



Nitrogenization and Conjugation Reactions

1 Marwan Taha Abdel Karim Jasim

Samarra University College of Applied Sciences Department of Applied Chemistry, ma20180770912546@gmail.com

2 Doaa Mohsen Muhammad Balbous

Wasit University College of Science Department of Chemistry Sciences/ duaaalazawy20@gmail.com

3 Ahmed Safaa Hassoun Ismail

University of Kufa College of Science chemistry department/ ahmedsafaa211@gmail.com

4 Zahraa jassim mohamed abod

University of Baghdad College of science for women Department of Chemistry /Zahraajasem45gmail.com

5 Murtaza khaled Hussein Abboud

University of Kufa College of Science chemistry department/ Mor83w@gmail.com

ABSTRACT

This research included an introduction to the development and verification of the analysis method and the role of spectroscopy in it, then to the stability of the drug and its shelf life. Nitrogenation and conjugation reactions, the history of their discovery, their role in pharmaceutical analyzes and their mechanism of action were also explained, as well as A study and review .oso dyes and dizanium salts and their role in this analytical method of some sources shows researchers and those who worked with them for some pharmaceutical drugs and what obstacles they faced in order to know the pros and cons The analytical results were also reviewed from studying the optimal .of the method conditions and the factors affecting this reaction, including the type of acid used, as well as the type of base, the effects of reaction stability, and the time used to complete the reaction to control the quantities added and without wasting the chemicals used.

Keywords:

spectroscopy , verification, reaction stability

تفاعلات الازوتة والاقتران الملخص

تضمن هذا البحث مقدمة عن تطوير طريقة التحليل والتحقق منها ودور المطيافية فيها ثم عن استقرار الدواء ومدة صلاحيته ، كما تم تبيان تفاعلات الازوتة والاقتران وتاريخ اكتشافها ودورها في التحليلات الصيدلانية والية عملها ، كذلك اصباغ الازوتة واملاح الديزانيوم ودورها في هذه الطريقة التحليلية .
و تبين دراسة ومراجعة بعض المصادر للباحثين ومن عمل بها لبعض العقاقير الدوائية وماهي العقبات التي واجهوها لمعرفة إيجابيات وسلبيات الطريقة .
وايضا تم استعراض النتائج التحليلية من دراسة الظروف المثلى والعوامل المؤثرة على هذا التفاعل من نوع الحامض المستخدم وكذلك نوع القاعدة وتأثيرات استقرار التفاعل والوقت المستخدم لانهاء التفاعل لضبط الكميات المضافة وبدون هدر للمواد الكيميائية المستخدمة.
1- المقدمة:

1-1- تطوير طريقة التحليل والتحقق

Analytical method development and validation

يتزايد عدد الأدوية التي يتم إدخالها إلى السوق كل عام وقد تكون هذه العقاقير إما أجيال جديدة أو تعديل هيكل جزئي للمواد الموجودة في العقار (1). تلعب طرائق التحليل والتحقق من صحتها دوراً مهماً في اكتشاف الأدوية وتطويرها وصناعتها. يجب التحقق من صحة الطرائق التحليلية لتوفير بيانات موثوقة. تعد هذه الطرائق ضرورية لعدد من الأغراض، ودراسة ثبات العينات، واختبار المواد الأولية وتوفير البيانات لدعم مواصفاتها (2). فضلاً عن ذلك فإن السيطرة النوعية هي نظام صيدلاني ذو أهمية رئيسية، ومن الضروري جداً ضمان جودة الأدوية وسلامتها وفعاليتها من الناحية الكيميائية والفيزيائية والبيولوجية، التي تقي بأحد المهام الأساسية للدراسات الصيدلانية (3). كان التقدم الأخير في تطوير الطرائق سببه إلى حد كبير التحسينات في الأجهزة التحليلية. هذا ينطبق بشكل خاص على مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية UV/Vis Spectrophotometry وكروماتوغرافيا السائل عالي الأداء HPLC وكروماتوغرافيا الغاز Gas Chromatography والطرائق التحليلية الكهربائية (4) Electro Analytical Methods.

Drug stability and purity

2-1- استقرار الدواء ونقاوته

إن استقرار المنتجات الصيدلانية تمثل قدرة المنتج أو أي مادة دوائية معينة على البقاء ضمن المواصفات المحددة لها وفعاليتها ونقاوتها خلال فترة زمنية محددة (5). ويمكن تقسيم استقرار الدواء إلى ثلاث فئات: الاستقرار الكيميائي والاستقرار الفيزيائي والاستقرار البيولوجي، لذلك فإن معرفة العوامل التي تؤثر على استقرار المستحضرات الدوائية يعد أمراً مهماً وإلا سيتحول الدواء إلى مادة سامة في بعض الحالات وسيؤدي إلى آثار غير مرغوب فيها على المرضى، فقد يؤدي ذلك أيضاً إلى تكاليف باهظة للشركة المصنعة أثناء محاولتهم اكتشاف أسباب عدم الاستقرار وطرائق تقليلها (6). أما بالنسبة للشوائب فهي أي مادة غير المادة الفعالة أو السواغات أو في المنتج الدوائي بشكله النهائي ممكن أن تظهر مع مرور الوقت (7).

يمكن تصنيف الشوائب إلى ثلاث فئات للمنتج الدوائي المصنع: (3-5-7)

- الشوائب العضوية مثل (المواد الأولية، والمواد ذات الصلة بالعملية الإنتاجية).
- الشوائب غير العضوية مثل (الأملاح، المحفزات والمعادن الثقيلة أو غيرها من المعادن المتبقية).
- المذيبات المتبقية مثل (السوائل العضوية وغير العضوية المستخدمة أثناء الإنتاج).

3-1- دور المطيافية في التحليل الصيدلاني الحديث:

The role of spectroscopy in modern pharmaceutical analysis:

المطيافية (Spectroscopy) هي علم يدرس التفاعل بين الأشعاع (سواء كان كهرومغناطيسياً أو إشعاع جسيمات) مع المادة والتي تشمل الذرات والجزيئات (8)

تعد المطيافية واحدة من الطرائق التقليدية المستخدمة على نطاق واسع في تحليل الأدوية وتركيباتها ودراسات الذوبان والتفكك وتحديد هوية المركبات الصيدلانية بسبب حساسيتها الجيدة وفعاليتها وقلة التكلفة (9). كما يستخدم في تحديد بيانات الامتصاص للمواد الدوائية وبعض المعلومات ذات القيمة مثل قياس الثوابت الفيزيائية الأخرى (10)، للقياس الطيفي أهمية كبيرة كأحد الطرائق الطيفية الداعمة لأبحاث الأدوية، كما يوفر التحليل الطيفي في بعض الحالات معلومات ذات أهمية أساسية في دراسات التوضيح الهيكلي، كما أن هذه الأطياف تشير إلى وجود بعض المجموعات الوظيفية والعناصر الهيكلية، بدلا من إعطاء معلومات حول الجزيء ككل. وبالتالي يمكن اعتباره طريقة تكملية للأشعة تحت الحمراء، وطيف الكتلة، والطيف الرنين النووي المغناطيسي، والتي تكون أكثر الأدوات فعالية لتوضيح الهيكل للعقاقير.

وبما أن انتقائية هذه الطريقة أضعف عموماً من كروماتوغرافيا الغاز (GC) وكروماتوغرافيا السائل عالي الأداء (HPLC) لكن غالباً ما يتم دمجها مع عمود الفصل لكروماتوغرافيا الغاز (GC) وكروماتوغرافيا السائل عالي الأداء (HPLC) لزيادة الانتقائية (11). ولتحسين الانتقائية ظهرت طريقة مشتقة الطيف والمشتقة النسبية، فضلاً عن الأساليب الرياضية الأخرى لتحقيق التحليل متعدد المكونات وحل مشاكل الطيفية الأخرى أيضاً (12).

إن أجهزة التحليل الأوتوماتيكية المزودة بكاشفات الطيف الضوئي واسعة الانتشار تستخدم لتحليل الكثير من المستحضرات الصيدلانية، ولاسيما لدراسة محتوياتها وخصائص ذوبانها كما في أشكال الجرعات الصلبة (13).

كما تطبق طريقة القياس الطيفي على اختبار ثباتية واستقرار المنتجات الصيدلانية مما يجعله أكثر انتقائية حيث يوضع في الاعتبار عند تطبيق القياس الطيفي أن يكون بانتقائية وحساسية عالية ونتيجة لهذه المتطلبات المتزايدة، كثيراً ما يتم استبدال طرائق القياس الطيفي بالمزيد من تقنيات انتقائية وحساسة (14).

