



تجارب عملية في الإصطناع الدوائي

TRAVAUX PRATIQUES

DE

SYNTHÈSE DE MÉDICAMENTS

لطلاب السنة الخامسة - الفرع الصناعي

الدكتور

جهاد سالم حريالي

كلية الصيدلة - جامعة دمشق

حقوق التأليف والطبع والنشر محفوظة لجامعة دمشق

١٤٤١ - ١٤٤٢ هـ
٢٠٢٠ - ٢٠٢١ م

جامعة دمشق



المفردات

SOMMAIRE

- مقدمة .
- الباب الاول : تعليمات وتوجيهات عامة حول الامان المخبري .
- الباب الثاني : بعض العمليات الاساسية في الاصطناع الدوائي :
 - أ — طرائق الاستخلاص : المبدأ — تطبيقات .
 - ب — التقطير تحت ضغط منخفض : المبدأ — الأجهزة — التطبيقات .
 - ج — إعادة البلورة : المبدأ — خطة العمل .
- الباب الثالث : تجارب نظرية موجهة في المطيافية العنصرية والموائية :
 - أ — مفهوم الطنين المغناطيسي النووي (R.M.N) .
 - ب — مطيافية الاشعة تحت الحمراء (I. R) .
- الباب الرابع : تحضير بعض المركبات الدوائية :
 - ١ — تحضير بعض مركبات السلفا : (السلفانيلاميد — السلفازالازين) .
 - ٢ — تحضير بعض الأمينات الألكيلية — العطرية : (الأمفيتامين) .
 - ٣ — تحضير بعض الهالوجينات المطهرة : (الكلوروفورم — اليودوفورم) .

- ٤ - تحضير بعض أملاح الامونيوم الرابعة : (الكولين) •
- ٥ - تحضير بعض مشتقات الفينول •
- ٦ - تحضير بعض مشتقات البيريدين الدوائية : (النيفيديين) •
- ٧ - تحضير بعض المركبات المشتقة من النواة السباعية : (الديازيبام) •
- ٨ - تحضير بعض مشتقات الكومارين : (الترومكسان) - (الوارفارين) •
- ٩ - تحضير بعض مشتقات البيرازول : (الفيل بوتازون) •
- ١٠ - جلسة استخلاص لفصل أمزجة المركبات الدوائية •
- ١١ - تحضير بعض مشتقات الهيدانتوين المضادة للصرع : (الفينيتوين) •
- ١٢ - تحضير بعض مشتقات الايتيرات الالكيلية العطرية الخافضة لشحوص الدم : (كلوفيرات الكالسيوم) •

مقدمة

INTRODUCTION

لقد هدفنا من إدخال هذه التجارب العملية في منهاج الفرع الصناعي لطلاب السنة الخامسة أن توسع لديهم أفق معلوماتهم في مجال الكيمياء العلاجية (Chimie thérapeutique) حيث أن الطلاب سيحتاجون ، ممن الناحية العملية ، الى تهئية تذكرة حول اصطناع المركبات الدوائية * يقضي ذلك مراجعة المعلومات الرئيسية في الكيمياء العضوية ، وبالنتيجة فهؤلاء الطلاب يجب ألا يضلوا طريقهم وهم يقومون باجراء التجارب المطلوبة منهم *

لقد طبقوا خلال السنوات الماضية تجارب عديدة حول التفاعلات الاساسية للكيمياء العضوية ، وسيرون من خلال هذه التجارب الان مثلاً واضحاً عن العلاقة ما بين العلوم الاساسية والعلوم التطبيقية ، وارتباطاً ما بين بداية دراستهم في الصيدلة ونهايتها * هذه الخبرات المكتسبة تبقى في مستوى المخبر ولا ترقى الى المستوى الصناعي بعد *

— لكن ماذا نختار من أمثلة عن الاصطناع الدوائي ؟

في الواقع ، من الصعب أن نبرمج زمن تجربة ما ، فاذا كانت مدة التفاعل بحد ذاته محددة بدقة فان الاجراءات التمهيدية له كعمل المونتاج (Montage) (أو تركيب الجهاز المستخدم في التجربة) أو الاجراءات النهائية ، كعملية الاستخلاص وإعادة البلورة ، ترتبط كلها بمهارة العامل ، وبما أن الطلاب ليس لديهم المهارة اليدوية الدقيقة ، وردود الفعل السريعة للكيميائيين المحنكين ، الأمر

الذي يعد طبيعياً جداً ، اذا فان الأمثلة المعطاة ستكون نماذج بسيطة قابلة للتطبيق خلال مدة الجلسة العملية العادية ، كما نترك للطالب الزمن اللازم للتفكير والفهم تجنباً لوقوع الأعمال الخرقاء المؤذية أو الخطيرة . لذا وللأسباب المذكورة أعلاه . فقد أسبقنا التجارب العملية (Travaux Pratiques) بقسم نظري ، كما أضفنا في الختام ، بعض الايضاحات والتفسيرات حول استعمال المركب المحضر ، باعادته الى مفهومه الدوائي الحيوي .

والله من وراء القصد



الباب الاول

تعليمات وتوجيهات عامة

RECOMMANDATIONS GENERALES

يمكن أن تحدث حوادث خطيرة في مخابر الكيمياء وقد رأينا أن نجمل هذه المخاطر الرئيسة في مجموعتين :

أولاً - أخطار الانفجار والحريق :

ترتبط هذه الأخطار بخاصة بقابلية عدد كبير من المذيبات العضوية للاشتعال : وإن معرفتنا بما ندعوه : الدرجة الحدية ($F.E^* = \text{Point d'eclair}$) لمختلف المذيبات يسمح بتقدير الخطر والانتباه إليه ، فكلما كانت الدرجة الحدية منخفضة ، كان خطر الاشتعال أكبر .

مثال :

الدرجة الحدية للدي متيل فورمايد (D.M.F) $= 67^\circ$ فهو بطيء الاشتعال نسبياً ، الدرجة الحدية للايتانول $+ 13^\circ$ فهو سريع الاشتعال ، الدرجة الحدية للايتير الايتلي $- 45^\circ$. لذا يعد المذيب الأكثر خطورة في المخبر لسرعة اشتعاله ، كما أنه يؤدي لتشكيل البيروكسيدات القابلة للانفجار أيضاً .

* الدرجة الحدية : هي درجة الحرارة التي بدءاً منها يتشكل كفاية من البخرة بحيث ان مزيجها مع الهواء يكون قابلاً للاشتعال بوجود اللهب .

الاحتياطات :

- ١ - يمنع منعاً باتاً إشعال رؤوس الغاز خلال استعمال المذيبات العضوية القابلة للاشتعال .
- ٢ - تجرى عمليات التبخير وإعادة البلورة في جوّ من التخلية المستمرة بمعزل عن جوّ المخبر .
- ٣ - ينبغي التأكيد من أن تصاميم الأجهزة الزجاجية المركبة ، المعرضة للتسخين ، ليست مغلقة تماماً (كإغلاق نهايات المبردات الصاعدة ..) ، بل يجب ترك منفذ إفراغ لبخار المذيب .
- ٤ - ينبغي ألا تتردد في استخدام الدوش الموجود في المخبر ، في حالة سقوط السوائل أو المواد الكيميائية المشتعلة أو المحرقة على الثياب أو على الجسم مباشرة (جدول رقم ٢) .

ملاحظة :

يجب ألا نخلط ما بين الدرجة الحدية ودرجة الاشتعال الذاتي (Point D'Autoignition) التي تمثل درجة الحرارة التي تشتعل بها مادة ما ، دون أن تكون على تماس مع اللهب (مثال درجة ١٨٠ ° م للايثير الايتيلي) .

ثانياً - أخطار الجروح أو الانسمام بمركب كيميائي وتشمل :

- ١ - تخريش الطرق التنفسية : ينبغي تجنب (ما أمكن) استنشاق المواد الخطرة أو السامة ، بالعمل إن أمكن تحت جوّ من التخلية الهوائية السريعة والمستمرة .

- ٢ - التخريش الجلدي : يمكن تأمين أفضل حماية ، بارتداء قفازات مطاطية عند استعمال المواد المخرشة أو السامة ، فإذا حدث حرق بأحد الحموض ، فيجب

غسل مكان الحرق أولاً بوساطة محلول من ثاني فحمات الصوديوم الممدد ، ثم بكمية كبيرة من الماء أما اذا كان الحرق ناجماً عن أساس (قلوي) ، فان غسل مكان الحرق يتم بمحلول من حمض البور ، أو حمض الطرطر ، ومن ثم بكمية كبيرة من الماء .

٣ - تخريش العيون : وهو الأكثر خطورة ، تتجنب ذلك باستعمال نظارات الكيمياء خلال التفاعلات الخطيرة ، أو استعمال المواد الفعالة أو الخطرة ، وفي حال وقوع ذلك ، نتيجة سقوط شيء ما في العين ، تستعمل النافورة العينية ، ويجب أن يكون الغسل مستمراً وغزيراً .

ملاحظة :

من المفيد أن تتعلم الرموز التي تضعها دول السوق الأوروبية المشتركة على عبوات المواد الكيميائية ، والتي تشير الى طبيعة هذه المواد ، والى مدى خطورتها أو قابليتها للاشتعال أو الانفجار أو الانسمام .

هي بشكل عام لصاقات برتقالية اللون ، تحمل عبارات ورموزاً ورسوماً توضيحية مكتوبة بالاسود أمثلة :

الاختصار	المصطلح الاجنبي	المصطلح العربي	الرسم
E	Explosif	متفجر	
F	Facilement Inflammable	سريع الاشتعال	
C	Corrosif	مخرش	
O	Oxydant = Comburant	مؤكسد	
T	Toxique	سام	
Xi	Irritant	اكال = مخرش	
Xn	Nocif	مؤذي	

جدول رقم (١)

(اشارات الأمان المهني)

أ - اشارات المنع (خاصة بالاماكن) :

أرضية بيضاء وإطار أحمر ورموز بالأسود :

كمنع التدخين أو دخول الحيوانات أو العربات أو الاشخاص أو التصوير أو ارتداء القفازات ..

ب - اشارات التحذير (خاصة بالاماكن) :

أرضية صفراء وإطار أسود ورموز بالاسود :

خطر الكيماويات المتفجرة أو المواد المشعة أو القابلة للاشتعال .. أو خطر الكهرباء أو أشعة الليزر .

ج - اشارات الخطورة (خاصة بالمواد والعبوات) :

أرضية برتقالية ورموز بالأسود : للإشارة للمواد الخطرة . سامة - متفجرة - محرقة - قابلة للاشتعال ..

د - تعليمات إجبارية :

أرضية زرقاء ورموز بالابيض : كارتداء القفازات أو النظارات أو الخوذة إجباري قبل الدخول .

هـ - تعليمات النجاة :

أرضية خضراء ورموز بالابيض : مخرج الطوارئ - مركز الاسعاف - دوش - طيب .. الخ .

Selon normes AFNOR NF X 08-003 mai 1981 et ISO 3864.

• Fond blanc - bordure et barre transversale rouge • Symbole noir



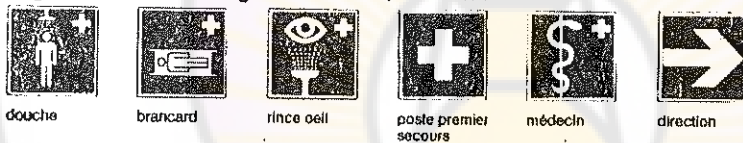
• Fond jaune - Bordure noire - Symbole noir

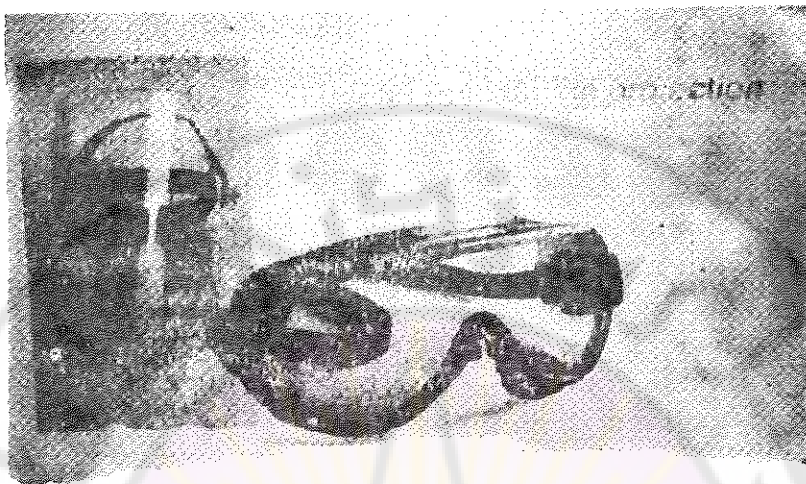


Signaux d'obligation • Fond bleu - Symbole blanc • Protection obligatoire



Signaux de sauvetage • Fond vert - Symbole blanc





نظارات لحماية العينين



قناع لحماية الوجه

RISQUES COMPARES DES PRINCIPAUX SOLVANTS

Solvants	Aigu Chronique		Constantes physiques		
			P.E.	P.Ec.	Peroxydes
n-Hexane	+	+++	68	-40	
Ether de Petrole	+	+++	35-60	-20	+
Cyclohexane	+	+	87	-20	
Benzene	++	+++++	80	-11	
Toluene	+++	++	110	4	
Dichloromethane	++	+	41	—	
Chloroforme	+++	+++++	61	x	++
Tetrachlorure de Carbone	+++	+++++	76	x	
Methanol	+++	+++++	64	12	
Ethanol	+	++	78	13	
Ether Ethylique	++	+	35	-15	+++
Tetrahydrofurane	+	+	66	-17	++++
Acetone	+	+	57	-18	
Acetate d'Ethyle	++	+	77	5	
Acide Acétique	++	+	118	40	

جدول رقم (٢)
جدول مقارنة لآخطار المذيبات العضوية الرئيسية

Dioxanne	+	+++	101	12	+	+	+	+
Nitrobenzene	+++	+++	211	88				
Aniline	++	++	184	70				
Pyridine	+++	++	117	20				
Dimethylformaide	++	++	153	67				
Acetonitrile	+++	+++	81	6				
Sulfure de Carbone	++++	++++	46	-30				
Dimethylsulfoxyde	+	+	188	95				

تمة الجدول رقم (٢)



الباب الثاني

بعض العمليات الأساسية في الاصطناع الدوائي

سنتطرق في هذا الباب الى دراسة بعض طرائق الفصل المستخدمة في مجال الاصطناع الدوائي . وسيتم التركيز على عمليات الاستخلاص (Extraction) والتقطير Distillation والأجهزة اللازمة لهما وكذلك عمليات إعادة البلورة Recrystallisation ، التي تهدف الى الحصول على مواد نقية ، خالية من الشوائب .

أولاً - طرائق الاستخلاص : (Extraction) في نهاية تفاعل كيميائي ما ، يكون من الضروري أحياناً ، أن نجري عملية حلمهة ، حيث يضاف الماء الى الوسط العضوي . فاذا كان المركب الناتج صلباً فاننا نفصله بالترشيح ثم نجففه في المحم ، أو في المجففات الباردة المفرغة من الهواء والحماية على مواد شرة للرطوبة والماء ، (انظر الجدول رقم ٣) . واذا كان المركب الناتج سائلاً فان عملية الابانة تسمح لنا بفصل الأطوار بعضها عن بعض ، ولكن وفي كلتا الحالتين ، يفضل بشكل عام إجراء عملية استخلاص للمركب الناتج بواسطة مذيب عضوي مختار بشكل جيد .

اختيار نوعية المذيب : لدى اختيار المذيب الأفضل والأنسب ، نضع في حسابنا الخواص التالية :

- قوة حالة جيدة للمادة المراد استخلاصها .
- عدم الامتزاج مع الماء .
- سهولة التخلص منه بالتبخير .



الشكل رقم (١)

« جهاز استخلاص آلي لعدة عينات بآن واحد »

وللاختيار ما بين مذييين يمتلك كلاهما جميع هذه الخواص ، فأننا نختار بالطبع المذيب الأقل سمية ، وحسبما نرغب يمكن استخدام مذيبيات ذات كثافة أخفض من كثافة الماء كالإيثر الإيثيلي أو الهكزان أو التولوين أو مذيبيات ذات كثافة أعلى من

Description	Formula	Water content of air in equilibrium in mg/l (at 25 °C)
Copper(II) sulfate, anhydrous	CuSO_4	1.4
Zinc chloride	ZnCl_2	0.8
Calcium chloride, granulated	CaCl_2	0.14 - 0.25
Calcium oxide	CaO	0.2
Sodium hydroxide	NaOH	0.16
Magnesium oxide	MgO	0.008
Calcium sulfate, anhydrous	CaSO_4	0.005
Sulfuric acid, conc.	H_2SO_4	0.003 - 0.3
Aluminium oxide	Al_2O_3	0.003
Potassium hydroxide	KOH	0.002
Silica gel (blue gel)	$(\text{SiO}_2)_x$	0.002
Molecular sieves	-	0.001
Magnesium perchlorate, anhydrous	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	0.0005
Phosphorus pentoxide	P_2O_5	< 0.000025

اجلول رقم (٣)

المركبات المستعملة كموامل تجفيف (ماصة للرطوبة والماء)

كثافة الماء كالدي كلوروميثان والكلوروفورم ، ويجب ألا نهمل هذه الناحية عند اجراء عملية فصل الاطوار عن بعضها البعض (انظر الجدول رقم ٤) •

*** طريقة العمل :** يطبق الاستخلاص باستخدام حبابة الابانة مع مراعاة الأمور التالية :

١ - تشحيم (وضع قليل من الفازلين على) صنبور الحبابة الزجاجية دون سد فتحة التصريف أو ، وهو الافضل ، استعمال حبابات مزودة بصنبور مصنوع من مادة التفلون (Teflon) والتي لا تحتاج الى تزيق أو تشحيم •

٢ - أن نضع بشكل دائم أسفل الحبابة وعاءاً يفيد في تلقي أي تسرب محتمل عبر الصنبور •

٣ - أن نطرد فقاعات الهواء أو بخار الغازات المحتواة في المزيج بعد كل عملية تحريك دائري •

٤ - أن ترفع سداة الحبابة قبل كل عملية فصل للأطوار •

وعملية الاستخلاص هذه ليست كاملة بعد عملية الإبانة الاولى ومن المفضل تكرار عملية الاستخلاص عدة مرات متتالية (٢-٣ مرات) ، نستعمل في كل مرة منها مقداراً صغيراً من المذيب بدلاً من اجراء ذلك لمرة واحدة وباستعمال كمية كبيرة من المذيب •

*** جمع الأطوار العضوية :** تضاف الأطوار العضوية بعضها الى بعض وهي تحتوي عادة على نسبة قليلة من الماء منحلّة في المذيب العضوي (١٢٪ من الماء تتواجد مع الاثير الايتيلي) ، لذا ينبغي تجفيفها باستعمال ملح جاف كسلفات الصوديوم أو المغنيزيوم فهما يملكان ألفة وجاذية كبيرين للماء حيث يعطيان هيدرات الملح مع عدد كبير من ذرات الماء ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) ، ونضيف عملياً الملح الجاف بكميات قليلة الى الأطوار العضوية مجتمعة بعد عملية إبانتها وفصلها بشكل

SOLVANTS ORGANIQUES

Solvant	P.E.	Agent Deshydratant
Acetone	56	P_2O_5 - $SuSO_4$
Benzene	80	Dist° - $CaCl_2$. Na
Carbon Tetrachloride	77	Dist° - $CaCl_2$. P_2O_5
Chloroforme	62	$CaCl_2$. P_2O_5
Cyclohexane	81	Na . $LiAlH_4$
Dichlorométhane	40	$CaCl_2$. Pb/Na
Diethylether	34	$CaCl_2$. Na . $LiAlH_4$
Dimethyl formamide	153	Dist° .
Dimethylsulfoxyde	188	Dist° .
Dioxanne	101	$CaCl_2$, Na
Ethanol	78	CaO , Mg , MgO

الجدول رقم (٤)

« مختلف أنواع المذيبات العضوية - نقاط غليانها ومجففاتنا »

Formamide Dimeth.	153	Dist° .
n-Hexanne	68	Na , Pb/Na , LiAlH ₄
Methanol	64	Mg , CaO
Nitrobenzene	211	CaCl ₂ , P ₂ O ₅
Pyridine	117	KOH , BaO
T. H. F	66	Dist° .
Toluene	110	Dist° . , Na , CaCl ₂
Tetrachlor. de Carbone	76	Dist° . , CaCl ₂ , P ₂ O ₅

— تابع — الجدول رقم (٤)

وفصلها بشكل جيد ، فيمتص الملح الماء ويشكل بلورات كبيرة الحجم • تترك الملح بنماس الطور العضوي لفترة محددة ثم نرشح ونطرد المذيب العضوي بعد ذلك بالتبخير •

* ملاحظات :

A — في بعض الحالات ، يمكننا تسريع عملية مرور المركب المستخلص الى الطور العضوي (خلال عملية الاستخلاص) باضافة ملح كلور الصوديوم الذي يملك خاصية محررة للمركب العضوي بجعله غير منحل في الماء •

B — الأطوار العضوية مجتمعة يمكن اعادتها الى حبابة الالبانة من جديد لغسلها بكمية قليلة من الماء المعتدل أو الحامض أو القلوي، حسب الحالة المدروسة، بهدف إزالة المركبات المعدنية التي قد تلوث المركب العضوي أو قد تسبب تخربه بشكل لاحق •

C — يستحسن التعود على حفظ الطور المائي بعد كل عملية فصل احتياطاً لاحتمال وقوع خطأ ما ، فمثلاً الحموض العضوية تكون منحلة في الماء على شكل أملاح (Sels) .

* تأثير عدد مرات الاستخلاص على المردود العام :

تعرف عامل توزع مادة ما (a) بين طورين غير ممتزجين (1) و (2) بالمعادلة

$$Pa = \frac{Ca (2)}{Ca (1)}$$

حيث يعبر عن تركيز المادة في الطورين (1) و (2) بـ Ca (1) و Ca (2) على حين تمثل V_1 و V_2 حجوم الطورين (1) و (2) ، وبذلك يمكننا حساب المردود R بالمعادلة التالية :

$$R = \frac{\text{الكمية المستخلصة من الطور (2)}}{\text{الكمية الكاملة الموجودة أصلاً في الطور (1)}} = \frac{P_a \cdot V_R}{1 + P_a \cdot V_R} \cdot V_R = \frac{V_2}{V_1}$$

من جهة أخرى ، نبين أن المتبقي في الطور (1) يعادل :

$$1 - R = \frac{1}{1 + P_a \cdot V_R}$$

التطبيقات : (Applications) :

بافتراض أن : $P_a = 10$ و $V_R = 1$ ، فإن المتبقي في الطور (1) يكون معادلاً لـ $\frac{1}{11} \approx 0,09 = 9\%$. فإذا طبقنا n مرة استخلاص متتالية ، فإن المقدار المتبقي في الطور (1) يصبح معادلاً للقيمة : $(1 - R)^n$

أمثلة : (Exemples) :

$$P_a = 10 \quad V_R = 0,1 \quad \rightarrow \text{اففي خامس عملية استخلاص} \rightarrow \text{يكون المتبقي هو} \quad (1 - R)^5 = \frac{1}{32} = 3\% \approx 1\%$$

إذا فهناك كسب في المردود لأننا استخدمنا طور استخلاص أقل حجماً (V_2) .

٢١ - مثال تطبيقي :

نريد أن نستخلص عينة من اليود (0.1 غ محلوقة في 50 مل من الماء) برابع كلور الكربون فما هو فوق المردود الاستخلاصي إذا استخلصنا بـ 10 مل CCl_4 ثم إذا استخلصنا بـ $2 \times 5 \text{ مل}$ CCl_4 :

٢ - بافتراض أن $0.1 \text{ غ} = X_0$ وزن المادة الكلي .

• ٥٠ مل V_1 حجم المحلول المائي •

غ X_1 وزن المادة المتبقي في الماء بعد الاستخلاص
• الاول •

وعليه فان تركيز المادة في الماء بعد الاستخلاص الاول بوساطة V_2 مل من $\frac{X_1}{V_1} = CCl_4$ وتركيز المادة في الجزء الاول من CCl_4 المستخدم للاستخلاص =
• غ/مل $\frac{X_0 - X_1}{V_2}$ •

تركيز المادة في الماء
= P_a أما عامل التوزع
تركيز المادة في CCl_4

$$X_1 = X_0 \frac{P_a V_1}{P_a V_1 + V_2} \leftarrow \frac{X_1/V_1}{(X_0 - X_1)/V_2}$$

واذا كررنا عملية الاستخلاص مرة ثانية وبقي X_2 غ من المادة في الماء فان

$$X_2 = X_0 \left(\frac{P_a V_1}{P_a V_1 + V_2} \right)^2$$

وبشكل عام ، فبعد n عملية استخلاص يكون لدينا :

$$X_n = X_0 \left(\frac{P_a V_1}{P_a V_1 + V_2} \right)^n$$

حيث : X_n وزن المادة المتبقية في الطبقة المائية بعد n عملية استخلاص •
ويستنتج من الطبيعة الأسية للعلاقة السابقة أن أفضل طريقة للاستخلاص
بحجم معلوم من المذيب هي تجزئته الى أقسام تستعمل على التوالي وليس استعمال
كامل كمية المذيب دفعة واحدة •

إذا كان عامل توزع اليود ما بين الماء ورابع كلور الكربون في الدرجة 25°C $= 0.012$ فكم غراماً من اليود يستخلص من محلوله المائي الحاوي على 0.10 غ في 50 مل من الماء بعد استخلاص واحد بـ 10 مل من CCl_4 وكم غراماً يستخلص بجزئين من CCl_4 حجم كل منهما 5 مل ؟

أ - ما تبقى من اليود بعد استخلاص واحد بـ 10 مل من CCl_4 X_1

$$X_1 = 0.10 = \frac{50 \times 0.012}{10 + (50 \times 0.012)} = 0.0057 \text{ غ وهذا يعني أننا قد استخلصنا :}$$

$$0.10 - 0.0057 = 0.0943 \text{ غ [من اليود]}$$

ب - ولنحسب ما تبقى من اليود في الطور المائي بعد استخلاصين كل منهما بـ 5 مل $X_2 \leftarrow \text{CCl}_4$

$$X_2 = 0.10 = \left(\frac{50 \times 0.012}{5 + 50 \times 0.012} \right)^2 = 0.0011 \text{ غ وبذلك نكون}$$

قد استخلصنا بهذين الاستخلاصين : $0.10 - 0.0011 = 0.0989 \text{ غ [من اليود]}$

ومن هنا نجد أن إجراء استخلاصين يؤدي الى استخلاص كمية أكبر من اليود منه في حالة إجراء استخلاص واحد فالاستخلاص على دفعتين يكون أكمل وأنهم •

ملاحظات : (Remarques) :

— قد نستعمل في بعض الأحيان مزيجاً من المذيبات لتحسين انحلالية المركب العضوي •

١ - يمكن أن تهدف عملية الاستخلاص المطبقة الى فصل المركب العضوي المراد الحصول عليه ، كما يمكن أن تهدف الى فصل الشوائب . وبالتالي لا يتبقى في الوسط لدينا إلا المركب المرغوب نقياً .

٢ - لا تطبق العلاقات السابقة على الاستخلاص بالايثير من وسط مائي لأنها تعتمد على تركيز الحمض المستعمل الى حد بعيد ، كما ان الايثير يتشبع بالماء ولا تكون عملية فصلهما بالإبانة صحيحة تماماً .

ثانياً - التقطير تحت الضغط المنخفض : (Distillation Sous Pression Reduite)

ونلجأ إليه عندما تكون درجة غليان المركب العضوي مرتفعة جداً أو عندما نريد التخلص بسرعة من المذيب المستعمل . بالفعل ، فإن خفض الضغط يؤدي الى خفض درجة الغليان وهناك قاعدة عرفية مستخدمة تنظم العلاقة ما بين الضغط ودرجة الحرارة حيث أن العلاقة ما بينهما تتباين في إطار حدود ضئيلة ، وبشكل عام ، فإن درجة الغليان تنخفض بمقدار 100°C تقريباً عندما ينخفض الضغط من 760 ملم زئبقاً الى 15 ملم زئبقاً ويزداد هذا الانخفاض بمقدار 50 درجة مئوية أيضاً عندما يهبط الضغط الى 1 ملم زئبقاً .

٤ - وصف الأجهزة التي تمطينا الضغط المنخفض :

١ - الخلية المائية (Trompe à Eau) من أجل تدفق ثابت لسائل ما (الماء) ، ينخفض الضغط المطبق على الجدار عندما يتناقص المقطع . أما الخلية (انخفاض الضغط) فتتم (تحدث) بوارد من الهواء المنجرف مع تيار الماء . وفي مثل هذه الحالة ، فإن قيمة الفراغ المحدث ترتبط بقيمة ضغط البخار المشبع للماء في درجة حرارة التجربة ($25 - 30^{\circ}\text{C}$) وتكون بحدود ($25 - 30$) ملم زئبقاً .

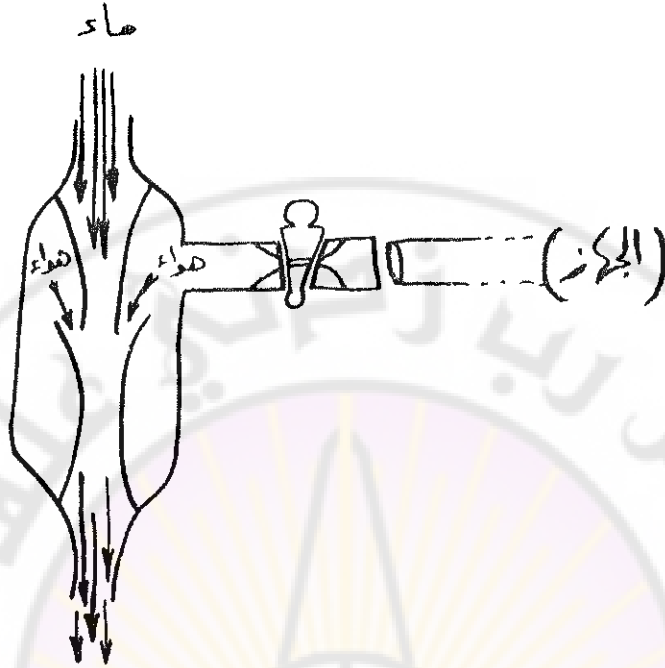
٢ - المضخة الخلوية ذات اللسان (Pompe à Palette) وهي تعمل بمبدأ مشابه إلا أن السائل المستخدم هو الزيت وهو ذو أبخرة أضعف بكثير من ضغط بخار الماء وبذلك نستطيع الحصول على فراغ (تخلية) من مرتبة 10^{-4} ملم زئبقاً ،

ومن أجل حسن سير العملية فانه من المفضل وصل الجهاز بمصيدة (فخ) من الهواء السائل (أو مزيج من الفحم الثلجي والأستون) لاصطياد وتكثيف كل الابخرة التي قد تخرب الجهاز [انظر الجدول رقم (٥)] .

