



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة القادسية  
كلية العلوم  
قسم الكيمياء

## تحضير وتشخيص بعض المشتقات الجديدة للهستدين

بحث تقدم به الطالب

مصطفى عباس شاكر

ايمان حامد جندي

الى مجلس كلية العلوم / جامعة القادسية

وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في قسم الكيمياء

(( إشراف ))

أ.د. نبيل عبد الرضا

# الفصل الاول

## الجزء النظري

## الدواء Drug

هو مادة طبيعية أو مصنعة يتناولها الإنسان بغية تحقيق هدف علاجي ، أو وقائي ، أو تشخيصي ، وقد تطور العلم الحديث وكشف النقاب عن كثير من الغموض الذي يلفت هذه المادة السحرية الفاعلة ، وما يعترئها من تغيرات وتفاعلات حيوية عقب دخولها أجسامنا ، وظهر نتيجة ذلك بعلم متخصص اسمه ( علم الادوية Pharmacology ) ، الذي يتناول في دراسته أصناف الدواء المختلفة ، واستخداماتها العلاجية والوقائية والتشخيصية ، وما يدور نتيجة تناولها من تفاعلات حيوية داخل أجسامنا ، وما قد يظهر في جسم متناولها من تأثيرات جانبية ذات نتائج متباينة .

هناك مصادر مختلفة لما تتناوله من أدوية ، ولعل بعضنا يعتقد أن الدواء ما هو إلا مادة كيميائية انتجتها تفاعلات معقدة ، وتلاعبت بها أيادي العلماء في مختبراتهم ، حتى ظهر الدواء في صورته النهائية ، لكن حقيقة الأمر أن تلك التفاعلات الكيميائية ليست المصدر الوحيد الذي تحصل من خلاله على حاجتنا من الدواء ؛ إذ ثمة مصادر أخرى تمد العالم بحاجته من الأدوية المختلفة ، ومن ذلك رحلة الدواء في جسم الإنسان تنقسم رحلة الدواء داخل أجسامنا إلى خمس مراحل ، هي

### 1- دخول الدواء إلى الخلية

يتوجب على جزيئات الدواء المتناولة عبور غشاء الخلية Cell membrane ، وهو حاجز يمنع يحول دون تجوال الدواء بحرية وسهولة ، ويمنع انتقاله عبر سائل الدم إلى أنسجة الجسم المختلفة ، ويجب أن يجد هذا الدواء وسيلة ما يحتال بها على هذا الحاجز ، وينجح من خلالها في اختراق هدفه وهناك عدة وسائل يتحايل بها الدواء على غشاء الخلية كي يسمح له بدخولها ، منها

2 – انتشار الدواء عبر ذوبانه في الدهون Diffusion : و هو ما يحدث مع أقراص الأسبرين - مثلاً - التي تذوب بسرعة في الدهون ، فيسمح لها ذلك بعبور غشاء الخلية الدهنية في المعدة بسهولة ، فتنتقل منها إلى مجرى الدم الذي سيوصله إلى أنسجة الجسم المختلفة .

### 3- الارتشاح Filtration : ويقصد به مرور جزيئات الدواء الصغيرة التي تذوب في الماء

عبر مسامات صغيرة في غشاء الخلية

### 4- يساعد ما يعرف ب (الحامل الخاص Special Carrier) بعض الأدوية على ولوج

الخلايا وطرائق مختلفة تسهل عملية ذوبان الدواء ودخوله إلى الخلية بيسر ومرونة

### 5- تقوم بعض الخلايا بعملية فريدة تجبر من خلالها الدواء على دخول الخلية بغية الاستفادة

منه ، وتحيط هنا الخلية بالدواء المستهدف من جميع الجهات ، وتدفعه إلى دخولها قسراً ،

وهو ما يحدث مع ادوية الفيتامينات مثلاً

### • امتصاص الدواء تعني بامتصاص الدواء عبوره من الخلية نحو مجرى الدم ، وتحكم

هذه العملية عدة عوامل ، منها

### • تمتص خلايا الجسم الأدوية السائلة بصورة أسرع من الأقراص الصلبة ، كما أن

امتصاص المادة الدوائية المأخوذة عبر الحقن الوريدية أسرع من تلك المأخوذة عبر

الحقن العضلية

### • تمتص المعدة والأمعاء السليمتان الدواء بشكل أسرع ، وفي المقابل تضعف بعض

أمراض المعدة والأمعاء عملية امتصاص الأدوية فيهما

### • امتصاص الأدوية غير العضوية Organic drugs - Non سهل من الأدوية

العضوية Organic ، وكذلك هو الحال مع الأدوية التي تذوب في الماء ؛ فإن

امتصاصها أسرع من تلك التي تذوب في الدهون ، ومن جهة أخرى ، كلما كانت

جزيئات الدواء اصغر ، وتركيزها أعلى ، كانت عملية امتصاصها أسرع – كثيراً ما

يؤدي تناول دواء ما إلى تقليل امتصاص دواء آخر ؛ فمادة الأدرينالين مثلاً تضيق

الأوعية الدموية ، وهو ما يضعف امتصاص ما يتناوله المريض من الأدوية الأخرى

### • محتوى المعدة من الطعام والشراب له تأثير في امتصاص بعض الأدوية شرب الشاي

مثلاً . يقلل امتصاص أقراص معدن الحديد

## انتشار الدواء :

بعد تناول الدواء ، وامتصاصه داخل خلايا الجسم ، تبدأ مرحلة جديدة تعرف بمرحلة ( انتشار الدواء Distribution ) ، ويقصد بها وصول جزيئات المادة الدوائية إلى أنسجة الجسم المختلفة منقولة عبر جريان الدم وتتفاوت نسب الدواء المنتشر داخل الجسم بين نسيج وآخر ، ويخضع ذلك لمعدل جريان الدم داخل كل نسيج ؛ فالقلب والكلى والدماغ والكبد مثلاً - تتلقى جريانا دموياً مكثفاً ، وهو ما يعني وصولاً سريعاً لجزيئات الادويه الأتية باتجاهها ، وعلى خلاف ذلك تتأخر المادة الدوائية بعض الشيء في الوصول إلى أنسجة العضلات والأمعاء والجلد ؛ بسبب ضعف ترويتها الدموية مقارنة بما سبقها من اعضاء الجسم .