على الرغم من انخفاض أهمية قياس الطيف الضوئي (بالمعنى الكلاسيكي) لكن منهجيته ومبادئه فعالة للغاية إذ يتم تطبيق مطياف الأشعة فوق البنفسجية كوسيلة مساعدة، على سبيل المثال في معظم المشاكل التحليلية للأدوية يكون حلها بواسطة HPLC وبوجود طيف الأشعة فوق البنفسجية ككاشف وكذلك جميع الأدوات المجهزة بكواشف الطيف الضوئي للأشعة المرئية وفوق البنفسجية القابلة للتطبيق (15).

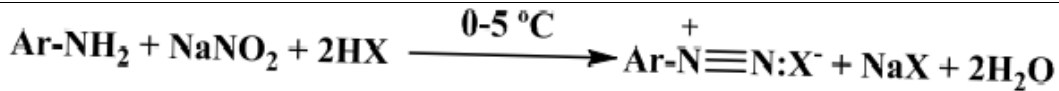
4-1- تفاعلات الأزوتة والاقتران

برزت تقنية تفاعلات الأزوتة والاقتران للأمينات وهاليدات الأريل لتشكيل روابط C-N كتقنية عامة غايتها إعداد الأمينات العطرية في العديد من مجالات البحوث الأساسية والتطبيقية. بسبب الانتشار الواسع للأمينات الأريل في المستحضرات الصيدلانية، والمنتجات الطبيعية. في العشرين عاماً الماضية، تم إثبات فائدة استخدامات هذا التحول بشكل كبير من خلال استعراض العديد من مجالات البحث الكيميائي (16).

تفاعلات تكوين الرابطة الكربونية مهمة في العمليات الكيميائية لأنها توفر خطوات أساسية في تطوير معقدات البناء للجزيئات النشطة بيولوجيًا كأدوية وكيماويات زراعية. كما أنها حيوية في تطوير ملف جيل جديد من المواد العضوية المصممة ببراعة مع خواص إلكترونية أو بصرية أو ميكانيكية جديدة من المحتمل أن تلعب دور مهم في المجال المزدهر لتقنية النانو. خلال الأربعين عامًا الماضية كان الكربون الأكثر أهمية حيث تضمنت منهجيات تكوين السندات واستخدمت أيضا انتقال المعادن للتوسط في التفاعلات بشكل مسيطر عليه وطريقة انتقائية. تفاعلات الازوتة الاقتران المحفزة بالبلاديوم بين أنواع مختلفة من مركبات البورون العضوية والمتنوعة في المواد الكهربائية العضوية بما في ذلك الهاليدات في وجود القاعدة القوية وعامة تشكيل روابط كربون كربون (17).

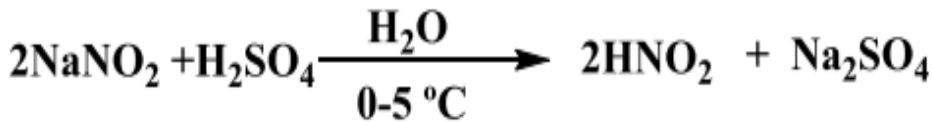
5-1- الية عمل تفاعلات الازوتة والاقتران:

تعرف مفاعلة الامين الاولي الاروماتي مع حامض النتروز بالازوتة ويكون ناتج هذا التفاعل هو تكوين ملح الدايازونيوم ويجري التفاعل عند درجة حرارة (0-5) مئوية (18). ولسببهما زيادة استقرارية ملح الدايازونيوم وزيادة ذوبانية حامض النتروز لامكانية تحرر غاز النتروجين وتعد تفاعلات الازوتة احد التفاعلات الباعثة للحرارة لان اغلب املاح الدايازونيوم هي مركبات غير مستقرة لذا يتوجب السيطرة على درجة الحرارة والتعامل معها بحذر. (19-20)



معادلة توضح ملح الدايازونيوم (1-1)

ان حامض النتروز المستخدم في تفاعلات الازوتة والاقتران هو حامض ضعيف يحضر انيا يمتاز بكونه غير مستر في درجات الحرارة الاعتيادية لذا يحضر في المحاليل المائية بدرجات حرارة واطئة نسبيا من خلال معادلة المحلول المائي لنتريت الصوديوم بحامض قوي مثل حامض الهيدروكلوريك او حامض الكبريتيك. (21)



معادلة توضح تفاعل نتريت الصوديوم بحامض قوي (2-1)

يجب استخدام الملح الناتج انيا اذ لايمكن خزنه نظرا لعدم استقراره يفضل عدم اضافة زيادة من نتريت الصوديوم لان هذه الزيادة قد تؤدي الى تكوين نسبة عالية من الملوثات تؤثر في المحاليل ويمكن تحطيم الزيادة من النتريت باستخدام حامض السلفاميك او اليوريا. (22)

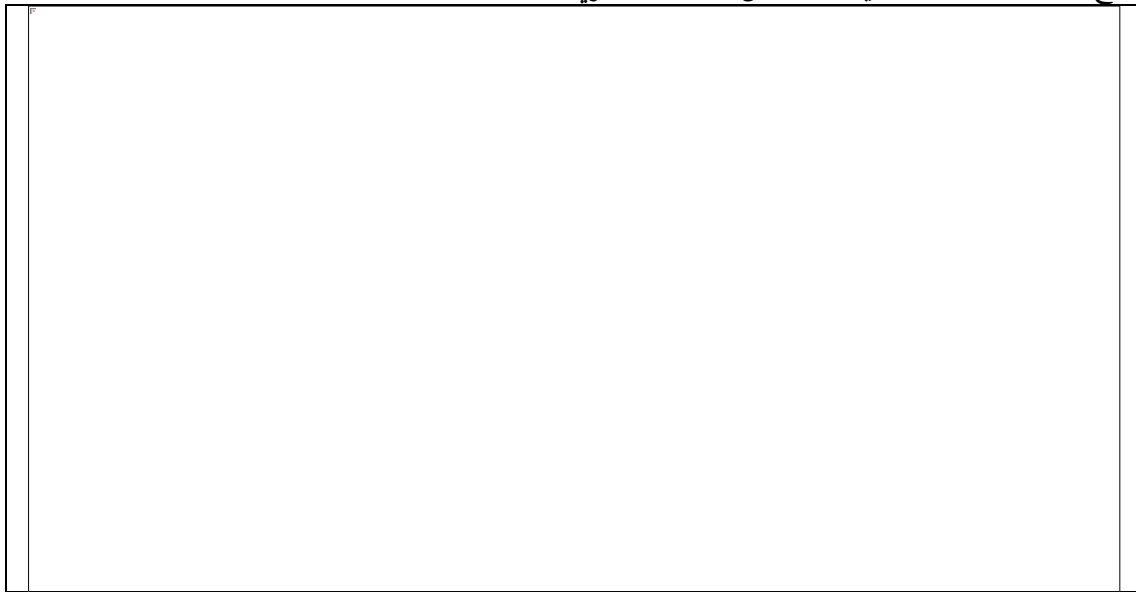
1-6-1- نبذة عن مطيافية الاشعة فوق البنفسجية

وقد استخدم التحديد الكمي الدقيق للمؤشرات الحيوية التنبؤية في الجسم الحي من أجل تشخيص السرطان والتنبؤ به وعلاجه. نظراً لأن الأساليب الحالية في إدارة السرطان عامة عبر المرضى وتتضمن إجراءات تجريبية هناك تركيز متزايد نحو تطوير مناهج فردية وشخصية تستند إلى اكتشاف المؤشرات الحيوية الجزيئية والاستقلابية والفسولوجية. تشمل المؤشرات الحيوية التقليدية ميزات مثل درجة الورم وحجمه و / أو عدد العقد الليمفاوية المحلية المصابة بورم خبيث. ومع ذلك ، فإن التقارير الأحدث ، على سبيل المثال ، تستشعر الواسمات الجزيئية و / أو الجينية (مثل الطفرات النقطية في الجينات الرئيسية مثل RAS أو 53p ، أو وجود علامات جزيئية مثل HER2 / neu و / أو EGFR) ، وكلها بدوره يمكن أن يؤثر على تنظيم وتعبير واستقرار الجزيئات المتعلقة بنقص الأكسجة وتكوين الأوعية ، بما في ذلك السمات المميزة للسرطان مثل 1-HIF و VEGF [1]. يعد التحليل الطيفي البصري تقنية حساسة للغاية للعديد من المؤشرات الحيوية الهامة للسرطان. كانت هناك العديد من التقارير عن التحليل الطيفي البصري لدراسة السرطان ، لكن القليل منها فقط استخدم خوارزميات التحليل الطيفي التي تستخرج معلمات كمية وذات مغزى مادياً من أطيف الأنسجة. تم استخدام التحليل الطيفي البصري الكمي في نظام الطول الموجي المرئي للأشعة فوق البنفسجية في دراسة السرطانات ، بما في ذلك سرطان الثدي وعنق الرحم ، من قبل مجموعة متنوعة من الباحثين على مدى العقد الماضي ، وسوف يكون محور المراجعة اللاحقة. بينما لا تزال هناك تحديات في التنفيذ ، نعتقد أن هذه الأساليب قد توفر قيمة في توصيف المؤشرات الحيوية الهامة للسرطان بشكل غير مدمر وسريع ، في بيئة سريرية عملية. (23)