The numbers represent weight proportions		Lowering temperature from [°C] to	
4 water	+ 1 potassium chloride	+ 10	- 12
1 water	+ 1 ammonium nitrate	+ 10	- 15
1 water	+ 1 sodium nitrate + 1 ammonium chloride	+ 8	- 24
3 ice (ground)	+ 1 sodium chloride	0	- 21
1. 2 ice (ground)	+ 1 magnesium chloride ($MgCl_2 \cdot 7 H_2O$)	0	- 34
1. 2 ice (ground)	+ 2 calcium chloride ($CaCl_2 \cdot 6 H_2O$)	0	- 39
1. 4 ice (ground)	+ 2 calcium chloride ($CaCl_2 \cdot 6 H_2O$)	0	- 55
methanol or acetone	+ dry ice	+ 15	- 77
diethyl ether	+ dry ice	+ 15	- 100

جدول رقم (٥)

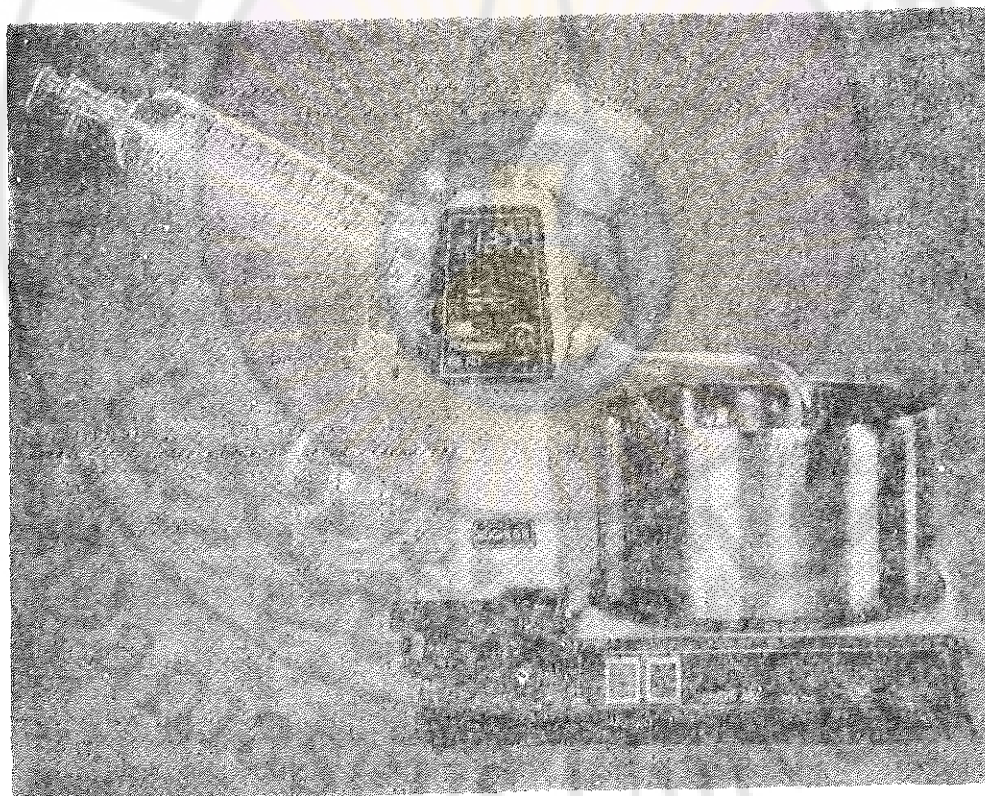
الأمزجة المبردة



الشكل رقم (٢)
مخطط المخلية المائية

✳ طريقة عمل المخلية المائية للتخلص من مذيّب عضوي : يوضع المحلول في حوجلة تخلية سليمة خالية من الشقوق أو الصدوع ثم نضع فيها قليلاً من الحجر الهش (حجر كدّان) (Pierre Ponce) لتنظيم الغليان ، توصل الحوجلة مع المخلية المائية ، ثم نفتح صنبور الماء للحصول على أكبر صيب ممكن للماء ، وكما في كل أنواع التقطير فان التخلص من المذيب العضوي تحت ضغط منخفض يحتاج الى جهد حراري لذا نقوم بتسخين الحوجلة الى درجة حرارة مناسبة (ترفع الحرارة بالتدريج) مع العلم بأن الفراغ المحدث يخفض من درجة الغليان ؛ فمن أجل الايتير الايتيلي مثلاً يكفي استعمال المخلية المائية بدرجة الحرارة العادية (حرارة الغرفة) من أجل تقطيره • وفي نهاية عملية التقطير فاننا لا نبرد الحوجلة ، مباشرة بل نسحب الانبوب المطاطي الذي يصل الحوجلة بالمخلية المائية من عنق الحوجلة ، وإلا فاننا قد نسبب عودة الماء الى الحوجلة الحاوية على المركب العضوي •

٣- **المبخر الدوار (Evaporateur Rotatif)** : وهي جهاز ذو حوالة مفرغة من الهواء ومجهزة بتحرك دوراني مستمر مما يسمح لنا بتشكيل طبقة رقيقة من المادة العضوية على جدران الحوالة وهذا ما يسهل ويسرع عملية التبخر ؛ كما أن إضافة نظام تبريد للجهاز يسهل عملية التخلص من المذيب المتبخر بتكثيفه وتجميعه في حوالة جانبية . إن مراقبة الضغط المحدث بواسطة مقياس الضغط موصول مع الجهاز يسمح لنا بمقارنته مع الضغط الجوي فإذا كان هذا الفراغ المحدث تاماً فإن عمود الزئبق سيرتفع الى مستوى موافق للضغط الجوي (760 ملم زئبق) ولكن بنتيجة وجود ضغط بخار الماء فالتنا نحصل على فراغ محدود 730 ملم زئبقاً فقط وعندما يشبع مركب ما سهل التطاير الجوّ بأبخرة فان ارتفاع عمود الزئبق سينخفض أكثر وعندما تطرد هذا المركب من الجو بالتقطير



الشكل رقم (٣)
المبخر الدوار Evaporateur Rotatif

والتكثيف فان عمود الزئبق سيصعد ثانية الى 730 ملم زئبقاً * تعطى عادة قيم
الضغط المحدث بوحدات عالمية ((باسكال = P_a) حيث كل = 2,7 كيلو باسكال
($K P_a$) تعادل 20 ملياً زئبقاً * .



الشكل رقم (٤)
المضخة ذات اللسان لعملية التخلية
« التقطير بالخلاء » (Pompe A Palette)

ثالثاً - إعادة البلورة : Recristallisation

١ - المبدأ : الغاية من عملية إعادة البلورة هي تنقية المركب بتخليصه من الشوائب العضوية أو المعدنية التي قد يحملها * وكقاعدة عامة ، فإن وجود الشوائب يخفض من درجة انصهار المركب وان التنقية ترفع من درجة الانصهار ؛ وإذا كان المركب نقياً فانه ينصهر بدرجة حرارة ثابتة شريطة ألا يتخرب بالتسخين * .

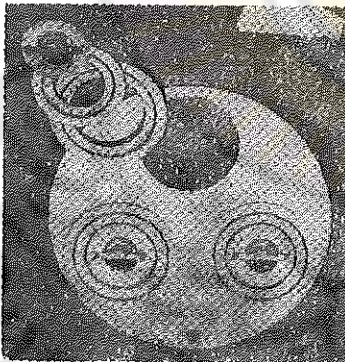
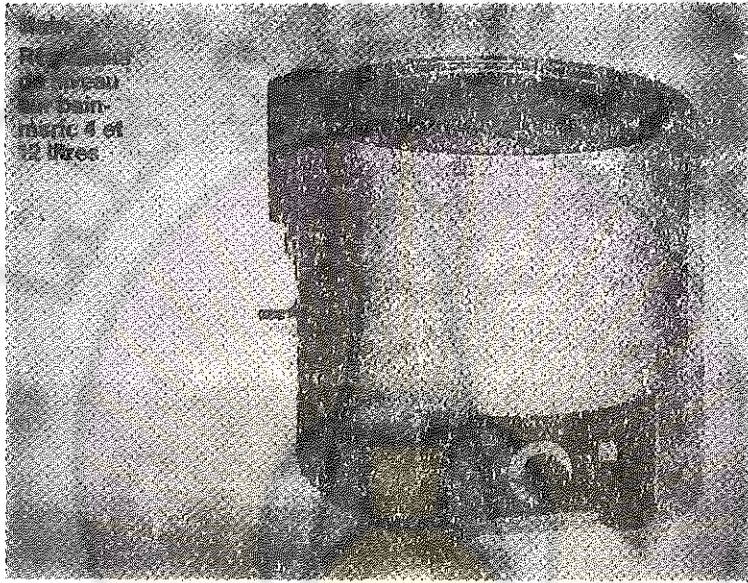
٢ - خطة عامة : نحلّ المركب الخام في أقل كمية ممكنة من المذيب المناسب بالاستعانة بالتسخين حتى الغليان وبالتبريد يتبلور هذا المركب لوحده تاركاً الشوائب محلوّة في المذيب ؛ فينبغي إذاً اختيار مذيب أو مزيج مذيبات بحيث : يكون المركب قليل الانحلال فيه بالبرودة ((بدرجة الحرارة العادية) وتبقى الشوائب منحلّة فيه حتى بالبرودة .

٣ - طريقة العمل : تجرى العملية في مكان مزوّد بتخلية هوائية (Sous La Hotte) مستمرة وتتطلب وجود سخانة كهربائية مزودة بتحريك مغناطيسي حيث :

١ - نضع المركب المراد بلورته في وعاء زجاجي ((فيول أو بيشر)) ثم قليلاً من المذيب ونسخن لدرجة الغليان مع التحريك المستمر (لتجنب فرط التسخين في موضع معين من الوعاء) فإذا لم تنحل كامل كمية المركب نضيف بالتدريج كميات قليلة أخرى من المذيب الساخن مع المحافظة على درجة الغليان . فإن لم تتناقص كمية المركب غير المنحل في المذيب بالرغم من إضافات المذيب فهذا يدل على وجود كمية من الشوائب غير المنحلة وهنا ينبغي ألا نستمر بإضافة كميات أخرى من المذيب تجنباً لاستعمال كمية كبيرة منه دون داعٍ .

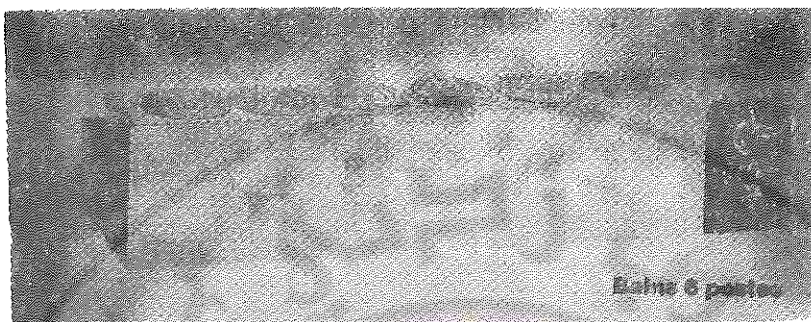
٢ - نرشح المزيج وهو حار فوق قمع مزود بورقة ترشيح ونجمع المحلول الناتج في وعاء زجاجي ولتجنب حدوث تبلور سريع فوق القمع فالتنا نسكر المزيج الساخن بكميات صغيرة ونحافظ على درجة غليان البقية باعادتها فوق السخانة الكهربائية ريثما ترشح الكمية الأولى وهكذا . ملاحظة : ينبغي الإبقاء على الرشاحة بدرجة الغليان أيضاً خلال عملية الترشيح ونضيف إليها مقداراً إضافياً من المذيب إذا لاحظنا أنها مركزة نوعاً ما (كما في حالة المذيبات الطيارة أو في عمليات الترشيح الطويلة) . يمكن استعمال قمع مسخن مسبقاً في حالة المركبات سريعة التبلور أو نستعمل زيادة من المذيب (ولكن دون إفراط) .

٣ - نغلق الوعاء الزجاجي الحاوي على الرشاحة وتتركه بحرارة الغرفة وقتاً كافياً لحدوث التبلور الكامل ثم نرشح المزيج بعد ذلك فوق مرشحة من ألياف الزجاج ونبخر المذيب لاستعادته ثم نقيس درجة انصهار المركب المتبلور بعد تمام جفافه ، ويمكننا وضعه في حجم مناسب ثم وباستعمال مقياس كوفلر أو صفيحة ماغن أو المجهر الانصهاري نقيس درجة انصهاره بدقة .

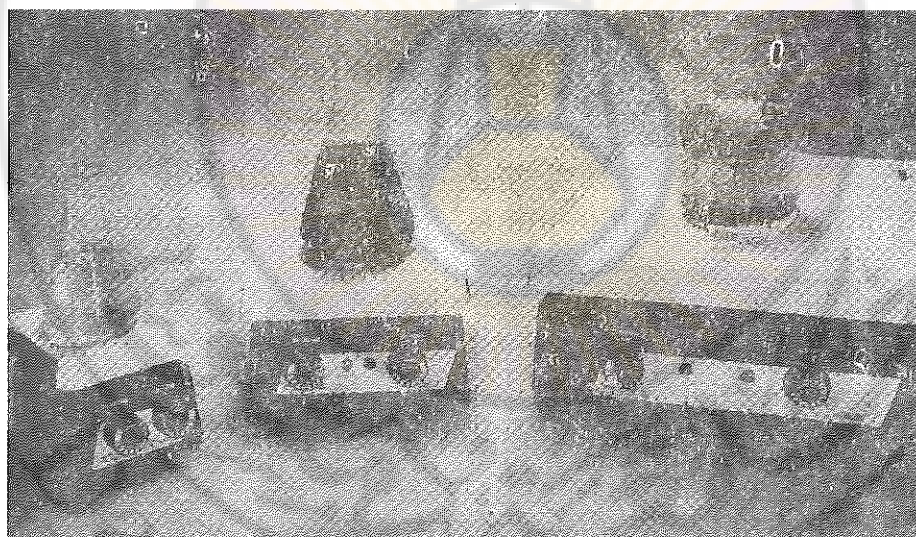


الشكل رقم (٥)

احمام مائي
مع اجزائه المختلفة
(Bain - Marie)



الشكل رقم (٦)
حمام مائي ذو عدة فتحات
(Bain a Six Postes)



الشكل رقم (٧)
صفحة تسخين مزودة بتحرك مغناطيسي
(Plaque Chauffante Tournante)

الباب الثالث

تجارب نظرية موجهة في المطيافية العنصرية والدوائية

١ — مفهوم الطنين المغناطيسي النووي للبروتون . (R.M.N)

٢ — مطيافية ما تحت الأحمر (I.R)

III — Travaux Theoriques Diriges En :

1 — Notion DE R.M.N

(Raisonance Magnetique Nucleaire)

2 — Spectroscopie

Infrarouge (I.R)



الباب الثالث

أ - تجارب نظرية موجهة في مطيافية الطنين المغناطيسي النووي

Raisonnance Magnetique Nucleaire (R.M.N)

تمثل الطرائق الطيفية شكلاً من أشكال تطور العلوم الصيدلانية وهي جزء من طرائق التحليل الآلي المعاصرة أو الحديثة . تتجلى أهمية هذه الطرائق في تحديد ذاتية المواد الدوائية المصنعة وذلك بسرعة متناهية وباستخدام مقادير زهيدة من العينات المدروسة . كما أنها طرائق نظيفة ولا ينتج عنها أية تفاعلات كيميائية أو تنافر للمواد أو انطلاق للغازات . بالمقابل هي مكلفة وتحتاج الى مختص متمرس لانجازها وتفسير نتائجها .

انواع الاطياف :

يلحق اسم الطيف (Spectre) بتسمية تحدد الجزء من سلم التواترات المنتخبة من الطيف الكهرطيسي . فطيف الأشعة تحت الحمراء يستخدم التواترات المحصورة ما بين ٥٠٠ - ٥٠٠٠ سم^{-١} . يعرف الضوء ، وهو شكل من أشكال الأشعة الكهرطيسية ، بطول موجته وتواتره ، ويرتبطان عكسياً وثابت تناسبهما

هو سرعة الضوء في الخلاء حيث :

$$v = \frac{c}{\lambda}$$

١ - مطيافية الطنين المغناطيسي النووي : (R.M.N)

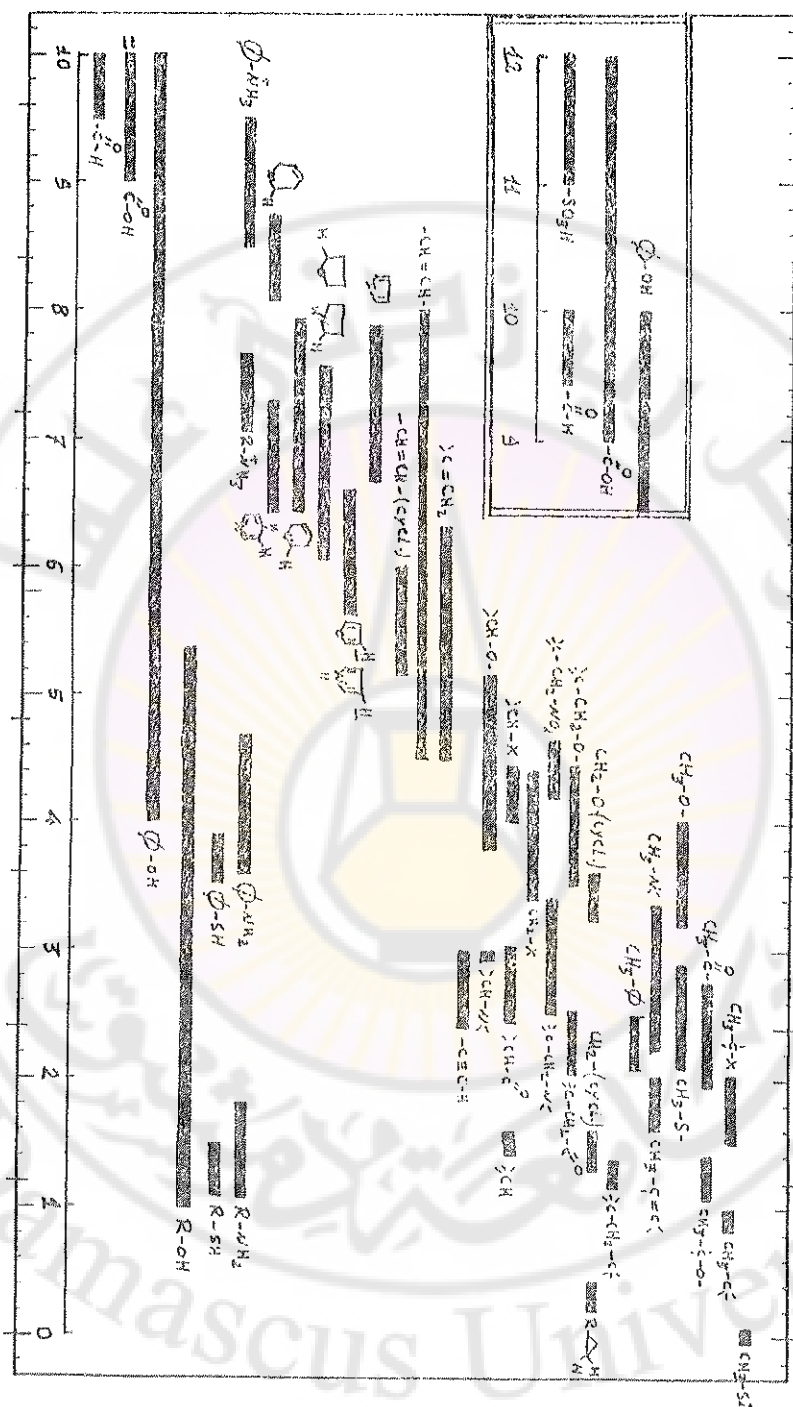
تستفيد هذه المطيافية من الخصائص المغناطيسية لنوى بعض العناصر كالهيدروجين H_1^1 والفلور F_9^{19} والكربون C_6^{13} والآزوت N_7^{15} إلا أننا سنقتصر على دراسة أطياف البروتون (H_1^1) . تستطيع نوى الهيدروجين أن تمتص الأشعة الكهرطيسية نظراً لأنها تتمتع بعزم مغناطيسي ، وبذلك يأخذ البروتون لدى تعرضه لحقل مغناطيسي خارجي ومتجانس توجيهي محتملين ، الأول مواز للحقل المطبق ويأخذ الاتجاه نفسه والثاني مواز للحقل ويأخذ الاتجاه المعاكس له . يتناسب الفرق في الطاقة ما بين التوجيهين مع شدة الحقل الخارجي المطبق (H_0) حسبما تبين العلاقة : $\Delta E = K \cdot H_0$ ، حيث : $k = \frac{h \gamma}{2 \pi}$ و γ هو الثابت الجيرومغناطيسي الخاص بكل نواة ويساوي 14092 gauss فيما يخص نواة الهيدروجين ومنه $\nu = 60 \text{ MHz}$. وبما أن $\Delta E = h \nu$ فإن العلاقة تصبح $\nu = \frac{\gamma}{2 \pi} H_0$ وهو شرط الطنين تخضع العينة المدروسة للحقل المغناطيسي الخارجي (H_0) ويتم تسجيل شدة امتصاص الاشعاع H_1 بعد تضخيمه . ويمثل الطيف الناتج، المنحني البياني لشدة الامتصاص بتابعيه التواتر Frequency . كذلك يتعلق سطح الاشارة فيه بعدد النوى التي تقوم بالامتصاص (النوى الطائفة) .

الانزياح الكيميائي : (Deplacement Chimique)

يتم قياس (الانزياح الكيميائي) نسبة الى مرجع معياري داخلي (T.M.S) والذي تتوافر فيه جملة شروط هي :

١ - الخمول الكيميائي

- ٢ - أن يبدي قمة امتصاص أحادية في منطقة خالية من الطيف .
- ٣ - أن يكون طياراً (Volatil) .
- ٤ - أن يبدي تناظراً في بنيته الجزيئية .
- ٥ - أن يمتزج مع غالبية المذيبات العضوية .



الانزياح الكيميائي (8) مختلف أنواع البروتونات

يتم تسجيل الطيف بإجراء عملية مسح بدءاً من الحقول الضعيفة إلى الحقول القوية ويقدر عرض المسح بنحو عشرة أجزاء من المليون (10 ppm) ، وهناك عادة سرعتان للتسجيل ، الأولى بطيئة وتستخدم لتسجيل إشارات الطين ؛ والثانية سريعة وتستخدم في رسم تكامل إشارات الطين (Integration) .

يعبر عن الانزياح الكيميائي (موقع قمة الامتصاص نسبة للمرجع المعياري) بوحدة الهيرتز (Hz) ، إلا أنه يفضل عادة استخدام سلم الدلتا (δ) المستقل عن تواتر الجهاز (المطياف) المستخدم . نحصل على قيمة δ بتقسيم قيمة موقع الامتصاص (مقدرة بالهيرتز Hz) على تواتر الجهاز (مقدراً بالمegahertz MHz) وتصبح قيمة δ معبراً عنها بواحدات الـ ppm (جزءاً من مليون) .

$$\delta = \frac{\nu \text{ (Hz)}}{\nu_0 \text{ (MHz)}}$$

دراسة الاقتران : Le Couplage

ظاهرة الاقتران مهمة جداً (وبخاصة قياس ثابتة الاقتران J) في عملية تحليل الطيف ، تكون الفائدة في استنتاج طبيعة وعدد النوى المجاورة لنواة ما مدروسة . يمكن لبعض القمم أن تظهر على شكل مضاعف أو متعدد عوضاً عن أن تكون أحادية بفعل الاقتران أو التأثير المتبادل فيما بينها .

يمكن أن تصادف عدة أنماط ممكنة من البروتونات القابلة للاقتران نذكر من بينها ما يلي :

- ١ - البروتونات التوأمية غير المتكافئة (محمولة على ذرة كربون واحدة) .
 - ٢ - البروتونات المتجاورة غير المتكافئة (محمولة على ذرات كربون متجاورة) .
 - ٣ - البروتونات المتباعدة (يفصل بينها عدة روابط لا تزيد على الثلاثة) .
- (انظر الشكل رقم ٩ المرفق) .

يعبر عن ثابتة الاقتران (J) بوحدة الهيرتز وهي قيمة ثابتة ومستقلة عن تواتر عمل الجهاز .

تكامل القمم : (Integration)

وهو يعبر عن الارتفاع الموافق لمجمل اشارات الطيف ، وهو يفيد في تحديد عدد البروتونات التي تمثل كل قمة أو حزمة قمم متواجدة في طيف ال R.M.N .

شدة وعدد القمم :

إذا تزواج (اقترن) بروتون ما مع n بروتونا متكافئا ، فاننا نستطيع التنبؤ بعدد القمم التي ستظهر على الطيف والتي تكون مساوية (n + 1) من أجل البروتون المدروس .

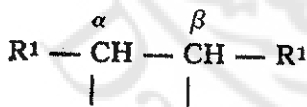
من الطرائق التي تسمح لنا بفهم اشارات الطيف نذكر :

أ - طريقة مثلث باسكال : (Binôme De Pascal)

ب - طريقة اقتران السبينات : (Appariement Des Spins)

ج - طريقة رسم مخطط الاقتران : (Diagramme De Couplage)

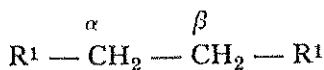
امثلة :



١ - النمط : AB :

ثابتة الاقتران $J_{\alpha\beta}$

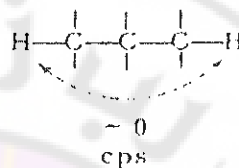
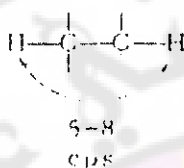
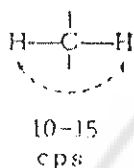
شكل القمم : ثنائيتين (2 doublets) .



٢ - النمط : $A_2 B_2$

ثابتة الاقتران : $J_{\alpha\beta}$

شكل القمم : ثلاثيتين (2 triplets) .



الشكل رقم (٩)

اشكل يبين قيم ثابتة الاقتران بحسب انواع البروتونات وتباعدها

حساب الـ EDL =

وهو يمثل عدد الحلقات مضافا اليها عدد الروابط المضاعفة وهو يعتمد على الصيغة الاجمالية للمركب المدروس :

$$EDL = X - 1/2 Y + 1/2 Z + 1 \leftarrow C_x H_y N_z O_t$$

اقاعدة شولري : (Shoolery) :

وهي عملية حسابية تستند الى بعض الجداول لحساب قيمة الانزياح الكيميائي المتوقع لمجموعات الميثيلين المحاطة بالمجموعات الوظيفية المختلفة :

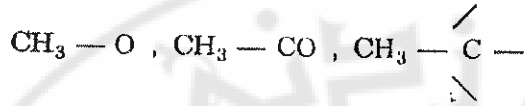


حيث نضيف الى القيمة 0,23 القيم الموافقة لتوابت الـ Ecran لكل من X و Y .

نشير أخيرا الى وجود جداول جاهزة تعطينا قيم الانزياح الكيميائي لمختلف

أنواع البروتونات تم اعدادها تجريبيا وبلاستعانة بخبراء مختصين في مجال الدراسات الطيفية ، أمثلة :

اختلاف قيم δ لمختلف مجموعات الميتيل :



$$\delta = 3,8 \quad \delta = 2,2 \quad \delta = 1,0 \text{ ppm}$$

انظر الجدول رقم (٦) لقيم الدلتا (δ) في مطيافية ال R.M.N

٢ - مطيافية الأشعة تحت الحمراء : Infrarouge (I.R)

تتوافق دراسة حركات الاهتزاز ما بين الذرات في جزيئة ما مع مطيافية الامتصاص في مجال الأشعة تحت الحمراء القريبة Le Proche Infrarouge تتصرف الذرتان كنظام نواس Systeme Oscillant يعطى تواتره بالعلاقة :

$$v = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{K}{M}}$$

حيث K = هي ثابتة قوة الارتباط .

$$M = \frac{m_1 \times m_2}{m_1 + m_2} =$$

M = هي الكتلة المصغرة وتساوي

m_1 و m_2 = هما كتلتا الذرتين .

يمكن لهذا النظام أن يمتص قدرة ذات تواتر (v) وتكون النتيجة تزايداً في شدة الاهتزازات .

طيف اهتزازات جزيئية متعددة الفترات :

يمكن تشبيه الجزيئة بنظام متعدد النوااسات المستقلة

Systeme De Plusieurs Oscillateurs ، ويمكن للاهتزازات أن تشمل مجموعات الذرات كلها وتدعى عندئذ (باهتزازات المجموعة) ، تدعى اهتزازات المجموعة التي تؤدي الى استطالات للأربطة باهتزازات التكافؤ (ν) = (Vibration De Valence) (8) = (Vibration De Deformation) وتدعى الاهتزازات التي تحدث تشوهات لزوايا التكافؤ باهتزازات التشويه .

التعبير عن النتائج :

ليس من الشائع استعمال اطوال الامواج بالميكرومتر (من ٢٥ - ١٦ μm) وانما نستعمل عادة عدد الموجات والذي يرمز له بـ $\bar{\nu}$ وهو مقلوب طول الموجة $\frac{1}{\lambda}$ والذي يعبر عنه بوحدة مقلوب السم (cm^{-1}) ويكون المجال المدروس محددًا ما بين (500 — 5000 cm^{-1}) .

