الجمهورية العربية السورية
جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

عملي الاصطناع الدوائي

مقدمة عامة

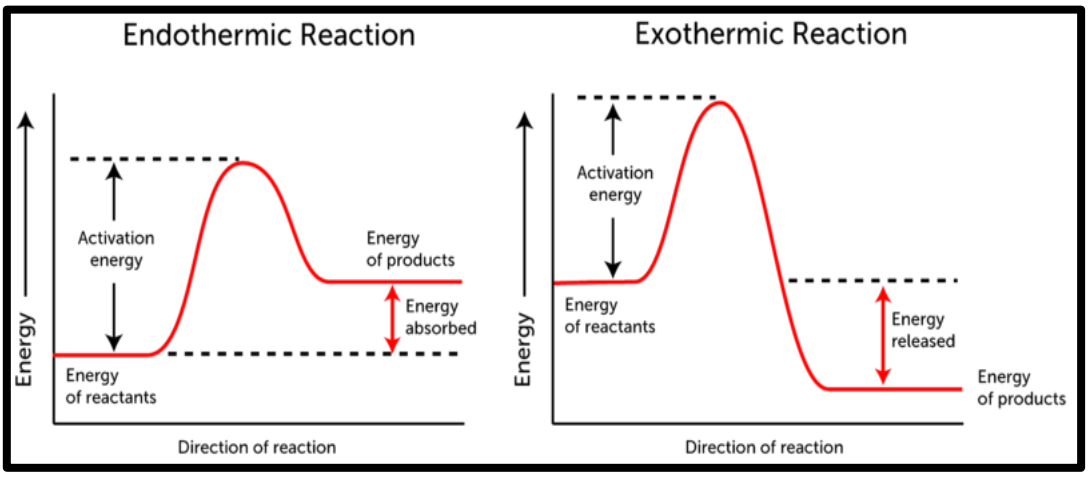
الدكتور: نواف مظفر

لمحة

- ✓ يهتم علم الاصطناع الدوائي بدراسة استراتيجيات إجراء التفاعلات الكيميائية التي تسمح بالحصول على المنتجات الهدف بأسرع وأقصر الطرق وأقلها كلفة وأكثرها أمانا.
- ✓ يتم ذلك عادة من خلال دراسة كافة العوامل ذات الصلة بالتفاعلات الكيميائية من حركية (سرعة التفاعل) وترموديناميك (تغيرات الطاقة المرافقة لحدوث التفاعل) وآليات تفاعلية وعوامل خارجية مؤثرة (ضغط، حرارة..).

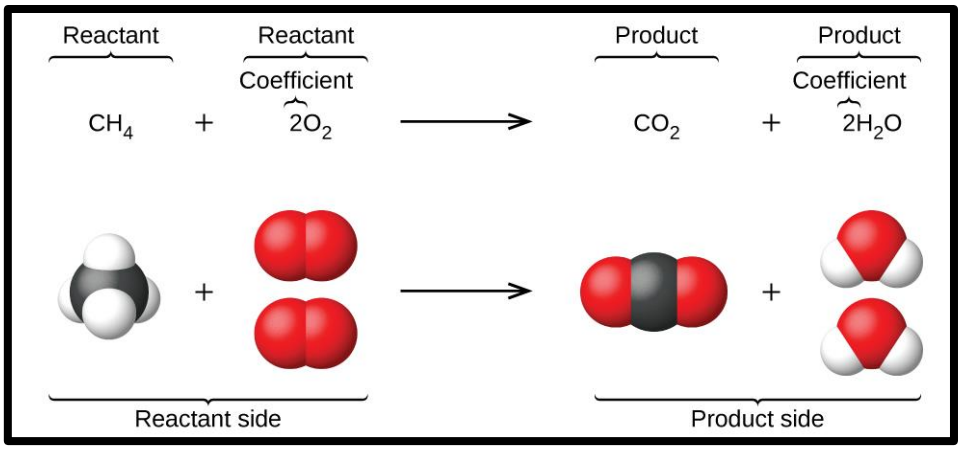
تعاريف ومفاهيم

- ✓ يعرف التفاعل الكيميائي بأنه عملية تتحول فيها المواد الداخلة في التفاعل من شكل كيميائي إلى آخر نتيجة تحطم روابط معينة ونشوء روابط أخرى ويترافق ذلك بحصول تغيرات في الطاقة.
- ✓ يعتبر انتقال الحرارة أحد أهم التغيرات الحاصلة في الطاقة خلال حدوث التفاعلات الكيميائية، وعليه يمكن أن يكون التفاعل **إما** ناشرا للحرارة (Exothermic) **أو** ماصا للحرارة (Endothermic).