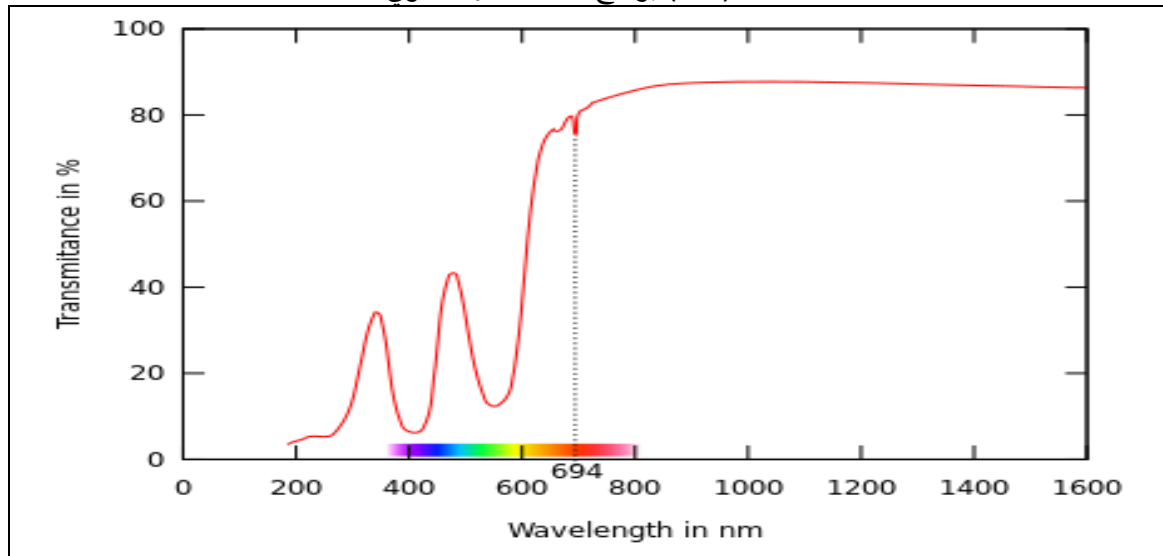
تمت دراسة تحديد بنية الفينول في الحالة 1S بواسطة التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية عالية الدقة بالنسبة للعديد من الجزيئات المعزولة تم فحص هيكلها في الحالة الأرضية الإلكترونية - بشكل عام هياكل rs - بواسطة التحليل الطيفي الميكروويف (MW) للأنواع المستبدلة النظائر. فيما يتعلق بالدقة العالية للتحليل الطيفي MW ، يمكن استخدام مزيج من النظائر المشعة في وفرتها الطبيعية وعادة ما يتم استخدام عدد قليل فقط من المواد المستبدلة النظائر النقية. لسوء الحظ ، يفتقر التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية الذي تم حله دورانياً إلى هذه الدقة العالية جداً ، لذلك يجب شراء الأنواع المستبدلة نظرياً ، ما هو مكلف ، أو مركب ، ما هو شاق. لهذا السبب ، لم يتم إجراء سوى عدد قليل من الدراسات حول هياكل rs للعطريات المثارة إلكترونياً. (24)

وقد تمت دراسة التحليل الطيفي المشتق المرئي للأشعة فوق البنفسجية تحت ضغط عالٍ يؤدي الضغط الهيدروستاتيكي المرتفع إلى إحداث تغييرات في تكوين البروتين وأنشطة الذوبان والإنزيم من خلال التأثيرات القابلة للعكس وغير القابلة للعكس على التفاعلات داخل

الجزئيات وبين الجزئيات (الروابط غير التساهمية). للوصول إلى هذه التعديلات الهيكلية التي يسببها الضغط ، تعد التحقيقات الطيفية طرقاً مفيدة عندما تحتوي المركبات البيولوجية على حاملات صبغيات. إنها طريقة بسيطة وسهلة إلى حد ما قابلة للتكيف مع الضغط العالي وهي مكملة لمطياف الرنين المغناطيسي النووي أو FTIR ، على سبيل المثال. ومع ذلك ، فإن العمل تحت ضغط مرتفع يتطلب تعديلات فنية خاصة. يتعلق أحد التحسينات الحديثة باستخدام الأوضاع المشتقة لمعالجة الإشارة الضوئية. مهما كانت قيمة الضغط ، فمن السهل نسبياً توصيف التوازن التوافقي والخطوات الأولية للبروتينات عند وجود حوامل الكروم الممتصة في المنطقة المرئية. ومع ذلك ، فإنه من الأصعب الحصول على المعلومات الهيكلية للبروتين من العصابات الممتصة في منطقة الأشعة فوق البنفسجية ، حيث تم العثور هنا على العديد من التحولات الإلكترونية الفردية المتداخلة التي يتم توسيعها بواسطة هيكلها الحيوي. ليس فقط الأحماض الأمينية العطرية الثلاثة (فينيل ألانين وتيروسين وتريبتوفان) ولكن أيضاً مكونات السيستين والهستيدين والأشعة فوق البنفسجية من الكروموفورات المرئية مثل مجموعة الهيم تساهم في امتصاص الأشعة فوق البنفسجية للبروتينات مما يؤدي إلى أطيف غير هيكلية إلى حد ما. ومع ذلك ، يمكن تحقيق دقة أفضل ، عن طريق حساب المشتق الثاني أو الرابع من الأطيف التحليل الطيفي المشتق الثاني هو الطريقة الأكثر استخداماً، على وجه الخصوص لاكتشاف التغيرات الهيكلية في بيئة مخلفات التيروسين. يتميز التحليل الطيفي المشتق الرابع بميزة أن الحد الأقصى في الطيف الأصلي يتوافق مع الحد الأقصى في الطيف المشتق. علاوة على ذلك ، فإن المشتقات الرابعة أكثر انتقائية للنطاقات الضيقة من المشتقات الثانية ، وهي تتيح دراسة أكثر تفصيلاً لبيئة الأحماض الأمينية العطرية الثلاثة. (25)