يقسم طيف الاشعة تحت الحمراء بشكل أساسي الى منطقتين رئيسيتين :

من ١٦٠٠ سم^{-١} ← ٤٠٠٠ سم^{-١} = تمثل اهتزازات التكافؤ وهي منطقة سهلة التفسير وذات فائدة كبيرة .

من ٦٠٠ سم^{-١} ← ١٦٠٠ سم^{-١} = وتمثل اهتزازات التكافؤ والتشويه (نحتاج عادة الى قدرة أقل من أجل تشويه الزوايا التكافؤية منه من أجل شد ومط الارتباط ما بين الذرات) . وهي منطقة معقدة دائماً .

تطبيق على تواتر الاهتزازات من أجل فهم وتفسير عصابات الامتصاص :

في الواقع ، تؤثر بقية الجزيئة على رباط محدد موجود فيها ، ويتفاوت تواتر الاهتزازات بشكل خفيف (انظر تأثير الاقتران في الارتباط المضاعفة) . لذلك لا تعطى الا القيم المتوسطة لتواترات الاهتزازات .

١ - بحسب قيم الثابتة K (ثابتة قوة الرباط) : [انظر الجدول رقم (٥)]

لدى الانتقال من الرباط البسيط (كاربون SP^3) الى الرباط الثنائي فالرباط الثلاثي (كاربون SP) فان امكانات استطالة هذه الاربطة تزداد صعوبة ، مثال :

يظهر الرباط البسيط $C - C$ نحو 1100 Cm^{-1}

ويظهر الرباط المضاعف $C = C$ نحو 1650 Cm^{-1}

كما يظهر الرباط الثلاثي $C \equiv C$ نحو 2100 Cm^{-1}

٢ - بحسب قيمة الكتلة المصغرة : Masse Reduite :

عندما تتفاوت كتلتا ذرتين مرتبطتان مباشرة $X - Y$ بشكل كبير فان ازدياد قيمة الكتلة المصغرة ينقص من تواتر الامتصاص . أمثلة :

يتمص الرباط $C - Cl$ نحو $700 - 800\text{ Cm}^{-1}$

ويتمص الرباط $C - Br$ نحو $600 - 700\text{ Cm}^{-1}$

وبالتأثير نفسه نجد الاختلاف في امتصاص الاربطة الحاوية على عنصر نظير مقارنة بالاربطة العادية مثال :

يتمص الرباط $C - H$ نحو 2900 Cm^{-1}

بينما يتمص الرباط $C - D$ نحو 2200 Cm^{-1}

التأثير النظائري Effet Isotopique

٣ - بحسب قيمة الكتلة المصغرة وكذلك فترة (طاقة) الرباط :

[انظر الجدول رقم (٦)] :

الكتلة المنخفضة لـ $C-H$ نسبة الرباط $C-C$ يجعل الامتصاص يظهر في تواترات أكثر ارتفاعاً :



٤ - منطقة الأربطة المضاعفة :

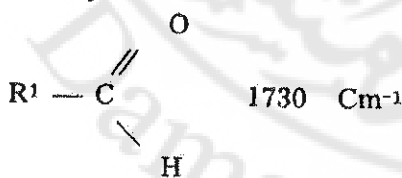
بينما تبدي الأربطة البسيطة $C-O$ و $C-N$ وبخاصة $C-C$ امتصاصات في تواترات منخفضة القيمة وصعبة التحديد (ما بين $600 - 1400 \text{ Cm}^{-1}$) ، فإن الأربطة المضاعفة تظهر بتواترات سهلة التمييز والتحديد ، وهكذا يكون لدينا :



٥ - يرتبط تواتر اهتزازات التكافؤ بالجوار المحيط :

— حالة المجموعات الكربونيلية :

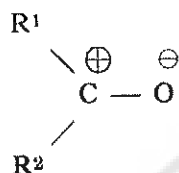
Aldehyde



Cetone



تمارس المجموعات R^1 و R^2 (حالة الخلونات المشبعة) تأثيرا تحريزيا ايجابيا (+ I) ، فهي تسهل وتنشط الانزياح الالكتروني لاعطاء الشكل التالي المتشرد جزئيا :

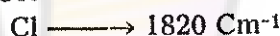
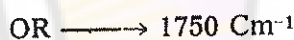
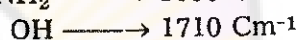
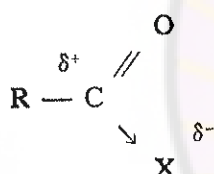


إذا فالثابتة K تتناقص •

٦ - حالة الحموض الكربوكسيلية ومشتقاتها :

في هذه الحالة فان التأثير التحريضي السلبي للعنصر اللامتجانس يسهل البنية الكربوكسيلية المستقطبة جزئيا : [انظر الجدول رقم (٧)] •

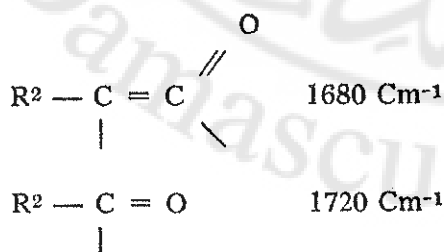
حيث :



٧ - المشتقات المقترنة :

يخفض الاقتران دائما من تواتر الامتصاص مثال : المشتقات الكربونيلية :

حيث أن الاقتران يزيد من نسبة تواجد الشكل المستقطب $C^+ = O^-$ فهو ينقص من تضاعف الاربطة •

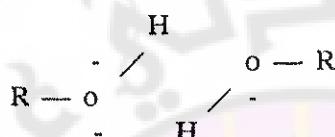


1680 Cm^{-1}

1720 Cm^{-1}

٨ - الأربطة الهيدروجينية :

لقد أعطيت عصابة الامتصاص ν_{OH} السابقة من أجل الشكل وحيد الجزيئة المتواجد في المحلول الممدد . أما في المحاليل المركزة فتتشكل الأربطة الهيدروجينية حيث يتغلى هذا الرباط الهيدروجيني عن الارتباط بالهيدروكسيل الآخر



وبالتالي تضعف ثابتة قوة الارتباط ونميز من الأربطة الهيدروجينية الأنواع التالية :

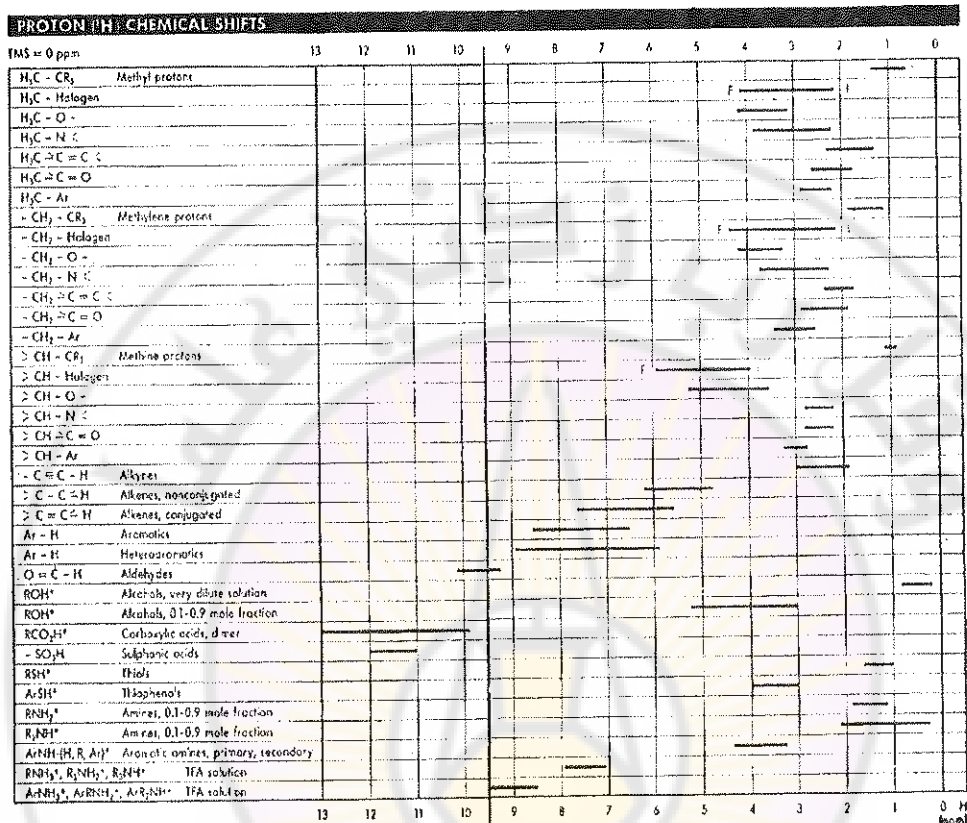
١ - الأربطة الهيدروجينية داخل الجزيئة

(Liaison Hydrogene Intramoleculaire) $\rightarrow 3400 \text{ Cm}^{-1}$

٢ - الأربطة الهيدروجينية ما بين الجزيئات

(Liaison Hydrogene Intermoleculaires) = $3400 - 3200$

٣ - الأربطة الهيدروجينية في الشيلات (L. Chelatée) $\rightarrow 3200 - 2500 \text{ Cm}^{-1}$



Displacement of the Proton

جدول رقم (٧)

القيم التقريبية لـ δ لاختلاف أنواع البروتونات

نسبة للمرجع المعياري T.M.S

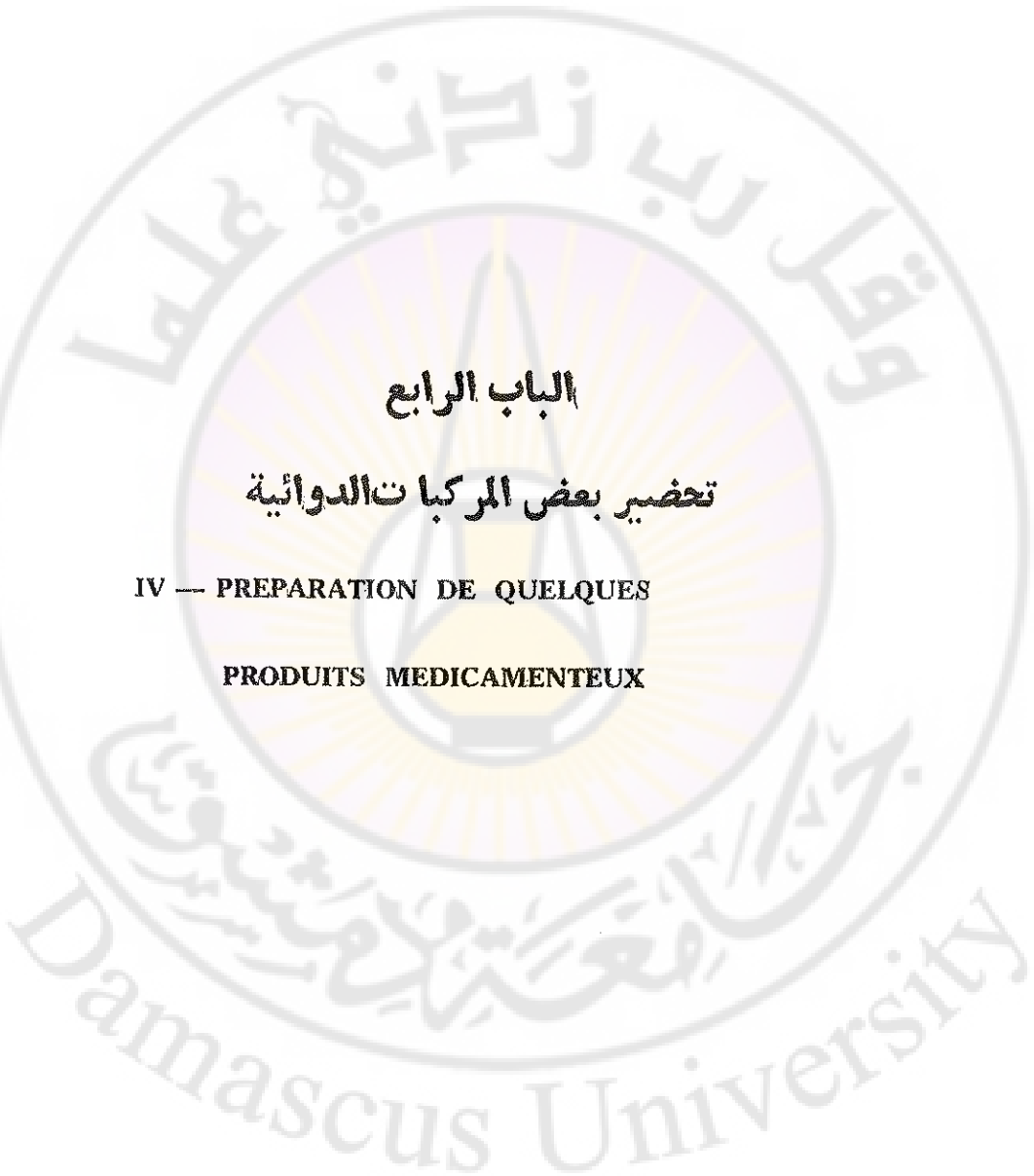
(R.M.N)

الباب الرابع

تحضير بعض المركبات الدوائية

IV — PREPARATION DE QUELQUES

PRODUITS MEDICAMENTEUX





الباب الرابع

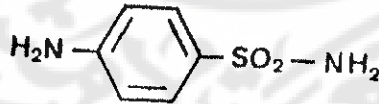
تحضير بعض المركبات الدوائية

١ - تحضير بعض المركبات السلفاميدية : SULFANILAMIDE

أولاً - تحضير السلفانيلاميد :

* المبدأ : PRINCIPE DE LA SYNTHÈSE هو تفاعل تبادل محب
للالكترونات يتم على النواة العطرية للاستيانيليد ، تقوم به شاردة
السلفوكلورور الموجبة ($\oplus \text{SO}_2 \text{Cl}$) .

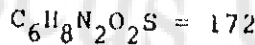
يمكننا توليد هذه الشاردة بدءاً من تشرّد جزيئة حمض الكلوروسلفوني • في
المرحلة التالية من التفاعل يتم تعديل البروتون المتكون في الوسط وإعادة تكوين
جزيئة جديدة من الحمض الكلوروسلفوني •

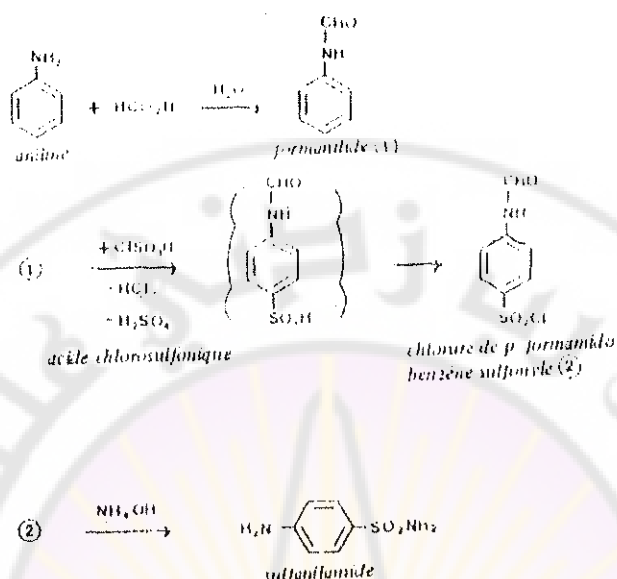


Sulfanilamide

ou

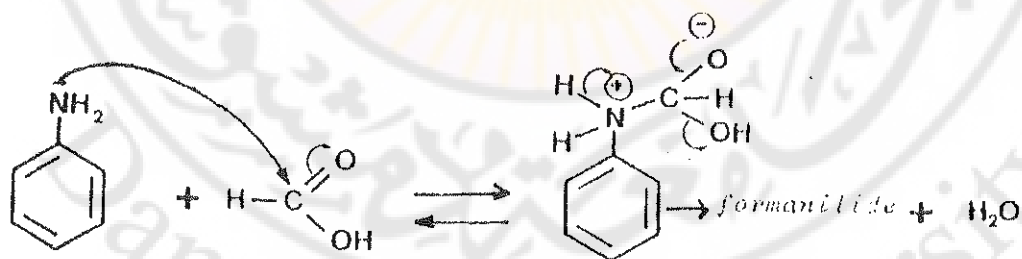
p. aminobenzène sulfonamide



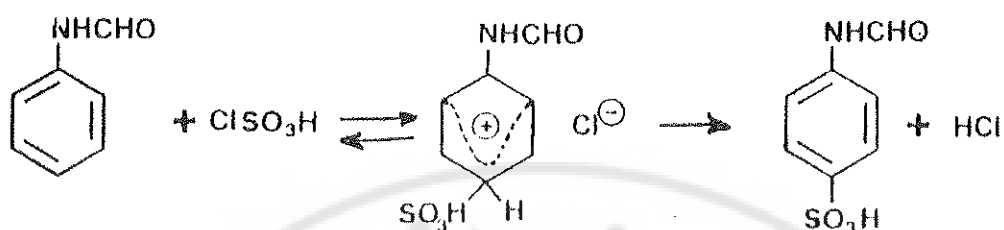


MECANISME REACTIONNEL : آلية التفاعل

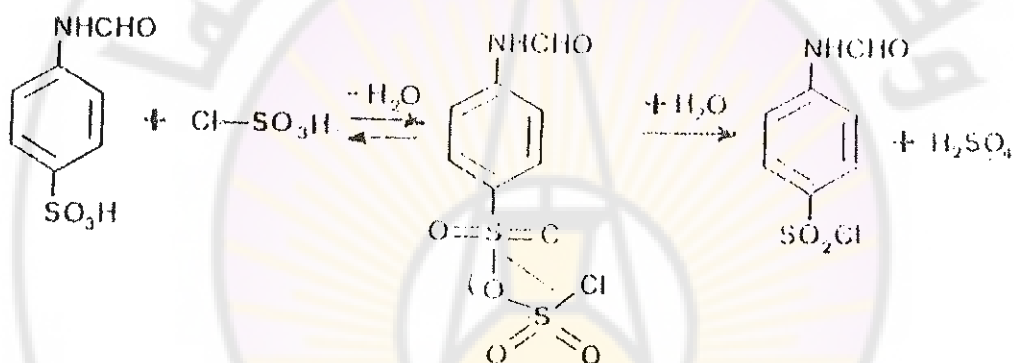
١- الفورميلة : FORMYLATION وهو تفاعل أسيلة (Acylation) وتكوين للرباط $N-C$ بفضل المزدوج الإلكتروني للأزوت ، ويتكون الرباط الأميدي بعد ذلك مترافقاً مع انطراح جزيئة ماء :



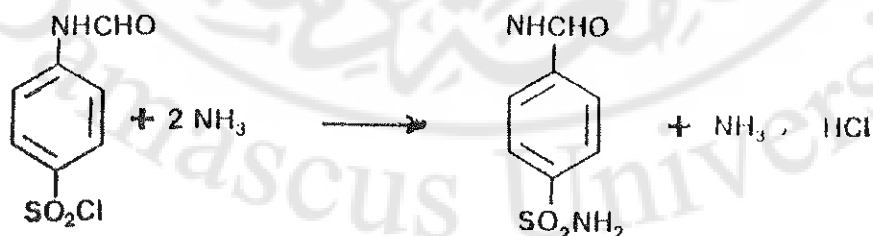
٢- السفلنة : Sulfonation وهو استبدال محب للإلكترونات على القمة P- (بارا) من النواة العطرية :



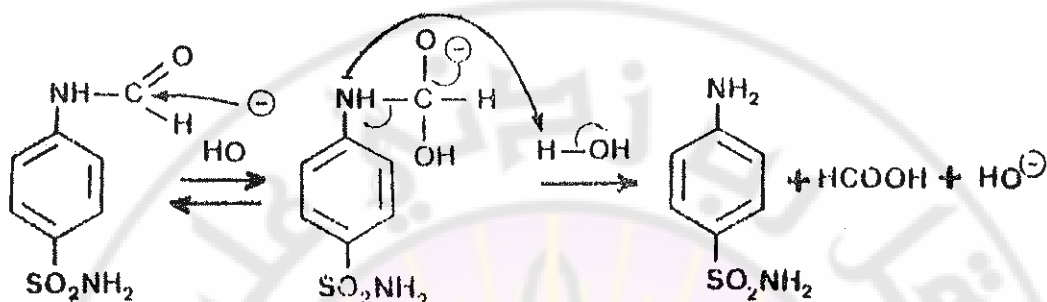
٣ - المرور الى كلور الحمض السلفوني : — Passage au sulfochlorure :



٤ - تشكيل الاميد : Amidification : — إن آلية تفاعل كلور الحمض السلفوني مع أمين ما (غير ثالثي) تكون متشابهة لتفاعل الأسيلة ، والجزء المنطرح في هذه الحالة هو الهالوجين :



٥ - حلمهة الاميد وتحرير المجموعة الامينية : Ammoniolysse — تنضم مجموعة الهيدروكسيل على فحم مجموعة الكربونيل مكونة مركباً وسطياً يحرر المجموعة الأمينية بوجود الماء :



أخطّة العمل * : (المرحلة الأولى) :

تكوين الفورمانيليد: نضع في بالون ذي ثلاث فتحات وسعة ٢٥٠ مل ، ومزود بتحريك آلي وبمبرد صاعد ، كمية الانيلين المستخدمة في التفاعل . نضيف قطرة فقطرة وانطلاقاً من حبابة بروم كمية حمض النمل المستعملة ، ونبرد البالون في حمام ثلجي ونحرك المزيج بشكل مستمر . مع قرب انتهاء التفاعل نسخن البالون قليلاً بلهب الغاز بهدف صهر بلورات ملح الانيلينيوم المتكون وجعل المزيج المتفاعل متجانساً . نسخن بعد ذلك على حمام مائي غالي لنزع الماء من ملح الانيلينيوم مع تفرغ جوف البالون بالمخلية المائية لطرد الماء المتزوع . يوزن البالون ويطرح منه الوزن الأساسي للبالون الفارغ ويحدد مقدار الفورمانيليد المتكون .

المرحلة الثانية :

تحضير كلور الحمض السلفوني : نركب من جديد المحرك الميكانيكي والمبرد الصاعد لأن التفاعل التالي ناشر للحرارة العالية . تسكب كمية حمض الكلور — وسلفوني على عدة دفعات (يحذر شديد لأنه مخرش للعيون وللجلد ومتلف للثياب

* A. Galat. Ind. eng. chem., 1944, 36, 192.

وعنيف التفاعل مع الماء) فوق الأמיד انطلاقاً من حبابة بروم ، بحيث يكون البالون مبرداً بشكل مسبق ضمن حمام ثلجي ، وبحيث توصل نهاية المبرد الصاعد العليا بوصلة زجاجية معقوفة تنتهي بحوض يحوي سائل قلوي (لتعديل كمية حمض كلور الماء الغازي المنطلقة) •

يسخن البالون بعد ذلك على حمام مائي غالي حتى الانتهاء من تشكل غاز HCl • يبرد البالون ثم يسكب محتواه وبكميات صغيرة (على دفعات) ومع التحريك المستمر فوق كمية مناسبة من الثلج المجروش بقصد حلמה الزيادة من حمض الكلوروسلفوني (غير المتفاعلة) •

ملاحظة : تجرى هذه المرحلة تحت التخلية الهوائية المستمرة
(Sons la hotte) .

يعزل كلور الحمض السلفوني المتكون بالترشيح فوق قمع بوختر ، ويغسل بالماء الثلج ويجفف •

المرحلة الثالثة :

حلמה الأמיד : يضاف كلور الحمض السلفوني الناتج ، ضمن حاضنة ، الى وعاء فيه كمية مناسبة من النشادر المركز • ويسخن لحرارة $90^{\circ}C$ م طيلة ساعة من الزمن ومع التحريك المستمر • نبرد ثم نزل السلفانيلاميد المتكون بالترشيح • نغسل بالماء ثم نعيد بلورته في الماء الغالي ونجفقه • تسجل نقطة الانصهار ويحسب المردود مقارنة بكمية الأنيلين المستعملة في البداية ، كما نسجل طيف ال I.R .

جدول رقم (٨)

النتائج :

الانطلاقيه في :					الكتافه (d)	نقطه الفلان (P.E.b.)	نقطه الانصهار (P.F)	الوزن الجزيئي (P.M)	المركب
البنزن	الاستيوتن	الايثير	الفول	الماء					١- الاستيلانيليد
++	+++	++	±	±	-	٣٠٤	١١٥	١٣٥	٢- حمض الكوروسلفوني
-	d	-	d	d	١٧	-	-	١١٦٥	٣- بارالستيل امينو بنزن سلفوكوراييد
±	-	±	-	-	-	-	١٤٩	٢٣٣	٤- بارالستيل امينو بنزن سلفامويل
-	-	-	±	±	-	-	٢١٦	٢١٤	٥- السلفانيلاميد
-	+	+	+	±	-	-	١٦٥	١٧٢	

الثانية : نحل في انبوب اختبار عدة بلورات من السلفانيلاميد في قطرة من حمض كلور الماء المركز و ٢ مل من الماء • يبرد الانبوب في الثلج ويضاف اليه قليل من نترات الصوديوم • فيتشكل مركب دي آزوئي • لدى إضافة ١ مل من محلول البيتا نقتول (٢٪) في الصود الكثيف ، ينتج لدينا مركب أحمر اللون •

ملاحظات كيميائية :

١ - إن نزع ماء الانيلينيوم المتشكل يمكن أن يطبق بطريقة الجرف المشترك Azeotrope .

٢ - قبل الانتقال الى المرحلة التالية من تفاعلات التحضير ، يكون من الضروري ، أحيانا ، لجم بعض الوظائف بقصد حمايتها •

يمكن الرجوع الى المؤلف التالي :

J.E. Mc Omie : Protective groups in organic chemistry. London, New York, 1973.

وفي حالتنا نقصد المجموعة الامينية التي ينبغي حمايتها من تأثير مجموعة السلفو كلورور • يمكن حمايتها بتفاعل الأسيلة وذلك بادخال الجذور المتسلسلة الثبات التالية : « Formyl < acetyl < benzoyl » • إعادة تحرير الوظيفة الأمينية من الفورماميد ستكون أسهل من غيرها ويتم ذلك بتأثير مباشر للنشادر ، على حين أن حلمة الاستايميد تتطلب مرحلة اضافية : حلمة بالصود أو في وسط حمضي ، مع تشكل ملح يمكن إزاحته بعد ذلك بالثاني فحمات •

٣ - تتم عملية تحضير السلفوناميد بتأثير مجموعة السلفوكلورور في المجموعة الأمينية • وفي حالة السلفانيلاميد ، نستعمل النشادر ، إلا أنه وكقاعدة عامة نقصد بذلك أمين أولي :



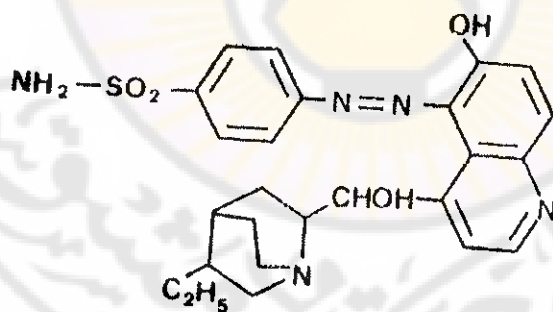
أما حمض كلور الماء المتشكل فيتم اصطياده وتعديله بواسطة قلوي أقوى من الأمين الأولي ، (يمكن استعمال الامينات الثالثة مثال : ثلاثي إيثيل أمين) •

ملاحظات فارماكولوجية : إن هدف الاصطناع الدوائي هو البحث عن جزيئات جديدة تتمتع بخواص فارماكولوجية، وقابلة للاستعمال في مجال المداواة • يجب أن يكون العمل الكيميائي في مجال الاصطناع مُكملاً بالبحث عن الخصائص الفارماكولوجية والحيوية لهذه الجزيئات المحضرة • تكتسب هذه المرحلة الأخيرة أهمية كبيرة جداً ، لأن اختيار الطرائق المتبعة للكشف عن فعالية المركبات الجديدة يعد حاسماً ، وتعطينا قصة اكتشاف السلفاميدات مثلاً حياً على هذه القضية :

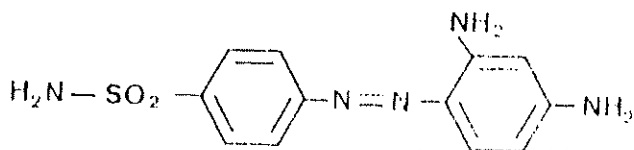
— في عام ١٩١٩ ، اصطنع الباحثان المركب التالي :

HEIDELBERGER et JACOBS (J. Am. Chem. Soc. 1919, 41, 2145)

وقد اختبر هذا المركب في وسط مخبري (In Vitro) يحتوي على المكورات الرئوية ، فأظهر عدم فعالية واضحة •



— وفي عام ١٩٣٥ ، اكتشف الباحث دوماك الفعالية المضادة للمكورات العقدية في العضوية الحية (In Vivo) لمركب البروتوزيل Prontosil ، وكان أول سلفاميد صادقاً للجراثيم يستخدم في المداواة • مع ذلك فقد ظهر أنه غير فعال في وسط مخبري •



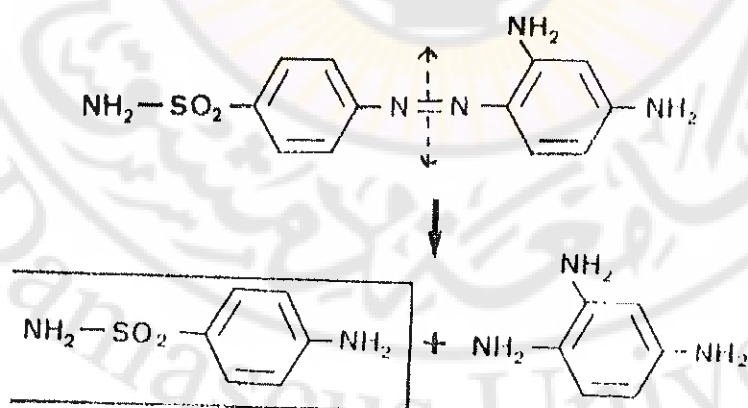
Prontosil ⁽¹⁾

DOMAGK (Deut. Med. Wochschr. 1935, 61, 250)

— في العام ١٩٣٥ نفسه ، اكتشف كل من :

