

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم الكيمياء



**تشخيص وتقدير عقار الدابسون وبعض مشتقاته العضوية  
باستخدام طرائق تحليلية مختلفة ومقارنة الفعالية البايولوجية**

رسالة مقدمة

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة \_ جامعة ديالى  
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الكيمياء  
من الطالبة

**ديانا طارق خليل**

بكالوريوس علوم الكيمياء كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى

سنة التخرج ٢٠١٩-٢٠٢٠

إشراف

أ.م.د. زياد طارق ابراهيم

أ.د. أحمد مهدي سعيد

2024 م

1446 هـ

**Republic of Iraq  
Ministry Of Higher Education And  
Scientific Research  
University Of Diyala  
College Of Education For Pure Sciences  
Department Of Chemistry**



**Characterization and Determination of Dapsone and its  
some organic derivatives using different analytical  
methods and comparatiny of biological activity**

**A letter submitted to the Council of the College of Education and Pure Sciences \_  
Diyala University**

**It is part of the requirements for a master's degree in chemistry**

**By**

**Diana Tareq Khalil**

**Bachelor of Science in Chemistry, College of Education for Pure Sciences,  
University of Diyala**

**Graduation year 2019-2020**

**Supervised By**

**Assist.prof Dr**

**Ahmed Mahdi Saeed**

**Assist.prof Dr**

**Ziad Tareq Ibraheam**

**1446 A.H.**

**2024 A.D.**

## الخلاصة

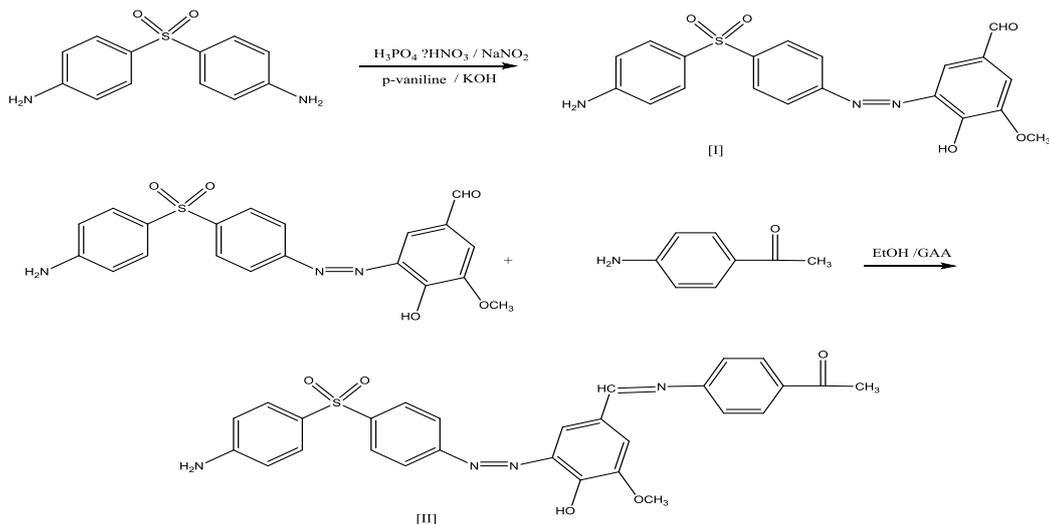
تتضمن هذه الدراسة تقدير دواء الدايسون بشكله النقي وفي مستحضراته الصيدلانية وتحضير وتشخيص مشتقات الدواء تحتوي على صبغة الأزو وقاعدة شف

تم تحضير مشتقين للدواء، مركب 1 : الذي يحتوي على صبغة الأزو، إذ حضر من تفاعل دواء الدايسون مع p-Vaniline بوجود حامض الفسفوريك مع البارافنيلين والمشتق الثاني مركب [II]: الذي يحتوي على قاعدة شف والمحضر من المركب 1 مع p-aminoacetophenone بوجود الأيثانول كمذيب مع حامض الخليك الثلجي .

تحليل وتشخيص المشتقات الطرائق التحليلية والطيفية المختلفة ومنها مطيافية الأشعة فوق البنفسجية ومطيافية الأشعة تحت الحمراء F.T-IR ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H NMR}$  التقدير باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية، إذ تم التقدير المباشر لهذا الدواء بصورة منفردة في حالته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية .

التقدير باستخدام طريقة كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء HPLC .

تمت دراسة الفعالية البيولوجية للمركبين ضد نوعين من عزلات البكتريا موجبة لصبغة كرام  $\text{Gr}^{\text{ve}}$  *Staphylococcus aureus* وسالبة لصبغة كرام  $\text{Gr}^{-\text{ve}}$  (*Escher Shia Coli*) .



مخطط يوضح سير عملية تحضير المركبات

# الفصل الأول

المقدمة واستعراض المراجع

## ١. المقدمة

## Introduction

## UV-Vis spectroscopy

## 1.1 مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية

بما أن كمية المجموعة المسؤولة عن انبعاث المادة أو امتصاصها في العينة تتناسب مع الإشعاع الكهرومغناطيسي الذي تبعثه أو تمتصه، فإن التحليل الطيفي هو أحد الإجراءات الأكثر استخدامًا للتحليلات المتعددة<sup>١,٢</sup>. ومن ثم فإن العلم الذي يدرس تفاعل المادة مع الإشعاع الكهرومغناطيسي يعرف باسم التحليل الطيفي. القياس الطيفي، المعروف سابقًا باسم التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية، هو طريقة كمية لقياس شدة الإشعاع الكهرومغناطيسي عند طول موج واحد أو أكثر باستخدام مستشعر<sup>٣</sup> خاص بالقياس. وبسبب تحفيز إلكترونات معينة في الجزيء الذي يمتص تلك الأشعة نتيجة امتصاص الأشعة في هذين الموقعين، سمي بالتحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية، أو UV-VIS<sup>٤</sup>. تقع منطقة الأشعة فوق البنفسجية هذه بين ٢٠٠ و ٣٨٠ نانومتر لأنها توفر الطاقة اللازمة لانتقال ( $\pi - \pi^*$ ). تُعرف منطقة الإشعاع الأقل من ٢٠٠ نانومتر بمنطقة الفراغ لأن العمل في هذا النطاق يتطلب فراغًا خاليًا من الأكسجين<sup>٥</sup>.

على الرغم من أنها تستخدم في بعض الأحيان فقط للتحليل النوعي، إلا إن طريقة امتصاص الأشعة فوق البنفسجية تعد واحدة من أهم طرائق التحليل الكمي للأسباب الآتية<sup>٦</sup>:

- انتقائية وحساسية عالية.

- غير اتلافية للنموذج.

- تستخدم كميات قليلة من النموذج المطلوب تحليله، تتراوح ما بين ( $10^{-5}$  -  $10^{-6}$ ) مولاري.

- سهولة وسرعة الأداء التحليلية.

معامل الامتصاص المولي ومؤشر ساندل والذي يعرف بأنه كمية الميكروجرام من المركب المراد تقديرها وتحويلها إلى منتج ملون ليعطي امتصاصية مقدارها (٠.٠٠١) وحدة امتصاص عندما يكون في خلية بسمك (١) سم، تستخدم رياضياً لتحديد حساسية الطريقة الطيفية. وهو تعبير رياضي يدل على حساسية الطريقة الطيفية:

$$\text{Sandell's Index} = \frac{M.W}{\epsilon} \text{ --- (1 - 1)}$$

M.W = molecular weight,  $\epsilon$  = molar absorbance, and the unit of Sandel's modulus is ( $\mu\text{g.cm}^{-2}$ )<sup>٧</sup>

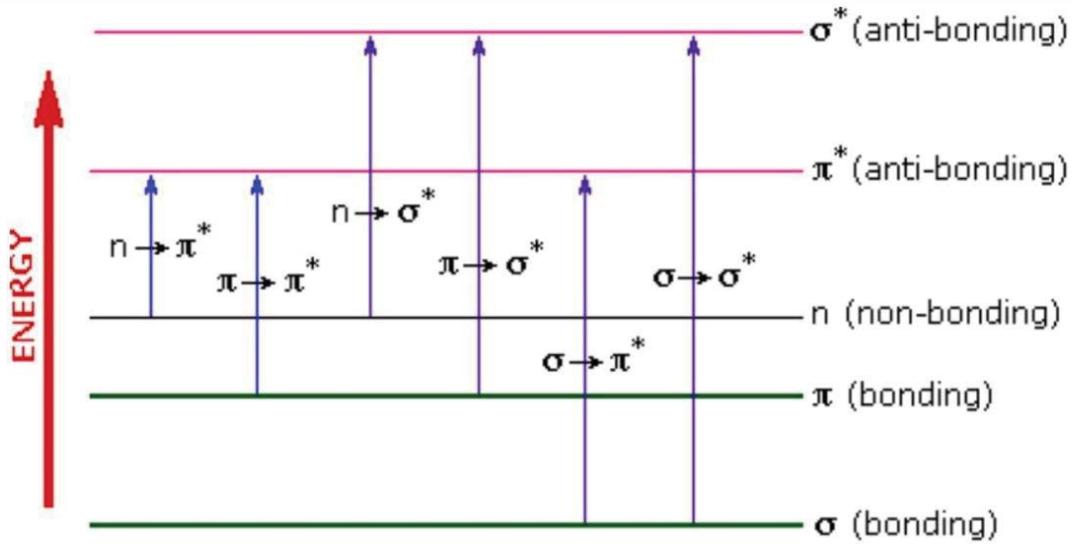
## Electronic excitement

## ١-١-١ الإثارة الإلكترونية

عندما تمتص الإلكترونات كمية طاقة معينة نلاحظ انتقال إلكتروناتها من مستوى الطاقة الأدنى إلى المستوى الأعلى، وهذا ما يدعى بالإثارة الإلكترونية<sup>٨</sup>؛ وذلك لأن الجزيئات تتكون من ذرات كل منها يتكون من نواة، وإن

الإلكترونات تدور حولها في مستويات طاقة محددة. ولكي يسبب شعاع ضوئي إثارة إلكترونية ينبغي أن يكون في مجال الأشعة المرئية، أو فوق البنفسجية ويمتلك مقدار معين من الطاقة اللازمة لإثارة الإلكترونات<sup>٩</sup>. ويرتبط تردد الإشعاع الممتص بحسب العلاقة الآتية بطاقة الإشعاع  $E = h\nu$ .

تمتلك الجزيئات العضوية عدة أنواع من الإلكترونات، **النوع الأول**: إلكترونات تكون مشتركة في أصرة مشبعة كالأصرة بين الهيدروجين والكاربون، والكاربون بالكاربون في المركبات المشبعة وتسمى هذه الأصرة برابطة  $\sigma$  وتكون كمية الطاقة اللازمة لإثارة الإلكترونات المرتبطة  $\sigma$  أكبر بكثير من طاقة الأشعة فوق البنفسجية لذا لا يحدث امتصاص للمركبات المشبعة في هذا المجال، بل يمكن أن تستخدم كمذيبات جيدة<sup>١٠</sup>. **النوع الثاني**: التي تشترك في أصرة غير مشبعة وهذه المركبات تحتوي عادة على رابطة  $\sigma$  ورابطة  $\pi$  والبنزين هو مثال على هذه المركبات التي تحتوي على ثلاث روابط متناوبة<sup>١١</sup>. أما **النوع الثالث**: هي التي لا تشترك بأواصر بين الذرات، وهذه تسمى بالإلكترونات الحرة، والمركبات التي لا تحتوي على إلكترونات  $n$  هي المركبات العضوية المشبعة؛ لأن كل الإلكترونات في المدارات الخارجية للكاربون والهيدروجين تتشارك في الروابط الكيميائية، أما المركبات العضوية التي تحتوي على الكبريت والأوكسجين والنتروجين والهالوجينات في الصيغة التركيبية لها فإنها تحتوي على إلكترونات  $n$ ، إذ تستطيع أن تمتص الأشعة المرئية أو فوق البنفسجية، إذ إن هذه الأشعة يمكنها أن تثير الإلكترونات الحرة وتسمى المجموعة بالمجموعة الماصة أو الكروموفور<sup>١٢</sup>.



شكل (١-١) أنواع الانتقالات التي تحدث في منطقة (UV - Vis)

١-١-٢- قانون الامتصاص ( لامبرت- بير )

### Lambert-Beer Law

ينص قانون لامبرت - بير على " أن الزيادة المتتالية في عدد الجزيئات المتماثلة الماصة للإشعاع والواقعة في طريق حزمة من إشعاع أحادي اللون تمتص أجزاء متساوية من الطاقة الإشعاعية المارة بها"، وهو القانون العام للامتصاصية، والذي يعبر عن العلاقة الكمية بين شدة الضوء الممتص وتركيز محلول القياس والصيغة الرياضية لهذا القانون<sup>١٣-١٤</sup>.

$$A = \log I_0 / I = \epsilon C b$$

إذ إن:  $I_0$  = شدة الإشعاع الساقط،  $I$  = شدة الإشعاع النافذ من العينة،  $A$  = الامتصاصية  $\epsilon$ , Absorbance = معامل الامتصاصية المولارية وحداته (لتر. مول<sup>-١</sup>. سم<sup>-١</sup>)،  $C$  = التركيز بوحدات (مول/ لتر )،  $b$  = طول مسار الإشعاع بوحدته (سم)<sup>١٥</sup>.

### UV-Visible

### ١-١-٣- تطبيقات الأشعة فوق البنفسجية - المرئية

#### Applications

- التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية المرئية له العديد من الاستخدامات ، مثل :
  - التحليل الكمي للدواء، إذ يتم إذابة الدواء في المذيب المناسب، ويتم قياس الامتصاص عند طول موجي معين باستخدام منحنى المعايرة لتحديد كمية الدواء المراد معرفتها<sup>١٦-١٨</sup>.
  - التعرف على العديد من المواد الكيميائية، بما في ذلك المواد العطرية المتعددة النوى، أمثلتها السيترويدات (Steroids)، وبقايا المبيدات (Pesticide residues)، بحيث تكون أقل من ( $\mu\text{g1}$ ).
- في المجالات الصناعية والمجال الطبي، إذ تستخدم هذه التقنية في الكشف عن الأمراض السرطانية في بعض مناطق الجسم، وعلى وجه التحديد الثدي، وعنق الرحم، ومن خلال الدراسة أتضح أن سبب هذه الأورام هو نقص تركيز الأوكسجين بالدم ، إذ تم تقدير تركيز الأوكسجين بهذه التقنية<sup>١٩</sup>.
- في التحليل النوعي للأولوفينات من خلال تحديد الطول الموجي  $\lambda_{\text{max}}$ ، وكذلك تحديد المركبات العضوية في الادوية الصيدلانية .
- لتقدير الأوزان الجزيئية لبعض المركبات بعد تحضير مشتقاتها ومنها المركبات التي تحتوي على مجموعة الامين<sup>٢٠</sup>.

**The Infra red- Spectrum****٢-١. طيف الأشعة تحت الحمراء**

هو احد فروع علم الاطيف يتعامل مع المنطقة تحت الحمراء من الطيف الكهرومغناطيسي ويتكون من مجموعة من التقنيات واشهرها مطيافية الامتصاص وتستخدم هذه المطيافية في تحديد المجاميع الفعالة للمركبات قيد الدراسة وتعدُّ مطيافية الأشعة تحت الحمراء من **الطرائق الرئيسية** في دراسة المواد فهي تمكننا من التعرف على بنية المادة من دون التأثير على خصائصها وتعتمد على دراسة الاطيف الممتصة من قبل العينة ويحصر مجالها ما بين (٠.٧-٥٠) مليمتر، جميع أنواع الروابط تستجيب لهذا المقدار من الطاقة لتحدث فيها اهتزازات مط وانحناء **Stretching and Bending Vibrations** لذا تمتص في منطقة تحت الحمراء بشرط أن تؤدي إلى تغيير في عزم القطبي وحدوث هذه الاهتزازات يعني أن المركب يمتص طاقة تحت الحمراء في جزء معين من الطيف، إذ ينقسم مجال الأشعة تحت الحمراء على ثلاث مناطق.

4.1-7.0  $\mu\text{m}$ 

- الأشعة تحت الحمراء القريبة

3-1.4  $\mu\text{m}$ 

- الأشعة تحت الحمراء المتوسطة

3-1000  $\mu\text{m}$ 

-الأشعة تحت الحمراء البعيدة

إنَّ اغلب التحليلات الطيفية تجري في المنطقة تحت الحمراء الوسطى ، إذ إن هذه المنطقة تحدث فيها اغلب الاهتزازات الجزيئية والباحث يجد فيها كفايته من المعلومات لتحديد البنية الجزيئية للمركبات المدروسة.

