



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية / كلية العلوم
قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص أستر وهيدرازين النابروكسين

بحث مقدم الى
مجلس كلية العلوم – جامعة القادسية
وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في علوم الكيمياء

تقدم به الطالب
حسين مهدي ناصر

تحت إشراف
أ.م. د. مقداد أرحيم كاظم
كلية العلوم / جامعة القادسية

٢٠١٧ م

١٤٣٨ هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ اللَّهُ نُورُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ مِثْلُ نُورِهِ كَمِشْكَاةٍ فِيهَا مِصْبَاحٌ
الْمِصْبَاحُ فِي زُجَاجَةٍ الزُّجَاجَةُ كَأَنَّهَا كَوْكَبٌ دُرِّيٌّ يُوقَدُ مِنْ شَجَرَةٍ
مُبْرَكَةٍ زَيْتُونَةٍ لَا شَرْقِيَّةٍ وَلَا غَرْبِيَّةٍ يَكَادُ زَيْتُهَا يُضِيءُ وَلَوْ لَمْ
تَمْسَسْهُ نَارٌ نُورٌ عَلَى نُورٍ يَهْدِي اللَّهُ لِنُورِهِ مَنْ يَشَاءُ وَيَضْرِبُ
اللَّهُ الْأَمْثَلَ لِلنَّاسِ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴾

صدق الله العظيم

سورة النور آية (٣٥)

الأهداء

لله والدري اللذين أوجوهما بالرحمة والغفران.....

للأستاذي القدير و. مقداد أرحم كاطم صاحب الفضل الكبير

المقدمة:

الحمد لله رب العالمين ، والصلاة والسلام على رسوله الامين وعلى اله الاطهار الطيبين الطاهرين ، وصحبه المنتجبين الاخيار .

أما بعد:

فيتناول بحثي هذا تحضير وتشخيص بعض من مشتقات للنابروكسين، والتي لها أهمية بايولوجية وكيميائية. لذا حُضرت المشتقات من خلال الارتباط النابروكسين مع مجموعة من المركبات التي تحتوي على المجموعة الهيدروكسيل ومجموعة النتروجين وللحصول على هذه المشتقات تطلب الأمر طرائق عمل مختلفة مقسمة على مرحلتين:

المرحلة الأولى : تتضمن تحويل (النابروكسين) إلى نابروكسين استر

المرحلة الثانية : تتضمن تحويل المركب (نابروكسين استر) إلى نابروكسين هيدرازيد

حيث تم في المرحلة الأولى إجراء عملية الأسترة على مركب النابروكسين حسب خطوات طريقة فيشر، أما المرحلة الثانية فتضمنت إجراء التغيرات الكيميائية والتركيبية للمعقد (نابروكسين أستر) وتحويله إلى نابروكسي هيدرازين بعملية إعادة البلورة.

إعادة التبلور (أو إعادة البلورة) في الكيمياء هي وسيلة تقنية من أجل تنقية المركبات الكيميائية.

تتم العملية عن طريق حل المادة النقية مع الشوائب المرافقة في مذيب مناسب، ثم بإجراء عملية التبلور مرة أخرى، بحيث أنه إما أن تتبلور المادة المراد الحصول عليها، أو العكس أي أن تتبلور الشائبة المرافقة؛ وفي الحالتين تكون قد تمت عملية التنقية. غالباً ما تتم العملية بإجراء التبلور للمادة المراد الحصول عليها.

وصف العملية:

يستخدم في عملية إعادة التبلور محلول مشبع من المادة المراد تنقيتها، ويرشّح على الساخن، وذلك من أجل التخلص من الشوائب غير المنحلة. تجري بعد ذلك عملية تبريد من أجل دفع المواد على التبلور مرة أخرى، وذلك بشكل تدريجي بحيث نحصل على المادة النقية المرغوبة. في حال وجود مواد شائبة ملوّنة تضاف مواد مازة مثل الفحم المنشط أو الألومينا المنشطة أو تراب المشطورات (تراب دياتومي) إلى المحلول المشبع الساخن لإزالة اللون، ثم بترشيح المادة المازة على الساخن.

أنواع إعادة التبلور:

1- إعادة تبلور باستخدام مذيب وحيد

2- إعادة تبلور باستخدام عدة مذيبات

3- إعادة تبلور بالترشيح على الساخن

التبلور في الطبيعة

ونشاهد في الطبيعة ظواهر كثيرة تتضمن عملية التبلور، وفي كثير من الأحيان تكون عصوراً جيولوجية طويلة قد مضت حتى تتكون، مثل:

المعادن الخام والصخور مثل الجرانيت متبلورة بطبيعتها، وكذلك الأحجار الكريمة، متدليات الكهوف وصواعد الكهوف وهي أعمدة مخروطية متبلورة تحتوي على الماء. وعادة تتواجد سويماً ، حيث تتكون المتدليات أو الهوابط من تتابع تساقط قطرات الماء المحتوية على تركيبات معدنية ذائبة فيتبخر الماء منها وتعلق التركيبات المعدنية وتتبلور في هيئة المتدليات من أسقف الكهوف. عند سقوط قطرات الماء من المتدليات تشكل أيضاً علي أرضية الكهف بعد تبخرها مخروطات هرمية من تركيبات المعادن المتبلورة ، ومع مرور الزمن تستطيل المتدليات من أعلى إلى أسفل بينما يتزايد ارتفاع الصواعد المخروطية تحتها من أسفل إلى أعلى. بذلك يتكون الشكل المألوف للهوابط والصواعد المتبلورة في الكهوف. تحتاج نشأة تلك الأشكال البلورية إلى أزمنة طويلة من تتابع سقوط قطرات المياه المعدنية واحدة تلو الأخرى وتبلور المعادن التي يحتويها الماء تقاس بعشرات الآلاف أو مئات الآلاف من السنين.

ومن الأشكال المعهودة التي تتبلور خلال وقت قصير:

أشكال الثلج السداسية الشكل والتي تتكون على الأسطح المستوية الباردة في وجود بخار الماء. تبلور عسل النحل، وتميل معظم أنواع عسل النحل على التبلور.

وفي الختام أقدم هذا الجهد المتواضع بين أيدي أساتذتي وأني مؤمن بكثرة أخطائه وهفواته وأرجو منهم أن يغفروه ويهدونها لي وأكون ممتن إليهم.

وآخر دعوانا أن الحمد لله رب العالمين



الفصل الاول
للجزء النظري

هي المركبات الحلقية التي تضم في تركيبها ذرة واحدة أو أكثر مغايرة لذرة الكربون ، ويعد النيتروجين والأوكسجين والكبريت أكثر الذرات غير المتجانسة انتشارا في الحلقات غير المتجانسة .

إن كيمياء المركبات الحلقية غير المتجانسة مهمة سواء كانت اليفاتية أم أروماتية مما أدى إلى دراسة هذا الصنف من المركبات من قبل العديد من الباحثين الذين توجهوا إلى تحضيرها وتحضير مشتقاتها ، ذلك بوصفها مصدراً أساسياً للحياة ، إذ إن العديد من المركبات الحيوية مثل (البيرورينات، البيريميديينات و الاحماض النووية) تحتوي في تركيبها على حلقات غير متجانسة ، ومعظم الفيتامينات متكونة من حلقات غير متجانسة ، كما إن المضادات الحيوية (antibiotics) تحتوي أنظمة غير متجانسة.

كما إن المركبات الحلقية الخماسية الغير متجانسة مثل الاوكساد ايازولات والثايدايازولات والتريازولات والبايرازولات فضلا عن السكريات ومشتقاتها التي جلبت انتباه الباحثين في العقود الأخيرة تعتبر مهمة جداً ليس فقط لتوفرها وسهولة تحضيرها بل لأهميتها الكبيرة من الناحيتين الكيميائية و الحياتية. فضلا عن استخدامها في المجال الصناعي والزراعي حيث يوجد أكثر من ٢٠ مليون مركب كيميائي مسجل ونصف هذا العدد يحتوي مركبات حلقية غير متجانسة.

وتكمن الأهمية الفعلية لها في كونها الأساس في العديد من المركبات ومشتقاتها والمواد الأولية في الكثير من الصناعات وعمليات تحضير وتخليق مركبات جديدة، حيث تدخل في تركيب

المنتجات الطبيعية، مثل الفيتامينات والهرمونات والمضادات الحيوية والقلويات، وكذلك الأدوية المستخدمة في معالجة الأمراض الفيروسية والسرطانية، كما تدخل في صناعة المبيدات والأصباغ وتحضير بعض الأعشاب، ولها أهمية أيضاً في صناعة وتحضير المخدرات، والتركيب الأساسي لـ كلوروفيل النبات، وأخيراً في تركيب السكريات ومشتقاتها والأنزيمات والأحماض النووية.

