات.

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

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

- يفترض أن يتمتع المخطط النهائي للاصطناع الدوائي لمركب ما بمجموعة من الميزات من أهمها:
  - أن يتضمن أقل عدد ممكن من المراحل.
  - أقصى مردود نهائي ممكن.
  - أن يتضمن التفاعلات السهل و الأقل كلفةً و الأكثر مردوداً.
  - الأقل خطورةً و تلويثاً للبيئة.

- يفترض أن يتم اختيار المواد الأولية اللازمة للاصطناع بحيث:
  - تعطي الفرصة الأفضل للحصول على المركب المطلوب.
  - تكون رخيصة الثمن.
  - متوافرة تجارياً.
- تستخدم مقاربة **التقطيع** (**disconnection**):
  - تحديد المواد الأولية اللازمة للاصطناع.
  - تحديد الخطوات اللازم اتباعها في هذا الاصطناع.

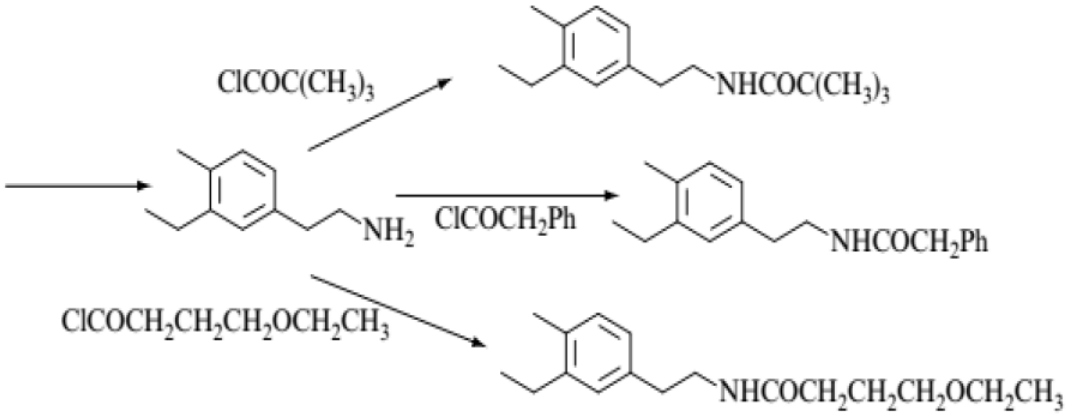
ملاحظة: يمكن تحديد الطريق الأنسب و المواد الأولية الأفضل لاصطناع مركب ما من خلال إجراء تعديلات بنيوية على طريق معروف سابقاً لاصطناع مركب مشابه بنيوياً للمركب المطلوب.

- يعتمد اختيار التفاعلات الكيميائية المستخدمة في اصطناع مركب ما على البنية الكيميائية للمركب الهدف.
- يجب عند اختيار هذه التفاعلات مراعاة الاعتبارات التالية:
  - التفاعل ذو مردود عالي جداً.
  - نواتج التفاعل سهلة الفصل 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).

Dr.Fadia Hajhussein

- يعتبر التنوع أو التشعب من الميزات الهامة في تصميم اصطناع دوائي.
- يجب على طريقة الاصطناع المختارة أن تتمتع 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.
  - إدخال متبادلات جديدة على مواقع لا تملك متبادلات أصلا.

- **مثال**: يمكن وجود مجموعة أمينية من إدخال سلاسل جانبية متنوعة باستخدام تفاعل الأسيلة (N-acylation).



- ينتج عن عملية التقطيع أجزاء تعرف باسم *Synthons*.
- يتم تمثيل كل مرحلة من المراحل بسهم مضاعف ⟹
- يشار إلى الرابط الذي سيتم عنده التقطيع بوضع خط متعرج بشكل عمودي عليه
- تتحول، على الورق، كل واحدة من الأجزاء الناتجة (*Synthons*) إلى مركب حقيقي يعرف باسم الكاشف (*reagent*).
- يكون الكاشف ذو بنية كيميائية مطابقة لبنية الجزء الموافق.

⟵ *Forward reaction (Synthetic connection)*

⟹ ***Retrosynthetic disconnection***

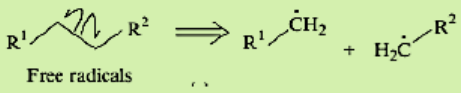
Dr Fadia

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

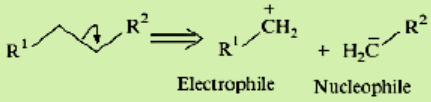
ملاحظة: يجب الأخذ بعين الاعتبار جميع احتمالات و إمكانيات إجراء القطع.

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

- يمكن إجراء التقطيع بطريقتين:
  - **متناظرة** (*homolytic*).

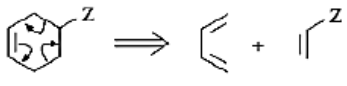


  - **غير متناظرة** (*heterolytic*).



ملاحظة: إجراء التقطيع بطريقة متناظرة غير مفضل عادةً وذلك بسبب صعوبة توقع تفاعلات إعادة الربط.

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



- يتم، عادةً، إجراء التقطيع عند أجزاء البنية الكيميائية المرتبطة مع بعضها البعض بواسطة مجموعات وظيفية.
- يعطي **التقطيع غير المتناظر** المقاربة الأكثر فائدةً لتصميم اصطناع دوائي لأنه يقسم الجزيئة بسهولة إلى أجزاء محبة للالكترونات وأجزاء محبة للنواة .
- يمكن تحويل الأجزاء الناتجة، بسهولة كبيرة، إلى الكواشف المحبة للالكترونات والكواشف المحبة للنواة الموافقة.