الشكل(1-1) يوضح مخطط جهاز اليوفي



مخطط (1-1) مطيافية الأشعة فوق البنفسجية

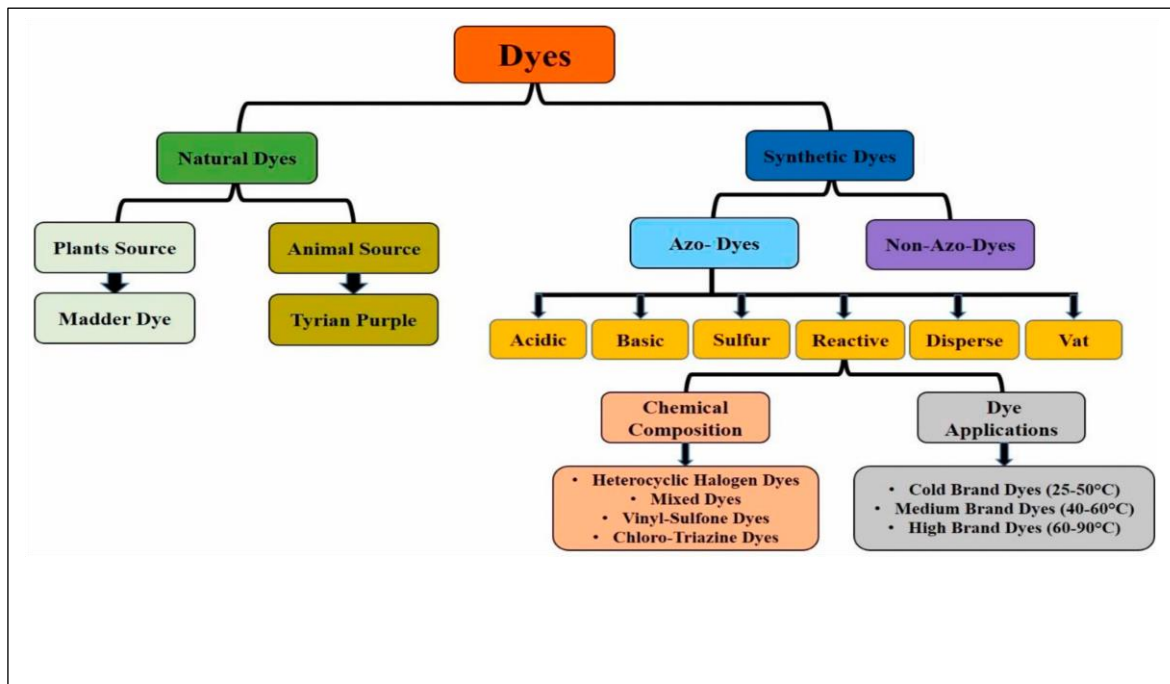
7-1-أصبغ الازو Azo dyes

إنها الفئة الأكثر دراسة من الأصباغ العضوية التجارية نظراً لاستخدامها الواسع (تمثل 70% من الأصباغ المستخدمة في صناعة النسيج وتستخدم أيضاً على نطاق واسع في الصناعات الغذائية ومستحضرات التجميل والأدوية) وسميتها العالية تحتوي على ذرتين من النيتروجين مرتبطة برابطة مزدوجة ومجموعتين وظيفيتين، R و R'. صيغتها العامة هي R - N = N - R ، حيث يتم ربط ذرة نيتروجين بمجموعة

عطرية (R) ، بينما ترتبط الأخرى بمجموعة عطرية مستبدلة (R'). قد يكون ارتباط رابطة الأزو موجودًا مرة واحدة (أصبغ أحادية) أو مرتين (أصبغ ديازو) أو ثلاث مرات (أصبغ تريازو) يتم الحصول عليها بشكل نموذجي عن طريق ديازوتيزيشن لأمين عطري أولي متبوعًا بالاقتران بواحد أو أكثر من النوكليوفيلات الغنية بالإلكترون ، مثل الأمينو والهيدروكسي. بشكل عام ، يتم تمثيل التركيب الكيميائي لصبغة azo بواسطة العمود الفقري ، ومجموعات auxochrome ، ومجموعات chromophoric ، ومجموعات solubilizing. يتم تحديد لون صبغة azo بواسطة روابط azo و chromophores و auxochromes المرتبطة بها يمكن تصنيفها بشكل أكبر إلى الأصباغ الحمضية ، الأساسية ، الكبريتية ، التفاعلية ، المشتتة والحاوية.(26)

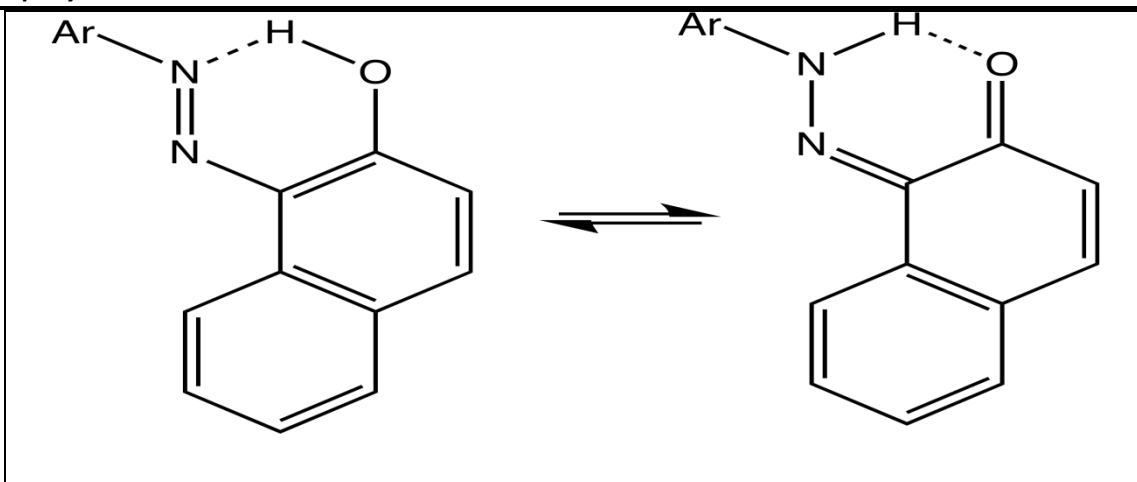
تستخدم صبغات الأزو المضافة للأغذية في الصناعات الغذائية والدوائية منذ سنوات عديدة لأنها تزيد من جودة المواد الغذائية وتحافظ على مظهرها وتغذي مصادرها الغذائية. على وجه الخصوص ، يمكن أن تسبب الكميات الكبيرة من صبغة الأزو آثارًا جانبية مختلفة مثل اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD) ، وصعوبة التعلم ، واضطراب الذاكرة. تستعرض هذه الورقة المعارف والتقدم البحثي المتعلق بسمية العديد من أصباغ الأزو في مناطق الدماغ الفرعية. يمكن الاطلاع على ملخص لقائمة أصباغ AZO بخصائصها المطبقة في صناعة الأغذية في الشكل 1 والجدول 1. يمثل الشكل 1 والجدول 1 قائمة أصباغ AZO الشائعة المستخدمة في صناعة الأغذية مع خصائصها ورموزها (باذن من موقع chemblink (18)) ، الصبغة الكيميائية ، التركيب (باذن من موقع ChemSrc (19)) ، اللون ، الذوبان ، الوزن الجزيئي (جم / مول) ، المدخول اليومي المقبول (ADI) (مجم / كجم من وزن الجسم / يوم) (باذن من هيئة سلامة الأغذية الأوروبية (EFSA)(27).)

وجدت الأصباغ الاصطناعية تطبيقات واسعة في صناعات النسيج والجلود والورق والحبرومع ذلك ، فإن ما يقرب من 10٪ من الأصباغ تُهدر أثناء التصنيع والمعالجة ويتم إطلاقها لاحقًا في البيئة. علاوة على ذلك ، فإن نسبة من الأصباغ لا يمكن أن ترتبط ارتباطًا وثيقًا بمواد الركيزة ويتم تصريفها إلى المسطحات المائية كمواد ملوثة أثناء استخدامها. لطالما كانت معالجة مياه الصرف الصناعي ، وخاصة مياه الصرف المحتوية على صبغة ، موضوع بحث ساخن. كما هو معروف ، هناك أنواع كثيرة من الملوثات في مياه الصرف الصحي. لذلك ، يعد التخفيف الانتقائي أو تدهور المكونات السامة اتجاهًا مهمًا للغاية في عملية معالجة مياه الصرف الصحي ، والتي يمكن أن تحقق إزالة محكمة للملوثات ذات التركيز العالي والسمية العالية وتوفر معالجة دقيقة للمعالجة البيئية الفعالة.(28)

