الكيمياء الصيدلية ١

المحاضرة الثالثة

القسم العضوي ١

د. يوسف الأحمد

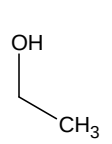
الكحولات والفينولات

- الكحولات: تنتج من استبدال هيدروجين أو أكثر من الفحوم الهيدروجينية الأليفاتية بجذر OH-.
  - الكحولات الأليفاتية:
    - الكحولات وحيدة الهيدروكسيل
    - المشتقات الهالوجينية للكحولات وحيدة الهيدروكسيل
    - الكحولات المضاعفة
    - الكحولات المعقدة
  - الكحولات التربينية
- الفينولات : تنتمي لمشتقات الفحوم الهيدروجينية الدورية وذلك باستبدال هيدروجين أو أكثر بجذر هيدروكسيل أو أكثر.
  - خواص الفينولات
  - أفراد هامة
  - الكشف والمقايسة

2

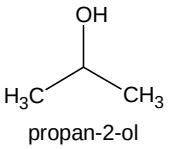
أولاً: الكحولات

- الكحولات الأليفاتية: (تقسم لوحيدة أو عديدة الهيدروكسيل)
- في الكجولات وحيدة الهيدروكسيل نميز بين الكحول الأولي والثانوي والثالثي حسب الكربون الذي يرتبط به الهيدروكسيل



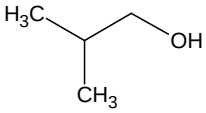
ethanol

primary أولي

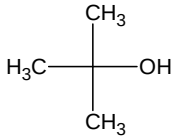


propan-2-ol

secondary ثانوي



secondary ثانوي



tertiary ثالثي

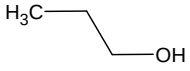
- تزداد في الكحولات وحيدة الهيدروكسيل درجة الانصهار والغليان بازدياد الوزن الجزيئي
- درجة غليان الكحول الثانوي والثالثي أقل من مثيله الأولي.
- درجة الغليان والانصهار للكحول أعلى من مقابه من الفحم الهيدروجيني بسبب بوجود الرابطة الهيدروجينية بين هيدروجين مجموعة هيدروكيبل ضمن جزيئة كحول والزوج الالكتروني الحر للأوكسجين ضمن جزيئة كحول أخرى.

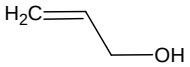
3

أولاً: الكحولات

١ الكحولات وحيدة الهيدروكسيل

- **العلاقة بين البنية الكيميائية والتأثير الفيزيولوجي:**
- إن استبدال ذرة الهيدروجين في الفحم الهيدروجيني بجذر هيدروكسيل يخفض من التأثير المخدر والسمية كما وينعدم التأثير المخدر عند استبدال اكثر من ذرة هيدروجين كما في الغليكول:
- الايتان > الايتانول>الغليكول
- يزداد التأثير الفيزيولوجي والسمي حتى C8 ثم يبدأ بالانخفاض.
- يزداد التأثير أيضاً كما يلي: الغليكول ثم الكحول الاولي فالثانوي فالثالثي.
- الكحول الأليلي (غير مشبع)أعلى سمية من البروبانول (مشبع)



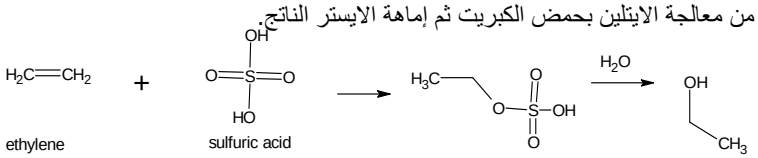


- **الميتانول: CH3OH**
- يمتزج مع الماء والايتر والايتانول
- تعود سميته إلى تأكسده في العضوية متحولاً للفورمول ثم لحمض النمل مما يسبب احمضاض الدم.
- يعطى المصاب لاكتات أو كربونات الصوديوم أو محلول غلوكوز لإبطال تأثير الفورمول على خميرة هيكسوكيناز.
- يسبب اذية في العصب البصري مسبباً العمى
- لايستعمل صيدلانياً ولا محلاً للأدوية بل له أهمية صناعية ويتخدم كمذيب في التحاليل الصيدلانية (HPLC).