**٢-١-١ مكونات جهاز طيف الأشعة تحت الحمراء<sup>٢١</sup>****infrared spectrum components****- مصدر ضوء الأشعة نحن الحمراء**

**Radiation Source** إنَّ هذا المصدر يوفر الشعاع ما تحت الحمراء الذي يفترض أن يسלט على النموذج الذي هو تحت الملاحظة. إن المصادر الضوئية الأكثر استخداما هما مصباح نيرنست المتوهج **Nernst** ومصباح كلور المتوهج **Globar**

تدخل الحزم هذه المنطقة لتمر احدهما خلال خلية المرجع **Reference** والأخرى خلال خلية النموذج -

**Photometer****الخلية الضوئية**

يتألف من مجموعة من المرايا العاكسة والتي تمزج حزمة المرجع مع حزمة النموذج بحزمة منفردة

**Monochrometer****- محد اللون**

يتألف هذا الجزء من مجموعة من المرايا العاكسة وفتحات ومرشحات لحزم الأشعة

## Detector

## - الكاشف

وهو لقياس الطاقة المشعة عن طريق تأثيرها الحراري أكثر الكشافات إستعمالاً في أجهزة الأشعة تحت الحمراء هي مقياس الطاقه الحراريه bolometer والمزدوج الحراري thermocouple والمقاوم الحراري thermistor

## Recorder

## - المسجل

### ٢-٢-١- تطبيقات الأشعة تحت الحمراء

## Applications Infra-red Spectrum

يستخدم القطاعان الكيميائي والصيدلاني الأشعة تحت الحمراء من خلال استخدام التقنيات التحليلية القائمة على الكيمياء الطيفية. تحليل المواد هو مجال آخر يستخدم الأشعة تحت الحمراء. من دون استخدام تقنيات الاختبار التجريبية مثل التحليل الكيميائي، على سبيل المثال، من الممكن التأكد من التركيب الجزيئي للمادة، سواء كانت جزيئاتها بسيطة أو معقدة، وما إذا كانت صلبة أو سائلة أو غازية باستخدام الأشعة تحت الحمراء

### ٣-١ - كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء

## High performance liquid chromatography HPLC

تستخدم كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء في الكيمياء التحليلية والكيمياء الحياتية لفصل أمزجة المركبات الكيميائية لغرض تحليلها أو تنقيتها. وتستخدم على نطاق واسع في المجال الطبي الحيوي لفصل وتحليل جزيئات الادوية العلاجية، البروتينات، الاحماض الأمينية والاحماض النووية<sup>٢٣،٢٤</sup>. يتم فصل المكونات الموجودة في الأمزجة على عمود الفصل المعبأ بدقائق من المادة الصلبة (كطور ثابت) ، إذ يكون الحجم الحبيبي لها (٥) مايكرو لتر أو اقل من ذلك. والتي تؤمن الفصل للمواد في الطور السائل<sup>٢٥</sup>. يتم فصل المكونات الموجودة في المحاليل على عمود الفصل المعبأ بدقائق من المادة الصلبة (كطور ثابت) وعن طريق ضخ السائل (كطور متحرك) عبر عمود الفصل، وبالاعتماد على الالفة لكل مكون من المكونات (المادة المحللة) وبين الطور المتحرك والطور الثابت يبدأ كل مكون من مكونات المزيج بالتحرك على طول عمود الفصل وبسرعة مختلفة وتخرج هذه المكونات من عمود الفصل في أوقات مختلفة، مما يؤدي إلى حدوث عملية الفصل للأمزجة<sup>٢٦</sup>. تستخدم في هذه الطريقة أعمدة صغيرة تكون اقطارها بحدود (١-٥) مايكرو لتر، وتعمل هذه الأعمدة تحت ضغوط عالية لغرض تسهيل حركة الطور المتحرك والسيطرة على سرعته. أكثر الأعمدة المستعملة بطول [٥-٢٥] سم وبقطر داخلي (٤.٦) مليمتر ومرصوصة جيداً<sup>٢٧</sup>. ويعتمد استخدام الطور الثابت على طبيعة المواد المراد فصلها وتحليلها، وإن معظم عمليات الفصل والتحليل بتقنية كروماتوغرافيا السائل العالي الأداء في العلوم الحياتية تعتمد على أعمدة الطور العكوس<sup>٢٨</sup>. وتتميز تقنية كروماتوغرافيا السائل العالي الأداء عن التقنيات الأخرى بإمكانية تحليل عدة نماذج في آن واحد، وبأقل كلفة فضلاً عن سرعة ودقة الفصل، وقد اعتمدت هذه التقنية في الوقت الحاضر بشكل واسع

وكبير للفصل والتحليل والتشخيص النوعي والكمي لمخاليط المركبات المعقدة، وذلك لبساطة التقنية وسهولة وسرعة ودقة تفسير نتائجها<sup>٢٩</sup>.

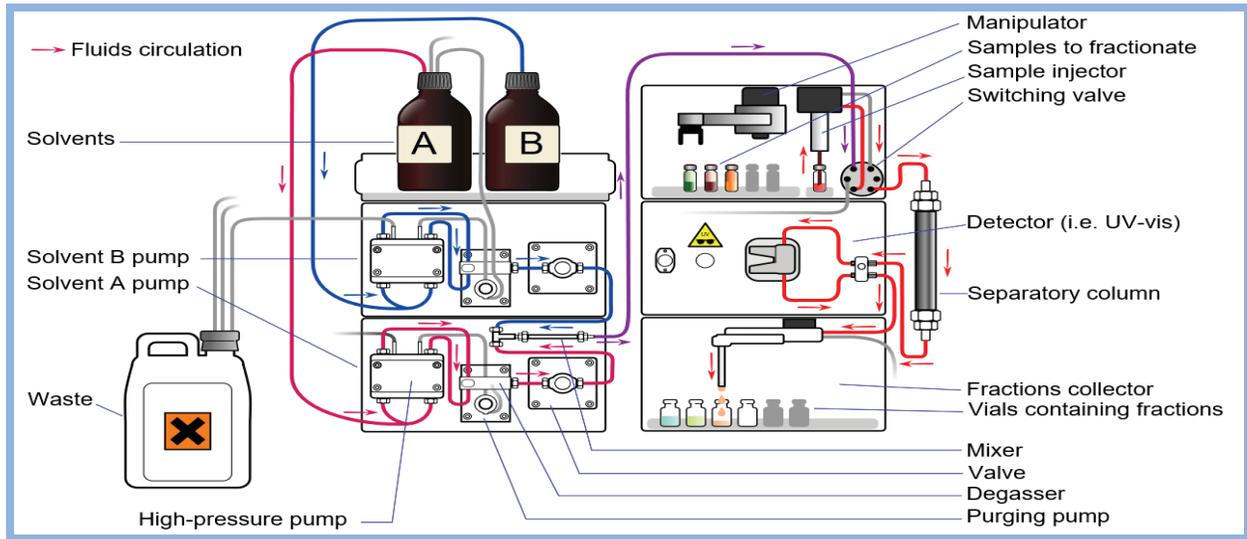
١-٣-١. مكونات جهاز كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء

## High performance liquid chromatography components

### Solvent Reservoir

### - خزان المذيبات

دوارق مخروطية سعة كل واحد منها 1 لتر تستخدم لخزن الطور المتحرك مع مرشحة مسامية بقطر 0.2 - 0.5 مايكرومتر يثبت في نهاية انابيب Poly Tetra Fluoro Ethylene (PTFE) لحمل الطور المتحرك من الخزان إلى المضخة وذلك لمنع مرور الجزيئات غير الذائبة والشوائب التي يحتمل وجودها في الطور المتحرك<sup>٣٠</sup>. ويوضح الشكل (٢-١) جهاز كروماتوغرافيا السائل عالي الاداء<sup>٣١</sup> HPLC بمكوناته الرئيسية



شكل (٢-١) جهاز (HPLC) بمكوناته الرئيسية

### Pump system

### - منظومة الضخ

قد تحتوي منظومة الضخ على مضخة واحدة أو أكثر كل واحدة منها مزودة بمكبس تقوم بدفع الطور المتحرك إلى العمود الكروماتوغرافي بسرعة تدفق ثابتة بحدود 0.1 - 1.0 مل/دقيقة وبضغوط 5000 - 6000 باسكال<sup>٣٢</sup>.

### Injection system

### - منظومة الحقن

يتم حقن النماذج والمحاليل القياسية إلى العمود باستخدام محقنة (Injector) خاصة غير مدببة وتُنقل النماذج إلى العمود من خلال حاقن، إن دور الحاقن هو إضافة حجم صغير محسوب بدقة من محلول يحتوي المادة المراد تحليلها في الطور المتحرك، ويكون الحقن إما يدوي أو أوتوماتيكي. والمعروف هو عادة الحقن الأوتوماتيكي<sup>٣٣</sup>.

**Column****- عمود الفصل**

يصنع العمود عادة من الفولاذ غير القابل للصدأ، ويُعدُّ قلب الجهاز، وتكون جدران العمود سميكة تتحمل أي ضغط عالي، من وضائف العمود حمل حبيبات الطور الثابت وتحدث عنده عملية الفصل، تكون هذه الحبيبات مستديرة الشكل ذات مسامات كثيرة، إذ تصل المساحة السطحية للغرام الواحد (200-300)، وعادة ما تكون من السليكا، أو الألومينا، وتتمتاز هذه الحبيبات أيضا بانها تتحمل الضغوط العالية من دون أن تتكسر، ويكون شكل دقائقها وهيكلها المسامي وخصائصها السطحية يساعد في الحصول على فصل جيد<sup>٣٤</sup>.

**Connecting Tubs****- انابيب توصيل**

تكون أبعاد هذه الأنابيب ٠.٨-٠.١ ملم التي تربط بين المحقنة والعمود، وبأبعاد ٠.٣-٠.٦ ملم التي تربط بين العمود وخلية التوصيل، ويفضل أن تكون ضيقة لتقليل انتشار الحزمة والحجم الميت، وعادة ماتكون مصنوعة من الفولاذ غير القابل للصدأ.<sup>٣٥</sup>

**Detector****- المكشاف**

تشخص العديد من المركبات من خلال الكاشف بعد مرورها من خلال العمود، إذ يعطي الكاشف استجابة بالملي فولت (mv) ثم تعالج بعد ذلك بواسطة الكمبيوتر لكي نحصل على الكروماتوغرام chromatogram. يتكون الكاشف أساسًا من خلية إنسيابية يتحرك الطور المتحرك والعينة من خلالها. ومن أجهزة الكشف المستخدمة في نظام HPLC هي:

كاشف الأشعة فوق البنفسجية (UV-VIS Detector)، كاشف الكتلة Mass detector، وكاشف الفلورة Fluorescence Detector وغيرها من الكواشف<sup>٣٦</sup>.

**Data Acquisition System****- نظام الحصول على بيانات**

يمكن جمع إشارات الكاشف على مسجلات الرسم البياني chart recorders، أو الموحدات الإلكترونية electronic integrators التي تختلف في التعقيد وقدرتها على تخزين، وإعادة معالجة البيانات الكروماتوغرافية. عادة ما تكون سعة تخزين هذه الأجهزة محدودة، أما أجهزة الكمبيوتر الحديثة لديها سعة تخزين كبيرة لجمع البيانات العملية وتخزينها لإعادة المعالجة المحتملة، وغالبًا ما يمكن تخصيص التقارير التحليلية بحسب احتياجات المحلل<sup>٣٧</sup>.

**HPLC****١-٣-٢ أنواع كروماتوغرافيا السائل ذات الأداء العالي****- كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء ذات الطور العادي****Normal phase**

في هذه التقنية يكون الطور الثابت قطبي polar stationary phase مثل السليكا  $SiO_2$ ، أو الألومينا  $Al_2O_3$ ، وتكون نوع الارتباطات بين المادة المحللة والطور الصلب من نوع دايبول - دايبول dipole-dipole interaction، والطور المتحرك عضوي غير قطبي (non-polar organic mobile phas)، إذ يقتصر استخدام هذه التقنية للمركبات التي تكون ذوبانيتها قليلة في الماء والمحاليل المنظمة مثل الدهون والأحماض الشحمية<sup>(٣٨)</sup>، ولهذه التقنية بعض المساوى عند التطبيق العملي، ومن أهمها قلة انتقائية هذا النوع من الأطوار الثابتة، وطول زمن استقرارها، كما أن الطور المتحرك السائل يتطلب أن يكون مذيباً يمتاز بنقاوة عالية، ولا يمكن استخدام المحاليل المائية والمنظمة؛ لأنها تقلل نشاط مجموعة الهيدروكسيل في مادة السليكا<sup>٣٩</sup>.

### - كروماتوغرافيا الطور المعكوس

#### Reversed phase chromatography (RPC)

تعدُّ هذه التقنية من أكثر التقنيات الحديثة والمهمة والأكثر استخداماً في التحليل والفصل من بقية تقنيات الفصل الكروماتوغرافي الأخرى<sup>٤٠</sup>، في هذه التقنية يتكون الطور الثابت من جسيمات دقيقة غير قطبية Non Polar micro particles مثل octadecylsilane C18 و octylsilane C8 و الطور المتحرك يكون قطبي مثل الماء Water - محلول عضوي قطبي مثل الميثانول Methanol أو الأسيتونائتريل acetonitrile<sup>٤١</sup>. وإن فكرة استخدام الجسيمات الدقيقة غير القطبية بوصفها طوراً ثابتاً، وطوراً متحركاً قطبياً وضعت للتطبيق أول مرة من قبل العالم Boscott والذي استعمل السليلوز طوراً ثابتاً. وفي السنوات الأخيرة ازدادت نسبة استخدام هذه التقنية، إذ وصلت إلى ٨٠% نسبة إلى استخدام غيرها من التقنيات. وإن كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء تستخدم تقنية الطور (RP-HPLC)<sup>٤٢</sup>. ومن الأنواع الأخرى في كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء.

Adsorption

- الامتزاز

- Ion exchange

- التبادل الأيوني

Size exclusion

- الاستبعاد الحجمي

Partition

- التجزئة

Affinity

- الالفة

### ٣-٣-١ تطبيقات كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء (HPLC)

#### Applications High Performance Liquid Chromatography

تدخل كروموتوغرافيا السائل عالي الأداء في الكثير من المجالات منها المجال الصيدلاني ، إذ تدخل في التحليل الدوائي، والمراقبة، والجودة، وجودة الادوية الصيدلانية، واكتشاف تراكيب كيميائية جديدة يمكن أن تستعمل في العلاج مستقبلا والكشف المبكر عن المخدرات<sup>٤٣</sup>. وفي مراقبة الجودة ووضع العلامات التجارية وتحليل المكونات الطبيعية (السكريات، الدهون، البروتينات، الأحماض الأمينية، الأحماض العضوية)، وكذلك في النكهات و الملونات الغذائية، وتحليل المضافات الغذائية<sup>٤٤</sup>. وفي تحليل الملوثات الغذائية ولاسيما التي تكون سامة أو نشطة بايولوجيا، وكذلك تستخدم في تحليل مخلفات المبيدات المضادة للمحاصيل الزراعية<sup>٤٥</sup>. وفي المجال البايولوجي في الفصل الكمي، وتقنية الجزيئات الحيوية مثل البروتينات والبيبتيدات والأحماض الأمينية. وكذلك تستخدم في تحديد المنشطات في الادرار والدم<sup>٤٦</sup>. وأيضا تدخل في المجالات البيئية ، إذ تستخدم في تحديد وتقدير نسبة الملوثات في البيئة من خلال الكشف عن المركبات الفينولية في الماء ، وكذلك تحديد وتقدير نسب العناصر والمركبات التي تسبب التلوث في الهواء الجوي<sup>٤٧</sup>.

## Nuclear magnetic resonanc

## ٤-١ الرنين النووي المغناطيسي

تعد ظاهرة الرنين النووي المغناطيسي Nuclear magnetic resonanc الذي يختصر NMR من الظواهر الفيزيائية التي تعتمد على الخواص المغناطيسية، و الميكانيكية، و الكمية لنواة الذرة. تستخدم هذه الظاهرة لدراسة الجزيئات من حيث التشكيل الفراغي والبنية. تعتمد الطريقة على أن جميع الانوية الذرية التي فيها عددا فرديا من البروتونات أو النيوترونات يكون لها عزم مغناطيسي ذاتي، وزخم مداري زأوي وأكثر النوى التي تستخدم في هذه التقنيات هي الهيدروجين<sup>١-</sup> وهو أكثر نظير للهيدروجين توافرا في الطبيعة، إضافة إلى كربون<sup>١٣-</sup>. كما يمكن استخدام نظائر عناصر أخرى ولكن استخدامها أقل<sup>٤٨</sup>.