## التغير الحيوي للدواء

تعدّ عملية التغير الحيوي ( Biotransformation ) المحطة الكبرى في رحلة الدواء الطويلة داخل جسم الإنسان ، ويُقصد بها تغير الدواء عبر تفاعلات كيميائية خاصة من صورته المتناولة إلى صورة المادة الفعالة التي تحقق الهدف العلاجي أو الوقائي المنشود . وتسند مهام القيام بهذه العملية المعقدة إلى الكبد ؛ إذ تتفاعل إنزيماته حيويًا مع جزيئات الدواء التي تصل إليها ، فتغير من معالمها الكيميائية ، وهو ما ينتج منه ظهور خلاصة منتخبة من جوهر المادة الفعالة تلك . كما تسهم الكلى والرئتان والجهاز الهضمي بجزء من عملية التغير الحيوي لما يدخل أجسامنا من دواء

يظهر الأثر المطلوب لما تتناوله من دواء بعد سلسلة طويلة من التفاعلات الكيميائية المعقدة داخل الجسم مروراً بالمراحل المذكورة آنفاً ، ويعمل الدواء المتناول في أجسامنا ضمن مسارات مختلفة تقود في نهاية المطاف إلى تخفيف حدة الأعراض المرضية التي يشكوها المريض ، ومن تلك المسارات

- الطريقة الكيميائية مثل إعطاء مضادات الحموضة التي تقوم بعلاج زيادة حموضة المعدة فيزول الشعور المزعج لدى المريض

- بعض المضادات الحيوية لها القدرة على مهاجمة الكائنات الحية المجهرية التي تسبب المرض ، وهو ما يقود إلى قتلها بصورة مباشرة ، أو إيقاف نموها وتكاثرها ، فنقل اعداد تلك الأحياء الدقيقة في الجسم شيئاً فشيئاً

- تحدّ أدوية علاج داء السرطان من عملية انقسام الخلايا السرطانية الشاذة ، وهو ما ينقص أعداد تلك الخلايا ، ويوقف نمو الورم السرطاني

- إخراج بقايا الدواء من الجسم :

تنشأ عن تعرض الدواء لعملية التغير الحيوي نواتج كيميائية ، ومخلفات غير ذات قيمة أو جدوى ، سرعان ما تتراكم في خلايا الجسم ، ويجب أن تخضع تلك المواد العملية إخراجها من الجسم بغية تنقية الدم والأنسجة المختلفة من اثرها السام . ولكبد الإنسان دوره المهم في عملية إخراج الدواء ، ويظهر أثر ذلك في تحويل بعض الأدوية إلى جزيئات صغيرة يسهل على الجسم التخلص منها ، وثمة طرائق كثيرة ينظف خلالها الجسم ما علق بانسجته وخلاياه من شوائب دوائية ، منها

- إخراج الجهاز البولي الأدوية التي تذوب في الماء عبر البول ، مثل ( البنسلين ) .

- التخلص من بعض أدوية التخدير عبر الجهاز التنفسي مع هواء الزفير الذي يخرج من الرئة

- طرح بعض الأدوية عبر الجهاز الهضمي عن طريق اللعاب ، أو ممزوجة مع فضلات

- خروج أجزاء من مخلفات الدواء مع سائل العرق ، أو مع حليب الأم المرضع ، أو عن طريق الشعر والخلايا الجلدية المتساقطة

## قواعد شف

تعرف قواعد شف على انها نواتج تكتيف ما بين الأمينات الأولية والمركبات الكربونيل (الديهيد او كيتون ) اكتشف هذا التفاعل من قبل شف في عام 1864 م

الصيغة العامة لهذا المركبات  $R-CH=NRI$

حيث R و RI هي مجموعة الكيل ، اربل الكيل او المركبات الحلقية الغير متجانسة .تفاعل شف يتكون من خطوتين : \_الخطوة الأولى تعتبر تفاعل الاضافة وفيها تضاف مجموعة الأمين الى الكربونيل .

\_الخطوة الثانية تعتبر تفاعل حذف وفيه تسحب جزيئة ماء من ناتج الخطوة الأولى .

كل من خطوتي التفاعل تعتبر خطوات عكسية وتخضع للتحفيز بواسطة الحامض او القاعدة تشكيل اصرة ثنائية ما بين الكربون و النيتروجين تلعب دور مهم في التخليق العضوي مما ادى الى قيام الباحثين بالعمل على هذا النوع من المركبات كونها تعتبر ذات فعالية بايولوجية

هامة لذا فهي تستخدم كمضاد للسرطان ( ANTICANCER ) كمضاد للالتهابات -  
وكمضاد للبكتريا وكخافض للحرارة وكمهدء  
قواعد شف المحضرة من الدهايد و كيتون آروماتي مع الأمين اولي أكثر استقراراً من قواعد  
شف المحضرة من الدهايد او كيتون اليفاتي ، تمتلك قواعد شف مجال واسع من التطبيقات في  
الكيمياء التحليلية ، الكيمياء اللاعضوية والكيمياء الحياتية  
وكمثال على وجودها في الكيمياء الحياتية فهي تظهر وسطية مهمة في عدد من التفاعلات  
الانزيمية المتضمنة تدخل مجموعة الأمين للانزيم مع مجموعة الكاربونيل للمادة الاساس ( substrate )  
يمكن لمركبات قاعدة شف أن تحضر من تفاعل الأمينات العطرية مع مركبات  
حاوية على مجموعة كاربونيل ، حيث تحدث عملية إضافة محبة النوى ويتشكل أولاً  
هيميامينال hemiaminal ، يتبعه تفاعل بلمهة ليعطي الإمين (قاعدة شيف )

### الكيمياء العضوية

هي أحد فروع علم الكيمياء وهي العلم الذي يدرس بناء مركبات الكربون والهيدروجين  
وخواصها وتركيبها وتفاعلاتها وتحضيرها والتي يمكن أن تحتوي على أي عدد آخر من  
العناصر مثل النيتروجين ، الأكسجين الهالوجينات ، وأحيانا قليلة الفسفور او الكبريت  
التعريف الأصلي الكيمياء العضوية تم اختياره بصورة خاطئة اعتمادا على أن هذه المركبات  
كانت دائما ما تنتمي بشكل أو بآخر للعمليات الحيوية في الكائنات الحية ولاحقا تم التعامل مع  
هذه المركبات التي تنتمي للعمليات الحيوية في فرع من فروع الكيمياء العضوية يسمى  
الكيمياء الحيوية بينما تتعامل الكيمياء غير العضوية بعيدا عن مركبات الكربون المعقدة ،  
والتي لا تحتوي على روابط كربون . كربون ( مثل أكسيدات الكربون ، الأحماض ، الأملاح ،  
الكاربيدات ، المعادن ) . وهذا بالطبع لا ينفي وجود مركبات عضوية غير معقدة لا تحتوي  
على روابط كربون - كربون مثل (الميثان ومشتقاته البسيطة ) .