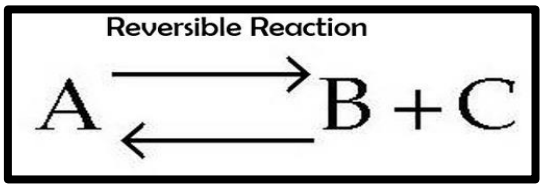


أركان التفاعل الكيميائي

1. المواد الداخلة في التفاعل أو المواد البدئية (Reactants / Starting materials).
2. المواد الناتجة عن التفاعل (Products).
3. الكواشف الكيميائية والحفازات المضافة (Reagents & catalysts).
4. الوسط الذي يجري فيه التفاعل (Reaction medium).
5. الجملة التي يجري فيها التفاعل (معزولة – مغلقة – مفتوحة).
6. الشروط الخارجية التي يخضع لها التفاعل (Reaction conditions) من حرارة، وضغط، واهتزاز.



- ✓ يركز الاصطناع في بناء استراتيجيته - على سبيل المثال - على اختيار المواد البدئية الأكثر فعالية والأكثر أمانا والأقل كلفة، وعلى اختيار الشروط الخارجية الملائمة التي تسرع من حدوث التفاعل وتزيد من مردوده.
- ✓ عندما يكون تفاعل الاصطناع عكوسا (يجري بالاتجاهين المباشر والعكسي)، يغدو التحكم بشروط التفاعل أمرا شديد الأهمية لإزاحة التوازن باتجاه تشكيل المنتج الهدف.



العوامل المؤثرة في وضعية التفاعل المتوازن

- ✓ نعتمد في تغيير وضع توازن التفاعل على مبدأ لوشاتوليه الذي ينص على أنه عندما يطرأ أي تغيير على واحد أو أكثر من العوامل التي تؤثر في حالة جملة متوازنة، سينزاح وضع التوازن بالاتجاه الذي يقلل من تأثير هذا التغيير (أو يعاكسه).
- ✓ العوامل المؤثرة في وضعية توازن التفاعل:

1. تركيز المتفاعلات والنواتج:

تؤدي زيادة تركيز المتفاعلات أو سحب أحد منتجات التفاعل (سحب الماء الناتج من تفاعلات الأسترة) باستمرار إلى انزياح التفاعل بالاتجاه المباشر مما يؤدي إلى ازدياد تشكل نواتجه.

2. الضغط:

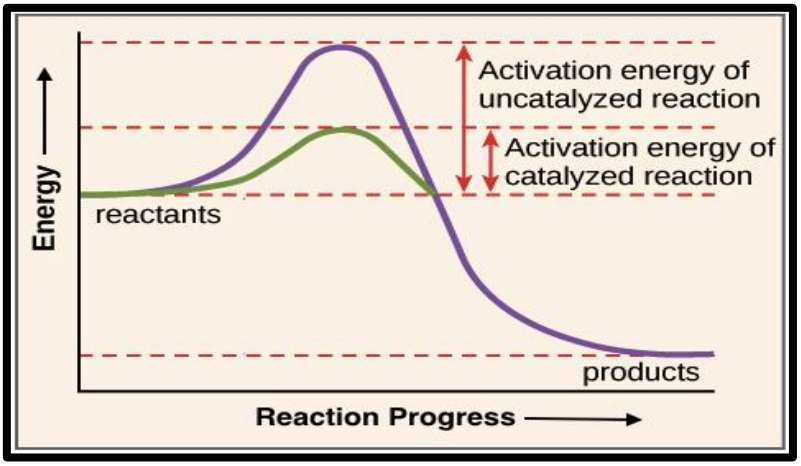
ينزاح توازن التفاعل عند ازدياد الضغط بالاتجاه الذي يعمل على الإقلال من هذا الازدياد.

3. درجة الحرارة:

ينزاح توازن التفاعل عند ارتفاع درجة الحرارة في التفاعلات الماصة للحرارة بالاتجاه المباشر الذي يعاكس هذا التأثير، في حين ينزاح في التفاعلات الناشرة للحرارة بالاتجاه المعاكس.

العوامل المؤثرة في سرعة التفاعل

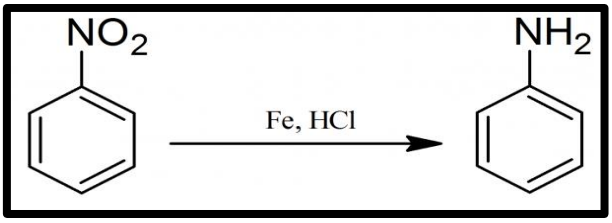
1. تزيد **الحفازات** (كحمض الكبريت في تفاعلات الأسترة) من سرعة التفاعل الكيميائي دون أن تؤثر في وضعية التوازن، ويتم ذلك من خلال خفض طاقة التنشيط اللازمة لبدء التفاعل كما يوضح الشكل التالي:

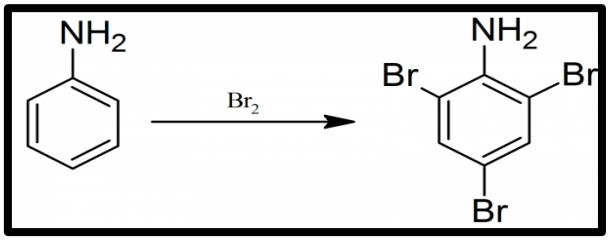


2. تسهم الزيادة في **تركيز المتفاعلات** بزيادة سرعة التفاعل الكيميائي.
3. قد تسهم زيادة **درجة الحرارة** بزيادة سرعة التفاعل الكيميائي.