## HNMR spectrum

## ١-٤-١ طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني

يتم تسجيل طيف امتصاص الرنين النووي المغناطيسي لانونية نوع واحد من العناصر التي تمتلك خواص مغناطيسية في نفس الجزئ الواحد، كما أن جهاز NMR يمتاز بقدرته على تمييز نوع واحد من انوية العناصر بحسب الظروف المحيطة بهذه الأنوية في الجزئ، عند حدوث امتصاص واحد لانونية ذرات الهيدروجين فإنه لن نحصل على معلومات مفيدة بالنسبة لتركيب الجزيئات ولكن وجود انوية ذرات الهيدروجين في الجزئ يؤدي إلى وجود هذه الانوية تحت ظروف إلكترونية مختلفة بالنسبة لتوزيع الالكترونات في الرابطة بين نواة الهيدروجين والذرة الأخرى<sup>٤٩</sup>، وهذا الاختلاف في التوزيع الالكتروني حول انوية الهيدروجين في الجزئ يؤدي إلى حدوث امتصاص هذه الانوية على ترددات مختلفة، وبناء على ذلك فإن عدد الامتصاصات يعبر عن الأنواع المختلفة من ذرات الهيدروجين في الجزئ فنجد أن الهيدروجين في كلا من  $\text{CH}_2$  - ،  $\text{OH}$  - ، و  $\text{CH}_3$  - ، فيه اختلاف من جهة الظروف الإلكترونية المحيطة وبذلك يحصل امتصاص لكل نوع من البروتونات على تردد مختلف، كما أن كثافة

الامتصاص في كل مجموعة يتناسب مع عدد البروتونات في هذه المجموعة وبذلك نحصل على معلومات جيدة ومفيدة بالنسبة للتركيب الجزيئي.

### ١-٤-٢ مكونات جهاز مطيافية الرنين النووي المغناطيسي<sup>٥٠</sup>:

#### Nuclear magnetic resonance spectroscopy components

|                                   |                         |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Magnet                            | - المغناطيسي            |
| Magnetic Field Sweep Gen          | - وحدة تغيير شدة المجال |
| Radiofrequency Transmitter        | - موجات اشعة الراديو    |
| Sample Holder and Probe           | - وحدة وضع العينة       |
| Radio frequency Receiver Detector | - وحدة الكاشف           |

### ١-٤-٣ تطبيقات طيف الرنين النووي المغناطيسي<sup>٥١</sup>.

#### Applications Nuclear magnetic resonanc

- وتطبق قياسات اطيف الرنين النووي العالية الدقة على مدى واسع في المجالات الآتية :
- لتعيين المواد الداخلة في التركيبات الكيميائية وذلك من دون إفساد للمادة.
- لتعيين البنية البلورية للجزيئات من الجزيئات البسيطة إلى جزيئات البروتين واجزاء الحامض النووي
- لدراسة تفاعلات الجزيئات مع البعض
- في المجال الطبي يدخل بالتشخيص التصويري في مجال تشخيص الأورام ( تصوير بالرنين المغناطيسي) ويدخل في مجالات العلوم الهندسية والجيولوجية.

#### Antibiotics

#### 5.1 . المضادات الحيوية

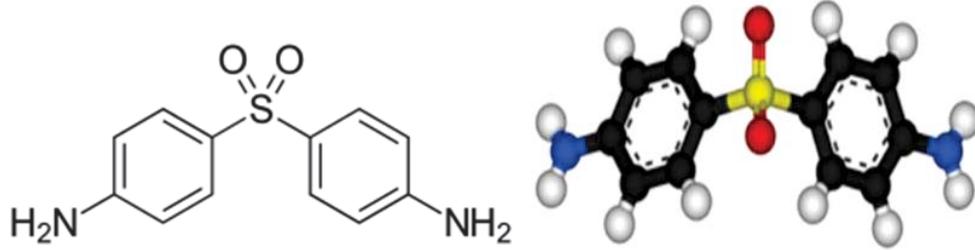
المضادات الحيوية مواد كيميائية تنتج من الأحياء المجهرية والأنسجة الحية الأخرى، لها القابلية على تثبيط نمو البكتريا والاحياء المجهرية الأخرى حتى وإن كانت بتراكيز قليلة. تتميز المضادات الحيوية بصفتين اساسيتين هما فعاليتها العالية داخل جسم الكائن الحي والسمية القليلة مما يجعلها تستعمل لعلاج الأمراض المعدية<sup>٥٢،٥٣</sup>. وتختلف المضادات الحيوية بالتراكيب الكيميائية والأوزان الجزيئية اذ تتراوح من (١٠٠ - ١٣٠٠٠) غم/مول لكن اغلبها تكون مدى أوزانها الجزيئية من (٣٠٠ - ٨٠٠) غم /مول. وتنتج المضادات الحيوية من احياء مجهرية عديدة مثل Algae, Bacteria, Fungi, Antinomyces، تعمل المضادات الحيوية بميكانيكيات مختلفة<sup>٥٤</sup> اذ يقوم عدد كبير منها بتثبيط تكوين جدار خلية البكتريا وبعضها يقوم بتثبيط تكون البروتين والقسم الاخر يقوم بتثبيط عمل الغشاء

السايتوبلازمي، أما الصنف الآخر فيثبط الاحماض °° RNA,DNA. وتتمتع المضادات الحيوية باستعمالات واسعة منها ما يأتي:

- علاج الالتهابات الناتجة عن البكتريا. النووية .
- علاج الأورام السرطانية.
- علاج السل والجذام.
- علاج الأمراض الناتجة عن الفطريات.
- علاج الأمراض الناتجة عن الفايروسات.
- لها استعمالات واسعة ومتنوعة ، إذ تستعمل مضافات لاطعمة الحيوانات لغرض زيادة نموها وكما تستعمل للقضاء على الطفيليات المعوية الموجودة في الانسان والحيوان °٦ .

تعد مضادات البيتا لاكتام من أهم اصناف المضادات الحيوية المستعملة لعلاج الأمراض المعدية وتشمل عددا كبيرا من المركبات الحأوية على حلقة بيتا لاكتام الرباعية الذرات، تعمل هذه المضادات على تثبيط تكوين جدار خلية البكتريا وتمثل السيفالوسبورينات مجموعة كبيرة من مضادات البيتا لاكتام الحأوية على حلقة بيتا لاكتام الرباعية الذرات الملتحمة من خلال ذرة النتروجين والكاربون إلى حلقة سداسية غير متجانسة مكونة حلقة تسمى Dihydrothiazin ، من الملامح الاساسية للسيفالوسبورينات وجود مجموعة الكربوكسيل على حلقة Dihydrothiazene على الكاربون القريبة من نتروجين الحلقة ووجود مجموعة الامين الفعالة على كاربون رقم ٧. تشبه السيفالوسبورينات مضادات البيتا لاكتام من حيث ميكانيكية العمل ، إذ تقوم بتثبيط تكوين جدار خلية البكتريا مما يجعلها تستعمل لعلاج الأمراض الناتجة عن البكتريا، وتتميز بالفعالية العالية والسمية القليلة. وتصنف السيفالوسبورينات على وفق التركيب الكيميائي، أو المدى الطيفي، أو الاستعمال الصيدلاني وغيرها لكن التصنيف المهم الذي يعتمد عليه هو مدى التضادية لأنواع البكتريا °٧ .

هو مضاد حيوي ينتمي إلى عائلة السولفوناميدات مثبط تنافسي لحمض بارا أمينو بينزويك يعمل هذا الدواء على تقليص إنتاج حمض الفوليك الضروري لنمو الجرثومة، وبالتالي خفض إنتاج حمض الفوليك مما يؤدي إلى موت الجرثومة



شكل (٣-١) تركيب الدابسون

تم تطوير هذا الدواء سنة ١٩٤١ لعلاج الجذام، وهو يستعمل أيضا لعلاج مرض الجلد المزمن المسمى بالتهاب الجلد الحلبي الشكل الذي يتميز بظهور طفح جلدي مثير للحك، والذي يظهر احيانا لدى مرضى الزلاقي . يتم تناول الدابسون مع دواء آخر مضاد للجذام ريغاميسين وذلك لتجنب تطور مقاومة للدواء من قبل الجراثيم

يعد الدابسون ناجحا أيضا لمنع التهاب الرئة الناتج عن المتكيسة الرئوية Pneumocystis الشائعة لدى الأشخاص الذين يعانون من كبت المناعة ، وخاصة لدى مرضى الإيدز، وتجنب الإصابة بالطفيلي المسبب لداء المقوسات لدى مرضى الإيدز. يعتقد قسم من الباحثين أن الدواء ناجح، أيضا، لمنع الملاريا المقاومة للعلاج بأدوية أخرى

للدابسون أيضا استخدامات كعامل معالجة في صناعة الدهانات والمواد اللاصقة والمركبات ولوحات الدوائر المطبوعة والزيتمات القائمة على الإيمين.

يُعدُّ الدابسون من السلفونات للدابسون تأثير قاتل للبكتريا كما أنه مثبط لنموها ويكون نشاطه مضاد للبكتريا مماثل للسلفوناميدات تمت دراسة الدابسون لأول مرة كمضاد حيوي في عام ١٩٣٧، بدأ استخدامه لمرض الجذام في عام ١١٨٤ أنه مدرج في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية ، الذي يُوخذ عن طريق الفم . وهو متاح كدواء عام، و غير باهظ الثمن .

ولا يستعمل مع كل من : حامض البارامينو بنزويك و مثبطات النخاع العظمي والعقاقير التي تسبب تكسر كرات الدم الحمراء، ولا يتفاعل مع دوائين دائما ، لذا يجب التوقف عن تناول أحدهما .

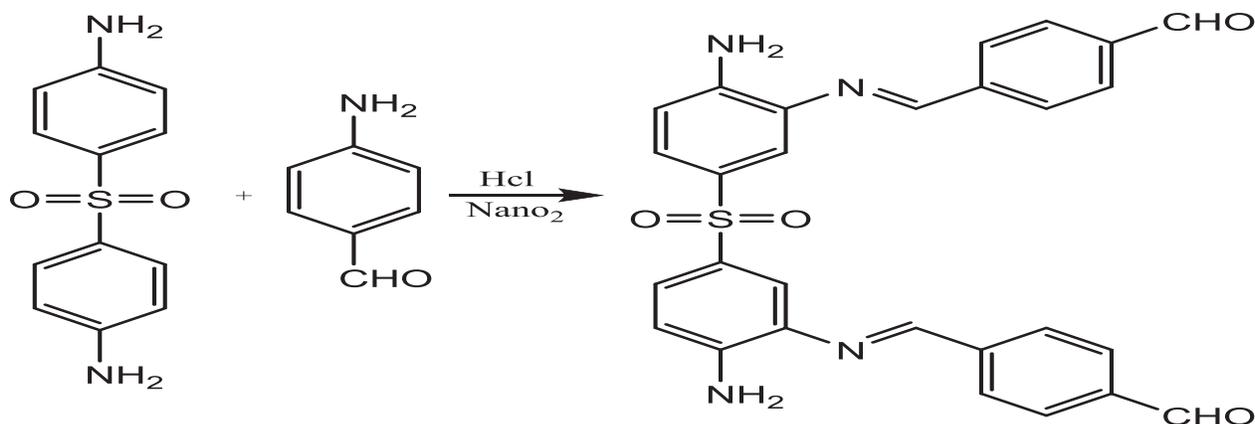
يصبح الدابسون فعالاً في غضون أيام قليلة من أستهلاكه . لذلك قد يستغرق الدابسون بعض الوقت للعمل ، إذ إن تأثير الجرعة يعتمد على خطورة الإصابة .

إن اقراص الدابسون متوافرة بتركيز ٢٥ ملغم، و ٢٠٠ ملغم، وتكون مستديرة الشكل، بيضاء مخدوشة مع المواد المألوفة التالية.

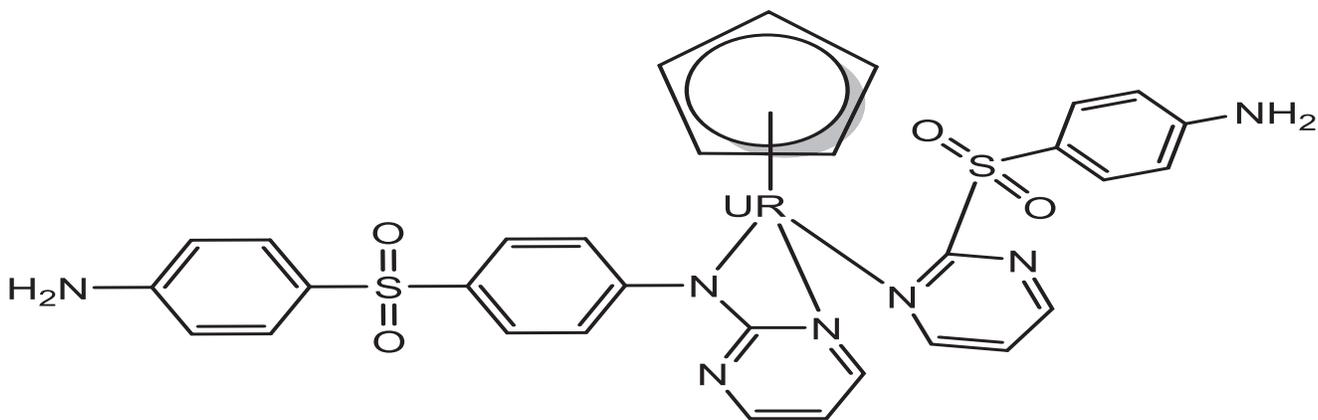
نشاء الذرة السليلوز الحريز و خولفين ستيرات المغنيسيوم - وثاني أكسيد السيليكون. إن اقراص الدابسون لا تحتوي على الكحول الغلوتين اللاكتوز - البارابين - السكر - الكبريت .

### ١-٦-١ طرق تحضير مشتقات الدابسون

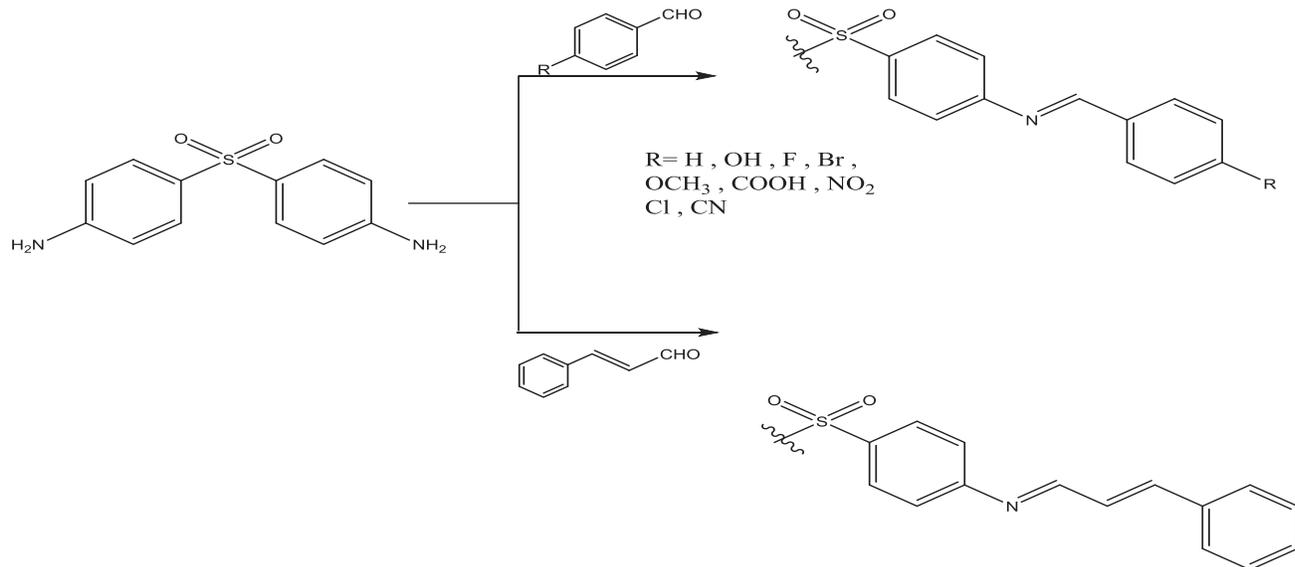
تم في هذا البحث تحضير بعض مشتقات الدابسون الجديدة<sup>٥٨</sup>.



