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

الاصطناع الدوائي – السنة الرابعة

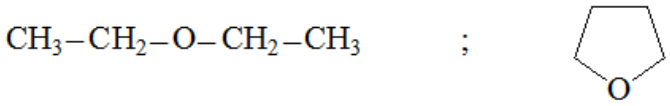
د.فاديا الحاج حسين

المركبات الحلقية المتغايرة (اللامتجانسة)

المركبات الحلقية المتغايرة : هي مركبات حلقية استُبدِلت فيها ذرة متغايرة أو أكثر مثل : O ; S ; Se ; Te ; N ; P ; As ; Sb ; Bi ; Ge ; Sn بعددٍ مماثلٍ من ذرات الكربون .

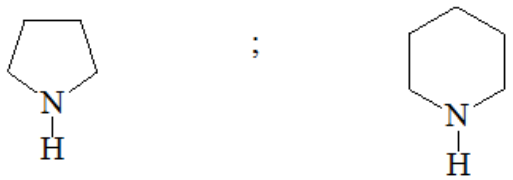
وتكون المركبات الحلقية المتغايرة ثابتة ، إذا لم يؤد وجود الذرات المتغايرة في الحلقة إلى تشوه كبير لزوايا التكافؤ ، حيث إن وجود ذرات متغايرة كبيرة الحجم في الحلقة، أو صغر الحلقة المتغايرة (الحلقات المتغايرة الثلاثية أو الرباعية) يؤدي إلى تشوهٍ كبيرٍ لزوايا التكافؤ، وإلى ازدياد التوتر في الحلقة مما يسبب انخفاض ثباتيتها .

لا تختلف الخواص الكيميائية والفيزيائية للمركبات الحلقية المتغايرة المشبعة كثيراً عن خواص أقرانها غير الحلقية كالإيترات والأمينات الحلقية ... فمثلاً يتمتع كل من ثنائي أتيل الإيتر، ورباعي هيدرو الفوران بخواص كيميائية وفيزيائية متقاربة جداً :



ثنائي أتيل إيتر ; رباعي هيدرو فوران

ويتطابق سلوك الأمينات الحلقية مع سلوك الأمينات الثانوية كما هو الحال في البيروليدين والبيبيريدين :



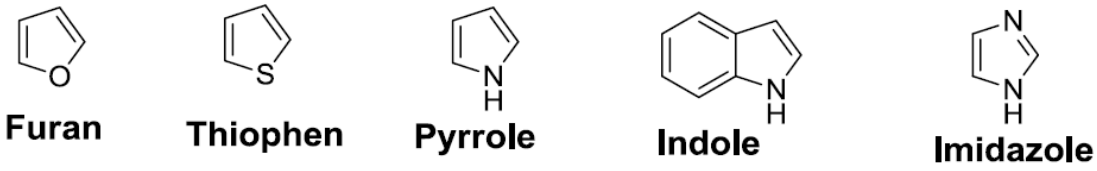
البيبيريدين ; البيروليدين

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

تضم البنى الكيميائية للمركبات الدوائية عدداً من النوى المؤلفة من واحدة أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة



Furan Thiophen Pyrrole Indole Imidazole

Pyridine Quinoline Pyrimidine Purine

أهمية المركبات الحلقية المتغايرة :

تنتج أهمية المركبات الحلقية المتغايرة من مدى تنوعها ، سواءً وُجِدت في الطبيعة أو الصناعة ، وتنتمي إلى هذه الطائفة من المركبات مواد طبيعية هامة مثل كلوروفيل النبات وهيمين الدم والهتروأوكسين (Heteroauxin) والنيلة والبنسيلين وغيرها ، وتشكل السموم النباتية المعروفة بأشباه القلويات (الكوينين والمورفين والنيكوتين وغيرها) مجموعةً كبيرةً جداً من المركبات الحلقية المتغايرة .

كما تضم المركبات الحلقية المتغايرة مجموعات هامةً للغاية، وهي ما يسمى بالأصباغ الكبريتية والنيلية ، وعدداً من الأدوية المتنوعة : السولفابيريدين، والسولفازول، والمستحضرات الاصطناعية المضادة للملاريا (مثل الأتبرين والبلازموكين)، ومركبات أخرى عديدة .

. الحلقات المتغايرة الخماسية الحاوية على ذرة واحدة غير متجانسة

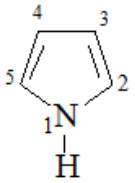
الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

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

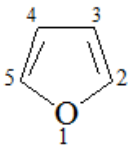
سنقتصر على دراسة المركبات الحلقية المتغايرة الخماسية الحاوية على الذرات O ، N ، S (الفوران . البيرول . التيوفن) .