ملاحظة: ينبغي الالتزام بترتيب الإضافات خلال التفاعلات لأن أحد الإضافات قد تكون خطوة أساسية لإتمام الخطوات الأخرى.

فمثلا لإجراء هلجنة لحلقة بنزن تحمل مجموعة نترو (NO_2) نقوم أولا بإرجاعها بالهيدروجين الوليد (يتشكل من تأثير حمض كلور الماء في الحديد والزنك) إلى مجموعة أمينية ثم نهلجن:





معالجة وتنقية منتج الاصطناع

- ✓ لا يمكن استخدام منتج الاصطناع الدوائي بشكل مباشر في تحضير الأشكال الصيدلانية، إذ أنه يكون مشابا بأنماط مختلفة من المواد الكيميائية: كبقايا المواد البدئية، الحفازات، الكواشف الكيميائية، المنتجات الوسيطية، منتجات التفاعل الثانوية، المذيب المستخدم كوسط للتفاعل، ملوثات خارجية من الأدوات المستخدمة وغيرها.
- ✓ لذلك لابد من معالجة وتنقية هذا المنتج قبل استخدامه، ويتم ذلك بالاعتماد على خواصه الفيزيائية والكيميائية.
- ✓ فمثلا لتنقية منتج صلب بلوري يمكن بداية فصله عن وسط التفاعل بالترشيح، ثم غسله بمذيب ملائم نقي (لا يؤدي إلى ذوبانه)، ثم تجفيفه وإعادة بلورته من جديد باستخدام مذيب ملائم.
- ✓ أما بالنسبة للمنتجات السائلة فيمكن تنقيتها باللجوء إلى التقطير البسيط أو المجزأ.

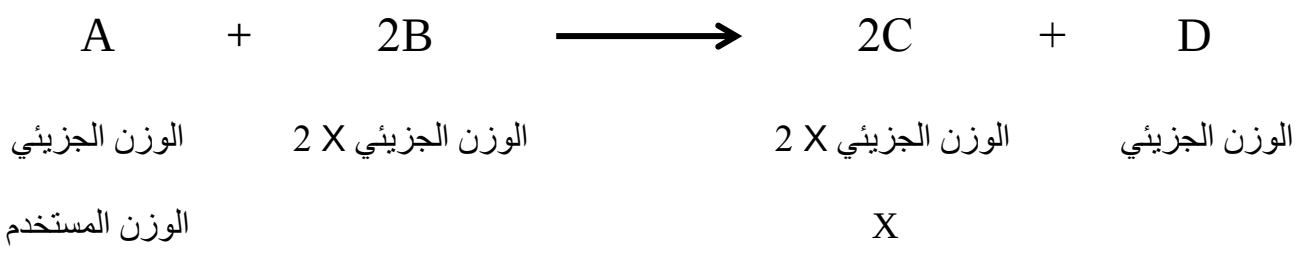
حساب المردود المئوي للتفاعل

- ✓ تحسب النسبة المئوية لمردود التفاعل كما يلي:

$$\text{المردود المئوي للتفاعل} = \frac{\text{المردود العملي X 100}}{\text{المردود النظري}}$$

المردود العملي: هو وزن المنتج **النقي** الذي نحصل عليه عمليا من التفاعل.
المردود النظري: هو وزن المنتج محسوبا وفق المعادلة الكيميائية وذلك باعتبار أن التفاعل مكتمل تماما، ويحسب عادة بالاستناد إلى معادلة التفاعل ونسبها التفاعلية المولية.

- ✓ من المعلوم لدينا أن التفاعل الكيميائي يسير وفقا لستويكومترية (Stoichiometric) معينة بحيث تتفاعل فيها المواد البدئية مع بعضها بعضا بنسب مولية محددة لإعطاء نواتج تفاعل بنسب مولية محددة أيضا.
ففي التفاعل التالي على سبيل المثال: يتفاعل مول من المادة (A) مع مولين من المادة (B) لتشكيل مولين من المادة (C) ومول من المادة (D).



X: المردود النظري وذلك باعتبار أن المادة A تستهلك أولا.

ملاحظة: يدخل في حساب المردود النظري المتفاعل الذي يستهلك أولا وفقا لمعادلة التفاعل.