Dr Fadia Hajhussein

- تعتبر طرق التقطيع غير المتناظر الأكثر استخداماً:
  - ✓ تلك التي تعطي أنماط ثابتة.
  - ✓ تلك التي يمكن إجراؤها بآلية تقطيع سهلة (الحلمهة مثلاً) لأن إمكانية إعادة ربطها أسهل بكثير.
- يتم، في كل مرحلة من مراحل التقطيع، الاعتماد على الأجزاء الناتجة (Synthons) كدليل لاختيار الكاشف الحقيقي الموافق.
- يستخدم الكاشف السابق في الاصطناع الفعلي (reconversion synthesis).
- تكون هذه الكواشف عبارة عن المركبات الكيميائية التي تمتلك مراكز التفاعل المناسبة المحبة للنواة أو المحبة للالكترونات.

أمثلة:

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

- يمكن لجزء محب للألكترونات مثل ($R\text{-}CO^+$) أن يكون الكاشف المقابل لها هو كلورور الحمض (RCOCl) أو الأستر (RCOOR`).

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

-**التخدير** هي عملية استخدام الأدوية القادرة على محاصرة الإحساس بالألم بصورة أساسية، وبعض الإحساسات الأخرى في مجال الطب (خاصة الجراحة، وطب الأسنان). ويشمل: المسكنات (التي تخفف، أو تمنع الألم)، والشلل المؤقت لعضلات الجسم (ارتخاء العضلات)، وفقدان الذاكرة، وفقدان الوعي. يستعمل التخدير لمساعدة المريض على الخضوع للإجراءات الطبية، والعمليات الجراحية دون ألم أو معاناة. ويوجد نوعين أساسيين للتخدير:

تخدير عام: يثبط نشاط الجهاز العصبي المركزي، مما يؤدي إلى فقدان الوعي، وفقدان عام للإحساس يشمل كامل الجسم.

Dr. Fadia Hajhussein

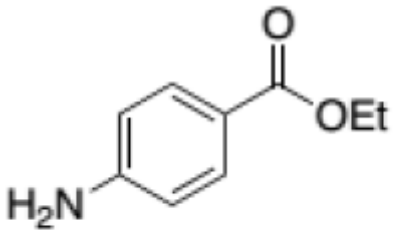
الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

د.فاديا الحاج حسين

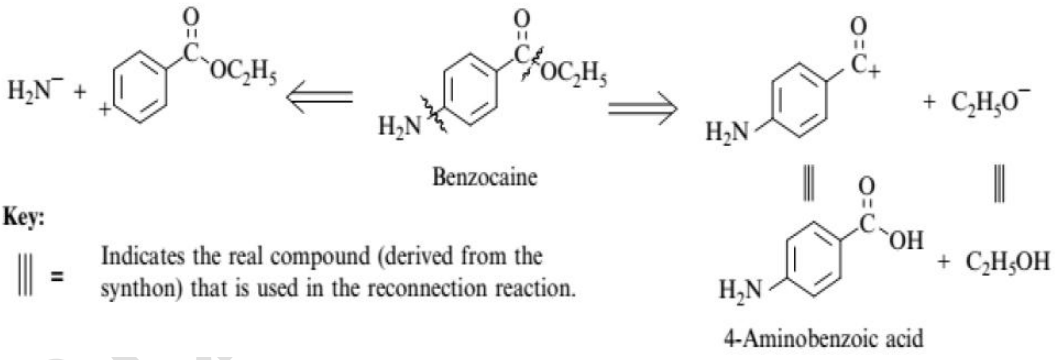
تخدير موضعي هو التخدير لمنطقة معينة من الجسم لأجراء جراحة صغرى في هذا العضو أو الجزء من الجسد بخلاف التخدير الكامل أو الكلي.

البنزوكايين (Benzocaine)، هو مخدر موضعي (**Topical anesthetic**) يمنع انتقال إشارات الألم إلى الدماغ ؛ يستعمل البنزوكايين لعلاج مجموعة متنوعة من الحالات المرتبطة بالألم . يمكن استخدامه في: التخدير الموضعي للأغشية المخاطية الفموية و البلعومية (التهاب الحلق ، القروح الباردة ، تقرحات الفم ، وجع الأسنان ، التهاب اللثة ، تهيج الأسنان) التخدير الموضعي الجراحي أو الإجرائي ألم الأذن (وجع الأذن)



benzocaine

Ethyl 4-aminobenzoate



تعتبر مجموعات الاستر والأمين الأماكن الأكثر ملاءمةً لإجراء التقطيع وهنا يعتمد اختيار الطريق المتبع في التقطيع على خبرة الباحث.

تعتمد المقاربة المنطقية على اختيار الأجزاء المقابلة للكواشف التي يمكن إعادة ربطها بسهولة لاصطناع المركب المطلوب.

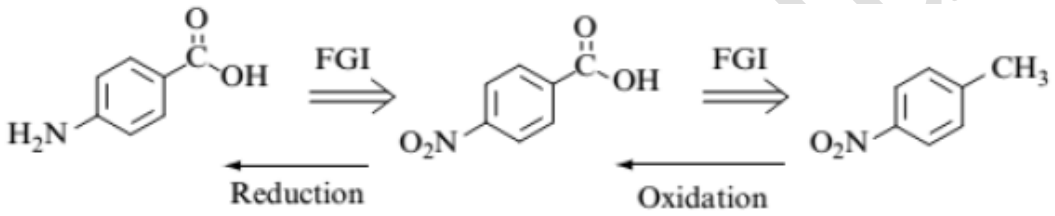
يظهر، في حالتنا هذه، أن إجراء التقطيع عند الاستر هو الطريق الأفضل لأن تشكيل الاستر سهل نسبياً في حين أنه من غير السهل إدخال مجموعة أمينية محبة للنواة على حلقة بنزن يعتبر الايتانول مادة أولية متوافرة تجارياً في حين أن حمض ٤-أمينو البنزوئيك ليس كذلك.