ونظرا للخواص الفريدة للمركبات عديدة الكربون فإنه يوجد مدى بالغ الاتساع لاستخدامات  
المركبات العضوية فمثلا تدخل المركبات العضوية كمكونات أساسية في عديد من المنتجات  
(البويات واللدائن ، الطعام المتفجرات والأدوية والمنتجات البتروكيماوية وعديد من المنتجات  
الأخرى ) وبالطبع بعيدا عن بعض الاستثناءات البسيطة فإنها تكون أساس كل العمليات  
الحوية كما أن اختلاف أشكال ونشاط المستبدلات في المركبات العضوية يؤدي لوجود

وظائف وأشكال مختلفة لهذه المركبات مثل حفز الإنزيمات في التفاعلات الحيوية في الأنظمة الحية وهذه التفاعلات بشكل أو بآخر تعتبر المحور الذي تدور حوله أشكال الحياة ونظرا للخواص الفريدة للكربون فإنه يعتقد أنه يمكن أن يوجد شكل من أشكال الحياة على النجوم الأخرى اعتمادا على الكربون ، وذلك على الرغم من إحصائية تغيير ذرة الكربون بذرة سيليكون والذي يقع أسفل الكربون في الجدول الدوري كما تتضمن أيضا الكيمياء العضوية التصنيع الكايرالي الكيمياء الخضراء ،كيمياء الموجات الصغيرة ،الفلورين ، مطياف الموجات القصيرة

## الوصف والتسمية

الكيمياء العضوية هي كيمياء مركبات الكربون ، وترجع هذه التسمية انسجاما مع تصنيف المركبات - نسبة إلى مصادرها - إلى لا عضوية inorganic و عضوية ، إذ يحصل على المركبات العضوية من الفلزات minerals ، ويحصل على المركبات العضوية من المصادر النباتية والحيوانية ، أي المواد التي تنتجها المتعضيات الحية وقد اعتقد كثير من الكيميائيين حتى عام 1850 أن أصل المركبات العضوية يعود إلى المتعضيات الحية ، وبالتالي لا يمكن تحضيرها من مواد لا عضوية تتصف جميع المركبات ذات المنشأ العضوي بصفة مشتركة في الأحتواء على عنصر الكربون وبني مصطلح لاعضوية « للدلالة على هذه المركبات والمركبات المماثلة لها على الرغم من أنه أصبح من الممكن تحضيرها مختبرياً وليس الحصول عليها من المصادر الحية واستمر التقسيم بين المركبات اللاعضوية والمركبات العضوية حتى هذا اليوم

لا يمكن التقسيم بدون الحصول على وصف كامل للمكونات المفردة للمركب العضوي . وعلى عكس الكيمياء الغير عضوية والتي يمكن فيها وصف المركب الكيميائي بواسطة معرفة الرموز الكيميائية للعناصر الموجودة في المركب و عدد كل منها فإنه في الكيمياء العضوية يجب معرفة ترتيب هذه الذرات بالنسبة لبعضها البعض أيضا ليكون هناك توصيف كامل.



## التصنيف

بأيجاز يتم تصنيف المواد العضوية طبقا لترتيب بنائها الجزيئي وبطريقة تواجد الذرات الأخرى بالنسبة لذرة الكربون الرئيسية . بينما يفترض أن ذرات الهيدروجين تشغل كل التكافؤات الفارغة لذرات الكربون ، والتي مازالت باقية بعد الأخذ في الإعتبار التفريعات المختلفة الذرات الأخرى الروابط المتعددة

## خواص المواد العضوية

المركبات العضوية غالبا ما تكون مرتبطة تساهميا. وهذا يسمح بوجود الأشكال البنائية الفريدة مثل السلاسل الطويلة والحلقات. والسبب لإستطاعة الكربون تكوين مثل التركيبات الفريدة والمركبات العديدة للكربون هو يمكن أن تكون روابط تساهمية ثابتة مع بعضها. وبعكس المواد الغير عضوية، فإن المركبات العضوية تذوب، تغلى، تتأصر، وتتحلل  $300\text{ }^{\circ}\text{C}$  تحت وتميل المركبات العضوية المتعادلة لأن تكون ذوبانها أقل في الماء بلمقارنه بعديد من الاملاح الغير عضوية، فيما عدا بعض المركبات مثل المركبات الأيونية العضوية والكحولات ذات الوزن الجزيئي المنخفض، الأحماض الكاربوكسيلية حيث تتواجد رابطة هيدروجينية . وتميل المركبات العضوية للذوبان في المذيبات العضوية والتي غالبا ما تكون مواد نقية مثل الإيثر أو الإيثانول أو المخاليط مثل المذيبات البارافينية مثل الإيثرات البترولية المختلفة، أو مدى المخاليط الأروماتية النقية التي يتم الحصول عليها من تقطير البترول بالفصل الفيزيائي أو بالتحويل الكيمياء.

الذوبانية في المذيبات المختلفة تعتمد على نوع المذيب وعلى المجموعة الفعالة في حالة وجودها. ويتم دراسة المحاليل بواسطة علم الكيمياء الفيزيائية. ومثل الأملاح الغير عضوية يمكن للمركبات العضوية أن تكون بللورات . الخواص الفريدة للكربون في المركبات العضوية تعود لأن تكافؤه لا يجب أن يؤخذ عادة من العناصر الأخرى، وعندما لا يتم، فإنه ينتج عن ذلك حالة تسمى إصطلاحا بعدم التشبع . وفي هذه الحالة نتحدث عن الرابطة ثنائية أو ثلاثية بين ذرتي كربون. ويسمى التبادل الذي يحدث بين الرابطة الأحادية والرابطة الثنائية في سلسلة بترافق الروابط المزدوجة. بينما يمثل البناء الأروماتي حالة خاصة والتي يحدث الترافق فيها في حلقة مقفولة.

## توضيح البناء الجزيئي

المركبات العضوية تتكون من ذرات كربون، وهيدروجين ومجموعات فعالة. للكربون تكافؤ رباعي، والهيدروجين أحادي، وغالبا ما تكون المجموعات الفعالة أحادية التكافؤ. ويمكن معرفة درجة التشبع من عدد ذرات الهيدروجين والكربون. ويمكن لمعظم ولكن ليس كل التركيبات أن تلاحظ وتقيم طبقا لقاعدة التكافؤ البسيطة والتي تنص على أنه يوجد رابطة لكل رقم تكافؤ.

