

# اندازه گیری فواصل رتیگولرها و کروماتوگرافی

سیتراکونات گاما کاربوکسی هیدرازید پیریدینیوم

Citraconate de  $\gamma$  Carboxyhydrazide Pyridinium

نوشته

دکتر نصرت الله رهگذر

رئیس درمانگاه دانشکده داروسازی

کشف اسیدپارا آمینوسالیسیلیک در سال ۱۹۴۶ توسط Lehman راه پیروزی علم شیمی را در زمینه تهیه داروهای ضد سل باز نمود و از آن پس خواص نیکوتینامید<sup>(۱)</sup> و تأثیر هسته های پیریدیک<sup>(۲)</sup> بر روی باسیل کخ مورد توجه قرار گرفت و تیوسمی کاربازون هتروسیکلیک<sup>(۳)</sup> از هیدرازید ایزونیکوتینیک تهیه گردید، از سال ۱۹۵۱ بعد بسیاری از محققین مطالعات دامنه داری را بر روی هیدرازید اسید ایزونیکوتینیک یا ایزونیاژید<sup>(۴)</sup> که اختصاراً آنرا با علامت INH نشان میدهند شروع نموده و اثرات آنرا بر ضد بیماری سل اعلام داشتند.

کشف ایزونیاژید موجب پیشرفت زیاد در تهیه ترکیبات سری پیریدیک خصوصاً در مورد مشتقات جانشین شده بر روی هسته آن گردیده است امروزه بعلت تغییرات ساختمانی ایزونیاژید در اورگانسیم (استیله شدن زنجیر هیدرازیدیک آن) که منجر به کم شدن خاصیت ضد سلی آن میگردد و نیز بعلت مقاومتی که بیماران در اثر مصرف دائم این دارو نشان میدهند از ترکیبات و اصلاح جدید آن استفاده میگردد. چندین سال است که در دانشکده پزشکی و داروسازی شهر بردو (فرانسه) مطالعات دامنه داری روی اصلاح ایزونیاژید انجام میگردد. نگارنده نیز چند ملح معدنی و آلی ایزونیاژید را در دانشکده مذکور از نقطه نظر رادیو کریستالوگرافی و کروماتوگرافی مورد بررسی قرار داده است<sup>(۵)</sup> که در زیر بشرح خصوصیات مربوط به نمک سیتراکونات آن میپردازد.

۱ - Nicotinamide

۲ - Noyau Pyridique

۳ - Thiosemicarbazone heterocyclique

۴ - Isoniazide

۵ - Mémoire Pour le Titre D'Assistant Etranger Université de

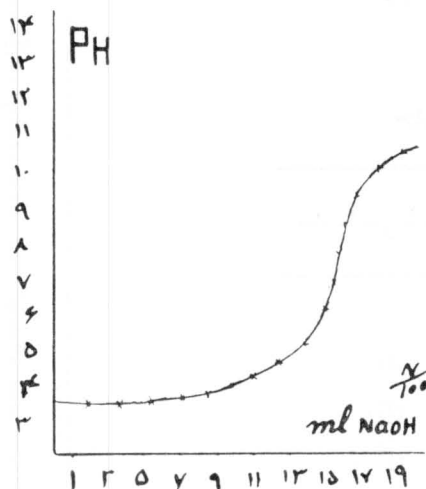
Bordeaux 1963.

### طرز تهیه :

مقدار ۲۷۴ گرم ایزونیازید و ۲۲۶ گرم اسید سیتراکونیک را جداگانه در ۲ سانتیمتر مکعب الکل ۹۰ درجه حل کرده و در بن ماری ۰-۴ درجه گرم نموده و سپس بایکدیگر مخلوط مینمایند تا رنگ زردی ایجاد گردد. این محلول را چند روز بحال خود میگذارند تا بصورت بلورهای سفید رنگ ته نشین شود. مخلوط را صاف نموده و بلورها را با آب مقطر خیلی سرد شسته و دریک دسی کاتور خشک مینمایند (نقطه ذوب این نمک را تعیین کردیم ۱۴۲ درجه بود).

### آنالیز :

a- آنالیز به روش ساده اسیدیمتری بر روی ۲ سانتیمتر مکعب از محلول یک در هزار سیتراکونات ایزونیازید بوسیله محلول صدم نرمال سود انجام گرفت و مقدار سود مصرفی با مقداری که محاسبه نشان میدهد مطابقت داشت و فرمول خام  $C_6H_7CO_2$  ,  $C_7H_7N_3O$  را تأیید مینمود.



منحنی الکترو تیتراسیون سیتراکونات ایزونیازید

### b- رادیو کریستالوگرافی :

برای رادیو کریستالوگرافی از متد پودر استفاده گردید و برای این منظور سیتراکونات ایزونیازید و ایزونیازید را با بکار بردن الکل بعنوان حلال باروش تبلور مجدد بلوری نمودیم (برای تهیه بلورهای خالص تر) و هر بار از بلورهای جدا شده برای گرفتن طیف اشعه ایکس آنها استفاده گردید. ژنراتور اشعه ایکس با ۳۰ KV Tension و با ۹ mA Debit و اطاق دبابی شرر Debye-Sherrer بقطر ۷۳۳ میلیمتر و کولیماتور ۶ ر. میلیمتر و آنتی کاتد مس با  $\lambda = 1.5418$  و فیلتری از نیکل بکار برده شد و مدت زمانی که نمونه ها تحت تأثیر اشعه قرار می گرفتند ۹ ساعت بود.

