جامعة الشام الخاصة

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية

مقرر: الاصطناع الدوائي العملي

اصطناع الكولين

د. نواف مظفر

اصطناع الكولين Choline

مبدأ التفاعل:

يحضر الكولين وفق تفاعل ايشوالر وكلارك Eschweiler&Clark والذي هو تفاعل إمتال الأمينات الأولية والثانوية (حصراً) بوجود مزيج من ألدهيد النمل وحمض النمل وفق المعادلة التالية :

حمض النمل 2HCOOH+ ألدهيد النمل 2CH2OH+ (أمين) ايثانول أمين OHC2H4NH2 ← (ثالثي)دي ميثيل إمينيو إيثانول OHC2H4N(CH3)2 2CO2+2H2O+

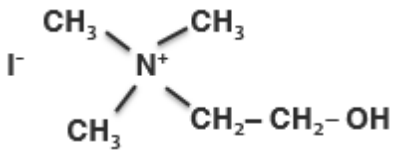
يعتبر الكولين طليعة لتحضير الأستيل كولين وهو منبه عصبي للجملة نظيرة الودية ومدعم فيزيائي يستخدم في معالجة أمراض الكبد.

كيف نحصل على الأستيل كولين بدلاً من الكولين ؟؟؟

بالجسم يتحول الكولين بوجود حمض الأسيتيك وانزيم الكولين ترانسفيراز إلى أستيل كولين.

ملاحظات هامة:

صيغة الكولين :



مراحل اصطناع الكولين :

- أمين أولي أو ثانوي +حمض النمل +ألدهيد النمل ←أمين ثالثي (تفاعل ايشويلر وكلارك)
- أمين ثالثي +يود الميثيل ← الكولين (ملح أمونيوم رابعي).
- لايحصل تفاعل ايشويلر وكلارك على أمين ثالثي.

تذكرة :

صيغة الأمين الأولي: R-NH2

صيغة الأمين الثانوي: R1-NH-R2

صيغة الأمين الثالثي: R1-NR3-R2

صيغة الأمونيوم الرابعي:

$$R_1 - \overset{\overset{R_4}{|}}{N^+} - \overset{\overset{R_2}{|}}{\underset{\underset{R_3}{|}}{}}$$

ألية التفاعل:

يتفاعل الأمين مع ألدهيد النمل وفقاً لألية ايشويلر وكلارك فتتشكل شاردة وسيطية تسمى شاردة الايمونيوم والتي يرجعها حمص النمل بانتقال ذرة هيدروجين وتتم وفق مايلي :

$$OHCH_2CH_2 - NH_2 + CH_2O \rightleftharpoons OH - C_2H_4 - N = CH_2 + H - CO - O - H$$

أمين ثانوي

$$\rightarrow HO - CH_2 - CH_2 - NH - CH_3 + CO_2$$

تفاعل إمتال ثاني

$$HOCH_2CH_2 - \underset{\underset{CH_3}{|}}{N} - CH_2 - OH \overset{H^+}{\underset{\text{إرجاع}}{\leftrightarrow}} HO - CH_2 - CH_2 - \underset{\underset{CH_3}{|}}{N^+} = CH_2 + H_2O$$

شرح ألية التفاعل:

يمكن شرح ألية التفاعل بطريقتين

❖ الطريقة الأولى

١- في البداية كان لدينا أمين أولي، فاعلناه مع ألدهيد النمل الذي يعطي جذر ميثيل إلى الأمين (تفاعل إمتال) فتشكل لدينا شاردة ايمونيوم موجبة وتحوي رابط مضاعف

٢- حمض النمل قام بإرجاع شاردة الإيمونيوم إلى أمين ثانوي (بوجود حمض النمل ثم اشباع الرابطة المضاعفة فحصلنا على جذر ميثيل)

٣- عاد تفاعل الإمتال ليحدث من جديد على الأمين الثانوي، فتشكلت شاردة موجبة قمنا برجاعها بواسطة حمض النمل مرة أخرى (أي أنه جذر الميثيل الثاني) فحصلنا على أمين ثالثي وهو دي ميثيل أمينو إيثانول .