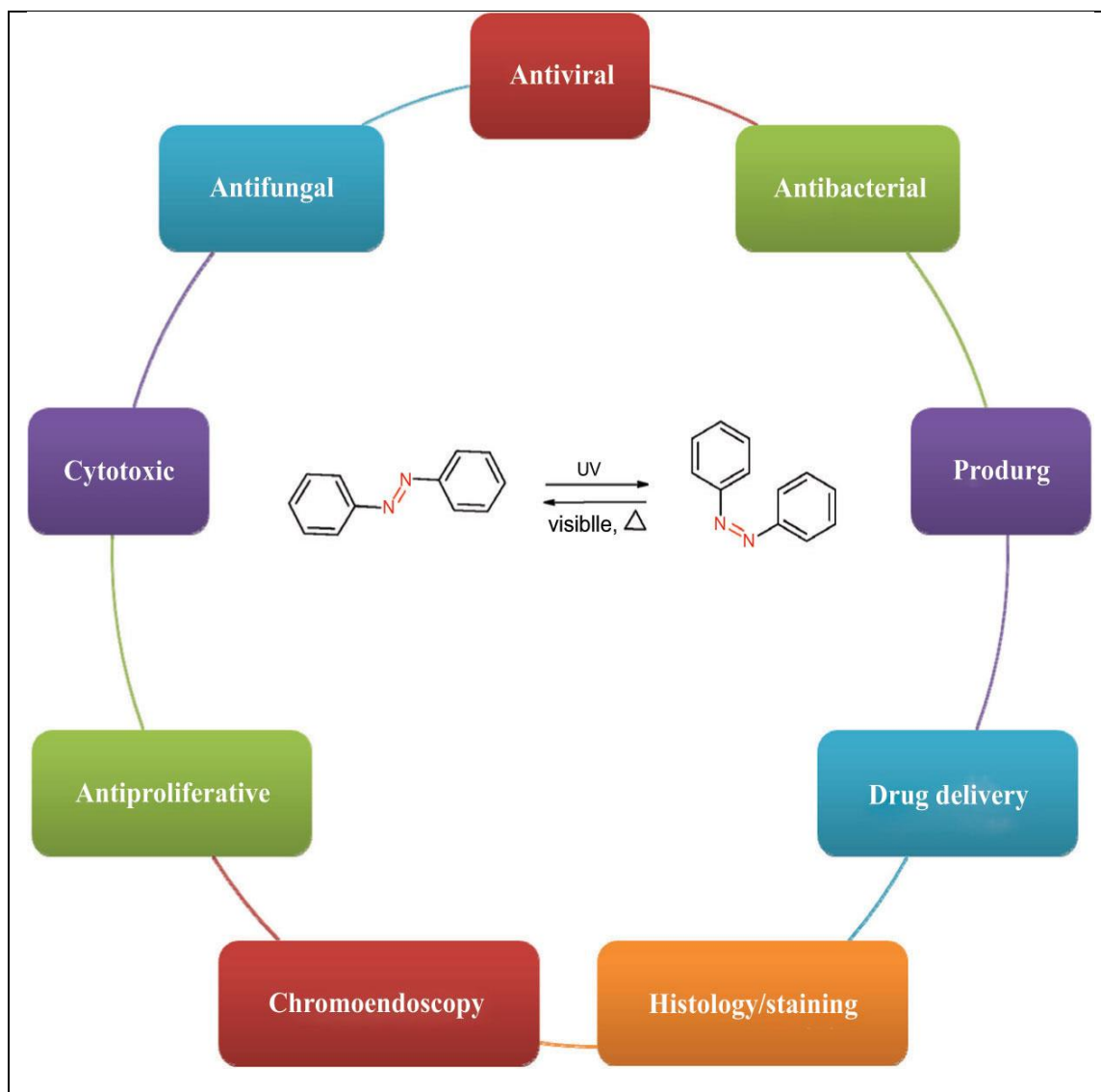


يوضح تسلسل اصباغ الازو

مخطط (2-1)



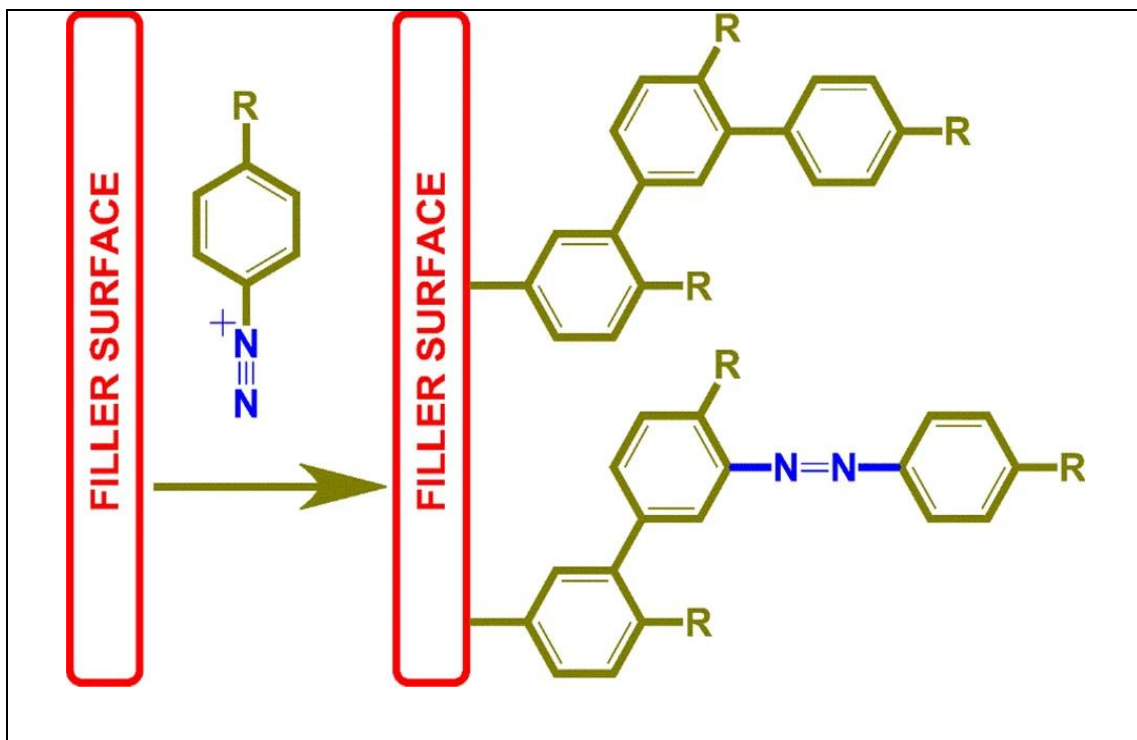
معادلة (3-1) توضح تحضير اصباغ الازو



الشكل التالي (2-1) يوضح تفاعل مركب الازو بواسطة الاشعة فوق البنفسجية والمرئية وبتأثير درجة الحرارة

8-1- أملاح الديازونيوم

يمكن استخدام هذه العملية مع المعادن القابلة للتأكسد: يتم دائمًا ضبط إمكانات الاختزال سالبة على إمكانات الدائرة المفتوحة للمعدن وبالتالي منع أي أكسدة للركيزة المعدنية أثناء تفاعل التطعيم. تم الإبلاغ عن آلية التشكيل الكهربائي للأملاح الديازونيوم. (29) تعتبر أملاح الديازونيوم من أكثر المركبات تنوعًا في الكيمياء العضوية وتستخدم على نطاق واسع في العديد من التفاعلات يسمح استخدام هذه الأملاح بإدخال مركبات مجموعات مثل: OH ، الهالوجينات ، H،CN ، إلخ. الخاصية التي تقيد استخدام أملاح الديازونيوم البسيطة (diazonium chlorides) هو عدم استقرارها وطبيعتها المتفجرة ، مما يؤثر على عدم القدرة على تخزينها وكانت أول مركبات الديازونيوم المستقرة نسبيًا هي الديازونيوم رباعي فلوروبورات وسداسي فلورو فوسفات. ومع ذلك ، فهي غالبًا ما تكون ضعيفة الذوبان في الماء. (30)



الشكل (3-1) يوضح معادلة املاح الديازونيوم



الشكل (4-1) التركيبي لملح الديازونيوم

تستخدم أملاح الديازونيوم (DASS) على نطاق واسع ككواشف في تفاعلات عضوية مختلفة تم استخدام الاستبدال الكهروفيولي لـ DASS لتحضير أصباغ وأصبغ مختلفة من خلال تفاعلات اقتران azo يمكن لمجموعات الديازونيوم تنشيط النواة العطرية من خلال تأثير سحب الإلكترون الاقتراني القوي ، والذي يمكن بعد ذلك مهاجمته بواسطة الكواشف النووية. في السنوات الأخيرة ، تم التحقيق بشكل مكثف في تفاعلات أملاح الديازونيوم مع الأنابيب النانوية الكربونية والجرافيت والمعادن وغيرها تم استخدام أملاح الديازونيوم في تقنيات الصور والطباعة الحجرية الدقيقة من خلال استغلال تفاعلات التحلل الضوئي والاقتران لتثبيت البروتين ، تم تحضير المواد الحاملة القائمة على البوليسترين من خلال النترات والاختزال لإدخال مجموعات أمينية عطرية على الأسطح. يتم تنشيط الدعامة التي تحتوي على المجموعات الأمينية العطرية من خلال الديازوتيزيشن ، والتي يمكن أن تشكل روابط أزو مع الفينول (التيروزين) والإيميدازول (إل-هيسيتيدين) ومجموعات أخرى من البروتينات على الرغم من أن تفاعلات DAS مع الأسطح المختلفة قد تم استكشافها على نطاق واسع ، على حد علمنا ، لم يتم الإبلاغ عن أي دراسة منهجية تتعلق بوظيفة البوليمر DAS كمادة لاصقة بوليمرية لتثبيت الإنزيم.⁽³¹⁾

قام الباحثان **Paula Ruiz-Castillo and Stephen L. Buchwald**⁽³²⁾ بوضع تطبيقات تفاعلات الأزوتة و الاقتران المتقاطع C - N المحفزة بالبلاديوم حيث أصبحت تفاعلات الأزوتة والاقتران المتبادل المحفزة بال PD والتي تشكل روابط C-N طرقاً مفيدة لتكوين الأليلين ومشتقات الأليلين ، وهي فئة مهمة من المركبات خلال البحث الكيميائي. كان العامل الرئيسي في اعتماد هذه الأساليب على نطاق واسع هو التطوير المستمر لمحفزات موثوقة ومتعددة الاستخدامات تعمل في ظل ظروف تشغيلية بسيطة وسهلة الاستخدام. تقدم هذه المراجعة نظرة عامة على تفاعلات N-arylation المحفزة Pd الموجودة في كل من البحوث الكيميائية الأساسية والتطبيقية من عام 2008 إلى الوقت الحاضر. تم وصف أمثلة مختارة لتفاعلات الأزوتة و الاقتران المتبادل بين تسع فئات من شركاء الاقتران المعتمد على النيروجين و (الزائفة) هاليدات أريل لتكوين الدورات غير المتجانسة ، والمركبات ذات الصلة طبيًا ، والمنتجات الطبيعية ، والمواد العضوية ، والمحفزات.