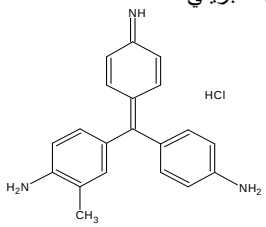
4

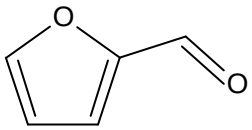
أولاً: الكحولات

- **الايتانول: CH_3CH_2OH**
- يمتزج مع الماء بكل النسب كما وينحل في الايتر والكلوروفورم.
- يعتبر مذيباً للعطور واحموض العضوية واليود والبروم.
- يحضر من اختمار السكاكر الكحولي (نشاء البطاطا أو الأرز أو الذرة...)
- يحضر أيضاً من معالجة الايتلين بحمض الكبريت ثم إماهة الايستر الناتج:



- **الذاتية:**
- يؤكسد بثاني كرومات البوتاسيوم $K_2Cr_2O_7$ بوجود حمض الكبريت الكثيف فيعطي ألدهيد الخل الذي يعطي مع محلول نتروبروسيات الصوديوم $Na_2[Fe(CN)_5NO]$ والبيريدين لوناً أزرق.
- كشف الميتانول ضمنه: تفاعل دينيجيس (كاشف كبريتات الزئبق) الذي يعطي **الفورفورال** والذي يلون **كاشف شيف** (بنفسجي). كاشف شيف: محلول الفوكسين المائي مع حمض الكبريتي





5

أولاً: الكحولات

- **الذاتية (كشف الشوائب):**
- الكحولات العالية : تفاعل كوماروفسكي: مع الدهيد الصفصاف وحمض الكبريت فيعطي لون أحمر.
- الشوائب المرجعة: مع نترات الفضة النشادرية والاسيتون وفق تفاعل ليغال حيث تتحرر الفضة بالتسخين وتترسب على جدران الأنبوب معطية المرآة اللماعة.
- الشوائب الحمضية والقلوية بالمقايسة بوساطة حمض أو أساس ٠.٠١ نظامي (مشعر أخضر بروم كريزول)
- الأسس الطيارة : كاشف نسلر (يوديد البوتاسيوم والزئبق ضمن البوتاس)

6

أولاً: الكحولات

- **الايتانول: CH_3CH_2OH**
- **الاستعمال:**
- يتمتع بتأثير مخدر خفيف لكن مدة مرحلة النشوة طويلة ومرحلة السبات قصيرة جداً والتي تنتهي بالموت.
- قاتل للجراثيم بتركيز ٧٠ % حيث يرسب بروتوبلاسما الخلية الجرثومية.
- تطهير الجلد قبل الحقن.
- منبه في حالات الإعماء
- سواغ صيدلاني في كثير من الخلاصات و الأكاسير.
- **تحديد التركيز في الدم:**
- مبدأ استخدام خميرة الكحول نازعة الهيدروجين ADH.
- تلعب ADH دور وسيط بين الايتانول و تمامة NAD نيكوتين أميد أدينين دي نكليوتيد:

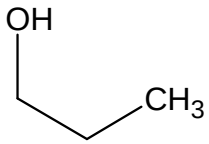
$$Et\text{-}OH + NAD \xrightarrow{ADH} CH3CHO + NADH2$$

- يتم لجم ألدهيد الخل بمعالجته مع سيمي كاربازيد بهدف جعل التفاعل كمي.
- يعاير NADH2 عند طول موجة ٣٤٠ نانومتر