Dr Fadia Hussien

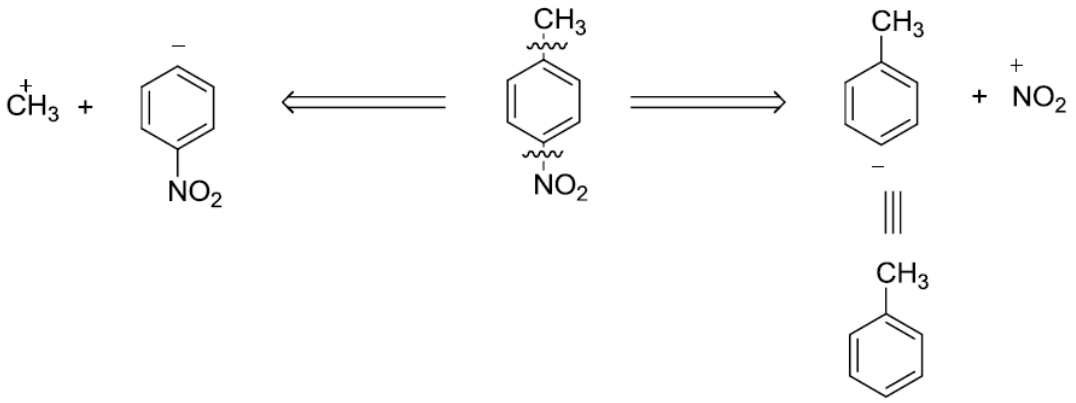
تتمثل الخطوة التالية، بناءً على ذلك، في تحديد مكان التقطيع عند مجموعات الأمين أو الحمض الكربوكسيلي التابعة لحمض ٤-أمينو البنزوئيك. لا توجد تفاعلات بسيطة وغير مكلفة لربط هذه المجموعات الوظيفية مع حلقة البنزن وبالتالي ستكون المرحلة التالية هي مرحلة **التحويل بين المجموعات الوظيفية** (FGI) *Functional Group Inter Conversion*.

- يمكن الحصول على مجموعات الحموض الكربوكسيلية العطرية بأكسدة مجموعة ميتيل عطرية .
- يمكن الحصول على مجموعة الأمين العطرية بإرجاع مجموعة نترو الموافقة.

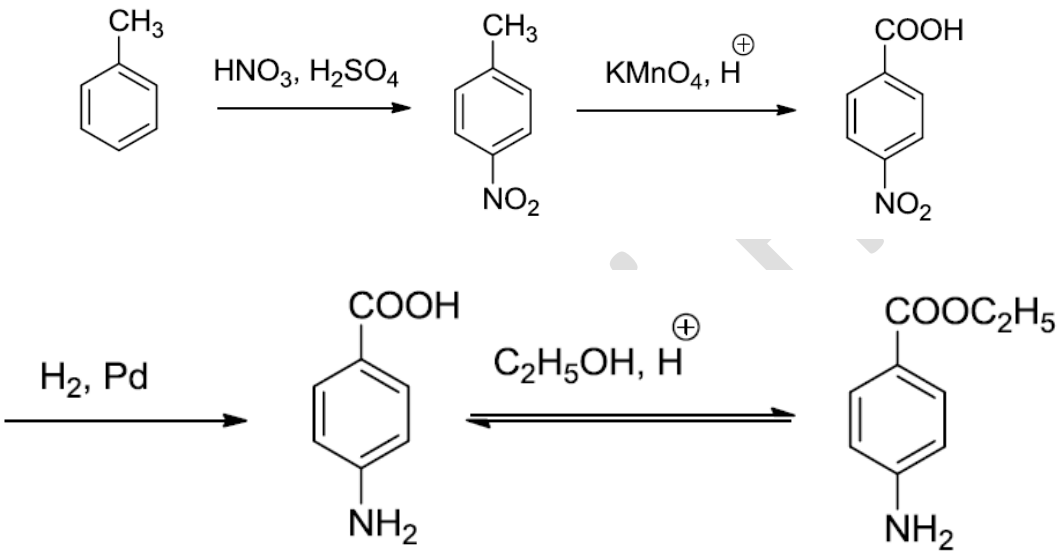
ملاحظة: يجب مراعاة حقيقة أن مجموعة الأمين حساسة لعملية الأكسدة.



تتمثل الخطوة الأخيرة في إجراء التقطيع لكل من مجموعة الميتيل والنترو



يعتبر التولوين مركب متوافر تجارياً لذلك يفضل إجراء التقطيع عند مجموعة النترو، كما أن هذا الخيار مدعوم بحقيقة أن تحضير ٤–نترو التولوين أسهل بإضافة مجموعة نترو إلى التولوين منه بإضافة مجموعة ميتيل إلى نترو البنزن كما أن نتروالبنزن توجه متبادل الميتيل نحو الموقع ميتا في أن زمرة الميتيل في التولوين توجه مجموعة النترو نحو الموقع بارا. يتمثل، بالنتيجة، الاصطناع الكامل للبنزوكائين كما يلي:



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

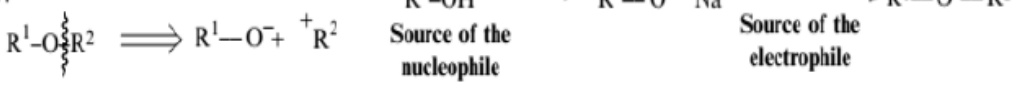
✓ يؤثر ترتيب التقطيع على سهولة واتجاه التفاعلات التالية.
✓ الحاجة في بعض الحالات لحماية مجموعة فعالة في مركب ما باستخدام مجموعات حماية مناسبة.
✓ الحاجة لإنشاء أو إدخال مراكز غير متناظرة فراغياً (Chiral) في البنية الكيميائية.