البنية والخواص :

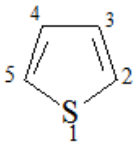
يُعد البيرول والفوران والتيوفن من أبسط المركبات الحلقية غير المتجانسة الخماسية :



بيرول
pyrrol



فوران
furan



تيوفن
Thiophene

نستطيع استناداً لهذه البنى أن نتوقع أن كل من هذه المركبات يتمتع بخواص الديين المترافق وخواص الأمين أو الإيتر أو السلفيد ، وإن هذه الحلقات لا تمتلك الخواص المتوقعة باستثناء محدود لتفاعلات الضم ، فمثلاً لا يخضع التيوفن للأكسدة المميزة للسلفيدات ، كما لا يمتلك البيرول الخواص الأساسية المميزة للأمينات .

Dr.Fadia Al-Hajj Hussein

وبدلاً من ذلك تقوم الحلقات المتغايرة ومشتقاتها الأكثر شيوعاً بتفاعلات استبدال إلكتروفيلية كتفاعلات النترجة والسلفنة والهلجنة والأسيلة وفق فريدل كرافت ، وتبين قيم طاقة الطنين وجود استقرار طنيني إلى المدى22 . 28 كيلو حريرة / مول ، فهي إلى حد ما أقل من الطاقة الطنينية للبنزن (36 كيلو حريرة / مول)، لكنها أكبر من تلك القيم العائدة للدبينات المترافقة(نحو 3 كيلو حريرة / مول)، واعتماداً على هذه الخواص ينظر إلى البيرول والفوران والتيوفن على أنها مركبات عطرية ، حيث يمتلك كل من هذه المركبات الثلاث ثلاثة أزواج إلكترونية غير متوضعة تشارك بالعطرية زوجان من هذه الإلكترونات مصدرها روابط π والزوج الثالث مصدره الذرة غير المتجانسة، وهذا الزوج غير رابط ويستطيع المشاركة بالغمامة الإلكترونية في الحلقة العطرية ، وبفضل هذا الزوج يكون عدد الإلكترونات محققاً لقاعدة هوكل في الحلقات العطرية $4n + 2$ حيث $n = 0 , 1 , 2 , 3$ .....

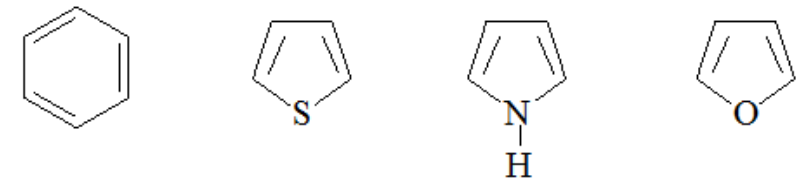
يمتلك كل من الفوران والتيوفن بنية هندسية متماثلة ، ولدى كل منهما زوج الكتروني آخر غير مشارك بالعطرية

وذرة الآزوت في البيرول لا تمتلك أي زوج إلكتروني غير رابط كما في حالة الفوران والتيوفن .

الفعالية الكيميائية :

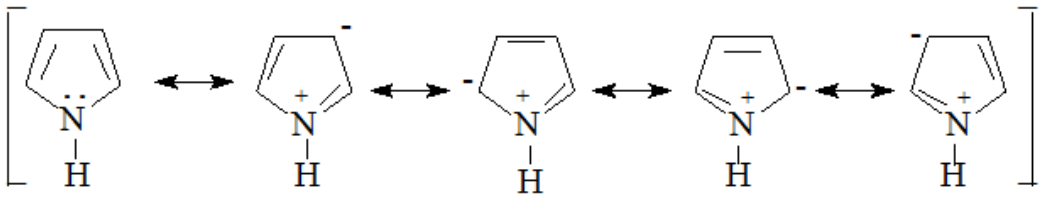
يُعد البيرول أساساً ضعيفاً ، لأنه بحاجة للزوج الإلكتروني غير الرابط في ذرة الآزوت من أجل استكمال عطريته ، وعملية برتنة البيرول تعني تثبيت هذا الزوج الإلكتروني وفقدان البيرول للخاصة العطرية .

يُعد التيوفن أكثر ثباتاً من البيرول والفوران ، وهو بدوره أقل ثباتاً من البنزن ، وهذا الثبات تابع لطاقة الطنين في تلك المركبات ، فكلما ازدادت طاقة الطنين ازداد الثبات .