ومعرفة المعادلة الكيميائية للمركب العضوي ليست كافية نظرا لإمكانية وجود عديد من الأيزومرات. وغالبا ما تتواجد المركبات العضوية كمخاليط. ونظرا لأن عديد من المركبات العضوية لها نقط غليان منخفضة و تذوب بسهولة في المذيبات العضوية فإنه توجد طرق عديدة لفحص المخاليط لمكوناتها النقية وهذه إحدى خواص الكيمياء العضوية ومن هذه الطرق التقطير،التبللر،الكروماتوجرافي. وهناك عدة طرق للإستدلال على بناء المركب العضوي، والطرق الآتية مرتبة أبجديا:

علم تبللر: وهى أدق الطرق لتحديد هندسة الجزيء، وعموما، فإنه من الصعب الحصول على بلورات بحجم كافي وبجودة عالية للحصول على صورة نقية، ولذا فإنها لا تزال من طرق التحليل الثانوية:

**التحليل العنصري:** طريقة هدمية تستخدم لتحديد التركيب العنصري للجزيء:

**المطياف تحت الأحمر:** يستخدم غالبا لتحديد وجود أو غياب مجموعات فعالة معينة.

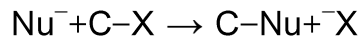
**قياس مطياف الكتلة:** يستخدم لتحديد الوزن الجزيئي للمركب ومن سلوك الأجزاء الناتجة يمكن معرفة تركيبه.

**مقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي (NMR):** ويحدد الأنوية المختلفة في بيئتها الكيميائية.

**UV:** يستخدم لتحديد درجة الترافق في النظام. كما توجد طرق أخرى في الكيمياء التحليلية.

## التفاعلات العضوية

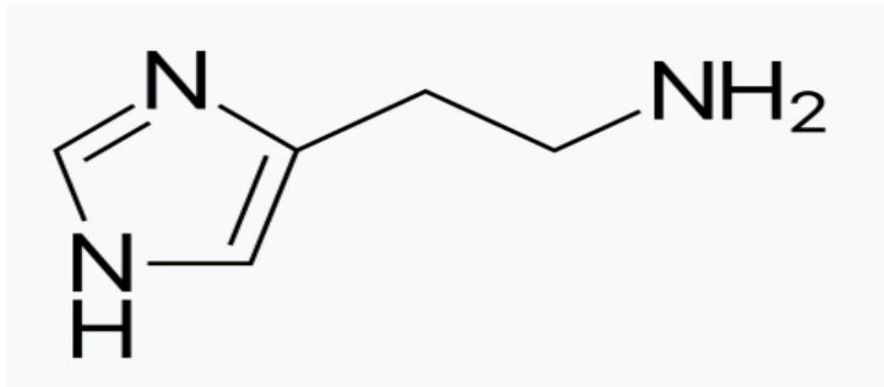
التفاعلات العضوية هي تفاعلات كيميائية تتضمن مركبات عضوية. وبينما يجتاز الهيدروكربون النقي أنواع معينة من التفاعلات، فإن عديد من التفاعلات العضوية تتم بواسطة المجموعات الفعالة. والنظرية العامة لهذه التفاعلات تهتم بالتحليل الدقيق لخواص هذه المجموعات مثل الألفة الإلكترونية للذرات المؤثرة، قوة الرابطة، الإعاقة الفراغية. وهذه المواضيع تحدد الثبات النسبي للوسيط النشط، والذي عادة ما يحدد مباشرة اتجاه التفاعل. ومثال عام لهذا التفاعل هو تفاعل الاستبدال والذي يكتب كالتالي:



حيث تمثل X بعض المجموعات الفعالة و Nu هو محب للنواة .

وتوجد بعض الملاحظات الهامة لمثل هذا التفاعل. حيث لا يهتم حدوثها بطريقة عفوية أم لا حيث انها تتم طبقا لطاقة جيبس الحر للتفاعل. ويمكن تحديد الطاقة المنطلقة أو الممتصة في التفاعل طبقا للتغيرات الحادثة في الإنثالبي. كما توجد بعض الملاحظات الأخرى المتضمنة ما إذا كان هناك تفاعل جانبي يحدث أثناء التفاعل. وغالبا ما تنتج التفاعلات الجانبية نواتج غير مرغوب فيها والتي يمكن أن تكون إما سهلة أو صعبة الفصل عن النواتج الاصلية .

## هستامين Histamine



هو مركب عضوي نيتروجيني حيوي فعال من عائلة أحاديات الأمين. ببساطة الهستامين ليس سوى مادة طبيعية تنتج في أجسامنا وتتواجد في معظم الأطعمة وتتطلق هذه المادة عند إصابة الجسم بالتوتر أو بالحساسية. ومن أهم وظائف الهستامين أنه يعتبر ناقلاً عصبياً أو كيميائياً يعمل على نقل الإشارات من عصب إلى آخر.

يستجيب الهستامين للحساسية عن طريق تحفيز إنتاج أجسام مضادة تلتصق أنفها بالخلايا الصارية أو البدنية كردة فعل للحساسية. ينطلق الهستامين الموجود في أجسامنا من الخلايا الصارية مسبباً حكة للعيون، والكثير من مخاط الأنف والطفح الجلدي والصداع والإسهال وغيرها.

يتم التحكم في مستويات إنتاج واستهلاك الهستامين عند الأشخاص الذين يتمتعون بصحة جيدة عن طريق أنزيم يسمى بـ diamine oxidase ويعرف اختصاراً بـ DAO، ووظيفته هي تكسير الهستامين، ولكن نقص هذا الإنزيم في بعض الحالات يؤدي إلى تراكم الهستامين في الجسم مسبباً مجموعة عديدة من الأعراض.

### اكتشاف الهستامين:

تم تصنيع الهستامين لأول مرة في عام 1907 وظهرت خصائصه الدوائية في عام 1911، وهو مركب أميني (amine) تم استخراج أول مرة من الأنسجة (histo) ومن هنا جاءت التسمية.

يُفرز الهستامين عادة عند الإصابة بمعظم أنواع الحساسيات مثل حساسية الأنف، حبوب اللقاح، البنسلين، السلفا، وحبوب الاسبرين وسموم الحشرات، وكذلك من الأطعمة مثل البيض والقمح والحليب والسمك.

أعراض اضطراب الهستامين واسعة جداً بحيث يمكن لأي شخص أن يميز واحداً منها على الأقل، ومع ذلك يجب أن لا ننسى بأن هذه الأعراض قد تكون ناجمة عن مشاكل وأمراض أخرى مختلفة.

يمكن الكشف عن مستويات (diamine oxidase) DAO في الجسم من خلال فحص طبي خاص، وهناك طريقة أخرى تعتمد على الأسلوب التجريبي مثل اختبار وخز الجلد وهذا أفضل من التخمين العشوائي ولكن لا تزال الطريقة غير دقيقة للغاية.

أما عند النساء فيكون إنتاج إنزيم DAO متقلباً بسبب الدورة الشهرية وهذا يعني أن اضطراب الهستامين أو ما يسمى بحساسية الهستامين يكون في أسوأ حالاته في الطور التجريبي، ومع التقلب الشهري يكون من الصعب اكتشاف الأطعمة التي قد تكون سبباً في حدوث هذه الحساسية.

وفي سيناريو آخر عندما تزداد مستويات DAO خلال فترة الحمل، تحدث مجموعة من التغيرات ويصبح من السهل عدم ملاحظة أعراض حساسية الهستامين. عموماً، إذا تجاوز مستوى الهستامين 2 mg/L في المشروبات و 50 mg/Kg في الأطعمة يعتبر خطراً.