Dr.Fadia Hajhussein

Disconnections	Examples of reconnection reactions

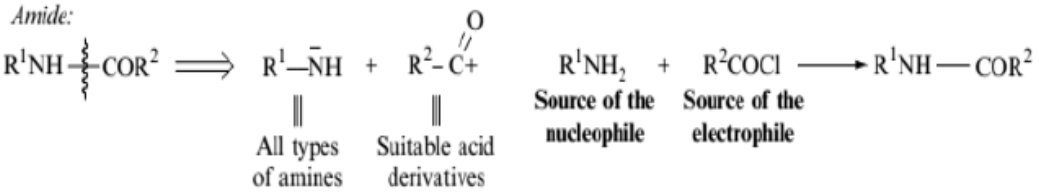
Functional group disconnections:

Ether:



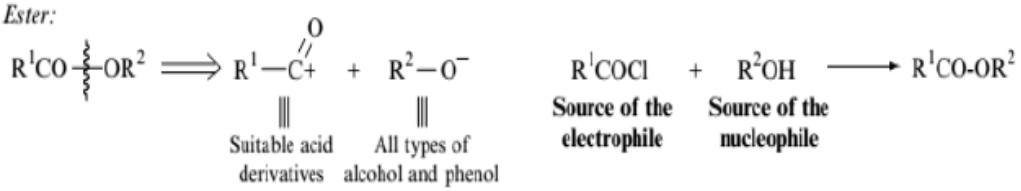
For methyl ethers use dimethyl sulphate instead of R^2I

Amide:



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

Ester:



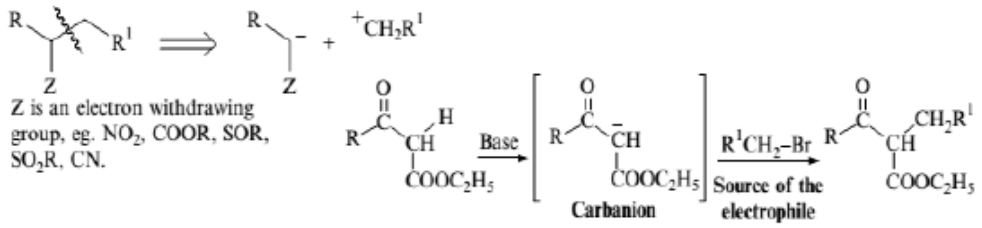
Note: The acid anhydride will give the same compound but by a less vigorous reaction.

Lactone:

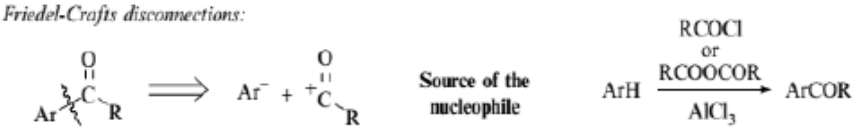
- **التقطيع عند الرابطة كربون – كربون:**

يتوجب، عادةً، إجراء التقطيع بالقرب من مجموعة مانحة للالكترونات ولكن في جميع الحالات لابد عند إجراء التقطيع من أن يكون أحد المركبات المقابلة لأحد الأجزاء الناتجة عن التقطيع (Synthon) قادراً على تشكيل شاردة كربون سالبة (كاربانيون) في حين أن المركب الثاني المقابل للجزء الآخر يجب أن يحتوي على مركز محب للالكترونات.

يكون، بالتالي، إعادة الربط بين الأجزاء هو عبارة عن تفاعل استبدال على شاردة الكاربانيون الموافق أو تفاعل التكاثف الموافق



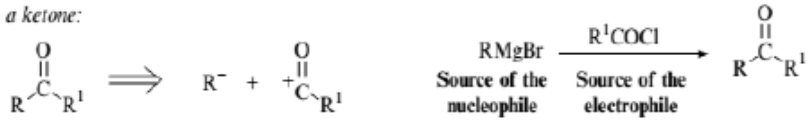
Friedel-Crafts disconnections:



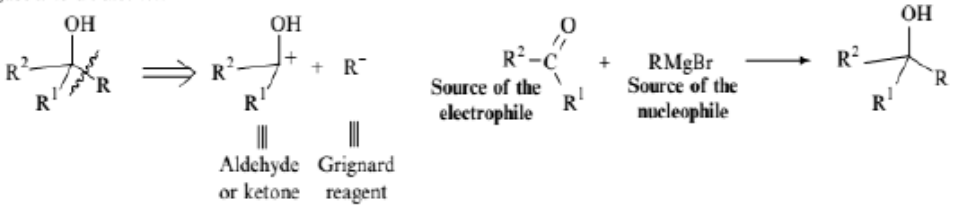
Ar = an aromatic system.

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

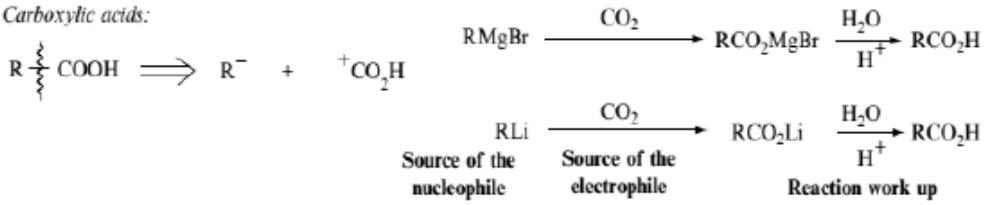
Adjacent to a ketone:



Adjacent to an alcohol:

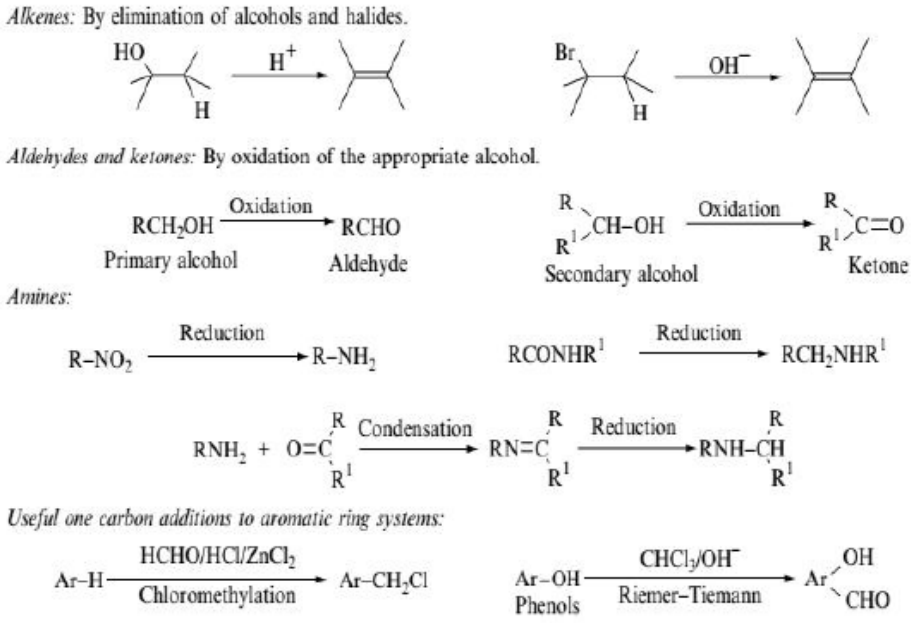


Carboxylic acids:



يتم الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية في بنية المركب المطلوب باستخدام طريقة التحويل بين المجموعات لوظيفية (FGI)

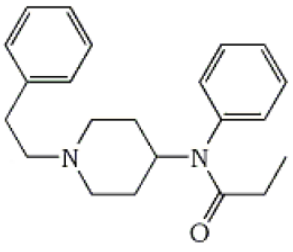
Dr.Fadia Hajhussen



جدول 3 : أمثلة حول الحصول على عدد من المجموعات الوظيفية باستخدام طريقة التحويل بين المجموعات الوظيفية (FGI).

يجب، في النهاية، التذكير أن الاستخدام الأمثل للتقنيات السابقة والحصول على مخططات اصطناع مناسبة يعتمد بصورة كبيرة على الخبرة التي يمتلكها الباحث ولتي تتعزز بالممارسة ولزمن.

الفينتانيل (Fentanyl) هو من المخدرات الاصطناعية الفعالة مع بداية سريعة ومدة قصيرة من العمل وهو ناهض قوي على مستقبلات μ - الأفيونية. ويستخدم عادة في مرحلة ما قبل الإجراءات الجراحيه بمثابة مسكن للآلام وكمخدر في توليفة مع البنزوديازيبين. يعتبر الفينتانيل أقوى بـ 80 إلى 100 مرة من المورفين وبشكل تقريبي هو أقوى بـ 40 إلى 50 مرة من الهيروين المستخدم بشكل الطبي (النقي 100%)



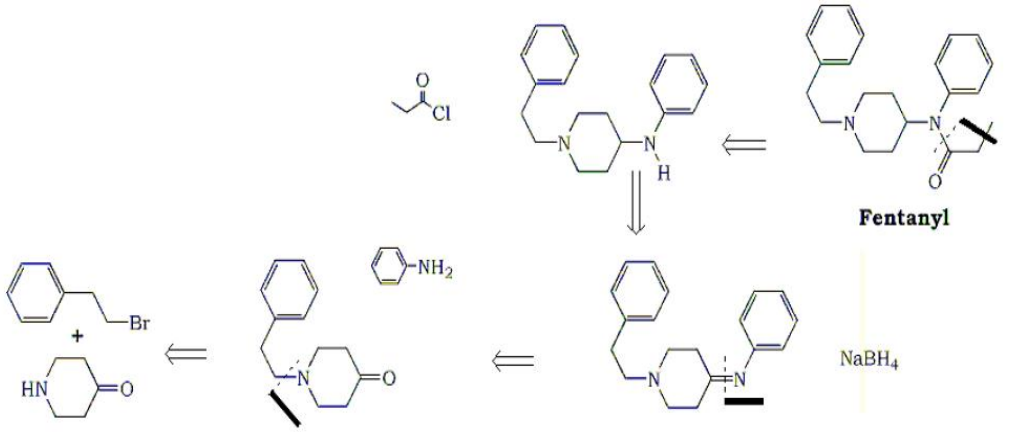
Fentanyl

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy
د.فاديا الحاج حسين

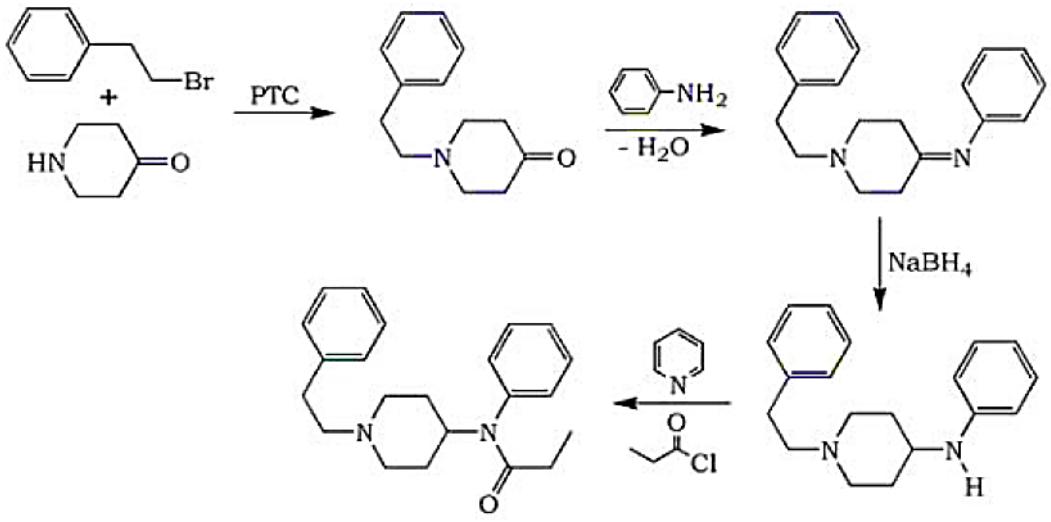
الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