هي مركبات ينتجها الجسم وتقوم بوظائف هامة له منها: الإحساس بالألم ، تثبيط إفراز الحمض المعوي ، تحفيز إفراز الغشاء المخاطي المعوي في المعدة، لإنتاج مركبات وسطية في حالة الالتهابات والحمى تسبب ارتفاع حرارة الجسم⁽⁵⁾.

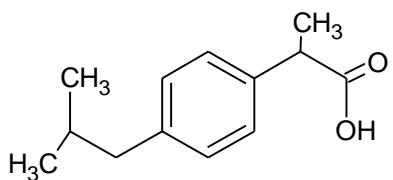
تعمل هذه المسكنات (NSAIDs) ومنها النابروكسين على تثبيط إفراز البروستاكلاندين (prostaglandins) التي تنتجها خلايا الجسم في حالة وجود أنزيم السايكلووكسيجيناز (Cyclooxygenase)، ويرمز له بالرمز (Cox) ⁽⁶⁾ ويوجد بعدة أنواع : أولا Cox-1 الذي يوجد في المعدة وفي كثير من أعضاء الجسم أما النوع الثاني Cox-2 فيوجد في اغلب أعضاء الجسم ولا يوجد في المعدة إما النوع الثالث Cox-3، المكتشف حديثا ويوجد في الناب ، وفي قشرة دماغ الإنسان فان له نفس دور 1,2⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾ تقوم البروستاكلاندينات بوظائف هامة وعديدة منها حماية بطانة المعدة من تأثير الحموضة⁽⁹⁾، (تنظيم حموضة المعدة) التي تفرزها المعدة لهضم الطعام، وهذا يعني مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تخفف الالتهاب ألا أنها تقلل من حماية بطانة المعدة من الحموضة...

مما يؤدي الى تخدش جدار المعدة ومن ثم يسبب القرحة، او نزف في المعدة . تقوم معظم مضادات الالتهاب غير ستيرويدية كمنبطات غير انتقائية لأنزيم سيكلوأكسجيناز Cyclooxygenase، وتحفز إنزيمات السيكلوأكسجيناز تكوين البروسيتاجلاندينات والثرومبوكسان من حامض (الأراكيدونيك) الذي يُشتق من الغشاء الخلوي بواسطة إنزيم (الفيسفوليبازA2). قام العالم البريطاني فآن⁽¹⁰⁾ الذي حاز على جائزة نوبل فيما بعد بتوضيح آلية عمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. ويُحتمل أن يكون لأنزيم السيكلوأكسجيناز 3 المكتشف حديثاً نفس دور إنزيمات سيكلوأكسجيناز 1,2⁽¹¹⁾

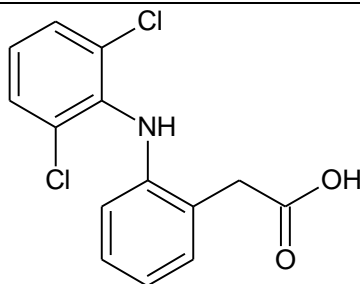
وتصنف مضادات الالتهاب اللاستيرويدية إلى مضادات الالتهاب ذات التأثير السريع وتقسم إلى:

1. الساليسلات salicylates الاسبرين Aspirin
- 2 . مشتقات البيرازولون pyrazolon مثل فينل بيوتازون Phenylbutazone
3. مشتقات الاندول حامض الخليك indol acetic acid مثل اندوميثاسين
4. مشتقات حامض البروبيوني propionic acid مثل indomethacin
- النابروكسن naproxen وايبروفين ibuprofen
5. مشتقات حامض الانثرانيليك anthranilic acid مثل حامض فلوفيناميك flufenamic
6. مركبات مختلفة مثل دي كلوفيناك diclofenac و نابوميون nabumeton

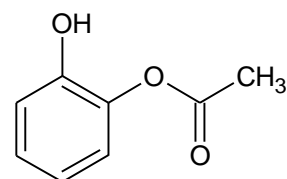
وهذه مجموعة من الصيغ التركيبية لبعض من هذه المركبات⁽¹²⁾



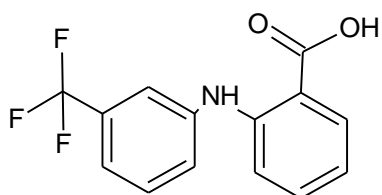
Ibuprofen 3



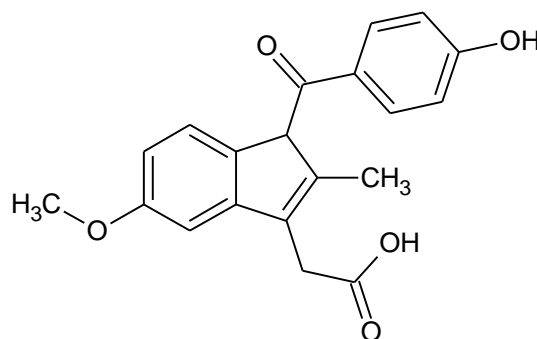
Diclofenace 2



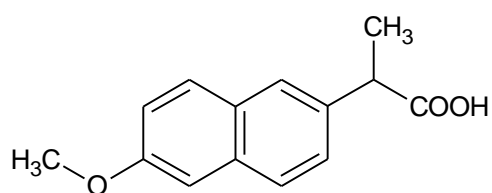
Aspirin 1



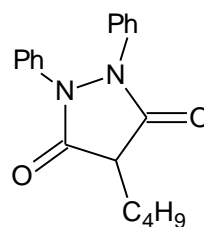
Flufenami acid 5



indomethacin 4



Naproxen 7



Phenylbuazon 6

الكيمياء الدوائية أو الطبية هو تخصص علمي يجمع بين الكيمياء والصيدلة، يهدف إلى تصميم المركبات الدوائية وتطويرها ، وتسعى الكيمياء الدوائية للتمييز وتصنيع وتطوير المركبات الكيميائية الجديدة لتناسب و الاستخدامات العلاجية، أي زيادة التأثير العلاجي لها وإنقاص الآثار الجانبية ، تتكون المركبات الدوائية من جزيئات عضوية صغيرة ومواد حيائية ، وتُركز الكيمياء الدوائية على الجزيئات العضوية الصغيرة فضلا عن بعض النواتج الطبيعية والأنزيمات، أما دور الكيمياء الدوائية فهو اكتشاف وتحضير وتطوير الدواء⁽¹⁾ .

وقد اختلفت النظرة الى الكيمياء الصيدلانية باختلاف التوجهات الحديثة في تدريس الصيدلة وأول هذه التوجهات انطلقت من مفهوم الاهتمام بالدواء الى الاهتمام بمصير الدواء لدى المريض الى الاهتمام بدواء الحالة السريرية الى الاهتمام بتخليق وتصنيع الدواء من منشأ بيولوجي . وغيرها من التوجهات التي تعتمدها مدارس الصيدلة في مختلف أنحاء العالم

هي عملية ابتكار وإيجاد أدوية جديدة مبنية على أساس معرفة الهدف البايولوجي لها⁽²⁾، والدواء الذي يتم تصميمه هو في العادة يتكون من جزيء عضوي صغير الذي يقوم بتنشيط او بتنشيط وظيفة من جزيء حيوي مثل البروتين والذي يؤدي بدوره فوائد علاجية للمريض. بمعنى آخر أن تصميم الأدوية يعني تصميم الجزيئات الصغيرة التي تتكامل في الشكل مع الجزيء البايولوجي أو تتفاعل معه ومن ثم تكون مثبتة له. تصميم الأدوية يتم وبشكل واسع على تقنيات النمذجة الحاسوبية ولكن لا يعتمد بالضرورة على الحاسوب دائما⁽³⁾

ولغرض إضافة بعض من المركبات إلى المركبات الحلقية الغير متجانسة ، تم استخدام مركب النابروكسين بوصفه نواة لتحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي قد يكون لها أهمية حيائية في المستقبل.

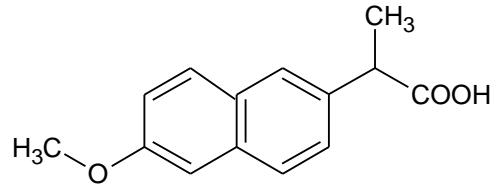
5:1 المركبات الغير الستيرويدية المضادة للالتهابات Non-steroidal anti-inflammatory drugs

يرمز لها NSAID و كانت بداية اكتشافها عام 1892⁽⁴⁾، عندما عزل السالسين من لحاء الصفصاف الأبيض الذي كان يستخدم كخافض للحرارة في الطب الشعبي، أصبحت مضادات الالتهابات الغير ستيرويدية عاملا أساسيا في تسكين الآلام في جرعات منخفضة وعلاج الالتهابات بجرعات عالية. وترجع شهرة مضادات الالتهابات الغير ستيرويدية إلى غياب التأثير المهدئ لها ، أما احتمال تسببها للإدمان قليل جدا ،لكن لها آثار جانبية، لذلك أصبحت بعضها واسعة الانتشار ومتاحة بدون وصفة طبية مثل الأيبوبرفين والأسبرين.