36 Kcal / mol 29 Kcal / mol 21Kcal / mol 16 Kcal / mol

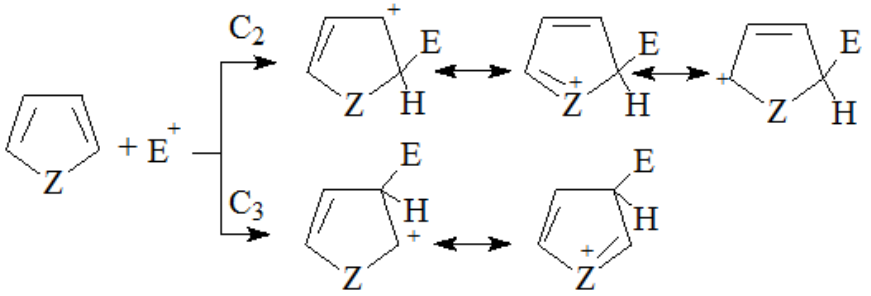
تقوم جميع هذه المركبات العطرية بتفاعلات استبدال إلكتروفيلي مشترك والمركبات الثلاث المتغايرة أكثر فعالية تجاه الكواشف الإلكتروفيلية من البنزن .



الأشكال الطنينية لحلقة البيرول

تتم تفاعلات الاستبدال الالكتروفيلية في المركبات غير المتجانسة سابقة الذكر في الموقع C_2 (الموقع α) أكثر منه في الموقع C_3 (الموقع β)، ذلك لأن أيون الكاربونيوم الناتج في المرحلة الوسيطية من هذا الاستبدال الحاصل في الموقع C_2 أكثر ثباتاً من أيون الكاربونيوم الوسطي الناتج عن الاستبدال في الموقع C_3 ، ويُلاحظ من الأشكال الطنينية للمركبات الوسيطية أن أيون الكاربونيوم الناتج من الإضافة على C_2 له ثلاث صيغ طنينية : اثنتان منها عبارة عن كاربونيوم ثانوي، أما الصيغة الثالثة فتكون الشحنة الموجبة فيها فوق الذرة غير المتجانسة .

أما أثناء الإضافة الالكتروفيلية في الموقع C_3، فتعطي كاربونيوم له صيغتان طنينيتان فقط إحداهما كاربونيوم ثانوي والصيغة الأخرى تكون فيها الشحنة الموجبة على الذرة غير المتجانسة :



$Z = NH , O , S$

يمكن من جهة أخرى تفسير الفعالية المرتفعة للبيرول مقارنة بتلك العائدة للفوران بالعودة لأيون الكاربونيوم الوسطي وللأشكال الطنينية ، فالآزوت أكثر قدرة على إعطاء إلكتروناته من الأوكسجين، وحمل شحنة موجبة ، وبالتالي ثبات الأشكال الطنينية في الكاربونيوم الوسطي .

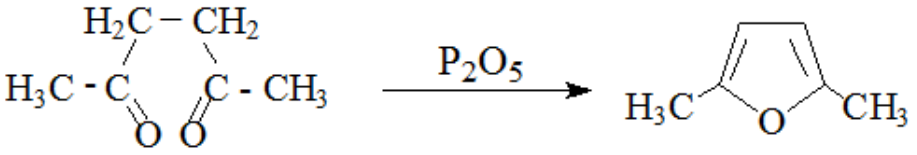
تحضير البيرول والفوران والتيوفن :

تحضر بعض مشتقات البيرولات المستبدلة والفورانات والتيوفينات من الحلقات المتغايرة الأم عن طريق الاستبدال ، ولكن يحضر أغلبها من المركبات المفتوحة السلسلة بواسطة تفاعلات تحليق بول ـ كنور .

يعتمد هذا الاصطناع على تسخين مركبات 1 ، 4 . ثنائية الكربونيل مثل (الهكساديون . 2 ، 5) مع :

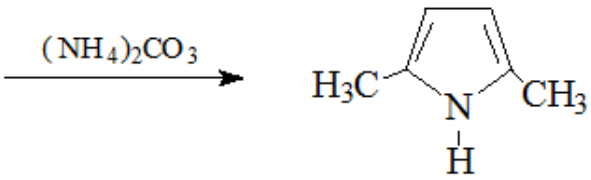
Dr.Fadia Hajhussen

1. مع المركبات النازعة للماء مثل P_2O_5 عند الدرجة 160 درجة مئوية :



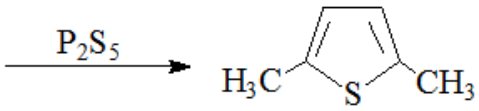
2، 5 ثنائي ميتل فوران

2. مع أملاح الأمونيوم عند الدرجة 100 درجة مئوية :



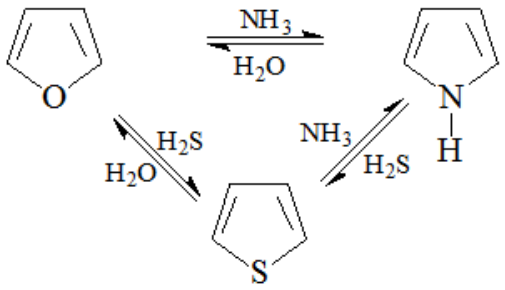
2، 5 . ثنائي ميتل بيرول

3 . مع السولفيدات :