الأشخاص المصابين باضطراب أو تعصب الهستامين يميلون للتفاعل حتى مستويات منخفضة لأنهم ذو حساسية خاصة. إذا كانت لديك على الأقل واحدة من الأعراض المذكورة في نظام غذائي منخفض الهستامين أو باستخدام أدوية مضادة للهستامين، عندها ربما يكون لديك اضطراب أو تعصب الهستامين. عند الأشخاص الذين يشكون بإصابتهم باضطراب الهستامين يجب عليهم أولاً أن يجروا اختبار الحساسية الغذائية للتحكم بها قبل الخضوع لاختبارات أكثر تخصصاً.

هنالك العديد من الأطعمة في العالم لا تؤثر إطلاقاً في الحساسية للهستامين. لذلك يمكن أن تتدهش من اكتشاف بعض تفاعلات الأطعمة وفيما يلي بعض الأمثلة:

هنالك الكثير من الأطعمة التي قد تحتوي على الهستامين أو تسبب إطلاق الهستامين في أجسامنا، هذه الأنواع تسبب باضطراب الطعام والذي يختلف عن حساسية الطعام بأن النظام المناعي لا يكون مشمولاً في التفاعل ولكن الأعراض قد تبدو مشابهة لأعراض حساسية الطعام. الأطعمة المخمرة قد تسبب أعراض الحساسية لأنها أيضاً تحتوي على الهستامين أو بسبب وجود الخميرة المساعدة في عملية التخمير.

#### الأطعمة الغنية بالهستامين:

- المشروبات الكحولية وخاصة البيرة والنبيذ
- الأنشوفة
- الافوكادو
- الأجبان و خصوصاً المعمرة و المخمرة مثل البارميزان والجبن الأزرق والروكفور
- عصير التفاح

- الفواكة المجففة مثل المشمش والتمر والخوخ والتين والزبيب
- الأطعمة المعمرة مثل اللحوم المملحة أو المدخنة
- سمك الأسقمري البحري
- الفطر

### استخدام الهستامين

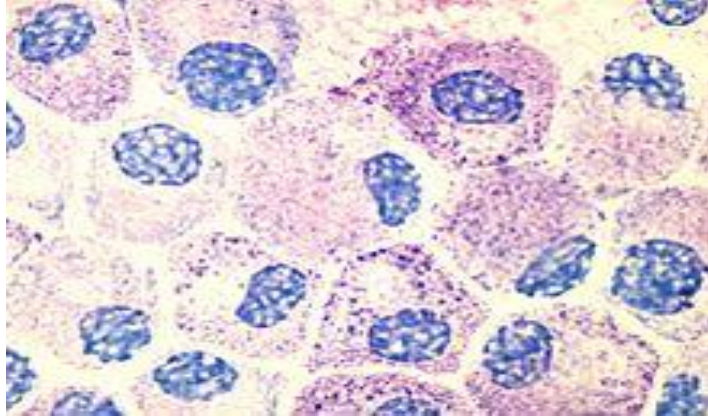
يستخدم الهستامين علاجياً كمادة تشخيصية لفحص كفاءة إفرازات الجهاز الهضمي وكعلاج لقاحي تدريجي لإزالة أو تخفيف استجابة الجسم للمستويات العالية من الهستامين ، ولحالات بعض أنواع السرطانات المتقدمة، لفقدان السمع، الألام العصبية بالوجه ولتشخيص حالات فصام العقل وذلك لما له من خاصية فارماكولوجية عالية في توسيعه للأوعية الدموية وتحريضه على إنتاج وإفراز الحمض المعدي والعصارات المعوية وخاصة الإنزيم ببسين. يدخل في استجابة جهاز المناعة الموضعي وتنظيم إفراز وإنتاج حمض المعدة، وأثناء التفاعلات التحسسية (فرط الحساسية) حيث يعمل كوسيط مباشرة للتفاعلات التحسسية السريعة ، عندما يفرز ويحرر من قبل mast cells يؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية ولزيادة نفاذية جدار الأوعية الدموية وهذا يؤدي إلى ظهور أعراض الحساسية مثل سيلان الأنف، تدميع العينين ، وفي الرئة يؤدي تورم وضيق الممرات الهوائية لمنع الغبار ومسببات الحساسية من الولوج إلى داخل الجسم والمحصلة لسوء الحظ هو صعوبة في التنفس (أزمة صدرية)، صدمة تحسسية قاتلة أو فرط الحساسية.

من هذا يتضح أن الهستامين ليس في حقيقته سماً، فهو هرمون حيوي داخلي مهم له وظائف مهمة يؤديها لحماية الكائن الحي مثله مثل باقي الهرمونات الأخرى المشابهة في التركيب الكيماوي والوظائف الفسيولوجية (السيروتونين والأدرينالين والنور أدرينالين وغيرها)، فكمياته التي تفرز إلى مجرى الدم عند الحاجة له تكون مقننة كما أنه يتأيض (تزال سميته) بسرعة في الدم بواسطة الإنزيمات.

الهستامين ينتج زيادة نفاذية الأوعية الدموية، ما يساعد السائل للهروب من الشعيرات الدموية إلى الأنسجة، الأمر الذي يؤدي إلى الأعراض الكلاسيكية للحساسية - سيلان الأنف والعيون. الهستامين أيضاً يُعزّز تشكل الأوعية الدموية. مضادات الهستامين تمنع الانتفاخ (التورم)، و توسع الأوعية الدموية الناتجين استجابةً للهستامين، عن طريق منع ارتباط الهيستامين مع مستقبلاته على الأعصاب والعضلات الملساء الوعائية، الخلايا الغدية، البطانة، والخلايا البدينة.

بذلك فإنها تكون كالمضاد التنافسي للهستامين. وتتنبأ الحكة والعطس من خلال عمل مضادات الهستامين على تثبيط المستقبلات على الأعصاب الحسية الأنفية .

### تخزين وتحرير الهستامين



(شكل الخلايا البدينة)

يتم إنشاء معظم الهستامين في الجسم في حبيبات في الخلايا البدينة وخلايا الدم البيضاء (الكريات البيض) تسمى

الخلايا القاعدية . تعد الخلايا البدينة عديدة بشكل خاص في مواقع الإصابة المحتملة - الأنف والفم والقدمين وأسطح الجسم الداخلية والأوعية الدموية. يوجد الهستامين الذي لا يحتوي على الخلايا البدينة في العديد من الأنسجة ، بما في ذلك الدماغ ، حيث يعمل بمثابة ناقل عصبي. هناك موقع مهم آخر لتخزين وإطلاق الهستامين وهو خلية تشبه الأمعاء ( ECL ) في المعدة.