در جدول‌های شماره ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب فواصل رتیکولرهای ایزونیازید و سیتراکونات ایزونیازید و اسید سیتراکونیک نشان داده شده است.

جدول شماره ۲

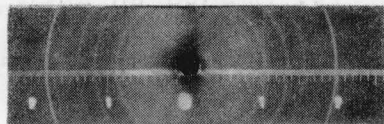
فواصل رتیکولرها برحسب انگسترم	شدت نسبی طیف
۶۹۷	f
۶۱۲	F
۴۷۱	F
۴۰۰	m
۳۶۰	f
۳۴۸	f
۳۱۳	TF

جدول شماره ۱

فواصل رتیکولرها برحسب انگسترم	شدت نسبی طیف
۷۳۹	f
۶۱۴	f
۵۶۴	f
۵۲۷	m
۴۵۰	f
۳۶۹	f
۳۵۳	F
۳۴۰	m
۳۲۶	TF
۳۱۰	tf
۳۰۲	tf
۲۹۲	tf
۲۷۸	tf
۲۳۹	tf
۲۲۸	tf
۲۰۰	tf

جدول شماره ۳

فواصل رتیکولرها برحسب انگسترم	شدت نسبی طیف
۵۲۴	F
۴۹۴	m
۴۲۲	tf
۳۸۸	tf
۳۵۹	TF
۳۲۱	f
۲۹۸	f
۲۶۹	f
۲۵۳	f



طیف سیتراکونات ایزونیازید



طیف ایزونیک اسید

حروف TF, F, m, f, tf به ترتیب مخفف Trèsfort بمعنای خیلی قوی Fort بمعنای قوی moyenne متوسط و faible ضعیف و très faible خیلی ضعیف میباشد.

### c - کروماتوگرافی :

کروماتوگرافی بر روی کاغذ واتمن شماره ۱ Wattman با روش بالارونده با بکار بردن چهاردهم سانتیمتر مکعب از محلول یکمصدم مولکول گرم در لیتر سیتراکونات ایزونیازید و در حلالی از محلول کلرور سدیم سی در هزار و بمدت دوساعت ونیم انجام گرفت (با بکار بردن یک محلول شاهد از ایزونیازید و یک محلول شاهد از اسید سیتراکونیک) پس از خشک شدن کروماتوگرام را اول بمدت سی دقیقه زیر هوت تحت تاثیر بخار برمورسیانوژن و سپس پانزده دقیقه در مجاورت بخار آمونیاک گذارده لکه های زرد ایجاد شده را مورد بررسی قرار دادیم  $R_f$  های مربوطه به ترتیب عبارتند از :

$$R_f = 0.78 \pm 0.01 \text{ مربوط به ایزونیازید در حلال بکار برده شده}$$

$$R_f = 0.81 \pm 0.01 \text{ « « سیتراکونات ایزونیازید « «}$$

مجدداً یک کروماتوگرافی از سیتراکونات ایزونیازید با بکار بردن حلالی مرکب از سه قسمت فنول و یک قسمت آب یک قسمت اسیدفورمیک یک درصد با شاهد های قبلی و با همان روش انجام شد و در این مورد از بلودوبرموفنول بعنوان ظاهر کننده استفاده گردید . در مقابل لامپ اولتراویوله لکه سبزرنگی که مربوط به اسید نمک بود ظاهر گردید مجدداً کروماتوگرام را تحت تاثیر بخار برمورسیانوژن و آمونیاک قرار دادیم لکه مربوط به اسید از بین رفته و لکه قهوه ای روشنی که مربوط به ایزونیازید بود مجدداً ظاهر گشت .

#### نتیجه :

بطور کلی از بررسی آزمایشات فوق نتایج زیر گرفته شد .

- ۱ - نمک تهیه شده دارای خواص یک نمک اسید میباشد (برخلاف سولفات ایزونیازید که آنرا بصورت نمک خنثی بدست آوردیم) .
- ۲ - طیف آن در مقابل اشعه ایکس از طیف ایزونیازید متمایز است .
- ۳ - این نمک در محلول آبی دیسوسییه میشود .

## BIBLIOGRAPHIE

- 1-GISBERT CALABUIG (J.A.) and FERNDEZ FRESNEDA (M.). - puede La hidracido del acido isonicotinico constituin una causa deerror en la investigacion toxicologica de alcaloides. *Galenica Acta* (madr.) 1953, 6, 221-137.
- 2-HANAWALT. (J.D.) , Rinn(H.W.) et frevel (L.K.)- chemical. analysisly Rey diffraction. *Ind. Eng. chem. anal. cd.* 1938 . 10 . 457 .
- 3-NEUZIL(E.) et SEGONNE (J.) "Nouveaux sels de l'isoniazide et d'isonicotinylhydrazidones (premier mémoire)". *Ann. phaem , franc.* , 1956, 14, 289-305.
- 4-ROSE (A.J.). - Tables et Abaques , C.N.R.S. PARIS. 1957.
- 5-ROUX (A.). - " L'ISONICOTINYL hydrazide ou isoniazide . composition chimique et possibités réaxtionoelles" . *Lyon pharm.* , 1952 , nouvelle série , 3 , 199 - 305 .
- 6-SABON(F.) & MONNET (R.)- "Séparations por chromatographie sur papier des acides styphnique , picrique et picramique" , *Bull. Soc. pharm. Bordeaux*, 1955. 94. 45 - 46.
- 6-THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PAR MADELEINE BAUME. , BORDEAUX pham 1952.