2، 5 . ثنائي ميتل تيوفن

كما يحضر البيرول والفوران والتيوفن أحدهما من الآخر بتحولات متبادلة بوجود أوكسيد الألمنيوم (Al_2O_3) كوسيط ، والتسخين حتى درجة حرارة تتراوح ما بين 400 . 500 درجة مئوية مع الكاشف المناسب :



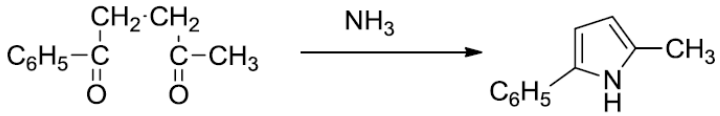
الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة حماة
كلية الصيدلة

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

د.فاديا الحاج حسين

▪ اصطناع نواة البيرول:

يحضر البيرول بطريقة صناعية بتسخين مزيج من الفوران و النشادر و أبخرة الماء بحضور وسيط من أوكسيد الألمنيوم (تفاعل يورييف). أبسط طريقة لتحضير مشتقات البيرول المستبدلة هي تلك التي تعتمد على معالجة مشتق ثنائي الخلون-١،٤ بالنشادر (معادلة 53).

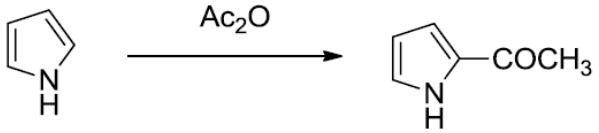


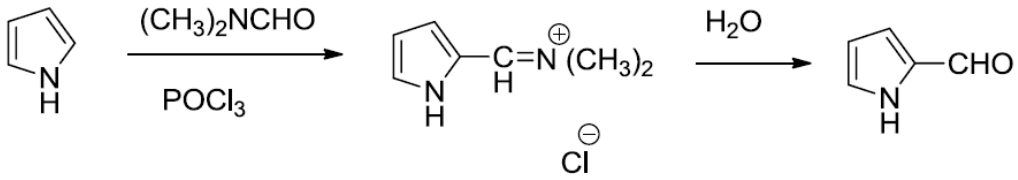
معادلة 53: تحضير نواة البيرول المستبدلة

يعتبر البيرول مركب مذبذب أي أنه يلعب دور أساس ضعيف أو حمض ضعيف و ذلك حسب وسط التفاعل. يعطي البيرول، أيضاً، تفاعلات الاستبدال المحبة للالكترونات بسهولة.

- بعض خصائص نواة البيرول:

تعطي نواة البيرول تفاعلات أسيلة فريدل كرافت باستعمال بلاماء حمض الخل و بدون وسيط كما يقوم بتفاعل إدخال مجموعة ألدهيدية على البيرول و التي تتم بصورة مفضلة على المواقع ألفا

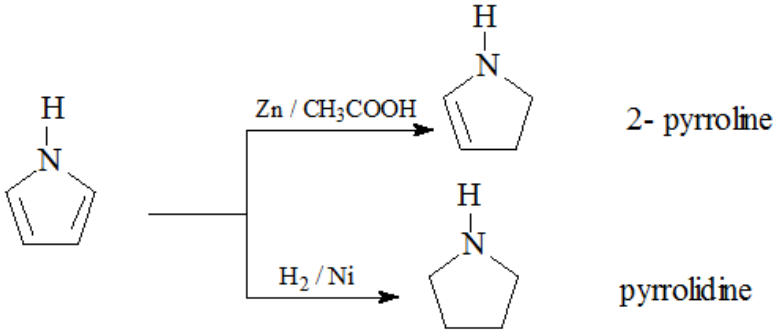




Dr.Fadia Alhaj Hussein

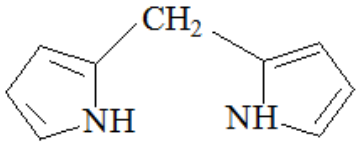
تفاعلات الإرجاع :

يمكن إرجاع البيرول بواسطة التوتياء وحمض الخل إلى ثنائي هيدرو البيرول ، ويمكن أن يستمر الإرجاع إلى البيروليدين :

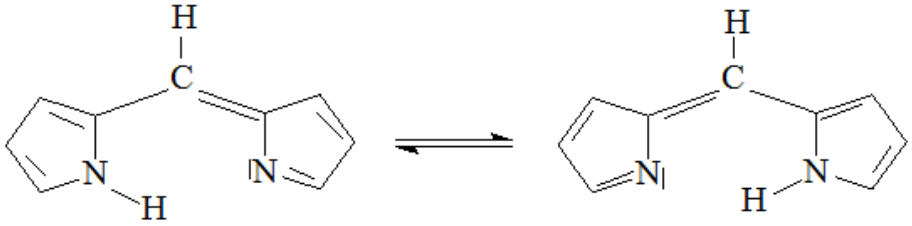


أهم مشتقات البيرول :