J. TREFOUEL, Mme J. TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET (Comp. Rend. Soc. Biol. 1935, 120, 756)

تفسيراً لهذا التناقض ، وأظهروا بأن العامل الفعال الصاد للجراثيم هو السلفانيلاميد المتحرر بانقطاع أنظيمي الرباط الآزوي في الوسط الحي . وهو المركب نفسه الذي يتشكل من انقطاع الرباط الآزوي للمركب المحضر من قبل هيدلبرغر وجاكوبس عام ١٩١٩ *



Sulfanilamide Triamino -1,2,4 benzène
Actif in vitro et in vivo Inactif

وبذلك نرى أنه لو استطاع هذان الباحثان استخدام طريقة أخرى لتحرير
الخواص الصّادة للجراثيم للمركبات التي حضراها ، لتمكنا من اكتشاف هذه
الخواص الصّادة للجراثيم للسلفاميدات خمسة عشر عاماً قبل اكتشافها الفعلي
عام ١٩٣٥ •

* السلفانيلاميد ، أخيراً ، هو سلفاميد صّاد للجراثيم ، مستعمل حالياً
وبشكل رئيس خارجياً في معالجة التهابات الموضعية • (Exoseptoplix)

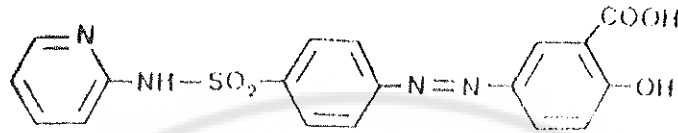
المواد المطلوبة في التجربة العملية :

- ١ - الإينلين •
- ٢ - حمض النمل •
- ٣ - حمض الكلوروسلفوني •
- ٤ - ثلاثي إينيل أمين ، أو ماءات الصوديوم •
- ٥ - ثلج •

الأدوات المطلوبة :

- ١ - بالون ذو ثلاث شعب جانبية وبسعة ٢٥٠ مل •
- ٢ - مبرد صاعد •
- ٣ - خلاط كهربائي آلي •
- ٤ - مخلية تعمل بتيار الماء •
- ٥ - وصلات زجاجية معقوفة •

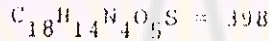
ثانياً - اصطناع السلفازالازين :



*Sulfasalazine
ou
Salazosulfapyridine*

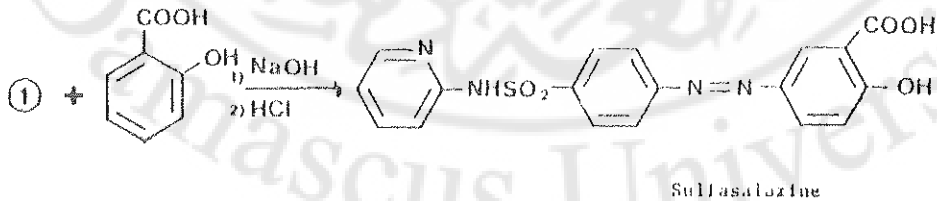
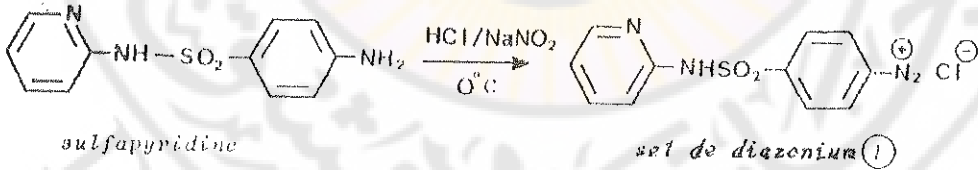
ou

acide hydroxy-2 [(pyridinyl-2) amino
sulfonyl-4 phenyl] azo-5 benzoïque



السلفازالازين هو سلفاميد صادّ للجراثيم ذو تأثير معوي ، يوصف
بخاصة في التهابات القولون القرحية وفي الاصابات الالتهابية الاخرى للامعاء .
(Salazopyrine)

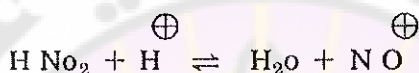
مبدأ الاصطناع : هو تفاعل ديازرة للسلفايردين ، متبوع بتفاعل تزواج
مع فينول (يمثل حمض الصفصاف) في وسط قلوي :



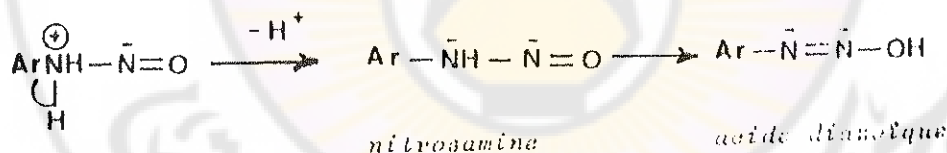
آلية التفاعل : لتسهيل كتابة التفاعلات فاننا سنمثل السلفايريدين بالرمز (Ar)

١ - تشكيل الملح الذي آزوئي :

* هجوم محب للنواة للشرجبة نتروزيل :



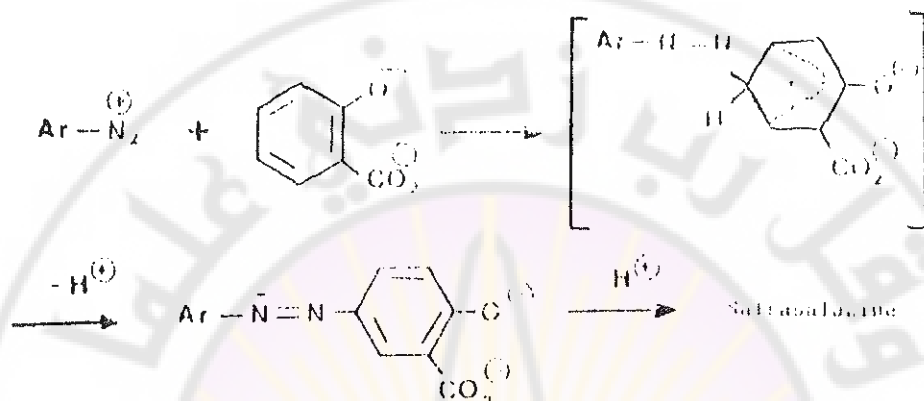
* التحوّل الى ن - نتروزامين بفقد بروتون متبوع بتماكب :



* تحول الحمض الذي آزوئي ، في وسط حمضي ، الى ملح للذي آزونيوم :



٢ - تشكيل المركب الذي آزوئي بالتزاوج مع الفينول : تتلخص آلية التفاعل هنا بهجوم للشرجية المحبة للإلكترونات $Ar-N_2^+$ على وحدة غنية بالإلكترونات (شاردة الفينات) حسب المخطط التالي :



طريقة العمل : في بيشر سعة ٢٠٠ مل نحل الكمية المستخدمة من السلفايريدين في قليل من الماء المضاف له مقدار مناسب من حمض كلور الماء المركز . يبرد البيشر في حمام ثلجي ويضاف اليه ببطء ومع التحريك كميات صغيرة من نترات الصوديوم المحلولة مسبقاً في الماء .

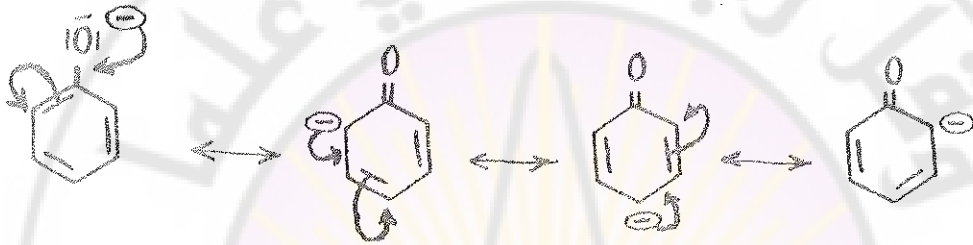
من جهة أخرى ، نحل في وعاء مخروطي الكمية المستعملة من حمض الصنفاص في محلول ممدد من الصود الكاوي . يضاف المعلق الأول للمح الذي آزونيوم بمقادير صغيرة الى المحلول القلوي الثاني لحمض الصنفاص (ينبغي التأكد من قلوية هذا المحلول الأخير قبل الاضافة) .

بعد ٢٤ ساعة من الراحة ، يسخن المزيج المتفاعل خلال مدة ساعة ، ثم يبرد فيترسب المركب الآزوئي المتشكل ببطء باضافة محلول ممدد لحمض كلور الماء ، قطرة قطرة ، حتى الحصول على حموضة خفيفة في الوسط . يرشح ويجمع الراسب ثم يغسل بالماء ثم يجفف . تعاد بلورة الراسب ويحسب المردود كما تسجل درجة الانصهار العملية (٢٤٠-٢٤٥ م) .

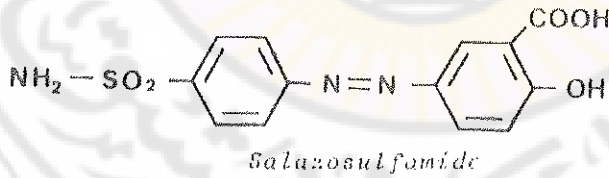
تجارب عملية - م ٥

ملاحظات كيميائية :

١ - لقد درست تفاعلات التزاوج بشكل واسع وذلك لأنها تؤدي إلى تشكيل مركبات دي آزوئية مستخدمة كملونات ، ولنتذكر ببساطة أن تزاوج مركب دي آزوئي مع فينول ما يتم عادة في وسط قفلوي * إن تشكيل شاردة الفينات يولد وحدة غنية بالالكترونات ويسهل تفاعل الاستبدال المحب للالكترونات في الموضع باراً :



٢ - هناك مركب آخر قريب من السلفازالازين هو السالازوسلفاميد (أو حمض -٥- پاراسلفاموئيل فنيل آزو ساليسيليك) يمكن تحضيره بالطريقة السابقة نفسها باستبدال بالسلفايريدين السلفانيلاميد ، وهذا المركب قد استخدم سابقاً في المعايرة اللونية للكميات الضئيلة من الاغوال وللهيدروكسي ستيرويدات *

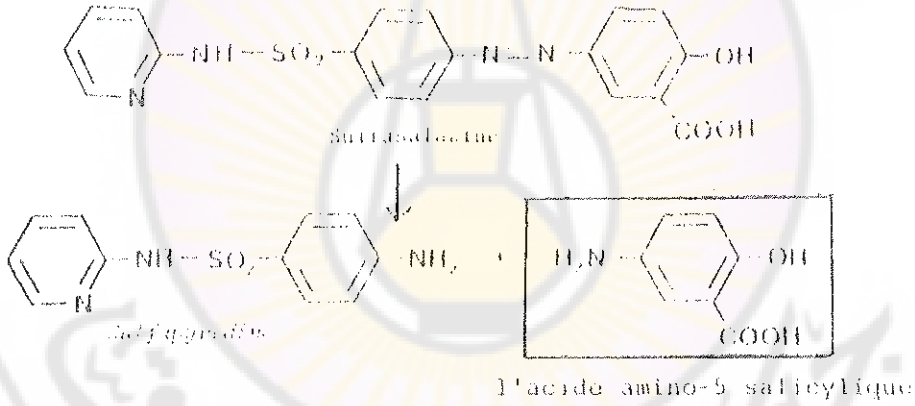


بالاستعانة بهذا الكاشف والعمل في وسط من البيريدين بوجود كلورور الباراتولوين السلفوني ، يتشكل استر ملون نقوم باستخلاصه بالكلوروفورم ثم نقيس شدة اللون الأصفر بطول موجة ٤٢٥ nm بعد اضافة المونو ايتانولامين * . نحصل هكذا على امتصاص من مرتبة ٣ من أجل ٣٦ مكغ من الايتانول أو من أجل ١٥٠ مكغ من النستوستيرون ، وهذا معناه أنها طريقة لونية دقيقة وحساسة *

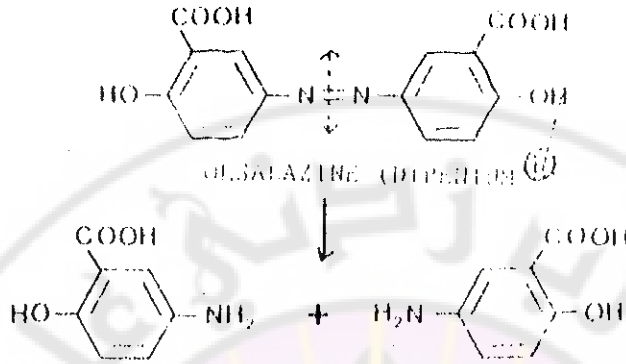
ملاحظات فارماكولوجية :

١ - يمكن اعتبار السلفازالازين كطليح للادوية ، حيث أنه يشطر بوساطة الجراثيم المعوية الى جزئين : الاول منها هو حمض أمينو-هـ ساليسيليك ، الذي يملك خواص مضادة للالتهاب واليه تنسب عادة الفعالية النوعية لجزئية السلفازالازين ، والجزء الثاني هو السلفايريدين وهو يملك فعالية مضادة للالتان.

٢ - اذا أعطينا حمض أمينو-هـ ساليسيليك عن طريق الفم أو حقنا فان جزءاً ضئيلاً جداً من المركب سيصل الى الأمعاء حيث نريد احداث التأثير الدوائي، ومن هنا أهمية تحريره موضعياً بدءاً من مركب السلفازالازين .



٣ - بقصد التخلص من بعض الأعراض الثانوية المزعجة للسلفازالازين كالأقياء وآلام الرأس وتجفاف الفم ، فقد اقترح استبدال بهذا المركب مركباً آخر دي آزوثي مؤلفاً من اجتماع جزئين من حمض أمينو-هـ ساليسيليك حيث أن انقلابه بوساطة الجراثيم المعوية يسيد تحرير حمض أمينو-هـ ساليسيليك في الكولون فقط .



ان التوافر الحيوي للمركب الآزوي شبيه بالتوافر الحيوي للسلفازالازين
 الا أن كمية حمض أمينو -هـ- ساليسيليك التي تصل للكولون بعد تناول مقدار
 ١ غ من هذا المركب الآزوي تعادل الكمية التي نجدها في الكولون بعد تناول كمية
 ٢٣ غ من السلفازالازين •

٤ - يوصف حمض أمينو -هـ- ساليسيليك والمعروف تحت اسم
 (PENTASA lavement) بشكل معلق في حالات التهاب الكولون القرصي وفي
 داء كرون La maladie de CROHN ويستعمل داخل المستقيم وهو لا يسبب
 الاعراض الثانوية التي يسببها السلفازالازين من نمط فرط الحساسية •

المواد المطلوبة :

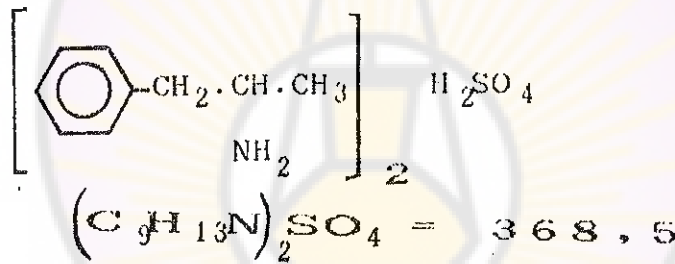
- ١ - السلفايزيديين •
- ٢ - حمض كلور الماء المركز + محلول حمض كلور الماء •
- ٣ - تترت الصوديوم •
- ٤ - حمض الصنفا •
- ٥ - هيدروكسيد الصوديوم •
- ٦ - الايتانول •

الادوات المطلوبة :

- ١ - بيشر سعة ٢٠٠ مل •
- ٢ - ميخرة سعة ٥٠ مل •
- ٣ - ممص مدرج ١٠ سم •
- ٤ - حمام ثلجي •
- ٥ - فيول سعة ١٥٠ مل عدد ٢ •
- ٦ - حمام مائي •
- ٧ - قمع ترشيح + أوراق •

٢ - تحضير بعض الامينات الاكيليية العطرية :

اولا - اصطناع الامفيتامين : Amphetamine Sulphate



يحضر الامفيتامين بطرائق مختلفة وسنستعرض واحدة من بينها وهذه تنطلق بدءاً من البنزالدهيد :

اولا - تحضير فينيل - ١ - نترو - ٢ - بروبه ن (تفاعل كلايزن) :

يطبق تفاعل كلايزن على البنزالدهيد المضاف اليه نترو الايتان في وسط قلوي حيث نمزج البنزالدهيد مع نترو الايتان ويضاف اليهما مقدار من الاميل أمين لقلونة الوسط يخض بشدة ثم يترك في مكان مظلم لمدة يوم كامل بدرجة الحرارة الاعتيادية ، تفصل بعد ذلك البلورات المتشكلة بالترشيح ويعاد بلورتها في مذيب مناسب •

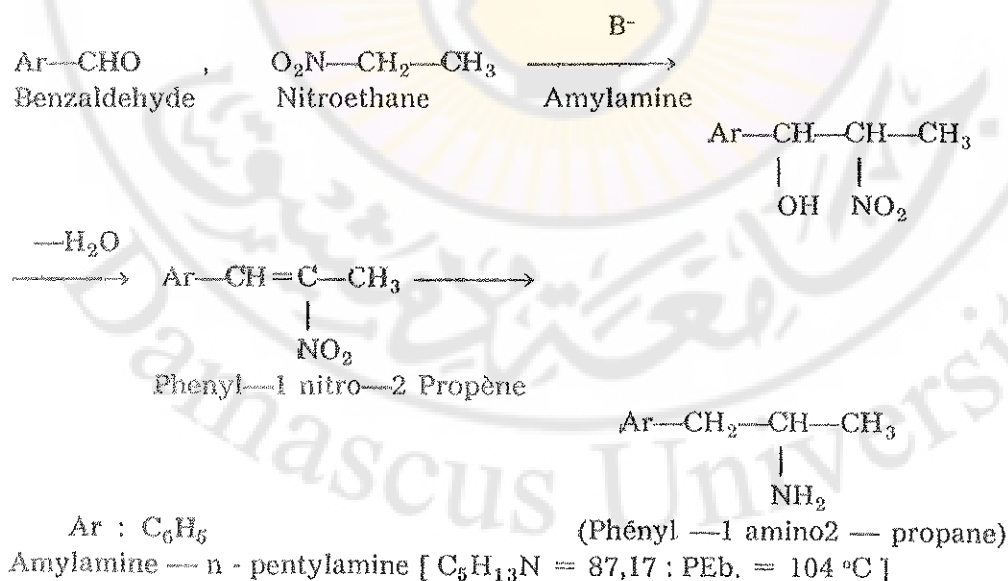
ثانياً - تحضير الأمفيتامين :

يمزج الفيل - ١ ترو - ٢ برو به ن المحضر سابقاً مع الايتير الجاف (ويتم ذلك بمزجه مع قطع من معدن الصوديوم ثم ترشيحه بعد فترة يوم كامل) ثم يضاف الى هذا المحلول قطرة قطرة من محلول ايتيري يحوي هيدروور الالمنيوم والليتيوم « $LiAlH_4$ » ويجب أن تستمر فترة الاضافة هذه نحو الساعتين •

يسخن بعد ذلك على حمام مائي لمدة كافية ثم يترك الوسط المتفاعل حتى اليوم التالي ، حيث يبرد في حمام مائي ثلجي ويحمض بواسطة حمض الكبريت ، ويحذر شديد • تضاف بعد ذلك كمية من كربونات الليتيوم حتى القلوية الخفيفة ثم يسخن بعد ذلك حتى الغليان ثم يرشح • يضاف للرشاحة محلول مركز من حمض المر ثم تترك حتى الجلسة المقبلة حيث تترسب بيكرات الالفيتامين في هذه الاثناء وتفصل بالترشيح •

ملاحظة: إذا أردنا تحرير الأمفيتامين من ملح اليكرات ، يضاف حمض كلور الماء المركز .

ثالثاً - معادلات التفاعل :



ملاحظات :

- ١ - تشمل مجموعة الأمفيتامين جملة مركبات لا تحمل أية وظيفة غولية أو فينولية فهي إذاً من زمرة الأمينات ، ومن وجهة نظر كيميائية فإن بنيتها العامة تقترب من بنيتها الأفرين (Ephedrine) . تشتق أفراد هذه المجموعة من الفينيل - ١ - أمينو - ٢ - بروبان (الأمفيتامين) وهي من منبهات اللودى لكن تأثيرها الفيزيولوجي أخف بكثير من تأثير الأفعال الأمينية العطرية (الأفرين) وهي تتأثر بفعالية منبهة قوية للجملة العصبية المركزية وهي الفعالية التي يبدونها الأفرين بصورة غير كاملة .
- ٢ - الأمفيتامين هو سائل (الوحيد بين القلويدات بهذا الشكل مع الأفرين) ذو رائحة أمينية وطعم محرق ، يتبخر ببطء بالدرجة العادية من الحرارة وهو قليل الانحلال في الماء ، ينحل في الغول والايثير ، يستعمل الأمفيتامين لكونه :

- ١ - منبهاً للودى في حالة هبوط الضغط الشرياني حيث يقبض الأوعية الدموية .
- ٢ - منبهاً للجملة العصبية المركزية حيث يعمل كمقوي نفسي يزيد قابلية الإنسان على بذل الجهد العضلي ويخفف الشعور بالتعب أو الحاجة للنوم ، يعطى عن طريق الفم بمقدار ٥ ملغ ويعطى بمقدار ١٠٠ ملغ حقناً (و/ع) وذلك في حالة التسمم بالباربيتوريات ولهذا أطلق عليه وعلى مشتقاته اسم أمينات التنبيه فهي منبهة للقلب ولمركز التنفس ، كما أنها مولدة للقهم حيث تثبط مركز الاحساس بالجوع وبالتالي فهي تسبب فقد الشهية كما تستعمل لمعالجة البدانة ضمن نظام الحمية . ينتج عن استعمال الأمفيتامين بمقادير كبيرة أعراض مرضية خطيرة مثل الشرثرة والشعور بالمرح والأرق وارتفاع الضغط الشرياني نتيجة تقلص الأوعية المحيطية . أما الاستعمال لمدة طويلة فيسبب التسمم بالادمان ويطابق ذلك مع اضطرابات نفسية (هلوسة وهذيان) .

المواد المطلوبة :

- ١ - بنز الدهيد (١٠٦ر١٣) (الكثافة : ١٠٤٥ ر١) *
- ٢ - تترو الايتان (بشكل محلول في الايتانول) *
- ٣ - اميل أمين (ن) (٨٧ر١٧) ، (الكثافة : ٧٥٣ ر٠ - ذغ = ١٠٤ م) *
- ٤ - ايتانول *
- ٥ - ايتير جاف *
- ٦ - هيدرور الألمنيوم والليتيوم (محلول ايتيري) *
- ٧ - حمض الكبريت *
- ٨ - كربونات الليتيوم *
- ٩ - حمض المرّ (محلول مركز) *
- ١٠ - حمض كلور الماء *
- ١١ - حمام مائي - ثلجي *

الادوات المطلوبة :

- ١ - فيول سعة ٢٥٠ مل + سدادة فلين *
- ٢ - ممص مدرج ١٠ سم *
- ٣ - بيشر سعة ١٠٠ مل *
- ٤ - فيول سعة ١٥٠ + قمع ترشيح + أوراق *
- ٥ - ميجرة سعة ١٠٠ مل *

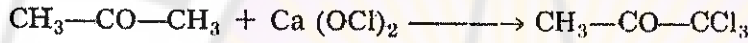
٣ - تحضير بعض الهالوجينات المطهرة :

أولاً - اصطناع الكلوروفورم : CHCl_3 (CHLOROFORME)

المبدأ : تتفاعل الخلونات من النمط $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_3$ والأغوال الموافقة $\text{R}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ مع تحت هالوجين الصوديوم أو الكالسيوم لتعطي ثلاثي هالوجين الميثان CHX_3 (مثل الكلوروفورم أو اليودوفورم) .

يمكن تطبيق هذا التفاعل المسمى تفاعل الهالوفورم على الأسيتون أو على الايتانول للحصول على الكلوروفورم وذلك وفق تسلسل التفاعلات التالية :

٢ - انطلاقاً من الأسيتون :

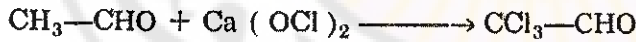


ب - انطلاقاً من الايتانول : تلعب هيبو كلوريت الصوديوم دوراً ثلاثياً :

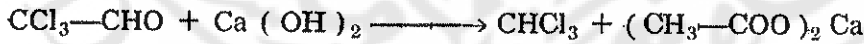
مؤكسد :



مهلجن :



قلوي :



الأكية : يتفاعل الأسيتون مع هيبوكلوريت الكلس معطياً خلون ثلاثي الكلور وهذا التفاعل هو تفاعل استبدال :



ويتحول هذا الأخير بفعل هيدروكسيد الكالسيوم الى الكلوروفورم :

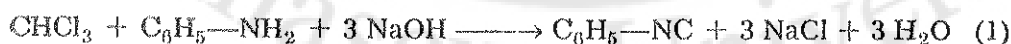


طريقة العمل : يوضع في بالون تقطير ذي شعبة جانبية سعة ٢٥٠ مل المقدار المستخدم من هيبوكلوريت الكالسيوم ويضاف اليها قليل من الماء ثم يمزج جيداً . يبرد البالون من الخارج بتيار من الماء البارد ثم يضاف اليه محلول مؤلف من الأسيتون ومن الماء . يركب المبرد على الشعبة الجانبية للدورق وتسدد الفوهة الرئيسية للدورق بسدادة يخترقها ميزان حرارة ، ثم يسخن لدرجة معتدلة وتستقبل القطارة العكرة الناتجة في فيول سعة ١٠٠ مل ، ينتهي تقطير الكلوروفورم عندما تصبح القطارة راتقة .

تتكون القطارة الناتجة من طبقتين : علوية تحتوي على الماء والأسيتون غير المتفاعل وسفلية تحتوي على الكلوروفورم . ترمى الطبقة العلوية وتغسل الطبقة السفلية بالماء ثم تجفف بإضافة كمية من كلور الكالسيوم الجاف ثم يرشح .

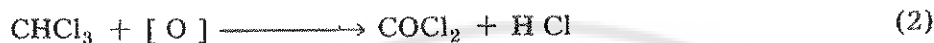
يقطر الكلوروفورم الناتج من جديد في جهاز تقطير نظيف وجاف وتجمع القطارة النقية الناتجة . يوزن الكلوروفورم الناتج ويحسب المردود . الكلوروفورم هو سائل عديم اللون ذو رائحة مميزة ، كثافته ١.٢٥ ، يغلي بالدرجة ٦١° م ، ويستعمل كمحل في الكيمياء العضوية ، كما أنه استعمل كمخدر في الماضي .

الدائية : يسكن كشف الكلوروفورم بعدة طرق من بينها تفاعل تشكيل الكاربيلامين أو الايزوسيانيد : نضع في انبوب تجربة قليلاً من الكلوروفورم ومقداراً مناسباً من محلول الصود الغولي وبضع قطرات من الانيلين يمزج جيداً ثم يسخن بلطف على نار هادئة ، فتظهر رائحة الايزوسيانيد الكريهة .

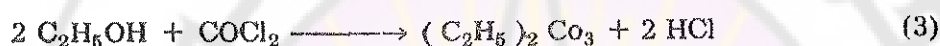


يبرد الانبوب ثم يضاف باحتراس كمية زائدة من حمض كلور الماء المركز فيتحلمه حينئذ الايزوسيانيد الى الامين الموافق عديم الرائحة .

ملاحظة : من مساوىء الكلوروفورم تأكسده السريع الى مركب الفوسجين السام (CoCl_2) الذي يتشكل حين تعرضه للهواء والضوء :



وللحيلولة دون ذلك يخزن الكلوروفورم عادة في زجاجات كهربائية اللون (أصفر ضارب للحمرة) ويضاف اليه نحو ٢٪ من الايتانول الذي يحول الفوسجين المتشكل الى كربونات ثنائية الايتيل غير الضارة :



المواد المطلوبة :

- ١ - تحت كلوريت الكالسيوم .
- ٢ - أسيتون .
- ٣ - أنيلين .
- ٤ - صود غولي (محلول) .
- ٥ - حمض كلور الماء المركز .
- ٦ - كلور الكالسيوم الجاف .

الادوات المطلوبة :

- ١ - بالون ذو شعبة جانبية سعة ٢٥٠ مل .
- ٢ - فيول سعة ٢٥٠ مل عدد ٢ .
- ٣ - مكثف مائي .
- ٤ - ميجرة سعة ٥٠ مل .
- ٥ - حبابة ابانة سعة ١٥٠ مل .
- ٦ - انبوب تجربة ١٥ سم عدد ٢ .

ثانياً - اصطناع اليودوفورم : IODOFORME (CHI₃)

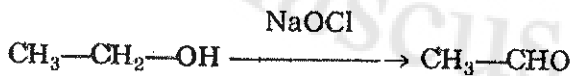
طريقة العمل : تحل الكمية المستخدمة من يود البوتاسيوم في ١٠٠ مل من الماء وتوضع في دورق سعة ٥٠٠ مل ثم يضاف اليها مقدار قليل من الاسيتون ، كما يضاف شيئاً فشيئاً ومسح التحريك من آن لآخر من محلول تحت كلوريت الصوديوم حتى يبدأ تشكل الراسب (نحتاج عادة لكمية كبيرة منه) • بعد الانتهاء من الاضافة ، يترك التفاعل لمدة ١٠ دقائق ثم يرشح باستخدام قمع الترشيح ، الترشيح ، يغسل الراسب بعد ذلك بالماء على عدة مرات ويجفف •

بلورة اليودوفورم : يوضع الراسب في دورق متصل بمبرد صاعد ويضاف له كمية قليلة من الميثانول يسخن حتى الغليان على حمام مائي ، وبعد تمام الانحلال يرشح السائل وهو حار وتترك الرشاحة في مكان بارد لتتبلور تلقائياً • بعد تمام التبلور يرشح الراسب ويترك ليجف •

آلية التفاعل :

١ - باستعمال الايتانول : تلعب الهيوكلوريتات الصودية دوراً ثلاثياً :

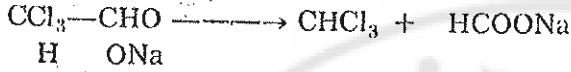
- مؤكسد :



— مهلجن :



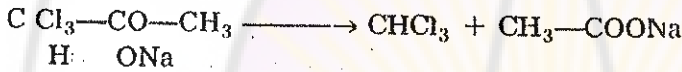
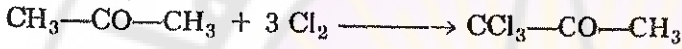
— قلوي :



وأخيرا



٢ — باستعمال الاسيتون :



المواد المطلوبة :

- ١ — يود البوتاسيوم •
- ٢ — أسيتون •
- ٣ — تحت كلوريت الصوديوم •
- ٤ — ميثانول •

الادوات المطلوبة :

- ١ — دورق سعة ٥٠٠ مل •
- ٢ — مبرد صاعد •
- ٣ — قمع ترشيح + أوراق ترشيح •

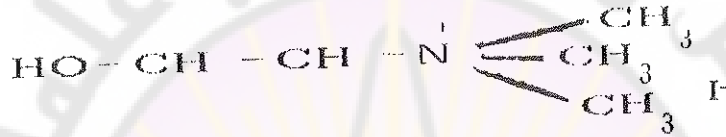
٤ - قضيب زجاجي .