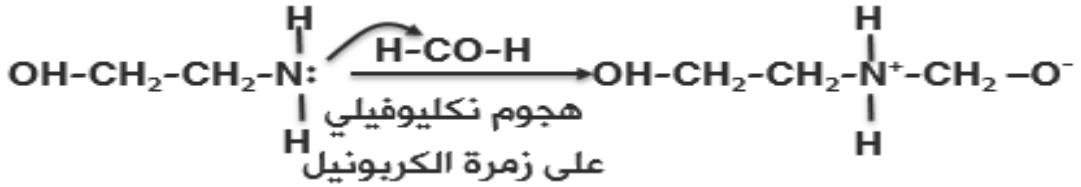
٤- وهنا ينتهي تفاعل ايشويلر وكلارك لأنه لانستيطع ادخال جذر ميثيل على أمين ثالثي .

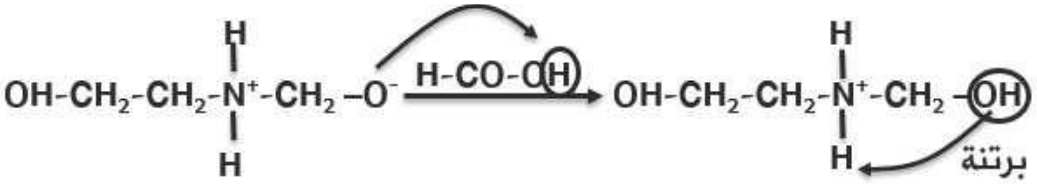
٥- يتفاعل الأمين الثالثي مع ألدهيد ألكيل (يود الميثيل الذي له القدرة على إدخال جذر الميثيل الثالث) وينتج الكولين وهو ملح أمونيوم رباعي .

❖ الطريقة الثانية

حمض النمل + ألدهيد النمل +(أمين)ايتانول أمين+(ثالثي) دي ميثيل امينو ايثانول

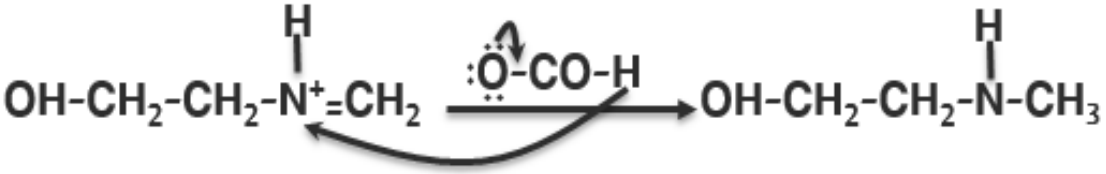
ثالثي دي ميثيل إمينيو إيثانول + $2\ CO2+2H2O$ ←