Naproxen

6:1 النابروكسين

النابروكسين هو من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs وينتمي إلى مجموعة حامض البروبيونيك وهو يستعمل كدواء لكنه ذو أعراض مخدشه للمعدة وطعم غير مستساغ فضلا عن تأثيره الشديد بالضوء⁽¹³⁾.. وفي الفترة الأخيرة بدأ باستعمال NSAIDs للوقاية من مرض سرطان القولون⁽¹¹⁾، وله الصيغة التركيبية التالية.



(S)- 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic

ويسوق النابروكسين حول العالم بأسماء تجارية مختلفة منها Aleve, Anaprox, Antalgin, Feminox Ultra, Flanax, Inza, Midol Extended Relief, Miranax, Nalgesin, Naposin, Naprelan, Naprogesic, -) مجموعة الكاربوكسيل (COOH) ومجموعة الميثوكسي (-OCH3) لكن اغلب تفاعلات النابروكسين تحدث على مجموعة الكاربوكسيل في النابروكسين.⁽¹⁴⁾

1:6:2 الأشكال الدوائية للنابروكسين:

١- أقراص مقاومة للجهاز الهضمي بقوة 250 و 500 ملغ

١-لبوس أو أقراص حبوب منع الحمل بقوة 250 ملغ يمكن استخدامها بشكل مباشر بعد شرائها من الصيدالية، أما إذا كانت بقوة 500 ملغ فيجب الحصول على استشارة طبية قبل استخدامها.

ملاحظة: يحفظ النابروكسين إذا كان ضمن الدواء في الأشكال المذكورة أعلاه في درجة حرارة 25 مئوية ويجب أن يكون في عبوة محكمة وبعيداً عن الرطوبة والشمس ومصدر الأشعاع

1:6:3 معلومات عن استخدام النابروكسين:

يجب تناوله مع الطعام لتقليل اضطرابات المعدة والجهاز الهضمي.

يمنع استخدامه للمرضى المتوقع خوضهم لعمليات القلب والقسطرة (توسعة الشريان التاجي)، كما يفضل تجنبه من قبل المرضى الذين يعانون من القرحة الهضمية أو الإصابة السابقة بها.

يجب التوقف عن أخذ الدواء او مراجعة الطبيب إذا شعرت بألم مستمر في البطن أو تشنج أو لاحظت وجود الدم في البراز.

4:6:1 التداخلات الدوائية للنابروكسين :

لا ينبغي أن يؤخذ النابروكسين مع الجرعات المسكنة من الأسبرين أو أية مضادات التهابات غير

ستيرويدية أخرى مثل الأيبوبروفين (**ibuprofen**)

فهذا يزيد من مخاطر الآثار الجانبية على المعدة والأمعاء كما ينبغي تجنب مثبطات أنتقائية .

5:6:1 هذا الدواء قد يسبب:

الدوار، النعاس، عدم وضوح الرؤية، أو أعراض عصبية أخرى. لذا يجب توخي الحذر عند

تعاطي الدواء وتجنب الأنشطة المجهدة، مثل التمارين الرياضية المفرطة، الأحمال الثقيلة،

والاستغراق في العمل لساعات طويلة، كما يجب أخذ الحذر الشديد عند القيام بالأعمال والمهام

التي تتطلب تركيزاً مثل القيادة، أو تشغيل الآلات المختلفة، وفي حال لاحظ المريض تشوش أو

عدم وضوح الرؤية عليه التوقف عن أخذ العلاج أو مراجعة الطبيب وأخذ الاستشارة الطبية.

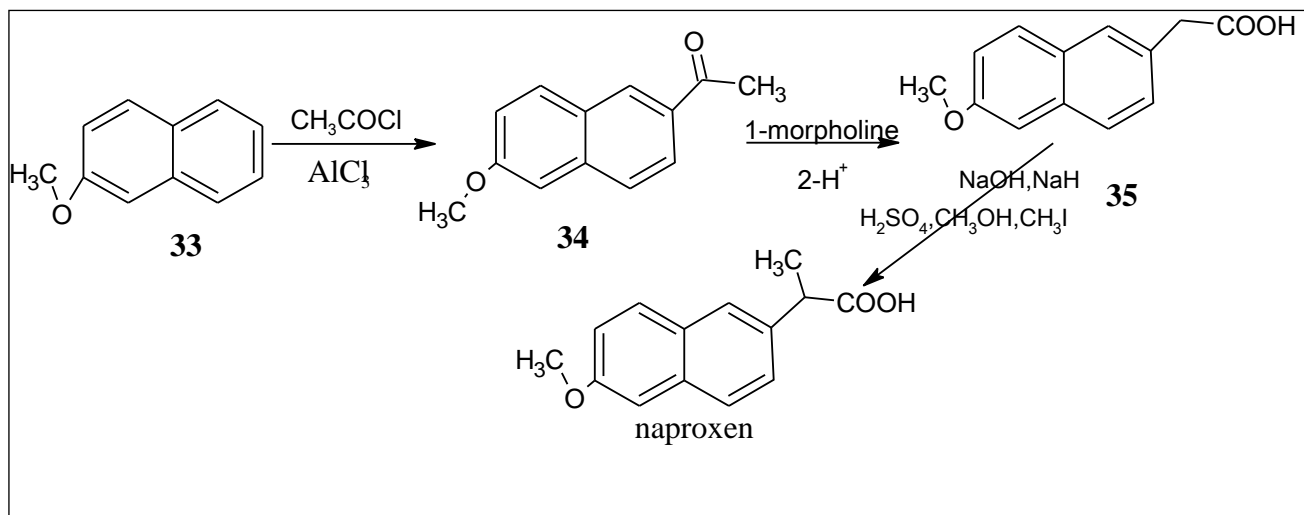
وأخيراً يجب استشارة الطبيب أو الصيدلاني قبل استعمال أي دواء مضاد للالتهابات أو الزكام

أو مسكن للآلام، لأن العديد من هذه الأدوية والمتاحة في الصيدليات والمداخر تحتوي في

تركيبها على الأسبرين أو تركيب مشابه للنابروكسين مثل الأيبوبروفين أو الكيتوبروفين.

7:6:1 بعض طرق تحضير النابروكسين

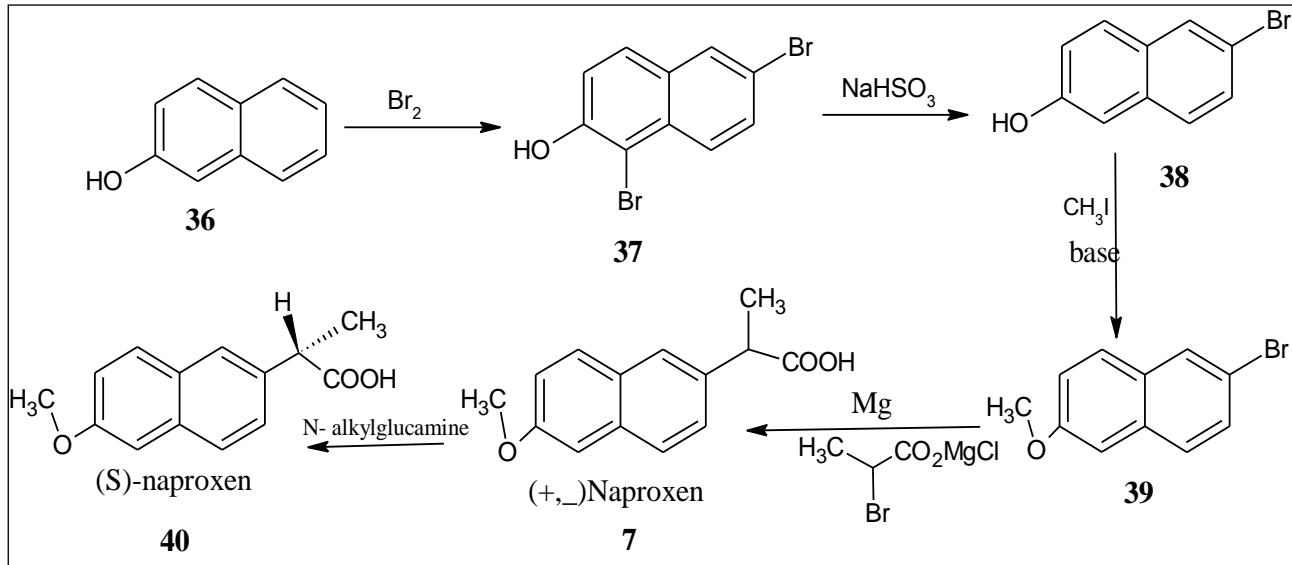
حُضِرَ النابروكسين في عام 1970 من قبل العالم (Harrison) باستعمال كلوريد الحامض و-2-ميثوكسي نفتالين بوصفها مواد أولية في التحضير. ثم تحول الكيتون إلى نابروكسين بواسطة تفاعل (Willgerodt-kindle) وبعدها تمت عملية المثيلة⁽¹⁵⁾.



