

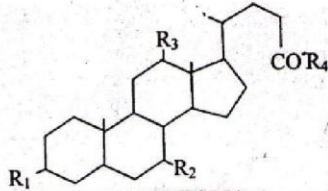
## تحضير و دراسة مشتقات نترجة أملاح وأحماض المرارة للأغراض الطبية

سعدى محمد ظاهر \* أنيس مالك الراوي \*\*  
سلمى عبد الرضا عباس \*\*\*

تاريخ قبول النشر ١١/١٠/٢٠٠٤

### الخلاصة

شخصت المشتقات الناتجة من عمليات نترجة (Nitration) والأسطرة (esterfication) والأسطة (acetylation) المتعاقبة لحامضي الكوليك والدي اوكسي كوليك و التوروكوليك في تحضير عدد من المشتقات ذات التركيب التالي:



Where  $R_1 = \text{NO}_3, \text{OH}, \text{O}=\text{, or } \text{CH}_3\text{COO}$ .

$R_2 = \text{H}, \text{NO}_3, \text{OH}, \text{O}=\text{, or } \text{CH}_3\text{COO}$ .

$R_3 = \text{H}, \text{NO}_3, \text{OH}, \text{O}=\text{, or } \text{CH}_3\text{COO}$ .

$R_4 = \text{OH}, \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{Na}, \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}, \text{ or } \text{OMe}$ .

بواسطة قياس درجات الانصهار ومطيافية الأشعة تحت الحمراء I.R و من حساب الامتصاصية المولارية من مطيافية الأشعة فوق بنفسجية-المرئية U.V-vis. كما تم حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل لكل مركب وتم تأكيد نقاوتها من الكشوفات اللونية و من تحديد سرع جريانها بتقنية كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C. أن لأغلب هذه المشتقات استخدامات للأغراض الطبية.

### المقدمة

على ارتخاء وتوسيع الأوعية الدموية. وقد أثبتت البحوث الطبية الحديثة أن في حزم وألياف المستلزمات العصبية nonadrenergic noncholinergic الموجودة في صمام المرارة nitric oxid أنزيم (Sphincter of Oddi) synthase يقوم بتصنيع NO الذي يقوم بارتخاء الصمام. كما وجد أن المركبات التي تولد (NO)

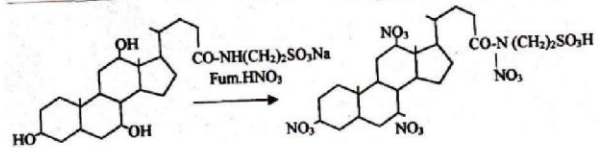
أن فعالية المركبات الدوائية المعروفة في علاج الذبحة الصدرية و التي تحتوي على مجاميع النترو أو النترات مثل نتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside و نتريت الأمايل Amyl nitrite و ثالث نترات الكليسرين glyceryne trinitrate , تعود إلى تكوينها لجزيئة اوكسيد النتروز (NO) الذي بدوره يعمل

