جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

مقرر : الاصطناع الدوائي العملي

اصطناع الكلوروفورم

الدكتور : نواف مظفر

اصطناع الكلوروفورم

مبدأ الاصطناع للكلوروفورم

تتفاعل الخلونات من النمط R-CO-CH3 أو الأغوال الموافقة من R-CHOH-CH3 مع تحت هالوجين الصوديوم أو الكالسيوم(هيبوكلوريت الصوديوم أو البوتاسيوم لتعطي ثلاثي هالوجين الميثيل (هالوفورم) CHX3 (مثل الكلوروفورم أو اليودوفورم).

ملاحظات:

- كما ذكرنا في اصطناع اليودوفورم فإن الشرط اللازم لدخول الخلون أو الغول في التفاعل: أن تكون المجموعة الوظيفية له مرتبطة بجذر ميثيل.
- وذكرنا أن الايثانول هو الغول الأولي الذي يستخدم في اصطناع اليودوفورم والأسيت الدهيد هو الألدهيد الوحيد الذي يستخدم فيه أيضاً.
- يمكن تطبيق هذا التفاعل المسمى تفاعل الهالوفورم على الأسيتون (خلون) أو على الإيثانول (غول) للحصول على الكلوروفورم وذلك وفق التفاعلات التالية:

١) <u>انطلاقاً من الايثانول (الغول الوحيد الذي يدخل في الاصطناع):</u>

تلعب هيبوكلوريت الكالسيوم <u>دوراً ثلاثي</u> عند تفاعلها مع الإيثانول:

<u>مؤكسد:</u>

يلعب هيبو كلوريت الكالسيوم دوراً في أكسدة الغول إلى ألدهيد:

$$CH3\text{-}CH2\text{-}OH+Ca(OCL)_2 \rightarrow CH3CHO$$

<u>مهلجن:</u>

يقوم هيبوكلوريت الكالسيوم بهلجنة الألدهيد من خلال استبدال ذرات الهيدروجين التابعة CH3 بذرات الكلور التابعة لهيبوكلوريت الكالسيوم وينتج مركب غير ثابت:

$$CH3CHO+ 3Ca(OCL)_2 \rightarrow CCL3\text{-}CHO$$

قلوي:

نتيجة التفاعلات السابقة يتشكل وسط قلوي تكمن أهميته في فصم المركب لإعطاء كلوروفورم و حمض كربوكسلي:

$$CCL3\text{-}\ CHO + Ca(OH)_2 \rightarrow CHCL3 + (HCOO)_2\ Ca$$

الكلوروفورم

٢) انطلاقاً من الأسيتون:

يلعب هيبو كلوريت الصوديوم دوراً ثنائياً عند تفاعلها مع الأسيتون (هي تفاعلات استبدال):

مهلجن:

$$CH3\text{-}\ CO\text{-}\ CH3 + 3Ca\ (OCL)_2 \rightarrow CH3\ -\ CO\ -(CCL)_3$$

قلوي:

$$CH3\text{-}\ CO\ -CCL_3 + Ca(OH)_2 \rightarrow CHCL3 + (CH3COO)_2Ca$$

حيث $CHCL_3$ هو الكلوروفورم (ثلاثي هالوجين الميثيل).

آلية التفاعل:

سنقوم بتحضير الكلوروفورم انطلاقاً من الاسيتون:

يتفاعل الأسيتون مع هيبوكلوريت الكالسيوم معطياً خلون ثلاثي الكلور، ونوع هذا التفاعل هو تفاعل استبدال:

$$2CH3\text{-}\ CO\text{-}\ CH3 + 3Ca(OCL)_2 \rightarrow 3CH3\text{-}\ CO\text{-}\ CCL3 + 3Ca(OH)2$$

خلون هالوجيني(خلون ثلاثي الكلور)

ينتج عن التفاعل السابق هيدروكسيد الكالسيوم الذي يقوم بعملية فصم للخلون ثلاثي الكلور فينتج الكلوروفورم وحمض كربوكسيلي:

$$2CHO\text{-}\ CO\ -CCL3 + CaOH_2 \rightarrow 2CHCL3\ + (CH3COO)_2Ca$$

كلوروفورم

الأدوات المطلوبة:

بيشر، دورق تقطير ذو شعبة جانبية، ميجرة، بيشر.