مخطط 3 يوضح احد طرق تحضير النابروكسين

وفي عام 1997 حُضر النابروكسين باستعمال مادة بيتا نفثول كمادة أولية في التحضير وحصل على

النابروكسين بنقاوة أكثر من 95% (16)



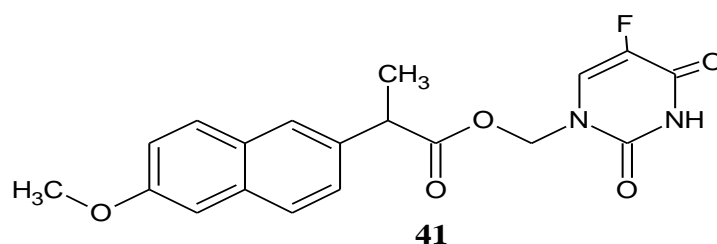
مخطط (4) يوضح احد طرق تحضير النابروكسين

1:6:8 الأهمية البيولوجية والاستخدامات الأخرى للنابروكسين

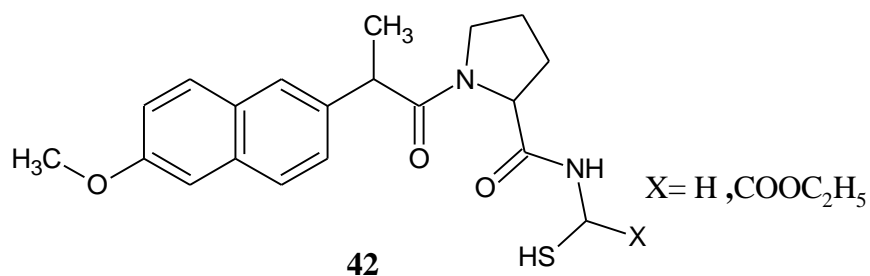
استخدم النابروكسين لأول مرة كدواء في عام 1976 حيث يستعمل علاجاً مضاداً للالتهابات⁽¹⁷⁾، ومسكن للألم وخافض للحرارة⁽¹⁸⁾ ويستعمل لمعالجة الألم البسيط أو المتوسط الشدة مثل الصداع وآلام الحيض وآلام قلع الأسنان، واضطرابات العضلات الهيكلية والاضطرابات الروماتيزمية والتهاب المفاصل الروماتزمي وحالات النقرس الحادة⁽²⁰⁾، ويعتمد ظهور الأعراض الجانبية على كمية الجرعة المأخوذة . حيث تؤدي الجرعات العالية إلى قرحة ثاقبة ، نرف معدني علوي (خاصة لدى كبار السن) مما يحد من استخدامها. وتتضاءل الأعراض الجانبية NSAIDs مسببةً عسر هضم وألم في البطن وتهيج بالقناة الهضمية وارتفاع ضغط الدم و احتشاء عضلة القلب. لذا لجئ العديد من الباحثين للحد من آثار الضارة للنابروكسين على القناة المعوية و معالجتها من خلال منع او تحوير مؤقت لعمل مجموعة الكاربوكسيل (المسؤوله عن الآثار الجانبية)⁽¹⁷⁾، وكما هو معروف من الأدبيات فان تحوير مجموعة الكاربوكسيل التابعة (NSAIDs) لا يؤثر على فعالية(NSAIDs) المضادة للالتهابات^(21 22)، ويتم التحوير بتحويل مجموعة (COOH) إلى مجموعة امايد أو أستر⁽²³⁾. لتحسين الفعالية البيولوجية للنابروكسين ولتخلص من الآثار الجانبية غير المرغوبة للدواء والمتمثلة بتخديش جدار المعدة، حاولنا في هذه الدراسة من تحضير بعض مشتقات النابروكسين

من خلال أسترة مجموعة الكربوكسيل المسؤولة عن بعض الآثار الجانبية أو تحويلها إلى مجموعة أخرى.

حصل Tian ومجموعته البحثية⁽²³⁾، في عام 2007 على احد مشتقات النابروكسين(41)، الذي اظهر فعالية لتنشيط الأورام السرطانية مثل سرطان القولون

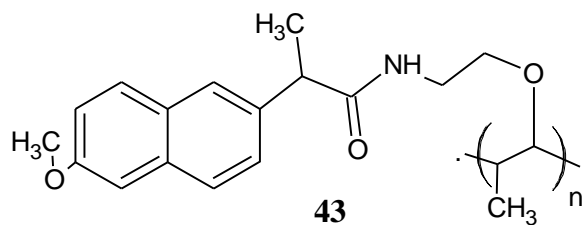


وكذلك حَضَّرَ Doulgkeris وفريقه البحثي⁽²⁴⁾، في عام 2006 المركب (42) الذي اظهر فعالية بايولوجية ضد مرض الزهايمر (Alzheimers) أو إيقاف تطوره .



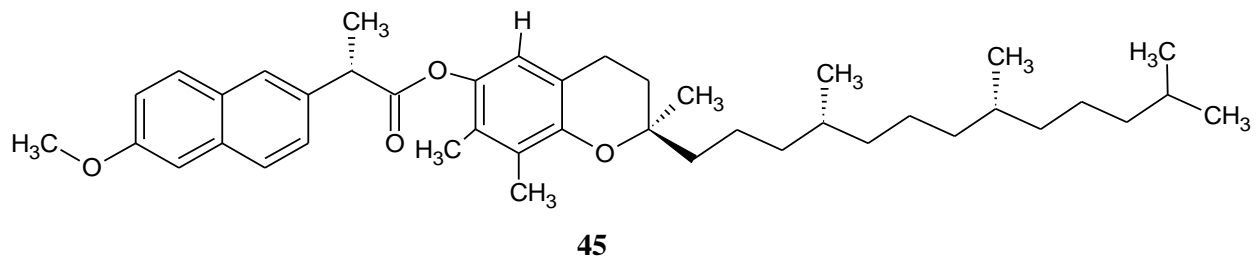
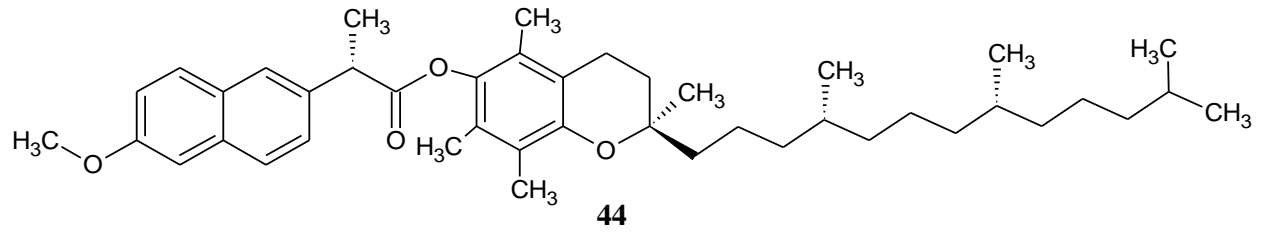
وفي مجال صناعة البوليمرات الحاملة للمركبات الدوائية (للحفاظ على تركيز الدواء خلال تنقله في الجسم قبل وصوله إلى النسيج المطلوب ولتحسين كفاءة العقار من خلال زيادة ذوبانيته في الماء) حضر M.Babazad⁽²⁵⁾ عام 2008 البوليمر (43) الحامل للنابروكسين الذي حافظ على تركيز النابروكسين

حتى وصول إلى هدفه.