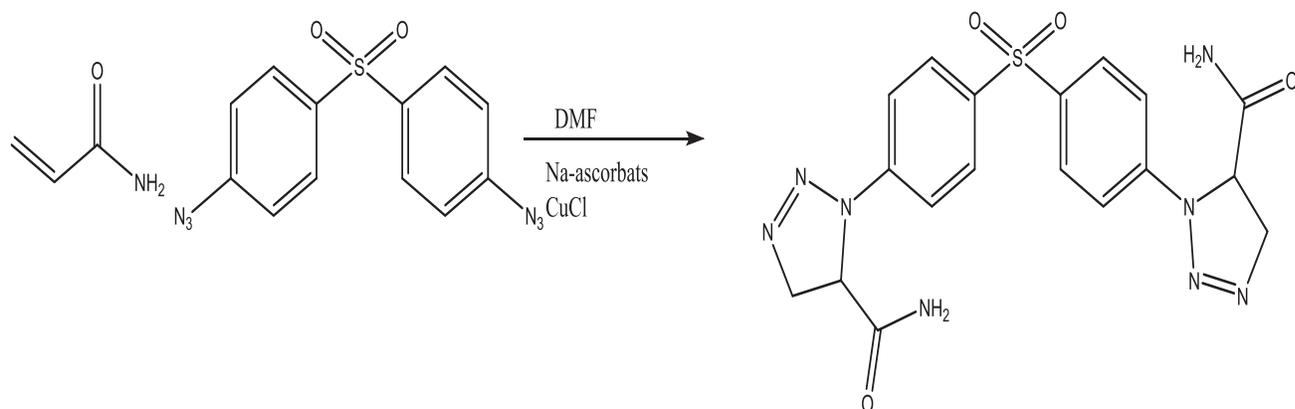
حضر Oksana وآخرون مركبات الروثونيوم (II) النووية الجديدة المرتبطة بدواء الدابسون<sup>٥٩</sup>



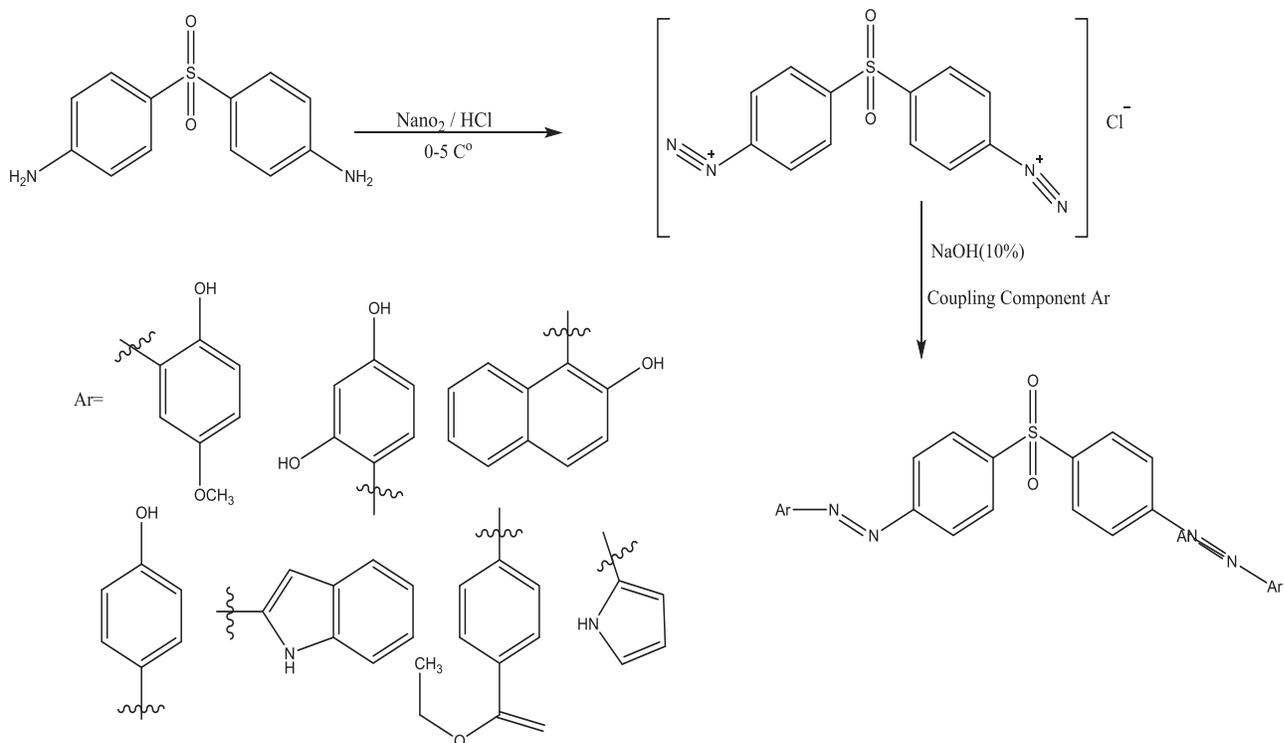
حضر Ricardo. G وآخرون مشتقات لدواء الدابسون من تكاثف الديهايدات مختلفة مع الدواء<sup>٦٠</sup>



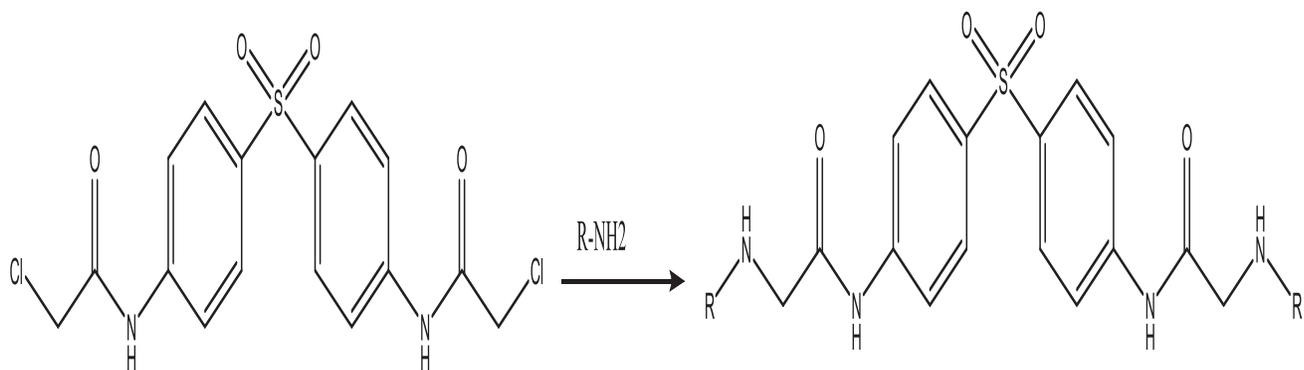
تم في هذا البحث تحضير مركبات حلقيّة غير متجانسة جديدة ١,٢,٣- مشتقات تريازولين بدءاً من الدابسون<sup>٦١</sup>.



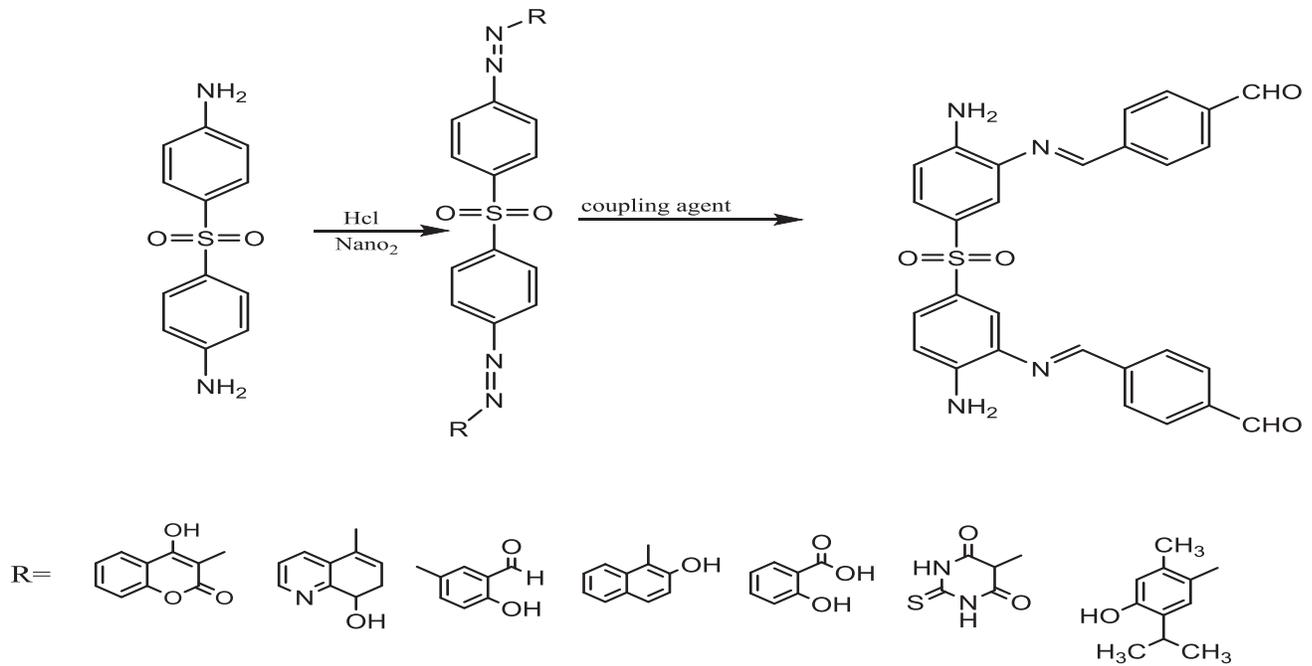
حضر S. Shasank وآخرون أصباغ أزو<sup>٦٢</sup> من خلال اقتران عقار الدابسون مع (a) para-methoxy phenol, (b) benzene 1,3,diol(c) 2-naphthol, (d) indole, (e) phenol, (f) p-hydroxy ethyl benzoate, and (g) pyrrole



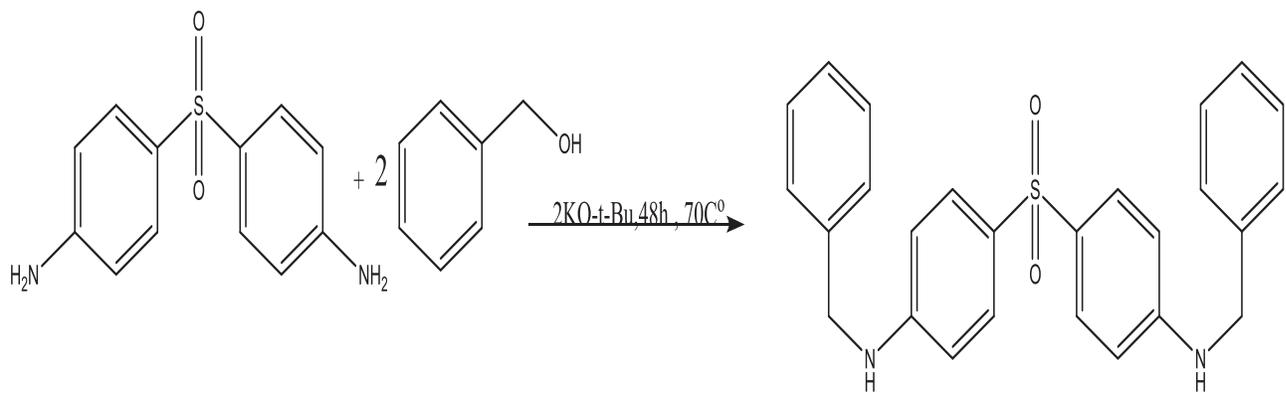
استطاع Vineeta P وآخرون تحضير مشتقات جديدة لعقار الدابسون لها نشاط ضد الخلايا السرطانية التي تصيب خلايا الكبد<sup>63</sup>.



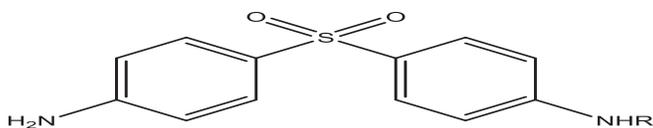
قام .S Jyotirmaya بتحضير سلسلة من أصباغ ثنائية الأزو المشتقة من دواء الدابسون<sup>64</sup>



استطاع Stefan M وآخرون إجراء الكلة متناظرة للدابسون<sup>٦٥</sup>



تم تحضير أميدات الأحماض الأمينية للدابسون من قبل العالمة Nancy L وآخريين، والتي تعمل على peptidase enzymes تم تحضيرها على أنها قابلة للذوبان في الماء<sup>٦٦</sup>



| R=                                |               |
|-----------------------------------|---------------|
| -H                                | Dapsone       |
| -L-alanine                        | -L-alan-dap   |
| -l-leucine                        | -l-leuc-dap   |
| -l-phenylalanine                  | -l-phe-dap    |
| glycine                           | gly-dap       |
| -L-lysine                         | -L-lysi-dap   |
| -D-alanine                        | -D-ala-dap    |
| -D-leucine                        | -D-leuc-dap   |
| -D-phenylalanine                  | -D-phen-dap   |
| -DL-alanine                       | -DL-ala-dap   |
| -DL-leucine                       | -DL-leuc-dap  |
| -DL-phenylalanine                 | -DL-phedap    |
| COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Monpropyl-dap |
| COCH <sub>3</sub>                 | Monactyl-dap  |

## Azo dyes

### ٧-١- مركبات الأزو

كان الاكتشاف الأول لمركبات الأزو عام ١٨٥٦ عندما نجح ويليام هنري في تحضير أزو اصطناعي يسمى موفين. مركبات الأزو هي الصبغات الاصطناعية الأكثر شيوعاً ، ولها استخدامات واسعة مثل الورق الجلدي والأغذية ومستحضرات التجميل والمنسوجات والصناعات الدوائية ، ومع ذلك فقد تم تركيز المزيد من الاهتمام مؤخراً على النشاط البيولوجي لمركبات الأزو<sup>٦٧</sup>.

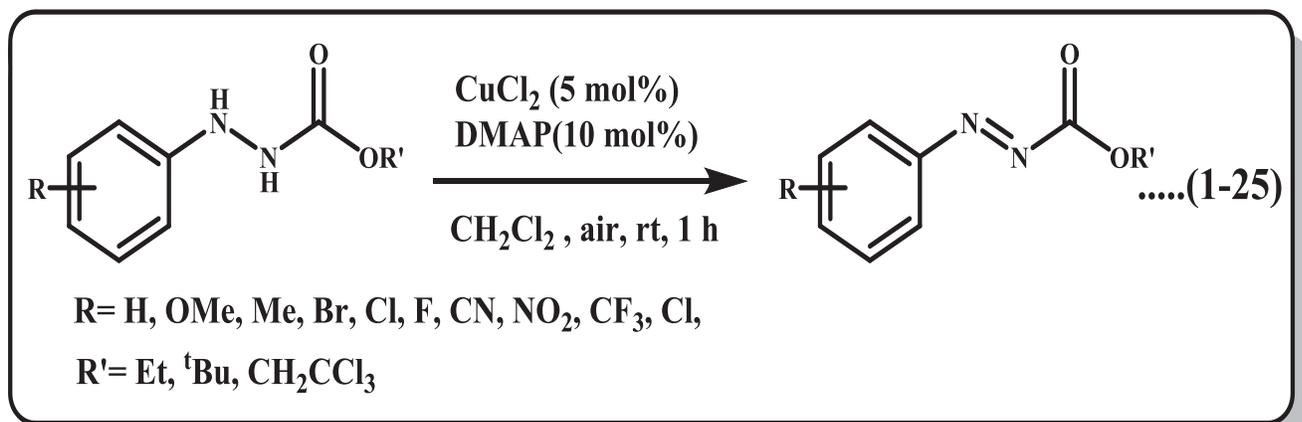
إنها أكبر مجموعة من الأصباغ وأكثرها تنوعاً وأكثر من نصف كمية الأصباغ التي يتم إنتاجها سنوياً هي أصباغ أزو<sup>٦٨</sup>.

مركبات الأزو تتميز بوجود مجموعة أزو واحدة أو أكثر  $N=N$ <sup>٦٩-٧٠</sup> أصرة الازو ( $R^1-N=N-R^2$ ) مرتبطة بمجموعات  $R^1$ ،  $R^2$  وقد تكون بنزين أو النفتالين (naphthalene) أو كليهما مع معوضة بمجاميع مختلفة مثل الأمينو ( $NH_2$ ) ، الهيدروكسيل (OH) ، الميثيل ( $CH_3$ ) ، الكلورو (Cl) والنايترو ( $NO_2$ )<sup>٧١</sup>.