إن أهم آلية فيزيولوجية مرضية للخلايا البدينة وإطلاق الهستامين basophil هي مناعية . إن توعية من قبل فريق الخبراء الحكومي الدولي للأجسام المضادة ، عندما تتعرض degenerate التي تعلق على الأغشية لمناسبة المستضد . بعض الأمينات وقلويدات ، بما في ذلك الأدوية كما المورفين ،

## مضاد الهيستامين

هي الادوية التي توقف عمل الهيستامين سواء عن طريق حصر مستقبلات الهيستامين او بأيقاف صنع الهيستامين تستخدم مضادات الهيستامين عادةً لعلاج الحساسية. تشمل انواع من المضادات :

### مضاد لمستقبلات الهيستامين من النوع الأول H1

. مضادات مستقبلات الهيستامين من النوع الأول تُستخدم لعلاج أعراض الحساسية في الأنف (مثل: الحكّة، سيلان الأنف، والعطاس) ولها استخدام غير رسمي في علاج الأرق. في بعض الأحيان، تُستخدم لعلاج داء الحركة والدوار الناتج عن اضطرابات الأذن الداخلية. ومن الامثلة على ذلك :

- دوكسيلامين (Doxylamine) يستخدم بدون وصفة طبية كمنوم
- إيباستين (Ebastine)
- إمبرامين (Embramine)
- فيكسوفينادين (Fexofenadine)
- هيدروكسيزين (Hydroxyzine)
- ليفوسيتريزين (Levocetirizine)
- لوراتادين (Loratadine)
- ميكلوزين (Meclozine) استخدامه الشائع لمنع الاستفراغ
- ميرتازابين (Mirtazapine) يستخدم لعلاج الاكتئاب، ولمنع الاستفراغ ولتحفيز الشهية
- أولوباتادين (Olopatadine) استخدام موضعي
- أورفينادرين (Orphenadrine) يشبه دايفينهيدرامين كمرخي عضلات وضد مرض (الباركينسون)
- فينيندامين (Phenindamine)
- كويتيابين (Quetiapine) مانع للامراض العقلية ؛ الاسم التجاري (Seroquel) سيروكويل



## ومضاد لمستقبلات الهيستامين من النوع الثاني H2

مضادات مستقبلات الهيستامين من النوع الثاني تُستخدَم لعلاج مشاكل الحموضة في المعدة (مثل: القرحة الهضمية والارتداد المريئي). مضادات الهيستامين تعمل عن طريق الارتباط بمستقبلات الهيستامين من النوع الأول الموجودة على الخلايا البدينة (أو الخلايا السارية أو ما يُعرف بـ "خلايا الماست")، العضلات الملساء، الخلايا المبطنة للأوعية الدموية، وخلايا خاصة في الدماغ، وعن طريق الارتباط بمستقبلات الهيستامين من النوع الثاني الموجودة في القناة الهضمية، خاصة في المعدة. أمثلة على ذلك تشمل:

- سيميتيدين (Cimetidine)
- فاموتيدين (Famotidine)
- لافوتيدين (Lafutidine)
- نيزاتيدين (Nizatidine)
- رانيتيدين (Ranitidine)
- روكساتيدين (Roxatidine)
- تيوتيدين (Tiotidine)

## مضادات الهيستامين من النوع الثالث H3

مضادات الهيستامين من النوع الثالث تُعتبر من تصنيف العقاقير المستخدمة لمنع عمل الهيستامين على مستقبلات هيستامين من النوع الثالث. خلافا لمضادات الهيستامين من النوعين الأول والثاني، والتي لديها وظيفة طرفية، ولكنها تُسببُ النعاس إذا كانت ممنوعة من الدماغ، مضادات هيستامين من النوع الثالث موجودة في الغالب في الدماغ، وهي مستقبلات ذاتية مثبّطة موجودة في النهايات العصبية الهيستيمانية، التي تعدل إفراز الهيستامين. إفراز الهيستامين في الدماغ يحفز الإفراز الثانوي للناقلات العصبية المثيرة؛ مثل الجلوتومات Glutamate، والاستيل كولين Acetylcholine، عن طريق تحفيز مستقبلات هيستامين من النوع الأول الموجودة في القشرة المخية. خلافا للمضادات الهيستامين من النوع الأول التي تُسببُ النعاس، فإنّ مضادات الهيستامين من النوع الثالث تعمل على تنشيط و تنبيه الدّهن، ويتمّ عمل أبحاث عن كونها أدوية لعلاج الحالات العصبية مثل مرض الزهايمر.

أمثلة على مضادات الهيستامين من النوع الثالث:

- كلوبينبروبيت (Clobenpropit)

•سيبروكسيفان (Ciproxifan)

•كونيسين (Conessine)

•ثيوبيراميد (Thioperamide)

#### مضادات الهيستامين من النوع الرابع H4

•ثيوبيراميد (Thioperamide)

#### مضادات الهيستامين الشاذة

إنها تمنع النشاط الأنزيمي للحامض الأميني هيستادين ديكاربوكسيليز Histidine decarboxylase:

•ترايتوكوالين (Tritoqualine)

•كاتيكين (Catechine)

#### أنواع مضادات الهيستامين

هناك العديد من مضادات الهيستامين الشائعة، وتشمل

قطرات أزلاستين (Optivar)

بخاخ الأنف ( Astepro،Astelin،Azelastine )

كاربينوكسامين (Palgic)

سيبروهيبتادين

ديسلوراتادين (Clarinx)

قطرات إيميداستين (Emadine)

هيدروكسيزين ( Vistaril،Atarax )

ليفوكاباستين (Livostin)

ليفوكاباستين عن طريق الفم (Xyzal).

#### كيف تعمل مضادات الهيستامين

تعمل الأدوية عن طريق منع تأثيرات الهيستامين، وهي مادة يتم إفرازها في الجسم تسبب لك أعراض الحساسية. فعندما يلامس جسمك أي من مسببات الحساسية، مثل حبوب اللقاح، أو وبر الحيوانات الأليفة، أو الغبار، فإنه يصنع مواد كيميائية تسمى الهيستامين، التي تسبب انتفاخ

الأنسجة في أنفك، وطفح جلدي.وبدورها تقوم مضادات الهيستامين بالتقليل أو حجب الهيستامين، لذلك فهي توقف أعراض الحساسية، فمثلا لعلاج احتقان الأنف، قد يوصي طبيبك بمزيج الاحتقان مع مضادات الهيستامين.

يمكن شراؤها بدون وصفة طبية (OTC) أو تعطى كوصفة طبية، وتأتي مضادات الهيستامين بأشكال مختلفة، مثل الكبسولات، الأقراص، السوائل، قطرات العين، الحقن، بخاخات الأنف.