٥ - فيول سعة ١٥٠ مل عدد ٢ .

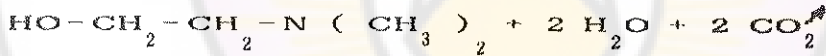
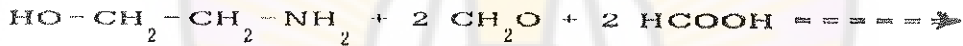
٦ - ميجرة سعة ٥٠ مل .

٤ - تحضير بعض املاح الامونيوم الرابعة :

اولا - اصطناع الكولين : CHOLINE

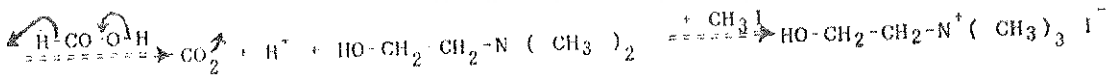
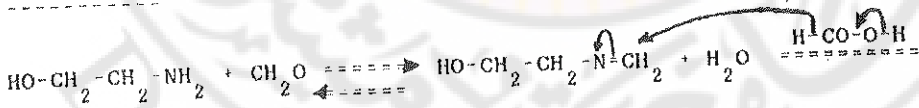


المبدأ : يحضر الكولين وفق تفاعل Eschweiler & Clark وهو تفاعل امتال
الامينات الاولى والثانوية بوجود مزيج من ألدهيد النمل وحمض النمل :



الآلية : تتشكل شاردة وسطية تسمى بشاردة ملح الايمونيوم والتي يرجعها
حمض النمل بانتقال ذرة هيدروجين .

Mecanisme :



طريقة العمل : يؤخذ مقدار مناسب من الايتانول أمين ، ويضاف له مع التحريك كمية كافية ممن حمض النمل التجاري . يتم تعديل الامين شيئاً فشيئاً وبلطف نظراً لأن التفاعل ناشر للحرارة ويمكن التبريد بوساطة حمام ثلجي . يركب بعد التعديل مبرد صاعد ويضاف المقدار المحدد من الدهيد النمل على شكل محلول فورمالين تجاري . يحرك مع التسخين على حمام مائي لمدة ساعة ونصف ثم يترك التفاعل ليبرد على الطاولة . يقطر المركب الناتج (دي ميتيل أمينو ايتانول) والذي يغلي في الدرجة ١٠٧° م ويحفظ في وعاء مغلق تمهيداً للمرحلة التالية . يؤخذ ناتج التقطير ويضاف له يود الميتيل في وسط من الميتانول ويسخن لمدة ساعة ، ثم يفصل بعد ذلك الملح الناتج بالترشيح ويجفف ويحفظ .

المواد المطلوبة :

- ١ — ايتانول أمين .
- ٢ — حمض النمل .
- ٣ — ألدheid النمل .
- ٤ — يود الميتيل .
- ٥ — ميتانول .

الادوات المطلوبة :

- ١ — فيول سعة ١٥٠ مل عدد ٣ .
- ٢ — ممص مدرج ١٠ مل .
- ٣ — حمام ثلج : وعاء ثلج .
- ٤ — مبرد صاعد .
- ٥ — حمام مائي .
- ٦ — بالون تقطير ذو شعبة جانبية .

٥ - تحضير بعض مشتقات الفينول :

أولاً - اصطناع الفينول من الأنيلين : C_6H_5-OH (Phénol)

١ - مبدأ الاصطناع : تعطي الأمينات الأولية العطرية مع حمض الآزوتي الوليد (HNO_2) (الذي يحضر اعتباراً من نترات الصوديوم في وسط حمضي معدني HCl أو H_2SO_4) في درجة حرارة لا تتجاوز الـ $5^\circ C$ أملاح دي آزونيوم (تفاعل ديازرة (Diazotation) وهذه الأملاح تكون سهلة التفكك بالتسخين معطية مركبات فينولية :



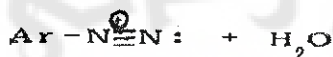
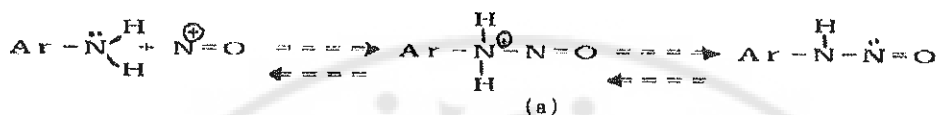
وبذلك يمكننا في مثل هذه الشروط الحصول على الفينول انطلاقاً من الأنيلين.

٢ - الآلية : * يتحقق هجوم محب للإلكترونات (Electrophile) على آزوت الأمين بواسطة شاردة النترونيوم (NO^+) والتي يمكن أن تتشكل على النحو التالي :



* يؤدي الهجوم السابق إلى تشكل مركب وسطي (a) والذي يتحول إلى مركب وسطي (b) يدعى بنزهن ديازوهيدروكسيد وتؤدي برتنة هذا الأخير إلى تشكل شاريجة الديآزونيوم (c) .

يسمح وجود الحمض المعدني بتحرير حمض الآزوتي من ملحه ويجنب حدوث تفاعلات جانبية مثل تشكل مركبات ديازونية ومركبات تريازونية •



(c)

طريقة العمل : يوضع في بيشر سعة ١٥٠ مل مقدار من الماء ثم يضاف اليه باحتراس ومع التحريك كمية صغيرة من حمض الكبريت الكثيف ، كما يضاف الى هذا المحلول الحمضي وبيطء ومع التحريك الجيد مقدار مناسب من الأنيلين فتتشكل كبريتات الانيلين التي ينحل جزء منها في الوسط ويبقى الجزء الآخر غير منحل وفي هذه الحالة يمكننا تسخين المزيج على لهب خفيف ولمدة قصيرة فنحصل على محلول من كبريتات الانيلين • يصب المحلول الناتج في دورق مسطح القعر سعة ١٥٠ مل حاوٍ على كمية مناسبة من الجليد المجروش كافية لهبوط درجة حرارة المحلول الى ٥° م ، تراقب درجة الحرارة باستمرار باستخدام ميزان الحرارة. يذاب من جهة أخرى في فيول سعة ٥٠ مل قليل من نترات الصوديوم في مقدار مناسب من الماء ويضاف المحلول الناتج بكميات صغيرة ومع التحريك الجيد والمستمر الى محلول كبريتات الأنيلين السابق المبرد للدرجة ٥° م ، والمغموس في حمام مائي بارد • تجري الاضافة دوماً بدرجة حرارة لا تتجاوز الـ ٥ م والتي تراقب باستمرار بعد الانتهاء من اضافة المحلول النتريني بأكمله يترك المحلول الناتج ليهدأ في درجة حرارة المخبر ولمدة ١٠-٥ دقائق ثم يسخن بعد ذلك على حمام مائي الى درجة معتدلة ولمدة عشر دقائق مع الانتباه الى عدم تجاوز درجة المحلول لهذه الدرجة ، يحرك من آن لآخر طوال هذه الفترة فنلاحظ أثناء ذلك انطلاق غاز الآزوت كما يغدو لون المحلول قاتماً • ينقل محتوى الدورق الى جهاز الجرف ويجرف الفينول المتشكل ببخار الماء ، ثم تشبع القطارة الناتجة بملح الطعام

تجارب عملية - م ٦

وتستخلص بالايثير على دفعتين * تجفف الخلاصات الايتيرية المجمعة في فيول سعته ١٠٠ مل باضافة كلور الكالسيوم الجاف حيث تترك بالتماس معه لفترة من الزمن ، نرشح بعد ذلك ثم تبخر في جفنة على حمام مائي لا تتجاوز حرارته الـ ٥٠-٦٠ °م . نحل البقية الناتجة في الماء العادي ويضاف اليها محلول فوق كلور الحديد فنحصل على لون بنفسجي ، وهو دليل وجود الفينول .

ملاحظات :

١ - ان ترك محلول كبريتات الأنيلين لفترة من الزمن يؤدي الى ترسب جزئي لكبريتات الأنيلين وان هذا الراسب ليس له أي تأثير ضار ضد تفاعل الديازة اللاحق .

٢ - لدى اجراء عملية الجرف ببخار الماء يستمر بالتسخين حتى لا تعود القطارة تعطي سوى عكر خفيف لدى معالجتها بماء البروم ، والذي هو دليل على تشكل ثلاثي بروم الفينول (راسب أبيض اللون) .

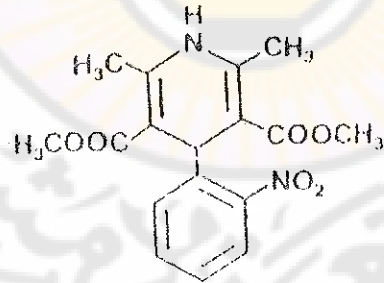
المواد المطلوبة :

- ١ - حمض الكبريت الكثيف .
- ٢ - أنيلين .
- ٣ - جليد مجروش .
- ٤ - نترت الصوديوم .
- ٥ - ايثير جاف .
- ٦ - كلور الكالسيوم الجاف .
- ٧ - محلول فوق كلور الحديد .
- ٨ - كلور الصوديوم .

الادوات المطلوبة :

- ١ - بيشر سعة ١٥٠ مل *
- ٢ - ميخرة سعة ١٠٠ مل *
- ٣ - ممص مدرج سعة ١٠ مل *
- ٤ - قضيب زجاجي للتحرريك *
- ٥ - دورق مسطح القعر سعة ١٥٠ مل *
- ٦ - ميزان حرارة (١٠٠°م) *
- ٧ - فيول سعة ٥٠ مل *
- ٨ - حمام مائي *
- ٩ - جهاز جرف كامل *
- ١٠ - جفنة بورسولين *

اصطناع النيفيديبين NIFEDIPINE

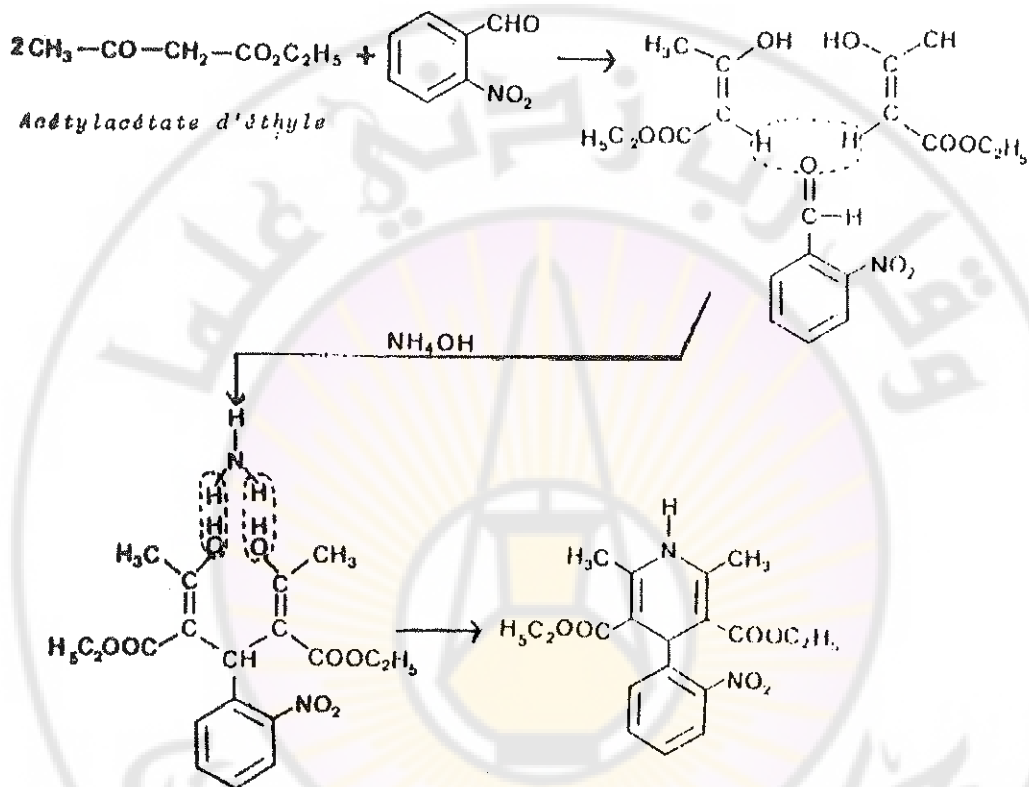


(nitro -1- Phényl) -4 dicarboxylate de méthyle

3-5 diméthyl 2-6 dihydropyridine 1-4

مبدأ الاصطناع : يتم اصطناع النواة البيريدينية بحسب طريقة (هاتنز

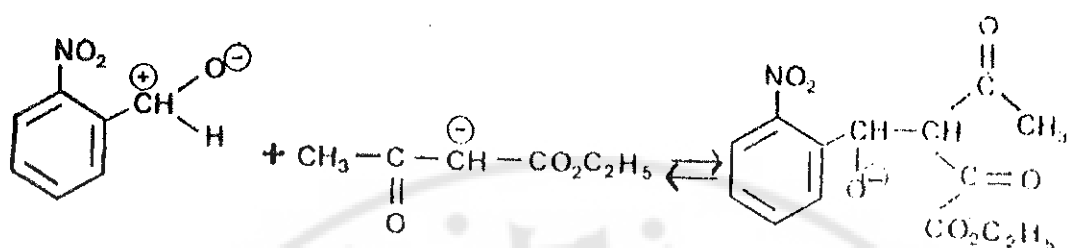
HANTZCH () وذلك بانضمام جزيئتي استر بيتا خلوني مع جزيئة الدهيد بوجود النشادر ، وفق التفاعل التالي :



آلية التفاعل : تكون مجموعات الميثيلين منشطة بوظائف الكاربونيل وهي تعطي في وسط قلوي بروتونا حسب الشكل التالي :

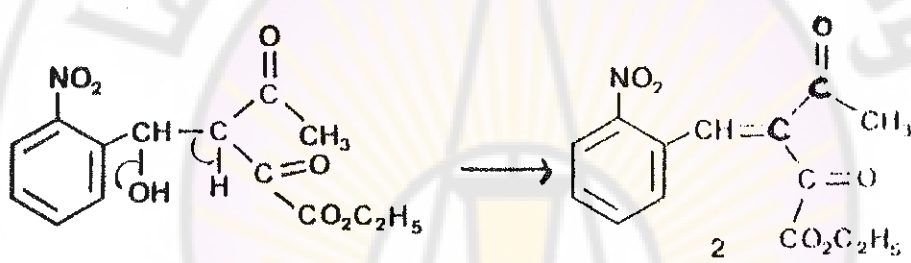


* يحدث تفاعل اضافة بين جزيئة الدهيد غير قابل لاعطاء الاينول الموافق مع جزيئة خلون وذلك في وسط قلوي :



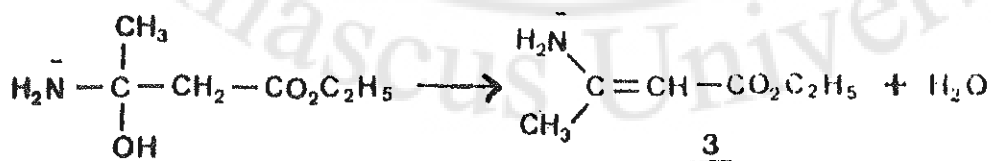
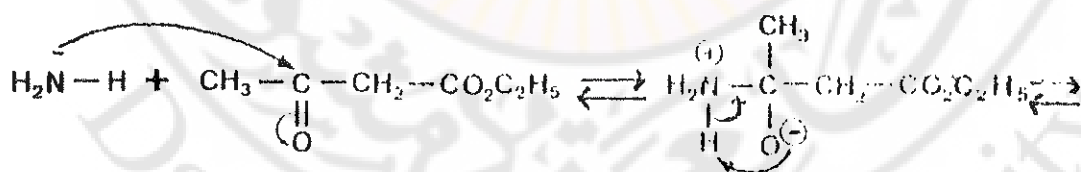
* بوجود قلوي في الوسط يفقد السيتالدول جزيئة ماء (تفاعل

: (CROTONISATION

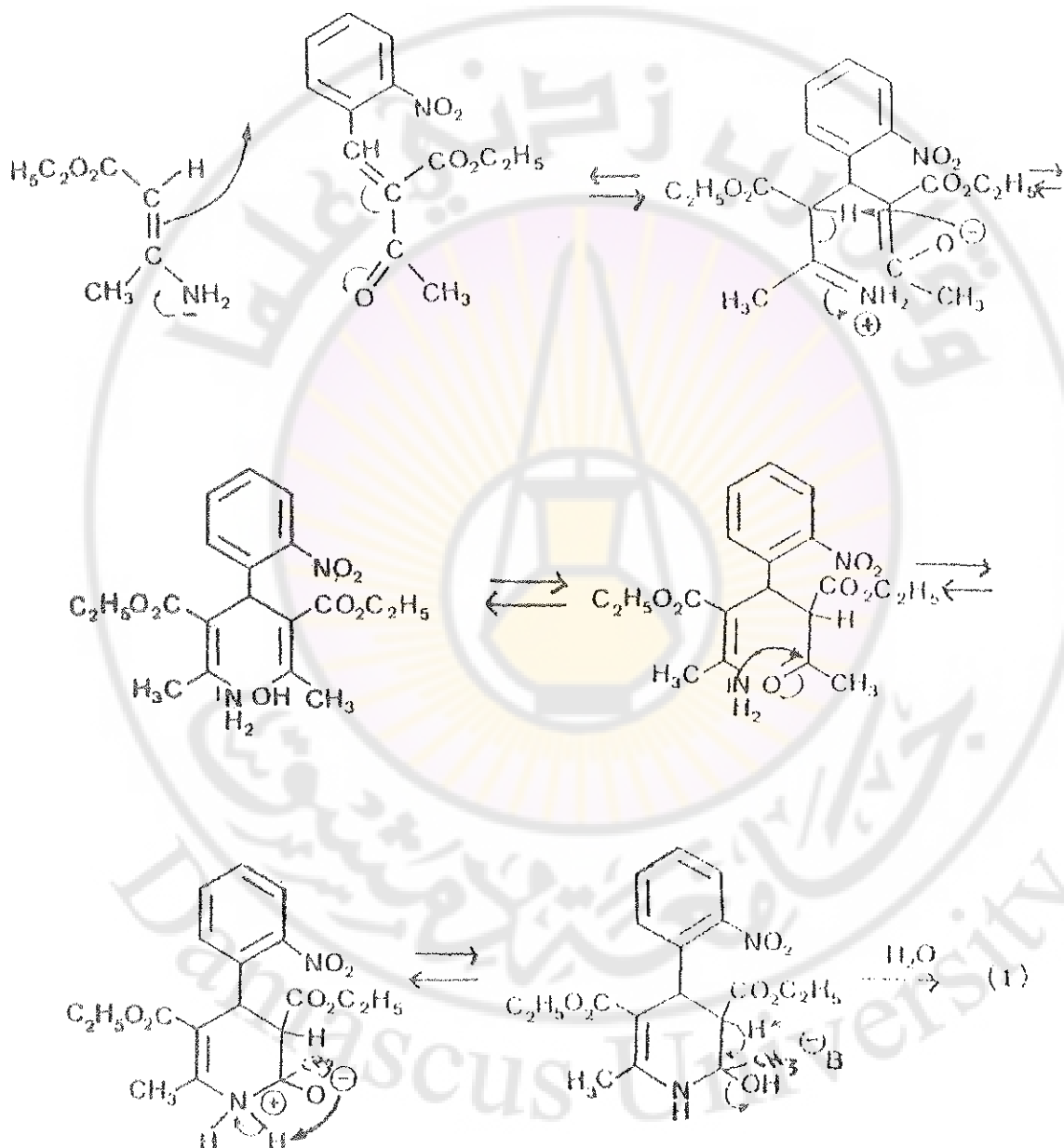


* من جهة أخرى يتشكل اينامين ما بين جزيئة نشادر وجزيئة ثانية من

أستيل أسيتات الايتيل :



* يحدث أخيرا تفاعل انضمام ما بين الخلون الايتيليني والايثامين بحسب
تفاعل ميكائيل : MICHAEL



طريقة العمل : نضع في بالون ذي شعبة جانبية سعة ١٥٠ مل المواد التالية :

— الاورتو ترو بنز الدهيد *

— الاسيتيل أسيتات الايتيل *

— الميتانول *

— النشادر الكثيف *

ثم نركب المبرد الصاعد ونسخن حتى الغليان ثم نراقب التفاعل حتى نهايته ، وبما أن النشادر سهل التطاير جدا فإنه من الضروري إضافة كمية إضافية منه بعد ساعتين من بدء الغليان ، ويترك البالون بعد ذلك حتى اليوم التالي ، يسكب محتوى البالون في فيول (دورق مخروطي) ذي شعبة جانبية ويطرد الميتانول بالفراغ باستخدام المضخمة المائية مع التسخين الخفيف على حمام مائي * تستخلص الطبقة العضوية المتبقية بالايتير ، وتجفف فوق كبريتات الصوديوم اللامائية ثم تبخر من جديد لطرد الايتير فنحصل على المركب المطلوب *

التنقية : تحل كمية المركب الناتجة في قليل من مزيج الهكزان والتولوين ، مع العمل تحت مظلية هوائية لتجنب استنشاق أبخرة التولوين السامة * تضاف للمحلول كمية من بودرة الفحم النباتي ويترك للغليان لمدة مناسبة مع التحريك المستمر ، نرشح بعدها المحلول وهو ساخن ونتركه ليتبلور بالبرودة ثم يعزل المركب ويجفف في المحم ثم يحسب المردود * (بلورات صفراء) *

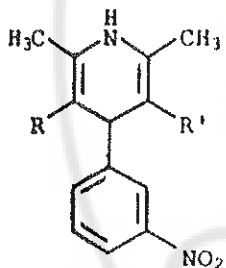
ملاحظات :

١ — كمية النشادر الكثيف المضافة في بداية التفاعل يمكن أخذها بوساطة ممص آلي أو اجاصة مطاطية مركبة على المص ظرا لكونه مخرشا جدا *

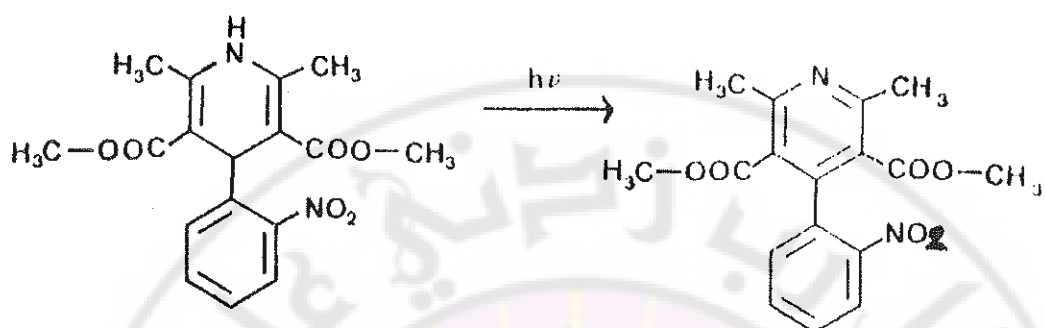
٢- يجب الانتباه لخطر الانفجار أو الاشتعال بسبب وجود الايتير واحتمال وجود البيروكسيدات •

٣- النيفيديبين هو مثبط كلسي inhibiteur calcique من مجموعة مركبات الديهيدروبيريدين ويستعمل بشكل رئيسي لمعالجة الازمة القلبية كما تستعمل أشكاله المديدة التأثير لمعالجة فرط التوتر الشرياني Antihypertenseur ، أمثلة :

يوجد في الاسواق تحت اسم تجاري NIFIDINE أو Adalate وهناك عدة مركبات تنتمي للمجموعة نفسها من المثبطات الكلسية المتوافرة في الاسواق منها :

	R'	R''
	Nitrendipine	-COOCH ₃
	Nicardipine	-COOCH ₃
	Nimodipine	-COO-CH(CH ₃) ₂
		-COO-(CH ₂) ₂ -OCH ₃

٤- المركب الدوائي حساس جدا للضوء photosensible ويتحول بتأثيره الى مشتق غير فعال ذي سمية عالية لذا ينبغي حفظ المركب في عبوات قاتمة بعيدا عن الضوء ، كما توضع المادة الدوائية (بشكل مسحوق) ضمن محافظ قاتمة (غير نفوذة للضوء) gélules opaques •



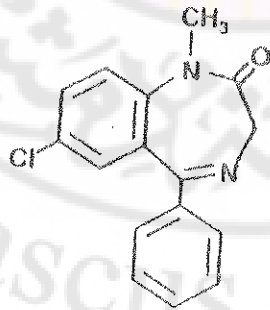
المواد المطلوبة :

- ١ - اورتو تروبنز الدهيد
- ٢ - أستيل اسيتات الاثيل
- ٣ - ميتانول نقي
- ٤ - نشادر كثيف
- ٥ - ايتير
- ٦ - سلفات الصوديوم اللامائية
- ٧ - مزيج الهكزان والتولوين
- ٨ - بودرة الفحم النباتي *

الادوات المطلوبة :

- ١ - فيول سعة ١٥٠ مل
- ٢ - مبرد صاعد
- ٣ - ممص مدرج سعة ١٠٠ مل
- ٤ - فيول ذو شعبة جانبية سعة ١٥٠ مل
- ٥ - منظية مائية
- ٦ - حمام مائي
- ٧ - حبابة استخلاص او ابالة سعة ١٠٠ مل
- ٨ - قمع ترشيح + اوراق ترشيح
- ٩ - بيشر سعة ١٠٠ مل.

اصطناع الديازيبام DIAZEPAM



(Benzodiazépine)

Diazépam VALIUM)

المبدأ : يتم تحضير الديازيبام بدءا من مركب امينو-٢ كلوروبنزينوفينون وذلك بمعالجته بكلور هيدرات الاستر الايتيلي للغليسين او الغليكوكول .

المرحلة الاولى :

اصطناع نواة الديازيبام : يوضع في دورق مجهز بتقطير المقدار المستخدم للتفاعل من مركب الامينو-٢ كلوروبنزينوفينون وتضاف اليها كمية مناسبة من كلور هيدرات الاستر الايتيلي للغليسين ، ثم يضاف مع التحريك مقدار زائد من البيريدين الخالي من الماء . يسخن المزيج حتى درجة التقطير (نجمع نحو ٥٠ مل من القطارة) ونضيف بالمقابل (٥٠ مل) من البيريدين ، والقصد من ذلك هو التخلص من الماء والكحول المتشكلين في الوسط (تستغرق العملية نحو الساعتين) ، يستبدل بعد ذلك بجهاز التقطير مبرد صاعد ويسخن المزيج حتى الغليان طوال ساعة ونصف الى ساعتين . ييخر بعد ذلك المحل وتمزج البقية الناتجة مع الماء والاثير كما تفصل المواد غير المنحلة بالترشيح ، تفصل الطبقة الاثيرية ، ثم تقلون الطبقة المائية وتستخلص من جديد بالاثير على عدة مرات ، تجمع الخلاصات الاثيرية وتجفف فوق كبريتات الصوديوم ثم ترشح ، يطرد الاثير اخيرا بالتبخير وتعاد بلورة البقية الناتجة في الاسيتون .

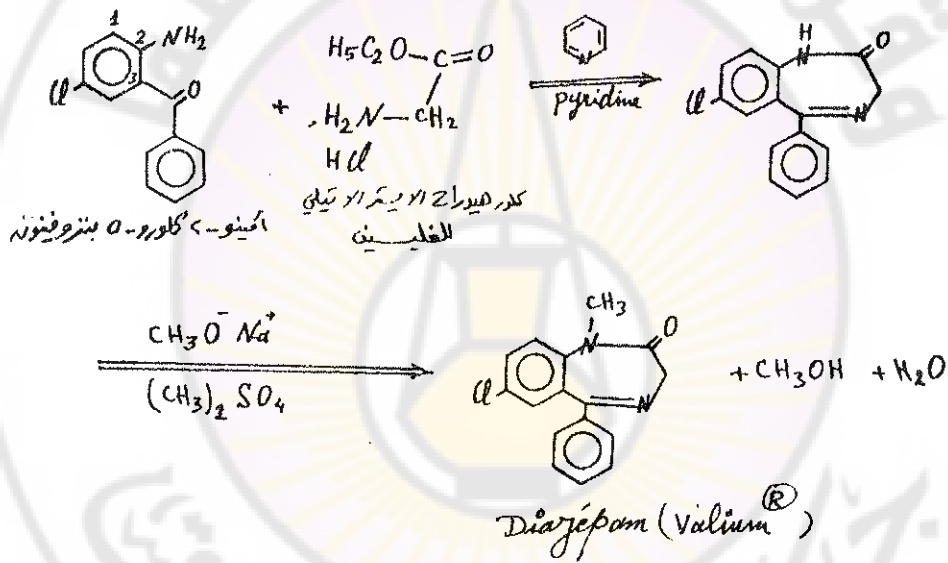
المرحلة الثانية : (ادخال جذر الميتيل) :

يحل المقدار المحضر من المركب السابق في قليل من البنزين ، ويضاف اليه مقدار مناسب من ميتيلات الصوديوم $\text{CH}_3\text{O}^\ominus \text{Na}^\oplus$ ثم يقطر نحو ١٠٠ مل من البنزين ، وذلك لجرف الميتانول المتكون في وسط التفاعل ، يضاف بعد ذلك زيادة من كبريتات الميتيل $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ و يسخن المزيج حتى الغليان طوال ساعة من الزمن ، ينقل بعد ذلك محتوى المزيج الى حبابه ابانة حيث تغسل الطبقة العضوية العلوية بالماء على عدة مرات ثم تفصل وتجفف باضافة كبريتات الصوديوم ، يرشح وييخر المحلول ثم تعاد بلورة البقية في مزيج من الاسيتون واثير البترول .