إن أكثر مشتقات البيرول أهمية تحتوي على عدة نوى ، منها مرتبطة فيما بينها بواسطة ذرة كربون ،عندما يكون هذا الكربون مشبعاً فإن خواصها تشبه خواص البيرول ، أما إذا كان غير مشبع فإنه سيؤدي إلى تناوب في الروابط وبالتالي ظهور اللون :



dipyrrylmethane



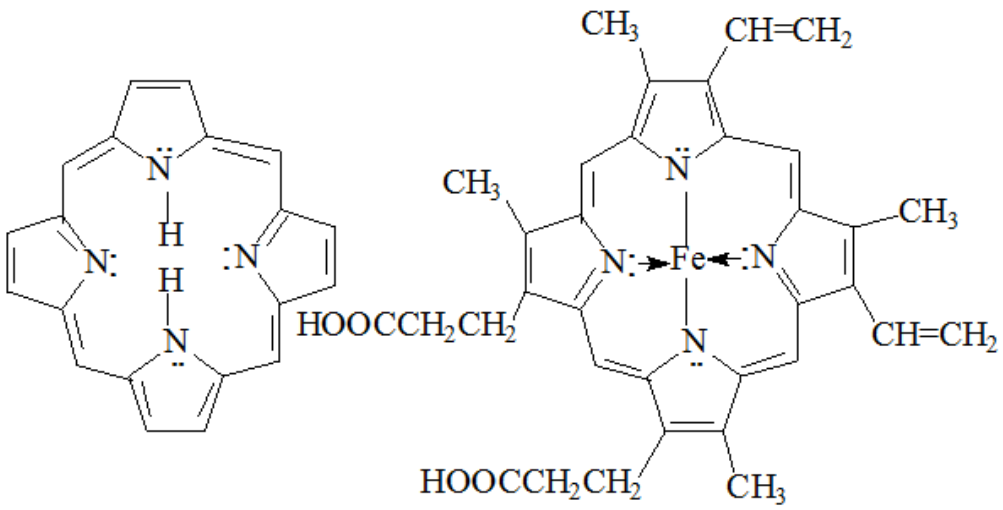
dipyrrylmethene

ومن أهم مشتقات البيرول أيضاً مركبات البورفين :

Dr.F

البورفين : عبارة عن مادة صلبة حمراء قاتمة ، وجزيئه عبارة عن جملة ترافقية ضخمة يحوي أربع حلقات بيرولية ، ويوجد في جزيء البورفين ذرتا هيدروجين مرتبطتان بذرتي آزوت ، ويمكن استبدال ذرتي الهيدروجين هاتين بشاردة معدنية، وتتشكل نتيجة ذلك معقدات ثابتة ، لأن شاردة المعدن تقع في حقل تأثير ذرات الآزوت الأربع ، وتسمى مشتقات البورفين بالبورفينات .

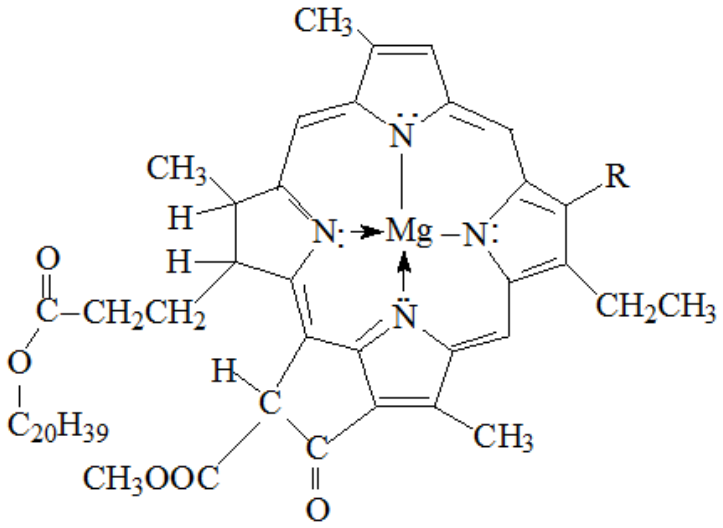
تؤلف البورفينات الجزء الرئيسي من جزيئات بعض المنتجات الطبيعية الهامة ، **فالهيموغلوبين** : المادة الحمراء في الدم والتي تنقل الأوكسجين من الرئتين إلى كل خلايا الجسم هي عبارة عن بروتين **الغلوبين** ، و**الهيم** المادة غير البروتينية والتي هي عبارة عن جزيئة بورفين أحمر اللون تحوي شاردة الحديد الثنائي (Fe (II ، و**الهيمين** (منتج أكسدة الهيم) يحوي ذرة حديد ثلاثي (Fe (III ، وقد أثبت شتول و فيشرعام 1927 م بنية الهيم ، وأجرى ودورد اصطناعاً كلياً له عام 1960 م :



porphine hemine

- **الكلوروفيل** : هو المادة الملونة الخضراء للأوراق ، يحوي في بنيته على حلقة بورفين مهدرجة جزئياً ، ومرتبطة مع ذرة مغنيزيوم على هيئة معقد، ويرتبط متبقي حمض البروبانوئيك في جزيء الكلوروفيل برابطة أسترية مع غول الفيتول