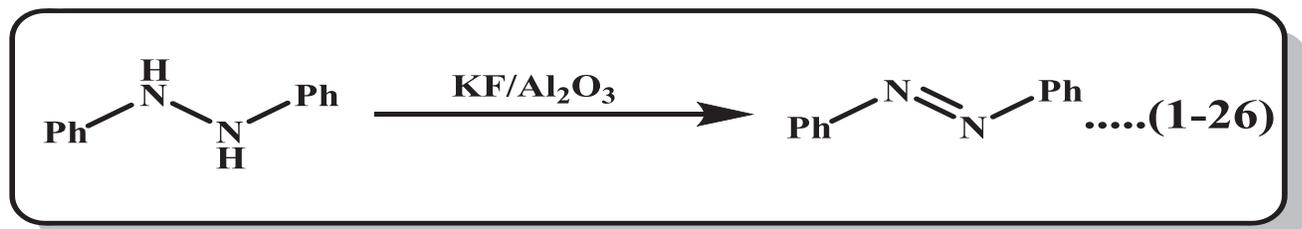
### synthesis of azo dyes

#### ١-٧-١- طرائق تحضير مركبات الازو

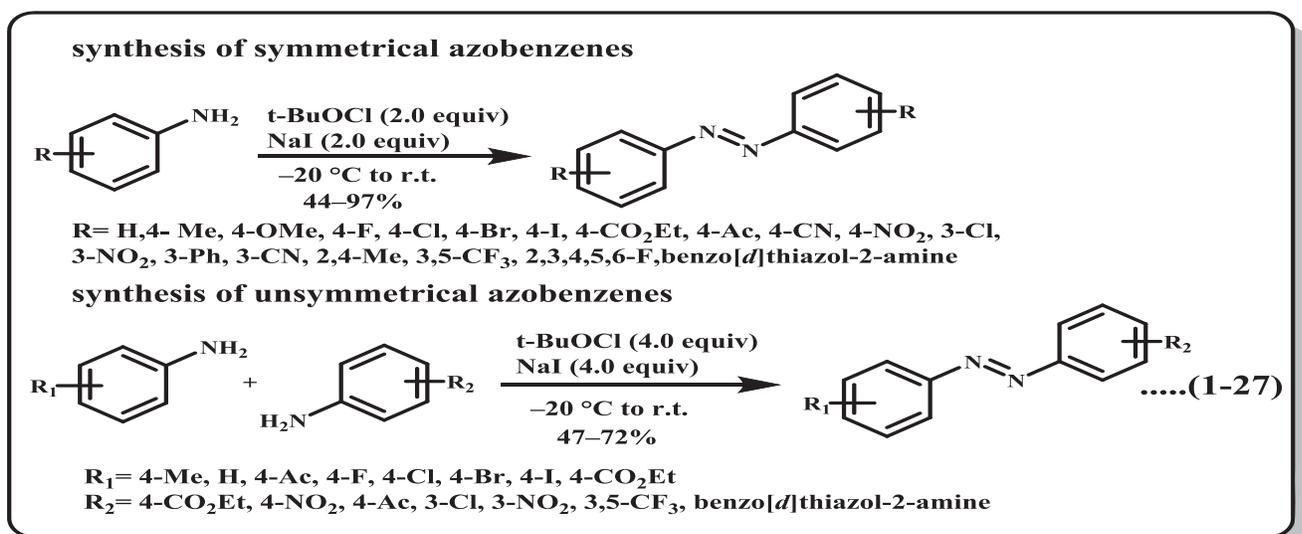
قام كل من Min Hye Kim and Jinho Kim<sup>٧٢</sup> بتحضير سلسلة من مشتقات مركبات الأزو الجديدة عن طريق الأكسدة الهوائية التحفيزية لكربوكسيلاات ألكيل الكربوكسيل-2-فينيل هيدرازين مع CuCl و DMAAP في ظروف معتدلة.



قام Masatoshi Mihara وجماعته بتحضير سلسلة مشتقات جديدة من مركبات الأزوعن طريق إزالة جزيئات H<sub>2</sub> من قاعدة الألومينا هيدرازوبنزين المعجلة بالهواء<sup>٧٣</sup>.

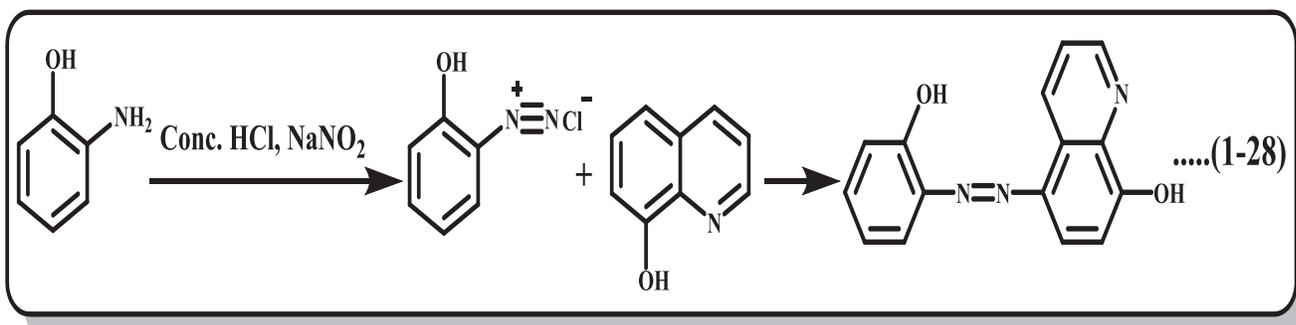


من خلال أكسدة الأمينات العطرية باستخدام t-BuOCl و NaI، حصل Youhei Takeda وجماعته<sup>٧٤</sup> على مركبات أزوبنزين متماثلة بأكسدة أحد مشتقات الأمينات العطرية:



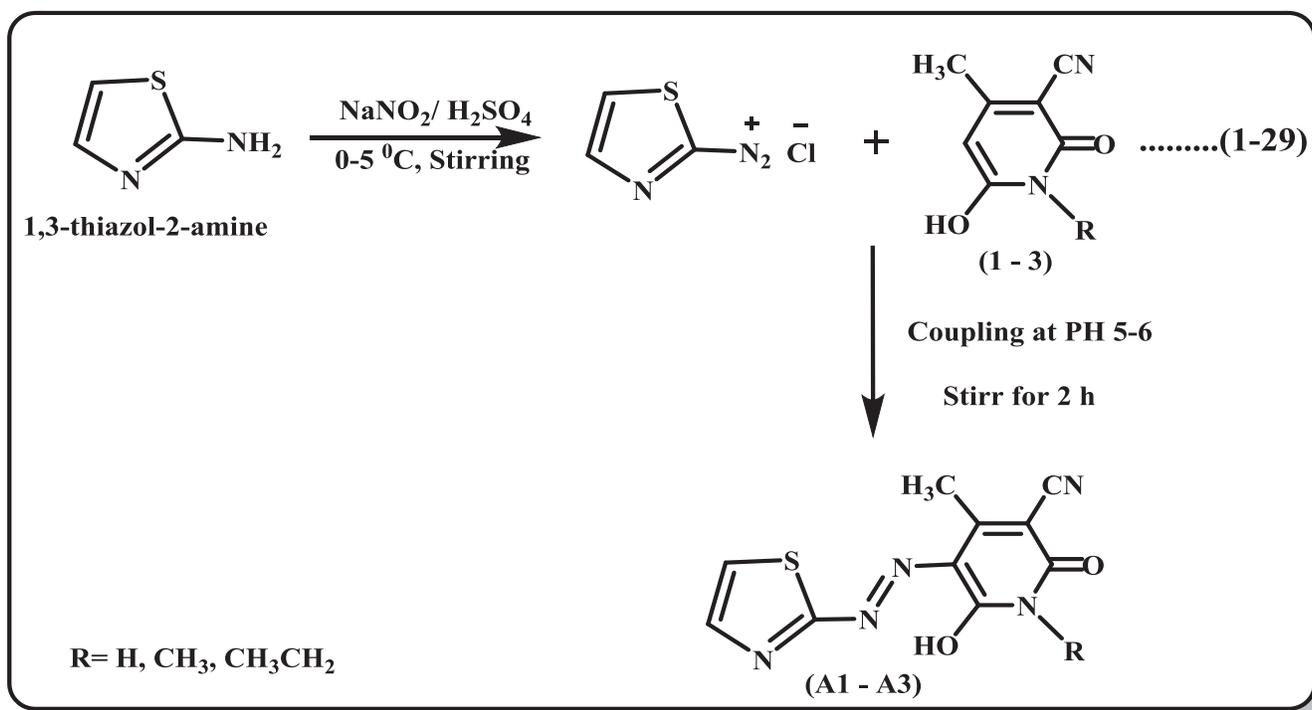
قام Taymour A. Hamdalla وجماعته<sup>٧٥</sup> بتحضير سلسلة جديدة من مشتقات الأزو عن طريق

تفاعل ٢-أمينوفينول مع ٨-هيدروكسي كينولين في وجود  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$  كمحفز :



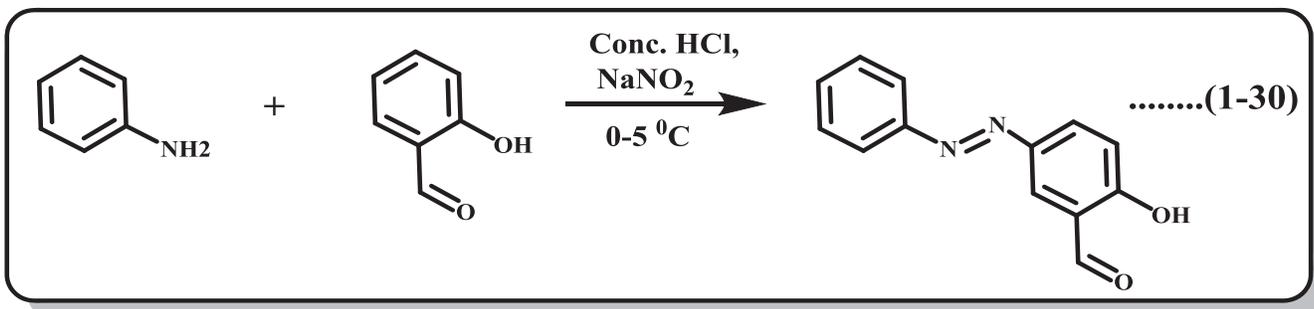
تمكن B.N. Ravi وجماعته<sup>٧٦</sup> أيضًا من تحضير مشتقات الأزو الجديدة عن طريق تفاعل ١،٣-ثيازول-٢-أمين في وجود

$\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$  كعامل حفاز :

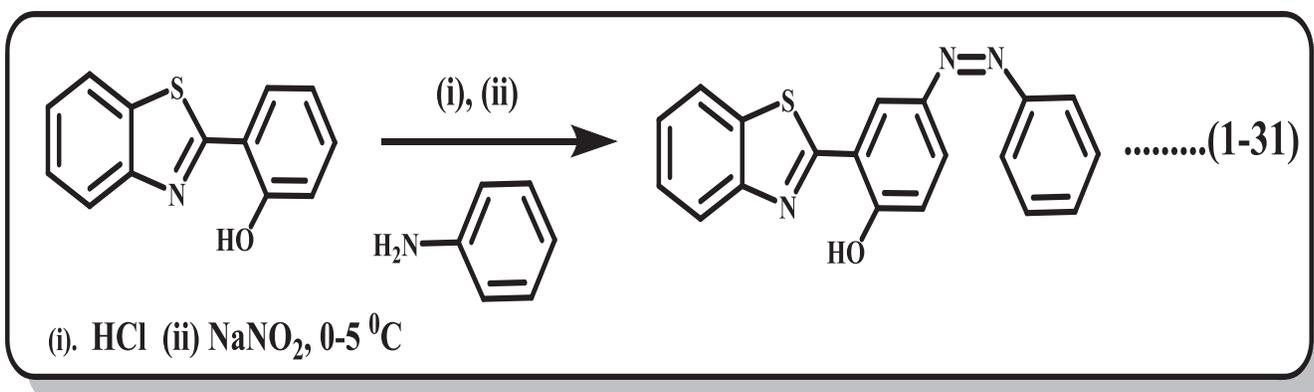


قام Harshawardhan Agarkar وجماعته<sup>٧٧</sup> بتفاعل ٢-هيدروكسي بنزالدهيد مع الأنيلين في وجود  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$

كعامل حفاز، لتحضير المركب ( E-2-hydroxy-5-(phenyldiazenyl) benzaldehy )

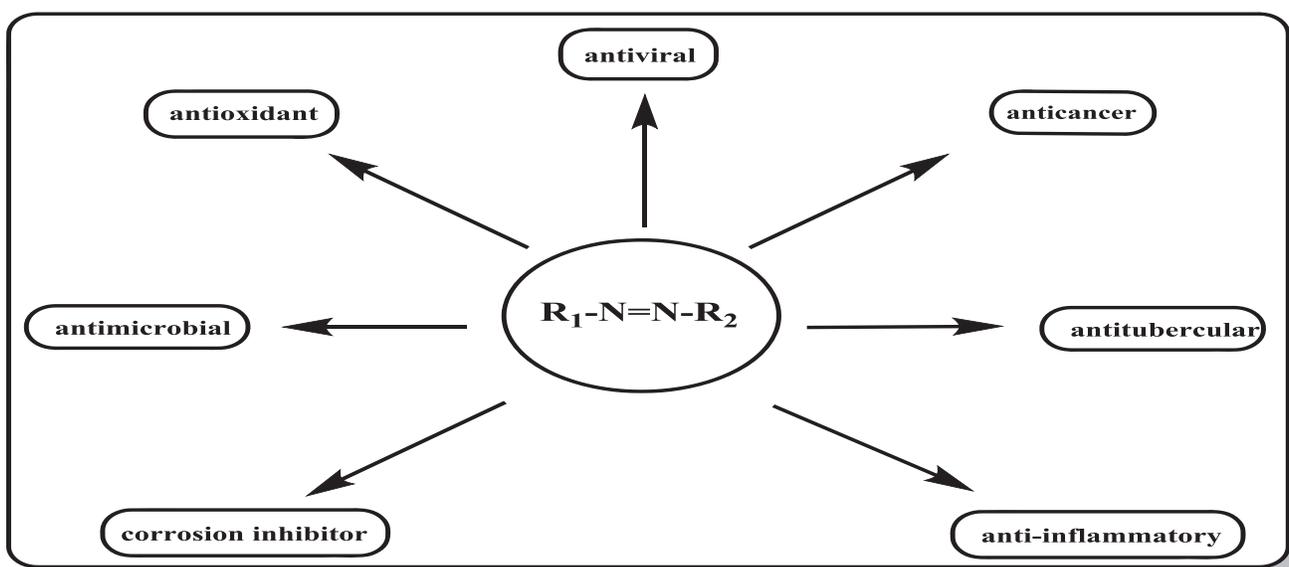


قامت Ranjeet Kauretal وجماعتها بتحضير المركب<sup>٧٨</sup> 4-(2-phenyldiazenyl من تفاعل  
2-benzo[d]thiazol-2-yl)phenol مع الأنيلين في وجود  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$  كعامل حفاز.