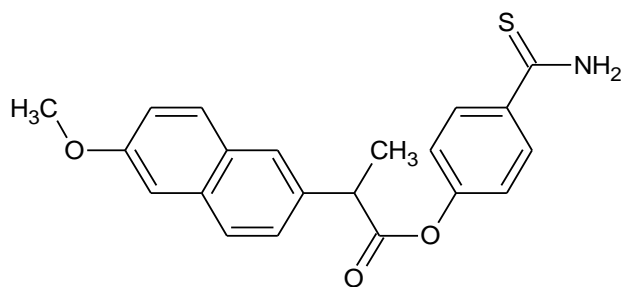


في عام 2009 حصل Spadaro وفريقه البحثي⁽²⁶⁾ على مجموعة من مشتقات النابروكسين (44,45) من خلال ارتباط النابروكسين مع α, γ -tocopherol للتخلص من مجموعة الكاربوكسيل و أسترتها للحد من الآثار الجانبية للنابروكسين (تقرح ونزف في المعدة). كان اختيار tocopherol بسبب خصائصه المضادة للأكسدة و فعاليته المضادة للالتهابات. استنتج Spadaro إن المشتقات المحضرة ذات فعالية عالية

كمسكنات الألم ومضادات الالتهاب، مع انخفاض كبير للآثار الجانبية (تقرح ونزف المعدة و تهيج الجهاز الهضمي) مقارنة بالنابروكسين الأصلي.

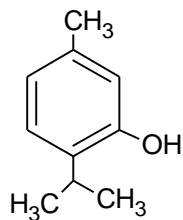


لقد استطاع الباحث Wallace وفريقه البحثي⁽²⁷⁾ في عام 2010 من تحضير مشتق النابروكسين (46) الذي يمتلك فعالية تثبط للإنزيمات (Cox-1,2) وتخفيف الالتهاب في الجسم الحي كما في النابروكسين لكن المشتق 46 يكون اقل سمية في الجهاز الهضمي ولا يقوم برفع ضغط الدم بخلاف النابروكسين.



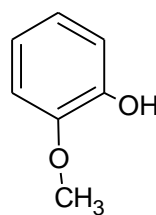
46

في عام 2012 وجد الباحث Talib وجماعته⁽²⁸⁾ إن هنالك سلسلة من مضادات الأكسدة المختلفة
 thymol, guaiacol, and menthol (47, 48, 49) عندما ترتبط مع النابروكسين (نحصل على
 مسكنات مضادة الأكسدة) (تعطي سلسلة من مشتقات النابروكسين (50, 51, 52) التي تخلو من الآثار
 الجانبية (كمقرح للمعدة) ولها فعالية بايولوجية كمضادات الأكسدة ومسكنات لآلام بالوقت بنفسه .



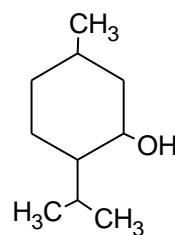
Thymol

47



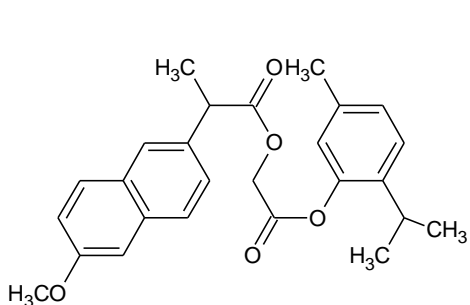
guaiacol

48

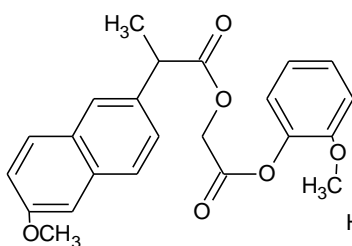


Menthol

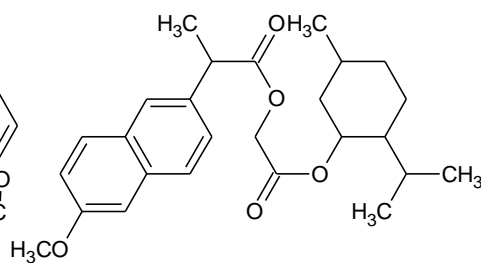
49



50

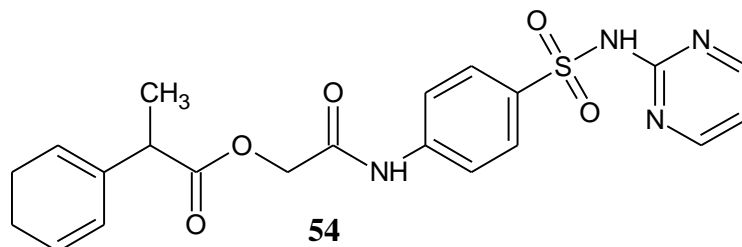
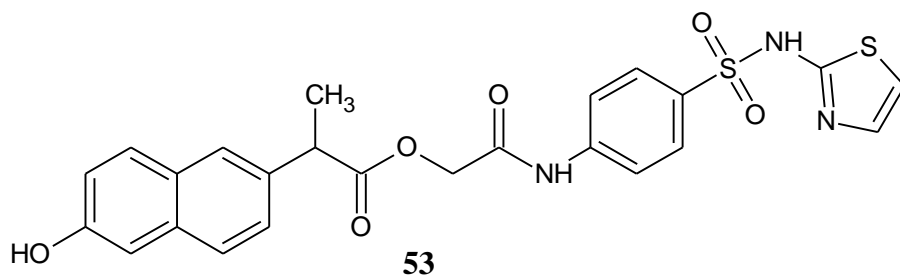


51



52

في عام 2012 حضر Mahdi وفريقه البحثي⁽²⁹⁾ مشتقات النابروكسين (53,54) من خلال ارتباط النابروكسين مع نوعين مختلفين من مركبات الكبريت بواسطة تبادل حامض الكلايكوليك. ويهدف البحث للحد من آثار جانبية (تخديش المعدة) في مركبات (NSAIDs) ، عن طريق أسترة مجموعة الكاربوكسيل في النابروكسين المسؤولة عن التهيج الموضعي





الفصل الثاني للجزء العملي

(1-2) الجزء العملي

المواد الكيميائية المستعملة

ت	اسم المادة الكيميائية	النقاوة %	اسم الشركة
1	النابروكسين	99	Aldrich
2	كحول الايثانول	98-95	B.D.H
3	حامض الهيدروكلوريك المركز	98	B.D.H
4	الايثانول المطلق	99	B.D.H
5	اكريليك نترايل	99	Thomas Baker
5	N,N- ثنائي مثيل فورمايد (DMF)	99%	Thomas Baker

3:2 تنقية المواد الكيميائية

نقبت المذيبات المستعملة و بعض المواد السائلة حسب أدبيات الكيمياء بعملية التقطير⁽¹⁰⁶⁾، إما المواد الصلبة

والسائلة المستعملة المستوردة من الشركات الكيميائية كانت حسب النسب المئوية المثبتة على العبوات...

4:2 الأجهزة المستعملة

1. جهاز قياس درجة الانصهار **Melting point apparatus** قيست درجات الانصهار باستعمال

جهاز من نوع Melting point/SMP من شركة (Stuart) . قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية.

5. جهاز مطياف الأشعة تحت الحمراء **FT-IR Spectrophotometer**

سجلت أطياف الأشعة تحت الحمراء في قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية بواسطة جهاز من نوع

. FT-IR Spectrophotometer (Shimadzu)

6. جهاز التبخير تحت الضغط المخلخل **Vaccum rotary evaporator**

من شركة (Heidolph)، نوع (Basis Hei-VAP HL)، في قسم الكيمياء/كلية العلوم/جامعة القادسية.

أستخدم هذا الجهاز لغرض التجفيف.

5:2 طرائق التحضير Preparation methods

كما أسلفت في الفصل السابق إن طرائق التحضير تمت على خطين مختلفين وتم الحصول على النواتج المطلوبة بعد عدة محاولات،

حيث تمت العملية بمرحلة الأولى تضمنت إجراء عملية الأسترة على مركب النابروكسين حسب خطوات طريقة فيشر للأسترة ، أما المرحلة الثانية فتضمنت إجراء التغيرات الكيميائية والتركيبية للمعدن (نابروكسين أستر وتحويله إلى نابروكسي هيدرازين بعملية إعادة البلورة.

إعادة التبلور (أو إعادة البلورة) في الكيمياء هي وسيلة تقنية من أجل تنقية المركبات الكيميائية. تتم العملية عن طريق حل المادة النقية مع الشوائب المرافقة في مذيب مناسب، ثم بإجراء عملية التبلور مرة أخرى، بحيث أنه إما أن تتبلور المادة المراد الحصول عليها، أو العكس أي أن تتبلور الشائبة المرافقة؛ وفي الحالتين تكون قد تمت عملية التنقية. غالباً ما تتم العملية بإجراء التبلور للمادة المراد الحصول عليها.

