جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية

مقرر: الاصطناع الدوائي العملي

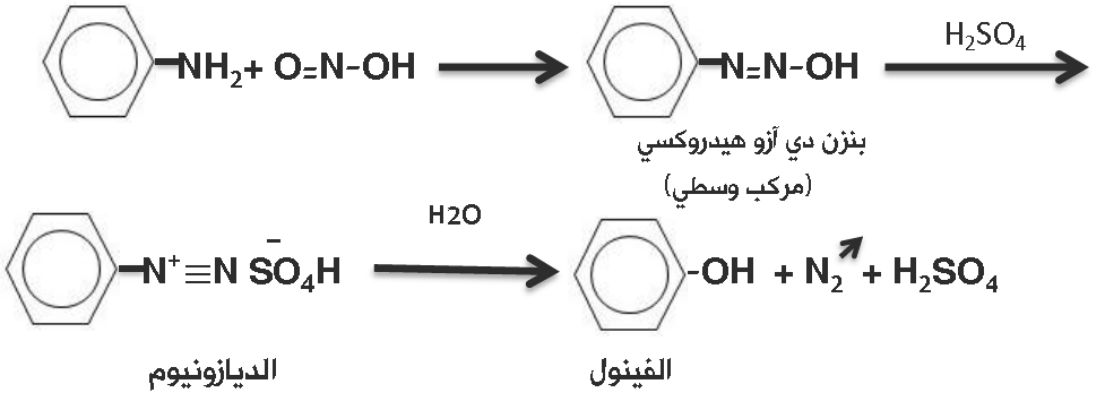
اصطناع الفينول

د. نواف مظفر

اصطناع الفينول

مبدأ الاصطناع:

طريقة تحضير الفينول تشبه طريقة تحضير السلفاسالازين، ولكن تحضير الفينول يقوم على طريقة واحدة وهي تفاعل الديأزة حيث تعطي الأمينات الأولية من حمض الآزوتي الوليد (الذي يحضر اعتباراً من نتريت الصوديوم في وسط حمضي معدني **HCL,H2SO4** في درجة حرارة لا تتجاوز ال٥ درجات) أملاح الديازونيوم وهذه الأملاح تكون سهلة التفكك بالتسخين معطية مركبات فينولية.



ملاحظة:

هذا التفاعل يحتاج لجميع شروط تفاعل الديأزة التي ستجري التجربة في ظلها للحصول على الفينول انطلاقاً من الأنيلين.

تذكير بشروط الديأزة:

- وجود أمين عطري أولي(NH2O)مرتبطة مع حلقة عطرية كالأنيلين.
- وجود وسط حمضي.
- درجة الحرارة لا ترتفع أبداً عن ٥٠ درجة مئوية.

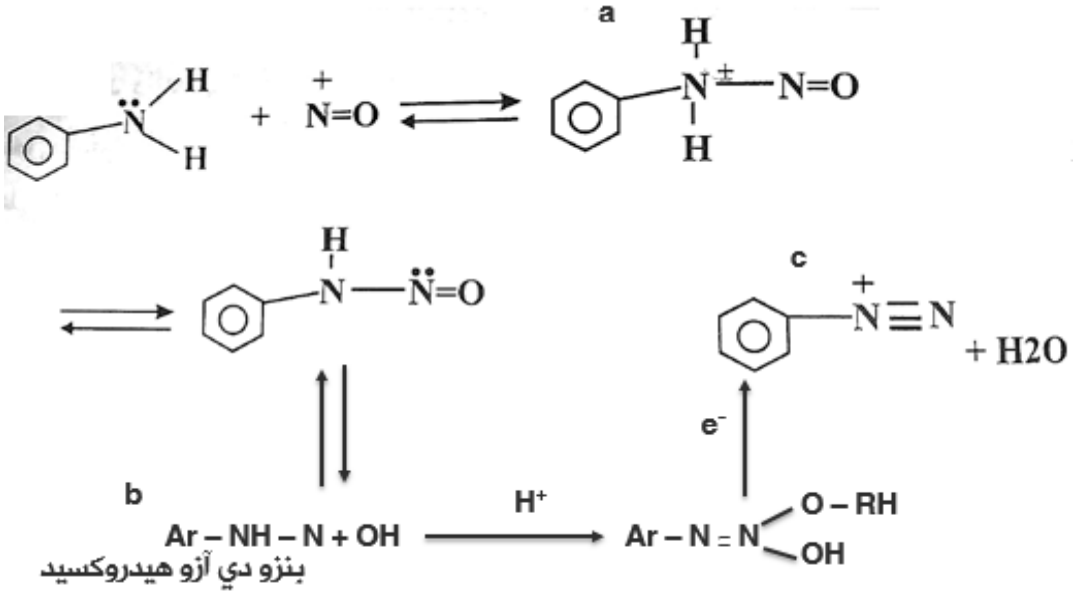
آلية التفاعل:

✓ يتحقق هجوم محب للالكترونات على آزوت الأمين بواسطة شاردة النترونيوم (NO) والتي يمكن أن تتشكل على النحو الاتي:

$$H^+$$

$$H\text{-}O\text{-}N{=}O \leftrightarrow H_2O + N^+{=}O$$

- ✓ يؤدي الهجوم السابق إلى تشكل مركب وسطي(a) والذي يتحول إلى مركب وسطي(b) يدعى دي بنزن آزو هيدروكسيد، وتؤدي برتنة (b) إلى تشكل شرجبة الديازونيوم(c) وهي $N^+ \equiv N$



- ✓ حيث يسمح وجود حمض معدني متل حمض الكبريت أو حمض كلور الماء بتحرير حمض الآزوتي من ملحه و يمنع حدوث تفاعلات جانبية متل تشكل مركبات دي آزوئية أو تري آزوئية.

الأدوات المطلوبة:

فيول، بيشر، ميجرة، جهاز الجرف، ميزان حرارة، حمام مائي ساخن، حمام ثلجي.

المقادير المطلوبة للعمل:

في البيشر:

15ml ماء، 3ml حمض الكبريت الكثيف، 2ml أنيلين.

في الفيول:

5ml ماء، 2 g نتريت الصوديوم.

طريقة العمل:

١) نضع في بيشر سعته 150ml: قسمنا الكمية على ٢

15ml ماء، ثم نضع 3ml من حمض الكبريت الكثيف، ونضيف بعدها 2ml أنيلين ببطء شديد وبالتدريج مع التحريك بعد كل إضافة.

بعد إضافة الانيلين نكون قد حصلنا على كبريتات الانيلين.

يجب أن يكون المحلول رائق لا يحتوي على راسب لذلك إذا وجد راسب نقوم بالتسخين على حمام مائي مدة كافية لينحل كل الراسب ويصبح المحلول رائق.