### الأعراض الجانبية

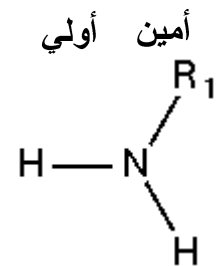
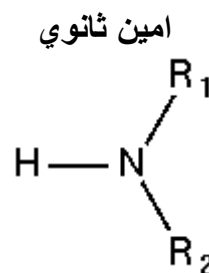
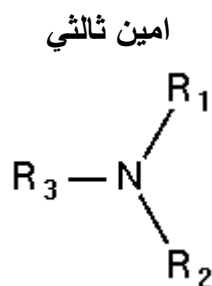
عادة ما تسبب مضادات الهيستامين من النوع الأول الدوخة ، وضعف التركيز ، وجفاف الفم ، والنعاس ، كما تسبب تحسناً من الضوء ( Photo - phobia ) أو عدم وضوح الرؤية ، كما يمكن أن تسبب الإمساك .

العوارض الجانبية للنوع الثاني هي صداع ، وجفاف في الفم والأنف . كما أن مضادات الهيستامين من النوع الأول قد تتعارض مع أدوية أخرى لتسبب أضراراً وخيمة ، مثل مضادات الاكتئاب والكحول ، كما أنه يجب عدم أخذ مضادات الهيستامين من النوع الأول مع أدوية ألزهايمر ؛ لأنها تثبط من فعاليتها . أما بالنسبة

للأعراض الجانبية لأدوية النوع الثاني فهي الصداع ، والإسهال ، والم في العضلات الجرعات يُمكن للشخص أخذ مضاد الهيستامين حسب الأعراض و الكورار قلويدات، يمكن أن تحل محل الهيستامين في حبيبات وتسبب صدوره. تم العثور على المضادات الحيوية مثل البوليمكسين أيضا لتحفيز إطلاق الهيستامين.

يحدث إطلاق الهيستامين عندما ترتبط المواد المثيرة للحساسية بالأجسام المضادة المرتبطة بالخلية.

### مجموعة الامين



الأمين من أمونيا (مركب عضوي نتروجيني) ينتج عن استبدال جذر أو جذرين أو ثلاثة جذور هيدروكربونية مكان ذرات الهيدروجين في جزيء الأمونياك.

الأمينات: هي عبارة عن مشتقات الأمونيا تستبدل فيها ذرة هيدروجين أو أكثر بمجموعة أو أكثر قد تكون ألكيلية (أمينات أليفاتية) أو أربيلية (أمينات أروماتية). وهي مركبات عضوية قاعدية لإحتوائها على ذرة النيتروجين والتي تحمل زوجا من الإلكترونات الحرة غير مشاركة.

تقسم الأمينات إلى أمينات أولية وثنائية وثالثية بناء على عدد ذرات الكربون المرتبطة مباشرة بذرة النيتروجين حيث أن الأمين الأولي يحتوي على ذرة كربون واحدة مرتبطة بذرة النيتروجين ، بينما ترتبط ذرة نيتروجين الأمين الثانوي بذرتي كربون ، ويحتوي الأمين الثالثي على ثلاث ذرات كربون مرتبطة بذرة نيتروجين ، وعندما تكون ذرة النيتروجين هي إحدى الذرات المكونة للحلقة في المركب الحلقي فإن الأمين عندئذ يسمى أمين حلقي غير متجانس مثل مركب البيبيريدين والبيروليدين اللذان يتصرفان مثل تصرف الأمينات الثانوية الأليفاتية.

#### أصناف الأمينات

الأمينات الأليفاتية لا تمتلك حلقة عطرية مرتبطة بشكل مباشر بذرة النيتروجين. [2] الأمينات العطرية تمتلك ذرة نيتروجين مرتبطة بالحلقة العطرية كما في مركبات الأنيلين المختلفة. الحلقة العطرية (الأروماتية) تقلل قلوية الأمين اعتمادا على التفرعات الموجودة عليها. وجود مجموعة الأمين يزيد من قدرة الحلقة العطرية على التفاعل (يزيد تفاعلها) بسبب وجود تأثير مانح للإلكترونات.

ولذلك تنظم الأمينات ضمن أربع تصنيفات فرعية:

أمينات أولية تحوي زمرة أمينية مرتبطة بجذر ألكيلي واحد.

أمينات ثانوية تحوي زمرة أمينية مرتبطة بجذرين ألكيليين.

أمينات ثالثية تحوي زمرة أمينية مرتبطة بثلاث جذور ألكيلية.

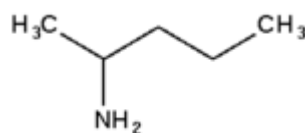
أمينات حلقية وهي إما أمينات ثانوية أو ثالثية.

## اصطلاح التسمية

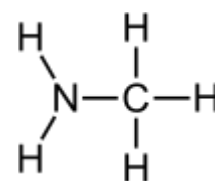
تسمى الأمينات بطرق متعددة. نموذجيا، يعطى المركب البادئة "أمينو-" أو اللاحقة "- أمين". البادئة "N-" تدل على وجود التفرع على ذرة النيتروجين. المركب العضوي الذي يمتلك عدة مجموعات أمين يسمى ديامين، تريامين، تترامين، وهكذا.

## التسمية النظامية لبعض الامينات الشائعة

الأمينات القليلة الذرات تسمى باستخدام اللاحقة " أمين " ، الأمينات كثيرة الذرات تسمى باستخدام البادئة "أمينو-". اتحاد الأيوباك بالرغم من ذلك لا يعتمد هذه الاصطلاح بل يفضل صيغة الألكان أمين، على سبيل المثال بنتان-2-أمين.



-أمينوبنتان



ميثيلامين

## الخصائص الفيزيائية

يؤثر الترابط الهيدروجيني بشكل هام على خصائص الأمينات الأولية والثانوية. لذلك تكون درجة الغليان للأمينات أعلى منها للفوسفينات المناظرة لها، لكنها أقل من تلك التي للكحولات المناظرة من حيث عدد الذرات. على سبيل المثال، الميثيلامين والإيثيلامين هما غازان في الظروف المعيارية، في حين أن الكحولين المناظرين لهما الميثانول (ميثيل الكحول) والإيثانول (إيثيل الكحول) على التوالي هما سائلان. الأمينات الغازية تمتلك رائحة مميزة تشبه رائحة الأمونيا في حين أن الأمينات السائلة لها رائحة سمكية مميزة.