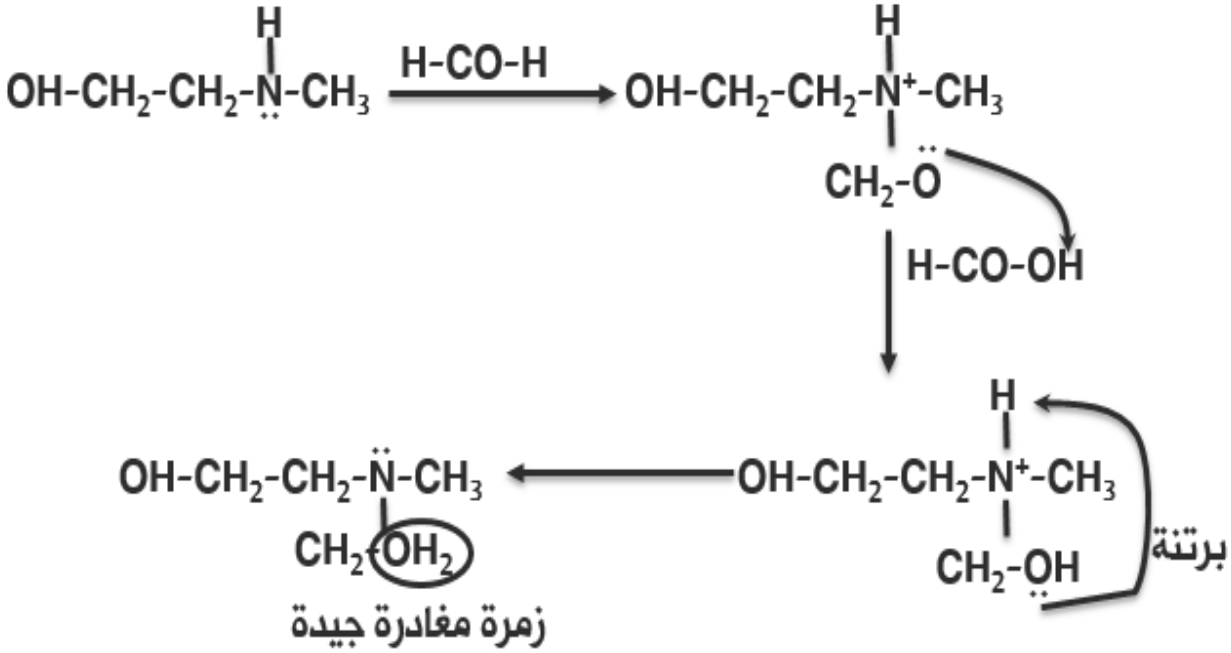


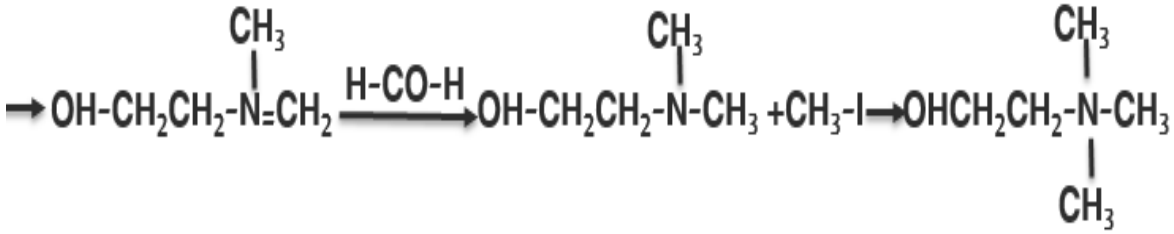


في هذه المرحلة لدينا O-H ولدينا C=O، يقوم O^- بهجوم نكليوفيلي على الهيدوجين الحامضي.

زمرة مغادرة جيدة




H-CO-OH
برتنة
زمرة مغادرة جيدة



توضيح:

لدينا ثلاثة أنماط للهجوم النكليوفيلي:

✓ هجوم نكليوفيلي أي تحوي زوج الكتروني مثل: الهيدروكسيل أو الأمين.

ملاحظة: بالنسبة للقوة فإن الماء أقوى من الهيدرونيوم، والهيدروكسيل أقوى من الماء، أي كلما اتجهنا من شحنة موجبة إلى شحنة سالبة يقوى النكليوفيل أكثر .

✓ ممكن أن يكون الهجوم حسب الكهرسلبية
✓ ممكن أن يكون حسب الاستقطاب

الأدوات المطلوبة :

فيول ، ميجرة، مبرد صاعد.

المواد المطلوبة :

ايتانول أمين ، حمص النمل ، ألدهيد النمل .

طريقة العمل :

١- نضع في فيول 4.5ml من أمينو ايثانول، ثم ناخذ 11.5ml من حمض النمل في ميجرة ونبدأ بإضافة حمض النمل للأمينو ايثانول بالتدريج وببطء مع استمرار التحريك والتبريد إما في حمام ثلجي إذا توافر أو تحت ماء الصنبور، ونستمر بالتبريد اثناء اضافة حمض النمل (لأن التفاعل ناشر للحرارة)
٢- وعندما ننتهي من كامل كمية حمض النمل نضع 1.5ml من ألدهيد النمل في الفيول ثم نركب المبرد الصاعد ونضعه في حمام مائي ساخن مدة ثلث ساعة .
٣- نبدأ بحساب الوقت فور وضع الفيول في الحمام المائي الساخن حتى نلاحظ تشكل سائل لونه برتقالي فاتح، نخرج الفيول بعد ثلث ساعة ونضعه لمدة دقيقتين على الطاولة ليبرد دون أن ننزع المبرد عنه
٤- المركب الناتج (دي ميثيل أمينو إيثانول) سائل ولتنقيته سنتبع طريقة التقطير بالاعتماد على درجة الغليان، حيث يقطر المركب والذي يغلي في درجة حرارة ١٠٧ مئوية ، ثم يؤخذ ناتج التقطير ويضاف له يود

الميثيل في وسط الميثانول ويسخن لمدة ساعة فيتشكل ملح (الكولين) يرشح ويجفف ويحفظ .