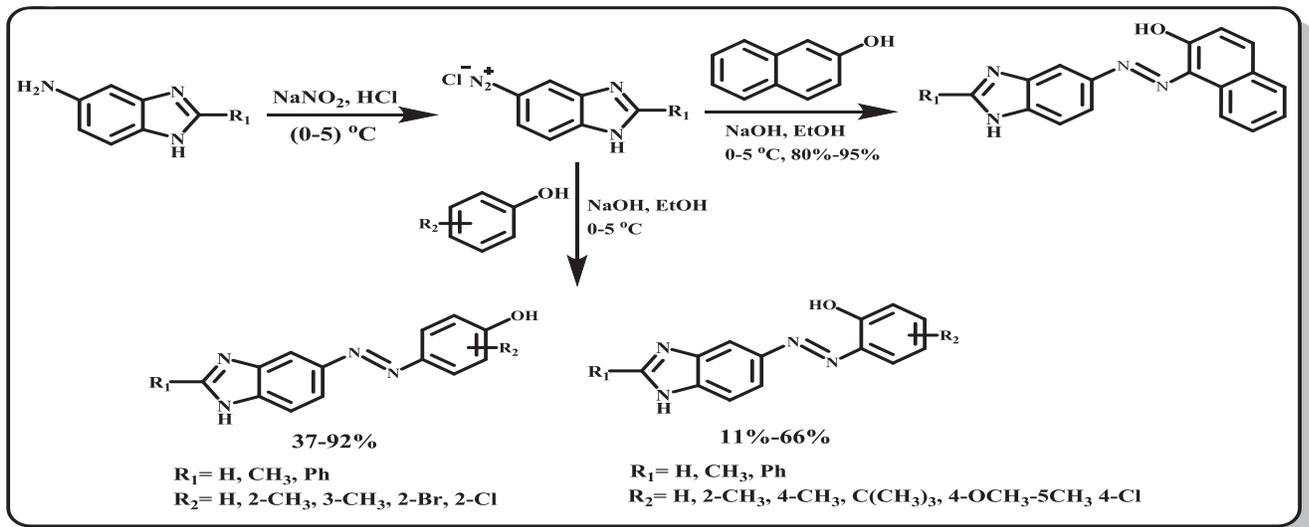


١-٧-٢- التطبيقات البيولوجية والصناعية لمشتقات أصباغ الأزو

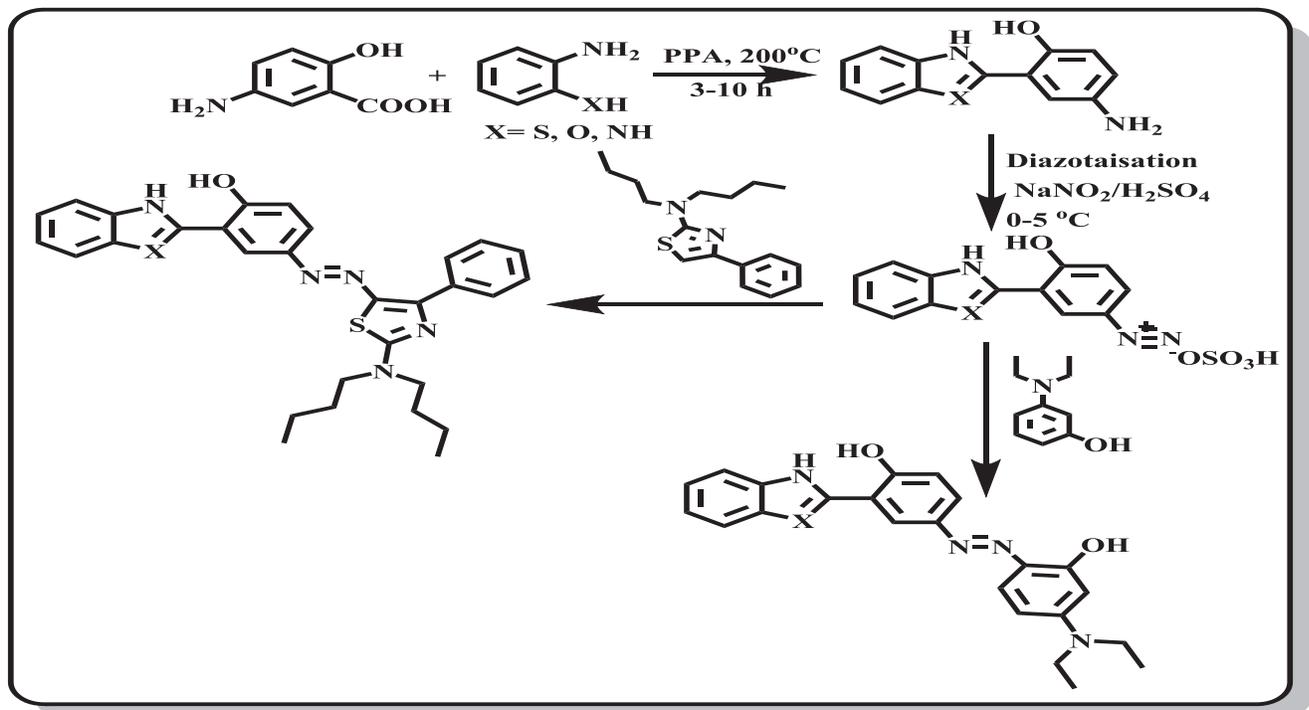
### Biological and industrial applications of Azo dyes derivatives



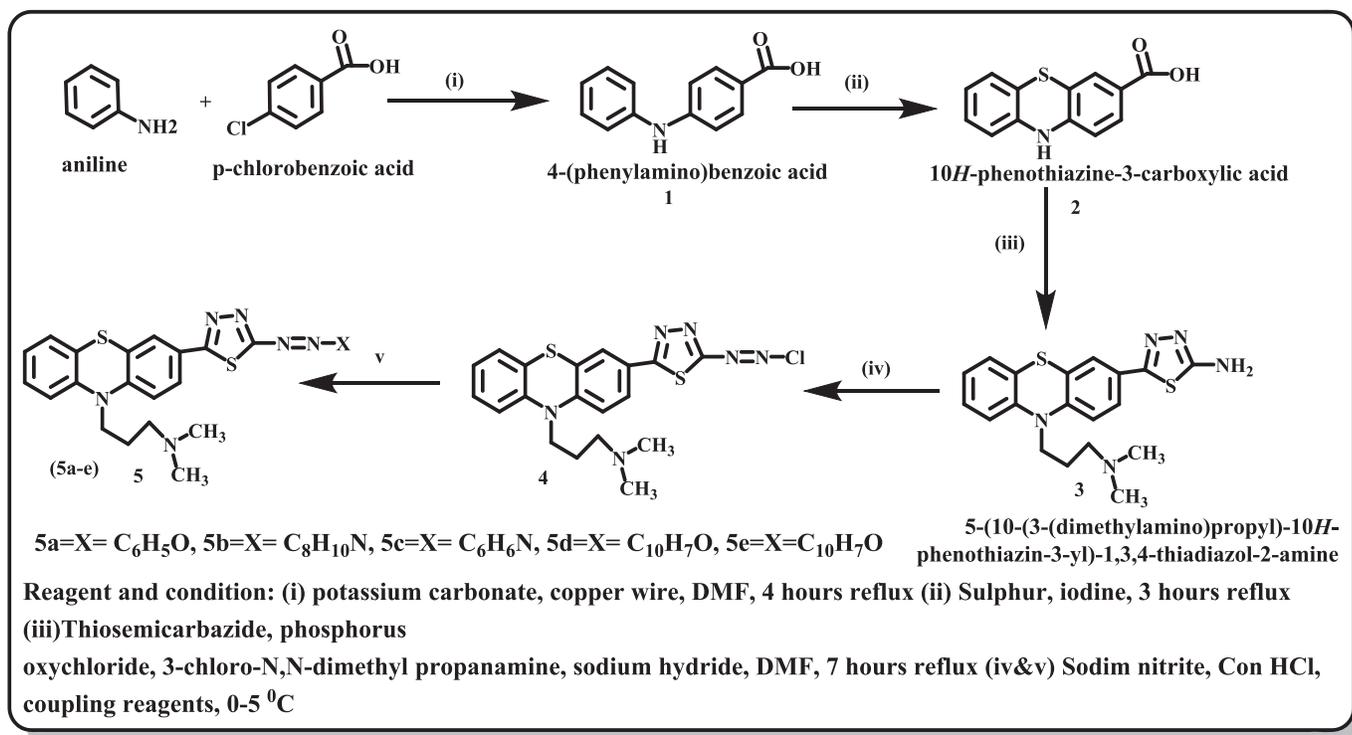
قامت مجموعة Yazhen Ke بتحضير<sup>٧٩</sup> مشتقات أزو من البنزيميدازول كمضادات للفطريات، وأظهرت العديد من المركبات نشاطاً جيداً مضاداً للفطريات :



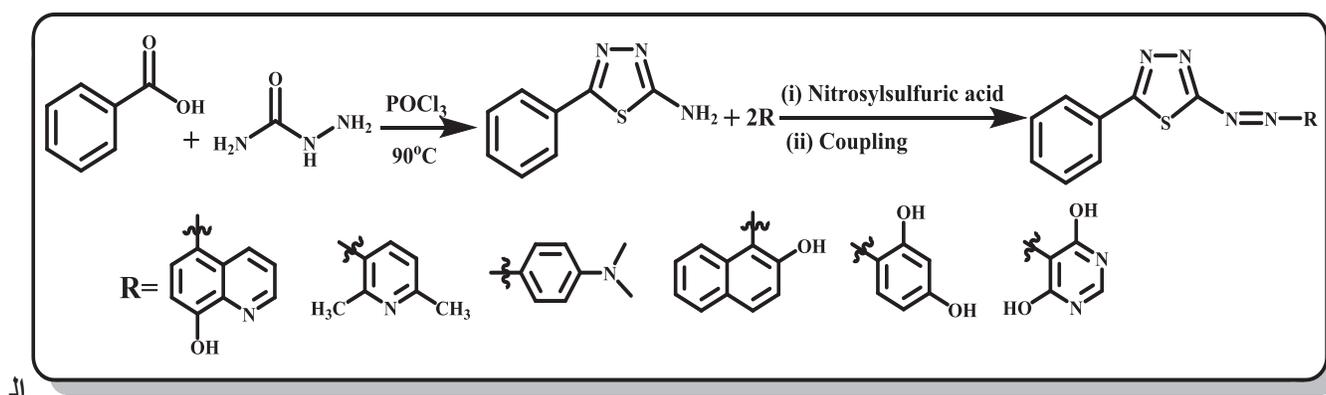
قام Virendra R. Mishra وجماعته<sup>٨٠</sup> بتحضير مشتقات أزو من البنزيميدازول والبنزوثيرازول والبنزوكسازول كمضادات للميكروبات



قامت مجموعة Chandravadivelu Gopietal.<sup>٨١</sup> بتحضير مشتقات جديدة من الأزو كعوامل مضادة للميكروبات والتي أظهرت نشاطًا جيدًا مضادًا للميكروبات.

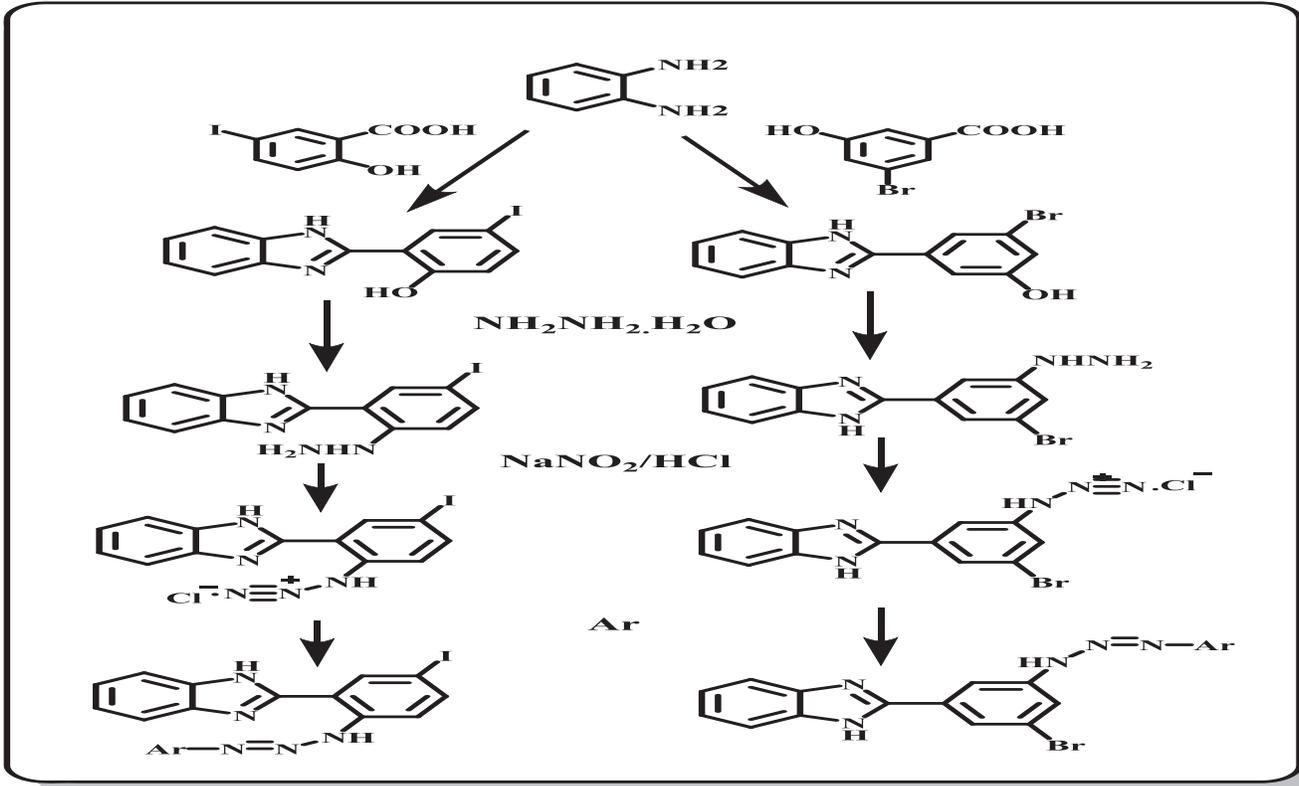


قام Keerthi Kumar وجماعته<sup>٨٢</sup> بتحضير مشتقات الأزو-5-فينيل-1،3،4-ثيازيدول-2-أمين الجديدة كمركبات مضادة للبكتيريا والفطريات وأظهرت العديد من المركبات نشاطًا جيدًا

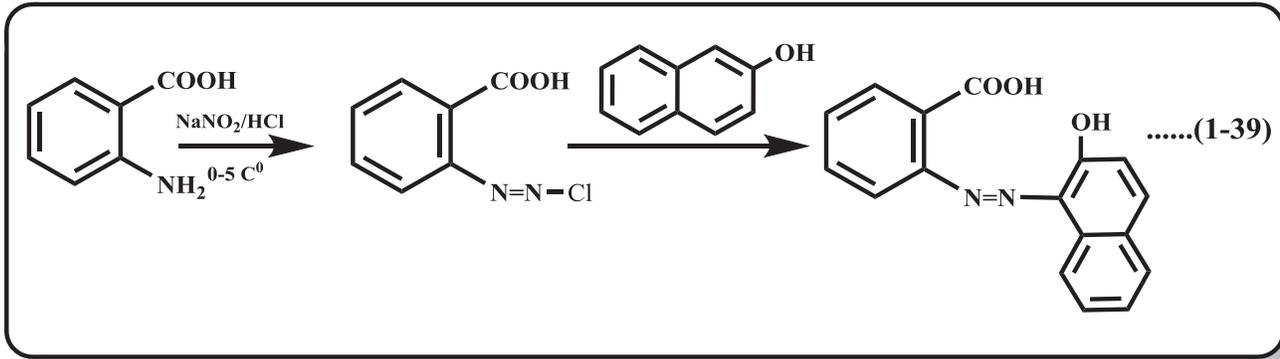


مخطط (٣٧-١)

قام S. K. Mohanty وجماعته<sup>٨٣</sup> بتحضير سلسلة جديدة من مشتقات أزو من البنزيميدازو كمضادات للس لل ومضادات للبكتيريا والتي أظهرت فعالية جيدة كمضادات للس ومضادات للبكتيريا.

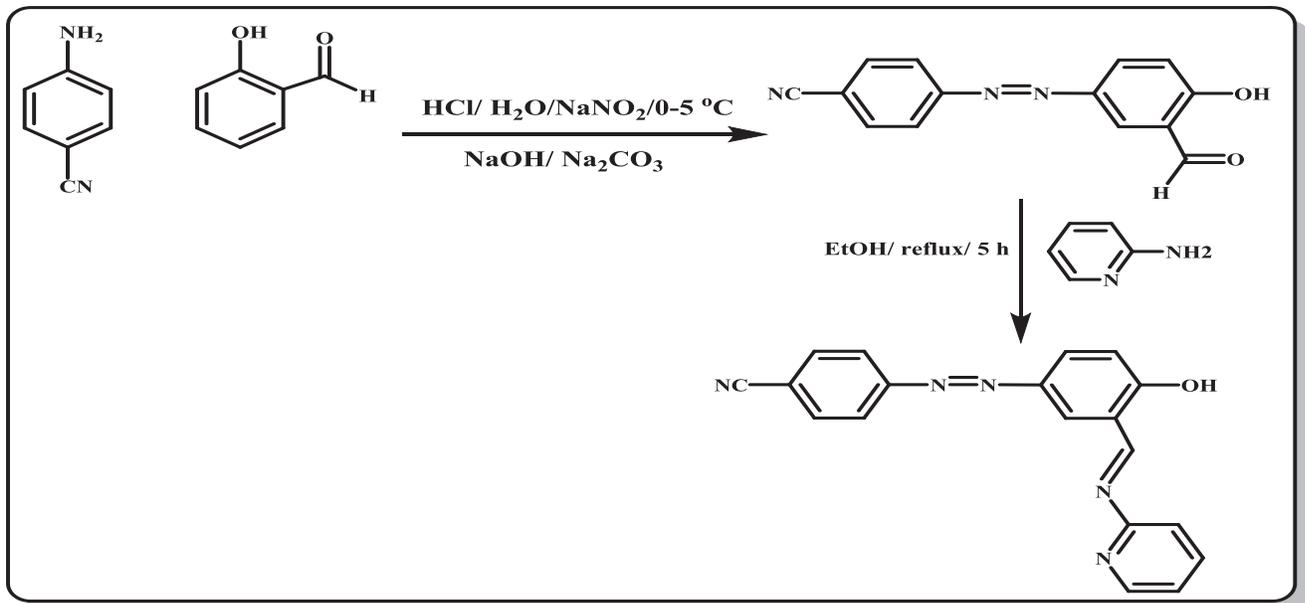


قام Mishra<sup>٤٤</sup>. A. A. K.Tewrari مع تحضير مركب 2-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)diazenyl)benzoic acid والذي أظهر نشاطًا بيولوجيًا كعامل مضاد للفيروسات.