وإيضاً طور الباحثان كل من **Akira Suzuki and Yasunori Yamamoto**⁽³³⁾ بوضع تفاعلات الأزوتة والاقتران المتقاطع ل Organoboranes: طريقة سهلة لربط C-C حيث يوفر تفاعل الأزوتة والاقتران المتقاطع المحفز بالبلاديوم بين أنواع مختلفة من مركبات البورون العضوي ومختلف الهاليدات العضوية أو ثلاثية الطبقات في وجود القاعدة منهجية قوية وعامة لتشكيل روابط كربون-كربون. مركبات Csp² - B (مثل مشتقات aryl- و alkenylboron-1) ومركبات Csp³ - B (مركبات alkylboron) تتواجد بسهولة مع مركبات كهربائية عضوية لإعطاء المنتجات المقترنة انتقائياً في غلات عالية. في الآونة الأخيرة ، لوحظ أيضاً أن مركبات Csp - B (مشتقات 1-alkynylboron) تتفاعل مع المركبات الكهربائية العضوية لإنتاج منتجات متقاربة متوقعة. تمت مناقشة نظرة عامة على بعض تفاعلات الأزوتة والاقتران

وجد الباحثان **Tamao Kohei & Norio Miyaura**⁽³⁴⁾ في تفاعلات الأزوتة الاقتران المتصالبة للكواشف المعدنية العضوية مع المركبات الكهربائية العضوية هو وجود محفزات معدنية ، ولا سيما معقدات النيكل والبلاديوم ، هي الطريقة المفضلة لمجموعة واسعة من C-C ، C-H ، C-N ، C-O ، C-S ، C-P ، أو عملية تشكيل الرابطة C-M. توفر هذه التفاعلات ، التي يمكن الوصول إليها الآن باستخدام مجموعة متنوعة من الكواشف المعدنية العضوية والمركبات الكهربائية ، فئة مشتركة من التحولات التركيبية ، والتي يشار إليها عادةً باسم "تفاعلات الأزوتة و الاقتران المتقاطعة"

وقد اكتشف الباحث **Norio Miyaura**⁽³⁵⁾ بوجود تفاعل أزوتة و اقتران المتقاطعة لمركبات البورون العضوي عبر التحويل بمساعدة القاعدة إلى مجموعات البلاديوم (II حتى وقت قريب ، كان استخدام الأحماض البورونيك العضوي محدوداً في التخليق العضوي بسبب تفاعلها المنخفض مع التفاعلات الأيونية. خلال العقدين الماضيين ؛ ومع ذلك ، فقد أصبح من الواضح بشكل متزايد أنها كواشف قيمة قادرة على الخضوع للعديد من تكوينات روابط الكربون والكربون في التوليفات العضوية. في عام 1979 ، تم العثور على تكوين رابطة كربون-كربون محفز ، عن طريق التحويل بين مركبات البورون العضوي وهاليدات البلاديوم (II) ، في ود قاعدة. في عام 1979 ، وجد أن تفاعل الأزوتة و الاقتران المتقاطع لمركبات البورون العضوي مع الهاليدات العضوية يستمر في وجود قاعدة. لقد ثبت أن البروتوكول هو أسلوب عام تماماً لمجموعة واسعة من تكوين رابطة الكربون والكربون الانتقائي باستخدام مركبات 1-alkenyl- و aryl- و alkyl- و allyl- و benzyl- و 1-alkynylboron.

وقد بدأ تطوير التفاعل من قبل الباحث ومجموعته **Chia-Yu Huang**⁽³⁶⁾ أصبح تفاعل الاقتران المتبادل بين سندات C-H استراتيجية أساسية في الكيمياء العضوية التركيبية. مع تزايد أهميتها في الكيمياء الخضراء ، والاقتصاد الذري ، والاقتصاد التدريجي ، فقد ارتفع تطورها بسرعة كبيرة خلال العشرين عامًا الماضية ، مع تعميم مصطلح "اقتران متعدد الهيدروجين (CDC)" وتقدم من قبل مجموعة Li وآخرين إلى وصف تكوينات روابط Y-Z المباشرة من روابط Y-H و Z-H تحت ظروف مؤكسدة. من بين جميع أنواع تفاعلات CDC ، تعتبر تكوينات الرابطة C-C ذات أهمية قصوى في بناء التعقيد الجزيئي ، لكن تصنيفها حالياً لا يزال مشوشاً بسبب تنوع واسع ، مما يؤدي إلى عرض متكرر في مواضيع منفصلة. في هذا المنظور ، يتم تقديم تصنيف معاصر عبر استراتيجيات تنشيط C - H هنا ، والذي يمكن أن يكون حيويًا لتصميمات CDC المستقبلية. من خلال هذا التصنيف والمناقشة المستند إلى الآلية ، نتمنى أن تساعد هذه المراجعة المصغرة المزيد من الكيميائيين التخليقيين على اكتساب نظرة ثاقبة على تصميم تفاعلات CDC وإلهام المزيد من الأفكار حول هذا الموضوع.

بدأ الباحث **Gregory C. Fu** بتطوير⁽³⁷⁾ طرق متعددة الاستخدامات لتفاعلات الأزوتة والاقتران المحفزة بالبلاديوم لمركبات أريل الكهربائية من خلال استخدام P (t-Bu) و 3 PCy₃ كروابط حيث تعمل تفاعلات أزوتة و اقتران الأريل المحفزة بالمعادن مع المواد المعدنية

العضوية والأوليفينات كأدوات فعالة بشكل غير عادي لتشكيل روابط كربون-كربون جديدة بحلول عام 1998 ، طور الباحثون محفزات حققت تفاعلات يوديد أريل ، وبروميديات ، وثلاثي الفلات ومع ذلك لا يزال هناك العديد من التحديات الجديدة بالملاحظة من بينها أدوات توصيل يوديد أريل ، وبروميديات ، وثلاثي الطبقات في ظروف معتدلة (في درجة حرارة الغرفة ، على سبيل المثال) ، ووصلات شركاء التفاعل المعوق ، ووصلات كلوريدات أريل رخيصة الثمن. يسلط هذا الحساب الضوء على بعض التقدم الذي تم إحرازه في مختبرنا على مدار العقد الماضي إلى حد كبير من خلال الاختيار المناسب للرابط في تحقيق هذه الأهداف التركيبية على وجه الخصوص لقد أثبتنا أن البلاديوم بالاقتران مع ثلاثي فوسفين ثلاثي ضخمة ينجز مجموعة واسعة من عمليات الاقتران ، بما في ذلك تفاعلات Suzuki و Negishi و Stille و Heck تم تطبيق هذه الأساليب في مجموعة واسعة من الإعدادات مثل تخليق المنتجات الطبيعية وعلوم المواد والكيمياء العضوية الحيوية.

بدأ الباحثان **Timothy J. Barker and Elizabeth R. Jarvo**⁽³⁸⁾ بدراسة N-Dialkyl-N-chloroamines، هي مصدر فعال للنيتروجين الكهربي للاقتران المحفز بالنيكل مع كواشف diarylzinc. تتفاعل مجموعة متنوعة من N-chloroamines وكذلك الكواشف التي تحتوي على الزنك العضوي بسلاسة تحت ظروف التفاعل. يتم وصف إجراء من وعاء واحد يتغلب على الحاجة لعزل N-كلورو أمينات.

بدأ الباحثان **Wei Zhu a and Dawei Ma**⁽³⁹⁾ بدراسة تخليق أزيد أريل وأزيدات الفينيل عبر تفاعلات اقتران محفزة بالبرولين محفزة تفاعل اقتران أريل هاليدات أو يوديد فينيل مع أزيد الصوديوم تحت تحفيز CuI / L-برولين يعمل عند درجة حرارة منخفضة نسبياً لتوفير أزيد أريل أو أزيدات الفينيل في غلات جيدة إلى ممتازة.