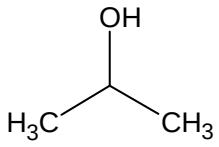
7

أولاً: الكحولات

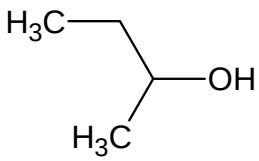
- **البروبانول النظامي: $CH_3CH_2CH_2OH$**
- يغلي في الدرجة ٩٧.
- يتمتع بتأثير مخدر يفوق الايتانول.
- قاتل للجراثيم ومطهر ويجب مزجه مع الماء.
- يعطي مع حمض الكبريت والفانيلين لون أحمر غامق بإضافة الماء



- **البروبانول النظير $CH_3CHOHCH_3$**
- يغلي بالدرجة ٨١.
- يتمتع بتأثير مخدر ومطهر يفوق الشكل النظامي.
- يحضر بإرجاع الأسيتون
- يتأكسد بفوق كرومات البوتاسيوم معطياً الأسيتون والذي يكشف بتفاعل ليغال.



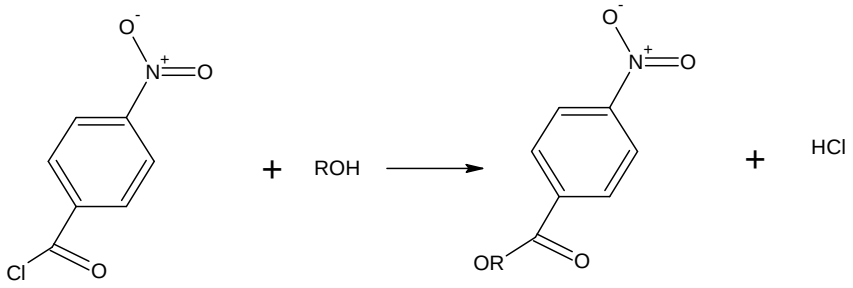
- **الكحول الايميلي الثالثي**
- يغلي بالدرجة ١٠١.
- يتمتع بتأثير منوم.
- لم يعد يستخدم بسبب تأثيره المخرش ورائحته الكريهة



8

كواشف الكحولات وحيدة الهيدروكسيل

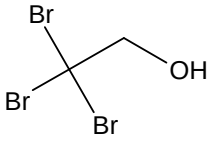
- تعطي مع بارانترو بنزويل كلوريد مركبات بلورية ذات درجات انصهار وصفية
- تتأكسد بمحلول برمنغنات المشبع بوسط من حمض الكبريت وتعطي الكحولات الأولية للألدهيدات بينما تعطي الثانوية للكيتونات.



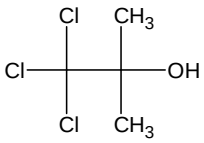
9

أولاً: الكحولات

٢- المشتقات الهالوجينية للكحولات وحيدة الهيدروكسيل



- **الايتانول ثلاثي البروم (أفيرتين)**
- استعمل أساساً في التخدير
- غير ثابت مما سبب توقف استخدامه
- إن استبدال الهيدروجين في الكحول بالبروم أو الكلور يزيد من التأثير المخدر
- إن استبدال الهيدروجين في الكحول بالفلور أو اليود لا يغير من التأثير



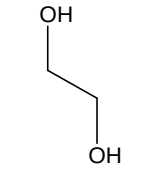
- **تري كلور البوتانول (كلوريتون)**
- كحول ثالثي
- يحضر بمعالجة الأسيتون مع الكلوروفورم
- مهدئ ومنوم
- مطهر أقوى من الفينول
- مادة حافظة في القطورات الأنفية والعينية ومحاليل الفيتامينات والهرمونات.