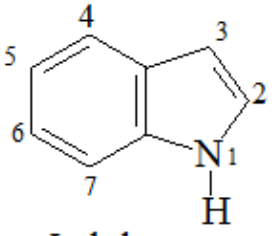
$C_{20}H_{39}OH$ ،وقد استخلص من الكلوروفيل نوعان الكلوروفيل α ولونه أخضر مزرق، والكلوروفيل b ولونه أخضر مصفر ، وكان عالم النبات الروسي م. سفيت أول من تمكن من فصل كلتا المادتين الملونتين المتشابهتين جداً، وتلعب الكلوروفيلات دوراً مهماً في عملية التمثيل اليخضوري:



(حيث إن R= CH_3 في الكلوروفيل α ، و R= CHO في الكلوروفيل b)

الأندول :

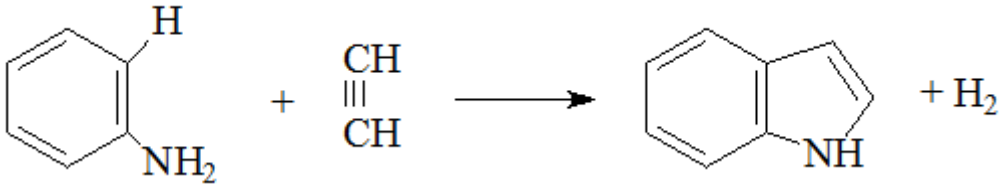
تحوي هذه المركبات في بنيتها على حلقة بيرول متكاثفة مع حلقة بنزن



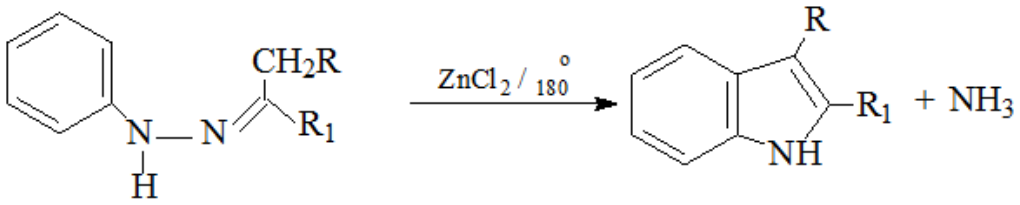
Indol

التحضير :

أ ـ يمكن تحضير الأندول بإمرار أبخرة الأنيلين مع الأستيلين خلال أنبوبة مسخنة إلى درجة 600. 700 درجة مئوية :



ب . اصطناع فيشر : إنّ أهم طريقة للحصول على مشتقات الاندول هي اصطناع فيشر ، فوفق هذه الطريقة يسخن الفينيل هيدرازون العائد إلى أحد المركبات الألدهيدية أو الكيتونية مع حمض قوي في وسط لا مائي ، ويستخدم أحد هذه المواد H_3PO_4 ، $ZnCl_2$ ، HCl ، H_2SO_4 ، BF_3 ومتعدد حمض الفوسفور كوسطاء في هذا التفاعل :



التفاعلات الكيميائية :

تظهر ذرة الآزوت في الأندول تأثيراً مانحاً للإلكترونات

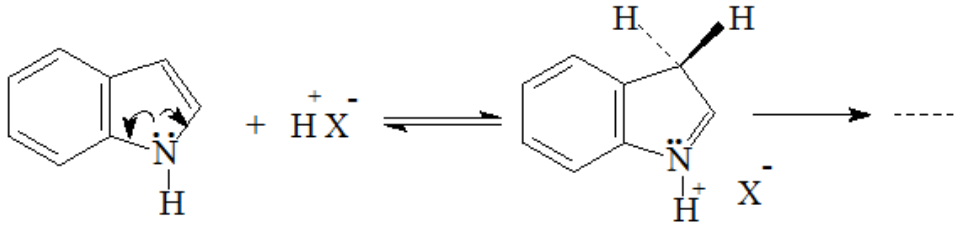
وتلاحظ كثافة إلكترونية مرتفعة على ذرات الكربون وعلى الأخص عند الذرات