ملاحظات :

١ - يستعمل الديازيبام من اجل تأثيره المهدئ النفسي والمضاد للقلق (٥ - ٢٠ ملغ/يوم) ع ط الفم وقد يصل المقدار المستعمل حتى ٥٠ ملغ في حالات فرط الانفعال النفسي .

٢ - له تأثير مضاد للتشنج العضلي (٢٠ ملغ/يوم) ، ويحذر من اشتراكه مع الكحول او مع مركبات (مثبطات المونوأمينو او كسيداز IMAO) .



المواد المطلوبة :

- ١ - أمينو-٢ كلورو-٥ بنزوفينون
- ٢ - كلور هيدرات الاستر الايتيلي للغليسين
- ٣ - بيريدين خالي من الماء
- ٤ - ايتير
- ٥ - قلوي ممدد

٦ - كبريتات الصوديوم

٧ - أسيتون

٨ - بنزمن

٩ - ميتيلات الصوديوم

١٠ - كبريتات الميتيل

١١ - إثير البترول °

الادوات المطلوبة :

١ - بالون تقطير ذو شعبة جانبية سعة ٢٥٠ مل

٢ - ميخنة سعة ٢٥٠ مل

٣ - حمام مائي

٤ - مبرد صاعد

٥ - قمع ترشيح + أوراق ترشيح

٦ - حباية استخلاص سعة ١٥٠ مل

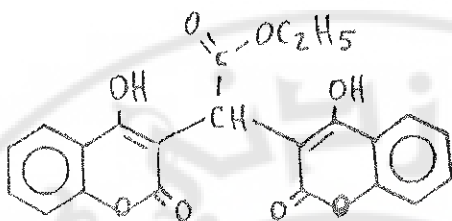
٧ - ممص مدرج سعة ١٠ مل

٨ - مخلية مائية °

٨ - تحضير بعض مشتقات الكومارين :

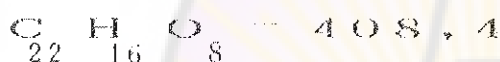
أولاً - اصطناع التروميكسان : $C_{22}H_{18}O_8 = 408,4$

TROMEXANE®



Biscoumacetate D ethyle

Bis(hydroxy-4 Coumarinyl-3) Acetate D ethyle



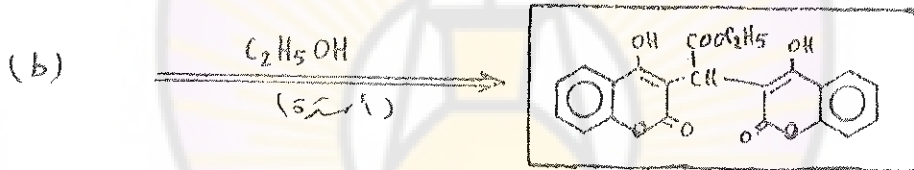
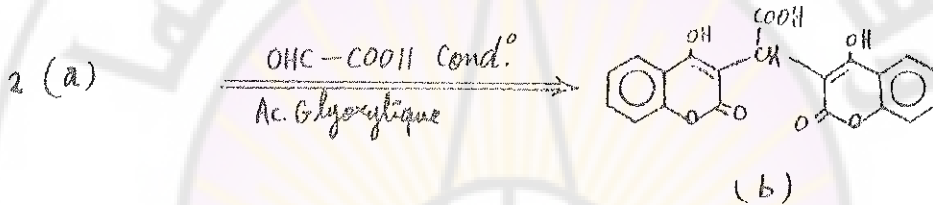
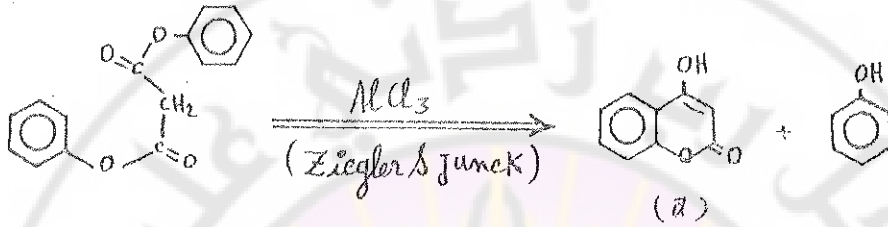
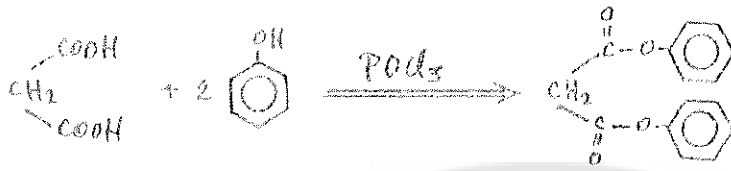
مبدأ الاصطناع :

يتفاعل حمض المالوني مع الفينول وفق تفاعل أسترة ، بحضور وسيط من
اوكسي كلور الفوسفور ، لاعطاء المألونات ثنائية الفينيل .

تعاين مألونات ثنائية الفينول من تفاعل تحلقن ، وفق (Ziegler & JuneK)
وبحضور وسيط من ثالث كلور الالمنيوم لتعطي مركب الهيدروكسي - ٤ -
كومارين .

تتكاثف جزيئتان من الهيدروكسي - ٤ - كومارين مع جزيئة من حمض
الغليوكسيليك ، وفق تكاثف (Fucik & Coll.) ، وينتج لدينا مركب هو
حمض مضاعف (هيدروكسي - ٤ - كومارينيل - ٣) أستيك ، تقود أسترة هذا
الخير ، باستخدام الايتانول ، الى الحصول على مركب التروميكسان .

آلية التفاعلات :



خطة العمل :

(١) تحضير مألونات الديفينيل :

نسخن لدرجة الغليان ، وخلال ٣٠ دقيقة ، على حمام مائي مزيجاً مؤلفاً من :

حمض المألوني

ومن الفينول

ومن اوكسي كلور الفوسفور *

ثم تترك المزيج ليبرد . نضيف الماء بكمية زائدة ونحرك جيدا لدى اضافة كمية مناسبة من الصود الممدد ، فيتشكل المركب في وسط التفاعل وينفصل على شكل كتلة زيتية ، لا تلبث أن تتصلب تستقبل هذه الكتلة المتبلورة على ورقة ترشيح ، ثم تجفف وتوزن ويحسب المردود . تعاد بلورة هذه المادة الخام في مزيج الغول والماء ثم تجفف البلورات وتسجل نقطة انصهارها .

٢) تحضير الهيدروكسي - ٤ - كومارين :

نسخن لدرجة مرتفعة ، وخلال مدة ٣٠ دقيقة ، مع التحريك المستمر مزيجا مؤلفا من كل من مالونات الدي فينيل وكمية زائدة من ثالث كلور الالمنيوم الجاف . تترك التفاعل ليبرد ، ثم تسكب الكتلة المنصهرة الناتجة بواسطة الثلج وحمض كلور الماء . نسخن بعدها على حمام مائي ساخن ، ثم تترك الوسط ليبرد نرشح ، بعد ذلك ، المركب الصلب الناتج فوق قمع بوخر ، ثم تحل الكتلة الصلبة الخام في الصود . نرشح ونعيد ترسيب المركب بالبرودة ، باضافة حمض كلور الماء . تعاد بلورة الناتج في مزيج من الغول والماء فتتشكل بلورات ابرية عديمة اللون .

٣) تحضير حمض مضاعف (هيدروكسي - ٤ - كومارينيل - ٣) أستيك :

تحل الكمية المحضرة سابقا من الهيدروكسي - ٤ - كومارين في قليل من الماء الغالي (أو في حمض الخل الممدد) ، ثم نضيف اليها مقدارا موافقا من حمض الغليوكسيليك بشكل محلول مائي . بعد عدة دقائق يترسب الحمض المطلوب ، حيث يجمع بالترشيح ثم يغسل ويجفف ويوزن ويحسب المردود . (٢٠ غ = ٨٥/، نص = ٢١٥ م) .

٤) تحضير الاستر الايتيلي :

نسخن حتى الغليان والتقطير المرتد ، وطوال ١٥ ساعة ، مزيجا مؤلفا من الكمية

المحضرة قبلا من الحمض (في المرحلة السابقة) وقليل من الايتانول المطلق ، وقليل من حمض الكبريت المركز • نبرد بعد ذلك حتى الدرجة 50°C فنحصل على ترسب لبلورات الاستر الخام الناتج (نص = 174°C ، المردود = 76.6%) • باعادة البلورة في أحد المحلات العضوية ذي درجة الغليان المنخفضة (أسيتون أو ميتانول) نحصل على الاستر بالحالة النقية (نص = 153°C) •

ملاحظات :

أ - يمكن لمضاعف كوماسيتات الايتيل أن يتواجد تحت أحد شكلين بلوريين ذوي نقاط انصهار تعادل : $172 - 182^{\circ}\text{C}$ ، و $153 - 160^{\circ}\text{C}$ •

ب - مضادات التخثر من نمط الديكومارول ، تكون ذات تأثير بطيء ، وهي ذات تأثير يمتد لفترة طويلة نسبيا ، ولهذا فقد بحثنا ، للحصول على مركبات أسرع امتصاصا وأسرع استقلابا في الجسم • ومركبنا هذا ، المحضر أعلاه ، يعطينا فعالية قريبة من خمس فعالية الديكومارول (اعتبارا من جرعة واحدة ومتماثلة من كليهما) ، مع فارق واحد ، هو أن سرعة الامتصاص المعوي تكون أسرع بكثير من سرعة امتصاص الديكومارول • كما نحصل على قمة الامتصاص الاعظمي خلال فترة تتراوح ما بين ٢ - ٤ ساعات •

ج - يعطى الترومكسان ، في البداية بمقدار $900 - 1200$ ملغ/يوم ، ثم تنخفض الى $150 - 450$ ملغ في اليوم • تحدد جرعة الصيانة ، فيما بعد ، بحسب قيمة زمن البروترومبين لدى المريض (P.T) .

د - تبقى الاعراض الجانبية أخف في حالة الترومكسان ، منها في حالة الديكومارول والتي نذكر منها ، على سبيل المثال : الغثيان والاقیاءات والحكة الجلدية و... الخ •

هـ - يدل ظهور أعراض نزفية إما على تواجد جرعات دوائية عالية في الدم ،

أو على وجود قصور كبدي • يستدعي ذلك إيقاف المعالجة فوراً واعطاء الڤيتامين K_1 أو نقل الدم •

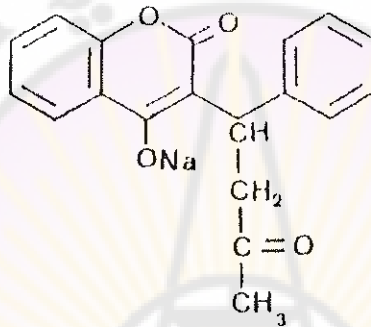
الادوات المطلوبة :

- ١ - فيول سعة ٥٠٠ مل عـ ٢
- ٢ - بالون تقطير ذو شعبة جانبية سعة ٢٥٠ مل
- ٣ - مكثف
- ٤ - قمع بوخزر + قمع ترشيح زجاجي + أوراق ترشيح
- ٥ - حمام مائي
- ٦ - صفيحة تسخين وتحريك مغناطيسي
- ٧ - بيشر سعة ٢٥٠ مل عـ ٢ •

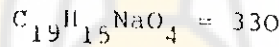
المواد المطلوبة :

- ١ - حمض المألوني
- ٢ - فينول
- ٣ - اوكسي كلور الفوسفور
- ٤ - صود كاوي
- ٥ - ايتانول
- ٦ - ثالث كلور الالمنيوم الجاف
- ٧ - حمض كلور الماء
- ٨ - حمض الخل
- ٩ - حمض الغليوكسيليك
- ١٠ - حمض الكبريت الكثيف
- ١١ - أسيتون
- ١٢ - ميتانول •

ثانياً - تحضير الوارفارين :



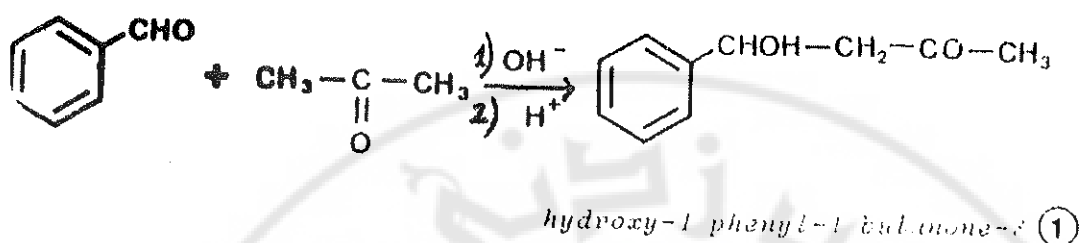
La warfarine sodique



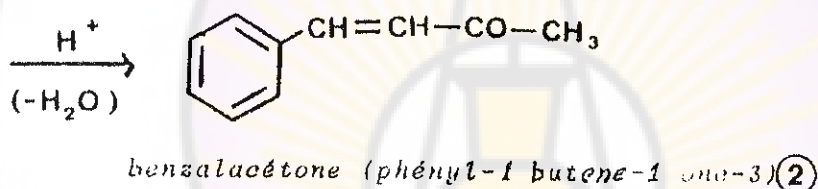
الوارفارين الصودي هو الشكل المنحل في الماء hydrosoluble للوارفارين .
وفي المجال العلاجي يستعمل الوارفارين الصودي كمضاد لتخثر الدم
anticoagulantes K وكمضاد للقيتامين anti-vitamine K له عدة أشكال
وأشكال تجارية نذكر من بينها الكومادين Coumadine .

مبدأ الاصطناع : Principe de la Synthese

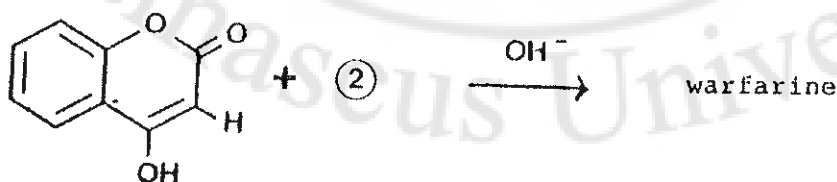
١- تفاعل ألدلة Aldolisation ما بين البنزالدهيد
والاسيتون ، ويتم ذلك في وسط قلوي :



٢ - تفاعل نزع الماء من الالدهول ، في وسط حمضي ، حيث يتم التخلص من هذا الماء بالجرف المشترك (azéotropique)



٣ - تفاعل ميكائيل (Réaction de MICHAEL) وهو تفاعل انضمام للمركبات ذات الهيدروجين الفعال على المجموعات غير المشبعة المنشطة بحضور وسيط قلوي ، وفي حالتنا هذه ينضم مركب الهيدروكسي-٤ كومارين على مركب خلوني ألفا - بيتا غير مشبع (2) :

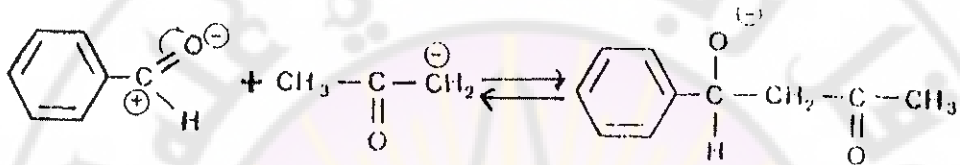


١ - آلية التفاعل : MECANISME REACTIONNEL :

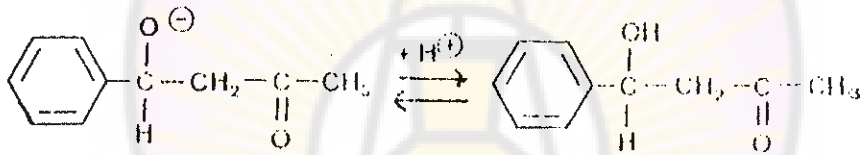
١ - تفاعل الالدلة بحضور وسيط قلوي ، حيث يفقد الاستون بروتونا بتأثير الوسيط مولدا شارسية (كاربانيون Carbanion) :



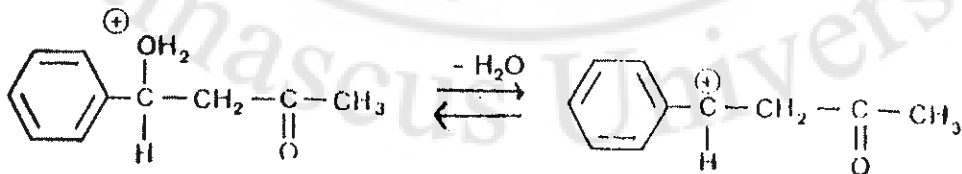
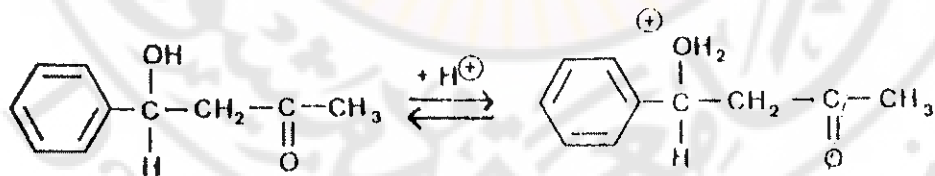
ثم تهاجم الشارسية فحم مجموعة الكربونيل للمشتق الالدهيدي وتثبت عليه :



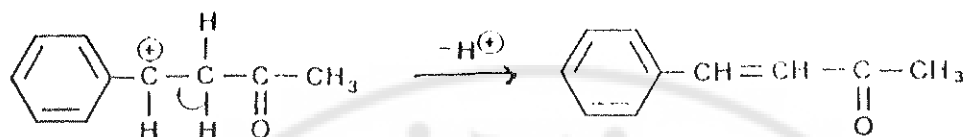
يقتنص المركب الانضمامي الناتج بروتونا لاعطاء المركب الالدولي :



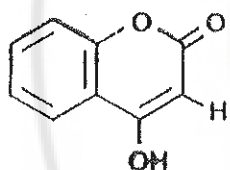
٢ - تفاعل كرتنة Crotonisation او نزع الماء من الالدول ، بحضور وسيط حمضي . وهنا يقتنص الالدول بروتونا ثم يخسر جزيئة ماء معطيا شارسية (كاربوكاتيون Carbocation) :



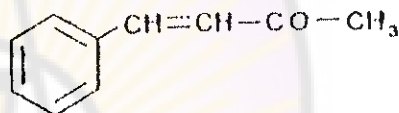
تعدل هذه الشارجة شحنتها بالتخلي عن بروتون مع تشكيل رباط ايتليني بآن واحد ونحصل بذلك على خلون ألفا - بيتا غير مشبع :



٣ - تفاعل تكاثف ما بين الهيدروكسي-؛ كومارين والبنزالاستون (تفاعل ميكائيل) : يتم هذا التفاعل ما بين : آ - معط Un donneur * يمتلك ذرة هيدروجين محمولة على فحم يجاور مجموعة كاربونيل (هيدروكسي-؛ كومارين) وب - آخذ Un accepteur * يمتلك رباطا ايتليني مترافقا ((البنزالاستون) * $\text{double liaison conjuguée}$

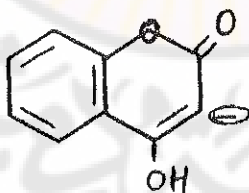


Hydroxy-4-coumarone

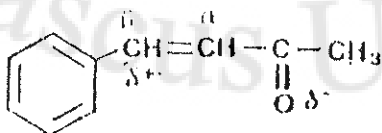


Benzalacetone

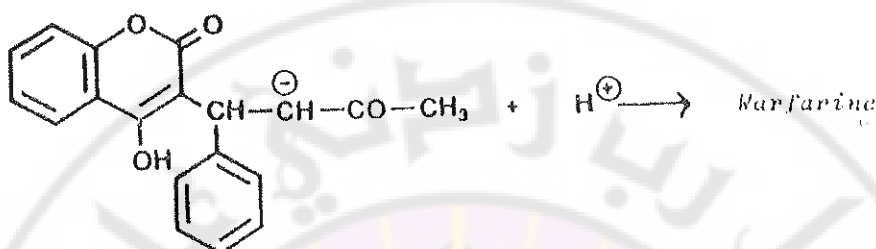
وبحضور الوسيط القلوي يفقد المركب المعطي بروتونا مؤديا الى تكوين الشارجة (كاربانيون) : وفي مستوى المركب الآخذ ، تقود الصفة الكهرسلبية لذرة



الاوكسجين في مجموعة الكاربونيل الى ظهور شحنة موجبة على الكربون بيتا :



وبذلك ينشأ رباط ما بين الكربون الأكثر غنى بالالكترونات في الشارسة ،
من جهة ، وبين الكربون الذي يعاني من عوز بالالكترونات
(Carbone déficitaire en électrons) في المركب الآخذ ، من جهة ثانية :



فتتشكل شارسة جديدة بحيث تكون الشحنة السالبة محمولة على الكربون
ألفا ، ثم يثبت البروتون المتحرر من المركب المعطى في مستوى هذه الشحنة
السالبة .

خطة العمل : MODE OPERATOIRE :

(N.L. Drake et p. Allen. Org. Synt. 1923, 3,17)

١ - تحضير الألبول :

نضع في فيول سعة ٢٥٠ مل ومزود بتحريك مغناطيسي المواد التالية :

— البنزالدهيد + الخلون + كمية كافية من الماء، ويحرك باستمرار مع تبريد
الفيول في حمام ثلجي . نضيف محلول الصود المائي قطرة قطرة ثم يترك المزيج
مع التحريك حتى الوصول الى درجة حرارة الغرفة . يحمض الوسط بحمض كلور
الماء الممدد بنسبة ١/٣ . تطرد زيادة الاسيتون بالتبخير تحت ضغط منخفض
(مخلية مائية) مع التسخين الخفيف للفيول على حمام مائي . تستخلص الطبقة
العضوية بالتولوين ، ثم تجمع الاطوار العضوية وتجفف فوق كبريتات الصوديوم
الجافة . يرشح ويجمع السائل في بالون من أجل المرحلة الثانية .

٢ - تحضير الخاون الفا - بيتا الايتليني :

نضيف الى الخلاصة السابقة كمية كافية من حمض بارا تولوين السلفوني ويركب فوق البالون جهاز (دين وستارك) Dean - Stark ويعلو هذا الاخير مبرد صاعد . يسخن حتى التقطير المرتد طوال ساعة من الزمن ويسجل حجم الماء المتجمع في الجهاز ويقارن مع الحجم النظري . يطرد التولوين بالتقطير تحت ضغط منخفض (مبخرة دوارة) (٧٠°م) . تنقل البقية الزيتية القوام الى بالون صغير ذي شعبة جانبية وتنقى بالتقطير (نقطة الغليان = ١٥١°م تحت ضغط ٣٠ بار) .

يحبس المردود ويسجل طيف الاشعة تحت الحمراء ويقارن مع طيف I. R للبنزaldehid .

٣ - تحضير الوارفارين :

نضع في فيول مظنفر سعة ٢٥٠ مل وموضوع في جهاز تسخين كهربائي المواد التالية : البنزالاسيتون + الهيدروكسي-٤ كومارين + ماء + ثلاثي ايتيل أمين . يركب فوق البالون مبرد صاعد ويسخن حتى التقطير المرتد ، مع التحريك المستمر لمحتوى البالون .

يوقف التسخين وتترك الحرارة تهبط حتى ٥٠°م تقريبا حيث نضيف كمية قليلة من محلول الصود الممدد (تأكد من قلوية الوسط) . نضيف بعدها قليلا من الفحم النباتي من أجل ادمصاص الزيت المتبقي في الوسط . ترشح وهي حارة ، ثم تبرد الرشاحة وتحمض من جديد وببطء شديد حتى $pH = 4$ باستعمال حمض كلور الماء الممدد (١/٣) . يعزل الراسب المتكون بالترشيح ، ويعسل بالماء عدة مرات ، ثم تعاد بلورته في الغول . يرشح الراسب المتبلور الناتج ويجفف ويوزن ويحبس المردود كما تسجل نقطة الانصهار .

ملاحظات كيميائية :

١ - الجراف المشترك : REMARQUES CHIMIQUES

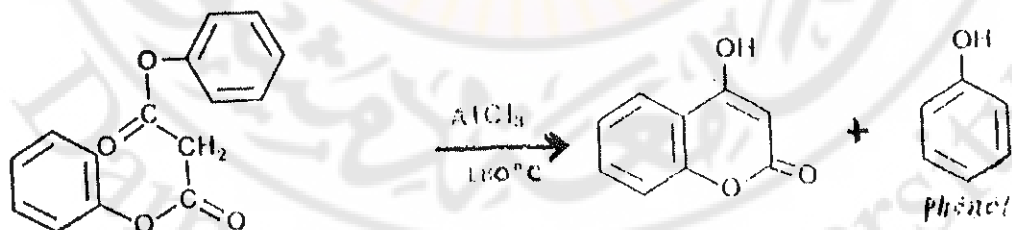
وهي أمزجة (تدعى بثنائية ال Binares عندما تكون مؤلفة من مركبين)
تتصرف كأجسام نقية ذات نقاط غليان ثابتة * ومن أجل المزيج (تولوين/ماء)
فالتوابت الفيزيائية لهذا المزيج هي التالية :

	point d'ébullition	azéotrope	composition phases à froid			Volume relatif des phases à 20°
			azéotrope	dessus	dessous	
toluène	110,6 ° C	85° C	79,8	99,95	0,06	82
eau	100° C		20,2	0,05	99,94	18

يمكن للماء أن يعطي أمزجة تقطير مشترك مع عدة مذيبات أخرى كالهكزان
(Hexane) والكلوروفورم (Chloroforme) ، والبنزن (Benzène) .

٢ - تحضير مركب الهيدروكسي- : كومارين :

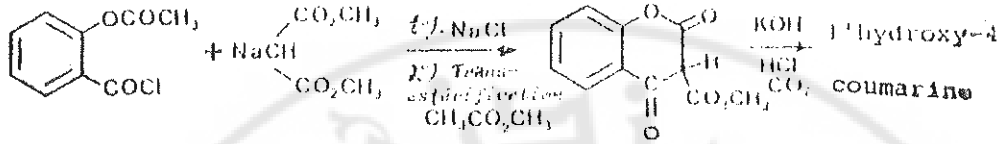
وهو مركب تجاري مرتفع الثمن نسبيا ، ويحضر باحدى الطريقتين التاليتين
١- بعملية التحلن الحراري (Cyclisation thermique) :



Malonate de diphenyle

hydroxy-4 coumarine

ب - انطلاقا من كلورور مركب اورتو - استيل ساليسيلويل ومالونات الميثل الصودية :



ملاحظات فارماكولوجية : REMARQUES PHARMACOLOGIQUES

١ - ان وجود ذرة كربون لا متناظرة (Carbone asymétrique) في بنية الوارفارين يقود الى تكوين متماكبات فراغية متفاوتة الفعالية الفارماكولوجية كمضادات لتخثر الدم .

فالتخايل (S) (-) L'énantiomère يملك فعالية مضادة لتخثر الدم أقوى بـ ٥ الى ٨ مرات من فعالية التخايل (R) (+) L'énantiomère المستخدم بالجرعة نفسها . مع ذلك فالشكل المتلازم (Forme racémique) هو المستخدم في مجال المعالجة الدوائية .

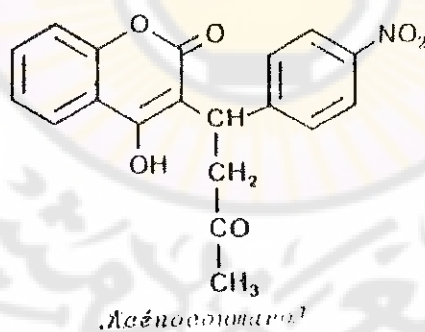
يعزى هذا التفاوت في الفعالية الى الانتقائية الموضعية Regioselectivite والى الانتقائية الفراغية Stéréosélectivite لعملية الهدركسلة الانظيمية L'hydroxylation enzymatique للجزيئة في مستوى الكبد ، هدر كسلة ضرورية لاستقلاب وانطراح المادة الدوائية عن طريق البول . تبين دراسة تفاعل هدر كسلة الوارفارين تحت تأثير مختلف المحرضات الانظيمية هذا المفهوم :

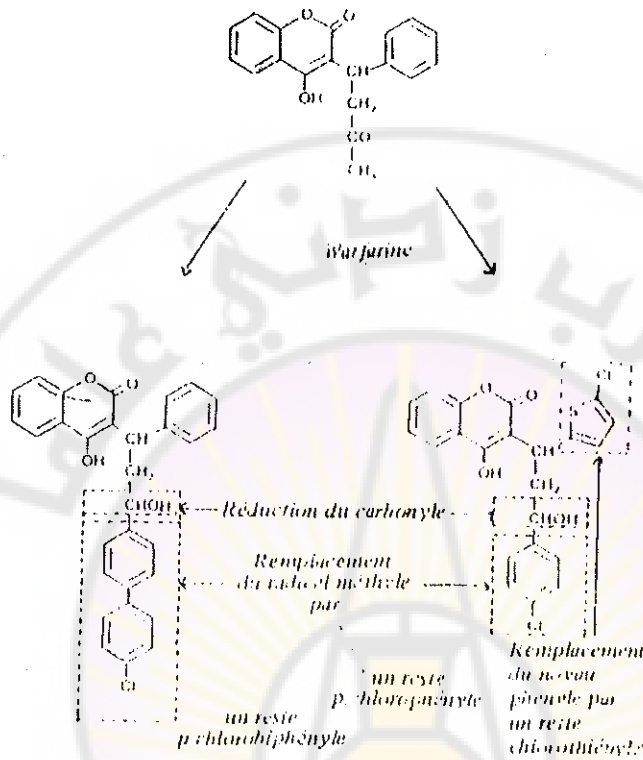
- يحرض مركب الميتل-٣ كولاترن بشكل انتقائي الهدركسلة على القمم 6 و 8 لجزيئة التخايل (E.R) ، مع تأثير أضعف في التخايل (E.S) .
- يحرض الفينوريبتال انتقائيا هدر كسلة القمة رقم 7 لجزيئة التخايل (E.S)

٢ - ان نصف عمر الانطراح الدموي لمادة الوارفارين هو بحدود (٣٥ ساعة وسطيا) وهو زمن طويل نسبيا . فهو دواء ذو تأثير بطيء كمضاد تخثر دموي ، وهو يحرض نقصا في بروترومبين الدم (Hypoprothrombinémie) طوال ٣٦ - ٧٢ ساعة . يستمر تأثير الدواء طوال ٤ - ٥ أيام بعد ايقاف العلاج . بالمقابل يمتلك مركب الاسينو كوما رول (L'Acénocoumarol (Sintrom (R) ، المشابه البنسوي للوارفارين ، نصف عمر انطراح أقصر بكثير منه (نحو ٨٥ ساعة وسطيا) ، فهو بذلك مانع تخثر دموي سريع المفعول ، كما أنه يحرض نقصا ثابتا في بروترومبين الدم يستمر ما بين ٢٤ - ٣٦ ساعة ولا تتأثر انعكاسية التأثير بعد ايقاف العلاج عن اليوم الواحد .