الاصطناع الدوائي – السنة الرابعة

مخطط الاصطناع الرجوعي له:



ومخطط الاصطناع له:



Dr.F

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Hama University
Faculty of Pharmacy

د.فاديا الحاج حسين

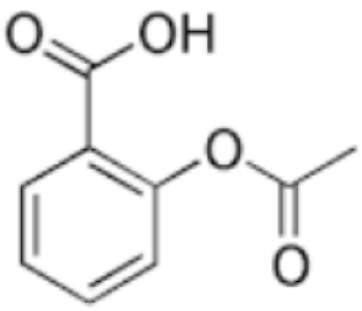
مضادات الالتهاب اللاستيرويدية والمسكنات:

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug) أطلق عليها هذا الاسم لتمييزها عن الأدوية الستروئيدية والتي تقوم بنفس العمل وهو تخفيف حدة الالتهابات كالتهابات المفاصل وغيرها. يمكن تعريفها بأنها مجموعة من الأدوية التي تقوم بثلاث وظائف دوائية هامة وهي: مضادة الالتهابات, ومسكنات الألم, ومضادات الحمى أو ارتفاع درجة حرارة الجسم.

يقوم عمل هذا النوع من الأدوية على تثبيط عمل إنزيم السيكلو أوكسيجناز cyclooxygenase وهو الإنزيم المسؤول عن إنتاج البروستاغلاندين Prostaglandins والثرومبوكسان A2 Thromboxane A2. البروستاغلاندينات Prostaglandins هي مركبات ينتجها الجسم وتؤدي وظائف هامة في الجسم منها: الإحساس بالألم، تثبيط إفراز الحمض المعوي, تحفيز إفراز الغشاء المخاطي المعوي, مركبات وسطية في الالتهابات، الحمى أو ارتفاع حرارة الجسم.

ومن أكثر الأعضاء بروزاً في هذه المجموعة من الأدوية الأسبرين، الآيبوبروفين وديكلوفيناك. ولا يعتبر الباراسيتامول عضواً في هذه المجموعة (ليس له تأثيرات مضاد للالتهاب في الجرعات العالية.).

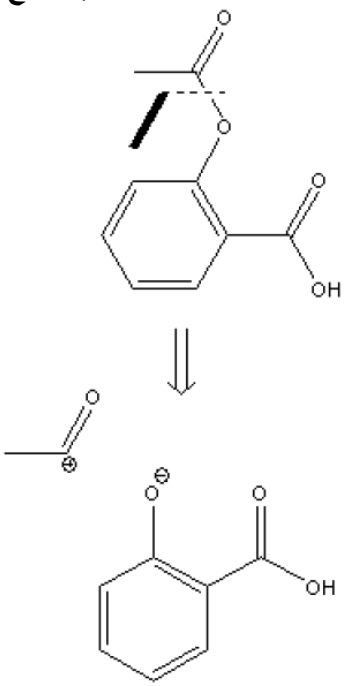
الأسْبِرين (Aspirin) هو أحد أشهر الأدوية وأكثرها شعبية. يستخدم لعلاج أعراض الحمى والآلام الرثوية خلال القرن الماضي وما زال حتى الآن علاجاً متميزاً على بدائله. كما يستخدم لتجنب تكون الجلطات المسببة للنوبات القلبية. بات الأسبرين أكثر الأدوية إنتاجا ومبيعا في العالم منذ أكثر من قرن

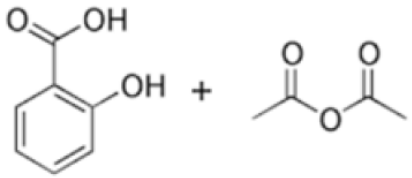


Aspirin
acetylsalicylic acid

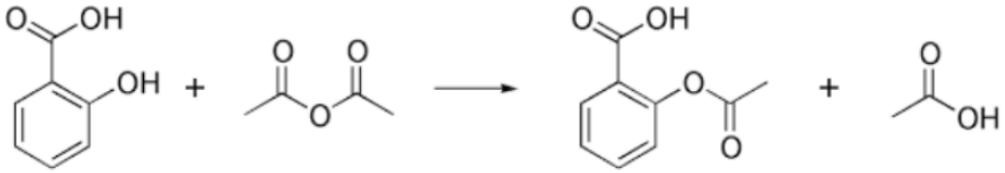
سنقوم بتطبيق الاصطناع الرجوعي لكتابة مخطط تحضير الأسبرين

عملية فصم الرابطة C-O فنحصل:



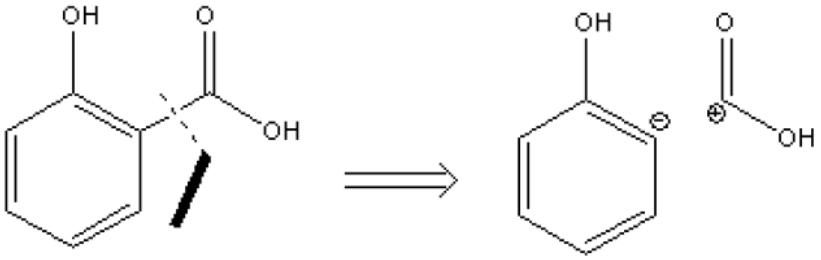


والتفاعل الحاصل:

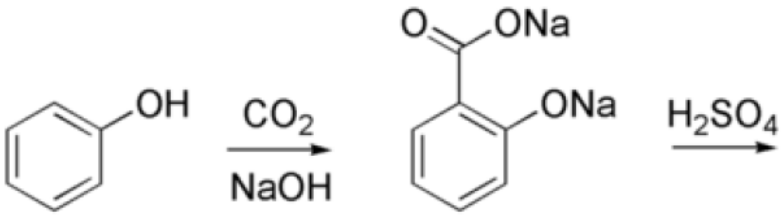


نتابع عملية فصم الرابطةC-C فنحصل:

Dr.Fadia Alhaj Hussein

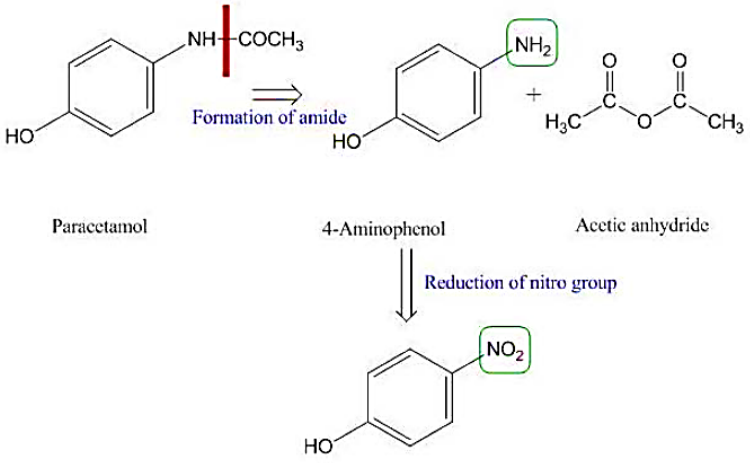


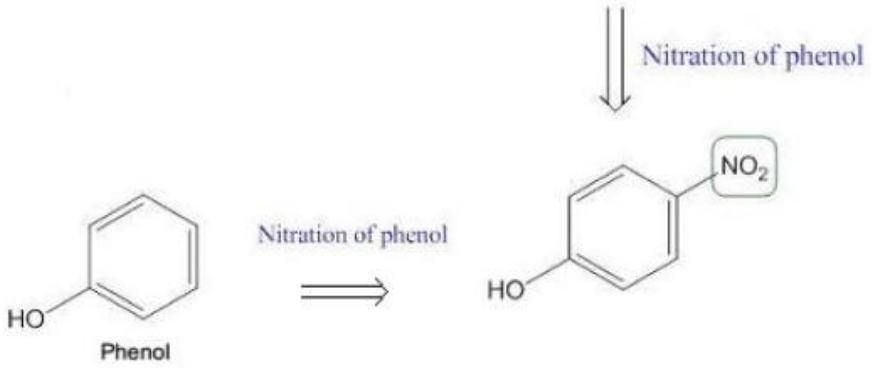
والتفاعل الحاصل:



الپاراسيتامول (**Paracetamol**) أو الأسيتامينوفين (Acetaminophen) هو مسكن وخافض للحرارة واسع الاستخدام.

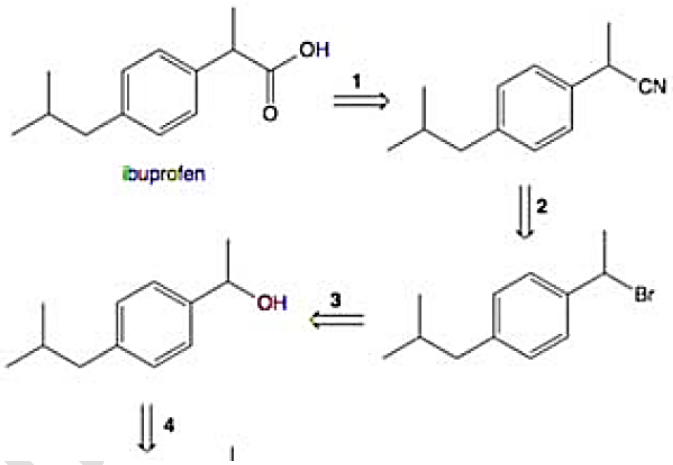
مخطط الاصطناع:



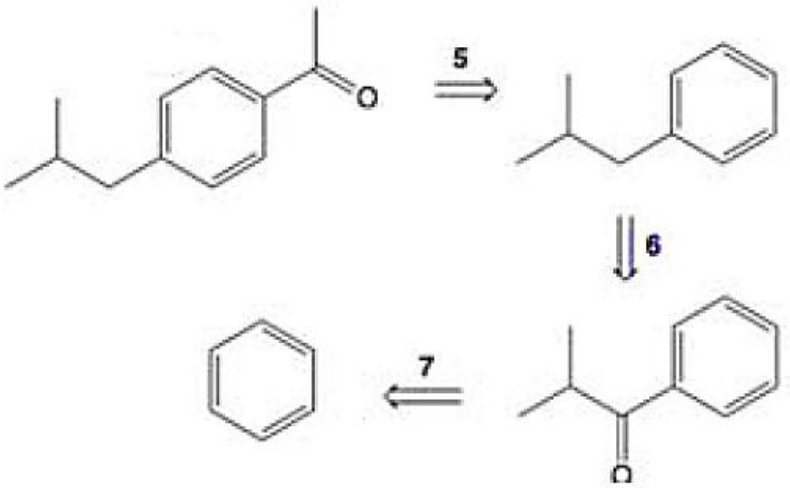


الآيبوبروفين (Ibuprofen) هو دواء لاستيرويدي مضاد للالتهاب (NSAID) يسوق بشكل كبير تحت أسماء تجارية مختلفة يستخدم لآلام الأسنان وأعراض التهاب المفاصل والحمى، ومسكن خصوصا في حالات الالتهابات.