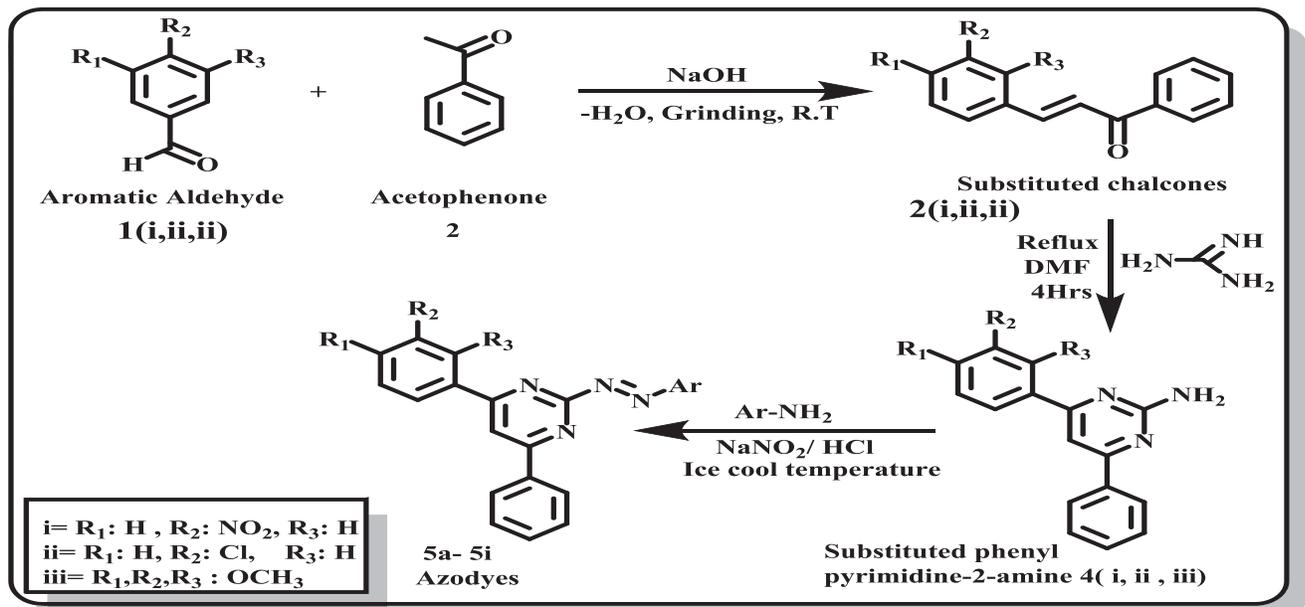


المخطط (٣٩-١)

قام Ali.A. Abdulridha وجماعته<sup>٤٥</sup> تحضير مشتقات الأزو الجديدة كمثبطات للتآكل، وأظهروا فعالية ممتازة كمثبطات للتآكل :

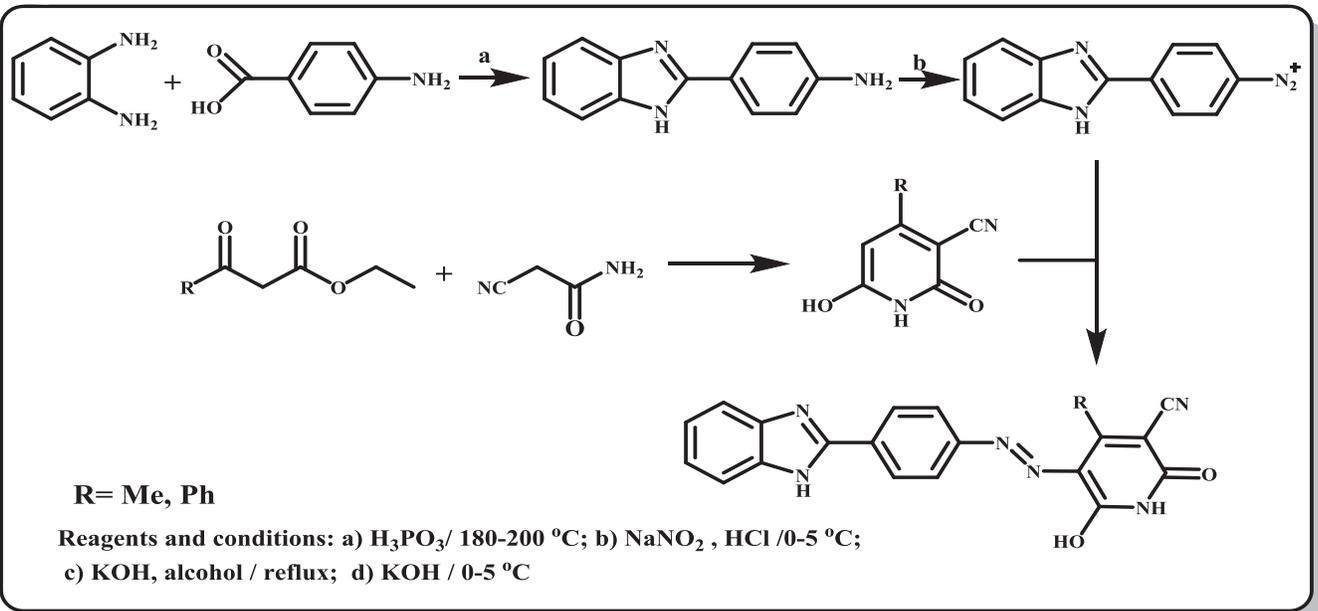


قام Aziz Unnisa وجماعته<sup>٨٦</sup> بتحضير سلسلة من مشتق آزو جديد كمضادات للالتهابات والتي أظهرت فعالية جيدة كمضادات للالتهابات.

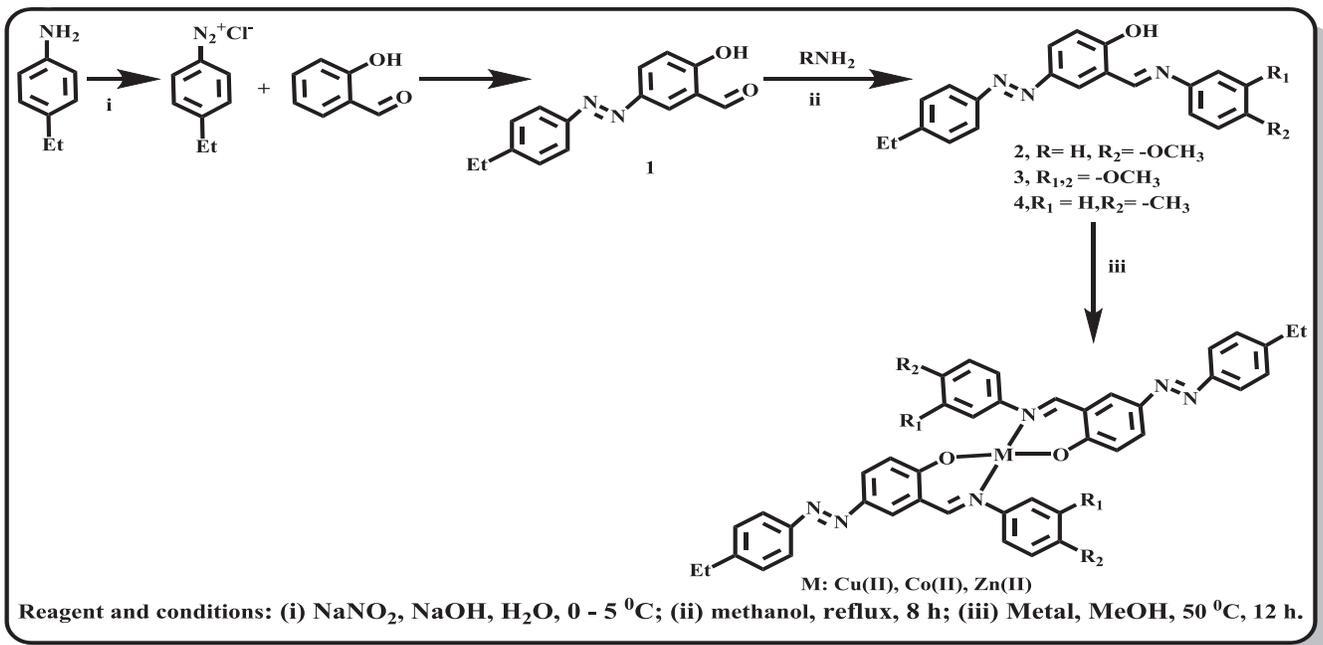


المخطط (٤١-١)

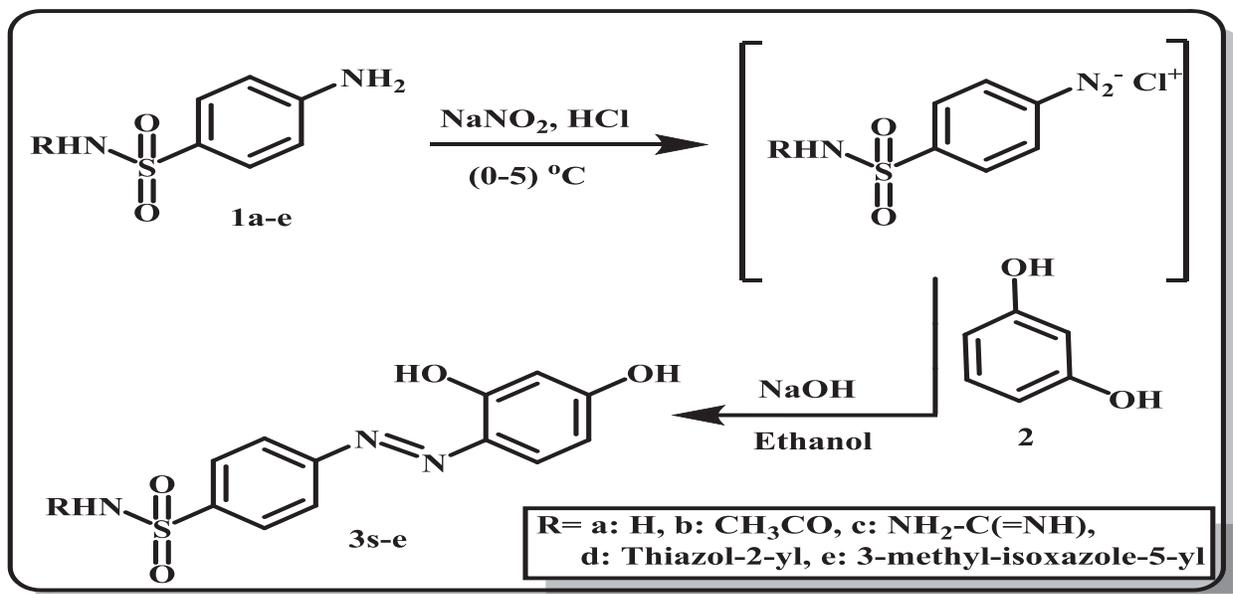
قامت مجموعة من D.Mijan وجماعته<sup>٨٧</sup> بتحضير من مشتقات الأزو-بنزيميدازول الجديدة كمضادات للسرطان وأظهرت العديد من المركبات نشاطاً جيداً مضاداً للسرطان،



حضر الباحث Esin Ispir وجماعته<sup>٨٨</sup> معقدات وقد أعطت بعض المركبات فعالية جيدة كمضادات للأوكسدة وهذه المعقدات مشتقة من مركبات الأزوميثين azo-azomethine



حضرت الباحثة Rawda M. Okasha وجماعته<sup>٨٩</sup> مشتقات جديدة من الأزو وقد أعطت بعض المركبات فعالية جيدة وكانت مركبات الأزو لها مضادات أنزيمية ومضادات بكتيرية



### Literature review

### ٨-١ مراجعة الأدبيات

تشير البحوث والأدبيات بأن هناك الكثير من الطرائق التحليلية التي تم تطويرها لتقدير الدابسون (DAP) ومنها مايلي: - طرائق تقدير الدابسون

#### ١-٨-١ الطرائق الطيفية:

تم تقدير الدابسون طيفياً باستخدام تفاعل الاقتران التأكسدي، وذلك بتفاعله مع الكاشف ٤-أمينون، ن-ثنائي إيثيل أنيلين وبوجود العامل المؤكسد ثنائي كرومات البوتاسيوم في الوسط الحمضي لتكوين صبغة بنفسجية محمرة ذات أقصى امتصاص. عند طول موجي ٥٥٠ نانومتر. تم تطبيق الطريقة بنجاح على أقرص الدابسون ضمن نطاق ٠.٢ - ٣٤ ميكرو جرام مل-١، مع خطأ نسبي قدره ١.٧٣% وانحراف معياري نسبي أقل من ٢%<sup>٩٠</sup>.

من خلال قياس شدة الامتصاص للمنتج البنفسجي المحمر عند طول موجة ٥٥١ نانومتر، تم تحديد كميات الدابسون التي تتراوح من ٠.١ إلى ٣٦ ميكرو جرام مل-١ بنفس الدقة والاتساق كما كان من قبل، ولكن مع ٤-أمينون، ن. - ثنائي ميثيل أنيلين بدلاً من الكاشف<sup>٩١</sup>.

تم إنشاء تقنية طيفية أخرى لقياس الدابسون في المستحضرات الصيدلانية. وقد اعتمد على تفاعل الاقتران التأكسدي بين بروميثازين هيدروكلوريد وN-بروموسوكسيناميد (NBS)، الذي أنتج منتجاً أخضر بأقصى

امتصاص عند ٦١٠ نانومتر وكان مستقرًا لمدة ٥٠ دقيقة. تنطبق قاعدة البيرة في هذا النهج بين ٠.٥ و-٠.٥ ميكروجرام.مل-١<sup>٩٢</sup>

من خلال الأكسدة مع هيبوكلوريت في وسط حمض الأسيتيك والجمع مع البروميثازين، تمكن العباي<sup>٩٣</sup> وزملاؤه من تحديد كمية الدابسون في محلول مائي، مما أدى إلى إنتاج صبغة زرقاء اللون مع أقصى امتصاص يبلغ ٦٠٤ نانومتر. مع امتصاص مولي قدره ٢.٩ × ١٠٤ لتر مول-١.سم-١، تلتزم الطريقة بقانون بير ضمن نطاق التركيز ٥ - ١٠٠ ميكروغرام/٢٥ مل. وكان الخطأ النسبي والانحراف المعياري ٠.٢٦ - ١.٦٪ و٠.٢٧ - ٠.٥٤٪ على التوالي.

فضلاً عن ذلك، طور تورال<sup>٩٤</sup> وزملاؤه تقنية طيفية باستخدام قياس الطيف الضوئي المشتق لتقدير الدابسون والبيريميثامين معاً في المستحضرات الصيدلانية. تم تقدير المركبات المذكورة آنفاً بعد استخلاصها من الأدوية مع الأسيتونتريل بالاعتماد على المشتق الأول وطريقة نقطة العبور الصفيرية عند طول موجي ٢٤٩.٤ نانومتر ، إذ تصل عند عدم وجود السواغات في تركيبة الدواء إلى المدى الخطي. لقياس الدابسون هو ٢.٠ × ١٠ - ٤ إلى ٦.٦ × ١٠ - ٧ مل.لتر-١

عن طريق تفاعلات تكوين المعقدات الشحنة المنتقلة، تم استخدام كاشف الفلورانيل أيضاً كمستقبل من النوع II لتقدير العديد من الأدوية الطبية، بما في ذلك الدابسون. مع الامتصاص المولي ١٦٠٠ لتر مول-١ سم-١، ومتوسط معدل استرداد ١٠٠.٦٨٪، وانحراف معياري نسبي أقل من ٣.٥٪، كان المدى المتوقع للدابسون ٢ إلى ٣٢ ميكروجرام.مل-١.