وبذلك نرى تأثير المجموعة النترية (في الاسينو كوما رول) على التحولات الحيوية للمادة الدوائية في العضوية الحية .

٣ - تأثير بعض التعديلات الكيميائية في بنية الوارفارين :



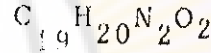
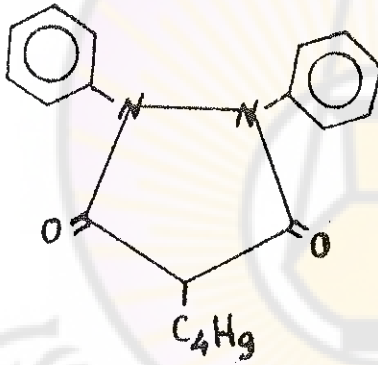


- | | |
|--|---------------------------------------|
| * ذات قدرة مضادة لتخثر الدم أقوى | * تأثير أقوى بشانين مرة من الوارفارين |
| * نصف عمر انطراح بحدود ١١ ساعة تقريبا | * غير مستعملة في المعالجات السريرية |
| * تأثير بطيء | * قاتل فئاك وفعال جدا ضد الفئران |
| * من الاسماء التجارية المسوقة : Tioclomarol (Apegmone) | |

٩ - تحضير بعض مشتقات البيرازول :

اولا - اصطناع الفينيل بوتازون :

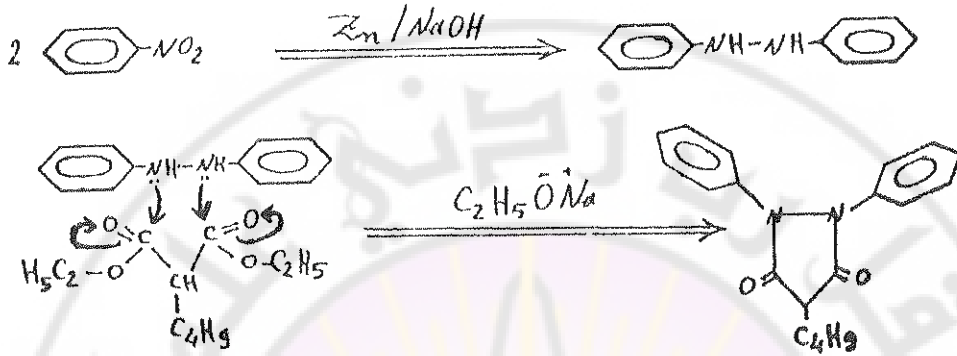
Phenylbutazone = Butazolidine



(308,40)

مبدأ الاصطناع : يتم هذا الاصطناع بتكاثف الهيدرازوبنزن مع مركب ن-بوتيل مالونات الايتيل - النظامية ، بحضور ايتيلات الصوديوم كوسيط . أما الهيدرازوبنزن ، بحد ذاته ، فيحضر بدءا من ارجاع النيتروبنزن بواسطة مزيج من الصود وبودرة الزنك .

معادلات التفاعل :



خطة العمل :

أولاً - تحضير الهيدرازوبنزن : ندخل في بالسون ذي ثلاث فتحات ومزود بخلاط آلي وبمبرد صاعد كمية من النتروبنزن ، وكمية من الايتانول . ثم نضيف محلولاً ممدداً من الصود . نشغل الخلاط الآلي ، ثم نضيف مسحوق الزنك على دفعات صغيرة وعديدة ، الى أن يحل محل اللون الاحمر للمحلول ، لون أصفر باهت ، نستمر بالتحريك لمدة ١٥ دقيقة ، بعد ذلك ، ثم نمدد الوسط بإضافة الماء . تفصل الراسب المتشكل (الهيدرازوبنزن + التوتياء الفائض) بعملية ترشيح ، ثم نفصل هذا الراسب بالماء حتى زوال القلوية . يعامل الراسب ، بعد ذلك ، بوساطة زيادة من الايتانول العالي وبعد اجراء الترشيح الحار توضع الرشاحة في حمام بارد ، ثم تترك على الطاولة . يتبلور المركب المطلوب على شكل

بلورات صفيحية ، عديمة اللون ، حيث تفصل وتجفف ، وتقاس درجة انصهارها .
نص = ١٢٥ °م ، المردود = ٦٩٪ .

ملاحظة : هيدروكسيد الصوديوم والتوتياء ، يشكلان مزيجا مرجعا لانه يطلق الهيدروجين الوليد ، ولكون عملية الارجاع هذه مولدة لكمية كبيرة من الهيدروجين ، لذا لابد من اضافة الزنك بكميات قليلة ، وشيئا فشيئا .

ثانيا - تحضير ايتيلات الصوديوم : نضع في المفاعل المخصص لذلك ، والمزود بمحرك آلي وبجاجة بروم ، وبمبرد نازل الكمية المطلوبة من الغول المطلق ومقدارا مناسباً من قطع الصوديوم . يشغل المحرك ببطء وتراقب عملية التبريد المستمر للمفاعل ، طيلة ١٠ دقائق .

ثالثا - تحضير الفينيل بوتازون : بعد الحصول على ايتيلات الصوديوم ، نضيف اليها مقدارا من بوتيل مالونات الايتيل النظامية ، ثم وبعد مرور ١٥ دقيقة ، نضيف اليها الهيدرازوبنزن المحضر سابقا . مع الاستمرار بالتحريك ، نتخلص من بنية الغول غير المتفاعل بعملية التقطير . يسخن وسط التفاعل ، بعد ذلك ، لمدة ست ساعات و لحرارة عالية . يبرد المزيج ويضاف له زيادة من الماء ، ثم تغسل هذه الطبقة بالايتير . يحمض الوسط بحمض كلور الماء حتى الحموضة وهذا ما يسبب انفصال طبقة زيتية تحوي مركب الفينيل بوتازون .

رابعا - تنقية الفينيل بوتازون : تعاد بصورة المركب الناتج في الايتانول وبلاستعانة بالحرارة فنحصل على بلورات صفراء اللون من الفينيل بوتازون .

ملاحظات فارماكولوجية :

الفينيل بوتازون هو مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب ، قريب بفعاليته من فعالية الكورتيزون ، وقد يسبب استعماله ظهور أعراض عدم تحمل مثل : الاقياء - الاضطرابات المعدية وبخاصة عند المقروحين - الاضطرابات

الكبدية ••• يستعمل كمضاد للالتهاب في الامراض الروماتيزمية ، كما أنه طارح لحمض البول • نصح استعماله حديثا في بعض الامراض الالتهابية • ولا بد من اجراء مراقبة طبية للدم ، حين استعمال الفينيل بوتازون ، حيث أنه يؤثر وبشكل خفيف كمضاد لتخثر الدم • يعطى عادة بمقدار ٢٠ر٠ - ٤٠ر٠ غ بشكل حبوب أو حقن عضلية ، وبمقدار ٣٠ر٠ - ٧٥ر٠ غ بشكل تحاميل •

الادوات المطلوبة :

- ١ - بالون ذو ثلاث فتحات ومزود بخلاط آلي •
- ٢ - مبرد صاعد
- ٣ - مفاعل سعته ٢٥٠ مل
- ٤ - حبابة ابانة
- ٥ - مبرد نازل
- ٦ - قمع ترشيح + أوراق
- ٧ - فيول سعة ٢٥٠ عدد ٤ •

المواد المطلوبة :

- ١ - حمض كلور الماء
- ٢ - نترو بنزن
- ٣ - بودرة الزنك
- ٤ - ايتانول مطلق
- ٥ - قطع من الصوديوم
- ٦ - هيدروكسيد الصوديوم
- ٧ - بوتيل مالونات الايتيل - ن •

فصل أمزجة المركبات الدوائية بالاستخلاص

المبدأ : يطلب في هذه الجلسة استخدام سائر المعلومات الكيميائية والتحليلية التي تعلمها الطالب والاستفادة منها في عملية فصل مزيج مجهول من عدة مركبات دوائية وكيميائية . يطلب منه أيضا تحديد ذاتية هذه المكونات ، قدر الامكان ، أو قياس بعض الثوابت الفيزيائية والكيميائية المميزة كنقاط الانصهار والغليان والانحلالية ... الخ . وهنا ينبغي على الطالب تذكر معلوماته في الكيمياء العضوية وبخاصة الخصائص الكيميائية للمواد الدوائية والعضوية والمعدنية وكذلك معلوماته في الكيمياء التحليلية من حيث الاستفادة من خواص الانحلالية وقطبية المواد والمذيبات ، والاستفادة من درجات الـ PH في عمليات الفصل المختلفة ... الفيزيائية والكيميائية .

أمثلة : لديك المزيج التالي والحاوي على عدة مواد صلبة وسائلة ، والمطلوب فصل هذه المكونات مستفيدا من طرائق الفصل المعروفة لديك . يفضل ، قبل البدء بعملية الفصل ، وضع مخطط للعمل وترتيب مراحل وخطوات العمل ، وكذلك رسم مونتاج الجهاز اللازم ، وتحديد الادوات اللازمة للعمل .

= III	= II	= I
حمض الصفصاف تترت الصوديوم ايتانول ماء	فيوفورم ميتانول رابع كلور الفحم	فيناستين فحمات الصوديوم ميتانول ماء
		= IV حمض البنزويك الفيينول الغول البنزيلي الميتانول

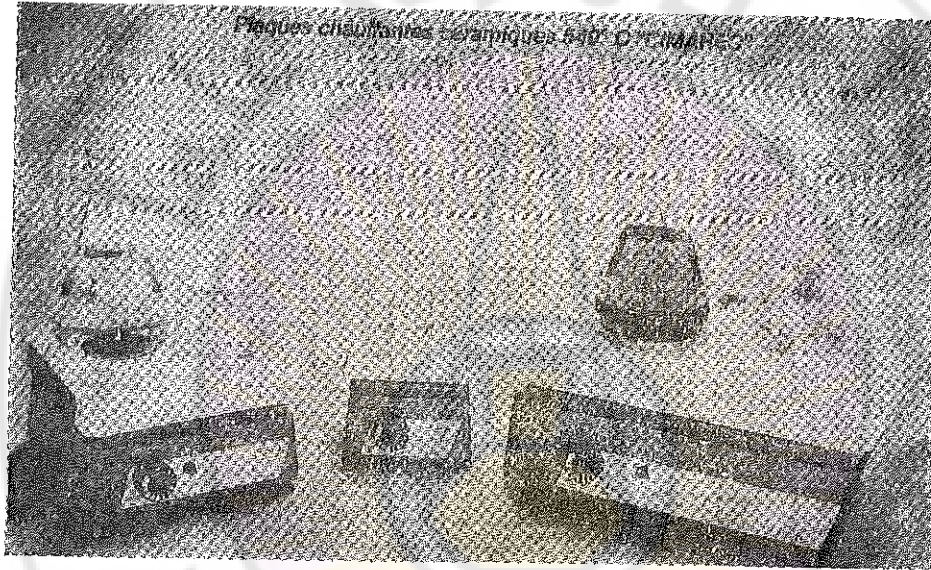


الشكل رقم (١٠)
عملية الترشيح

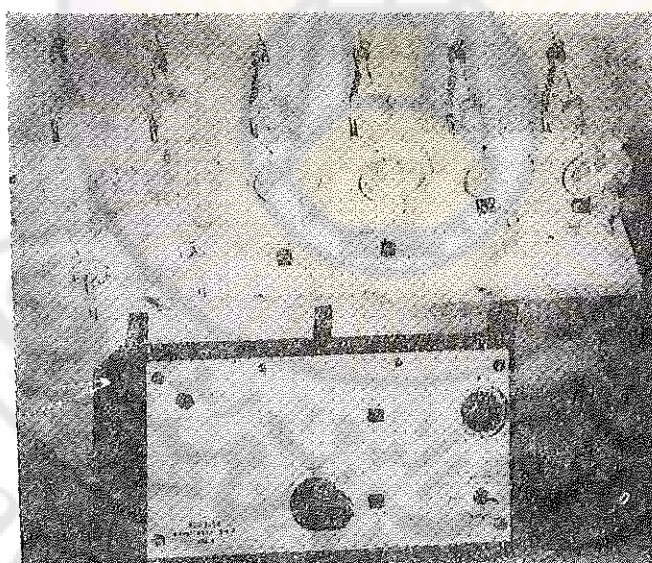
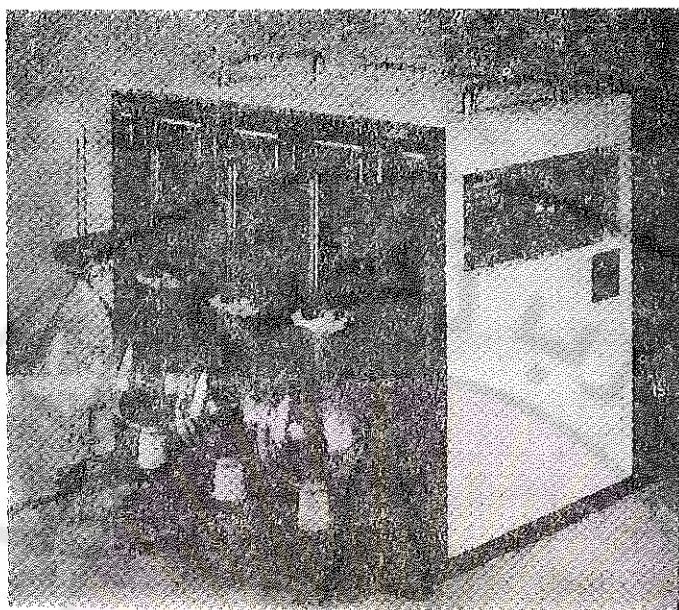


الشكل رقم (١١)

عملية تسخين البالون كهربائياً

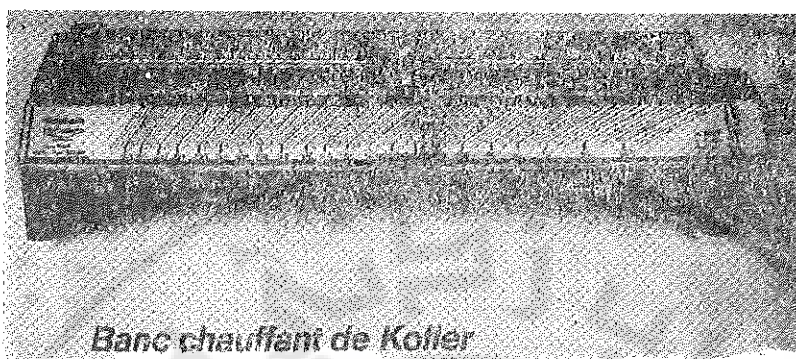


الشكل رقم (١٢)
صفائح تسخين وتحريك مغناطيسي
(لعمليات الاستخلاص)



الشكل رقم (١٣)

اجهزة استخلاص آلية لعدة عينات ذات اتجاهين أو اتجاه واحد



Banc chauffant de Koller

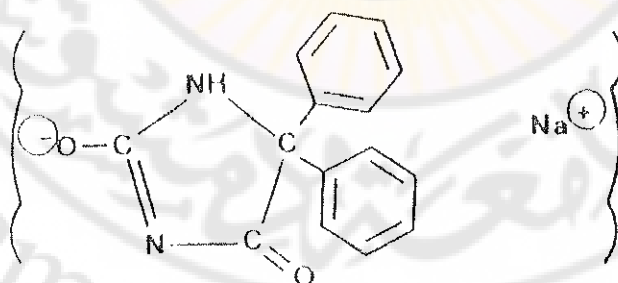
الشكل رقم (١٤)

مسطرة كوفلر لقياس درجات الانصهار

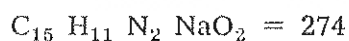
١١ - تحضير بعض مشتقات الهيدانتوين المضادة للصرع :

اولا - اصطناع الفينيتوين :

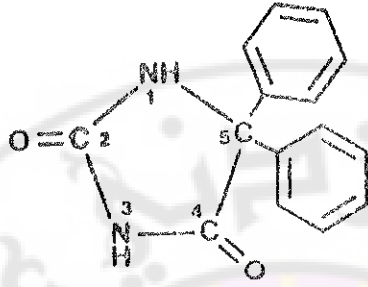
اصطناع الفينيتوين



Phenytoine Sodique



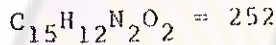
PHENYTOINE



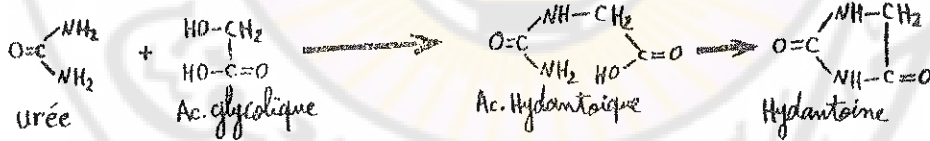
Phénytoïne

ou Diphenyl-5,5 hydantoïne

ou Diphenyl-5,5 imidazolidinedione-2,4



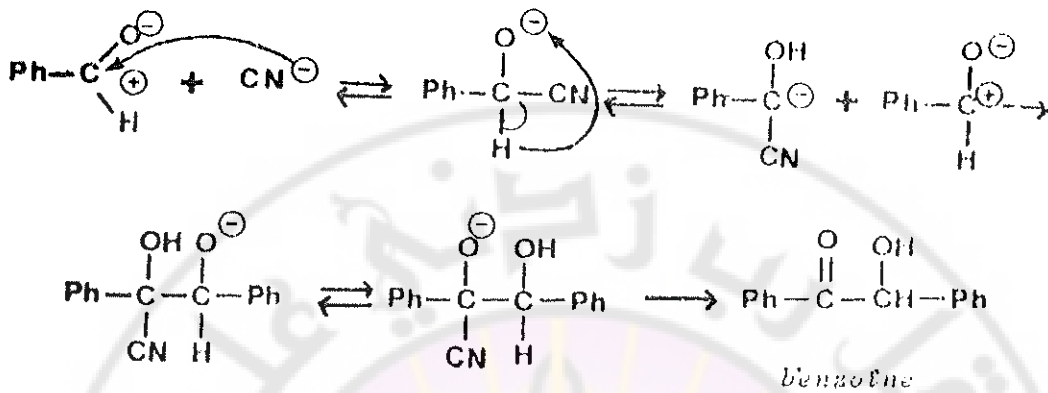
تعريف : مشتقات الهيدانتوين هي بوليدات دورية تنتج من اتحاد الحموض الفولية مع البولة ، فإذا تكاثف حمض الغليكولي مع البولة يتكون الهيدانتوين الذي يتمتع وكذلك مشتقاته بخواص منومة .



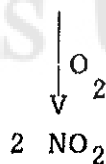
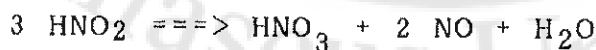
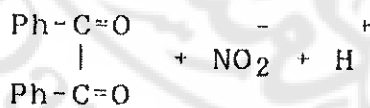
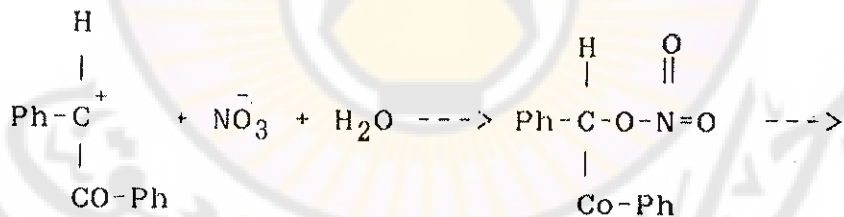
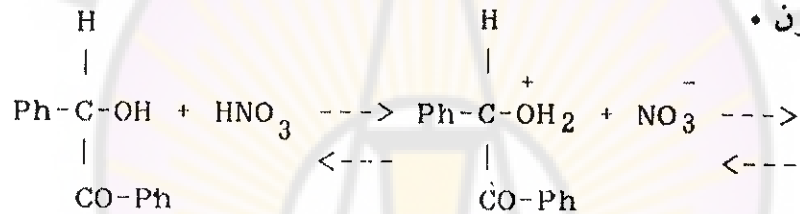
هذا المركب غير فعال ويصبح فعالا بعد تبادل هيدروجيناته بجذور ، المركب الرئيس منه هو دي فينيل هيدانتوين وهو مسحوق أبيض عديم الطعم ، قليل الانحلال في الفول والماء ، ينحل في الاثير والخلون .

المبدأ : يتم الحصول على الفينيتوين وهو : دي فينيل هيدانتوين بمفاعلة حمض البنزيلي مع البولة بوجود بلاماء حمض الخل .

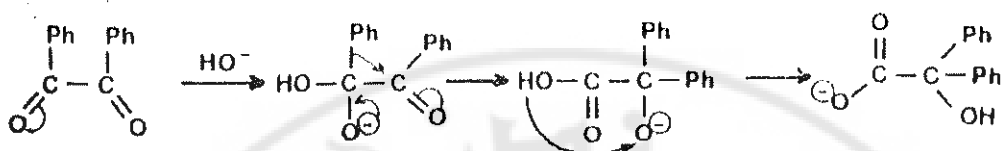
(١) تفاعل البنزئنة : Benzoination وهو هجوم محب للنواة تقوم به شاردة السيانور على الدهيد البنزويك .



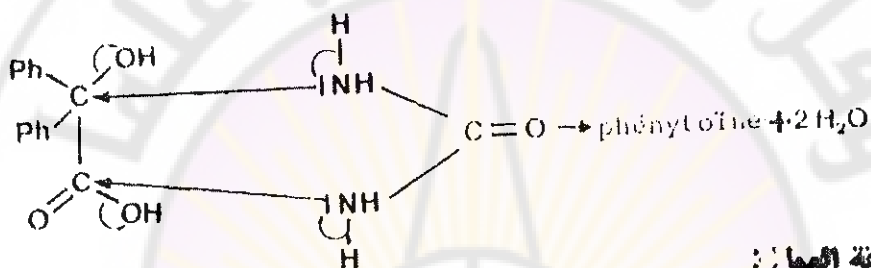
(٢) أكسدة البنزوين بواسطة حمض الآزوت : وهي عملية أكسدة لغول ثانوي الى خلون .



(٣) التنحي البنزيلي : وهو هجوم محب للنواة تقوم به شاردة الهيدروكسيل على فحم الكربونيل و يترافق مع هجرة شاردة الفينيل :



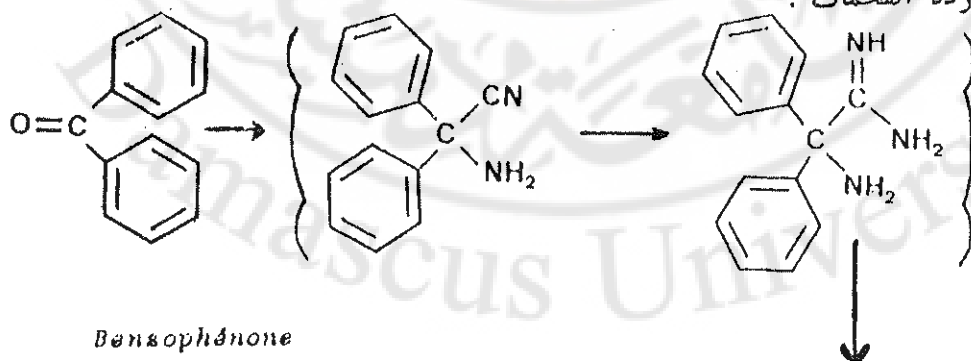
(٤) ثم يتكاثف حمض البنزيلي مع البولة وتنطرح جزيئتا ماء :



طريقة العمل :

أ - اعتبارا من البنزوفينون :

يعالج البنزوفينون مع محلول مائي لسيانور البوتاسيوم وفحمات النشادر ، فنحصل مباشرة على مركب الذي فينيل هيدانتوين • على ما يبدو أنه يتشكل في البداية مركب (ألفا أمينو نتريل) والذي تحوله اضافة النشادر الى أمينو أميدين • يمكن الحصول على الكربونيل اللازم لتشكيل الهيدانتوين بدءا من شاردة الفحمات :



Benzophenone

La Phénytoïne

ب - اعتبارا من حمض البنزيلي :

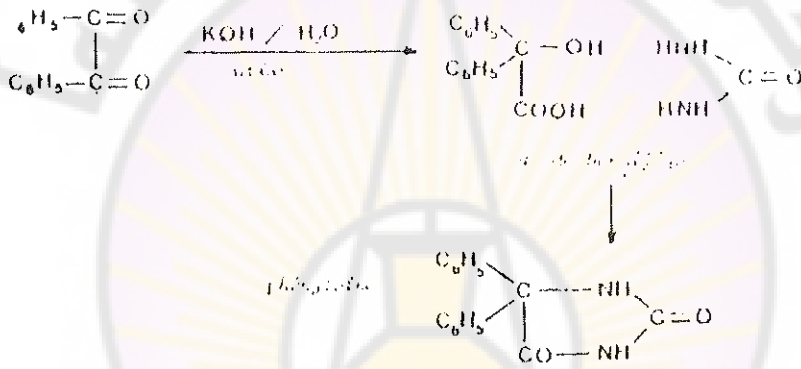
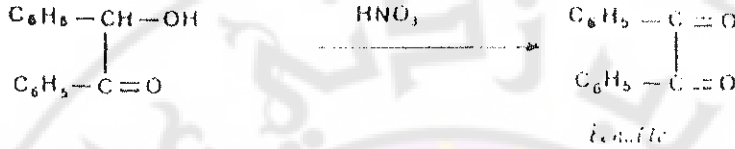
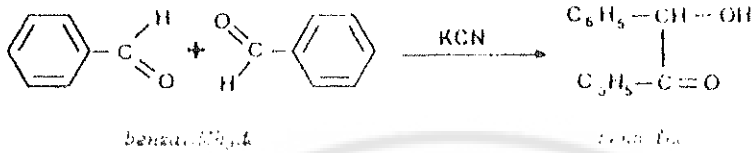
طريقة العمل :

يسخن مقدار كاف من حمض البنزيلي مع زيادة من البولة في دورق مجهز بمبرد صاعد يعلوه انبوب مائل حاو على كلور الكالسيوم لمنع دخول الرطوبة .
يضاف بعد ذلك مقدار مناسب من بلاماء حمض الخل ويسخن المزيج تدريجيا على حمام زيتي حتى درجة ١٠٥ - ١١٠ م° وعندما تنحل مكونات المزيج وينطلق التفاعل بشكل عنيف . عندما تهدأ شدة التفاعل يعتمد الى التسخين لمدة ساعتين بدرجة حرارة ١٤٠ م° ، فنحصل على كتلة متماسكة نقوم بتبريدها ثم نضيف اليها بالتدريج من محلول الصود ثم نرشح . تعامل الرشاحة بالفحم النباتي لتخليصها من الشوائب ثم نرشح عدة مرات ومن ثم نحمض الوسط بوساطة حمض كلور الماء المركز فيترسب مركب أبيض اللون ، نقوم بفصله بالترشيح وتعاد بلورته في الايثانول ، فنحصل أخيرا على الفينيتوين بشكل نقي .

تحضير الملح الصودي :

يستعمل الفينيتوين بشكل ملح صودي ، والذي يحضر بمفاعلة جزيء من الصود مع جزيء من الفينيتوين . يملك الفينيتوين هيدروجينا حمضيا مرتبطا بالآزوت في الموضع رقم ٣ وهو هيدروجين حركي نظرا لوقوعه بين مجموعتي كاربونيل .

المعادلات :

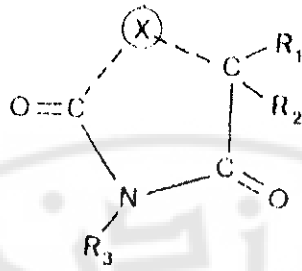


ملاحظات : يستعمل الفينيتوين داخلا كمضاد للصرع ويفضل على الفينوباربيتال لان تأثيره المنوم ضعيف يعطى عن طريق الفم بمقدار ٢٥-٤٠ ر.غ / باليوم ، ويمكن استعمال مشتقه الصودي حقا بمقدار ٥٠-٦٠ ر.غ/يوم .

يسبب استعماله الطويل بعض أعراض عدم التحمل (هضمية - جلدية - عصبية) ولهذا يجب انقاص المقدار المستعمل عند ظهور مثل هذه الاعراض .