10

أولاً: الكحولات

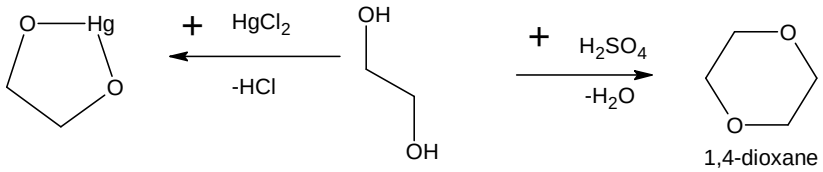
٣ الكحولات المضاعفة

الكحولات المضاعفة: تحتوي جذري هيدروكسيل متجاورين وتسمى غليكولات وتتميز بدرجات غليان اعلى و أقل انحلالاً بالماء من الكحول وحيد الهيدروكسيل



ethylene glycol

- **الايتلين غليكول:**
- سائل يغلي بالدرجة ١٩٨°.
- يعطي بالتسخين مع حمض الكبريت دي أوكسان (محل هام) أما مع كلوريد الزئبق فيعطي راسب بلوري أبيض.
- لا يعطى داخلياً بسبب أكسدته وتحوله لحمض الحماض
- تستخدم ايستراته وحيدة الحمض كعوامل استحلابية (شمعات الايتلين غليكول مثلاً)

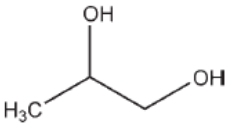


1,4-dioxane

11

أولاً: الكحولات

٣ الكحولات المضاعفة



- **البروبلين غليكول:**

•Propylene glycol has become widely used as **a solvent, extractant, and preservative in a variety of parenteral and nonparenteral** pharmaceutical formulations.

• It is a **better general solvent than glycerin** and dissolves a wide variety of materials, such as corticosteroids, phenols, sulfa drugs, barbiturates, vitamins (A and D), most alkaloids, and many local anesthetics.

As an **antiseptic it is similar to ethanol**, and **against molds** it is similar to glycerin and only slightly less effective than ethanol.

Propylene glycol is commonly used as a **plasticizer** in aqueous film-coating formulations.

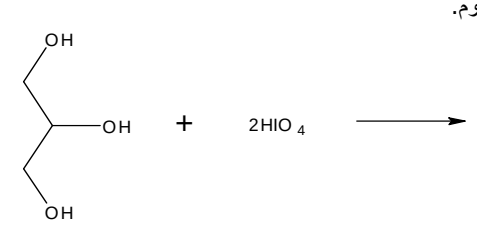
in cosmetics and in the food industry : **carrier for emulsifiers and as a vehicle for flavors in preference to ethanol**, since its lack of volatility provides a more uniform flavor.

12

٣ الكحولات المضاعفة

أولاً: الكحولات

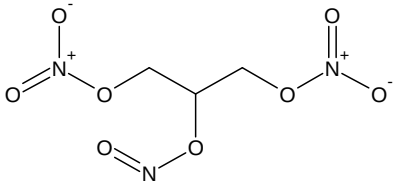
- **الغليسرين:**
- سائل شرابي القوام يغلي بالدرجة ٢٩٠° يمتزج بالماء والكحول وبمزيجيهما بكل النسب.
- يشكل الحجر الأساس في الغليسريدات.
- يستخدم كمسهل على شكل تحاميل شرجية.
- سواغ في شرابات السعال (محل ومحلي ومادة حافظة).
- سواغ في الكريمات: يمتص الرطوبة ويعطي الجلد ملمساً ناعماً.
- سواغ في الطلاءات (أشكال صيدلانية) وفي القطرات الأذنية.
- **مقايسة الغليسرين:**
- الأكسدة بحمض فوق يودات HIO4 المعياري.
- تعالج الزيادة بيوديد البوتاسيوم بوجود بيكربونات الصوديوم حيث يتحرر اليود I2.
- يقايس اليود بمحلول عياري من ثيوسلفات الصوديوم.



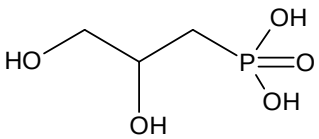
13

٣ الكحولات المضاعفة

أولاً: الكحولات



- **نتروغليسرين:**
- ايستر غليسريني لحمض النتريك.
- مزيج النتروغليسرين مع الرمل الناعم يعطي الديناميت.
- موسع شديد للأوعية الدموية وخافض للضغط الدموي.