باستخدام الكاشف ((DDQ، 3،2-داي كلورو-٦،٥-داي سيانو-ب-بنزوكينون كمستقبل من النوع II، بالطريقة نفسها الموصوفة سابقاً. عند طول موجي ٣٤٤ نانومتر ونطاق تركيز ٠.٤ - ١٢ ميكروجرام.مل-١، تم قياس الدابسون في تركيبات صيدلانية ذات امتصاص مولي قدره ٦.٣٪<sup>٩٥</sup>.

تم إنشاء إجراءات طيفية حساسة ودقيقة ومباشرة (UV-Vis) من قبل وآخرين Osamah. M . باستخدام الطرائق الطيفية، تم استخدام معادلة متزامنة لتحديد الأدوية كخليط، وتم تسجيل الحد الأقصى لامتصاص الدواء عند (٢٧٣.٥ نانومتر)، (٢٨٣.٥ نانومتر)، و (٢٥٧) لـ Dap و STR و AMP، على التوالي، في خليط مذيب من الماء والميثانول بنسبة (٨٠٪ - ٢٠٪). وتم استخدام الطريقة المتبعة لاختيار هذه الأطوال الموجية لفحص الأدوية في العينات المصنعة وكذلك معايير الخليط.

كانت الطريقة خطية في المدى من (١٠٠-١ ميكروغرام/مل) لـ (AMP و Dap, STR) مع R2 لـ (٠.٩٩٩٢) لـ Dap و R2 لـ (0.9996) STR و R2 لـ (0.9995) AMP على التوالي في الخليط. وقد وجد

أن وسائل الاسترداد للأدوية القياسية هي (Dap ل (١٠١.٣٦٧٤-٩٨.٩٩٨٧) و (١٠١.٠٨٦٥-٩٨.٧٥٥١) ل-STR و (١٠٠.٣٣٧١-٩٩.٦٦٧١) ل-AMP. تم تحديد LOD ليكون للدابسون (٠.٣٧٧٨)، والستربتوميسين (٢.١٠٨١٥)، والأمبيسيلين (٢.١٩٦٨)، في حين تم تحديد LOQ ليكون للدابسون (١.٢٤٦٧)، والستربتوميسين (٦.٩٥٦٨)، والأمبيسيلين (٢.١٩٦٨). تم استخدام هذه التقنية لتقدير التدرج النشط للدواء في عينات الجرعات المصنعة المختلفة. تم استخدام متوسط نسبة الاسترداد للتحقق من دقة الطريقة، وتم اكتشاف أنها ضمن الحدود المقبولة<sup>٩٦</sup>.

استطاع الباحث Piotr. C أن تجمع بيانات عن ذوبان الدابسون عن طريق قياس قابلية ذوبانه في العديد من المذيبات العضوية النقية<sup>٩٧</sup>:

ن-ميثيل-٢-بيروليدون (CAS: 872-50-4)، ثنائي ميثيل سلفوكسيد ((CAS: 67-68-5)، 4-فورميل مورفولين

(CAS: 4394-85-8)، رباعي إيثيلين بنتامين (CAS: 112-57-2)، وثنائي إيثيلين جليكول (٣-أمينوبروبيل)

الأيثر (CAS: 4246-51-9).

تم استخدام طريقة الفحص اللوني السائل عالي الأداء<sup>٩٨</sup> من قبل Benjamin.T وآخرين وتم تطويره لتقدير الدابسون في شكل أقراص تم تحقيق الفصل باستخدام العمود YMC pack ODS AQ C18

لمحلول خلاص الأيونوم، (١٥٠ × ٤.٦ مم، ٣ ميكرومتر)، في الطور المتحرك والذي يتكون من الأستونيترييل pH=3.9 يخفف حمض الأسيتيك بنسبة (٧٥:٢٥، حجم/حجم). وكان معدل التدفق ١.٠

مل / دقيقة<sup>٩٩</sup> وتم اكتشاف الدابسون المنفصل باستخدام كاشف الأشعة فوق البنفسجية عند الطول الموجي ٢٥٤ نانومتر. درجة حرارة العمود ٢٥ درجة مئوية والعينة وحجم الحقن ١٠ ميكرو لتر. مدة الاحتفاظ بها ولوحظ أن الدابسون يبلغ ٧.٠٥ دقيقة على التوالي، مما يدل على أن وقت التحليل أقصر نوعاً ما.

استطاع الباحث Anjan D التحقق من صحة طريقة قياس الطيف الضوئي للأشعة فوق البنفسجية لتقدير الدابسون<sup>٩٩</sup> بكميات كبيرة وفي شكل جرعة. أثناء تطوير الطريقة التحليلية تمت تجربة الماء ومحلول الفوسفات والميثانول ولكن وجد أن الدواء قابل للذوبان في ٦٠٪ ميثانول.

تم تطوير طريقة كروماتوجرافيا سائلة عالية الأداء بسيطة ومحددة ودقيقة ومحددة في الطور العكسي والتحقق من صحتها لتقدير الدابسون في شكل جرعة أقراص<sup>١٠٠</sup>. من قبل الباحث Madhu M وآخرين. تم الحصول

على أشكال الفصل والذروة المتوقعة على عمود Luna C18، مفاص ١٥ سم × ٤.٦ مم (٥ ميكرومتر). للحصول على فصل مثالي للدواء في ظل ظروف مناسبة، تم اختبار مخاليط المذيبات مثل الميثانول والماء مع أو من دون مجموعات مختلفة من المحاليل المنظمة كمرحلة متحركة على عمود Luna C18، مفاص ١٥ سم × ٤.٦ مم (٥ ميكرومتر). خليط من الميثانول: الماء بنسبة ٦٠:٤٠ حجم/حجم ثبت أنه الأكثر ملاءمة لجميع التحضيرات، إذ إن الذروة الكروماتوغرافية التي تم الحصول عليها تم تحديدها بشكل أفضل وخالية تقريباً من الشوائب. كان معدل التدفق ١.٠ مل / دقيقة وتمت مراقبة المحليل السائلة عند ٢٦٠ نانومتر. كان وقت الاحتفاظ بالدابسون  $\pm 2.4$  دقيقة. تم التحقق من صحة الطريقة لأنها دقيقة ومحددة وبسيطة وحساسة وسريعة ويمكن تطبيقها بنجاح لتقدير الدابسون بكميات كبيرة وفي المستحضرات الصيدلانية من دون تدخل وبحساسية جيدة. وقد وجد أن معدل استرداد الدابسون من تركيبة الأقراص يصل إلى ٩٣%. تم تطبيق الطريقة المقترحة بنجاح لتقدير كمية الدابسون في تركيبة الأقراص.

طور الباحث Cristiane S وآخرون طريقة تحليل الشحنة الجزيئية<sup>١٠١</sup>. خصائص الأكسدة والاختزال عن طريق نقل الإلكترونات تعتمد على شطايا الأمين والسلفون. وقد بينت آلية الأكسدة للدابسون عن طريق نقل الإلكترون.

بين الباحث Gottfried. W وظائف مزدوجة للدابسون كمضاد للميكروبات فضلاً عن كونه مضاد للالتهابات<sup>١٠٢</sup>.

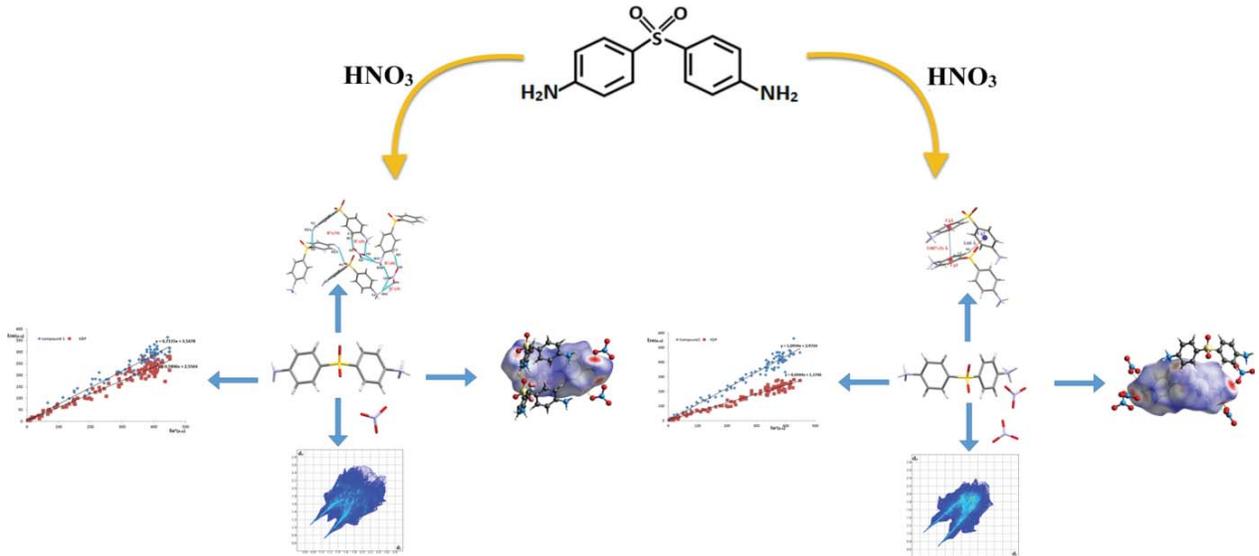
قام الباحث Lamya A بتحديد الدابسون<sup>١٠٣</sup>. بناءً على تفاعل الاقتران التأكسدي لعقار الدابسون مع البيروكسيدات في وجود بريدوات البوتاسيوم في وسط حامضي لتكوين صبغة شديدة الثبات، ذات لون أرجواني-أحمر قابلة للذوبان في الماء، مما يظهر أقصى قدر من الامتصاص عند ٥٠٩ نانومتر. وفقاً لقانون لامبرت بير على مدى ١٠-٥٠٠ ميكروغرام/٢٥ مل، أي ٠.٤-٢٠ جزء في المليون الامتصاصية المولية  $1.05 \times 10^4 \text{ l.mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ومؤشر حساسية ساندل ٠.٠٢٣٥ ميكروغرام.سم-٢، انحراف معياري نسبي يتراوح بين  $\pm 2.6\%$  إلى  $\pm 1.0\%$ ؛ وحد الكشف (0.1735 LOD) ميكروغرام.مل-١؛ و(0.5785 LOQ) ميكروغرام.مل-١. والطريقة لا تتطلب التحكم في درجة الحرارة أو استخراج المذيبات. كما تم تطوير تقنية HPLC لقياس دابسون. تم إجراء التحليل على عمود C18 باستخدام الماء والأسيتونيتريل في نسبة ٥٠:٥٠ (V:V) كطور متحرك بمعدل تدفق يساوي ٠.٥ مل / دقيقة.

طرائق طيفية سريعة وحساسة وبسيطة<sup>١٠٤</sup> تم فيها تحديد الدابسون من قبل Padmarajaiah. N وآخرين. الطريقة الأولى يعتمد على تكوين مركب الأزو ذي اللون البنفسجي من خلال أزوتة الدابسون ليقترن مع إيمبنوداي بنزيل (IDB) في وسط كحولي الطريقة الثانية تستخدم (NBS) (N-bromosuccinimide)

وهيدروكلوريد البروميثازين (PMH) لتكوين اللون الأخضر امتصاصية الناتج ذي اللون البنفسجي والمنتجات الخضراء هي تم قياسها عند ٥٧٠ نانومتر و ٦١٠ نانومتر على التوالي وهي مستقرة لمدة ٢٤ ساعة و ٥٠ دقيقة عند ٢٧ درجة مئوية على التوالي (IDB) و ٠.٥-٠.١ mgmL DAP (NBS-) عند ٥٧٠ نانومتر و التركيز ٠.١-٢.٥ ملجم من ١ DAP (٦١٠ نانومتر على التوالي).

استطاع الباحث Mahnaz. S وآخرون من إجراء الأوكسدة الأنودية لـ ٢- أمينودي فينيل أمين في خليط الماء / الإيثانول في وجود بعض الأحماض السلفينية<sup>١٠٥</sup> ، بوصفها نيوكليوفيلات أن الأوكسدة الأنودية لـ ٢- أمينودي فينيل أمين والتي تنتج مركب ١- نفينيل-٥ - بنزوكوينون ديامين. هذا المركب يعطي خصوصية علاجية جيدة لعقار الدابسون

بين الباحث Amani. H وآخرون الخصائص البصرية غير الخطية (NLO) Non-linear optical properties وحسابات فرط الأستقطاب لعقار الدابسون<sup>١٠٦</sup>.



كشفت الباحثة Kristina. A وآخرون تأثير عقار الدابسون عند الإفراط على هيموكلوبينية الدم للمرضى الذين يعانون من ضيق التنفس<sup>١٠٧</sup>.

أستطاع الباحث Kolar. V وآخرون أن يظهر الآثار الضارة وأخطرها هو متلازمة فرط الحساسية للدابسون (DHS)، والتي من المحتمل أن تكون قاتلة<sup>١٠٨</sup>.

كشفت الباحثة Mark. M وآخرون أن الحركية الدوائية للدابسون<sup>١٠٩</sup> لدى الأطفال المصابين عدوى فيروس نقص المناعة البشرية. مع استخدام برنامج NONMEM كانت صغيرة تم فحص. مقاييس التعرض للأدوية المنطقة الواقعة تحت منحنى التركيز والزمن AUC والمتوقعة تم تقدير التركيزات قبل وبعد ساعتين من تناول الدواء) لكل مريض

## ١-٨-٢- الطرائق الكهربية:-

أمكن تقدير الدابسون في المستحضرات الصيدلانية عن طريق أكسدته كهروكيميائياً ومن ثم امتزازه على سطح قطب الكربون الزجاجي الساكن Stationary glassy carbon electrode باستخدام تقنية الفولتامتري الحلقي

Cyclic voltammetry التي أظهرت قيما واضحة في مدى الجهد من ١.٢ إلى ١.٩ فولت. وقد بلغ المدى التقديري للدابسون ٠.٠٠٣٦ - ٣.٥٦ ملغرام.مللتر-١ والانحراف القياسي النسبي ٠.٤ %<sup>(١١)</sup>.

تم التعرف على الدابسون في شكله الصيدلاني باستخدام طريقة الاستقطاب النبضي التفاضلي Differential puls polarography. تم إجراء ذلك بأزوتة الدابسون مع فائض من النتريت، وتم استخدام منظم بيرتون روبنسون ومحلول حامض (١ عياري) لقياس الموجة القطبية عند جهد ٠.٤٠ فولت ودالة حامضية حمض PH=2. باستخدام حامض الهيدروكلوريك، يمكن الحصول على منحنى قياسي خطي مع انحراف معياري نسبي أقل من ٣% وعدم دقة نسبية أقل من ٠.٤% ضمن نطاق التركيز ٠.١ - ٤ ميكروجرام.مل-١<sup>(١١)</sup>.  
pH=3.9

## Aim of the study

## الهدف من الدراسة

- ١- الهدف من الدراسة تطوير طرائق سهلة وسريعة ودقيقة لتقدير دواء الدابسون في حالته النقية وفي المستحضرات الصيدلانية باستخدام طريقتي كروماتوغرافيا السائل عالي الأداء المعكوسة ، ومطيافية الأشعة فوق البنفسجية. واستنباط الظروف المثلى التطبيقية لهذه الطرائق لغرض التطبيق المستقبلي.
- ٢- تحضير مشتقات جديدة لدواء الدابسون من خلال تحضير مشتقين أحدهما لصبغة الأزو، والآخر لقواعد شيف وتشخيصها باستخدام الطرائق الطيفية المختلفة.
- ٣-تشخيص مشتقات دواء الدابسون من خلال مطيافية الأشعة تحت الحمراء FT-IR ومطيافية الرنين النووي البروتوني المغناطيسي HNMR .
- ٤- دراسة تقدير الفعالية البيولوجية لمشتقات السيفالكسين الجديدة والمحضرة كمضادات للبكتريا للبكتريا ضد نوعين من العزلات البكتيرية إحداهما موجبة لصبغة كرام *Staphylococcus aureus* Gr<sup>+ve</sup> والأخرى سالبة لصبغة كرام (Gr<sup>-ve</sup>) *Eschershia Coli*<sup>ve</sup> ضد نوع واحد من الفطريات ، إذ استخدم فطر *Candida albicans*