7 ، 5 ، 3

Dr.Fadia

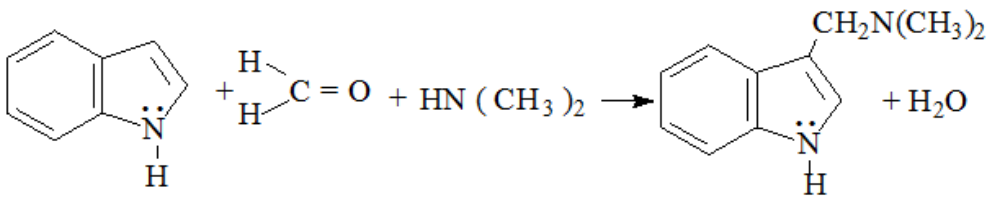
الأندول : إن الأندول كمركب مانح للإلكترونات وأساس ضعيف، فإنه يتفاعل مع الكواشف الإلكتروفيلية المختلفة ، وخلافاً للبيرول ، فإن ذرة الكربون في الموقع 3 هي المركز التفاعلي في الأندول ويعزى ذلك إلى تأثير النواة البنزينية ، ويُعد الأندول أيضاً حمضاً . NH حيث يعطي أملاحاً مع الأسس .

أ . تفاعل الأندول مع الحموض القوية : تبرتن الحموض القوية الأندول في الموقع 3 وبذلك تتخرب الجملة الترافقية لحلقة واحدة ، ويؤدي ذلك إلى تحولات لاحقة (تضاعف و تماثر) :



ب . تفاعل الأندول مع الكواشف الإلكتروفيلية المختلفة :

يتفاعل الأندول مع الكواشف الإلكتروفيلية القوية ليعطي منتجات أكسدة وتماثر ، ويتفاعل مع الكواشف الإلكتروفيلية الأقل قوة في الموقع 3 ، أما إذا كان هذا الموضع مشغولاً فإن الإلكتروفيل يهاجم الموقع 2 في جزيء الأندول وتغدو سلفنة الأندول ممكنة بوجود بيريدين سلفو ثلاثي أوكسيد ، كما تغدو البرومة ممكنة تحت تأثير معقد البروم مع الديوكسان ، ويتفاعل الأندول مع الفورم ألدهيد والأمينات الثالثية :



وتجرى بعض تفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلية (مثل النترجة والنترزة والألكلة والأسيلة) في ظروف لطيفة .

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

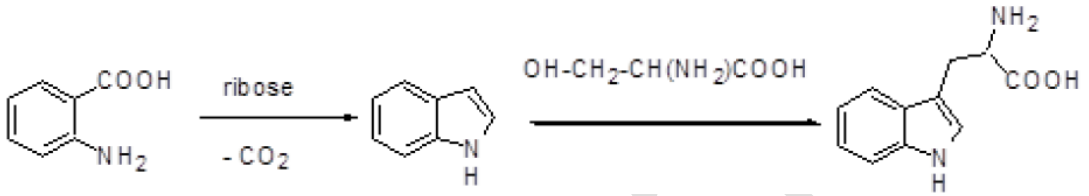
الاصطناع الدوائي – السنة الرابعة

- بعض مشتقات الإندول:

تم الكشف عن العديد من مشتقات الإندول الطبيعية والتي يلعب البعض منها دوراً كيميائياً– حيوياً هاماً، المركب الأبسط من بينها كان التريبتوفان Tryptophane.

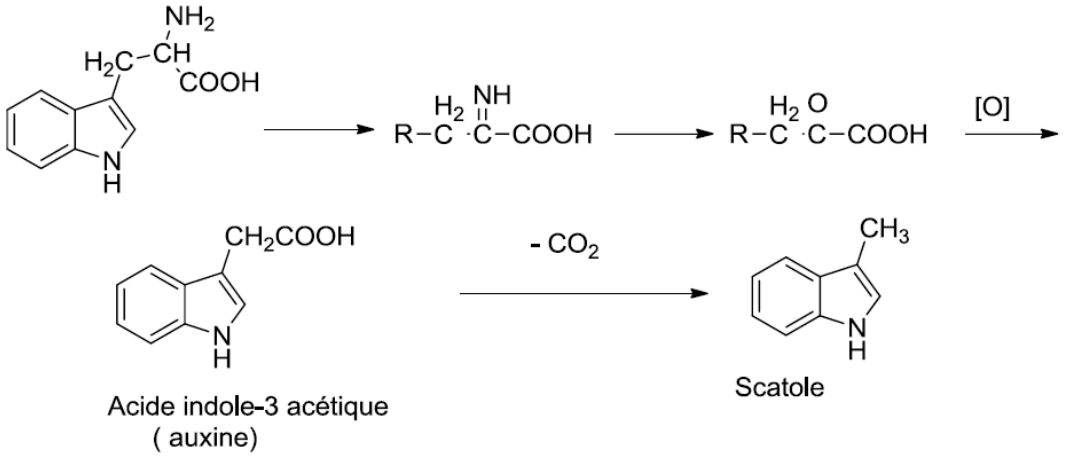
يتم تصنيع التريبتوفان في الخلايا الحية انطلاقاً من مركب أورتو أمينو حمض البنزوئيك حيث يخضع لعملية نزع جزيئة CO_2 بوجود الريبوز حيث تتم حلقنته ونحصل على الإندول.