بدأ الباحث ومجموعته **Pablo Hervés**⁽⁴⁰⁾ بدراسة الجسيمات النانوية المدعومة Pd لتفاعلات اقتران بذرتي الكربون والكربون لقد قاموا على تقديم لمحة عامة عن المحفزات المتاحة لتفاعلات اقتران بين ذرتي الكربون والكربون على أساس الجسيمات النانوية المدعومة من البلاديوم (Pd) (NPs). نبدأ هذا المنظور بمقدمة موجزة حول تفاعلات الاقتران المتقاطع والآثار الميكانيكية لاستخدام Pd NPs كمحفز ، أي التحفيز غير المتجانس مقابل الحفاز المتجانس ، ثم نلخص بعضاً من أكثر المحفزات تنوعاً Pd التي تدعمها كدالة لطبيعتها. تم تصنيف المحفزات المدعومة في دعامة غير عضوية وعضوية ومختلطة. أخيراً ، نحدد وجهات النظر لتطوير محفزات جديدة مدعومة من Pd.

بدأ الباحثان **Corinne Gosmini, Aurélien Moncomble**⁽⁴¹⁾ بدراسة تفاعلات اقتران متقاطعة محفزة بالكوبالت لهاليدات أريل تفاعلات تشكيل رابطة الكربون والكربون المحفزة بالكوبالت هي فئة لا غنى عنها من التفاعلات في التخليق العضوي. يمكن أن يحل هذا المحفز الاقتصادي والجذاب بيئياً ، في بعض الحالات ، محل أنظمة البلاديوم الحفازة عالية التأسيس والباهظة الثمن والنيكل السام التي هيمنت على المجال لسنوات عديدة. تتسامح البروتوكولات المحفزة بالكوبالت مع مجموعات وظيفية مختلفة وتقدم نطاقاً واسعاً من التفاعل. علاوة على ذلك ، من السهل جداً تنفيذ هذه التفاعلات الفعالة بدون روابط معقدة في ظل ظروف متنوعة. تهدف هذه المراجعة إلى إلقاء الضوء على حقيقة أن تفاعلات الاقتران المتصالب المحفزة بالكوبالت توفر بديلاً ممتازاً للمحفزات المعتادة. علاوة على ذلك ، تكون هذه المنهجيات متفوقة في بعض الأحيان ، خاصة بالنسبة للتفاعلات التي تتضمن هاليدات الألكيل.

وقد طور الباحثان **Salim A. Mohammed and Haseeb Y. S. Zebary**⁽⁴²⁾ التقدير الطيفي للسلفادايازين باستخدام تفاعل الأزوتة والاقتران - تطبيقات في المستحضرات الصيدلانية تم تطوير طريقة طيفية بسيطة وسريعة وحساسة لتقدير السلفادايازين في بعض المستحضرات الصيدلانية تعتمد الطريقة على أزوتة السلفادايازين بواسطة نترت الصوديوم وحامض الهيدروكلوريك ثم اقترانه مع الكاشف γ-حامض الريسورسلك (6,2-ثنائي هيدروكسي حامض البنزويك) في وسط قاعدي من هيدروكسيد الصوديوم لتكوين صبغة آزوية ذات لون اصفر، مستقرة وذائبة في الماء لها أعلى امتصاص عند الطول الموجي 458 نانومتر وكان حدود قانون بير ضمن مدى التركيز 300 - 10 مايكروغرام من السلفادايازين في حجم نهائي 25 مل (أي 0.4 - 12 جزء / مليون وقيمة معامل التقدير 0.9998 وقيمة معامل الامتصاص المولاري 4.38 × 10⁴ لتر. مول⁻¹ سم⁻¹ والخطأ النسبي بين 0.1 و 0.64% والانحراف القياسي النسبي من 0.27 ± إلى 1.21 ± % اعتماداً على مستوى التركيز للسلفادايازين مما يدل على أن الطريقة تمتاز بدقة ومضبوطية عاليتين، وقد تمت دراسة بعض المذيبات العضوية ولم تؤثر على صفات الصبغة المتكونة وأن نسبة التفاعل بين السلفادايازين و γ-حامض الريسورسلك هي 2 : 1، وقد طبقت الطريقة بنجاح لتقدير السلفادايازين في مراهم معالجة حروق الجلد وفي الأقراص الدوائية.

وجد الباحثان **Zakariyya, Rawa A**⁽⁴³⁾ التقدير الطيفي الميزالازين بطريقة اقتران الدياتوتيزي مع الريسورسينول يتضمن البحث طريقة طيفية بسيطة لتقدير الميزالازين [5-أمينو حامض الساليسيلك، (ASA-5)] في الوسط المائي بطريقة الأزوتة والاقتران. تعتمد الطريقة على مفاعلة الميزالازين مع زيادة من النترت في وسط حامضي لتكوين ملح الدياتونيوم المقابل وإزالة النترت الفائض باستخدام حامض السلفاميك، ثم يتم اقتران الميزالازين المؤزوت مع الكاشف ريسورسينول في وسط قاعدي ليعطي صبغة آزوية ذات لون برتقالي مستقرة وذائبة في الماء وتعطي أعلى شدة امتصاص عند الطول الموجي 471 نانومتر. كانت حدود قانون بير في مدى التركيز من 10 إلى 300 مايكروغرام ميزالازين في حجم نهائي 25 مللتر أي 0.4-12 جزء / مليون وكانت الامتصاصية المولارية للصبغة الناتجة 2.9480 × 10⁴ لتر. مول⁻¹ سم⁻¹ ودلالة ساندل للحساسية 0.0051 مايكروغرام. سم⁻². الخطأ النسبي من 0.96- إلى 0.23- % والانحراف القياسي النسبي من 1.05 ± إلى 0.37 ± % اعتماداً على مستوى التركيز و تم تطبيق الطريقة بنجاح في تقدير الميزالازين في مستحضر دوائي (الكبسول).

1-3- دراسة ظروف التفاعل المثلى:

تمت دراسة مختلف الظروف بالصفات الضوئية لنتاج الصبغة المتكونة من الاقتران وكما يأتي:

3-1-1- دراسة نوع الحامض:

يعد الحامض من مكونات التفاعل الاساسية الذي يؤدي الى تكوين ملح الدايازونيوم تم اجرائها لدراسة نوع الحامض الافضل لأزوتة المركبات الدوائية وتم قياس الامتصاص للمحاليل مقابل المحاليل الصورية(بلانك) الحامض الافضل للازوتة والاقتران هو حامض الهيدروكلوريك

3-1-2- تأثير كمية النترت والزمن:

يتم دراسة تأثير كمية النترت والزمن في صبغة الآزو الناتجة حيث تتأثر كمية نترت الصوديوم والزمن على التفاعل وتعطي اكثر قيمة امتصاص لاصباغ الآزو .

3-2-3- تأثير كمية ونوع القاعدة

تؤثر كميات مختلفة من قواعد قوية وضعيفة على شدة لون الصبغة الناتجة وبالتالي يصبح تأثيرها كبيرا على الامتصاص الضوئي.

3-2-4- دراسة تأثير الكميات

ان دراسة تأثير الكميات المختلفة ككاشف اقتران على تكوين صبغة الآزو هي الاكثر ملاءمة لاعطاء قيمة امتصاص عالية للصبغة وتم الاعتماد عليها في التجارب الكيميائية و تأثير كمية الكاشف على الامتصاص تكون هي الاعلى.

3-2-5- تأثير درجة الحرارة

لدرجة الحرارة تأثير كبير على تفاعل الديازة حيث وجد ان التفاعل عند درجة الحرارة المطلوبة يعطي اقصى كثافة للون.

3-2-6- استقرارية التفاعل

تأثير الوقت على صبغة الآزو الملونة في الظروف التجريبية الفضلى وعند قياس الامتصاصية على فترات زمنية مختلفة مع تغير تسلسل اضافة محاليل الكواشف توضح ان الامتصاصية وصلت الى القيمة القصوى بعد السماح لمحلول خليط التفاعل بالمزج لمدة معينة وظل الامتصاص بحد اقصى وثباتها لمدة معينة على الاقل عند درجة حرارة الغرفة.

3-2-7- تأثير الوقت عند خلط الكواشف مع هيدروكسيد الصوديوم

دراسة تأثير الوقت عندما يتم مزج حجم معين من الكواشف بتركيز معينة مع احجام اخرى من هيدروكسيد الصوديوم في قنينة حجمية و اضافتها الى خليط التفاعل المحضر من بقية المحاليل في ظل ظروف تجريبية مثالية وقياس الامتصاص في فترات زمنية مختلفة .