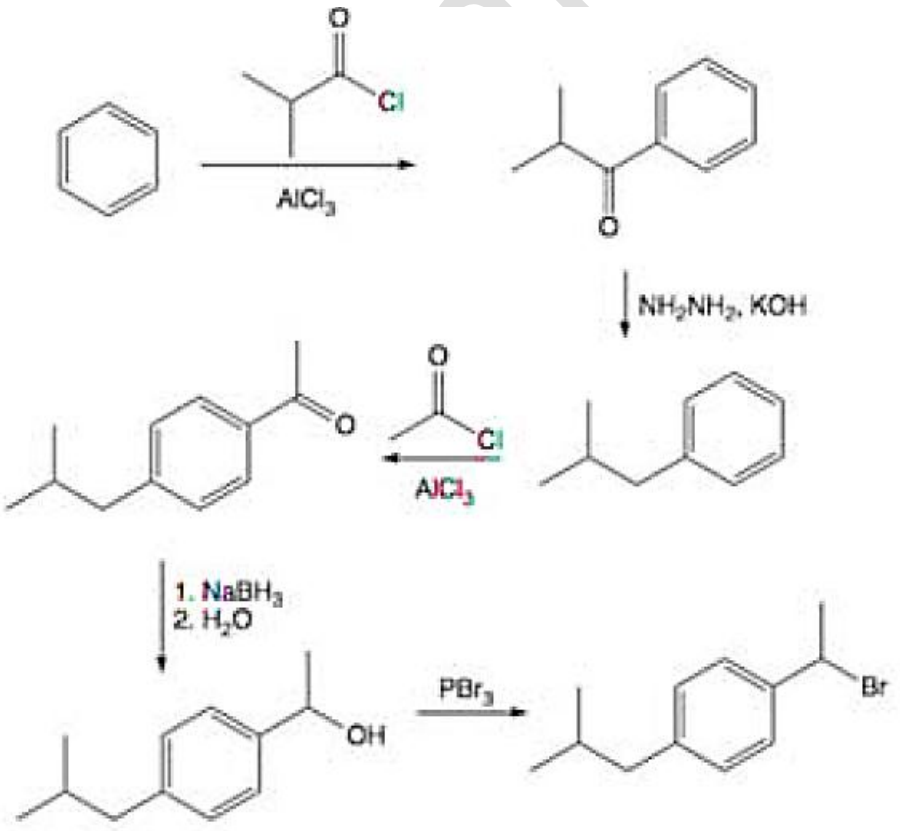
مخطط الاصطناع التراجعي له:



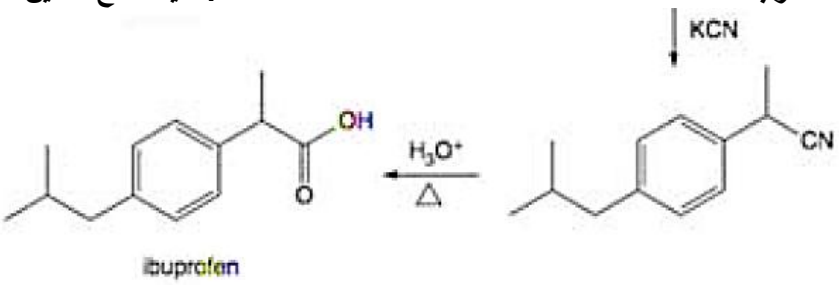
Dr.Fadia Alhaj Hussein



ومخطط الاصطناع له:



Dr.F

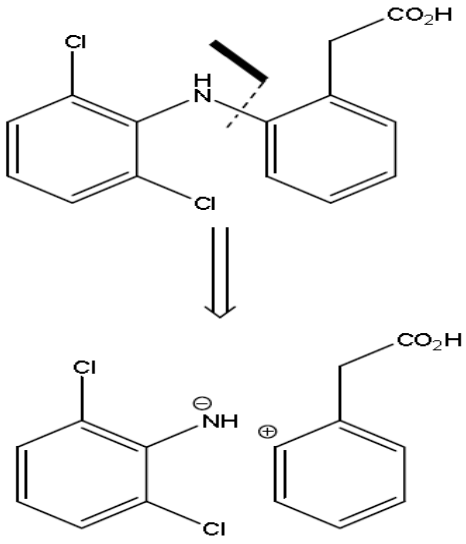


ibuprofen

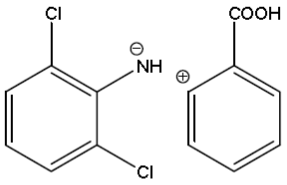
الديكلوفيناك (Diclofenac) هو مادة صيدلانية مصنفة ضمن مضادات الالتهاب اللاستيريدية مشتق من حمض فينيل اسيتيك من مجموعة الأحماض اريل كاربوكسيل. وله فعل مسكن, فعل مخفض للحرارة الجسم.و فعل مضاد للالتهاب.

مخطط الاصطناع الرجعي له:

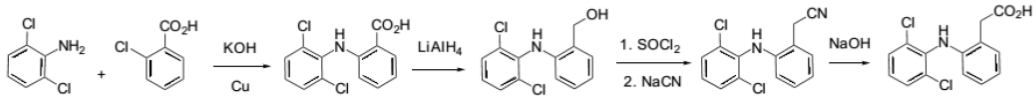
فصم الرابطة C-N



Dr.Fadia Hajhussein



ومخطط الاصطناع له:



Dr.Fadia Alhaj Hussein