وصف العملية:

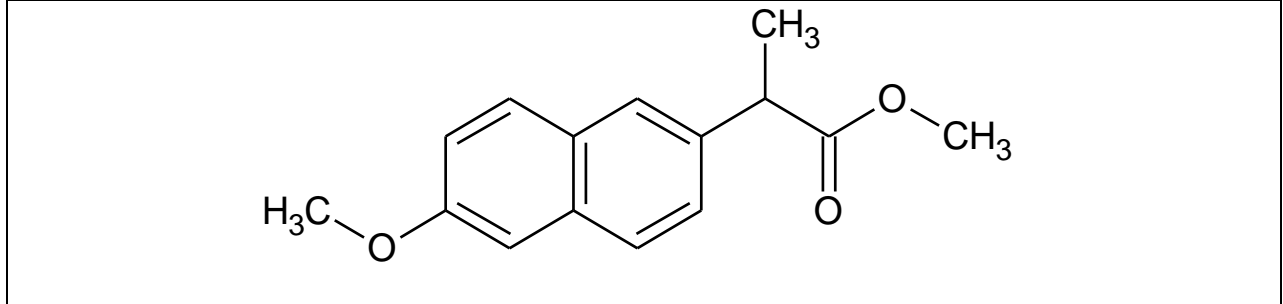
يستخدم في عملية إعادة التبلور محلول مشبع من المادة المراد تنقيتها، ويرشّح على الساخن، وذلك من أجل التخلّص من الشوائب غير المنحلة. تجري بعد ذلك عملية تبريد من أجل دفع المواد على التبلور مرة أخرى، وذلك بشكل تدريجي بحيث نحصل على المادة النقية المرغوبة. في حال وجود مواد شائبة ملوّنة تضاف مواد مازّة مثل الفحم المنشط أو الألومينا المنشطة أو تراب المشطورات (تراب دياتومي) إلى المحلول المشبع الساخن لإزالة اللون، ثم بترشيح المادة المازة على الساخن.

أنواع إعادة التبلور:

- 1- إعادة تبلور باستخدام مذيب وحيد
- 2- إعادة تبلور باستخدام عدة مذيبات
- 3- إعادة تبلور بالترشيح على الساخن

6:2 تحضير المشتق 185 أستر النابروكسين (طريقة فشر للأسترة)

Methyl 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoate



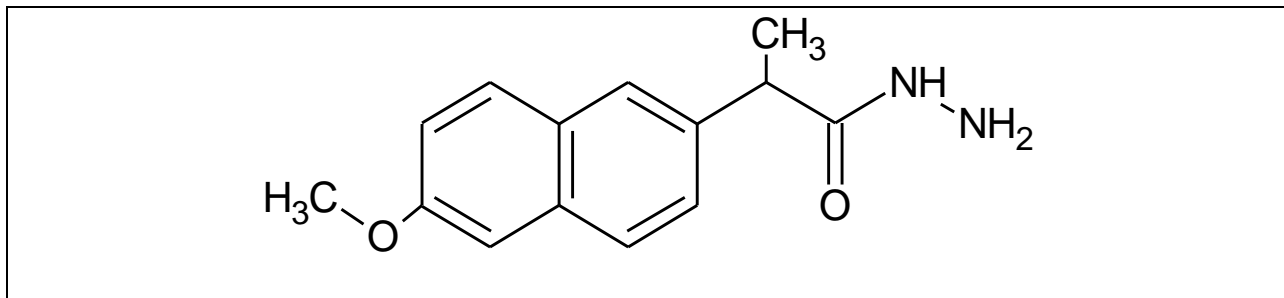
أذيب 0.01 مول 2.3 غم من النابروكسين مع 50 مل من الايثانول بوجود 10 مل من (H₂SO₄) كعامل مساعد، وبعد التقطير الارجاعي لمدة (6) ساعة ، توبع التفاعل باستخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وباستعمال (تلوين- كحول الاثيل) (2:3) كشاطف. أضيف 100 مل الماء البارد إلى المزيج ، استخلص الناتج بواسطة رابع كلوريد الكاربون ،غُسل ب(5%) من كربونات الصوديوم لمعادلة الحامض. نُقي الناتج بعملية إعادة البلورة .

Yield: (2.04 gm) , 89% ; m.p.=89 °C

I.R(KBr) : 3077cm⁻¹(CH)arom, 1740 cm⁻¹ (C=O),1604 cm⁻¹ (C=C) ,1288 cm⁻¹ (C-O)asym.,1072 cm⁻¹(C-O)sym

7:2 تحضير المشتق 186 الهيدرازين من أستر النابروكسين

2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl) propane hydrazide



صُعد 0.01 مول (2.44) غم من النابروكسين استر في 50 مل من الإيثانول كمذيب مع 4 مل الهيدرازين المائي (80%) لمدة (12) ساعة تويح التفاعل باستخدام تقنية كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وباستعمال (تلوين - كحول الايثيل) (2:3) كشاطف . بخر الهيدرازين الزائد والمذيب تحت ضغط مخلخل. ثم عُمِل بعدها بالماء البارد ورُشِح . نُقي الناتج بعملية إعادة البلورة.

Yield: (2.2gm) , 88% ; m.p.=138 -140 °C

I.R(KBr) : 3301 cm^{-1} (NH_2), 3209 cm^{-1} (NH), 3075 cm^{-1} (arom. CH), 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1604 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 1256 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$) asym., 1026 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$) sym



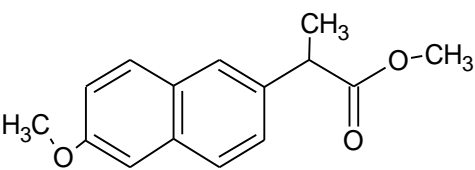
الفصل الثالث النتائج والمناقشة

المركبات الحلقية الخماسية الغير متجانسة مثل الاوكسادايازولات والثايدايازولات والترايازولات والبايرازولات فضلا عن السكريات ومشتقاتها جلبت انتباه الباحثين في العقود الأخيرة نظرا لأهميتها الكبيرة من الناحيتين الكيميائية و الحياتية. فضلا عن استخدامها في المجال الصناعي والزراعي وهذا ما أشارت إليه البحوث والدراسات المذكورة في المقدمة، ولغرض إضافة بعض من المركبات إلى المركبات الحلقية الغير متجانسة ، تم استخدام مركب النابروكسين بوصفه نواة لتحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة التي قد يكون لها أهمية حياتية مستقبلًا.

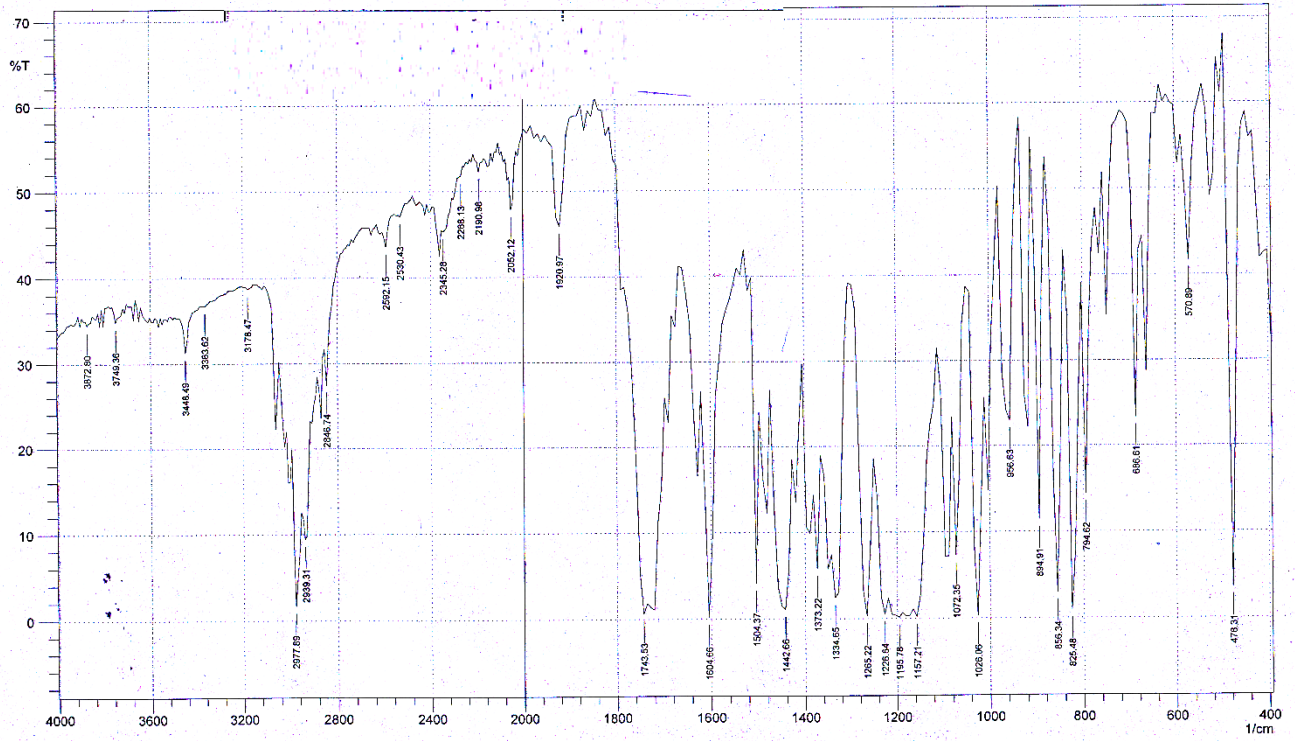
2:3 الجزء الأول تحضير وتشخيص المركبات

1- تشخيص المركب 185 من خلال طيف FT-IR

اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمشتق 185 الحزم التالية:

رقم المركب	الصيغة الكيميائية	الحزم التشخيصية المميزة لطيف الأشعة تحت الحمراء سم ⁻¹				
		ν C-Har.	ν C-Hal.	ν C=O	ν C=C	ν C-O-C
185		3077	2839	1740	1604	1026 s 1265 as

حيث توجد حزمة عند التردد (3077) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز المط للأصرة (C-H) الاروماتية، وحزمة عند التردد (2839) سم⁻¹ تعود إلى المط آصرة (C-H) الاليفاتيه، وحزمة عند التردد (1740) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز المط مجموعة (C=O) الاسترية، فضلا عن ظهور حزم عند الترددات (1026) سم⁻¹ و (1265) سم⁻¹ التي تعزى إلى مط للأصرة (C-O-C) المتناظر وغير المتناظر على التوالي .



Comment;

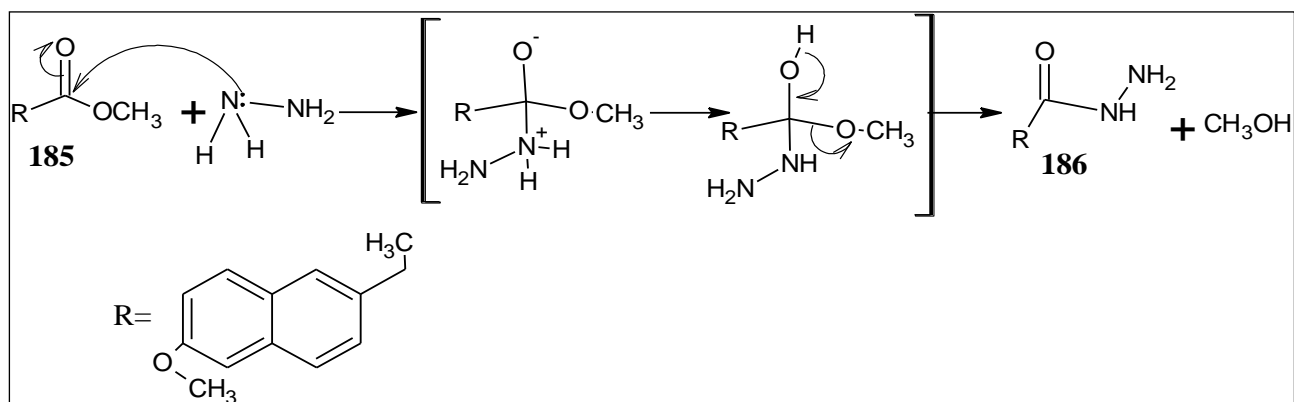
No. of Scans; 10

Date/Time; 15/07/2012 09:24:43

الشكل (1-1) يوضح طيف FT-IR للمركب 185

4:3 تحضير المركب (186) 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propane hydrazide

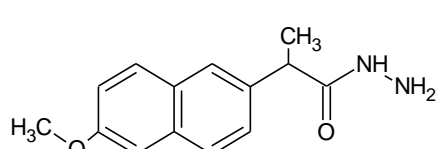
حضر المركب 186 بحصيلة ناتج % (88) من تفاعل النابروكسين استر مع الهيدرازين المائي (80%) وكحول الايثانول بوصفه مذيبا . وبعد التقطير الارجاعي لمدة (12) ساعة مع متابعة التفاعل باستخدام تقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وباستعمال (تلوين- كحول الاثيل) (2:3) كشاطف ، بخر الهيدرازين الزائد تحت ضغط مخلخل، عومل بعدها بالماء وُرشح ، نقي الناتج بعملية إعادة البلورة ويعتبر التفاعل تعويضا نيوكلوفيل في ذرة الكربون مجموعة كاربونيل الاستر. إذ يتم أولا هجوم نيوكليوفلي للهيدرازين على كاربون مجموعة الكاربونيل فيتحول تهجين الكربون من SP^2 إلى SP^3 ويتكون مركب وسطي غير مستقر يعاني من حذف مجموعة الميثوكسيد ليعطي الهيدرازيد كما موضح في الميكانيكية⁽¹⁰⁹⁾



مخطط يوضح ميكانيكية المقترحة الهيدرازيد

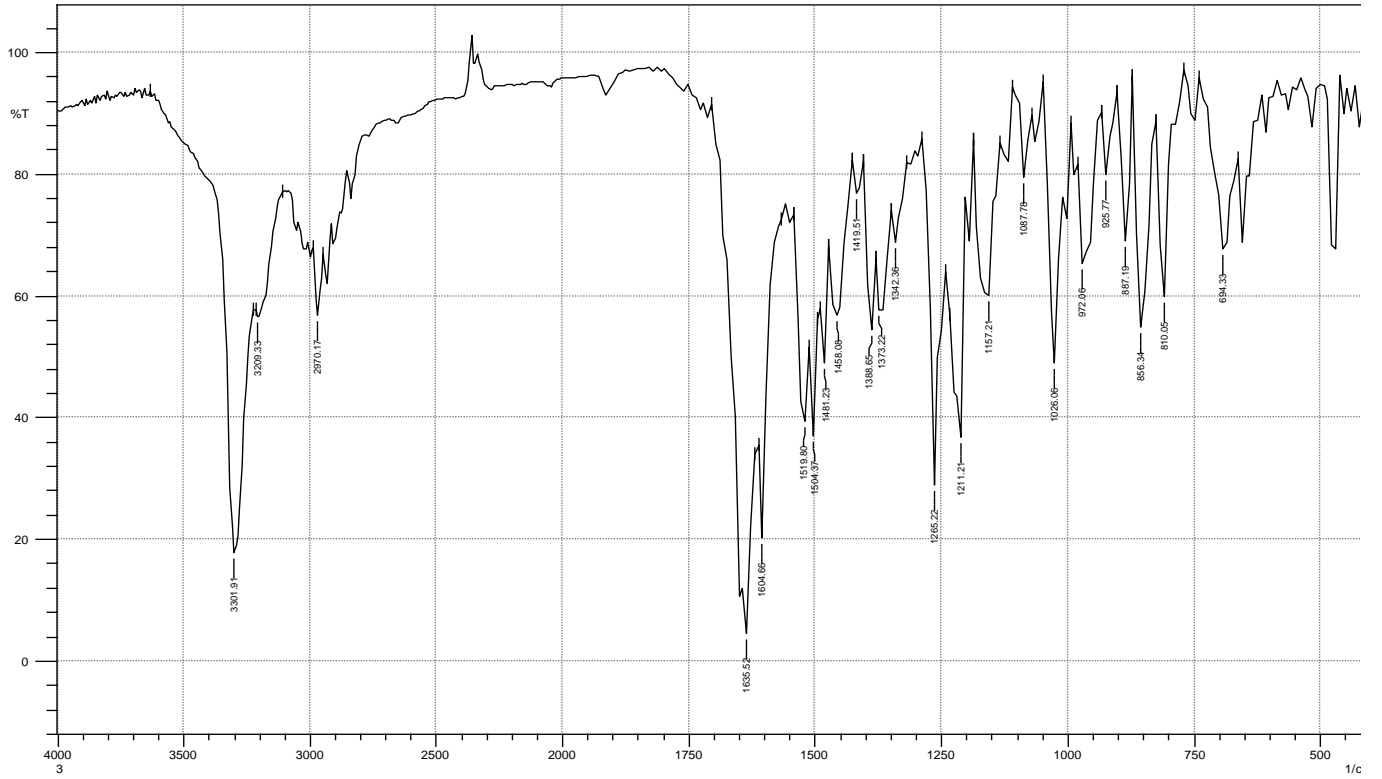
5:3 تشخيص المركب 186 من خلال طيف IR

اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمشتق 186 الحزم التالية:

رقم المركب	الصيغة الكيميائية	الحزم التفسيرية المميزة لطيف الأشعة تحت الحمراء سم-1						
		ν	ν	ν	ν	ν	ν	ν
		NH ₂	NH.	C-Har	C=O	C=C	C-N	C-O-C
186		3300	3209	3075	1635	1604	1360	1033 s 1265 as

حيث توجد حزمة عند التردد (3301) سم⁻¹ تعود إلى المط للأصرة (NH₂)، وحزمة عند التردد (3209) سم⁻¹ تعود إلى المط للأصرة (N-H)، وحزمة عند التردد (3075) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز المط للأصرة (C-H) الأروماتية، وحزمة عند التردد (1635) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز المط لمجموعة (C=O)، وحزمة عند التردد (1360) سم⁻¹ تعود إلى اهتزاز مجموعة (C-N)، مع حزم عند الترددات (1033) سم⁻¹ و (1265) سم⁻¹ التي تعزى إلى مط للأصرة (C-O-C) المتناظر وغير المتناظر على التوالي كما في الشكل (4-28)

الشكل (1-2) يوضح طيف FT-IR للمركب 186



الخاتمة والتوصيات

الاستنتاجات والعمل المستقبلي Conclusions and Future Work

أولاً / الاستنتاجات Conclusions

من خلال نتائج الدراسة الحالية يمكن أن نستنتج ما يأتي :

- تحضير مشتقات جديدة للنابروكسين تحتوي على وحدات تركيبية مختلفة
- أن تخليق هذا النوع من المشتقات غاية في الأهمية ، وذلك لاحتواء البعض منها على الوحدات السكرية التي تعزز من أهمية الدواء وتسهل من مهمته في الدخول والإذابة داخل الجسم . كما تدخل في تركيب الكثير من الأدوية التخصصية لعلاج الامراض .
- المشتقات المحضرة يمكن أن تكون ذات فعالية حيوية مهمة في تصنيع كثير من الأدوية المضادة للبكتريا والفيروسات ، ولعلاج الامراض بسبب قدرة هكذا نوع من المركبات والمشتقات على تثبيط نمو الخلايا المرضية .

بعد الأطلاع على نتائج الدراسة الحالية والانتهاج منها يمكن اقتراح الآتي :

- دراسة الفعالية البايولوجية لهذه المشتقات ومقارنة فعاليتها بالنابروكسين الأصلي وملاحظة حامضية تلك المشتقات ودراسة تأثير هذه المجاميع المعوضة في فعالية المركبات المحضرة.
- دراسة التأثيرات الحيوية لهذه المركبات على أنواع مختلفة من الفطريات أو الفيروسات أو بعض أنواع الأمراض.
- إجراء دراسات موسعة لتحديد سمية المركبات المحضرة وتراكيزها المؤثرة على أنواع مختلفة من الكائنات الحية .وعند نجاحها يمكن أن تستعمل مستقبلا كمركبات دوائية وعلاجية.

Graham L. Patrick - ,*An Introduction to Medicinal Chemistry*, 4 th E d, Oxford University Press P:513, 752 (**2009**) .

1. Madsen, Ulf; Krosgaard-Larsen, Povl; Liljefors, Tommy.*Textbook of Drug Design and Discovery*, Washington press: Taylor & Francis,(**2002**).
2. T. R. Stouch , *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 26:125–134, (**2012**).
3. [Bertram G. Katzung](#) ,*Basic & Clinical Pharmacology* , 9 th E d, University of California Press ,(**2003**).
4. .Ferreira, *British journal of pharmacology* ,**47** (3):PP 629–630 (**1973**).
5. T. Tanioka, Y. Nakatani, N. Semmyo, M. Murakami, I. Kudo , *J. Biol. Chem.*, 275 pp. 32775–32782,(**2000**).
6. S. C. Park, H. J. Chun,C. D. Kang, D.Sul ,*World J Gastroenterol* 14,17(42) ,(**2011**).
7. .J. N. Delgado and W. A. Remers, *Textbook of organic medicinal and Pharmaceutical chemistry*, 9 th Edn. J. B. Lippincott company ,P664,(**1991**).
8. A. N.Abood, Y. I. Khalil, *Iraqi J.Pharm.Sci.*, Vol.15 (2) ,(**2006**)
9. S.C. Habicht, N. R. Vinueza, E. F. Archibold, P. Duan and H. I. Kentta1maa, *Anal. Chem.*, 80, 3416-3421,(**2008**).
10. Principles of Drug Action 1, *Spring* 2005, Carboxylic Acids Part 1
11. S. Rayne, K. Forest , *J. Environ. Sci. Health A*, 44, p. 1145,(**2009**).
12. Meanwell, N. A., *J. Med. Chem.*, 54, 2529–2591,(**2011**).
13. Robert V. Hoffman., *Organic Chemistry: An Intermediate Text*, 2 nd Ed, Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey,p183-200, Copyright, (**2004**).
14. J. Jung, M. Park, H. Park, S.B.Shim, Y.Ha Cho, *J. Jung et al. / Toxicology Letters* 200, 1–7,(**2011**).

15. B. G. Katzung, *Basic and clinical pharmacology* ,Lange Medicinal Publications, Californ.,376, (1983)
16. Rang H P, Dale M M, Ritter J M and Flower R T; Rang and Dales pharmacology (6th Ed). Churchill Livingstone.; pp 226 (2007)
17. Borer J. S. and Simon L;. *Arthritis Research and Therapy.*; 7(4):P14-P22 (2003).
18. Choy E H and Panayi G S; *New England J. of Medicine.*; 344(12):907-916 (2001).
19. Chandrasekharan N. V., Dai H, Roos K L, Evanson N K, Tomsik J, Elton T S and Simmons D L;. *Proc Natl Acad Sci. USA* ; 99:13926-13931. (2002)
20. Galanakis D, Kourounakis AP, Tsiakitzis KC, Doulgkeris C, Rekka EA, Gavalas A, Kravaritou C, Charitos C, KourounakisPN , *Bioorg Med Chem Lett* ,14:3639,(2004)
21. Duflos M, Nourrisson MR, Brelet J, Courant J, Le Baut G, Grimaud N, Petit JY, *Eur. J. Med Chem.* ,36:545(2001)
22. Z. Y. Tian, G. J. Du, S. Q. Xie, J.Zhao, W. Y.Gao and C. J. Wang, *Molecules.*,12, 2450-2457, (2007)
23. C.M. Doulgkeris, D. Galanakis, A. P. Kourounakis, K. C. Tsiakitzis, A. M. Gavalas, P. T. Eleftherou, P. Victoratos, E. A. Rekka and P. N. Kourounakis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,16,825-829,(2006)
24. M. Babazadeh, *International Journal of pharmaceutics.*,356, 167-173(2008).
25. O. I. El-Sabbagh and H. M. Rady, *Eur. J. Med. Chem.*,44,1-33, (2009)
26. T. maki, k. takeda, *Benzoic Acid and derivatives*, a03-555, (2002).
27. Kh.A.Al-Badrany,*M. Sc.Thesis*,University of Mosul,Mosul-Iraq.(2005)
28. A.Kh.Ahmade,*Ph. D.Thesis*,University of Mosul,Mosul-Iraq.(1998)

الصفحة	الموضوع	الرقم
4	المقدمة	
7	الفصل الاول : الجزء النظري	
8	المركبات الحلقية الغير متجانسة	1:1
10	البروستاجلاندين	2:1
13	الكيمياء الدوائية	3:1
14	تصميم الدواء	4:1
15	المركبات الدوائية الغير سترويدية المضادة للالتهاب	5:1
16	النابروكسين	6:1
19	بعض طرق تحضير النابروكسين	7:6:1
21	الأهمية البيولوجية والإستخدامات الأخرى للنابروكسين	8:6:1
28	الفصل الثاني: الجزء العملي	1:2
29	المواد الكيميائية المستعملة	2:2
30	الأجهزة المستعملة	4:2
31	طرائق التحضير	5:2
33	تحضير المشتق 185 أستر النابروكسين	6:2
34	تحضير المشتق 186 هيدرازين النابروكسين	7:2
35	الفصل الثالث : النتائج والمناقشة	1:3
37	الجزء الأول: تحضير وتشخيص المركبات	2:3
38	طيف FT-IR للمركب 185	3:3
39	تحضير المركب (186) 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propane hydrazide	4:3

41	طيف FT-IR للمركب 186	6:3
42	الخاتمة والتوصيات	
44	المصادر	
46	المحتويات	