دكتوراه-رئيس باحثين-وزارة العلوم والتكنولوجيا-بغداد-العراق

دكتوراه-أستاذ-كلية العلوم للبنات-قسم الكيمياء-جامعة بغداد

ماجستير-مدرس مساعد-كلية التربية ابن الهيثم-قسم الكيمياء-جامعة بغداد

نلاحظ من مقارنة الممتصيات المولارية أن لمجموعة النترات شدة امتصاص عالية ولها ممتصات مولارية كبيرة نتيجة الانتقالات الإلكترونية من  $n$ - ( $n$ -\*) وان الأطوال الموجية التي ظهرت بها الامتصاصيات كانت تتراوح بين (٢١٧-٢١٩) nm حيث أنها سببت أزاحه نحو الأطوال الموجية العالية (إزاحة حمراء). أن قيم الممتصيات المولارية تتناسب مع عدد المجاميع الموجودة في المركب فإن حامض (٣-، ٧-، ١٢-، ن-) رباعي نترات تورو كولان-٢٤- ويك له أكبر قيمة ممتصة مولارية لوجود أربعة مجاميع نترات أما حامض (٣، ٧، ١٢)- ثلاثي نترات كولان-٢٤- ويك فله قيمة ممتصة مولارية أقل لوجود ثلاث مجاميع نترات وتقل هذه القيمة في حامض (٣، ١٢)-ثنائي نترات كولان-٢٤- ويك، أما المركب (٣، ٧)-ثنائي خلات-١٢-نترات كولان-٢٤- ويت المثل فتكون قيمة الممتصية المولارية عالية لوجود مجموعة نترات وثلاث مجاميع كيتونية وكذلك المركب ٣- خلات-١٢- نترات كولان-٢٤- ويت المثل الذي يكون أقل وذلك لوجود مجموعتي كيتون. أما المركبات المؤكسدة فإن الممتصيات المولارية تتناسب مع عدد المجاميع الكيتونية الموجودة ولكن هذه المجاميع لها شدة امتصاص أقل من مجاميع النترات نتيجة الانتقالات الإلكترونية من  $n$ -\* . أن لحامض ٣- هيدروكسي-٧، ١٢-ثنائي كيتوكولان-٢٤- ويك ممتصية مولارية عالية لوجود ثلاثة مجاميع كيتونية أما حامض ٣- هيدروكسي-١٢- كيتوكولان-٢٤- ويك له ممتصية مولارية أقل لوجود مجموعتي كيتون فقط. إما حامض الذي هيدروكوليك فله ممتصية مولارية أكبر لوجود أربع مجاميع كيتونية. أن الأطوال الموجية التي ظهرت تتراوح بين (٢١٤-٢١٧) nm أما حامض الكوليك والدي اوكسي كوليك فلها ممتصيات مولارية قليلة لوجود مجموعة كيتونية واحدة. لذلك كان طيف الأشعة المرئية وفوق البنفسجية دليلاً لحدوث عملية النترتة والأكسدة.



شخص المركب بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء حيث لوحظ اختفاء حزم طيف (OH) و (NH) في منطقة  $3400$  سم<sup>-1</sup>،  $3500$  سم<sup>-1</sup> وظهور حزمة امتصاص (C-NO<sub>2</sub>) في  $1610$  سم<sup>-1</sup> وحزمة امتصاص (NO) في  $900$  سم<sup>-1</sup> وحزمة امتصاص (CN) في  $1300$  سم<sup>-1</sup> وظهور حزم امتصاص (S=O) في  $1500$  سم<sup>-1</sup> و  $1090$  سم<sup>-1</sup>. لم تظهر مجاميع الهيدروكسيل عند إجراء حسابات تجربة مجاميع الهيدروكسيل كما أثبتت نقاوة المركب من كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة حيث ظهرت بقعة واحدة للمركب عند  $R_f = 0.72$ . يكون عدد مجاميع الهيدروكسيل للمركبات الحاوية على مجموعة كاربوكسيل أقل من العدد الحقيقي بمجموعة واحدة لان مجموع الكاربوكسيل تستهلك حجم من القاعدة للمعادلة التي هي خارجة من حسابات مجموعة الهيدروكسيل لان القاعدة المحسوبة هي لمعادلة حامض الخليك المتحرر من انهريد الخليك والتي لم تتفاعل مع الكحول لأنها فائضة عن مجاميع الهيدروكسيل الموجودة ولكن وجود مجموعة واحدة من الكاربوكسيل تستهلك قاعدة لذلك فإن حجم القاعدة المحسوبة هي أكثر من عدد مجاميع حامض الخليك الموجودة في المحلول وبهذا نضيف على عدد مجاميع الهيدروكسيل التي نحصل عليها من تطبيق القانون مجموعة واحدة. إن هذا الكلام ينطبق على الحوامض الكاربوكسيلية الموجودة في الجدول السابق فقط إما الاسترات فلا نضيف عليها مجموعة هيدروكسيل من مقارنة نتائج الحسابات وبعد الإضافة نستنتج تقارب عدد مجاميع الهيدروكسيل المحسوبة من الموجودة فعلاً في المركبات