- **غليسيروفوسفات:**
- استعملت في الماضي كمقويات على شكل غليسروفوسفات معادن.
- اكتشاف الليسيتين فيما بعد قلل من هذا الاستخدام ولذلك تعطى المعادن بشكل أملاح منحلة.

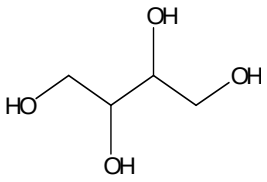
14

أولاً: الكحولات

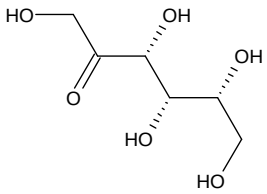
٤ الكحولات المعقدة

الايريتريتول: كحول رباعي: يملك مركزي عدم تناظر وقد استخدم كموسع وعائي على شكل تترانترو الايريترول.

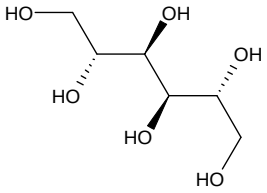
سوربيتول ومانيتول: كحولات سداسية ، سواغات صيدلانية كما ان **المانيتول مدر**.



butane-1,2,3,4-tetrol



D-sorbose

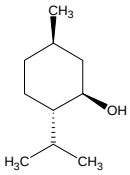


D-mannitol

15

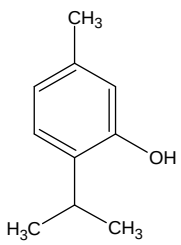
أولاً: الكحولات

٤ الكحولات التربينية

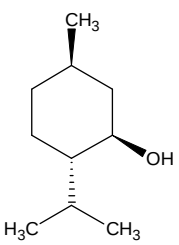


- **المنتول Menthol:**
- كحول ثانوي يحتوي ثلاثة مراكز عدم تناظر (ثمانية متصاوغات فراقية).
- الشكل الموجود في الطبيعة هو المانتول الميسر ويوجد في عطر النعنع بنسبة ٤٠-٥٠% اما في النعنع الياباني فتصل نسبة المانتول الميسر حتى ٨٥%.
- المانتول الصناعي يوجد بشكل مرازم وينصهر بالدرجة ٣٣° أما المانتول الميسر فينصهر بالدرجة ٤٣°.
- قليل الانحلال بالماء وينحل جيداً في الكحول والايتر.
- **يستحصل عليه بارجاع الثيمول بوجود النيكل كوسيط. حيث ينتج المنتول المرازم.**
- له تأثير مطهر خفيف ومنعش
- يدخل في شرابات الزكام وفي صناعة المراهم والمعاجين.

ثيمول



(red)
Ni



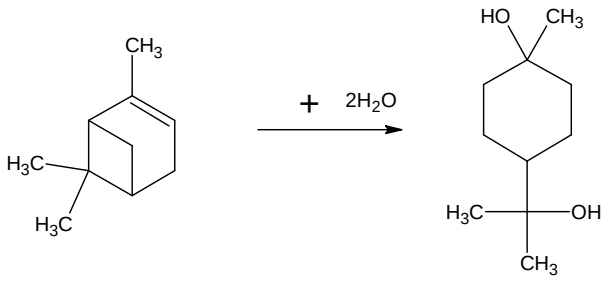
منتول

16

أولاً: الكحولات

٤ الكحولات التربينية

- **هيدرات التربين:**
- كحول تربيني ثنائي الهيدروكسيل يوجد في بعض الزيوت الطيارة.
- يحضر اعتباراً من ألفا بينين بالإماهة بوجود الحموض المعدنية.
- تستعمل كمقشع ومعدل للمفرزات القصبية.