RELATIONS STRUCTURE — ACTIVITE : العلاقة البنية بالتأثير

يملك الفينيتوين هيكلا بنويا يشترك فيه مع عدة فصائل دوائية مضادة للصرع : Antiépépileptiques



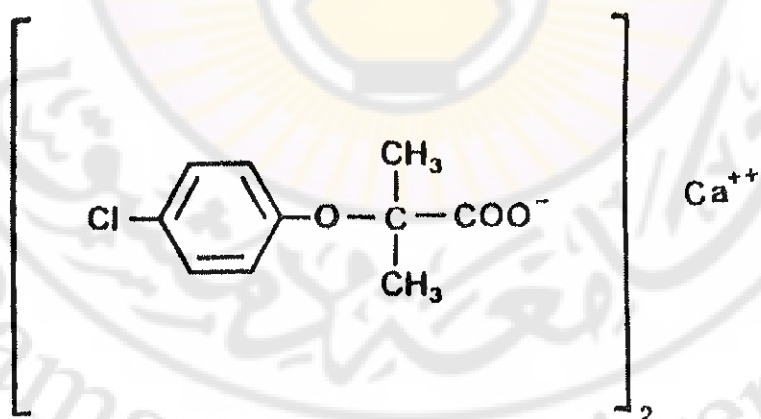
⊗ = - CO-NH-	Barbituriques	Ex. : Phenobarbital
-CH ₂ -NH-	Déoxybarbituriques	" Primidone
-NH-	Hydantoïnes	" Phénytoïne
-O-	Oxazolidinediones	" Triméthadione
-CH ₂ -	Succinimides	" Ethosuximide
-NH ₂ -	Acétylurées	" Phénacétide

المواد المطلوبة :

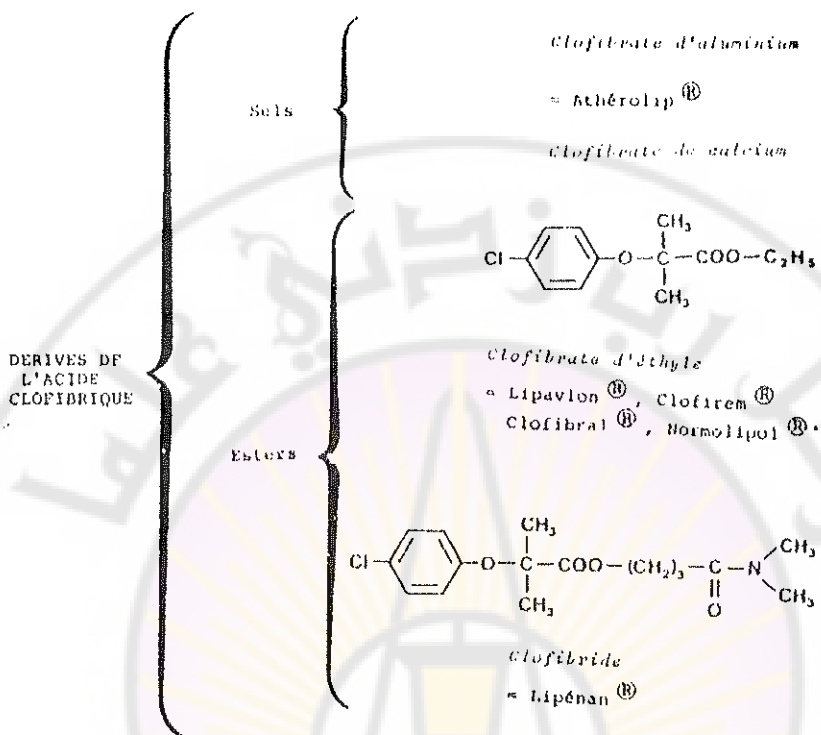
- ١ - حمض البنزيلي
- ٢ - البولة
- ٣ - كلور الكالسيوم
- ٤ - بلاماء حمض الخل
- ٥ - محلول الصود
- ٦ - الفحم النباتي
- ٧ - حمض كلور الماء المركز
- ٨ - الايتانول

الادوات المطلوبة :

- ١ - فيول سعة ١٥٠ مل عدد ٢
 - ٢ - مبرد صاعد
 - ٣ - انبوب معقوف (كلور الكالسيوم)
 - ٤ - حمام زيتي (١٠٥ - ١١٠ °م)
 - ٥ - قمع ترشيح + أوراق ترشيح
 - ٦ - ممص مدرج سعة ١٠ مل
 - ٧ - بيشر سعة ١٠٠ مل
 - ١٢ - تحضير بعض مشتقات الاليتيرات الانكليية - العطرية الخافضة لشحوم الدم :
- اولا - اصطناع كلوفيبيرات الكالسيوم :

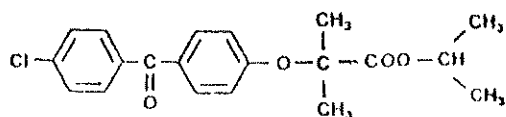


CLOFIBRATE DE CALCIUM

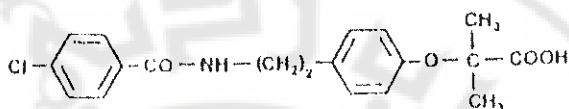


يبين الشكل التالي عدة مشتقات لحمض الكلوفيبريك وبعض المشتقات المشابهة بنيويا

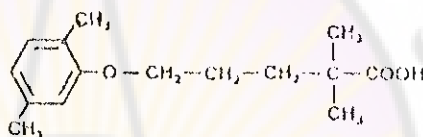
DERIVES
APPARENTES



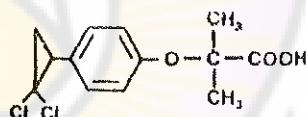
fenofibrate
= *Lipanthyl* (®)



bezafibrate
= *béfizal* (®)



gemfibrozil
= *Lipur* (®)



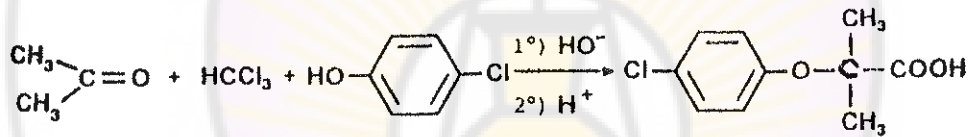
ciprofibrate
= *Liponor* (®)

اصطناع كوليفيرات الكالسيوم

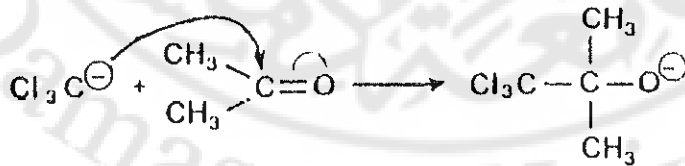
بنتيجة الملاحظة التي كشفت لنا عن الفعالية الخافضة للكولسترول في الدم
لمشتقات حمض فنيـلـ أستيك ومشتقات حمض الفينوكسي أستيك ، فقد قام
الكيميائيان (Galimberti & Defranceschi) بتحضير حمض الكلوفيريـك
(أو حمض باراكلوروفينوكسي ايزو بوتيريك) عام ١٩٤٧ •

يستعمل هذا الحمض بشكل أملاح أو إسترات (لتحسين تحمله المعدي) وهو
على رأس مجموعة دوائية كبيرة ومهمة ، تتمتع بخاصة خفض عيار الليبيـدات
الدموية • انظر الشكل المرفق في الصفحة ١٢٦ •

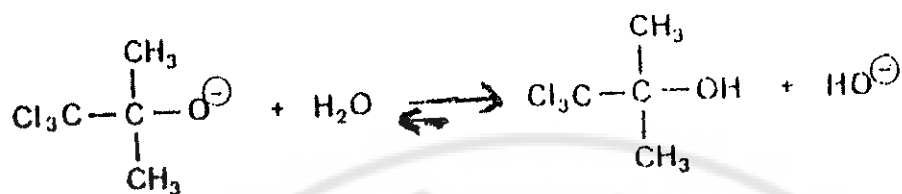
مبدأ الاصطناع : يفاعل الخلون مع الكلوروفورم ، ثم مع باراكلوروفينول ،
في وسط قلوي ، فنحصل بعد تحميض الوسط على حمض الكلوفيريـك • يقود
تأثير الكلس الحي في هذا الاخير الى تكوين الملح الكلسي له •



آلية التفاعل : يقدم الكلوروفورم هيدروجينه الحركي ، وفي الوسط
القلوي ستتشكل شارسة فحمية تقوم بدورها في مهاجمة فحم الكربونيل للخلون

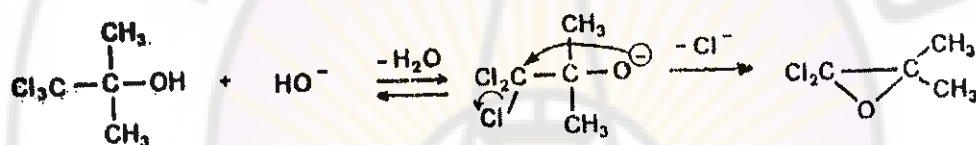


بوجود آثار من الماء ، فان الغولات ستتحملة : حيث أن الهيدروجين الحركي لغول
ما ليس حمضيا بكفاية (وهذا ما يميزه عن الفينولات) :

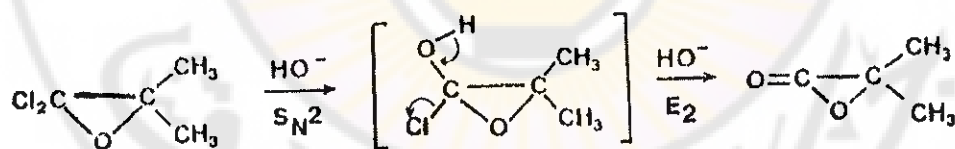


وتعد شاردة الهيدروكسيل من المجموعات التي يصعب التخلص منها . لذا فتفاعل الاستبدال المحب للنواة لا يمكن له أن يحدث ، وقد اقترح العالم : Weizmann et al. (J. Am. Chem. Soc. 194, 70, 1153) آلية التفاعل التالية :

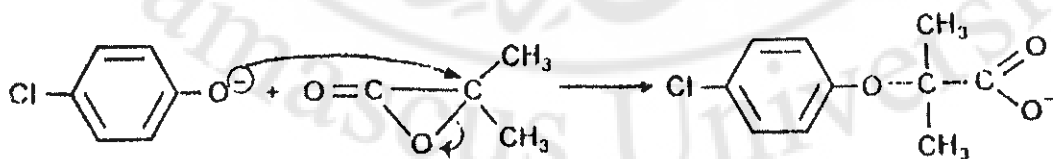
= تشكل الايبوكسيد وفق تفاعل من نمط $\text{S}_{\text{N}}2$ الداخلي :



= حلقة المشتق ثنائي الهالوجين التوأمي (gem - halogéné) وتحوله الى خلون :



= تشكيل حمض - ايتير بهجوم محب للإلكترونات على الحلقة الاكتونية :



خطـة العمل : آ - تحـضير حمـض الكلوفـيريك :

ندخل في البالون سعة ٥٠٠ مل ذي شعـية جانـبية ومزود بمبرد صاعد وبحـبابة ابانة
وبتحريك مغناطيسي المواد التالية :

• باراكلورو فينول

• خلون

• أقراص من الصود

نسخن بلطف حتى درجة التقطير المرتد وبلاستعانة بالتحريك المستمر .
نضيف بعد ذلك بشكل قطرة قطرة مقداراً كافياً من الكلوروفورم ، وبعد الانتهاء
من الاضافة ، نترك التفاعل ساخناً ومع التحريك المستمر طوال ساعة من الزمن .
يرد المزيج في الثلج ، ثم يبخّر المحل تحت ضغط منخفض حتى يأخذ الوسط
شكلاً وقواماً عجينياً ، نسكب فوق المزيج كمية مناسبة من الماء البارد ، ثم نجانس
الوسط بالتحريك . ينقل محتوى البالون الى حـبابة ابانة سعة ٥٠٠ مل ونغسل
البالون بوساطة عدة دفعات من الماء . تجمع الاطوار المائية في الحـبابة ثم نضيف
مقداراً من الايترو ونقوم بعملية الاستخلاص على دفعتين . تفصل الاطوار
الايتيرية ، وينقل الطور المائي الى فيول ذو شعـية جانبـية ونضيف اليه ٣-٢ حبيبات
زجاجية (أو قليل من بودرة حـجر كدّان) . نسد الفيول وتفصل الايتير المتبقي
بالافراغ بتيار من الماء مع قليل من التسخين على حمام مائي . ينقل الطور المائي الى
بيشر سعة ٥٠٠ مل ويحمض بـحمض كلور الماء المركز ، مع التبريد في حمام من
الثـاج . يترسب ناتج صلب بني اللون ، حيث يفصل بالترشيح ويغسل بالماء البارد .
يعلّق الناتج في قليل من الماء الغالي (في جوّ من التخلية المستمرة) ويحرك
لعدة دقائق بحرارة الغليان . يرشح فوق فلتر من القطن للتخلص من البقية
البنية اللون غير المنحلة . يترك المحلول ليبرد ، فتتشكل بلورات من المركب بعد

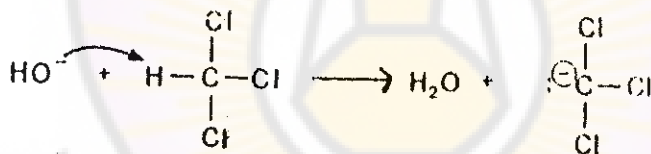
٦٤ ساعات تفصل البلورات بالترشيح وتجفف ثم تسجل نقطة انصهارها ووزنها ، كما يحسب المردود .

ب - تحضير الملح الكلسي لحمض الكلوفيريك :

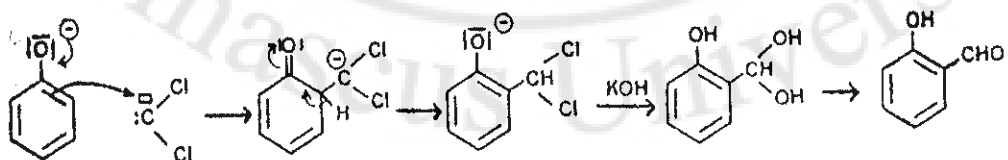
نضع في بالون سعة ٢٥٠ مل ، يعلوه مبرد صاعد مقدار كافياً من معلق الكلس الحي والماء ، ثم نضيف الكمية المحضرة مسبقاً من حمض الكلوفيريك ، ونسخن حتى الغليان والتقطير المرتد طوال ٣٠ دقيقة . نبرد في حوض من الثلج ثم نرشح ونغسل الراسب بالماء البارد ، ثم بالإيثانول ، وأخيراً نجفف في المحم بحرارة ١٢٠ م لمدة ١٠د ونحسب المردود ودرجة الانصهار .

ملاحظات كيميائية :

١ - إن مردود التفاعلات السابقة ليس مرتفعاً ، ويجب أن نضع في أذهاننا بأن الكلوروفورم يعطي في وسط قلوي الكاربين (Carbène) وهو مركب وسطي لا يمكن عزله ، الذي يملك عوزاً الكترونياً وبأن واحد مزدوجاً الكترونياً . حيث يتصرف كجزيئة محبة للالكترونات :



كما يمكنه أن يعطي عدة تفاعلات ثانوية ، ولكن بوجود الفينول فإنه يفقدنا إلى الالدهيدات الفينولية (تفاعل Reimer - Tiemann) وفق الآلية التالية :



ملاحظات فارماكولوجية :

١ - بعد تحرر حمض الكلوفيريك في العضوية ، بدءاً من أملاحه أو ايستراته ، فإنه يتواجد في المصل مرتبطاً ، وبشدة ، بالالبومينات (٩٥٪) . هذه الالفة الشديدة للالبومين تسمح بتفسير ما يلي :

* بعض التأثيرات الجانبية لدى المرضى الذين يعانون من نقص في البومين المصل (تناذرات عصبية Syndromes néphrotiques) ويكون ارتفاع عيار حمض الكلوفيريك الحر (غير المرتبط بالالبومينات) قادراً على إحداث آلام عضلية تلقائية (Myalgies) مترافقة مع ارتفاع في نسبة أنزيمات ال SGOT وال CPK عضلية المنشأ .

* بعض التنافرات الدوائية الناتجة عن التنافس الحاصل ما بين حمض الكلوفيريك وبعض الادوية للتثبت على المستقبلات الخاصة أو على الالبومين المصلي . كذلك ازدياد فعالية مضادات التخثر وبخاصة لمضادات الفيتامين K نتيجة ازاحتها من على الالبومينات المصلية ومرورها من الشكل المرتبط (غير الفعّال) الى الشكل الحر (الفعّال) . ثم تخزين فعالية السلفاميدات الخافضة لسكر الدم بآلية تأثير مشابهة .

٢ - بعيداً عن استعمالها كخافضات لشحوم الدم ، فإن مشتقات حمض الكلوفيريك قابلة للاستخدام في معالجة الداء السكري Diabète Insipide ، فهي تختزن عملياً الهورمون المضاد للادرار أو الفازوبريسين (Vasopressine) . بالتالي يمكن مقارنة حمض الكلوفيريك مع الكلوربروباميد (وهو سلفاميد خافض لسكر الدم ، كما أن له تأثيراً مضاداً للادرار ، أيضاً ، بآلية خزن الفازوبريسين . بقية السلفاميدات الخافضة لسكر الدم لا تملك هذه الخاصة) .

المواد اللازمة :

١ - بارا كلورو فينول .

- ٢ - خلون •
- ٣ - أقراص من الصود •
- ٤ - كلوروفورم •
- ٥ - حمض كلور الماء المركز •
- ٦ - ايتانول •
- ٧ - ثلج •

الادوات اللازمة :

- ١ - بالون معايير ذو شعبة جانبية (٥٠٠ مل) •
- ٢ - مبرد صاعد •
- ٣ - حبابة استخلاص (١٠٠١ مل) •
- ٤ - صفيحة تسخين وتحريك مغناطيسي •
- ٥ - مبخرة دوارة أو مخلية مائية •
- ٦ - قمع ترشيح + أوراق + قطن •
- ٧ - فيول سعة ١٥٠ مل عدد ٢ •
- ٨ - فيول ذو شعبة جانبية (٢٥٠ مل) •
- ٩ - ممص مدرج ١٠ مل •
- ١٠ - يبشر سعة ٥٠٠ مل •
- ١١ - بالون سعة ٢٥٠ مل •



المراجع

- 1) Progress in spectroscopy «solvent effects and RMN» vol. 3, P. Laszlo, J. W. Emsley , J. Feeney and L. H. Sutcliffe , Ed. Pergamon press, 1967 .
- 2) Identification spectrométrique des composées organiques . R.M. Silverstein and G. C. Bassler Adaptation Française , Masson , Gauthier-Villars. Paris, 1968 .
- 3) Effets de Solvant en Chimie Organique , C. Reichardt, traduit , Flammarion sciences, 1971 .
- 4) Spectroscopie Organique, Principes et Applications. P. Laszlo et P. J. Stang , Herman, Paris 1972 .
- 5) Organic Chemistry , N. L. Allinger, M.P. Cavaa, C.R. Johnson, N.A. Lebel, and C.L. Stevens, 2em. Ed. Worth Puplishers, inc. , 1978 .
- 6) Chimie Organique , Synthèse Organique , J. Levisalles , M. Castro , et P. Caubere , Flammarion Sciences , Paris , 1976 .
- 7) Protective Groups in Organic Chemistry , J.F.Mc Omie , London New York , 1973 .
- 8) Ind. Eng. Chem. 1944, 36 . 129 , A. Galat .
- 9) Travaux Pratique en Chimie des Médicaments , Univ. Paris XI , 1986, P. Babin, A. Lagardère , S. Larrature .
- 10) Pharmacologie : Des Concepts Fondamentaux Aux Application

Therapeutiques, Ed. Slatkine, Genève, 1988, 239 - 254, M. Schorderet et Coll .

11) Traité de Chimie Organique , Ed. Masson et Cie, Paris , 1941, XIII .
329 - 334 , P. Amagnat , P. Brun , P. Bruylants , et A. Morel .

12) Synthesis, 1985, 1 , 111 - 118 , P.S. Salunke, C.P. Phadke, S.L.Kelkar et M. W. Wadia .



معجم المصطلحات العلمية

بالفرنسية

بالانكليزية

باللغة العربية

A)

absorption	absorption	امتصاص
abondance	abundance	وفرة
acide	acid	حمض
activite	activity	فعالية
acylation	acylation	حمضلة (تفاعل)
acyle	acyl	حمضيل (جذر)
acyclic	acyclic	لا حلقي
addition	addition	إضافة ، ضمّ
agent	agent	عامل
alkylation	alkylation	الكلّة (تفاعل)
amplificateur	amplifier	منضخم
amplitude	amplitude	ارتفاع ، سعة
analyse	analysis	تحليل

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
analyseur	analyser	محلل
appariement	appariement	إقران
application	application	تطبيق

(B)

bain-Marie	wather path	حمام مائي
bande	band	مصابة
base	base	إساس ، قلوي
binôme de pascal	pascal binôme	مثلث باسكال
bonbardement	bonbardement	قذف (الكتروني)

(C)

caracteristique	characteristic	وصفي ، مميز
carbanion	carbanion	كاربانايون
carbenium	carbonium	كاربنسيوم
carbone	carbon	عنصر الكربون
catalyse	catalysis	وساطة
catalyseur	catalyst	منحفز (كيميائي)
chaleur	heat	حرارة ، تسخين

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
champ	field	حقل
chimie	chemistry	كيمياء
chromatographie	chromatography	كروماتوغرافيا - استشراب
cétone	ketone	خلون
coefficient	coefficient	معامل
collecteur	collector	منجّمع (الشوارد)
combution	combustion	احتراق
complexe	complexe	معقد
compose	compound	مركب
concentration	concentration	تركيز
condensation	condensation	تكاثف
condition	condition	شرط
conjugaison	conjugation	الرافق
constante	constant	
correlation	correlation	الربط
couplage	coupling	تزاوج - اقتران
coupure	clevage	انفصم - قطع

D)

deformation	deformation	تشويه
délocalisation	delocalization	عدم تواضع - عدم استقرار
densité'	density	كثافة
densité' optique	absorbance	امتصاصية - كثافة ضوئية
deplacement	shift	انزياح
derive'	derivative	مشتق
déscription	description	وصف
deshydratation	dehydration	بلزمة - نزع الماء
deshydrogenation	dehydrogenation	نزع الهيدروجين
decteur	detector	مكشاف - كشف
determination	determination	تحديد - تعيين
diagramme	diagramme	مخطط
dipôles	dipôles	ثنائي القطب
dirigés	oriented	موجهة
doublet	doublet	ثنائية (القمم)
distillation	distillation	قطر
distribution	distribution	توزيع

E)

effet	effect	تأثير - فعل
element	element	عنصر
emission	emission	إصدار - بث
empirique	empirical	مخبري
endo	endo	داخلي
energie	energy	طاقة - قدرة
équatorial	equatorial	استوائي
ésterification	esterification	استرة (تفاعل)
etat excité	excited state	حالة مثارة - مهيجة
état fondamental	ground state	حالة أساسية
évaporateur rotatif	rotavapor	مبخرة دوارة
excitation	excitation	إثارة - تحريض
exemples	examples	مثال - أمثلة
exothermique	exothermic	ناشر للحرارة
extraction	extraction	استخلاص

F)

facteur	factor	عامل
faisceau	beam	حزمة (ضوئية)

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
fonction	function	وظيفة
flexion	bend	انحناء - التواء
formation	formation	تشكل - تكوين
formule	formula	صيغة
formylation	formylation	فورملة (تفاعل)
fraction	fraction	شظية
fragmentation	fragmentation	تشظي
fréquence	frequency	اتواتر
	(G)	
groupe	group	مجموعة
groupement	group	مجموعة
gyromagnétion	gyromagnetic	ثابتة جيرو مغناطيسية
	(H)	
halogénéation	halogenation	هلجنة (تفاعل)
hotte aspirante	cooker hood	مخلاة هوائية مستمرة
hydratation	hydration	هدرلة - ضم الماء
hydrogénation	hydrogenation	هدرجة - ضم الهيدروجين
hydrolyse	hydrolysis	محلومة
hydroxylation	hydroxylation	هدركسلة - ضم الهيدروكسيل

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
I)		
identification	identification	• تحديد الداتية
inert	inert	خامل - عاطل - حيادي
infrarouge	infrared	ما تحت الاحمر
insature'	unsaturated	غير مشبع
insertion	insertion	إدخال
intramoléculaire	intramolecular	داخل الجزيئة
intermoléculaires	intermoleculars	ما بين الجزيئات
Interne	internal	داخلي
interpretation	interpretation	تفسير
introduction	introduction	مقدمة
ionisation	ionization	تشرد ، تأين
ion moléculaire	molecular ion	شاردة جزيئية
isotope	isotop	نظير (عنصر)
isotrople	isotropy	وحدة الخواص
L)		
liaison	bond	رباط
localise	localized	متوضع
longueur d'onde	wavelength	طول الموجة
lumière ordinaire	ordinary light	ضوء عادي

M)

magnétique	magnetic	مغناطيسي
masse	mass	كتلة
mécanisme	mechanism	آلية
mélange	mixtures	مزيج
migration	migration	هجرة
miscible	miscible	مزوج - قابل للامتزاج
molécule	molecul	جزيئة
moment dipolaire	dipôle moment	عزم ثنائي القطب
montage	mounting	تركيب الجهاز أو النظام
multiplet	multiplicity	متعددة (القمم)

N)

nitration	nitration	نترجة (تفاعل)
notion	notion	مفهوم
noyau	nucleus	نواة

O)

octuplet	octuplet	ثمانية (القمم)
organique	organic	عضوي

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
orientation	orientation	توجه - توجيه
oscillant	oscillant	نواس
oxydation	oxidation	أكسدة (تفاعل)
	p)	
parallèle	parallel	موازي
pic	peak	قمة
pierre ponce	pumice stone	حجر كدّان
plaque chauffante	hotplate	صفحة مسخنة
point d'autoignition	autoignition point	درجة الاشتعال الذاتي
	lightning point	الدرجة الحدية (مذيبيات)
point d'ébullition	boiling point	درجة الغليان
pompe a'palette	membran pompe	مضخة ذات اللسان
position	position	موقع
préparation	preparation	تحضير
pression réduite	reduced pressure	ضغط منخفض
prévision	prediction	تنبؤ - توقع
produit	product	مركب - منتج
protonation	protonation	برتنة - تثبيت البروتون

(Q)

quantitative	quantitative	كفّي
quartet	quartet	رباعية (القمم)
quadruplet	quartet	رباعية (القمم)
quaternaire	quaternary	رابعي
(R)		
radiation	radiation	شعاع
radical	radical	جذر
raie	line	خط
rayon	radiation	شعاع - اشعة
réactif	reactive	كاشف
recommandation	recommandation	توصيات
recouvrement	overlap	تراكب
recrystallisation	recrystallisation	إعادة البلورة
référence	reference	مراجع - معيار
refroidissant	freezing	مبرّد - مجمّد
relaxation	relaxation	استرخاء
remarques	remarks	ملاحظات

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
rendement	yield	مردود
rupture	breaking	فصم
résolution	resolution	فصل
résonance	resonance	طنين
R . M . N	N . M . R	طنين مغناطيسي نووي
rotation	rotation	ادوران
	(S)	
saturé	saturated	مشبع
secondaire	secondary	ثانوي
sel	salt	ملح
singulet	singulet	احادية (قمة)
séparation	separation	فصل
solvant	solvent	مذيب
sommaire	summary	المفردات
source	source	منبع
spectre	spectrum	طيف
« infrarouge	infrared spectrum	طيف ما تحت الأحمر
« d'émission	emission spectrum	طيف الاصدار
spectromètre	spectrometer	مطياف - مقياس الطيف

بالفرنسية	بالانكليزية	باللغة العربية
spectroscopie d'absorption	absorption spectroscopy	طيف الامتصاص
spin	spin	اللف الذاتي (سيف)
structure	structure	بنية - هيكل
sulfonation	sulfonation	سلفنة (تفاعل)
synthèse	synthesis	اصطناع
système	system	جمله
T)		
théorique	theoretical	نظري
transfert	transfer	انتقال
transmission	transmittance	نفوذية
transparent	transparent	شفاف
travaux dirigés	supervised practical work	تجارب عملية موجهة
T . M . S	T.M.S	رباعي متيل سيلان
triplet	triplet	ثلاثية (القمم)
trompe à eau	water trunk	مخلة مائية
tube	tube	انبوب
U)		
ultraviolet	ultraviolet	ما فوق البنفسجي

V)

valence	valence	الكافؤ
variation	variation	تغير - تبين
vécinal	vecinal	متجاور - تجاوري
visible	visible	مرئي
volatil	volatile	متطاير - طيار

الفهرس

٥	١ - مقدمة
٧	٢ - الباب الأول : تعليمات وتوجيهات عامة حول الأمان المخبري *
١٧	٣ - الباب الثاني : بعض العمليات الأساسية في الاصطناع الدوائي :
١٧	أ - طرائق الاستخلاص : المبدأ - تطبيقات *
٢٧	ب - التقطير تحت ضغط منخفض : المبدأ - الأجهزة - التطبيقات *
٣١	ج - إعادة البلورة : المبدأ - خطة العمل *
٣٥	٤ - الباب الثالث : تجارب نظرية موجهة في المطيافية العنصرية والدوائية :
٣٧	أ - مفهوم الطين المغناطيسي النووي (R.M.N) .
٤٣	ب - مطيافية الأشعة تحت الحمراء (I.R.) .
٥١	٥ - الباب الرابع : تحضير بعض المركبات الدوائية :
٥٣	١ - تحضير بعض مركبات السلفا : (السلفا نيلاميد - السلفا زالا زين) *
٦٩	٢ - تحضير بعض الأمينات الألكيلية - العطرية : (الأمفيتامين) *
٧٣	٣ - تحضير بعض الهالوجينات المطهرة (الكلوروفورم اليودوفورم) *
٧٨	٤ - تحضير بعض أملاح الامونيوم الرابعة : (لكولين) *
٨٠	٥ - تحضير بعض مشتقات الفينول :

- ٦ - تحضير بعض مشتقات البيريدين الدوائية : (النيفيديين) • ٨٣
- ٧ - تحضير بعض المركبات المشتقة من النواة السباعية : (الديازيبام) ٩٠
- ٨ - تحضير بعض مشتقات الكومارين : (الترومكسان) - (الوارفارين) • ٩٣
- ٩ - تحضير بعض مشتقات البيرازول : (الفينيل بوتازون) • ١٠٩
- ١٠ - جلسة استخلاص لفصل أمزجة المركبات الدوائية • ١١٣
- ١١ - تحضير بعض مشتقات الهيدانتوين المضادة للصرع : (الفينيتوين) ١١٨
- ١٢ - تحضير بعض مشتقات الايتيرات الالكيلية العطرية الخافضة
لشحوم الدم : (كلوفيرات الكالسيوم) • ١٢٥
- المراجع ١٣٤
- معجم المصطلحات العلمية ١٣٥
- الفهرس