## المناقشة

حضر حامضي (٣-، ٧-، ١٢-) ثلاثي نترات كولان-٢٤-ويك و حامض (٣-، ١٢-) ثنائي نترات كولان-٢٤-ويك من نترجة حامضي الكوليك و الديوكسي كوليك و تم استبدال جميع مجاميع الهيدروكسيل (OH) بمجاميع النترات. شخص المركبين بوساطة الأشعة تحت الحمراء حيث لوحظ اختفاء حزم امتصاص (OH) في منطقة  $3500 \text{ cm}^{-1}$  وحزم امتصاص ( $C-ONO_2$ ) في  $1650 \text{ سم}^{-1}$  وظهور حزم امتصاص (N-O) في  $800 \text{ سم}^{-1}$ . تم تأكيد نقاوة المركبين من كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة حيث ظهرت بقعة واحدة عند  $R_f = 0.75, 0.83$ . بالامكان تحضير مشتقات لأحماض المرارة تحتوي على مجموعة النترات في مواقع مختلفة بوساطة حجب بعض هذه المواقع باستئثارها باستعمال انهدريد الخليك والبنزين والبريديين لمنع تعويض مجموعة النترات عليها. حيث من المتوقع إن تكون لهذه المشتقات دور في معالجة حصي المرارة. ولا تحصل الهدرجة على مجاميع النترات والكاربوكسيل. ويعزى ذلك إلى الكثافة الالكترونية الموجودة على ذرة الأوكسجين بالإضافة إلى الأصرة المزدوجة التي تدخل تفاعل إضافة بسهولة. من قياسات مطيافية الأشعة تحت الحمراء لحظ إن مركبات النترات تظهر قمة امتصاص إضافية في حدود  $1650 \text{ سم}^{-1}$  واختفاء حزم امتصاص مجاميع الهيدروكسيل. حضر خلاص-١٢-نترات كولان-٢٤-ويت المثيل و ثنائي خلاص، ١٢-نترات كولان-٢٤-ويت المثيل حيث تم تعويض مجموعة النترات على ذرة كربون في الموقع ١٢ فقط. شخص المركبين بوساطة طيف الأشعة تحت الحمراء حيث لوحظ اختفاء حزمة امتصاص (O-H) في  $3500 \text{ سم}^{-1}$  وظهور حزمة امتصاص (C- $NO_3$ ) في  $1550 \text{ سم}^{-1}$  وظهور حزمة امتصاص (N-O) في  $920 \text{ سم}^{-1}$ . وأثبتت نتائج حسابات مجاميع الهيدروكسيل عدم وجود هذه المجاميع في المركب وأظهرت كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة بقعة واحدة عند  $R_f = 0.7$  و  $R_f = 0.65$  على التوالي. حضر المركب حامض (٣-، ٧-، ١٢-، ن-) رباعي نترات تور وكوليك و ن-ستروزوكلايكوكوليك (N-، 7-، 12-) و tetranitrate taurocholic acid و تم استبدال مجاميع (OH) بمجاميع ( $NO_3$ ) وكذلك تحويل مجموعة N-H- بمجموعة  $N-NO_3$  وكانت درجة انصهاره  $186-185^\circ \text{ م}$ .

ج- حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل على المركبات المحضرة:

تم وضع ٠,١ غرام من المادة في دورق دائري سعة ١٠٠ مل ثم أضيف إليه بوساطة سحاحة ١٠,٠٠٠ مل من مزيج الاستلة المحضر فوراً من تفاعل حجم واحد من انهدريد الخليك و ٤ حجوم من البريديين الجاف ورج جيدا ثم أضيف ١٠,٠٠٠ مل إلى دورق دائري آخر ليعتبر كمرجع. صعدت الدورق لمدة نصف ساعة على حمام مائي ثم ابعدها الحمام وأضيف إلى كل دورق ٢٠ مل من الماء المقطر عبر المكثف وحركت المحتويات جيدا وبردت الدورق في ماء مثلج ثم تركت لتستقر لمدة عشر دقائق وبعدها سحقت مقابل محلول IN من هيدروكسيد الصوديوم واستخدم الفينولفثالين كدليل. حسبت عدد مجاميع الهيدروكسيل الموجودة في المركب من النقص في كمية حامض الخليك المتحرر من النموذج ومن المحلول المرجع. يمكن معرفة عدد مجاميع الهيدروكسيل الموجودة في المركب من تطبيق القانون الآتي:-

$$\text{No. of (OH)} = \frac{X}{1000} \times \frac{M.W}{W}$$

X = حجم القاعدة التي استهلكها المرجع - حجم القاعدة التي استهلكت مع المركب العضوي.

$$M.W = \text{الوزن الجزيئي للمركب.}$$

$$W = \text{الوزن المستعمل.}$$

نفذت تجارب حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل على المركبات جميعها المستخلصة والمحضرة بعد هذه الطريقة إحدى الطرائق التشخيصية بالإضافة إلى الطرائق الأخرى. كما تم حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل لحامض الكوليك القياسي فكانت ٢,٠١. وقد طبق القانون السابق لحساب عدد مجاميع الهيدروكسيل ورتبت النتائج بالجدول رقم (٢).

د- كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة. T.L.C

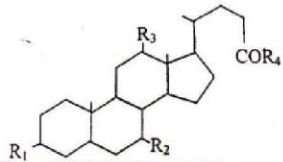
تم استعمال ألواح رقيقة من نوع سليكا جيل بإبعاد  $20 \times 20$  سم وباستعمال مزيج من خلاص الاثيل والبنزين وحامض الخليك بنسبة (٤٠:٦٠:١). استمر الفصل لمدة ٣٠ دقيقة بعدها تم تجفيف الأوراق في درجة حرارة  $40^\circ \text{ م}$  ثم استعمل المحلول المظهر المكون من (٢) غرام من كلوريد الحديدك (III) و ٨٣ مل من الكحول البيوتيلي الاعتيادي و ١٥ مل من حامض الكبريتيك المركز). تظهرت بقع بنية يمكن قياس قيمة ( $R_f$ ) لها<sup>(٤)</sup>.

جدول (1)

الصفات الفيزيائية، الكشف اللوني عن وجود حامضي الكوليك و الذي أوكسي كوليك، قيم معامل الانتشار  $R_f$  (مقاسة بالسم)، نسبة المنتوج، و مذبذب التنقية للمركبات المحضرة.

رقم المركب	المادة الأولية <sup>(8)</sup>	الكشف اللوني			$R_f$ (سم)	درجة الانصهار (°م)	نسبة المنتج %	ذيب التنقية
		النترات	حامض الذي أوكسي كوليك	حامض الكوليك				
*	-	-	-	+	0.1	195	-	-
**	-	-	+	-	0.34	174	-	-
(I)	1	-	-	+	0.22	156	93	الكحول الميثيلي
(II)	2	-	-	+	0.5	70-72	72	الكحول الميثيلي
(III)	3	-	-	+	0.45	165	71	الكحول الميثيلي + وماء مقطر (1:1)
(IV)	4	-	-	+	0.57	80-81	70	الكحول الميثيلي
(V)	5	-	-	+	0.4	212	93	خلات الاثيل
(VI)	6	-	-	+	0.68	106-108	93	الكحول الايثيلي
(VII)	7	-	-	+	0.53	185-186	90	الكحول الميثيلي
(VIII)	8	-	-	+	0.70	99-97	93	الكحول الميثيلي
(IX)	9	-	-	+	0.72	185-186	93	الكحول الايثيلي

\*Cholic acid, \*\*Deoxycholic acid, 1.Methyl (3-,7-,12-)trihydroxy cholan-24-oate., 2. Methyl (3-,12-)dihydroxy cholan-24-oate, 3. Methyl (3-,7-)diacetate,12-hydroxycholan-24-oate, 4. Methyl 3-acetate,12-hydroxycholan-24-oate, 5. 3-Hydroxy,(7-,12-)diketocholan-24-oic acid, 6. 3-Hydroxy,12-keto cholan-24-oic acid, 7. Methyl 3-hydroxy(7-,12-)diketocholan-24-oate, 8. Methyl 3-hydroxy,12-ketocholan-24-oate, 9. (3-,7-,12-)Triketocholan-24-oic acid.



جدول رقم (2)

يبين قيم الذرى القسوى  $\lambda_{nm}$  و الامتصاصية  $\epsilon$  لأطياف الأشعة المرئية و فوق البنفسجية لمشتقات حامضى الكوليك و الذي أوكسي كوليك.