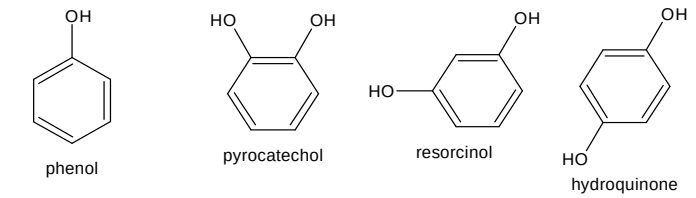


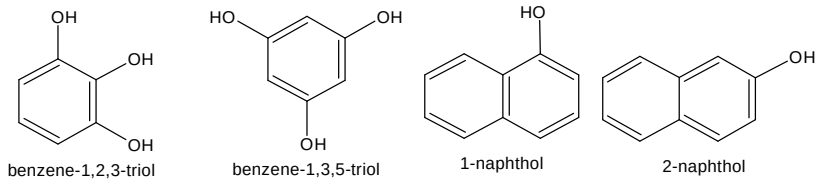
Alpha pinene **Terpin hydrate**

17

ثانياً: الفينولات

•الفينولات : تنتمي لمشتقات الفحوم الهيدروجينية الدورية وذلك باستبدال هيدروجين أو أكثر بجذر هيدروكسيل أو أكثر.
•تتألف من مركبات ذات نوى عطرية واحدة أو أكثر.



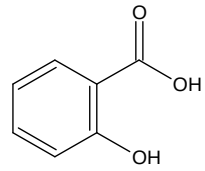


بيروغالول **فلوروغلوسينول** **ألفا نفتول** **بيتا نفتول**

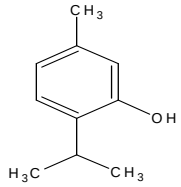
18

ثانياً: الفينولات

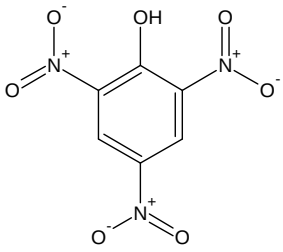
- يمكن أن تحتوي جذر ألكيل إضافة للهيدروكسيل كما في الكريزولات وحمض الصفصاف والثيمول
- يمكن تواجد جذور NO2 كما في حمض المر picric acid



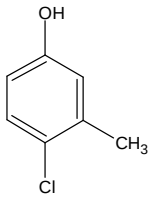
salicylic acid



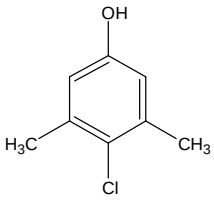
thymol



picric acid



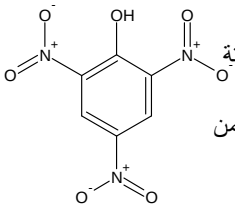
كلوروكريزول



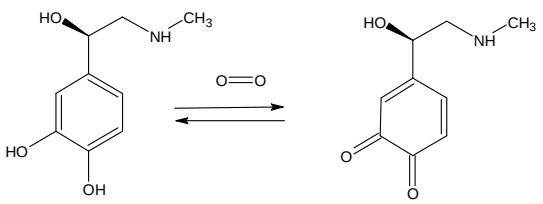
كلوروكسيلينول

ثانياً: الفينولات

- **الخواص العامة:**
- ذات تفاعل حمضي.
- تزداد الحموضة بوجود جذر محب للإلكترونات كما في **حمض المر** الذي يملك ثابتة تشرد مرتفعة قريبة من الحموض المعدنية.
- تقل الانحلالية بالماء بزيادة عدد جذور الهيدروكسيل (الفلوروغلوسين أقل انحلالاً من الريزورسين.
- تعطي المحاليل الممدة ألواناً وصفية مع كلوريد الحديد (بنفسجي وأزرق مخضر وبنفسجي غامق...)
- تتأكسد الفينولات إلى مركبات كينونية بسهولة بوجود اوكسجين الهواء و غن وجود مجموعات محبة للإلكترونات كالكلور والنترو يزيد من مقاومة الأكسدة.
- مثال: الأدرينالين سهل الأكسدة (محموعة كاتيكول) ولذلك يضاف مركبات هيدرويولفيت أو حمض الليمون لحفظه.