---

## الفصل الثاني

### الجزء العملي

### المواد الكيميائية المستخدمة

- البنزولدهايد
- الكلوروفورم
- ايثانول
- مضاد الهستامين
- حامض الخليك الثلجي
- الماء

### الادوات المستخدمة

- الكأس
- القمع
- ورقة الترشيح
- محرار
- دورق زجاجي
- مصدر حراري
- محرك زجاجي
- قمع بخنر
- مكثف
- دورق ثلاثي العنق
- ورقة TLC
- مجفف
- آلة طحن

### الاجهزة المستخدمة

تم استخدام جهاز قياس درجة الانصهار (Melting points) لقياس درجة الانصهار للمركبات المحضرة

## إعادة التبلور

تتم العملية عن طريق حل المادة النقية مع الشوائب المرافقه في مذيب مناسب ثم بإجراء عملية التبلور مرة اخرى 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.

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 ملوثة 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

شروط المذيب المستخدم :

1- غير سام

2- غير قابل للاشتعال

3- متوفر

4- رخيص الثمن

5- لا يتفاعل مع المادة المراد تنقيتها

6- يسمح بتكوين بلورات بعد انتهاء عملية التبريد

7- درجة غليانه منخفضة

### طريقه العمل :

تم اخذ الدواء وطحنه ثم تم قياس الخواص الفيزيائية له قبل عملية التبلور وبعد عملية التبلور (درجة الانصهار - IR)

– نضع 4.5g من الهستادين في كأس ونضيف اليه 75ml من الايثانول وقليل من الماء حيث يكون المزيج ساخن عند اضافته المادة الصلبه ونضعه على المصدر الحراري .



– نضع القمع في الدورق المخروطي وبه ورقه الترشيح نرشح المزيج وهو ساخن ومن ثم نأخذ الراشح الموجود في الدورق ونضعه في الثلج او في التبريد لكي يبرد وعندما تتكون البلورات في الدورق المخروطي نرج الدورق المخروطي وثم نرشح مرة اخرى

– نرشح مرة ثالثة وذلك باستخدام قمع بخنر حيث عند اتمام عملية الترشيح نأخذ ورقه الترشيح وعليها الراسب حيث تكون هذه المادة النقيه

– وزن المادة النقيه ( الهستادين) التي تم الحصول عليها =0.73g

#### قياس درجات الانصهار للمركبات العضويه في المختبرات الكيمياء

درجة الانصهار للمادة الصلبه هي الدرجة التي تتحول عندها المادة الصلبه الى حاله سائله والقياس الدرجة الانصهار تستخدم جهاز يعرف (بجهاز قياس درجة الانصهار) المركبات العضويه لها درجات انصهار منخفضة مقارنة مع المركبات الغير عضويه والتي لها درجات انصهار عاليه وعند القياس درجة الانصهار تستعمل انابيب شعريه دقيقه مفتوحة من طرف ومغلقة من الطرف الاخر حيث تعبأ بها المادة المراد قياس درجة انصهارها ومن ثم يوضع هذا الانبوب الشعري الدقيق في جهاز قياس درجة الانصهار حيث تم حساب درجة الانصهار لمادة الهستادين قبل عمليه التبلور وبعد عمليه التبلور

درجة الانصهار الابتدائيه قبل عمليه التبلور =209

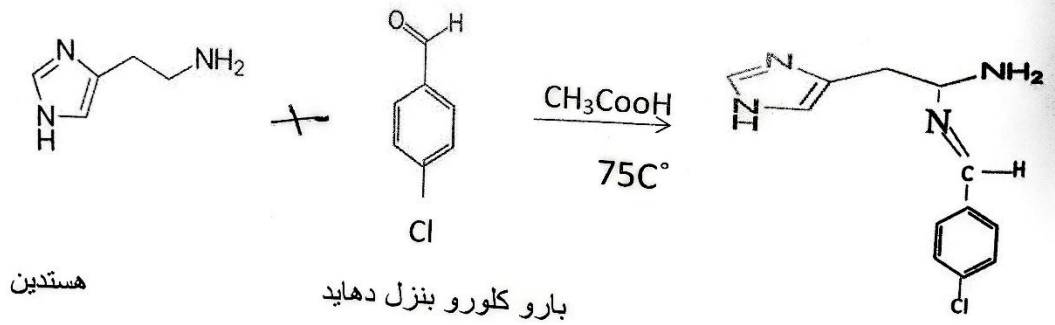
درجة الانصهار النهائيه قبل عمليه التبلور =217

درجة الانصهار الابتدائيه بعد عمليه التبلور =185

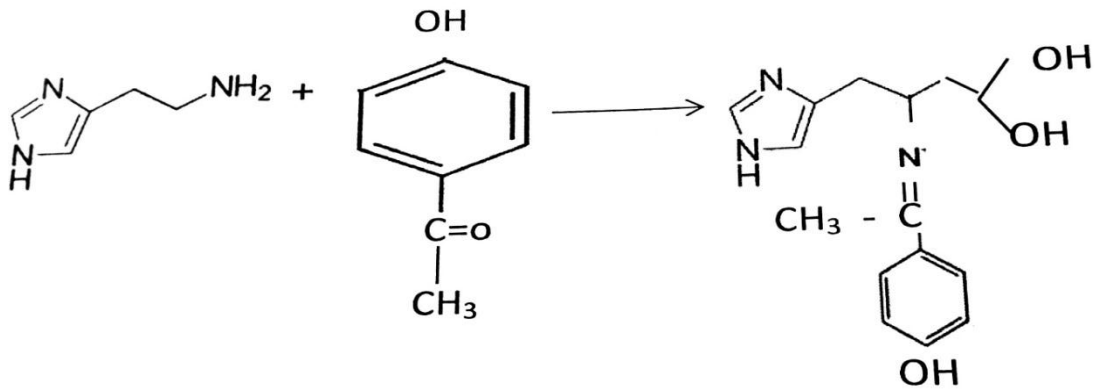
درجة الانصهار النهائيه بعد عمليه التبلور =222

طرائق تحضير المركبات

1- تحضير المشتق الهستادين مع بارا الاكلوروبنزل الدهايد



2- تحضير المشتق الهستادين مع بارا هيدروكسي اسيتون فينول



## تحضير قواعد شف

في دورق دائري القعر ذي فتحتين مجهز بمحرك زجاجي ومكثف تم اضافته (1g) من المركب الاميني (الهستادين) و(1mL) من البنزليدهايد وتم اخذ (15mL) من الكحول (الايثانول) كمذيب مع اضافته 5 قطرات من حامض الخليك الثلجي كعامل وتم صعد المزيج بواسطة التكتيف الرجعي لمدة (10-8) وفي درجة حرارة  $80C^{\circ}$  تم جرت متابعه التفاعل باستعمال تقنيه كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقه (TLC) في مزيج من خلاص الاثيل كمحلول مضهر وبعد ذلك تم حساب RF حسب العلاقه الاتيه :

$$RF = \frac{\text{المسافه التي يقطعها المذاب}}{\text{المسافه التي يقطعها المذيب}}$$

$$RF = \frac{3.5cm}{6cm} = 0.58$$