$\epsilon$	$\lambda_{nm}$	$R_4$	$R_3$	$R_2$	$R_1$	Conc. (M)	M.W	
6961.6	218.8	OH	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	0.000184	543	*
4795.8	217.6	OH	NO <sub>3</sub>	H	NO <sub>3</sub>	0.000204	482	**
6954.8	218.6	OCH <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	0.000178	557	(I)
4780.4	218.0	OCH <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	H	NO <sub>3</sub>	0.000200	496	(II)
3590.9	217.6	OCH <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COO	CH <sub>3</sub> COO	0.000180	551	(III)
2516.7	217.0	OCH <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> COO	0.000024	493	(IV)
2730.5	218.5	OH	O=	O=	NO <sub>3</sub>	0.000214	465	(V)
2622.4	217.4	OH	O=	H	NO <sub>3</sub>	0.000220	451	(VI)
2698.9	217.5	OCH <sub>3</sub>	O=	O=	NO <sub>3</sub>	0.000208	479	(VII)
2589.0	216.9	OCH <sub>3</sub>	O=	H	NO <sub>3</sub>	0.000214	465	(VIII)
9854.5	218.6	X	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	0.000140	711	(IX)

X = N(NO<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> SO<sub>3</sub>H

جدول (3)

نتائج حساب عدد مجاميع الهيدروكسيل للمركبات المستخلصة والمحضرة.

رقم المركب	حجم محلول NaOH المستهلك (مل)		الفرق في حجم NaOH	عدد مجاميع الهيدروكسيل المقاسة	عدد مجاميع الهيدروكسيل الفعلية
	للمركب	للمرجع			
*	39.3	39.8	0.5	2.04	3
**	39.5	39.8	0.3	1.17	2
(I)	39.1	39.8	0.7	0.06	3
(II)	39.3	39.8	0.5	0.03	2
(III)	38.8	39	0.2	0.00	1
(IV)	38.8	39	0.2	-0,05	1
(V)	39.9	40	0.2	-1.06	1
(VI)	39.9	40	0.2	-0.83	1
(VII)	39.8	40	0.2	0.03	1
(VIII)	39.7	40	0.3	0.01	1
(IX)	39.2	39	- 0.2	-0.04	0

\*حامض الكوليك.

\*\*حامض الذي أوكسي كوليك.

## المصادر

6. Shuker, D. E. G. 1981, *J. Org. Chem.*, 46, 2092,.
7. Hofmann, S., *Chem. Abs.*, 110, 3923v, 1988.
8. Thumser, E. A., Wilton, D. C., *J. Biochem. Soc.*, 320, 729, 1996.
9. Dhaher, S. M., Al-Rawi, A. M., Abbas, S. A-R., *J. Um-Salama for Science*, No. 1, Vol. 1, pp. 1, 2002.
10. Hong, K., and David, K., *J. Chromatography*, 117,222, 1976.
1. West, Todd, and Mason, "Textbook of Biochemistry", Macmillan, 4<sup>th</sup>. Ed., London, 1970.
2. Martindale, Book as Random CD-ROM 1998.
3. Ainscough, E. W., and Brodie, *J. Chem. Educa.*, 72, 8, 1995.
4. R. C. Atkins and F. A. Cary, "Organic Chemistry", New York, 1990.
5. Tanasescu, I., Ramontion, E., *Chem. Abs.*, 54, 5738b, 1957.

## PREPARATION OF NITRATION DERIVATIVES OF BILE SALTS AND ACIDS FOR MEDICAL USE

\*S. M. Dhaher

\*\*A. Al-Rawi

\*\*\*S. A. Abbas

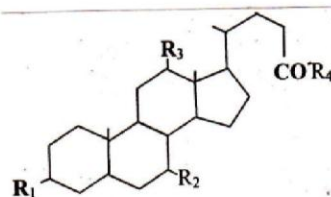
\*Ministry of Science and Technology-Al-Jadiryia-Baghdad-Iraq.

\*\*College of Science for Women-University of Baghdad.

\*\*\*College of education-University of Baghdad.

### Abstract

The derivatives formed after the successive acetylation, esterification and nitration reactions to cholic, deoxycholic, and taurocholic acids were identified to be of the following general structure:



Where  $R_1 = \text{NO}_3, \text{OH}, \text{O}=\text{, or } \text{CH}_3\text{COO}$ .

$R_2 = \text{H}, \text{NO}_3, \text{OH}, \text{O}=\text{, or } \text{CH}_3\text{COO}$ .

$R_3 = \text{H}, \text{NO}_3, \text{OH}, \text{O}=\text{, or } \text{CH}_3\text{COO}$ .

$R_4 = \text{OH}, \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{Na}, \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}, \text{ or } \text{OMe}$ .

By using U.V-visible and I.R spectrophotometry . The number of hydroxyl groups was determined, purity was checked from T.L.C, Most of these derivatives will find pharmaceutical application.