picric acid



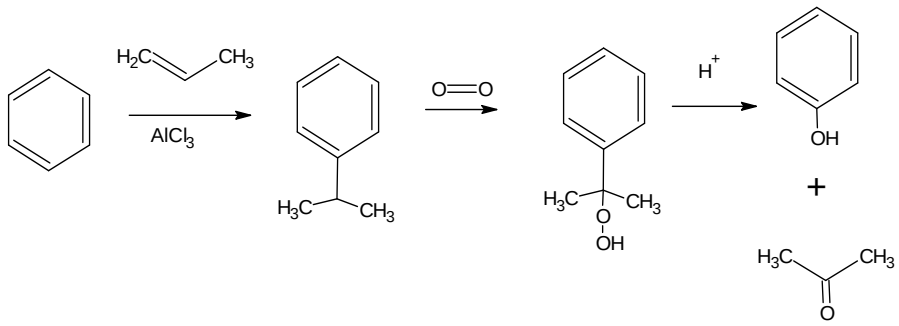
ثانياً: الفينولات

- **الخواص العامة:**
- ذات فعالية مضادة للجراثيم غير نوعية.
- **معادل الفينول phenol coeffecient**: نسبة تمديد المادة القاتلة للجراثيم المدروسة إلى نسبة تمديد الفينول اللازمة لقتل سلالة من المكورات العنقودية ضمن شروط حرارة وزمن محددين وهذا المعادل يشير إلى القدرة المضادة للعفونة او التأثير المثبت او القاتل للجراثيم خلال مدة زمنية مقارنة مع الفينول.
- **SAR:**
- يزداد التأثير القاتل عند استبدال ذرة هيدروجين بهالوجين أما وجود أكثر من هالوجين فيقلل الانحلالية ويزيد السمية.
- إدخال NO2 يزيد الفعالية بشكل معتدل.
- إدخال كربوكسيل لا يزيد من الفعالية.
- يزداد التأثير بإدخال جذرألكيل وذلك حسب طول الجذر الألكيلي.

21

ثانياً: الفينولات

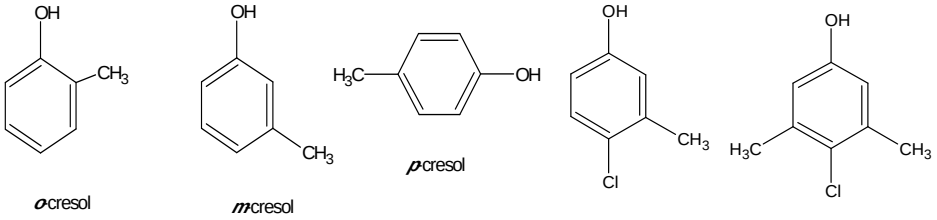
- **الفينول: يصادف في الزعتر البري.**
- بلورات تنصهر بالدرجة ٤٢ ْ.
- تنحل بالماء الحار بكل نسبة أما في البارد فبنسبة ضعيفة.
- يحضر من البنزن بطريقة hauck. التي تعطي الاسيتون والفينول



22

ثانياً: الفينولات

- **الكريزولات:**
- مشتق ميتيلي للفينول.
- يحتوي الكريزول الطبي على الشكل ميتا بنسبة ٥٠ %.
- الشكل ميتا سائل أما الشكلان أورتو وبارا بلورات عديمة اللون أو بنية مصفرة.
- ينحل ١ مل من الكريزول الخام ضمن ٥٠ مل ماء ويكون شديد الانحلال بالكحول.
- كريزول + حمض الأزوت يؤدي لتبخر الشكل أورتو وبارا وترسب الشكل ميتا على شكل مشتق ثلاثي النترو والذي يفصل ويقايس وزنياً.
- يبلغ معادل الفينول بالنسبة للكريزول ٢.٥ ويعتبر مضاد تعفن.
- المشتقات الهالوجينية أقل تخريشاً و أعلى تأثيراً. (الكلوروكريزول والكلوروكسيلينول).