٢) في الفيول نضع 10ml ماء، ونضع 2g من نتريت الصوديوم فنحصل على حمض الآزوتي.
٣) ثم نقوم بنقل البيشر والفيول للحمام الثلجي وننتظر حتى تبرد درجة الحرارة (في البيشر وتصل ل ٢ درجة مئوية). ويمكن وضع عدة قطع من الثلج ضمن البيشر لتساعد على هبوط درجة الحرارة بسرعة.
٤) ثم نبدأ باضافة الفيول للبيشر وذلك بالتدريج الشديد وببطء مع الانتباه الشديد لدرجة الحرارة لكي لا ترتفع عن خمس درجات مئوية(لأن ارتفاع درجة الحرارة أكثر من خمس درجات سيفشل تفاعل الديأزة) لذلك نضع كمية صغيرة فنلاحظ ارتفاع درجة الحرارة بشكل كبير فننتظر لتعود للدرجة ٢ ثم نكمل الاضافة.
٥) وبعد الانتهاء من وضع كامل كمية الفيول فوق البيشر(نكون قد حصلنا على أملاح الديازونيوم). نضع البيشر عشر دقائق في درجة حرارة المخبر ليفتر (أو نضعه في راحتي اليدين ليفتر بسرعة لمدة خمس دقائق).
٦) بعدها نضع البيشر في حمام مائي ساخن ونضع ميزان الحرارة داخل البيشر وننتظر لتصل الحرارة ل ٥٠ درجة مئوية داخل البيشر ثم نبدأ بحساب ١٠ دقائق حتى تصل درجة الحرارة ل ٥٥ درجة مئوية فإذا وصلت درجة الحرارة ٥٥ولم تنتهي العشر دقائق نرفع البيشرمن الحمام المائي ونضعه جانباً ومع استمرار مراقبة درجة الحرارة يستمر حساب الوقت (المهم أن تبقى درجة الحرارة بين ال٥٠-٥٥ درجة مئوية طوال مدة العشر دقايق) وهنا نكون حصلنا على الفينول الناتج عن تفكك املاح الديازونيوم بعد التسخين ومركبات أخرى(حيث ينطلق غاز النتروجين وممكن أن يبقى بعض الانيلين غير المتفاعل وحمض الآزوتي ومركبات دي آزوئية و تري آزوئية.)

٧) ثم نقوم الناتج إلى جهاز الجرف لاستخلاص الفينول حيث نضع محتوى البيشر في الوعاء الإجاصي من الجهاز وننتظر حتى تتقطر أول بضع قطرات من المحلول.

٨) هنا ناتج الاستخلاص قد يحوي شوائب (يكون الفينول منحل بالماء وغير منحل بالايتر بينما الشوائب هي الأنيلين منحلة بالايتر)، الشوائب ستذهب للطبقة الايترية والفينول للطبقة المائية.

لكن كيف سنكشف عن وجود الفينول في المركب الناتج عن التقطير؟

يوجد لدينا كاشف للوظيفة الفينولية هو فوق كلور الحديد فنلاحظ أنه يعطي لون بنفسجي بوجود الوظيفة الفينولية وهذا يدل على نجاح تجربتنا.

٩) وبعدها يمكننا استخلاص الفينول من خلال اشباع القطارة الناتجة بملح الطعام ثم استخلاصه بالايتر على دفعتين حيث تجفف الخلاصات الايترية المجمعة في فيول سعته ١٠٠مل بإضافة كلور الكالسيوم الجاف حتى تترك بالتماس معه لفترة من الزمن، نحل البقية الناتجة في الماء العادي ويضاف إليها محلول فوق كلور الحديد فنحصل على لون بنفسجي وهو دليل الفينول.

ملاحظات هامة:

- ✓ الفينول سائل كما نتج لدينا (لكنه صلب بالأصل و درجة غليانه مرتفعة أكثر من ١٨٠ لذلك ينقى بطريقة الجرف وليس التقطير.
- ✓ يجب أخذ حمض الكبريت الكثيف بحذر شديد لأنه مركز ويسبب حروق من الدرجة الثانية فور ملامسته للجلد.
- ✓ يجب إضافة الانيلين ببطء شديد للبيشر وذلك لأن الانيلين قلوي والمحلول الموجود في البيشر حمضي والتفاعل تعديل حمض اساس فهو ناشر للحرارة.
- ✓ بعد إضافة الانيلين يجب أن نحصل على سائل رائق تماماً لكنه يظهر لنا كراسب غير منحل، لذلك نقوم بالتسخين لحل الراسب ويصبح المحلول رائقاً، وبعدها اذا عاد الراسب وظهر من جديد فلا مشكلة وبإمكاننا متابعة الخطوات التالية.
- ✓ عندما نبدأ بإضافة مكونات الفيول للبيشر يجب الانتباه لدرجة الحرارة لأن من شروط نجاح تفاعل الديأزة أن تكون درجة الحرارة بين 5-0 مئوي.
- ✓ بإمكاننا وللحفاظ على درجة الحرارة وضع ٣-٤ قطع صغيرة من الثلج وهو الأفضل لنجاح التجربة.
- ✓ إذا انتهينا من صب كامل محتويات الفيول فوق البيشر ولاحظنا بقاء قطع من الثلج غير ذائبة نخرجها من البيشر.