طريقة العمل:

- ✓ في دورق التقطير نضع g10 من هيبوكلوريت الكالسيوم و 50 ml ماء و نحرك (من الممكن ألا تذوب كمية هيبوكلوريت الكالسيوم حيث يحدث فقط بعثرة).
- ✓ في بيشر نضع 4.5ml ماء ثم 6ml أسيتون (الماء أولاً لمنع تطاير الأسيتون).
- ✓ يبرد دورق التقطير تحت ماء الصنبور (لأن التفاعل ناشر للحرارة) لأن التفاعل الناشر للحرارة يؤدي إلى فوران ونتلافى ذلك التبريد.
- ✓ بعد أن يبرد الدورق نضيف الأسيتون (مع الماء) على دفعتين مع استمرار التبريد قبل كل إضافة.
- ✓ بعد إضافة كامل كمية الماء والأسيتون لدورق التقطير، نضع دورق التقطير في مكانه في جهاز التقطير ونغلق مكان الفيلين جيداً(بقطعة ورقية) ونثبت ميزان الحرارة ونضع في البيشر الذي سنستقبل به الكلوروفورم 2ml ماء.
- ✓ ونبدأ بالتقطير لاستخلاص الكلوروفورم من المزيج الذي يحتوي على (الكلوروفورم والماء والأسيتون).
- ✓ يبدأ الكلوروفورم يتقطر بين (٧٠-٨٠) درجة مئوية،عندما تصل الحرارة لدرجة بين ال(٩٠ -٩٥) درجة مئوية نفحص القطرة لنعرف اذا كان الكلوروفورم مازال يتقطر، فالكلوروفورم له رائحة مميزة عند شمه يترك طعماً حلواً في الحلق.
- ✓ عند توقف الكلوروفورم نوقف عملية التقطير ولا نستمر بالتقطير لانتهاء كامل المحلول.
- ✓ يتقطر في النهاية الكلوروفورم و جزء من الماء ، وبسبب اختلاف الكثافات بين الماء والكلوروفورم نلاحظ انفصال المزيج حتى يكون الكلوروفورم على شكل قطرة زيتية في المزيج المقطر.
- ✓ للتأكد أن القطارة كلوروفورم فإننا عند ملامستها ستعطي إحساس بالبرودة مختلف تماماً عن الماء.

ملاحظات هامة:

- الكلوروفورم قوامه سائل أما اليودوفورم قوامه صلب.
- هيبوكلوريت الصوديوم قوامه سائل، بينما هيبوكلوريت الكالسيوم قوامه صلب.
- الأسيتون يتطاير بسرعة لذلك يجب وضع الماء ثم الأسيتون.
- قبل إضافة أول كمية من الاسيتون للدورق نقوم بالتبريد ثم نضيف أول كمية ونغلق الشعبة الجانبية للدورق وفوهة الدورق (بقطعة ورقية لأنها تمتص الأبخرة) وذلك لضمان عدم ضياع أي كمية ولو صغيرة من الكلوروفورم لان التفاعل ناشر للحرارة بشدة والكلوروفورم يبدأ التطاير في الدرجة ٦١.
- اذا لم يتم التبريد بشكل جيد عند وضع الاسيتون يحدث فوران في الدورق ومن الممكن أن يرتفع ليخرج من خارج الدورق، لذلك ننتظر لتهدأ الرغوة ونبرد تحت الماء، ثم نضع الكمية الثانية من المحلول الأسيتوني.
- من شروط نجاح التفاعل أن يكون اللهب خفيف عندما نبدأ بالتقطير، وعند ملاحظة بدء فوران المادة نبعد اللهب من تحت الدورق والأفضل الاستمرار بتحريك اللهب تحت الدورق وذلك خوفاً من انجراف المادة بالكامل بسبب الغليان.
- عند نهاية التقطير نفحص القطرة فإذا كانت عكرة فهي كلوروفورم، اما اذا كانت شفافة فهي أسيتون أو ماء.
- للأسيتون كثافة قريبة من كثافة الماء 0.79 لذلك لا ينفصلان عن بعضهما، أما كثافة الكلوروفورم فهي 1.5 أكبر من كثافة الماء لذلك نلاحظ في البيشر توضع قطرة زيتية في الأسفل وهي الكلوروفورم و فوقها بشدة طبقة شفافة هي الماء و الأسيتون.
- يجب الانتباه لميزان الحرارة بحيث يكون مستودع الزئبق بمستوى الشعبة الجانبية للدورق.
- يجب حفظ الكلورفورم في أوعية عاتمة ومحكمة الاغلاق لأن الكلوروفورم يتأكسد بسهولة ليعطي ويعطي الفوسجين السام.
- يتم رفع درجة الحرارة ل ٧٠ درجة مئوية بالرغم من أن درجة حرارة الكلوروفورم ٦١ درجة مئوية وذلك لأنه بسبب وجود مزيج، ودرجة غليان المزيج تختلف عن درجة غليان مادة نقية لوحدها.