الاستنتاجات والتوصيات

اولا- الاستنتاجات:

يجب الحصول على مركب دوائي جيد وفعال وخال من الشوائب واستخدام مواد اولية خالية من الشوائب واستخدام عوامل مساعدة ومحفزة للتفاعلات الكيميائية والحصول على نتائج بنسبة عالية وجيدة للمركبات الصيدلانية او المنتجات الصيدلانية والدوائية للاستخدام بشكل جيد للكائن الحي.

ثانيا- التوصيات:

يجب اختيار مادة اولية خالية من الشوائب واستخدام عوامل مساعدة جيدة وذو ذات قيمة اقل والتفاعلات تكون بشكل مستمر للازوتة والاقتران والحصول على مركبات دوائية وممتازة بشكل جيد لحياة الكائن الحي.

1. Craig DQ, Reading M. Thermal Analysis of Pharmaceuticals. 1st Ed. CRC Press. 2006; 53.
2. Ahmed AA. Development and Validation of Advanced Analytical Techniques for The Determination of Some Drugs in Pharmaceutical Mixtures or in The Presence of Their Degradation Products. Theses. Cairo University. Egypt. 2018;6
3. Watson DG. Pharmaceutical Analysis E-Book: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists. 4th Ed. Elsevier Health Sciences. 2015;1-44.
4. Adamovics JA. Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals. 2nd Ed. Routledge. 2017; 1.
5. Bajaj S, Singla D, Sakhujia N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. J, Appl Pharm Sci. 2012 Oct 3; 2 (1): 29-38.
6. Bajaj S, Singh S. Methods for Stability Testing of Pharmaceuticals. 2nd Ed .Humana Press.2018 Mar 24 ; 53 .

7. Aulton ME, Taylor KM, Editors. *Aulton's Pharmaceuticals E-Book: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th Ed. Elsevier Health Sciences. 2017 Aug 26; 836 .
8. Skoog , DA and West, DM . *Fundamentals of Analytical Chemistry* . 4th Ed , Saunders College Publishing Company . 1982 ; 478 - 86 .
9. Gorog S. *Ultraviolet-Visible Spectrophotometry in Pharmaceutical Analysis*. 1st Ed .CRC Press. 2018 Jan 10; 1.
10. Adams MJ. *Chemometrics In Analytical Spectroscopy* .2nd Ed. R, Soc, Chem. 2007 Oct 31.; 155.
11. Pedersen O. *Pharmaceutical Chemical Analysis: Methods for Identification and Limit Tests*. 1st Ed. CRC Press. 2006 Jan 13: 9.
12. Saakov VS, Drapkin VZ, Krivchenko AI, Rozengart EV, Bogachev YV and Knyazev MN. *Derivative Spectrophotometry and Electron Spin Resonance (ESR) Spectroscopy for Ecological and Biological Questions*. 1st Ed. Springer Science & Business Media; 2012 Oct 5 ; 6.
13. Adamovics JA. *Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals*. 2nd Ed. Routledge; 2017 Sep 29; 227.
14. Chamberlain J. *The Analysis of Drugs in Biological Fluids*. 2nd Ed. CRC Press; 2018 Feb 6; 77.
15. Adams MJ. *Chemometrics in Analytical Spectroscopy*. 2nd Ed. R, Soc, Chem.; 2007 Oct 31; 7.
16. Ruiz-Castillo P, Buchwald SL. Applications of palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions. *Chemical reviews*. 2016 Oct 12;116(19):12564-649.
17. Suzuki A, Yamamoto Y. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy method for C
18. M. H. M. AL-Neimi, (2005), "A comparative study on the factors affecting on stability constants values of some azo imines phenolic dyes", Ph.D. Thesis, Mosul University, P .98-99.
19. Brown JQ, Vishwanath K, Palmer GM, Ramanujam N. Advances in quantitative UV–visible spectroscopy for clinical and pre-clinical application in cancer. *Current opinion in biotechnology*. 2009 Feb 1;20(1):119-31.
20. Ratzler C, Küpper J, Spangenberg D, Schmitt M. The structure of phenol in the S1-state determined by high resolution UV-spectroscopy. *Chemical Physics*. 2002 Oct 1;283(1-2):153-69.
21. Lange R, Balny C. UV-visible derivative spectroscopy under high pressure. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2002 Mar 25;1595(1-2):80-93.
22. Vaiano V, De Marco I. Removal of Azo Dyes from Wastewater through Heterogeneous Photocatalysis and Supercritical Water Oxidation. *Separations*. 2023 Mar 27;10(4):230.
23. Kamali M, Fazlpour F, Karimi F, Rezaee A, Sadri F, Hosseini SF. A Review of Cytotoxic Effects of Azo Dyes on Brain-subregion. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*. 2023 Apr 30;10(2).
24. Wang Z, Mei Y, Ling J, Yang M, Li Y. Phthalimide based new photocatalysts featured with highly selective photodegradation of azo-dyes and good photocatalytic activity in both homogeneous and heterogeneous systems. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2023 Feb 1;435:114346.
25. K. H. Saunders & R. L. Allen, (1985), "Aromatic diazo compounds", 3rd Edn., Edward Arnold ,London, P.4.
26. S. Sigga and J. G. Hanna, (1979), "Quantative organic analysis via functional groups", 14th Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York.
27. H. Zollinger, (1961), "Azo and Diazo Chemistry" , Inter science publisher, New York.
28. R. A. A. Zakaria, (2003), "Spectrophotometric determination of benzocaine and salbutamol using diazotization coupling method application to some drug preparations", M.Sc. Thesis, Mosul University
29. Adenier A, Barré N, Cabet-Deliry E, Chaussé A, Griveau S, Mercier F, Pinson J, Vautrin-Ul C. Study of the spontaneous formation of organic layers on carbon and metal surfaces from diazonium salts. *Surface Science*. 2006 Nov 1;600(21):4801-12.

30. Sandomierski M, Voelkel A. Diazonium modification of inorganic and organic fillers for the design of robust composites: a review. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*. 2021 Jan;31:1-21.
31. Li X, Wang X, Ye G, Xia W, Wang X. Polystyrene-based diazonium salt as adhesive: A new approach for enzyme immobilization on polymeric supports. *Polymer*. 2010 Feb 15;51(4):860-7.
32. Ruiz-Castillo P, Buchwald SL. Applications of palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions. *Chemical reviews*. 2016 Oct 12;116(19):12564-649.
33. Suzuki A, Yamamoto Y. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy method for C–C bonding. *Chemistry letters*. 2011 Sep 5;40(9):894-901.
34. Kohei T, Miyaura N. Introduction to cross-coupling reactions. *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*. 2002 Jan 21:1-9.
35. Miyaura N. Cross-coupling reaction of organoboron compounds via base-assisted transmetalation to palladium (II) complexes. *Journal of organometallic chemistry*. 2002 Jul 1;653(1-2):54-7.
36. Huang CY, Kang H, Li J, Li CJ. En route to intermolecular cross-dehydrogenative coupling reactions. *The Journal of Organic Chemistry*. 2019 Aug 23;84(20):12705-21.
37. Fu GC. The development of versatile methods for palladium-catalyzed coupling reactions of aryl electrophiles through the use of P (t-Bu) 3 and PCy3 as ligands. *Accounts of chemical research*. 2008 Nov 18;41(11):1555-64.
38. Barker TJ, Jarvo ER. Umpolung amination: nickel-catalyzed coupling reactions of N, N-dialkyl-N-chloroamines with diorganozinc reagents. *Journal of the American Chemical Society*. 2009 Nov 4;131(43):15598-9.
39. Zhu W, Ma D. Synthesis of aryl azides and vinyl azides via proline-promoted CuI-catalyzed coupling reactions. *Chemical communications*. 2004(7):888-9.
40. Taladriz-Blanco P, Hervés P, Pérez-Juste J. Supported Pd nanoparticles for carbon–carbon coupling reactions. *Topics in Catalysis*. 2013 Sep;56:1154-70.
41. Gosmini C, Moncomble A. Cobalt-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl Halides. *Israel Journal of Chemistry*. 2010 Dec;50(5-6):568-76.
42. علي محمد, سالم, الزيباري, حسيب. التقدير الطبي للسلفادايازين باستخدام تفاعل الازوتة والافتران – تطبيقات في .73-61 : (11)24 ;2013 مجلة علوم الرافدين, doi: 10.33899/rjs2013.80282.
43. Zakariyya, Rawa A.. Spectrophotometric determination of mesalazine by diazotisation-coupling method with resorcinol /. Mosul, Iraq ::University of Mosul, College of Science,,2009.