- ✓ عند التسخين بعد انتهاء تفاعل الديأزة ستتفكك أملاح الديازونيوم وسيتشكل الفينول وينطلق N2 وسنلاحظ ذلك من رائحته الواخزة جداً، لذلك يجب عدم الاقتراب وشم الرائحة.
- ✓ أثناء التسخين في الحمام المائي يهمنا درجة حرارة المادة داخل البيشر ولا يهمنا درجة حرارة الماء.
- ✓ يجب الانتباه لتدرجات ميزان الحرارة.

جهاز الجرف

- دورق يوضع فيه الماء.
- وعاء إجاصي نضع فيه المادة.
- أنبوب مطاطي يربط بين الدورق والوعاء الإجاصي ويجب أن يبقى أفقياً.
- مكثف يمر تيار مائي من خلاله.
- موقد لهب يوضع تحت الدورق.

- وعندما نقوم بتسخين الماء ضمن الدورق سينطلق البخار ضمن الأنبوب المطاطي ويقوم بجرف الفينول(يكون على شكل بخار)من الوعاء الإجاصي الذي يكون أيضاً في طور الغليان ويصل للمكثف وسيكون تيار الماء عكس البخار مما يؤدي لتكاثف الفينول وتقطره وهكذا نحصل على الفينول.
- إذا لاحظنا ارتفاع الماء إلى الأنبوب العلوي من دورق التقطير نبعد النار من تحت الدورق.
- لا يجب إغلاق الأنبوب فوث الدورق لأن ذلك سيؤدي إلى انفجار.

ذاتيات مواد الجلسة:

الأنيلين

الإسم العلمي: phenyl amine

الصيغة: C6H7N

الخواص الفيزيائية والانحلالية:

سائل زيتي القوام لونه أصفر شاحب أو عديم اللون، له رائحة مميزة، يصبح بني قاتم عند تعرضه للضوء وللهواء.

الاستعمال:

يستعمل كمحل في كثير من التطبيقات الصناعية Solvent

الفينول phenol

الاسم العلمي: Hydroxy benzene

الصيغة: C6H5OH

الخواص الفيزيائية الانحلالية:

بلورات إبرية الشكل أو كتل بلورية قد تكون متشابكة مع بعضها البعض أومنفصلة.

عديمة اللون أو لها لون زهري فاتح أو أصفر فاتح.

لها رائحة مميزة، تصبح قاتمة تدريجياً عند تعرضها للضوء.

ينحل بالماء، وشديدة الانحلال بالكحول والكلوروفورم والايتر والغليسرول.

وكل ١غ منها ينحل في ٧٠ مل من زيت البارافين.

الاستعمال:

يستخدم كمطهر فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام و المتفطرات، وبعض الفطور ولكنه فعال بشكل بطيء ضد الأبواغ، وهو أيضاً فعال ضد بعض أنواع الفيروسات.

إن محاليل الفينول المائية بما يعادل ١% تكون كابحة الجراثيم bacteriostatic أما المحاليل الأقوى تستعمل مبيدة للجراثيم bactericidal

المحاليل بين 0.5-1% قد استخدمت كمخدر موضعي anesthetic في التخلص من الكحة.

المحلول 1.4% يستخدم لعلاج الألم والتهيج في الفم والحنجرة.

يستخدم لعلاج السلس البولي urinary incontinence.