حساب المردود:

لدينا كثافة الأسيتون = 0.79

وكثافة الكلوروفورم = 1.5

كل جزيئة أسيتون تعطي جزيئة كلوروفورم:

CH_3- CO- $CH_3 \rightarrow$ CHCL_3

58g 119.5g

Yg Xg

الحجم X كثافة الأسيتون = Y الكتلة

Y = 3 x 0.79 = 2.37g

أما المردود النظري فهو X

$$X = \frac{119.5X\ 2.37}{58} = 4.88g$$

المردود العملي = كثافة الكلوروفورم x الحجم (حيث الحجم هو ما نتج من التقطير ولنفرض أنه ٢).

المردود العملي =1.5 x 2 = 3

$$\text{المردود.} = \frac{\text{المردود االعملي}}{\text{المردود النظري}} \text{ X } 100 = \frac{3}{4.88} \text{ x } 100 = 61.47\%$$

الكشف عن الكلوروفوم أو التحقق من ذاتية الكلوروفورم

يمكن الكشف عن ذاتية الكلوروفوم بعدة طرق ومن بينها تفاعل تشكيل الكاربيلامين (الأيزوسيانيد).

نمط التفاعل:

- أمين عطري أولي- كلوروفورم- وسط قلوي الذي يساعد في تفكيك الكاربيلامين إلى فوماريك أسيد.
- نضع في أنبوب تجربة قليلاً من الكلوروفورم ومقداراً مناسباً من محلول الصودا لغولي وبعض قطرات أنيلين، يمزج جيداً ثم يسخن بلطف على نار هادئة، فتظهر رائحة الأيزوسيانيد الكريهة.

$$CHCL3+C6H5\text{-}NH2+3NaOH\rightarrow C6H5\text{-}CN+3Nacl+3H2O$$

الأيزوسيانيد (الكاربيلامين)

- يبرد الأنبوب ثم يضاف باحتراس كمية زائدة من حمض كلور الماء المركز فيتحلمه حينئذ الأيزوسيانيد إلى الأمين الموافق عديم الرائحة.

حفظ الكلوروفورم

❖ من مساوىء الكلوروفورم تأكسده السريع إلى مركب الفوسجين السام $COCL2$ الذي يتشكل حين تعرضه للهواء والضوء.

$$CHCL3+ (O)\rightarrow COCL2+ HCL$$

❖ للحيلولة دون ذلك يخزن الكلوروفورم عادةً في زجاجات كهرمانية اللون (أصفر ضارب للحمرة) ويضاف إليه حوالي ٢% من الإيتانول الذي يحول الفوسجين المتشكل إلى كربونات ثنائية الإيتيل غير الضارة.

$$2C2H5OH+ COCL2\rightarrow (C2H5)2\ CO3+2HCL$$

ذاتية مواد الجلسة:

الاسم العلمي: Chloroform

الصيغة المجملة: CHCL3

الخواص الفيزيائية والانحلالية:

١. سائر متطاير عديم اللون رائحته مميزة.
٢. كثافته ١,٥ ودرجة حرارته ٦١ درجة مئوية.
٣. ينحل قليلاً في الماء، وينحل مع الكحول الخالي من الماء والايتر و والزيوت الثابتة والطيارة وبعض المحلات العضوية.
٤. يتأكسد في الهواء والضوء ويكون مركب سام هو الفوسجين.

الاستعمال:

١. مخدر هالوجيني استخدم عن طريق الاستنشاق سابقاً لكن يفضل عليه الأدوية الأكثر أماناً.
٢. طارد للريح carminative ، عامل منكه Flavored agent
٣. عامل حافظ preservative، مذيب solvent
٤. له تأثير محمر عند استخدامه خارجياً rubefacient action

هيبوكلوريت الصوديوم

الإسم العلمي: Calcium hypochlorite

الصيغة المجملة: Ca(OCL)2

الخواص الفيزيائية والانحلالية:

- مسحوق أبيض له رائحة كلورية مميزة، ينصهر بالدرجة ١٠٠، وزنه النوعي ٢,٣٥.
- ينحل بسهولة بالماء والكحول.

الاستعمال:

- مطهر، يستخدم بشكل رئيسي لتعقيم مياه الشرب و أحواض السباحة.
- يستخدم لاصطناع الهالوفورم.