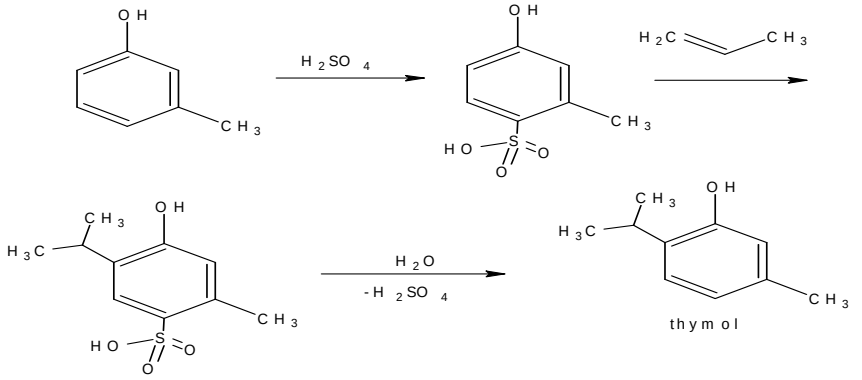
*o*cresol *m*cresol *p*cresol

كلوروكريزول **كلوروكسيلينول**

23

ثانياً: الفينولات

- **الثيمول: يصادف في الزعتر البري.**
- بلورات ذات رائحة خاصة تتصهر بالدرجة ٥١°.
- أعلى تأثيراً من الفينول بـ ٣٠ مرة و أقل سمية بأربع مرات.
- مضاد عفونة معوية وطارد ديدان.
- معاجين الأسنان ومحاليل الفم المطهرة.
- يحضر اعتباراً من ميتا كريزول



24

ثانياً: الفينولات

- **المقايسة:**
- تتفاعل مع كاشف ميلون (محلول الزئبق في حمض النتريك) وتعطي لوناً أصفر أو أحمر (ذاتية).
- تعطي مع الالدهيدات في وسط حمضي كثيف تفاعلات لونية وصفية.
- تعطي مع املاح دي ازونيوم ملونات الازو والتي **تقايس لونياً.**
- **مقايسة الفينول حسب دستور الأدوية:**

يتم معايرة الفينولات بمعايرات تحرير اليود Iodine displacement titrations من اليوديد باستخدام عامل مؤكسد قوي ثم يعاير اليود المتحرر بثيوسلفات الصوديوم.

مقايسة الفينول السائل:

يتولد البروم الحر من تفاعل بروميد البوتاسيوم مع حجم محدد من محلول عياري من برومات البوتاسيوم.

$$BrO_3^- + 5Br^- + 6H^+ \longrightarrow 3Br_2$$

يتحرر البروم و يتفاعل مع الفينول بنسبة ١ مول فينول إلى ٣ مول بروم.

$$3Br2 + Ph \longrightarrow 3HBr +$$

يتفاعل البروم الحر المتبقي عن التفاعل مع اليوديد مما يولد اليود الحر الذي يعاير بثيو سلفات الصوديوم و الذي يعبر عن زيادة البروم الحر.

$$Br_2 + 2I^- \longrightarrow 2Br^- + I_2$$

25

ثانياً: الفينولات

- **المقايسة:**
- **مقايسة الفينول حسب دستور الأدوية:**

ASSAY

Dissolve 2.000 g in *water R and dilute to 1000.0 ml with the same solvent. Transfer 25.0 ml of the solution to a ground-glass-stoppered flask and add 50.0 ml of 0.0167 M bromide-bromate and 5 ml of hydrochloric acid R, close the flask, allow to stand with occasional swirling for 30 min and then allow to stand for a further 15 min. Add 5 ml of a 200 g/l solution of potassium iodide R, shake and titrate with 0.1 M sodium thiosulphate until a faint yellow colour remains. Add 0.5 ml of starch solution R and 10 ml of chloroform R and continue the titration with vigorous shaking. Carry out a blank titration.*

C_6H_6O 94.1

1 ml of *0.0167 M bromide-bromate is equivalent to 1.569 mg of C_6H_6O*

26