ملاحظات:

- يجب اضافة حمض النمل بالتدريج وذلك لأن الإيثانول أمين (قلوي) وحمض النمل (حمضي) والتفاعل هنا هو تفاعل تعديل حمض أساس وهو تفاعل ناشر للحرارة ولذلك نبرد ونضيف ببطء وبالتدريج.
- عند أخذ الكمية اللازمة من حمض النمل يجب أن نكون حذرين لأن رائحته واخزة جداً وهو مؤذي ومخرش لذلك يجب الانتباه حتى لا يلامس اليد.
- الدي ميثيل أمينو ايثانول سائل وهو الذي يحضر من الكولين بإضافة يود الميثيل، أما الكولين فهو مركب صلب لأنه ملح
- هاليدات الألكيل جميعها غازات باستثناء يود الميثيل فهو سائل وذلك لأن الوزن الجزيئي لليود مرتفع.
- نبدأ بعيار الوقت فور وضع الفيول في الحمام المائي، ولايهم وضع درجة الحمام.
- وضعنا المبرد الصاعد هنا من أجل الحفاظ على وسط التفاعل، ولأن رائحة حمص النمل واخزة جداً، ومن الممكن اذا ارتفعت درجة الحرارة أكثر من اللازم أن تؤثر على المواد المتفاعلة
- الكولين هو طليعة للأستيل كولين، يستخدم في استقلاب الدسم واضطراب الكبد

ذاتية المواد

الكولين Choline

الخواص الفيزيائية والانحلالية :

مسحوق بلوري أو بلورات بيضاء أو عديمة اللون جاذبة للرطوبة يملك رائحة خفيفة هي رائحة تري ايثيل أمين، ينحل بالماء والحكول.

الاستعمال :

- الكولين طليعة للأستيل كولين، يدخل في استقلاب الليبيدات في الجسم.
- يعمل كمعطي لجذر الميثيل في عمليات استقلابية أخرى مختلفة.
- من الممكن تصنيع الكولين داخل الجسم .

الإيثانول أمين Mono ethanolamine

الصيغة: HO- CH2-CH2-NH2

الخواص الفيزيائية:

- ✓ سائل معتدل اللزوجة عديم اللون رائق، أو أصفر شاحب له رائحة خفيفة نشادرية .
- ✓ مزوج في الماء والايتانول والأستيون والكلوروفورم والغليسرول.
- ✓ غير مزوج مع الزيوت الثابتة ،ضعيف الانحلال في الايثر.

الاستعمال :

تستخدم زيتات الايثانول أمين كمادة صلبة SCLEROANT لعلاج توسع الأوردة والدوالي المريئية

عامل مقلون: alkalizing agent

عامل استحلابي: emulsifying agent

ألدهيد النمل Formaldehyde

الصيغة: CH_2O

الخواص الفيزيائية والانحلالية:

سائل رائق عديم اللون تقريباً لاذع ذو رائحة واخزة مهيجة، مزوج مع الماء والكحول.

الاستعمال :

- ✓ مطهر قاتل للجراثيم Antiseptic يزداد تأثيره بازدياد درجة الحرارة .
- ✓ هو فعال جداً ضد الفطور والعديد من الفيروسات.
- ✓ يستخدم بتطهير الفراش ومعدات غسل الكلى.
- ✓ يستخدم كمخدر موضعي Local anesthetic .
- ✓ يستخدم لعلاج الثآليل Treatment of warts.
- ✓ يستخدم في حالات تعرق القدمين لكن قد يسبب حساسية عند بعض المرضى .
- ✓ مهيج في حال استخدامه على الأغشية المخاطية ولكنه يستخدم في الغسولات الفموية كعامل مخدر موضعي ومصلب للثة.
- ✓ يستخدم محلول الفورم ألدهيد الملحي بتراكيز ١٠% كمادة حافظة لعينات التشريح المرضي.
- ✓ ليس مناسباً لحفظ عينات البول.
- ✓ يستخدم لتثبيط الفيروسات في انتاج اللقاحات The inactivation of viruses production.

حمض النمل Formic acid

الصيغة: $HCOOH$

الخواص الفيزيائية والانحلالية:

- سائل رائق عديم اللون وله رائحة واخزة مميزة.
- مزوج مع الماء والكحول والغليسرين .
- له خواص مشابهة لحمض الخل ولكنه أشد وخزاً منه.

الاستعمال:

- ❖ يستخدم مع أملاحه عوامل حافظة في الأطعمة Preservatives in food.
- ❖ تباع المحاليل التي تحوي حمض النمل بما يقارب ٦٠% لإزالة الترسبات. والقشور من القدور والأواني. removal of lime scale from kettles
- ❖ يستعمل لأزالة الوشم removal of tattoos.
- ❖ يستخدم في علاج القمل بالمشاركة مع مواد أخرى.
- ❖ يدخل في أدوية علاج اضطرابات المفاصل والعضلات.