نحصل، بعد ذلك، بوجود السيرين (حمض أميني) على مركب التريبتوفان (معادلة 58).



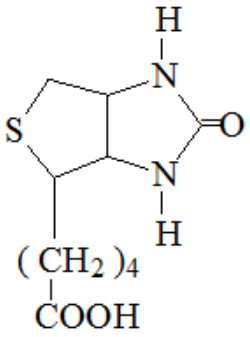
تستطيع العضويات الدقيقة أن تقوض السلسلة الجانبية للتريبتوفان حيث تقود عملية نزع الأمين التأكسدي إلى الحصول على حمض الإندول ٣–بيروفيك.

يتأكسد، الحمض السابق، إلى حمض الإندول ٣–أستيك، الذي يقود بدوره إلى مركب السكاتول بعملية نزع الكاربوكسيل



استقلاب التريبتوفان

التيوفن : سائل عديم اللون ، لا يمتزج بالماء وهو ذات رائحة كريهة يغلي عند الدرجة 84.1 درجة مئوية . يتولد التيوفن أثناء تقطير الفحم الحجري ، ويمكن تحضيره من تفاعل تكاثف الأستيلين والكبريت ، أما الطرائق الحالية فتعتمد على معاملة نظامي البوتان والكبريت (أوكبريت الهيدروجين) بتمرير مزيج منهما فوق وسطاء خاصة. تدخل نواة التيوفن في بنية العديد من الجزيئات الحيوية مثل البيوتين أو الفيتامين H :

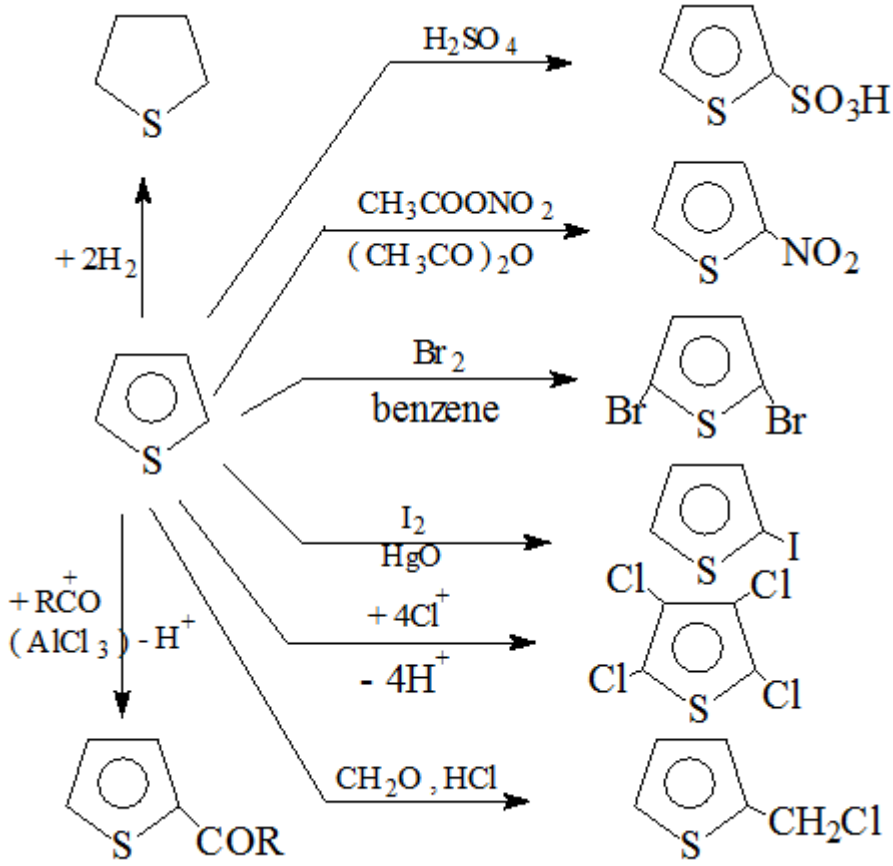


biotine

الخواص الكيميائية :

يتميز التيوفن بضعف فعاليته الكيميائية، وذلك بسبب ارتفاع طاقة طنينه وبالرغم من ذلك فهو أكثر فعالية من البنزن ، وبالتالي فإن تفاعلات الاستبدال الإلكتروفيلية كالنترجة والهلجنة وفريدل كرافت تتم بشكل أسهل من البنزن وبشكل خاص على الموقع 2 ، أما تفاعلات الضم فهي تتم بصعوبة :

Dr.Fadia Hajhussen



Dr.Fadia Al-Hajhussen